

SÍNDROME DE RETT

RELATO DE 7 CASOS

ISAC BRUCK* — SÉRGIO A. ANTONIUK** — DUILTON DE PAOLA***
TELMA YUMI ARAKI**** — LUZILMA T. FLENIK****

RESUMO — Os autores observaram, no período de agosto-1978 a outubro-1988, 7 meninas com síndrome de Rett, cujo diagnóstico foi feito entre as idades de 2 e 10 anos, sendo seguidas por período médio de 5 anos e 9 meses. O início da regressão do desenvolvimento psicomotor ocorreu entre 5 e 24 meses. Microcefalia adquirida estava presente em 6 casos e hiperventilação, em 3. As convulsões tônico-clônicas generalizadas foram as mais frequentes (6 pacientes) e tiveram início entre 1 e 7 anos de idade, a maioria medicada com carbamazepina. O EEG mostrou-se: lento difuso em 4 pacientes; com atividade irritativa em 5; normal em 1. As alterações no EEG, embora não específicas podem auxiliar no diagnóstico. A etiologia da síndrome permanece ainda desconhecida, sendo discutidos os papéis de possíveis causas genéticas e de neuro-transmissores.

Rett's syndrome: report of 7 cases.

SUMMARY — The authors report the clinical and laboratory findings of seven girls with the diagnosis of Rett syndrome seen at the clinic from August 1978 to October 1988. The patient's age varied from two to ten years and they were followed up for 5 years and 9 months in average. The development milestone started to deteriorate between five and twenty-four months. Acquired microcephaly was present in six patients and three cases had hyperventilation. Generalized tonic-clonic seizures were the most frequent type of seizures (6 patients) beginning between one and seven years and effectively controlled with carbamazepine. The EEG's abnormal findings were spike discharges (5 patients) and paroxysmal high-amplitude theta activity (4 patients). The remaining laboratory tests were unremarkable. The pathogenesis of Rett syndrome has not been determined. The clinical evaluation is intended to contribute to the knowledge of that rather uncommon disease.

Em 1966, em Viena, Andreas Rett descreveu desordem neurológica progressiva em 22 meninas com regressão do desenvolvimento psicomotor (DPM) após 6 a 18 meses de vida, caracterizada por demência, comportamento autista, ataxia, apraxia, microcefalia adquirida, movimentos estereotipados das mãos, convulsões¹. Hagberg et al., em 1983, descreveram a síndrome de Rett numa série de 35 pacientes suecas, portuguesas e francesas⁵. Em 1987, Rosemberg et al. publicaram os 5 primeiros casos diagnosticados no Brasil¹⁰. Atualmente, a síndrome de Rett é considerada tão comum como a fenilcetonúria¹². Uma vez que a etiopatogenia da doença permanece ainda desconhecida e os exames laboratoriais não são específicos, o quadro clínico ainda é o determinante para o diagnóstico, sendo o acompanhamento pelo eletrencefalograma (EEG) método útil no acompanhamento da evolução da síndrome de Rett.

Identificamos 7 pacientes com síndrome de Rett, relatadas neste trabalho.

Trabalho realizado no Setor de Neuropediatria do Departamento de Pediatria (DP) do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná (UFPR): * Professor Assistente do DP; ** Mestre em Pediatria do DP; *** Médico Responsável pelo Setor de Métodos Neurológicos do Hospital de Clínicas da UFPR; **** Médica Residente do DP.

PACIENTES E MÉTODOS

No ambulatório de Neuropediatria do Hospital de Clínicas da UFPR foram acompanhadas 7 meninas com diagnóstico de síndrome de Rett de agosto-1978 a outubro-1988, seguidas por período mínimo de 18 meses e máximo de 10 anos, sendo o período médio de seguimento 5 anos e 9 meses. O diagnóstico de síndrome de Rett foi baseado nos critérios clínicos fundamentais¹¹: (a) DPM normal durante os primeiros 6 a 18 meses, sem intercorrências no período pré-natal e perinatal; (b) estabilização do DPM após 7 a 18 meses, seguido por rápida deteriorização do estado mental, resultando demência e características autistas; (c) perímetro cefálico normal ao nascimento que, posteriormente, evoluiu para microcefalia entre as idades de 5 meses e 4 anos; (d) perda das habilidades manuais com movimentos estereotipados; (e) apraxia e ataxia de tronco e marcha. Critérios que complementam o diagnóstico incluem¹¹: (a) convulsão; (b) espasticidade; (c) déficit pômbero-estatural, que ocorre na evolução; (d) hiperventilação; (e) alteração no EEG, caracterizada por ritmo de base lento com surtos intermitentes rítmicos de ondas lentas de 3 a 5 Hz, com ou sem atividade irritativa. O estágio clínico foi identificado de acordo com critérios propostos por Hagberg e Witt-Engerstrom⁶ (Tabela 1).

| | |
|--------------------------|--|
| Estágio I: | Estagnação precoce |
| Início: 6-18 meses | parada do DPM |
| Duração: meses | desinteresse pelo meio |
| | desaceleração do crescimento do crânio |
| | hipotonia |
| Estágio II: | Rapidamente destrutivo |
| Início: 1-3 anos | regressão do DPM |
| Duração: semanas a meses | perda habilidade das mãos |
| | estereotipias das mãos |
| | manifestações autísticas |
| | apraxia / ataxia |
| | convulsões |
| | respiração irregular |
| Estágio III: | Pseudo-estacionário |
| Início: 2-10 anos | retardo mental |
| Duração: meses a anos | ataxia de tronco |
| | convulsões |
| | estereotipias típicas nas mãos |
| | hiperventilação |
| Estágio IV: | Deteriorização motora tardia |
| Início: > 10 anos | para ou tetraparesia |
| Duração: anos | escoliose - alteração trófica dos pés |
| | melhora do contato |
| | redução da frequência das convulsões |

Tabela 1 — Estadiamento clínico, segundo Hagberg e Witt-Engerstrom (1985).

RESULTADOS

Os pacientes tiveram DPM normal até 5 a 24 meses de vida, quando ocorreu a estagnação do desenvolvimento e subsequente processo de regressão mental e motora. Todos apresentavam movimentos estereotipados das mãos (tipo lavar, torcer, levar a mão à boca). Microcefalia adquirida estava presente em 6 pacientes e episódios de hiperventilação em três. Os principais dados clínicos de cada paciente constam da tabela 2.

Crises convulsivas de frequências variáveis ocorreram em todos os pacientes, com início entre 1 e 7 anos de idade, sendo mais frequentes as crises tônico-clônicas (6 pacientes). Foram medicados com carbamazepina (3 pacientes), carbamazepina e fenobarbital (2 pacientes) e carbamazepina e fenitoína (1 paciente). O EEG mostrou-se: lento difuso, em 4 pacientes; com atividade irritativa, em 5; normal, em 1 (Tabela 3).

Os exames laboratoriais (dosagem de ácido láctico, gasometria arterial, sorologias para doenças crônicas intra-útero, transaminases e «screening» urinário) foram normais, exceto em dois pacientes: a paciente 6 apresentou elevação (52mg/dl) da dosagem de ácido láctico (normal=15mg/dl); paciente 3, alcalose respiratória. A tomografia computadorizada de crânio, realizada em todas as pacientes, foi normal exceto na paciente 5, que apresentou discreta dilatação de ventrículos laterais. Nenhum paciente apresentava história familiar de doença semelhante.

| Caso | Idade diagn | Idade início regrDPM | Movs est | Autismo | Hipervent | Ataxia | Microcef | Déf p-e | Est clín | Tono |
|------|-------------|----------------------|----------|---------|-----------|--------|----------|---------|----------|----------|
| 1 | 9 | 12 | + | + | + | + | + | - | IV | hiper |
| 2 | 7 | 24 | + | + | + | - | + | + | II | hipo |
| 3 | 10 | 8 | + | + | + | - | - | + | IV | variável |
| 4 | 8 | 12 | + | + | - | - | + | ? | III | variável |
| 5 | 9 | 12 | + | + | - | - | + | ? | III | hiper |
| 6 | 10 | 10 | + | + | - | + | + | ? | III | hipo |
| 7 | 2 | 5 | + | + | - | + | + | + | II | hipo |

Tabela 2 — Dados individuais dos 7 pacientes com síndrome de Rett: idade do diagnóstico, em anos (Idade diagn); idade do início da regressão do desenvolvimento psicomotor, em meses (Idade início regrDPM); movimentos estereotipados (Movs est); autismo, hiperventilação (Hipervent); ataxia, microcefalia adquirida (Microcef); déficit pondero-estatural (Déf p-e) estágio clínico segundo tabela 1 (Est clín); e tono (hiper, hipertonia; hipo, hipotonia). Presença (+), ausência (-), avaliação inconclusiva ou não avaliada (?).

| Caso | Idade início | Crise tipo | Tratamento | EEG |
|------|--------------|------------|------------|-------------------------------------|
| 1 | 1 | TCG | CBZ + FNB | lento difuso / atividade irritativa |
| 2 | 2 | PG | CBZ | lento difuso / atividade irritativa |
| 3 | 2 | TCG | CBZ + FNB | atividade irritativa |
| 4 | 7 | TCG | CBZ | lento difuso |
| 5 | 2 | TCG | CBZ | normal |
| 6 | 6 | TCG | CBZ + FNT | lento difuso / atividade irritativa |
| 7 | 1 | TCG | — | atividade irritativa |

Tabela 3 — Dados sobre as convulsões nos pacientes com síndrome de Rett: idade de início das convulsões, em anos (Idade início); tipo de crises (TCG, tônico-clônica generalizada; PG, parcial com generalização); tratamento (CBZ, carbamazepina; FNB, fenobarbital FNT, fenitoína) e características do EEG.

COMENTÁRIOS

Nossos pacientes apresentaram a sequência de sintomas característicos da síndrome de Rett (autismo, demência, ataxia e perda do uso das mãos) como descrito por Hagberg et al.⁵. O autismo, na síndrome de Rett, manifesta-se por perda do contato visual, distúrbio ou perda da fala e resposta inadequada frente a pessoas e objetos¹. Distúrbios vasomotores confirmados por termografia, descritos por Naidu et al.⁷, não foram encontrados nos pacientes deste estudo. Nenhum teste laboratorial é específico para o diagnóstico da síndrome de Rett. Ácido láctico elevado foi observado em apenas uma paciente; seu valor é discutível, frente aos dados da literatura.

Haas e Rice encontraram elevação de ácido láctico em todas as 6 pacientes por eles estudadas⁴. Nomura et al.⁸ dosaram o ácido láctico em 5 pacientes, estando os valores encontrados dentro dos limites normais.

Crises convulsivas generalizadas foram as mais frequentes em nossos pacientes, dado este concordante à literatura^{5,9,12}. Isoladamente, o EEG não tem valor diagnóstico; os achados no EEG destas pacientes são similares àqueles encontrados em outras encefalopatias, não havendo traçado específico para a síndrome de Rett. Entretanto observa-se progressiva deterioração no EEG, caracterizada pela lentificação da atividade, perda das características do sono normal, aparecimento de atividade irritativa multifocal seguida de atividade generalizada tipo ponta-onda lenta. O EEG pode ser útil na identificação da variação e subgrupos nos pacientes com síndrome de Rett, bem como na complementação do exame clínico^{2,3,12} (Fig. 1).

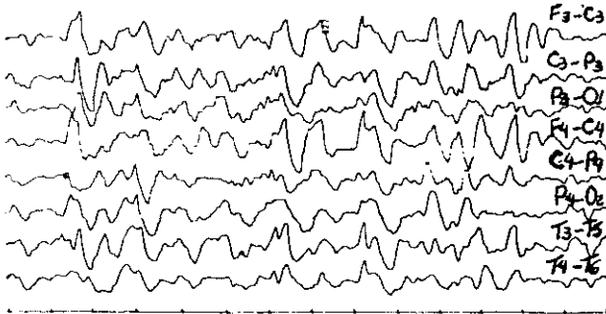


Fig. 1 — EEG do paciente 2, evidenciando surtos de ondas lentas de elevada amplitude, generalizadas e, por vezes, semiperiódicas.

A etiologia da síndrome de Rett permanece ainda desconhecida. A ocorrência exclusivamente em meninas com somente um caso familiar descrito na literatura (duas meias irmãs afetadas, nascidas da mesma mãe), sugere mutação dominante no cromossoma X⁹. Estão em acompanhamento em nosso ambulatório irmãs gêmeas com quadro clínico compatível a síndrome de Rett.

REFERÊNCIAS

1. All-Mateen M, Philippart M, Shields D — Rett syndrome: a commonly overlooked progressive encephalopathy in girls. *Am J Child* 140:761, 1986.
2. Bruck I, Antoniuk SA, Paola D, Araki TY — Características clínicas e eletroencefalográficas na síndrome de Rett: descrição de 5 casos. *Arq Neuro-Psiquiat* 46(supl):165, 1988.
3. Glaze DG, Frost JD, Zoghbi HY — Rett's syndrome: correlation of electroencephalographic characteristics with clinical staging. *Arch Neurol* 44:1053, 1987.
4. Haas RH, Rice M — Is Rett's syndrome a disorder of carbohydrate metabolism? Hyperpyruvicidemia and treatment by ketogenic diet (abstr). *Ann Neurol* 18:418, 1985.
5. Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O — A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann Neurol* 14:471, 1983.
6. Hagberg B, Witt-Engerstrom F — Rett syndrome: criteria for inclusion and exclusion. *Brain Dev* 7:372, 1985.
7. Naidu S, Chatterjer S, Murphy M, Vematsu S, Philippart M, Moser H — Rett syndrome: new observations. *Brain Dev* 9:525, 1987.
8. Nomura Y, Sezawa M, Hasegawa M — Rett syndrome: clinical studies and pathophysiological considerations. *Brain Dev* 6:475, 1984.
9. Philippart M — Clinical recognition of Rett syndrome. *Am J Gen Med* 24:111, 1986.
10. Rosemberg S, Arita F, Campos C, Coimbra R, Posodres R, Ellovitch S, Geus S — Syndrome de Rett: análise dos primeiros 5 casos diagnosticados no Brasil. *Arq Neuro-Psiquiat* 45:143, 1987.
11. Trevathan E, Moser H — Diagnostic criteria for Rett syndrome. *Ann Neurol* 23:425, 1988.
12. Verma NP, Cheda RL, Nigro MA, Hart ZH — Eletroencefalographic findings in Rett syndrome. *Eletroenceph Clin Neurophysiol* 64:394, 1986.