

SÍNDROME DE RETT: ARTIGO DE REVISÃO

RETT SYNDROME: REVIEW ARTICLE

Talita de Cassia Batista Pazeto
Ana Clara Portela Hara
Amanda Faria Barrozo
Juliana de Oliveira
Laís Pereira Khoury
Dulcinéia Bastos Duarte
José Salomão Schwartzman

Universidade Presbiteriana Mackenzie

Sobre os autores

Talita de Cassia Batista Pazeto
Pedagoga, Psicopedagoga,
Mestre e Doutoranda em
Distúrbios do Desenvolvimento
da Universidade Presbiteriana
Mackenzie.

Email:
xingu_talita@hotmail.com

Ana Clara Portela Hara
Psicóloga; Coordenadora do
Serviço de Psicologia do
Instituto de Reabilitação Lucy
Montoro. Mestre em Distúrbios
do Desenvolvimento da
Universidade Presbiteriana
Mackenzie.

Amanda Faria Barrozo
Fisioterapeuta; Mestre em
Distúrbios do Desenvolvimento
da Universidade Presbiteriana
Mackenzie.

Juliana de Oliveira
Pedagoga; Mestre em
Distúrbios do Desenvolvimento
da Universidade Presbiteriana
Mackenzie.

Laís Pereira Khoury
Psicóloga; Mestre em
Distúrbios do Desenvolvimento
da Universidade Presbiteriana
Mackenzie.

RESUMO

Esse artigo é uma revisão da literatura sobre a Síndrome de Rett trazendo seus principais autores e influências na área, abordando a questão histórica da doença, sua relação genética, caracterização clínica, formas de intervenção assim como pesquisas atuais. Foram utilizadas as bases de dados Pubmed, Bireme, Scopus e Lilacs, em todos os anos disponíveis. A Síndrome de Rett foi descrita pela primeira vez por Andreas Rett em 1966, tendo seus primeiros cinco casos diagnosticados no Brasil em 1986. Essa síndrome ocorre principalmente em meninas sendo que dentre essas mais de 95% que preenchem os critérios diagnósticos para a SR, tem uma alteração genética identificável no gene methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2) do cromossomo X. Pelos critérios da CID-10, está incluída no F84 sendo classificada como um dos Transtornos Globais do Desenvolvimento e no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais é classificada como um dos 5 Transtornos Invasivos do Desenvolvimento. O DSM-V está propondo uma mudança com o objetivo de retirar a síndrome de Rett do transtorno invasivo do desenvolvimento. Conclui-se que a Síndrome de Rett é uma das causas mais frequentes de deficiência múltipla severa em crianças do sexo feminino. Desta forma, os critérios clínicos constituem a base para o diagnóstico e a avaliação genética do gene MECP2 deve ser realizada nas crianças cujos critérios diagnósticos clínicos sejam preenchidos.

Palavras-chave: Síndrome de Rett, Deficiência Mental, Deficiência Múltipla, Epilepsia, Genética Clínica.

ABSTRACT

This article is a review of the present literature on Rett Syndrome, highlighting its main authors and influences in the area, addressing the historical matter of the disease, its genetic relations, clinical characteristics, forms of intervention, as well as current research. The Pubmed, Bireme, Scopus and Lilacs were reviewed in all available years. The Rett Syndrome was first described by Andreas Rett in 1966, having its first five Brazilian cases diagnosed in 1986. The syndrome occurs mainly in girls, among those, over 95% who meet the diagnostic criteria for RS has an identifiable genetic change in methyl - CpG - binding protein 2 (MECP2) gene on chromosome X. By the criteria of ICD-10, the syndrome is included in F84 and classified as one of the Pervasive Developmental Disorders. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders classifies the disease

Dulcinéia Bastos Duarte
Psicóloga; Mestre em
Distúrbios do Desenvolvimento
da Universidade Presbiteriana
Mackenzie.

José Salomão Schwartzman
Doutor em Neurologia.
Professor Titular do Programa
de Pós-Graduação em
Distúrbios do Desenvolvimento
da Universidade Presbiteriana
Mackenzie e Diretor Científico
da Associação Brasileira de
Síndrome de Rett de São Paulo.
Email: josess@mackenzie.br

as one of five Pervasive Developmental Disorders. The DSM - V is proposing a change in order to remove the Rett Syndrome of pervasive developmental disorder. We conclude that Rett Syndrome is one of the most common causes of severe multiple disabilities in female sex children. Thus, the clinical criteria establishes the basis for the diagnosis, and genetic evaluation of MECP2 gene should be performed in children whose clinical diagnostic criteria are met.

Keywords: Rett Syndrome, Mental Retardation, Multiple Handicap, Epilepsy, Clinical Genetics.

1. SÍNDROME DE RETT

Foi descrita pela primeira vez por Andreas Rett em 1966, pediatra da Universidade de Viena que fez um estudo com 31 meninas que desenvolveram um quadro de regressão mental caracterizado por deterioração neuromotora, características peculiares, e acompanhado por hiperamonemia. O médico realizou a primeira descrição nesse mesmo ano, referindo-se a tal quadro como “Atrofia cerebral associada à hiperamonemia”. Hagbeg et al (1983), publicaram o artigo *A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases*, a partir desse momento a condição anteriormente descrita por Rett passou a ser conhecida e obteve o epônimo de Síndrome de Rett (SR).

Atualmente, admite-se uma prevalência da doença de 1:12.000 a 1:22.000 em todas meninas nascidas vivas (SCHWARTZMAN *et al.*, 2008), representando uma das causas mais frequentes de deficiência mental severa que afeta o sexo feminino (SCHWARTZMAN, 2003).

Em 1986, foram identificados no Brasil os cinco primeiros casos de meninas com SR. Esse fato começou a chamar a atenção para a incidência dessa síndrome no país, estabelecendo uma comparação com EUA, Europa e Japão onde ela estava sendo bastante estudada (ROSEMBERG

et al., 1987). No México o primeiro grupo de casos é descrito em 1989 por Calderón et al.

Até o ano de 1999, o diagnóstico da SR era único e exclusivamente baseado em critérios clínicos, combinado com os critérios de exclusão (HAGBERG, 2002). Entretanto, atualmente mais de 95% das meninas que preenchem os critérios diagnósticos para a SR, tem uma alteração genética identificável no gene methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2) do cromossomo X (SCHWARTZMAN, 2003).

Pelos critérios da CID-10, a SR está incluída no F84 sendo classificada como um dos Transtornos Globais do Desenvolvimento, grupo de transtornos caracterizados por alterações qualitativas das interações sociais recíprocas e modalidades de comunicação e por um repertório de interesses e atividades restrito, estereotipado e repetitivo. Sendo que, estas alterações qualitativas constituem uma característica global do funcionamento do sujeito, em todas as ocasiões (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. CID-10 CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE, 1997). Seguindo a mesma idéia, no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV-TR, 2002), a SR é classificada como um dos 5 Transtornos Invasivos do Desenvolvimento.

Na próxima edição deste manual, provavelmente, a SR não constará neste grupo.

Syndrome Diagnostic Criteria Work Group (1988) ou os propostos pelo DSM-IV-TR (2002) (Quadro 1).

Para o diagnóstico clínico da SR podem ser utilizados os critérios definidos pelo The Rett

Quadro 1: Critérios Diagnósticos e de Suporte para Transtornos de Rett

Critérios Diagnósticos para Transtornos de Rett (F84. 2 – 299.80)
A-Todos os quesitos abaixo:
1-Desenvolvimento pré-natal e perinatal aparentemente normal
2- Desenvolvimento psicomotor aparentemente normal durante os primeiros cinco meses após o nascimento
3-Circunferência craniana normal ao nascer
B-Início de todas as seguintes características após o período de desenvolvimento normal:
1-Desaceleração do crescimento craniano entre os 5 e aos 48 meses de idade
2-Perda de habilidades manuais voluntárias anteriormente adquiridas entre os 5 e 30 meses de idade, com desenvolvimento subsequente de movimentos estereotipados das mãos (por ex. gestos como torcer ou lavar as mãos)
3- Perda do envolvimento social ocorre precocemente no curso do transtorno (embora em geral a interação social se desenvolva posteriormente)
4-Aparecimento de marcha ou movimentos do tronco francamente coordenados
5-Desenvolvimento das linguagens expressiva ou receptiva severamente prejudicada, com severo retardo psicomotor
Critérios de Suporte (não obrigatórios ao diagnóstico)
1-Inregularidades respiratórias como hiperventilação
2-Escoliose progressiva
3-Crises epiléticas
4-Anormalidades diversas ao eletroencefalograma de sono (EEG de sono)
5-Distúrbios vasomotores e tróficos de extremidades (mãos e pés pequenos e frios)
6-Retardo pondero-estatural (baixa estatura e peso subnormal)
7-Ranger de dentes em vigília (briquismo)
8-Padrões de sono anormais (despertar noturno, sonolência diurna)
9-Constipação ou prisão de ventre crônica
10-Distensão do abdome por ingestão de ar
11-Sinais espásticos, rídez e distonias

Fonte: The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group (1988) & DSM-IV-TR (2002)

É fundamental o diagnóstico precoce, ou seja, antes do aparecimento dos sintomas clássicos da síndrome. Nas pacientes que preenchem os critérios diagnósticos, deve-se analisar o DNA, a fim de confirmar se há mutação no gene MECP2 (PERCY, 2008). Schwartzman (2003), ressalta que em função da fase em que se encontra a SR, doenças como encefalopatias não-progressivas, Síndrome de Angelman, Autismo e doenças metabólicas, deverão ser levadas em consideração entre os diagnósticos diferenciais.

Esta revisão da literatura teve como objetivo rever a literatura nacional e estrangeira sobre a síndrome de Rett, bem como o histórico da doença, sua relação genética, a caracterização clínica e possíveis formas de intervenção.

2. MÉTODO

A estratégia de revisão bibliográfica foi realizada no período entre fevereiro e maio de 2011. Para este levantamento foram utilizadas as bases de dados Pubmed, Bireme, Scopus e

Lilacs. Foram pesquisados todos os anos disponíveis. Os termos utilizados na busca foram: síndrome de Rett, deficiência múltipla, deficiência mental, desenvolvimento infantil e epilepsia; em inglês Rett syndrome, mental retardation, multiple handicap e epilepsy. A busca bibliográfica foi realizada em ambos os idiomas, primeiramente o português e em seguida o inglês. E levou-se em consideração a disponibilidade do texto em português, inglês ou espanhol.

3. QUADRO CLÍNICO

O curso e a gravidade da SR é determinada pela localização, tipo e gravidade de sua mutação e inativação do cromossomo X (YOUNG *et al.*, 2011). Os sujeitos com SR apresentam uma ampla e diversificada caracterização clínica.

Todas as características clínicas podem aparecer em diferentes momentos do desenvolvimento do indivíduo com SR. A síndrome evolui em estágios, que foram nomeados por Hagberg & Witt-Engerström (1986) da seguinte forma: estagnação precoce, rapidamente destrutivo, pseudo-estacionário e deterioração motora tardia (SCHWARTZMAN, 2003).

O primeiro estágio inicia-se entre os 6^o e 18^o meses, conhecido como estagnação precoce. Neste período, os bebês podem ser demasiadamente “calmos”, tornando-se difícil para os pais, especialmente aqueles do primeiro filho, perceber alguma anormalidade. Até mesmo entre os profissionais da saúde estes primeiros sinais, podem passar de forma despercebida, visto que muitos desconhecem a SR (PERCY 2008; SCHWARTZMAN, 2003).

De acordo com Hagberg (2002), este estágio quando proposto não apresentava alteração no padrão de desenvolvimento, porém, atualmente é possível encontrar alterações como hipotonia e atraso postural mesmo em fases mais precoces. Além disso, há evidências de que movimentos estereotipados podem também estar presentes precocemente (TEMUDO, 2007). Esse estágio

estende-se por alguns meses caracterizando-se por estagnação do desenvolvimento, desaceleração do perímetro cefálico, reflexo do prejuízo do sistema nervoso central (TEMUDO *et al.*, 2007).

O segundo estágio é o rapidamente destrutivo, surge por volta de 1 a 3 anos de idade, permanecendo por semanas ou meses. Nesta etapa, observa-se uma regressão psicomotora de forma acelerada, o choro surge sem motivos aparentes, acompanhado por irritabilidade crescente e perda da fala adquirida. Nesta fase as irregularidades respiratórias começam a ser observadas (HANGBERG, 2002), assim como epilepsias e distúrbios do sono (MERCADANTE; VAN DER GAAG; SCHWARTZMAN, 2006; PERCY, 2008; HANGBERG, 2002). Durante este período surge um comportamento autista, com perda da interação social e o aparecimento de movimentos estereotipados das mãos (PERCY, 2008; FERNÁNDEZ *et al.*, 2010).

A terceira fase é denominada pseudo-estacionária e ocorre entre 2 e 10 anos de idade. Este estágio pode durar anos e até mesmo décadas. Neste período ocorre uma melhora em alguns dos sinais clínicos, especialmente no que diz respeito ao contato social, surgindo melhora significativa neste aspecto. Entretanto, os distúrbios motores, como ataxia e apraxia permanecem, assim como a espasticidade, escoliose e bruxismo. Nesta fase perda de fôlego, aerofagia, expulsão forçada de ar e sialorréia ocorrem constantemente (HANGBERG, 2002).

Deterioração motora tardia é o quarto e último estágio. Tem início por volta dos 10 anos de idade. Nesta fase existem graves prejuízos motores e deficiência mental grave. Distúrbios nos neurônios motores periféricos estão presentes. Associação de movimentos involuntários atetóicos e coreicos podem também caracterizar o quadro (MERCADANTE; VAN DER GAAG; SCHWARTZMAN, 2006; SCHWARTZMAN,

2003). Neste estágio da SR, geralmente as crianças que caminhavam farão uso de cadeira de rodas, devido comprometimento da marcha (SCHWARTZMAN, 2003).

A fala está sempre muito comprometida e, muitas vezes, totalmente ausente. Algumas crianças chegam a falar, deixando de fazê-lo à medida que a deterioração avança. Poucas adquirem alguns vocábulos isolados (SCHWARTZMAN, 2003).

A maioria das meninas com SR mantém olhares intensos quando querem se comunicar ou desejam expressar algo. Acredita-se que essas meninas tenham desenvolvido um substituto para a perda de comunicação pela fala e do apontar objetos (HAGBERG, 2002). Quanto ao aspecto cognitivo, Amorosino & Scharzaman (2006), realizaram estudo que evidenciou intencionalidade de olhar em meninas com SR. No entanto, embora tivessem faixa etária de 6,4 anos, apresentaram resultados semelhantes a crianças normais com idade entre 2 e 3 anos quanto ao número de acertos. Outro estudo que abordou a temática da comunicação pelo olhar objetivou avaliar se crianças com SR, após serem expostas aos conceitos de cor, forma, tamanho e posição espacial, manifestam o reconhecimento desses conceitos com o olhar, avaliado com equipamento computadorizado de rastreamento ocular. Os autores puderam concluir que, com o método utilizado, as crianças não reconheceram os conceitos avaliados (VELLOSO; ARAÚJO; SCHWARTZMAN, 2009).

Movimentos estereotipados são fortemente sugestivos da SR e geralmente estão associados com o desaparecimento dos movimentos manuais. Estes movimentos contínuos, repetitivos e compulsivos, de origem incerta, acontecem apenas durante a vigília, desaparecendo durante o sono (TEMUDO ET AL, 2007). Indivíduos com SR tendem a manter as mãos ao longo da parte central do corpo realizando movimento estereotipados de "lavar as mãos", balançando as mãos na frente do

rosto, colocando-as na boca e, ocasionalmente, até mesmo mordê-las (VELLOSO; ARAÚJO; SCHWARTZMAN, 2009).

Em pesquisa realizada por Temudo et al. (2007), com base em um estudo observacional, foram descritas as estereotipias que podem estar presentes e sua evolução ao longo da vida de pacientes com SR. Das 83 pacientes com diagnóstico clínico de SR, o movimento das mãos mais frequente que pode ser observado foi o movimento compulsivo de torcer e lavar ambas as mãos. Além disso, foi observado que 97.6% dos pacientes apresentaram mais de uma estereotipia. Outro achado interessante foi que aqueles indivíduos com mutação no gene MECP2 apresentaram mais estereotipias, apresentando uma redução com o passar do tempo.

Algumas meninas com SR, principalmente as mais velhas, periodicamente, têm ataques de gritos violentos, que podem durar muitas horas. Tais gritos de horror são frequentemente suspeitados por parte dos pais e médicos como expressão a presença de dores intensas no corpo (HAGBERG, 2002). Bruxismo, o ranger dos dentes, ocorre em praticamente todas as meninas com SR, mas varia em frequência e intensidade. Pode ser agravado por situações que geram ansiedade, excitação ou stress. Infelizmente, em geral, as medidas tomadas para reduzir o ranger dos dentes não são muito eficazes. Porém, o ponto positivo é que esta característica pode diminuir à medida que o tempo passa, em muitos casos, até desaparecer (PERCY, 2008).

Crises epiléticas são de ocorrência comum, em torno de 75% dos casos (BRUCK et al., 2001). Estas podem assumir várias formas: generalizadas, focais ou de presença atípica (PERCY, 2008). Eventualmente, podem demonstrar grande resistência à medicação antiepilética habitual (SCHWARTZMAN, 2003). Muitos pais detectam alterações em suas filhas, por vezes, confundidas com crises epiléticas (PERCY, 2008). Frequentemente

crises de perda de fôlego, crises hipoxêmicas seguido de episódios de apnéia são diagnosticadas erroneamente como epilepsia, o que pode contribuir para prevalências superestimadas de epilepsia nessas crianças (SCHWARTZMAN, 1990). Deve-se destacar a importância de se diagnosticar corretamente a epilepsia para evitar a medicalização inadequada (PERCY, 2008).

A disfunção respiratória constitui uma sintomatologia característica e relevante na evolução da síndrome, sendo citada desde o estudo precursor de Hagberg (1983). Caracteriza-se, frequentemente por períodos irregulares de intensa hiperventilação interrompidos por contenções respiratórias ou apnéia. Além dessas alterações, algumas meninas com SR desenvolvem aerofagia, que favorece a distensão abdominal (SIDOLI ET AL, 2010). A maioria das pacientes apresenta disfunções respiratórias durante a vigília, apresentando respiração regular durante o sono (PERCY, 2008). Porém, alguns casos esporádicos de apnéia obstrutiva (SOUTHALL, 1988) e apnéia central do sono já foram relatadas na literatura (D'ORSI, 2009). A respiração irregular geralmente começa bem depois de outras características da SR tornarem-se visíveis (PERCY, 2008).

Nas crianças mais jovens há evidências de diminuição da concentração de O₂ tecidual (hipóxia) e sanguíneo (hipoxemia) associado à níveis de CO₂ expirado durante a hiperventilação. Nas pacientes mais velhas os gases encontram-se próximo da normalidade embora possa haver hipoxemia devido à persistência das apnéias (KERR & JULU, 1999). Andaku & Schwartzman (2003), ao realizarem um estudo cujo objetivo foi avaliar o padrão respiratório de 5 pacientes com SR através poligrafia, com o monitoramento do padrão respiratório, oximetria e capnografia, obtiveram como resultados níveis reduzidos de saturação de oxigênio relacionados com a elevada frequência e duração de alterações

respiratórias, principalmente nas apnéias e apnéias com breves esforços respiratórios.

O sono é caracterizado por despertares noturnos, e inquietude e risos espontâneos são frequentes. Como resultado, crianças com SR apresentam sonolência diurna, com cochilos repetitivos durante todo o dia. Respeitar uma rotina é essencial. Meninas com SR devem ser acostumadas a acordar sempre no mesmo horário. As mães podem contribuir com uma adequação do ambiente, como o uso da luz, para prover um ambiente mais propício para o sono ou para o despertar. Se mesmo tomando tais medidas o sono permanecer com muitas interrupções, prejudicando a qualidade de vida da criança, deve-se considerar a possibilidade do uso de medicações (PERCY, 2008).

Estudos têm demonstrado elevada ocorrência de problemas nutricionais e gastrointestinais (SCHWARTZMAN *et al.*, 2008). Em geral, mastigação e deglutição encontram-se deficientes, há uma má coordenação do movimento dos alimentos da orofaringe para hipofaringe e dismotilidade para atravessar o esôfago. Engasgar-se é normal, em especial com fluidos, requerendo o uso de comidas mais pastosas para evitar o risco de broncoaspiração (SCHWARTZMAN *et al.*, 2008). Refluxo gastroesofágico também é comum e pode ser confirmado por estudos e testes de pH do trato gastrintestinal superior e deglutição. A constipação também é um problema significativo, além de refletir motilidade pobre do trato intestinal. Em alguns casos, a retenção de fezes produz um notável aumento no cólon (PERCY, 2008).

Em relação as alterações nutricionais, é comum meninas com SR apresentarem perda de peso (SIDOLI *et al.*, 2010). Porém, já foram descritos casos de meninas com sobrepeso (SCHWARTZMAN *et al.*, 2008). Garantir uma adequada nutrição é primordial. Se a quantidade adequada de calorias não pode ser adquirida por via oral serão necessárias gastrostomia ou gastrojejunostomia. Na presença de refluxo

gastroesofágico essas condutas também podem ser necessárias (PERCY, 2008).

Como mencionado, há um déficit generalizado no desenvolvimento motor de crianças com SR (PERCY, 2008). O primeiro indício é uma desaceleração do perímetro craniano a partir dos três meses de idade. Além disso, é evidente uma diminuição do ganho ponderal (SIDOLI *et al.*, 2010). Outra característica presente é a hipotonia. Porém, com o passar do tempo, pode ocorrer aumento do tônus muscular, rigidez e até espasticidade (PERCY, 2008). O tamanho das mãos e dos pés também encontram-se diminuído, costumando ser menor do que da população geral (SCHULTZ, 1998). Além disso, estes podem apresentar-se frios e ter coloração roxa (HAGBERG, 2002).

Osteopenia é muito comum, especialmente nos indivíduos com alimentação deficiente em calorias e proteínas. Também ocorre em pacientes com a alimentação em quantidade adequada de calorias e proteínas, porém em menor quantidade. Devido à frequência e grau de osteopenia, fraturas são muito comuns. Deve-se considerar a possibilidade de uma fratura quando o indivíduo com SR parar de usar um membro de repente, afinal, estes podem ser incapazes de queixar-se de dor. Por esse fator, por muitas vezes, fraturas não são detectadas (MOTIL *et al.*, 2006).

Com o passar do tempo, alguns sinais clínicos tendem a melhorar, em contra partida, aparecem escoliose grave e atrofia muscular. A curva da escoliose progride mais aceleradamente que na escoliose idiopática, em torno de 14 a 21° em um ano em pequenas séries (SIDOLI *et al.*, 2010). Além dessas características, ataxia (falta de coordenação dos movimentos que podem afetar a força muscular e o equilíbrio) e apraxia (perda da habilidade para executar movimentos e gestos precisos) também são comuns com o progredir da doença (HANGBERG, 2002).

A sobrevida na SR pode ser limitada, sobrevivendo a morte, em geral, em decorrência

de quadro infeccioso ou durante o sono (morte súbita). Outro fator que pode limitar tanto a qualidade de vida como o tempo de sobrevida consiste nos problemas respiratórios crônicos decorrentes de problemas secundários à escoliose, que podem comprometer seriamente a expansão pulmonar (SCHWARTZMAN, 2003). No quadro clínico da SR existem algumas alterações que permitem supor algum tipo de disfunção autonômica (SCHWARTZMAN, 2003). Em estudo realizado, sob este ponto de vista, com meninas com SR foi demonstrado que o tono vagal cardíaco era 65% inferior ao de meninas sem a síndrome. Esses valores são similares aos observados em recém-nascidos normais. Cada uma das meninas com SR apresentou, pelo menos, seis alterações no ritmo respiratório. O tono vagal cardíaco era suprimido no ápice da atividade simpática, tanto durante os períodos de hiperventilação, quanto nos de perda de fôlego, levando a um desequilíbrio com risco de arritmias cardíacas e possivelmente morte súbita (JULU *et al.*, 1997).

Em contraste com o conceito original, segundo a qual a SR era uma doença progressiva neurodegenerativa, evidenciou-se probabilidade de sobrevivência mais longa. As estratégias de intervenção de hoje são muito mais poderosas do que 20 ou 30 anos. Levando esse fator que prevê maior expectativa de vida, muitos pacientes passaram a ter 40 ou mesmo 50 anos, e estima-se que, com uma alimentação adequada e cuidados médicos, a expectativa de vida se estende em todos os pacientes (PERCY, 2008).

Histórico e genética

A identificação de SR em irmãs, a alta taxa de concordância verificada em gêmeas monozigóticas e a discordância em gêmeas dizigóticas apontavam para a existência de determinação genética nesta condição. O fato de a SR ocorrer exclusivamente no sexo feminino, ao menos em sua forma típica, dirigiu as suspeitas para o possível envolvimento do cromossomo X (SCHWARTZMAN *et al.*, 1998).

A grande maioria dos casos de SR é composta de casos isolados dentro de uma família, exceção feita à ocorrência, como citado, em irmãs gêmeas. Como mencionado anteriormente, costumava-se considerar a SR como uma desordem dominante ligada ao cromossomo X, em que cada caso representaria uma mutação fresca, com letalidade no sexo masculino (SCHWARTZMAN, 2003). Foram observados casos nos quais meninos, irmãos de meninas com SR, nasciam com uma doença encefalopática que evoluíam para o óbito precoce. Nessa perspectiva, alguns poucos casos foram descritos, nos quais um fenótipo similar ao da SR foi observado em meninos (TOPÇU ET AL, 1991; COLEMAN 1990). Em geral, constituíam apenas um sugestivo do diagnóstico, com sinais e sintomas presentes de forma bastante atípica e parcial. No Brasil, em 1998, foi descrito o primeiro caso de menino que apresentava fenótipo integral da SR na sua forma típica. Esse menino de dois anos e nove meses de idade, apresentava cariótipo XXY, o que caracterizou, portanto, uma associação entre a SR e a Síndrome de Klinefelter. Tal associação, apresenta uma probabilidade da ordem de uma para dez a 15 milhões de nascimentos (SCHWARTZMAN *et al.*, 1998).

Já mencionado anteriormente, em 1999, a associação entre SR e a mutação no gene MECP2 foi descrita em uma grande proporção de pacientes com diagnóstico clínico de SR confirmando a base genética dessa síndrome (AMIR *et al.*, 1999), e, de fato, comprovando relação com o cromossomo X (VEIGA & TORALLES, 2002). Mais precisamente uma alteração cujo *locus* estava localizado no braço longo do cromossomo X (Xq28) (AMIR *et al.*, 1999). No entanto, a SR é uma condição baseada em critérios clínicos, e pacientes com esta síndrome podem ou não apresentar alterações no gene MECP2. Estudos relatam que mutações nesse gene estão presente em cerca de 73-96% de pacientes com forma clássica da SR (COLVIN *et al.*, 2003). Porém, é possível que portadoras de mutações gênicas no MECP2 não apresentem sintomas da SR, em decorrência de

um padrão de inativação favorável do cromossomo X (LEE; WAN; FRANCKE, 2001).

Recentemente, mutações no gene MECP2 estão sendo reportadas em meninos com um amplo espectro de distúrbios neurológicos, incluindo a SR típica, encefalopatia neonatal e retardo mental inespecífico (KHAJURIA *et al.*, 2011). Sabe-se que, alguns meninos com essas mutações podem apresentar um quadro encefalopático totalmente distinto do quadro clínico clássico da SR no sexo feminino (SCHWARTZMAN, 2003).

Considera-se que a proteína MECP2, codificada pelo gene MECP2, funciona como repressor global de transcrição. Esta proteína tem função de inativar outros genes mediante este mecanismo de repressão da transcrição envolvendo a ligação as regiões CpGmetiladas (AMIR ET AL, 1999). Como essa proteína possui alguns diferentes sítios de ação, acredita-se que as diferentes mutações encontradas no gene seriam responsáveis pelos diferentes fenótipos observados nas pessoas com SR (SHABBAZIAN *et al.*, 2002).

Mais de 200 mutações patogênicas na MECP2 já foram identificadas (BEBBINGTON *et al.*, 2008). Em um estudo combinando casos australianos e internacionais, as mutações no terminal C, mutações no início truncar e deleções grandes foram algumas das mutações descritas (YOUNG *et al.*, 2011). Também foram encontradas diversas e distintas mutações pontuais no gene MECP2 em uma população de 105 pacientes com SR (LIMA *et al.*, 2009). Estes autores realizaram o primeiro estudo com a caracterização molecular de uma grande amostra de pacientes brasileiros com SR. Ao verificar correlação entre genótipo e fenótipo, um resultado interessante encontrado pelos autores foi que pacientes com mutações pontuais são mais propensos a apresentarem a forma clássica e distúrbios respiratórios. Também observaram que pacientes sem mutações pontuais detectadas, apresentaram

início mais precoce da doença (LIMA *et al.*, 2009). Diante dos resultados encontrados, estes autores concluíram que uma vez que SR é um transtorno heterogêneo, o estudo detalhado de pacientes diferentes ajuda a compreender a variabilidade clínica e evolutiva da doença. Uma análise de mutação, por outro lado, permite uma melhor compreensão dos efeitos das mutações nos fenótipos, ampliando o espectro clínico conhecido.

Comorbidades

Já foram relatados na literatura alguns casos de pacientes com SR associado à outra doença (GORDON *et al.*, 1993) (ELLAWAY *et al.*, 2001) (LEONARD *et al.*, 2004) (ZOLL *et al.*, 2004). Em 1993 foi apresentado um paciente com mosaicism no cromossomo 18q (Síndrome de Edwards) que, juntamente com as características desta supressão autossomal, também preenchia os critérios clínicos para a SR (GORDON *et al.*, 1993).

Outro caso também descrito foi o de uma menina com anormalidades múltiplas congênicas e a SR. Esta menina cujo curso clínico foi complicado por anormalidades congênicas do trato respiratório e no sistema gastrointestinal, além de anormalidades neurológicas no período neonatal, aos três anos desenvolveu um fenótipo muito sugestivo de SR, porém não demonstrou desaceleração do crescimento da cabeça e do desenvolvimento da linguagem expressiva. Após exames de sangue, a impressão clínica de SR foi confirmada pela descoberta de mutação no gene MECP2 (ELLAWAY *et al.*, 2001).

Outra associação já relatada foi a síndrome de Down com a SR. O diagnóstico da síndrome de Down foi feito ao nascimento e com oito anos de idade foi dado o diagnóstico adicional de síndrome de Rett. Essa criança, ao nascimento, parecia ser uma criança normal (dentro do contexto da trissomia do cromossomo 21), seguida de regressão com a perda de habilidades manuais e vocalização. Também foram

ocorrendo desenvolvimento de estereotípias das mãos, diminuição do crescimento cefálico, anormalidades respiratórias, constipação, perturbações do sono, bruxismo e distensão abdominal. Diante de todos esses sinais, primeiramente, apenas foi dado diagnóstico clínico, que passou a ser confirmado após confirmação da existência de uma mutação no gene MECP2 (LEONARD *et al.*, 2004).

A literatura reporta também o caso de uma menina com a distrofia neonatal, microcefalia, defeitos cardíacos e traços característicos de embriopatia alcohólica. Mais tarde, ela desenvolveu características da SR, incluindo perda de habilidades motoras adquiridas, redução da capacidade de comunicação, redução da função da mão, hiperventilação e bruxismo. A análise molecular do gene MECP2 revelou mutação neste (ZOLL *et al.*, 2004). Todas essas associações já relatadas destacam a importância de considerar o diagnóstico de SR, mesmo em pacientes que já tenham diagnóstico definitivo de outra doença.

Intervenções na Síndrome de Rett

Existem inúmeras alternativas de intervenção visando melhorar a qualidade de vida de indivíduos com SR. Devido ao comprometimento que a doença trás, existem diversas áreas nas quais podem ser realizadas possíveis intervenções (FERNÁNDEZ *et al.*, 2010). O mesmo autor afirma que medicamento não é muito usado na SR. Ainda não existe nada que cure esta síndrome, portanto, a medicação é utilizada para amenizar os sinais clínicos relacionados as questões respiratórias, gastrointestinais, ginecológicas, entre outras.

Diversos profissionais podem estar envolvidos no suporte ao indivíduo com SR bem como sua família. Médicos são responsáveis pelo diagnóstico clínico diferencial, controle medicamentoso, quando necessário, aportes nutricionais específicos, entre outros. Fonoaudiólogos podem prestar assistência nos processos de mastigação e deglutição, além do

controle e exercícios preparatórios de linguagem. Não existem relatos na literatura da atuação e importância de profissionais da Fonoaudiologia no atendimento a meninas com SR, mas estes profissionais estão cada vez mais presentes na formação de uma equipe necessária para o atendimento dessas pessoas.

A fisioterapia pode ser utilizada para alcançar objetivos como: normalizar o tônus muscular espástico; alongar a musculatura encurtada; fortalecer a musculatura debilitada; prevenir deformidades; retardar a progressão da escoliose; estimular funcionalidade das mãos; reeducar ou estimular a marcha; estimular e direcionar as fases do desenvolvimento normal (SAWICKI, 1994).

Outra intervenção, por vezes necessária, é a cirurgia para correção de escoliose, com o objetivo de minimizar problemas respiratórios. A literatura reporta que além destes benefícios, cuidadores de meninas com SR relatam melhoras em outras condições, com uma maior facilidade nas atividades de vestir, alimentar e higienização. Há uma melhora também na locomoção e transferência da criança, considerando-se como colocar ou tirar a criança da cadeira de rodas. Por mais que seja uma cirurgia delicada e com riscos é comum ser realizada, pois melhora a qualidade de vida desses sujeitos (SIDOLI et al., 2010).

Uma terapia bastante utilizada é a Musicoterapia. Este tipo de terapêutica tem sido foco de estudos na literatura devido o grande interesse e prazer que meninas com SR apresentam ao realizar as atividades que envolvem áreas musicais, questões de ritmo, som, batidas, entre outros (FERNÁNDEZ et al., 2010). Outro tipo de intervenção que também está sendo realizada é a hidroterapia (CASTRO et al., 2004). Vale ressaltar que, a eficácia e aceitação dessas terapias são diferentes entre os indivíduos. Deve ser levado em consideração atividades que realmente sejam prazerosas ou que realmente tragam benefícios para cada pessoa. Nesta revisão não foi encontrado na

literatura estudos com intervenções da psicologia. Porém, os autores consideram os profissionais da psicologia fundamentais neste contexto de intervenções. Estes podem estar envolvidos no suporte emocional aos pais, além de criar novos canais de comunicação com os pacientes.

Todas essas intervenções anteriormente mencionadas buscam minimizar as alterações que ocorrem com o desenvolver da síndrome. Estudos em modelos animais já estão sendo realizados com esse mesmo intuito. Outros também visam reverter o fenótipo característico da síndrome. Em ratos, já foi possível realizar uma reversibilidade fenotípica do quadro com uma ativação no MECP2 e como resultado uma perda considerável em relação aos sintomas neurológicos (GUY et al., 2007). Esse estudo não trás uma abordagem terapêutica imediata, mas dá caminhos em relação a um possível estudo e tratamento em humanos. Não é possível afirmar que o mesmo tratamento em modelo animal será eficaz em humanos, porém já é considerado um grande avanço para as pesquisas na área. Além disso, estão sendo feito estudos que visam a busca por fatores que amenizem os sinais clínicos da síndrome. Correlações com deficiências de GABA foram encontrados em ratos com alterações em MECP2. Aprimorando os níveis de GABA verificou-se melhora acentuada no fenótipo respiratório (ABDALA et al., 2010).

4. CONCLUSÃO

A síndrome de Rett é uma das causas mais frequentes de deficiência múltipla severa em crianças do sexo feminino, desta forma, os critérios clínicos constituem a base para o diagnóstico. A avaliação genética do gene MECP2 deve ser realizado nas crianças cujos critérios diagnósticos clínicos sejam preenchidos, mesmo que os demais exames moleculares estejam normais. É fundamental o diagnóstico precoce e considerar todos os aspectos clínicos envolvidos na síndrome, em particular as alterações respiratórias, a escoliose,

o estado nutricional, função gastrointestinal e epilepsia para que sejam realizadas intervenções e estratégias de tratamento eficazes para essa população. Considerando o aumento da sobrevida desta população, é importante que os profissionais envolvidos com este grupo aprimorem medidas de intervenção adequadas para os diferentes períodos da doença incluindo a fase adulta e a velhice. Além disso, é também importante o apoio às famílias. Assessorá-las de maneira adequada e auxiliá-las a realizar um correto planejamento de suas ações pode favorecer um suporte mais adequado para os indivíduos com a síndrome.

5. REFERÊNCIAS

- ABDALA A.P.L.; DUTSCHMANN, M.; BISSONNETTE, J.M.; PATON, J.F.R. Correction of respiratory disorders in a mouse model of Rett syndrome. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2010.
- AMIR, R.E; VAN DEN VEYVER, I.B; WAN, M; TRAN, C.Q; FRANCKE, U; ZOGHBI, H.Y. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. **Nature Genetics**. v.23,1999.
- ANDAKU, D.K; SCHWARTZMAN, J.S. Análise do padrão respiratório em pacientes com síndrome de rett. **Temas desenvolv**. v.12, n.69, 2003.
- AMOROSINO, C; SCHWARTZMAN, J.S. **Estudo do olhar com intenção comunicativa e vocabulário repetitivo de meninas com Síndrome de Rett através do instrumento Eyegaze**. *Periódicos Mackenzie (Dissertação de mestrado)*. Ano 2006.
- ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais - DSM-IV-TR**. 4a ed. Dornelles C, tradutora. Porto Alegre: Artmed; 2002.
- BEBBINGTON, A; LEONARD, H; BEN ZEEV, B; ANDERSON, A; RAVINE, D; FYFE, S, et al. Investigating genotype–phenotype relationships in Rett syndrome using an international dataset. **Neurology**. v. 70, 2008.
- BRUCK, I; ANTONIUK, S.A; HALICK S.M.S; SPESSATTO, A; BRUYN, L.R; RODRIGUES, M; et al. Síndrome de Rett: Estudo retrospectivo e prospectivo de 28 pacientes. **Arq Neuropsiquiatr**. v.59, n.2-b, 2001.
- CALDERÓN, R; GRAMAJO, O; SEVILHA, R; CARRERA J.P; PEÑA, F; BOLAÑOS, G. Síndrome de Rett: una causa frecuente, poco reconocida de retraso mental. **Rev Mex Ped**. v.56,1989.
- CASTRO, T.M; LEITE, J.M.R.S; VITORINO, D.F; PRADO, G.F. Síndrome de Rett e Hidroterapia: Estudo de Caso. **Neurociências**. v.12, n.2, 2004.
- COLEMAN, M. Is classical Rett syndrome ever present in males? **Brain Dev**. v.12, 1990.
- COLVIN, L; FYFE, S; LEONARD, S; SCHIAVELLO, T; ELLAWAY, C; DE KLERK, N. et al. Describing the phenotype in Rett syndrome using a population database. **Archives of Disease in Childhood**. v.88, 2003.
- D’ORSI, G; DEMAIO, V; SCARPELLI, T; MINERVINI, M.G. Central sleep apnoea in Rett syndrome. **Neurol. Sciences**. v.30, n.5, 2009.
- ELLAWAY, C.J; BADAWI, N; RAFFAELE, L; CHRISTODOULOU, J; LEONARD, H. A case of multiple congenital anomalies in association with Rett syndrome confirmed by MECP2 mutation screening. **Clin. Dysmorph**. v. 10, 2001.
- FERNÁNDEZ, M.P.L; PUENTE, AF; BARAHONA, M.J.G; PALAFOX A.B. Rasgos conductuales y cognitivos de los Síndromes Rett, Cri-duchat, X-frágil y Williams. **Liberabit. Revista de Psicología**. v.16, n.1, 2010.

- GORDON, K; SIU, V.M; SERGOVICH, F; JUNG, J. 18q-mosaicism associated with Rett syndrome phenotype. **Am. J. Med. Genet.** v.46, 1993.
- GUY, J; JIAN GAN, J; SELFRIDGE, J; COBB, S; BIRD, A. Reversal of Neurological Defects in a Mouse Model of Rett **Syndrome Science.** v.315, 2007.
- HAGBERG, B. Clinical Manifestations and stages of Rett Syndrome. Mental Retardation developmental disabilities **Research Reviews.** v.8, 2002.
- HAGBERG, B. Witt Engerström. Rett syndrome: a suggested staging system for describing impairment profile with increasing age towards adolescence. *AmJ Med Genet Suppl*; 1:47-59, 1986.
- 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.** v.14, 1983.
- JULU, P.O; KERR, A.M; HANSEN, S; APARTOPOULOS, F; JAMAL, G.A. Immaturity of medullary cardiorespiratory neurones leading to inappropriate autonomic reactions as a likely cause of sudden death in Rett's syndrome. **Arch Dis. Child.** v.77, 1997.
- KHAJURIA, R; GUPTA, N; SAPRA, S; GULATI, S; GHOSH, M; KALRA, V. A Novel MECP2 Change in an Indian Boy with Variant Rett Phenotype and Congenital Blindness Implications for Genetic Counseling and Prenatal Diagnosis. **J Child Neurol.** v.26, 2011.
- KERR, A; JULU, P. RECENT INSIGHT INTO HYPERVENTILATION FROM THE STUDY OF RETT SYNDROME. **Archives of Disease in Childhood.** v.80, 1999.
- LEE, S; WAN, M; FRANCKE, U. Spectrum of MECP2 mutations in Rett syndrome. **Brain Development.** v.23, 2001.
- LEONARD, H; WEAVING, L; EASTAUGH, P; SMITH, L; DELATYCKI, M et al. Trisomy 21 and Rett syndrome: A double burden. **J. Paediatr. Child Health.** v. 40, 2004.
- LIMA, F.T; BRUNONI, D; SCHARTZMAN, J.S; POZZI, M.C; KOK, F; JULIANO, Y; PEREIRA, L.V. Genotype-phenotype correlation in Brazilian Rett Syndrome Patients. **Arq Neuropsiquiatr** v.67, n.3, 2009.
- MERCADANTE, M. T; VAN DER GAAG, R.J; SCHWARTZMAN, JS. Transtornos invasivos do desenvolvimento não-autísticos: síndrome de Rett, transtorno desintegrativo da infância e transtornos invasivos do desenvolvimento sem outra especificação. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v.26, n.1, 2006.
- MOTIL, K. J; SCHULTZ, R.J; ABRAMS, S et al. Fractional calcium absorption is increased in girls with Rett syndrome. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.** v.42, 2006.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. CID-10 **Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde**, 10ª revisão. São Paulo: Universidade de São Paulo, 1997.
- PERCY, A. K. Síndrome de Rett: Del reconocimiento AL diagnóstico y la intervención terapéutica. **Expert Review of Endocrinology and Metabolism.** v.3, n.3, 2008.
- ROSEMBERG, G.S; ARITA, F; CAMPOS, C; COIMBRA, A.R; ELLOVITCH S; GERES, S. Síndrome de Rett: análise dos primeiros cinco casos diagnosticados no Brasil. **Arq Neuropsiquiatr.**v.45, 1987.
- SAWICKI, A; MORAES, A.C; MARTINS, A.P; COELHO, B.L.P; BAIÃO, C.L; BULYK, C.C, et al. Intervenção primária da fisioterapia na síndrome de rett. **Fisioter. Mov.** v.6, n.2, 1994.

- SCHWARTZMAN, F; VÍTOLO, M.R; SCHARTZMAN, J.S; MORAIS, M.B. Eating Practices, nutritional status and constipation in patients with Rett Syndrome **Arq Gastroenterol.** v.45, n.4, 2008.
- SCHWARTZMAN, J.S. Síndrome de Rett. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 25, n. 2, 2003.
- SCHARTZMAN, J.S; SOUZA, A.M.C; FAIWICHOW, G; HERCOWITZ, L.H. Fenótipo Rett em paciente com cariótipo XXY relato de caso. **Arq Neuropsiquiatr.** v.56, n.4, 1998.
- SCHAWARTZMAN, J.S. Síndrome de Rett. Temas sobre Desenvolvimento. v. 1, 1990.
- SHAHBAZIAN, M.D; YOUNG, J.I; YUVA-PAYLOR, L.A; SPENCER, C.M; ANTALFFY, B.A; NOEBELS, J.L, et al. Mice with truncated MeCP2 recapitulate many Rett Syndrome features and display hyperacetylation of histone H3. **Neuron.** v.35, 2002.
- SCHULTZ, R; GLAZE, D; MOTIL, K, et al. Hand and foot growth failure in Rett syndrome. **J. Child Neurol.** v.13,1998.
- SIDOLI, C.D; PUDLES, E; ROCHA, L.E.M; CUNHA, L.A.M. Artrodese de coluna: avaliação da satisfação dos cuidadores de pacientes com síndrome de Rett. **Coluna/Columna.** v.9, n.4, 2010.
- SOUTHALL, D; KERR, A; TIROSH, E; AMOS, P; LANG, M; STEPHENSONJ, B. Hyperventilation in the awake state potentially treatable component of Rett Syndrome. **Archives of Disease in Childhood.** v.63, 1988.
- TEMUDO, T. Abnormal movements in rett syndrome are presents before the regression period: a case study. **Movement disorders.** v.22, n.15, 2007.
- TEMUDO, T; OLIVEIRA, P; SANTOS, M, et al. Stereotypies in Rett syndrome: Analysis of 83 patients with and without detected MECP2 mutations. **Neurology.** v. 68, 2007.
- THE RETT SYNDROME DIAGNOSTIC CRITERIA WORK GROUP. Diagnostic Criteria for Rett Syndrome. **Ann Neurol.** v.23, 1988.
- TOPÇU, M; TOPAGLU, H; RENDA, Y; BERKET, M; TURANL, G. The Rett syndrome in males. **Brain Dev.** v.13, 1991.
- VEIGA, M.F; TORALLES, M.B.P. A expressão neurológica e o diagnóstico genético nas síndromes de Angelman, de Rett e do X. **Jorn. Pediatr (Rio J.).** v.78, n.1, 2002.
- VELLOSO, R.L; ARAÚJO, C.A; SCHARTZMAN, J.S. Concepts of Color, Shape, Size and Position in ten children with Rett Syndrome. **Arq. Neurops.** v.67, n.1, 2009.
- YOUNG, D; BEBBINGTON, A; KLERK, N; BOWER, C; NAGARAJAN, L; LEONARD, H. The relationship between MECP2 mutation type and health status and service use trajectories over time in a Rett syndrome. **Research in Autism Spectrum Disorders.** v. 5, 2011.
- ZOLL, B; HUPPKE, P; WESSEL, A; BARTELS, I; LACCONE, F. Fetal alcohol syndrome in association with Rett syndrome. **Genet Couns.** v.15, n.2, 2004.