

Síndrome de Rett

Romar William Cullen Dellapiazza*

Walter Pazinato**

Flávio Maynardes Araújo***

Ulisses Silveira****

Márcio Aguilar Padovani*****

RESUMO

A Síndrome de Rett é uma doença degenerativa que acomete meninas, caracterizada por movimentos estereotipados das mãos, padrões respiratórios desordenados e perda das capacidades motora e da linguagem. Os autores descrevem um caso bastante ilustrativo da Síndrome de Rett, detectado em uma criança de três anos. O diagnóstico é essencialmente clínico, tendo sido destacados os critérios de Hagberg e os diagnósticos diferenciados para a Síndrome.

Unitermos: Síndrome de Rett, autismo, diagnóstico diferencial.

INTRODUÇÃO

Esta desordem neurológica foi pela primeira vez descrita em 1985 por ANDREAS RETT, de Viena (Austria), numa publicação médica alemã. Também chamada de Síndrome Cérebro-Atrófica e Hiperamonemia foi descrita após triagem feita por Rett em seis casos de deficientes mentais onde foram detectadas meninas com Síndrome neuropsiquiátrica que cursavam com hiperamonemia e atrofia cerebral.

Rett descreveu uma desordem única em meninas, caracterizada por uma desaceleração global do desenvolvimento neuropsicomotor, com perda subsequente da cognição adquirida e das habilidades manuais, ocorrendo entre o sexto e décimo oitavo mês, até então com desenvolvimento neuropsicomotor normal.

Recentemente, HAGBERG et al.¹ trouxeram a destaque a Síndrome de Rett, chamando a atenção de médicos e pesquisadores de todo o mundo.

A etiologia da doença anda não é conhecida. Tem sido proposto que a Síndrome se deva a uma anomalia dominante do braço do cromossomo X determinando morte para machos homozigotos⁷. Existem vários estudos em andamento na tentativa de se conhecer a citogenética, a bioquímica e a falha molecular para a desordem. Devido à limitação imposta, atualmente, o diagnóstico se baseia essencialmente nos padrões clínicos apresentados pela paciente.

Estudos independentes vindos da Suécia e da Escócia nos revelam estimativa da prevalência da Síndrome de Rett em torno de 1/10.000 meninas, cerca de duas vezes a prevalência de fenilcetonúria naqueles países. Até outubro de 1986 haviam sido reconhecidos mil casos em todo o mundo.

No Brasil, a incidência de casos, de acordo com dados epidemiológicos, é semelhante a de outros países⁸.

O primeiro caso brasileiro e sul-americano foi relatado por ROSEMBERG⁸ em 1986. Desde então poucos casos foram relatados no Brasil.

* Médico Neuropediatria do Departamento de Neuropsiquiatria da FCM - PUCAMP.

** Professor Assistente do Departamento de Pediatria, Responsável pela Disciplina de Emergências Pediátricas da FCM - PUCAMP.

*** Médico Pediatra do Serviço de Pronto Socorro Infantil (PSI) do Hospital e Maternidade Celso Pierro.

**** Interno do 6º ano do Curso de Medicina da FCM - PUCAMP.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Cabe, aqui, atenção especial aos critérios diagnósticos de HAGBERG et al.¹. São divididos em essenciais, secundários e de exclusão.

Crítérios essenciais

Período pré e perinatal sem anormalidades. Desenvolvimento Neuropsicomotor (DNPM) aparentemente normal nos primeiros seis meses de vida. Perímetro cefálico normal ao nascimento. Desaceleração do crescimento da cabeça entre cinco meses e quatro anos. Perda das habilidades manuais entre seis e trinta meses, associada com disfunção de comunicação. Desenvolvimento de déficit de linguagem e presença de sinais de retardo psicomotor. Movimentos estereotipados das mãos. Aparecimento de apraxia e ataxia entre um e quatro anos.

Crítérios secundários

Disfunções respiratórias como períodos de apnéia em vigília, hiperventilação intermitente, fases de controle respiratório, aerofagia e expiração forçada. Anormalidades do eletroencefalograma em vigília com traçado de fundo lento com ritmos intermitentes lentos, Hertz ou ciclo por segundo (HTZ). Descargas epileptiformes com ou sem sintomatologia. Crises epiléticas. Espasticidade, freqüentemente associada ao desenvolvimento de amiotrofias e distonia. Distúrbios vasomotores periféricos. Escoliose. Retardo do crescimento pômbero estatual. Musculatura dos pés hipotrofiada.

Crítérios de exclusão

Eis alguns critérios de exclusão:

Evidências de baixo desenvolvimento intra-uterino³, presença de visceromegalia ou outros sinais de doença de base; retinopatia ou atrofia óptica; microcefalia ao nascimento; evidência de dano cerebral ao nascimento; existência de distúrbio metabólico indefinido ou distúrbio neurológico progressivo; distúrbio neurológico resultante de quadros de infecções ou trauma cranioencefálico.

Em certos casos são encontrados os critérios essenciais e secundários, podendo os últimos faltar em crianças de baixa idade. A presença de único critério de exclusão afasta o diagnóstico.

O desenvolvimento neuropsicomotor é descrito como normal até o sexto mês ou, no máximo, no décimo oitavo mês de vida, podendo ser percebido hipotonia leve e moderada nos recém-nascidos sindrômicos. A desaceleração do DNPM deve preceder em alguns meses o surgimento de outros comemorativos. Em todos os pacientes sindrômicos há estagnação do DNPM entre o sexto e o décimo oitavo mês e subsequente deterioração da função mental, com aparecimento de "traços de autismo" e demência.

Segundo NOMURA & MASSAYA⁵, o surgimento dos movimentos estereotipados das mãos é precedido de movimentação excessiva ou normal das mãos e da boca.

Segundo os mesmos autores, o mecanismo fisiopatológico dessas características é devido à hipofunção do sistema monoaminérgico, que está de acordo com sua hipótese de que a Síndrome de Rett é uma desordem do sistema monoaminérgico.

O mais característico na Síndrome é a perda das habilidades manuais, com surgimento de movimentos repetitivos, sem objetividade, buscando a linha média corporal, movimentos estereotipados das mãos que segundo NOMURA & MASSAYA⁵, podem ocorrer do oitavo ao trigésimo sexto mês. Os movimentos estereotipados, assim como a perda da habilidade de orientação da cabeça e olhos quando sob estímulos auditivos e visuais, são sinais de dispraxia. Ataxia troncular pode ser notada entre o primeiro e o quarto ano.

Em verdade, o quadro clínico e os diagnósticos diferenciais variam de acordo com a fase da doença. Há variação do quadro por adição de certos sinais que são específicos de cada faixa etária.

QUADRO CLÍNICO/DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL POR ESTÁDIO⁷

6 a 8 meses

- Estagnação do DNPM - Síndrome de Prader-Willi
- Desaceleração do crescimento do perímetro cefálico - Paralisia cerebral
- Desinteresse por atividades infantis (jogos)
- Hipotonia
- Hipotonia benigna congênita

1 a 3 anos

- Regressão rápida do DNPM - Autismo
- Perda de habilidades manuais - Psicoses infantis
- Crises epiléticas - Distúrbios audiovisuais
- Movimentos manuais estereotipados - Encefalites
- Comportamento autista - Síndrome de West
- Perda expressão falada - Esclerose tuberosa
- Insônia - Fenilcetonúria
- Comportamento auto-agressivo

2 a 10 anos

- Retardo mental/demência - Paralisia cerebral
- Melhoria comportamento autista - Degeneração espinocerebelar
- Crises epiléticas
- Estereotipias manuais - Leucodistrofia
- Ataxia e apraxia - Síndrome Lennox Gastaut
- Espasticidade - Síndrome Angelman
- Hiperventilação/aerofagia/períodos de apnéia
- Perda de peso com apetite
- Escoliose precoce
- Bruxismo

Além dos 10 anos

- Síndromes neurológicas combinadas de 1º e 2º neurônios. - Demonstra surpresa, admiração
- Escoliose progressiva/atrofia muscular/espasticidade - Outras desordens degenerativas desconhecidas
- Diminuição da modalidade
- Retardo do crescimento
- Melhora contato visual
- Atrofia músculos dos pés
- Redução do número de crises epiléticas

Muitos pacientes apresentam crises epiléticas comprovadas por anormalidades ao eletroencefalograma (EEG). São descritas crises parciais, crises de ausência atípicas, crises generalizadas tônico-clônicas, crises generalizadas atônicas e surtos mioclônicos que ocorrem em até 80% dos casos.

Outros sinais freqüentes nesses pacientes devem ser distinguidos de verdadeiras crises epiléticas como bruxismo, cianose intensa, tremores e períodos de hiperventilação. O EEG é anormal após dois anos de idade, demonstrando traçado lento, com organização pobre e presença de espículas. Alterações epileptiformes são observadas especialmente durante o sono e expressadas ao máximo durante as fases 1 e 2 (Rapid Eyes Movement) (NREM). Estas podem decrescer com aumento da idade ou com o tempo de evolução da doença⁴.

Disfunções do controle respiratório (ritmo) são freqüentes e caracterizadas por período de hipoventilação (respiração ineficaz), períodos de apnéia e hiperventilação que surgem com o indivíduo acordado.

A hiperamonemia, descrita por Rett como uma das características fundamentais para a Síndrome, surge na maioria dos casos, mas não é patognomônica de Síndrome de Rett.

ROSEMBERG et al.⁹, estudando nove casos de pacientes síndrômicos, detectaram atrofia cerebral através de tomografia computadorizada em cinquenta por cento da sua amostra. No mesmo estudo, os autores não detectaram alterações à eletroneuromiografia. Relatam, ainda, apenas um caso em cinco que cursou com hiperamonemia.

Diagnóstico diferencial

Várias são as patologias destacadas por Trevathan que podem gerar erro diagnóstico⁷. Entendemos que o autismo é qualitativamente o diagnóstico diferencial que causa maior erro diagnóstico. Obras clássicas que tratam de autismo descrevem como diagnóstico diferencial várias psicoses infantis. Em nosso entender, a Síndrome de Rett sempre deve ser cogitada antes de se firmar o diagnóstico de autismo.

O "comportamento autista" do paciente síndrômico deve-se ao contato visual pobre, desinteresse pelo meio em que vive, distúrbios de linguagem e movimentos repetitivos de balanço do tronco. Pacientes com Síndrome de Rett preenchem os critérios menores de Randle para o diagnósti-

co de autismo, porém o padrão do seu comportamento difere qualitativamente do das crianças com autismo⁶.

A diferenciação com autismo se baseia na presença de movimentos estereotipados das mãos em oposição aos movimentos mais complexos executados pelo autista. Estes últimos apresentam regressão verbal e não regressão ou perda das habilidades motoras manuais. Não há progresso na linguagem falada nos portadores da Síndrome desde o estágio precoce. Bruxismo, distúrbios do ritmo respiratório, ataxia e apraxia são típicos dos pacientes com Síndrome de Rett. Crises epiléticas ocorrem numa proporção de 80% dos pacientes síndrômicos e em 25% dos autistas, mas numa faixa etária mais elevada (adolescente e adulto jovem).

A distinção é dificultada em criança no primeiro ano pela diversidade dos quadros de autismo. Aqui, torna-se importante a descrição comportamental de Kanner para o autista⁶. Este último apresenta ausência e ou retardo da atitude de antecipação, hipotonia, falha de postura, retardo na posição sentada e retardo na marcha; não aparecimento dos organizadores de SPITZ (anomalia das relações interpessoais, comportamentos atípicos e distúrbios da linguagem).

A partir do segundo e do terceiro ano, o quadro clínico torna-se evidente, facilitando o diagnóstico.

RELATO DO CASO

No dia 2.1.92, foi atendida no Ambulatório de Neurologia Infantil do Hospital e Maternidade Celso Pierro a menor P.E., com dois anos e 11 meses (DN 11/02/89), branca, sexo feminino, procedente de Poá, SP, e natural de Suzano, SP, filha de ciganos, sem moradia fixa.

A queixa apresentada pela mãe era de que a criança não andava.

Mãe engravidou aos 26 anos de idade. Nega qualquer grau de parentesco com o pai da criança. Nega ter feito acompanhamento médico pré-natal. Nega intercorrência durante a gravidez, peri ou pós-parto. Criança nascida por cesárea (nove meses de gestação), após cinco horas de trabalho de parto, segundo a mãe devido à pouca dilatação do colo do útero. Ao nascimento apresentou-se sem anormalidades (sic).

- Peso: 3 kg; estatura: 51 cm; perímetro cefálico: 33 cm; perímetro torácico: 34 cm (cartão do berçário sem mais informações).

Durante o primeiro semestre de vida o desenvolvimento neuropsicomotor foi normal. Apresentava sorriso social no primeiro mês, vocalização e persecução ocular completa entre o terceiro e o quarto mês: firmou a cabeça aos quatro meses; brincava com os pés, reconhecida mamadeira, apresentava habilidade manual, olhava objetos nas mãos, sentava com apoio por volta do sexto mês de vida.

As primeiras alterações surgiram por volta do décimo mês de vida. A criança nunca havia engatinhado. Arrastava-se mas sempre sentada. Não caminhava com ou sem ajuda. Disse a primeira palavra próximo ao primeiro ano de vida. Em nenhum momento usou frases ou respondeu perguntas. Mantivera todo o desenvolvimento adquirido até um ano e seis meses, quando passou a apresentar movimentos

“anormais” dos membros superiores, levando as mãos à boca repetitivamente, associado à perda progressiva das habilidades manuais adquiridas. Na mesma época passou a apresentar crises convulsivas clônicas geralmente noturnas. O desinteresse pelo meio ambiente, nunca antes notado começou por volta do vigésimo quarto mês. A salivação excessiva (bem mais recente) surgiu após o trigésimo terceiro mês.

Como dados de antecedentes apresentou pneumonia aos dois anos e nega qualquer tipo de internação. Mãe refere aleitamento materno exclusivo até cinco meses de idade.

Ao exame físico geral:

Foram detectados hipotonia muscular generalizada, frouxidão ligamentar em membros inferiores, pé valgo redutível bilateralmente, movimentação global passiva sem limitação.

Ao exame neurológico:

Criança consciente. Fixa o examinador com os olhos, às vezes, mas não persiste em se interessar por pessoas ou objetos colocados a sua frente. Linguagem praticamente nula. Em decúbito dorsal passa a posição sentada. Permanece em pé com apoio, troca passos com dificuldades. Hipotonia tanto axial quanto apendicular. Reflexos profundos presentes e normoativos nos quatro membros. Ausência de clônus. Ausência do sinal ROSSOLINO. Reflexo cutâneo plantar em extensão rápida. Pares cranianos aparentemente normais. Perímetro cefálico de 46,5 cm.

Observação

Há sialorréia praticamente constante. Notam-se movimentos estereotipados das mãos como o de esfregar uma contra a outra e ou bater uma mão sobre a outra, ou esfregar uma mão com a outra na boca (Figuras 1, 2 e 3).

Discussão

O caso relatado preenche completamente os critérios diagnósticos propostos por HAGBERG et al.¹. A criança é do sexo feminino, não tem anormalidades nos períodos pré e perinatais, DNPM nos primeiros meses foi normal, sendo a primeira anormalidade percebida ao décimo mês, quando começou a apresentar retrocesso no DNPM. As estereotipias das mãos surgiram ao redor do décimo oitavo mês com prejuízo progressivo das habilidades manuais. O “comportamento autista” foi relatado a partir do vigésimo quarto mês. A paciente não apresentou anormalidades ao EEG mas cursa com crises epiléticas generalizadas noturnas e microcefalia.

Não foram observados critérios de exclusão para a Síndrome. É sabido que a distribuição da Síndrome de Rett é universal e uniforme⁸. A expressão numérica da Síndrome de Rett é mascarada em países do terceiro mundo devido principalmente ao erro diagnóstico e subnotificação de casos.

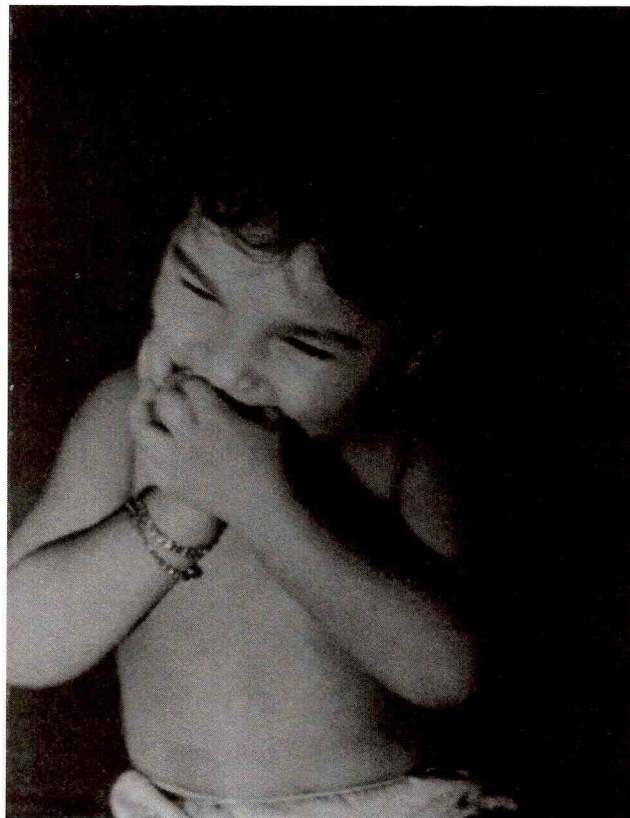


FIGURA 1 - Movimentos estereotipados das mãos: esfregar as mãos junto à boca.

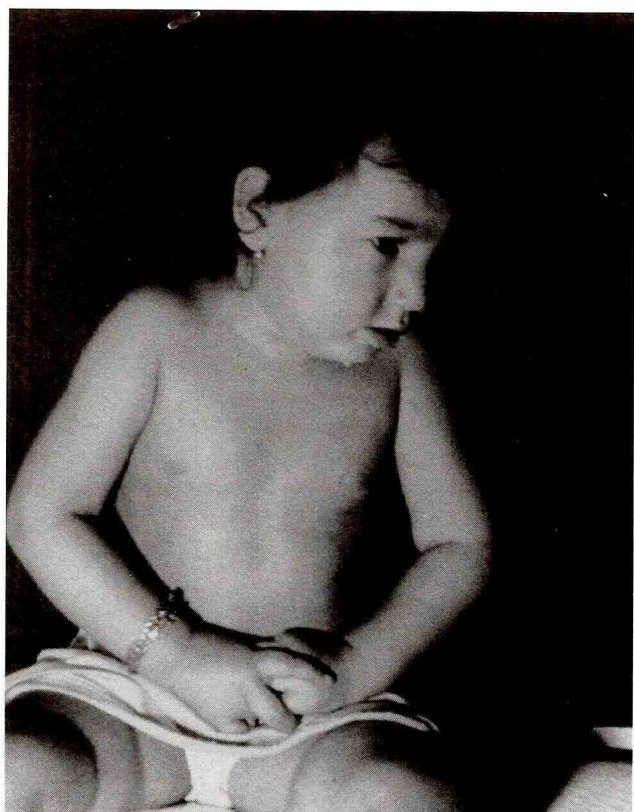


FIGURA 2 - Esfregar as mãos umas às outras.



FIGURA 3 - Movimentos estereotipados das mãos.

Enquanto nos faltam os marcadores biológicos, o diagnóstico da Síndrome de Rett será baseado em critérios clínicos, tornando o diagnóstico mais trabalhoso, mesmo aos conhecedores da Síndrome, devido ao leque variado de diagnósticos diferenciais específicos por faixa etária.

Alguns profissionais da área médica, frente a um caso da Síndrome de Rett, sentem-se desmotivados por não estarem agindo sobre a causa, ainda desconhecido. Cabe-nos, portanto, além dos critérios diagnósticos, conhecer também a evolução natural da Síndrome para que possamos agir preventivamente.

Além de anticonvulsivantes e sintomáticos, a fisioterapia é indicada como prevenção da rigidez, mantendo o tônus muscular mais próximo do normal, e como estimuladora da motilidade. Dispositivos ortopédicos como cintos, tipóias e aparelhos gessados são usados para corrigir deformidades dos pés e das mãos e na escoliose. Outras formas terapêuticas apresentam sucesso relativo como

musicoterapia e hidroterapia. Não há trabalhos que relatem a verdadeira eficácia de cada modalidade terapêutica nos pacientes sindrômicos.

SUMMARY

Rett syndrome

Rett Syndrome is a degenerative condition that occur in girls, characterized by stereotyped hand movements, disordered respiratory patterns, and loss of language and motor skills. The authors describe a very illustrative case of RETT SYNDROME, detected in a child three years old. The diagnosis is essentially clinical, it has been emphasized the diagnostic criteria of Hagberg and the differential diagnosis for the Syndrome.

Keywords: *Rett syndrome, autism, diagnosis differential*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HAGBERG, B., GOUTIERS, F., HANEFELD, F. Rett Syndrome: criteria for inclusion, and exclusion. *Brain and Development*, Tokyo, v. 1, p. 372-373, 1985.
2. ———, WITT-ENGERSTROM, I. Rett Syndrome: a suggested staging system for describing impairment profile with increasing age toward adolescence. *American Journal of Medical Genetics*, New York, v. 24, p. 47-59, 1986.
3. HOLM, V.A. Physical growth and development in patients with Rett Syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, New York, v. 24, p. 119-126, 1986.
4. MICHAEL, S., ALDRICH, W.D., GAROFALO, E., ARBOR, A. Mi epleptiform abnormalities during sleep in Rett Syndrome. *Neurology*, Cleveland, p. 38, 1988. suppl. 1.
5. NOMURA, Y., MASSAYA, S. Characteristics of motor disturbances of the Rett Syndrome. *Brain and Development*, Tokyo, v. 12, p. 27-30, 1990.
6. PERCY, A., ZOGHBI, H.Y., LEWIS, K.R., JANKOVIK, J. Rett Syndrome: motor and behavioral differentiation from autism. *Neurology*, Cleveland, v. 37, p. 220, 1987. suppl. 1.
7. RETT Syndrome diagnostic criteria work group diagnostic criteria for Rett Syndrome (The). *Annals of Neurology*, Boston, v. 23, p. 425-428. 1988.
8. ROSEMBERG, S. Clinical analysis in nine Brazilian cases of the Rett Syndrome. *Brain and Development*, Tokyo, v. 12, p. 44-46, 1990.
9. ———, ARITA, F.N., CAMPOS, C. A Brazilian girl with the Rett Syndrome. *Brain and Development*, Tokyo, v. 8, p. 552-553, 1986.