



RELATO DE CASO

SÍNDROME DE RETT – RELATO DE UM CASO RARO

RETT SYNDROME - RARE CASE REPORT

Gabriela Longhi Reiner¹
Daniel Vignardi²
Felipe Silva Klingelfus³
Mateus Nath⁴
Patrícia Soares Oliveira dos Santos⁵

RESUMO

Introdução: A síndrome de Rett (RTT), descrita em 1966 pelo neuropediatra austríaco Andreas Rett, é um distúrbio do neurodesenvolvimento que ocorre predominantemente no sexo feminino. Sua maioria é causada por mutações no gene MECP2. **Objetivos:** Relatar um caso a fim de expandir o conhecimento de uma síndrome rara que afeta cerca de 1: 10.000 meninas no mundo e que ainda não possui terapia específica e continua sendo um desafio à Medicina. **Descrição do caso:** L.E.D.S., 12 anos, feminina, branca, procedente de Balneário Camboriú (SC), residente no município de Palhoça (SC). Vem a consulta acompanhada pela mãe (S.R.V), encaminhada ao Ambulatório Médico de Especialidades para realizar acompanhamento pediátrico de rotina. Assintomática. Em uso de Quetiapina 25mg, Melatonina 5mg e PEG 4000. Diagnosticada com intolerância à lactose, pé plano congênito, convulsão e Síndrome de Rett. Mãe relata gestação sem intercorrências, nascimento a termo, parto cesáreo, peso 3,335 kg e Apgar 9 e 10. DNPM compatível com idade cronológica até 1 ano e 6 meses de idade quando houve regressão psicomotora com características autistas, estereotípias muito sugestivas na linha média, conservação do uso das mãos de forma rudimentar, porém mantendo ainda algum contato visual. Associado a episódios de crises tônico-clônicas generalizadas e crises focais disceptivas que sugerem origem epiléptica. Ainda, insônia, agressividade, sensibilidade reduzida à dor, gritos aparentemente sem motivos. Dependência total para atividades diárias. Após investigação multidisciplinar com resultados normais de tomografia computadorizada de crânio, cariótipo e PCR para Síndrome de Angelmann, em 2017 a paciente obteve teste genético positivo para a mutação no gene MECP2 (variante c.763C>T no éxon 4 do gene MECP2 levando a alteração no aminoácido p. Arg255), compatível com Síndrome de Rett. **Conclusões:** No presente momento nenhuma terapia específica encontra-se disponível para a Síndrome de Rett, embora pesquisas já estejam sendo realizadas. A partir do diagnóstico, a atual conduta consiste no tratamento de condições associadas e acompanhamento multidisciplinar tanto do paciente quanto aos familiares, uma vez que indivíduos com RTT são totalmente dependentes das atividades diárias.

Descritores: Síndrome. Rett. MECP2.

¹Discente do Curso de Medicina. Universidade do Sul de Santa Catarina - UNISUL - Campus Pedra Branca - Palhoça (SC) Brasil. E-mail: gabireiner@gmail.com

²Médico Generalista – ESF. Prefeitura Municipal de São José (SC) Brasil. E-mail: daniel_vignardi@hotmail.com

³Discente do Curso de Medicina. Universidade do Sul de Santa Catarina - UNISUL - Campus Pedra Branca - Palhoça (SC) Brasil. E-mail: felipeklingelfus@hotmail.com

⁴Discente do Curso de Medicina. Universidade do Sul de Santa Catarina - UNISUL - Campus Pedra Branca - Palhoça (SC) Brasil. E-mail: mat_nath@hotmail.com

⁵Discente do Curso de Medicina. Universidade do Sul de Santa Catarina - UNISUL - Campus Pedra Branca - Palhoça (SC) Brasil. E-mail: psoaresoliveirasantos@gmail.com



ABSTRACT

Introduction: Rett syndrome (RTT), described in 1966 by the Austrian neuropediatrician Andreas Rett, is a neurodevelopmental disorder that occurs predominantly in females. Most are caused by mutations in the MECP2 gene. **Objectives:** To report a case in order to expand the knowledge of a rare syndrome that affects about 1:10,000 girls worldwide and that still does not have specific therapy and remains a challenge to Medicine. **Case description:** L.E.D.S., 12 years old, female, white, from Balneário Camboriú (SC), residing in the municipality of Palhoça (SC). The consultation comes accompanied by the mother (S.R.V), referred to the Specialty Medical Outpatient Clinic to perform routine pediatric follow-up. Asymptomatic. Using Quetiapine 25mg, Melatonin 5mg and PEG 4000. Diagnosed with lactose intolerance, congenital flat feet, seizures and Rett syndrome. Mother reports uneventful pregnancy, full term birth, cesarean delivery, weight 3.335 kg and Apgar 9 and 10. DNPM compatible with chronological age up to 1 year and 6 months of age when there was psychomotor regression with autistic characteristics, very suggestive stereotypies in the midline, conservation of the use of hands in a rudimentary way, but still maintaining some eye contact. Associated with episodes of generalized tonic-clonic seizures and focal dysperceptive seizures that suggest an epileptic origin. Also, insomnia, aggressiveness, reduced sensitivity to pain, screams apparently for no reason. Total dependency for daily activities. After a multidisciplinary investigation with normal cranial computed tomography, karyotype and PCR results for Angelmann Syndrome, in 2017 the patient obtained a positive genetic test for the mutation in the MECP2 gene (variant c.763C>T in exon 4 of the MECP2 gene leading to the alteration at amino acid p.Arg255), compatible with Rett Syndrome. **Conclusions:** At present, no specific therapy is available for Rett Syndrome, although research is already underway. From the diagnosis onwards, the current approach consists of treating associated conditions and multidisciplinary monitoring of both the patient and family members, since individuals with RTT are totally dependent on daily activities.

Descritores: Syndrome. Rett. MECP2.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Rett (RTT), descrita em 1966 pelo neuropediatra austríaco Andreas Rett, é um distúrbio raro do neurodesenvolvimento que ocorre predominantemente no sexo feminino¹ ocorrendo em todos os grupos étnicos e raciais nas mesmas proporções.^{2,3} O trabalho objetivou relatar um caso a fim de expandir o conhecimento de uma síndrome rara que afeta cerca de 1: 10.000 meninas no mundo que ainda não possui terapia específica e continua sendo um desafio à Medicina.

DESCRIÇÃO DO CASO

ID: L.E.D.S., 12 anos (DN: 14.03.2007), feminina, branca, procedente de Balneário Camboriú (SC), residente no município de Palhoça (SC). Acompanhante: S.R.V. (mãe). Encaminhada ao Ambulatório Médico de Especialidades para realizar acompanhamento pediátrico de rotina (puericultura). Em uso de Quetiapina 25mg 01 comprimido, Melatonina 5mg (S/N) e PEG 4000 1x ao dia. Diagnóstico clínico de Síndrome de Rett aos 9 anos de idade (meses depois confirmado através de exame genético), além de intolerância à lactose, pé plano congênito e convulsão. Mãe relata gestação sem intercorrências, nascimento a termo da paciente, parto cesáreo, peso 3,335 kg e Apgar 9 e 10.



Teve seu DNPM compatível com idade cronológica até 1 ano e 6 meses de idade quando teve regressão psicomotora com características autistas, porém não verbalizava, apresentava estereotípias muito sugestivas na linha média de bater palmas e esfregando as mãos uma na outra, dificuldade na marcha, não saía da posição sentada para ortostática sem auxílio, além da dependência integral para higiene e alimentação. Conservação do uso das mãos de forma rudimentar. Mantendo ainda algum contato visual. Episódios de crises tônico-clônicas generalizadas e crises focais disperceptivas que sugerem origem epilética. Episódios de insônia, agressividade, sensibilidade reduzida à dor, gritos aparentemente sem motivos. Após investigação multidisciplinar com resultados normais de tomografia computadorizada de crânio, cariótipo e PCR para Síndrome de Angelmann, em 2017 a paciente obteve teste genético positivo para a mutação no gene MECP2 (variante c.763C>T no éxon 4 do gene MECP2 levando a alteração no aminoácido p. Arg255), compatível com Síndrome de Rett. Não há relatos na família de casos semelhantes ou casamento consanguíneo entre as gerações descritas pela genitora.

DISCUSSÃO

Cerca de 95% dos casos de Síndrome de Rett ocorrem por mutações no gene MECP2 presente no cromossomo X e uma pequena porcentagem é causada por mutações nos genes CDKL5 ou FOXG1.⁴⁻⁷ Embora o mecanismo das mutações ainda não esteja totalmente esclarecido, a principal hipótese consiste na falha da maturação sináptica e manutenção do córtex devido a deficiência no gene MECP2.⁸⁻¹⁰ Quando presente, a mutação desse gene no sexo feminino (XX), é possível observar que o outro cromossomo, o não afetado pela mutação, compensa a presença da alteração, garantindo a sobrevivência da paciente, contudo comprometendo a fertilidade. Já no sexo masculino (XY), isso não ocorre e a mutação leva a morte precoce. Portanto, na maioria dos casos a RTT mesmo sendo uma síndrome genética não se apresenta de forma hereditária. Classificada em duas principais categorias: típico ou clássico e atípico ou variante.¹¹ O quadro clínico do Rett típico consiste inicialmente no desenvolvimento normal da criança e por volta de 6 meses de idade há regressão de hábitos já adquiridos tais como fala, marcha e, principalmente movimentos estereotípicos das mãos.¹² Dessa forma, uma atenção especial deve ser dada na avaliação dos marcos de desenvolvimento da criança. Podem apresentar desaceleração do crescimento da cabeça como manifestação inicial, e ainda, como fatores adicionais ao quadro, episódios convulsivos, características autistas, anormalidades cardíacas e distúrbios do sono. Geralmente são meninas nascidas a termo tanto de uma gestação quanto parto sem intercorrências. Após o período de regressão é comum haver uma fase de recuperação do contato visual, da comunicação não verbal e interação ambiental.¹¹⁻¹⁴ O quadro atípico ou variante pode ser encontrado em três formas: variante de fala preservada ou de Zappella, variante convulsiva de início precoce ou de Hanefeld e variante congênita ou de Rolando.^{1,11} Os relatos de meninos com RTT são

extremamente raros e os sintomas são semelhantes aos encontrados no sexo feminino. Sob suspeição clínica deve-se realizar teste genético afim de identificar mutações no gene MECP2.

CONCLUSÃO

Diante de resultados negativos para mutações do MECP2, testes genéticos adicionais devem ser obtidos para analisar mutações nos genes FOXG1 e CDKL5. Dentre os principais diagnósticos diferenciais devem ser considerados o autismo, encefalite, distúrbios metabólicos ou degenerativos, síndrome de Pitt-Hopkins, Síndrome de Angelmann, ataxia espástica, paralisia cerebral e Síndrome de Lennox-Gastaut.¹² Atualmente nenhuma terapia específica encontra-se disponível, embora pesquisas estejam sendo realizadas para o desenvolvimento de uma terapia específica. A conduta principal consiste no tratamento das condições associadas e amparo multidisciplinar, tais como: fisioterapia, fonoaudiologia e terapia ocupacional, tanto ao paciente quanto aos familiares, uma vez que indivíduos com RTT são totalmente dependentes das atividades diárias¹.

REFERÊNCIAS

1. Uptodate.com (2019). UpToDate. [online].
2. Epperson MV, Haws ME, Standridge SM, Gilbert DL. An Atypical Rett Syndrome Phenotype Due to a Novel Missense Mutation in CACNA1A. *J Child Neurol* 2018; 33:286.
3. Lucariello M, Vidal E, Vidal S, et al. Whole exome sequencing of Rett syndrome-like patients reveals the mutational diversity of the clinical phenotype. *Hum Genet* 2016; 135:1343.
4. Castro J, Mellios N, Sur M. Mechanisms and therapeutic challenges in autism spectrum disorders: insights from Rett syndrome. *Curr Opin Neurol* 2013; 26:154.
5. Banerjee A, Miller MT, Li K, et al. Towards a better diagnosis and treatment of Rett syndrome: a model synaptic disorder. *Brain* 2019; 142:239.
6. Johnston M, Blue ME, Naidu S. Recent advances in understanding synaptic abnormalities in Rett syndrome. *F1000Res* 2015; 4.
7. Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol* 2010; 68:944.
8. Smeets EE, Pelc K, Dan B. Rett Syndrome. *Mol Syndromol* 2012; 2:113.
9. Pidcock FS, Salorio C, Bibat G, et al. Functional outcomes in Rett syndrome. *Brain Dev* 2016; 38:76.



10. Dolce A, Ben-Zeev B, Naidu S, Kossoff EH. Rett syndrome and epilepsy: an update for child neurologists. *Pediatr Neurol* 2013; 48:337.
11. Tarquinio DC, Hou W, Berg A, et al. Longitudinal course of epilepsy in Rett syndrome and related disorders. *Brain* 2017; 140:306.
12. Pini G, Bigoni S, Congiu L, et al. Rett syndrome: a wide clinical and autonomic picture. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11:132.
13. Boban S, Wong K, Epstein A, et al. Determinants of sleep disturbances in Rett syndrome: Novel findings in relation to genotype. *Am J Med Genet A* 2016; 170:2292.
14. Abrete.org.br. (2019). *Associação Brasileira de Síndrome de Rett - Abre-Te*. [online].