

## SÍNDROME DE RETT

ANÁLISE DOS PRIMEIROS CINCO CASOS DIAGNOSTICADOS NO BRASIL

*S. ROSEMBERG \**

*F. ARITA \*\**

*C. CAMPOS \*\**

*R. COIMBRA \*\*\**

*R. POSADAS \*\*\**

*S. ELLOVITCH \*\*\**

*S. GERES \*\*\**

A história da caracterização desta nova entidade clínica hoje conhecida como síndrome de Rett (SR) é uma das mais apaixonantes e espantosas aventuras ocorridas nos últimos decênios nos meios neuropediátricos e geneticistas. Poucas doenças recentemente reconhecidas foram objeto de tantas publicações em tão curto espaço de tempo. Dois simpósios internacionais foram a ela dedicados. Duas revistas especializadas na área neuropediátrica e genética<sup>1,2</sup>, abriram o espaço de um volume inteiro dedicado ao recebimento de comunicações a seu respeito. Uma verdadeira corrida ao reconhecimento da SR se processa hoje em todas as partes do mundo.

Esta doença foi descrita pelo médico vienense Andreas Rett<sup>18</sup> em 1966 e, apesar de receber mais alguns poucos estudos em língua alemã, permaneceu desconhecida até 1983 quando o trabalho colaborativo de Hagberg et al<sup>4</sup>, relatando 35 casos de pacientes provenientes da Suécia, França e Portugal, fez com que a existência desta singular doença se tornasse internacionalmente reconhecida. A partir daí as publicações se sucederam e, por ocasião do Simpósio Internacional sobre a SR ocorrido em Viena em 1984, cerca de 160 casos haviam sido diagnosticados<sup>8</sup> em países europeus<sup>10,11,19</sup>, nos Estados Unidos da América<sup>16</sup> e no Japão<sup>15</sup>. O primeiro caso brasileiro e, talvez, de todo o hemisfério sul, foi por nós recentemente publicado, correspondente à primeira observação do presente trabalho<sup>20</sup>. Hoje, cerca de 600 casos são conhecidos no mundo inteiro<sup>13</sup>, sendo praticamente incompreensível porque uma doença cuja

---

Trabalho realizado no Setor de Neuropediatria do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP) e na Disciplina de Neuropatologia do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP): \* Professor Pleno do Departamento de Pediatria da FCMSCSP, Chefe do Setor de Neuropediatria e Professor Adjunto do Departamento de Patologia da FMUSP, Disciplina de Neuropatologia; \*\* Instrutor do Departamento de Pediatria da FCMSCSP; \*\*\* Médico Residente do Departamento de Pediatria da FCMSCSP. *Agradecimento* — Agradecemos a Srta. Maria Elí P. de Castro pela colaboração na preparação do presente manuscrito.

freqüência parece ser maior do que a fenilcetonúria, levou tanto tempo para ser identificada.

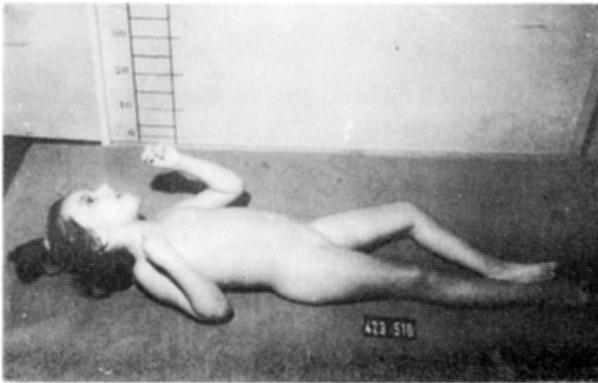
A SR é desordem neurológica progressiva que incide exclusivamente em crianças do sexo feminino sendo basicamente caracterizada pela tríade demência-ataxia-autismo, associada a movimentos estereotipados extremamente característicos, praticamente patognômicos, das mãos. Estas meninas, cujos antecedentes familiares e pessoais são comumente sem particularidades, evoluem de maneira absolutamente normal até os primeiros 6 a 24 meses de vida. Após este intervalo livre variável, de maneira geralmente muito rápida, galopante mesmo, em algumas semanas ou poucos meses, surgem as modificações do contato social, com alheamento progressivo do meio, tornando-se a criança do tipo autista; a linguagem eventualmente adquirida é rapidamente perdida; hipotonia, dificuldades da marcha, ataxia do tronco fazem sua aparição e logo surgem os movimentos estereotipados, praticamente incessantes, perpétuos, das mãos: a criança esfrega uma mão contra a outra com movimentos rotatórios como se as tivesse lavando; freqüentemente bate as palmas diante da face ou as leva juntas à boca; qualquer ato voluntário com as mãos se abole configurando verdadeira apraxia: a criança é incapaz de executar o mais simples gesto de preensão de qualquer objeto ou de usar adequadamente as mãos; outras esterotipias como ranger de dentes geralmente são observadas. Há desaceleração característica do crescimento do crânio que se inicia por volta do final do primeiro ano. Por volta dos três ou quatro anos de vida, o quadro está definido, aparecendo então, na maioria dos casos, por esta época, crises convulsivas generalizadas ou do tipo motoras menores. Estas crises são, sobretudo nos primeiros anos, de difícil controle. Hiperventilação ou distúrbios do ritmo respiratório muitas vezes são descritos como fazendo parte do quadro. A sobrevida é relativamente longa, sendo que numerosas observações dizem respeito a adolescentes ou jovens adultas. Nestas fases, há perda de deambulação, emaciação progressiva e cianose de extremidades, escoliose e retrações tendíneas. O comportamento autista é menos evidente, as crises convulsivas menos freqüentes.

É nosso objetivo relatar 5 observações da SR estudadas em nosso Serviço nos últimos 12 meses e discutir os critérios diagnósticos desta síndrome insuficientemente conhecida em nosso meio

#### OBSERVAÇÕES

*Caso 1* — Esta menina de cor branca nasceu em fevereiro de 1981 de pais sadios e não consanguíneos. Não há história de abortos prévios. O casal teve posteriormente duas outras filhas hoje com 4 e 2 anos e que se desenvolvem bem. A gravidez foi normal e a termo, excetuando-se discreta hemorragia vaginal no seu início. O parto foi normal. O peso de nascimento foi 3150g. Seu desenvolvimento mental foi normal, porém como a criança não se sentava sem apoio aos 9 meses de idade, a mãe pediu ao pediatra que lhe indicasse um neurologista. A criança foi então enviada ao primeiro autor, na clínica particular, em dezembro de 1981. Tratava-se de criança ativa, sorridente, que manipulava os objetos apropriadamente, transferindo-os de uma mão para outra. Era capaz de vocalizar. Ela podia se rolar no leito mas não era capaz de permanecer sentada sem apoio por mais de alguns segundos. Havia discreta hipoto-

nia, axial e apendicular, e ausência de sinais piramidais. O perímetro craniano (PC) era 43 cm. Não foi feito qualquer diagnóstico específico e foi pedido retorno em três meses. Em março de 1982, observou-se mudança dramática no comportamento da paciente: o contato visual era pobre, havia pouco interesse por pessoas e objetos e havia movimentos contínuos estereotipados das mãos. Entretanto, a criança era capaz de apanhar objetos que eram imediatamente levados à boca. Ela podia permanecer sentada sem apoio por um maior tempo. O PC era 43,5cm. Em agosto de 1982, ela encontrava-se quase completamente cortada do meio exterior, o comportamento era autístico, os movimentos estereotipados manuais prosseguiram e ela não mais apanhava objetos. Sentava-se sem apoio mas não permanecia em pé nem andava. O exame neurológico revelou moderada hipotonia. O PC era 44,5cm. Tendo a família se transferido para outro Estado, o contato foi perdido até abril de 1985. Durante esse período a criança foi submetida a fisioterapia sem qualquer sucesso. A partir de junho de 1984, surgiram crises tipo grande mal, tratadas com carbamazepina e clonazepam. O exame, em abril de 1985, na idade de 4 anos, não mostrou quaisquer modificações em seu comportamento. Os mesmos movimentos estereotipados estavam presentes e a criança não era capaz de permanecer em pé ou andar. Sinais piramidais caracterizados por clono dos pés, hiperrreflexia profunda e sinais de Rossolimo e Babinski foram observados. O PC era 47cm. Tomografia computadorizada (TC) de crânio revelou-se normal. Em novembro de 1985, com 4 anos e 7 meses de idade, a criança foi hospitalizada em nosso Serviço para investigação clínica e controle das crises. O exame físico revelou-se normal. A menina apresentava comportamento cortado do meio, evitando o contato com o olhar apesar de, ocasionalmente, fixar os olhos do examinador por alguns breves segundos (Fig. 1). Não demonstrava qualquer resposta emocional apropriada. Movimentos con-



*Fig. 1 — Síndrome de Rett. Caso 1 aos quatro anos e nove meses de idade.*

tínuos e estereotipados das mãos estavam presentes: ela constantemente enrolava uma contra a outra ou batia palmas em frente à face, ou levava ambas as mãos à boca. Ela era incapaz de apanhar objetos ou de executar qualquer movimento coerente com as mãos. Sentava-se sem apoio. Nesta posição, seu tronco era animado por balanço rítmico e por breves abalos mioclônicos. Ela não podia ficar em pé ou andar. Havia moderada hipotonia dos membros inferiores com alguma retração dos tendões de Aquiles. Os reflexos profundos eram muito vivos. Foram elicitados clono dos pés e sinais de Rossolimo e Babinski. O exame fundoscópico revelou-se normal. Não se observou qualquer anormalidade da respiração. O PC era 47cm. Exames laboratoriais — Hemograma, ionograma, cromatografia de amino-ácidos séricos e urinários revela-

ram-se normais. A dosagem de amônia sérica foi de  $111\mu\text{g}\%$  (normal até  $65\mu\text{g}\%$ ). Análise da atividade de enzimas lisossomiais na urina e lágrimas não revelou alterações. Eletrencefalograma (EEG) mostrou complexos difusos de pontas-ondas e ondas lentas de alta amplitude nas áreas posteriores. TC revelou discreta atrofia difusa. Eletromiografia (EMG) e velocidade de condução nervosa foram normais. Estudo ultraestrutural de biópsia conjuntival não revelou anormalidades. Análise cromossômica não foi realizada.

*Caso 2* — Trata-se de menina de 8 anos e 11 meses, filha de pais chineses de Formosa, não consangüíneos. Tem uma irmã com 10 anos, gozando de boa saúde. O parto foi a termo, normal, após gravidez sem intercorrências. O peso de nascimento foi 2400g. Há relato de choro fraco ao nascer, mas não foram necessárias manobras de reanimação, tendo a criança recebido alta com a mãe no terceiro dia. O desenvolvimento psicomotor foi normal até os 20 meses de idade, tendo a criança se sentado aos 6 meses e andando aos 11 meses. Com 12 meses falava algumas palavras. Por volta dos 20 meses, os pais notaram que a criança começou a ficar mais calada, com menor interesse pelo meio. Por esta época começaram a surgir movimentos estereotipados das mãos. Aos 3 anos e 4 meses e meio a família levou a criança aos Estados Unidos e Formosa, sem que qualquer diagnóstico preciso tivesse sido formulado. Em Formosa, o diagnóstico de autismo foi sugerido. A criança começou, a partir desta época, a frequentar escola especializada. Aos 6 anos, passou a apresentar certa dificuldade de marcha, andando nas pontas dos pés e caindo muito. Nesta ocasião, surgiram distúrbios do ritmo respiratório, com episódios diários de hiperventilação. Aos 8 anos e meio, surgiram crises convulsivas generalizadas breves, semanais. A internação, tratava-se de menina quase completamente alheia ao meio, sendo difícil captar sua atenção. Por breves instantes fixava os olhos do examinador e parecia, eventualmente, interessar-se momentaneamente por algum objeto, desligando-se porém rapidamente. As vezes parecia sorrir para o examinador, mas frequentemente apresentava risos imotivados. Não obedecia qualquer ordem simples, não emitia qualquer som articulado. Permanentemente, permanecia mordendo a própria língua protusa num dos cantos da boca, babando e rangendo os dentes. Periodicamente, apresentava movimentos respiratórios amplos e intensos. Quase permanentemente apresentava estereotípias manuais caracterizadas por esfregar os dedos de uma mão contra os dedos da outra e por movimentos mais amplos, como se estivesse lavando as mãos (Fig. 2). Mais raramente, batia palmas diante de seu rosto. Era incapaz de realizar quaisquer movimentos voluntários com as mãos, a não ser se coçar com uma delas. Em apenas uma ocasião, a criança conseguiu executar um movimento voluntário coerente: quando foi-lhe apresentada uma banana, a criança demonstrou grande afeição por ela, tendo-a apanhado, levado-a à boca e após abocanhar um pedaço, jogou-a longe como se tal ato a repugnasse. A marcha era lenta, com base alargada e com desequilíbrio nas mudanças de direção. Na posição sentada, o tronco permanecia curvado para frente, observando-se, às vezes, abalos mioclônicos não muito intensos, de média amplitude, interessando o tronco em segmentos de membros. Os reflexos profundos eram normoativos nos 4 membros e os cutâneo-plantares achavam-se em extensão bilateralmente. O PC foi 48,5cm. Durante sua breve internação, a criança apresentou duas crises convulsivas generalizadas de curta duração. Exames laboratoriais — Hemograma, ionograma, urina I, transaminases (TGO, TGP), amoniemia, líquido cefalorraqueano (LCR), TC, EMG, e exame ultraestrutural de biópsia de conjuntiva revelaram-se sem alterações. O EEG mostrou sofrimento cerebral difuso com predomínio temporal direito.

*Caso 3* — Trata-se de menina de cor parda, de 5 anos e 6 meses de idade. É a sexta filha, terceira de um segundo casamento de casal não consangüíneo. Sua mãe, de um primeiro casamento, teve três filhos: um menino de 13 anos saudável; uma menina morta por afogamento na idade de 3 anos e 7 meses, normal até então; um menino natimorto prematuro. Do segundo casamento, a mãe teve 4 meninas atualmente com 9,6,5 (a paciente) e 3 anos de idade. As outras três crianças são normais. A gestação e o parto foram normais. O peso ao nascimento foi 2570g. A criança nasceu bem, recebendo alta com a mãe. O desenvolvimento neuropsicomotor foi normal até os



*Fig. 2 — Síndrome de Rett. No alto, à esquerda, caso 2 aos oito anos e onze meses de idade. No alto, à direita, caso 3 aos cinco anos e seis meses de idade. Em baixo, à esquerda, caso 4 aos cinco anos e três meses de idade. Em baixo, à direita, caso 5 aos quatro anos e dois meses de idade.*

6 meses de idade, quando a criança se sentava com apoio. Por volta desta época, começou a apresentar sialorréia e a esfregar uma das mãos contra a outra. Aos 8 meses foi levada pela primeira vez a neurologista que, após a realização de RX de crânio e EEG, afirmou que o «cérebro não estava se desenvolvendo bem». A criança fez progressos motores, sentando-se sem apoio aos 14 meses, permanecendo em pé com apoio aos 15 meses e engatinhando aos 19 meses. Nesta época, foi acompanhada em instituição especializada para deficientes neurológicos por um ano. Aos 3 anos e meio podia ficar de pé no berço, porém, a partir de então diminuiu suas atividades motoras, permanecendo preferencialmente deitada no berço. O movimento de esfregar as mãos não se modificou desde o início do quadro. Dois meses antes da internação apresentou alguns episódios de crises tónicas breves generalizadas. A internação, o exame físico revelou tratar-se de criança cujo peso e altura situavam-se abaixo do percentual 2,5. Ao exame neurológico, tratava-se de criança completamente alheia ao meio, cuja atenção era difícil senão impossível de ser captada. Não emitia sons, não obedecia qualquer

ordem simples, não apanhava e não manipulava quaisquer objetos que lhe eram oferecidos. Apresentava perpetuamente movimento de esfregar uma mão contra a outra, como se as tivesse lavando sob a torneira (Fig. 2). Mantinha decúbito dorsal praticamente obrigatório, não conseguindo sentar-se ativamente. Colocada nesta posição, permanecia de modo instável, desequilibrando-se, sendo obrigada a apoiar-se numa das mãos. Este era, aliás, o único movimento correto realizado com as mãos. Seu tronco era animado, enquanto sentada, por movimentos de balanço e mioclonias que também interessavam o pescoço. Havia apoio plantar, porém a criança não conseguia manter-se em pé sem apoio e não trocava os passos coordenadamente. Não havia diminuição de força muscular. Observava-se moderada hipotonia dos membros, sobretudo dos inferiores. Os reflexos profundos eram globalmente vivos e os cutâneo-plantares tendiam à extensão. Os pares cranianos eram normais e o PC, 46 2/3cm. Exames laboratoriais — Hemograma, LCR, mielograma e exame ultraestrutural de biópsia da conjuntiva se revelaram normais. O EEG mostrou atividade paroxística tipo irritativa, difusa, com predomínio em áreas temporais esquerdas. A TC revelou discreta atrofia cerebral difusa.

*Caso 4* — Esta menina parda, de 5 anos e 3 meses é produto da quinta gestação, sendo seus pais não consanguíneos. A irmã mais velha (primeira gestação) é normal e tem 13 anos de idade; a segundo gestação resultou numa menina natimorta (acidente materno); um menino de 8 anos, normal, é o produto da terceira gestação; uma menina falecida por desidratação na idade de 5 meses foi o resultado da quarta gestação; finalmente, a sexta e última gestação resultou numa criança do sexo masculino, atualmente com 4 anos de idade. O parto, a termo, consecutivo a gestação normal, foi domiciliar e prolongado. O peso néo-natal é desconhecido. Logo nos primeiros dias foi constatada fenda palatina. O desenvolvimento neuropsicomotor foi normal até cerca de 21 meses. Nesta época, a criança foi submetida a cirurgia corretiva, a qual transcorreu normalmente. Daí por diante, os pais não são seguros das datas e da cronologia dos eventos. O certo é que, por volta do fim do segundo ano de vida, a criança foi hospitalizada por duas semanas por pneumopatia e, na época da alta, seu comportamento estava diferente, encontrando-se a criança apática, não se interessando pelo meio e já apresentando movimentos estereotipados das mãos, levando-as constantemente à boca. Rapidamente deixou de ficar em pé ou de andar com apoio. Por volta dos 4 anos começou a apresentar crises tipo grande mal, geralmente noturnas. A entrada, o exame físico não revelava particularidades. O exame neurológico mostrava criança consciente cujo contato com o meio era precário, limitando-se a fixar o examinador por curtos períodos. Quando sua atenção era atirada para algum objeto, podia eventualmente demonstrar algum interesse por ele, mas de maneira fugaz. Em nenhum momento tentou ou chegou a apanhar objetos. Permanecia quase permanentemente alheia ao ambiente, emitindo sons inarticulados. Sentada no leito apresentava, praticamente de modo perpétuo, estereotípias manuais caracterizadas por movimentos de bater uma mão contra a outra, ou de torcê-las como se as estivesse lavando, levando-as constantemente à boca e salivando sobre elas (Fig. 2). Havia constante ranger de dentes. O tronco apresentava oscilação praticamente constante de trás para frente, havendo, às vezes, perda do equilíbrio com queda para trás. Colocada em pé, apresentava bom apoio plantar, não permanecendo porém nesta posição sem o apoio do examinador. Com apoio, apareciam movimentos rápidos oscilatórios do tronco, não conseguindo a criança trocar os passos. A pesquisa de força muscular foi normal. Havia certa espasticidade dos membros inferiores com dificuldade de redução dos tendões de Aquiles. Os reflexos profundos achavam-se exaltados nos 4 membros, sem outros sinais de liberação piramidal. Não havia alterações dos pares cranianos. O PC foi 50cm. Exames complementares — Hemograma, TGO, TGP, LCR, amônia, EMG, TC e exame ultraestrutural da biópsia de conjuntiva revelaram-se normais. O EEG mostrou freqüentes ondas lentas, ondas «sharp», pontas e pontas-ondas em projeção ora num, ora noutro hemisfério, assumindo por vezes caráter difuso.

*Caso 5* — Criança do sexo feminino, com 4 anos e 2 meses de idade, branca, filha de pais não consanguíneos. Possui um irmão de 8 anos, saudável. Não há história de abortos. A gravidez correu sem intercorrência e o parto foi normal a termo. Peso ao nascimento 3150g. A criança teve desenvolvimento neuropsicomotor sem alterações

até o oitavo mês de vida, sorrindo por volta do segundo mês, sustentando a cabeça no terceiro. Por volta do oitavo mês apresentava lalacção, apanhava os objetos, trocava-os de mão, era interessada pelo meio, estava começando a se sentar sem apoio. Nesta época, sucedendo episódio febril rotulado como gripal e que teria durado cerca de 15 dias, os pais notaram rápida e progressiva perda do interesse pelo meio. A criança deixou de manipular os objetos e tornou-se mais hipotônica, sentando e sustentando a cabeça com dificuldades. Segundo os dizeres dos pais «apresentava um olhar triste». Por volta dos 16 meses, a deterioração era notável, tendo a criança começado a apresentar ruídos orais incessantes. Uma avaliação neurológica realizada aos 10 meses foi inconclusiva, tendo na época sido realizados apenas exames radiológicos do crânio e coluna vertebral. A criança foi submetida a tratamento fisioterápico, tendo o quadro permanecido estável apesar de a família notar períodos de melhora e piora. Aos 2 anos e 3 meses, iniciaram-se crises convulsivas generalizadas ou focais que nunca foram bem controladas, passando de semanais a trimestrais. O contato social sempre permaneceu inalterado e aos 2 anos e meio foram observados movimentos incessantes, estereotipados das mãos. Aos 3 anos e meio foi feito o diagnóstico de autismo e por esta época iniciaram-se episódios quinzenais, mas que poderiam se repetir várias vezes ao dia, caracterizados por respiração rápida e profunda, de poucos segundos de duração. Às vezes, estes episódios eram acompanhados de cianose peri-oral e de extremidades. A internação, o exame físico não revelou alterações. Ao exame neurológico, tratava-se de criança consciente, contactando precariamente com o meio, não demonstrando qualquer interesse por pessoas ou objetos, fixando esporádica e fugazmente o examinador ou objetos, chegando mesmo, eventualmente, a segui-los com o olhar por certo espaço de tempo, desinteressando-se logo. A criança não apresentou qualquer atividade manipulatória, limitando-se, às vezes, a coçar-se com uma das mãos. Permanecia em decúbito dorsal obrigatório, com motilidade espontânea pobre, apresentando quase permanentemente movimentos estereotipados de fricção dos dedos de uma mão contra os dedos da outra (Fig. 2). Apresentava ainda, quase incessantemente, movimentos mastigatórios associados a emissão de sons guturais entrecortados e quase rítmicos. Não conseguia sentar-se ativamente. Sustentava mal a cabeça e praticamente não conseguia sentar-se sem apoio: colocada sentada, e achada uma posição de equilíbrio, com as pernas semi-cruzadas, permanecia por vários segundos nesta posição. Neste momento, a cabeça e o tronco apresentavam certa oscilação. Colocada de pé, sustentava-se sobre as pernas, mas com o tronco inclinado para frente, sendo incapaz de trocar os passos. Havia hipotonia axial moderada e os pés assumiam posição em equino, com início de retração dos tendões de Aquiles. Os reflexos profundos achavam-se exaltados nos 4 membros. Não havia clono dos pés, os cutâneo-plantares eram em flexão, mas havia sinal de Rossolimo bilateralmente. Os pares cranianos não apresentavam alterações. O P.C. era 48cm. Exames laboratoriais — Hemograma e LCR se revelaram normais. EEG revelou atividade irritativa multifocal. TC mostrou moderada atrofia cerebral difusa.

#### COMENTÁRIOS

Tendo em vista a ausência de quaisquer marcadores biológicos, o diagnóstico da SR é feito unicamente em bases clínicas. Nossas 5 observações preencham os critérios elaborados por Hagberg et al<sup>5</sup> para o estabelecimento do diagnóstico: 1) sexo feminino; 2) período pré e peri-natal normal; desenvolvimento psicomotor essencialmente normal nos 6 primeiros meses, geralmente nos 12-18 meses de vida; 3) perímetro craniano no nascimento normal; desaceleração do crescimento entre 6 meses e 4 anos; 4) regressão precoce do comportamento social e psicomotor (perda de habilidades adquiridas); desenvolvimento de disfunção da comunicação e sinais de demência; 5) perda da atividade manual entre as idades de 1 e 4 anos; 6) estereotípias manuais tipo "torcer, lavar ou bater" que aparecem entre as idades de 1 e 4 anos; 7) aparecimento de apraxia do andar ou do tronco entre as idades de 1 e 4 anos.

Se nas 4 últimas observações, as crianças apresentaram, no momento do diagnóstico, quadro clínico bem definido, na primeira tivemos oportunidade de conhecer a paciente aos 9 meses de idade, tendo podido então testemunhar a espantosa evolução da doença: em poucos meses a criança evoluiu de um estado praticamente de normalidade neurológica para um quadro tipo autista associado a impressionantes estereotípias manuais. Pudemos também acompanhar, nesta observação, o fenômeno da desaceleração do crescimento do perímetro craniano (Fig. 3). É de se notar que, nos outros casos, o perímetro craniano, no momento do diagnóstico, estava abaixo do terceiro percentil.

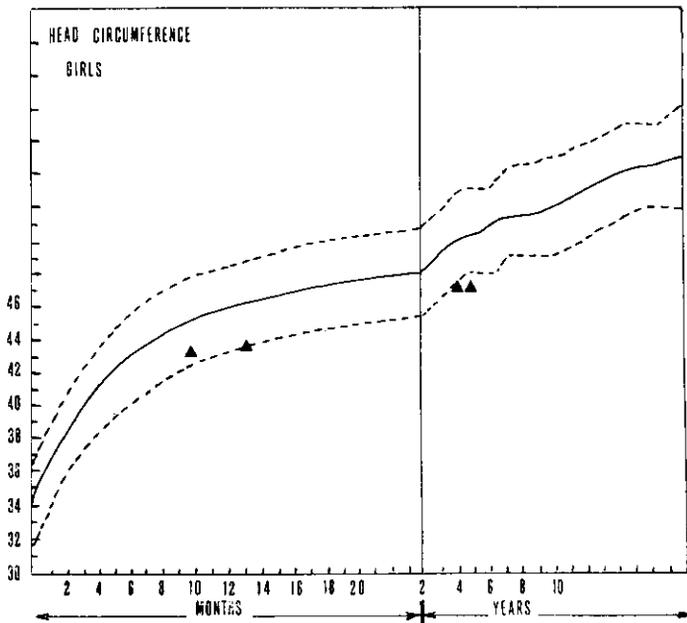


Fig. 3 — Caso 1: curva do crescimento do perímetro craniano. Observe-se a desaceleração do crescimento do crânio.

Em nenhum de nossos casos, observaram-se sintomas ou sinais que, se presentes, excluiriam o diagnóstico de SR, como visceromegalia, anomalias oculares (como retinopatia ou atrofia óptica), microcefalia congênita ou distúrbio adquirido no período perinatal<sup>5</sup>. Vale mencionar ainda a ocorrência de epilepsia na totalidade de nossas pacientes. Tal ocorrência está presente em 75 a 80% dos casos<sup>5</sup>. Em duas de nossas pacientes observamos anomalias do ritmo respiratório, com períodos de hiperpnéia. Este fenômeno é de ocorrência muito freqüente na SR<sup>12,17</sup>.

Hagberg e Witt-Engerström<sup>6</sup> propuseram um sistema de estadiamento da doença em 4 estágios, do início até a adolescência. O estágio I (estágio de estagnação precoce) que ocorre de 6 a 18 meses, é caracterizado por parada

do desenvolvimento, mudanças da comunicação e do contato visual, diminuição do interesse pelo meio, movimentos manuais "ondulatórios" episódicos e inespecíficos, e desaceleração do crescimento do crânio. O estágio II (estágio rapidamente destrutivo) que dura de semanas a meses, ocorre de 1 a 4 anos, sendo caracterizado por deterioração do desenvolvimento, estereotípias "tipo Rett", manifestações autísticas, severa demência, perda da capacidade manipulatória, inabilidade/apraxia/ataxia da motilidade, respiração irregular e crises convulsivas. O estágio III (estágio pseudo-estacionário) que dura anos a fio, caracteriza-se por apraxia do andar e ataxia do tronco proeminente, sintomatologia epiléptica comum, disfunção variável da motricidade grosseira, retardo mental, e início de contato emocional. Finalmente, o estágio IV (estágio da deterioração motora tardia) dura décadas (5-15-25-? anos), caracteriza-se por diminuição da motilidade (cadeira de rodas), sinais de para ou tetraparesia, escoliose, distúrbios tróficos dos pés, caquexia. Ao contrário, há certa melhora do contato e as crises convulsivas são menos problemáticas. Segundo esta proposição, nossas observações 3,4 e 5 estariam no início do estágio III; a observação 2 que concerne a criança de praticamente 9 anos estaria saindo deste para o estágio IV, enquanto, na privilegiada observação 1, acompanhamos a criança do estágio I ao III, no qual se encontra atualmente.

Conforme o esperado, os exames laboratoriais foram normais ou mostraram alterações inespecíficas. Praticamos o exame ultrastrutural da biópsia da conjuntiva em quatro casos, tendo ele sido sempre normal. Não observamos material vacuolar ou inclusões lipídicas presentes em dois casos da literatura<sup>4</sup>. Aliás, tais achados não têm mais sido observados pelos diferentes autores. Em uma das pacientes (caso 1) foi realizada a dosagem de enzimas lisosomiais nas lágrimas e urina, tendo-se revelado normal. Nas três observações em que o exame foi realizado, a amoniemia revelou-se normal em duas (casos 2 e 4) e elevada em uma (caso 1). Este achado inicialmente considerado por Rett como característico de sua síndrome, é inespecífico, sendo ausente ou mostrando resultados variáveis na maioria dos casos.

A etiologia da SR permanece obscura, ignorando-se por completo o porquê de sua exclusividade para o sexo feminino. Poucos casos foram submetidos a exame necroscópico, mostrando este alterações neuropatológicas inespecíficas<sup>7,9</sup>. Alterações de neurotransmissores têm sido ocasionalmente relatadas, sem que resultados tenham sido amplamente confirmados<sup>14</sup>. As análises cromossômicas não permitiram a revelação de qualquer alteração específica<sup>3,21</sup>.

A ocorrência desta síndrome no Brasil e o fato de termos podido, em poucos meses de intervalo, reunir cinco observações, reforçam a impressão de que esta doença é realmente muito freqüente, apresentando distribuição universal.

#### RESUMO

Cinco casos de pacientes com a síndrome de Rett são estudados. Os critérios diagnósticos são discutidos. Estes são os primeiros casos de síndrome de Rett relatados no Brasil. Os autores chamam atenção para o fato de esta entidade parecer ser em nosso país tão freqüente quanto nos EUA, Europa e Japão onde ela tem sido bastante estudada.

## SUMMARY

*Rett syndrome: analysis of the first five cases diagnosed in Brazil.*

Five cases of patients with the Rett syndrome are reported. The criteria for this diagnosis in these cases are discussed. These are the first cases of the Rett syndrome reported in Brazil and the authors call attention to the fact that this syndrome seems to be in our country as frequent as in USA, Europa and Japan where it has been more studied.

## REFERÊNCIAS

1. Amer. J. med. Genet. 24 (suppl. 1): 1-403, 1986.
2. Brain Dev. 7:275-274, 1985.
3. GILLBERG, C.; WAHLSTRÖM, J. & HAGBERG, B. — A «new» chromosome marker common to the Rett syndrome and infantile autism? The frequency of fragile sites at XP22 in 81 children with infantile autism, childhood psychosis and Rett syndrome. Brain Dev. 7:365, 1985.
4. HAGBERG, B.; AICARDI, J.; DIAS, K. & RAMOS, O. — A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girl: Rett syndrome: report of 35 cases. Ann. Neurol. 14:471, 1983.
5. HAGBERG, B.; GOUTIÈRES, F.; HANEFELD, F.; RETT, A. & WILSON, J. — Rett syndrome: criteria for inclusion and exclusion. Brain Dev. 7:372, 1985.
6. HAGBERG, B. & WITT-ENGERSTRÖM, I. — Rett syndrome: a suggested staging system for describing impairment profile with increasing age towards adolescence. Amer. J. med. Genet. 24:47, 1986.
7. HARDING, B.N.; TUDWAY, A.J.C. & WILSON, J. — Neuropathological studies in a child showing some features of the Rett syndrome. Brain Dev. 7:342, 1985.
8. HILLIG, U. — On the genetics of the Rett syndrome. Brain Dev. 7:368, 1985.
9. JELLINGER, K. & SEITELBERGER, F. — Neuropathology of Rett syndrome. Amer. J. med. Genet. 24:259, 1986.
10. KERR, A.M. & STEPHENSON, J.B.P. — Rett's syndrome in the west of Scotland. Brit. med. J. 291:579, 1985.
11. KULZ, J.; POHL, H. & SCHOBER, S. — Contribution regarding the Rett syndrome. Brain Dev. 7:316, 1985.
12. LUGARESI, E.; CIRIGNOTTA, F. & MONTAGNA, P. — Abnormal breathing in the Rett syndrome. Brain Dev. 7:329, 1985.
13. MOSER, H.W. — Preamble to the workshop on Rett syndrome. Amer. J. med. Genet. 24:1, 1986.
14. NOMURA, Y.; SEGAWA, M. & HIGURASHI, M. — Rett syndrome: an early catecholamine and indolamine deficient disorder? Brain Dev. 7:334, 1985.
15. NOMURA, Y.; SEGAWA, M. & HASEGAWA, M. — Rett syndrome: clinical studies and pathophysiological consideration. Brain Dev. 6:475, 1984.
16. PERCY, A.K.; ZOGHBI, H. & RICCARDI, V.M. — Rett syndrome: initial experience with an emerging clinical entity. Brain Dev. 7:300, 1985.
17. POUPLARD, F.; MONY, L.; PINEAU, P.; PASQUIER, Ch. & LAMARRE, J. — Les troubles de la respiration du syndrome de Rett. Communication. 6e Réunion de la Société de Neurologie Infantile. Taormina, 1984.
18. RETT, A. — Über ein cerebral atrophisches Syndrome bei Hyperammonaemie. Wien: Hollinek, 1966.
19. ROLANDO, S. — Rett syndrome: report of eight cases. Brain Dev. 7:290, 1985.
20. ROSEMBERG, S.; ARITA, F.N. & CAMPOS, C. — Case of a Brazilian girl with the Rett syndrome. Brain Dev. (aceito para publicação).
21. WAHLSTRÖM, J. & ANVRET, M. — Chromosome findings in the Rett syndrome and a test of a two-step mutation theory. Amer. J. med. Genet. 24:361, 1986.