

**FAHESP - Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí.**

**IESVAP - Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba LTDA.**

**Curso de Medicina**

**Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso I**

**ANÁLISE FENOTÍPICA E DESAFIOS CLÍNICOS ASSOCIADOS A SÍNDROME DE  
RETT: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

**JUDIMILLA ALMEIDA PINHEIRO**

**LORENNNA LIMA DE SOUSA**

**LUAN KELVES DE MIRANDA DE SOUSA**

**PARNAÍBA – PIAUÍ**

**MAIO /2025**



**FAHESP - Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí.  
IESVAP - Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba SA  
Av. Evandro Lins e Silva,  
nº 4435 bairro Sabiazal - CEP 64.212-790, Parnaíba-PI  
CNPJ - 13.783.222/0001-70 | 86 3322-7314 | [www.iesvap.edu.br](http://www.iesvap.edu.br)**

JUDIMILLA ALMEIDA PINHEIRO

LORENNNA LIMA DE SOUSA

LUAN KELVES DE MIRANDA DE SOUSA

**ANÁLISE FENOTÍPICA E DESAFIOS CLÍNICOS ASSOCIADOS A SÍNDROME DE  
RETT: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso como  
requisito para obtenção de nota.

Orientador: Luan Kelves De Miranda De Sousa

PARNAÍBA – PIAUÍ

MAIO / 2025



**FAHESP - Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí.  
IESVAP - Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba SA**  
Av. Evandro Lins e Silva,  
n° 4435 bairro Sabiazal - CEP 64.212-790, Parnaíba-PI  
CNPJ - 13.783.222/0001-70 | 86 3322-7314 | [www.iesvap.edu.br](http://www.iesvap.edu.br)

## RESUMO

**Introdução:** A Síndrome de Rett (RTT) é um distúrbio do neurodesenvolvimento raro, causado por mutações no gene *MECP2*, localizado no cromossomo X, acometendo principalmente meninas. Manifesta-se entre os 6 e 18 meses de idade, com perda de habilidades motoras e de fala, movimentos estereotipados das mãos e alterações na marcha. Classificada pela OMS como um transtorno global do desenvolvimento, a expectativa de vida das pacientes é de aproximadamente 78% aos 25 anos. Embora não haja cura, pesquisas investigam terapias gênicas e novos medicamentos.

**Objetivo:** Descrever os aspectos fenotípicos da Síndrome de Rett, além dos desafios clínicos no diagnóstico e tratamento.

**Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura de caráter qualitativo, básico e exploratório. Foram utilizados artigos científicos publicados entre 2020 e 2024, encontrados em bases como UpToDate, SciELO, PubMed e LILACS. Os descritores incluíram: “Síndrome de Rett”, “Proteína 2 de Ligação a Metil-CpG”, “Deficiência Intelectual”, “Epilepsia”, “Genética”, “Fenótipo” e “Terapia Combinada”, com operadores booleanos “and” e “not”.

**Resultados Esperados:** Este estudo visa ampliar o conhecimento sobre a RTT, destacando a relação entre mutações no *MECP2* e os sintomas clínicos. Espera-se contribuir com dados relevantes para profissionais de saúde, pais e cuidadores, incentivando o desenvolvimento de intervenções mais eficazes e personalizadas. A pesquisa contínua e a atuação interdisciplinar são essenciais para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida das pacientes.

**Palavras-chave:** Síndrome de Rett. Proteína 2 de Ligação a Metil-CpG. Deficiência Intelectual. Genética. Fenótipo.

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO .....	7
2.	REFERENCIAL TEÓRICO .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
3.	JUSTIFICATIVA .....	20
4.	OBJETIVOS .....	21
5.	METODOLOGIA.....	22
6.	CRONOGRAMA.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
7.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	23
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
	ANEXOS.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Rett (RTT) é uma condição associada a um distúrbio do neurodesenvolvimento causado por alterações genéticas no gene da proteína 2 de ligação ao metil-CpG (MECP2), localizado no cromossomo X dominante, sendo uma das causas mais frequentes de deficiência mental em mulheres, com uma incidência de 7,1 em 100.000, e com raros casos no sexo masculino. Histopatologicamente, estudos realizados a partir de autópsias cerebrais demonstraram uma redução geral de tamanho e uma redução na quantidade de substância negra, com menor número de neurônios pigmentados para a idade. Esses achados sugerem que o RTT é um processo relacionado ao neurodesenvolvimento e não à neurodegeneração (Vashi e Justice, 2019 ; Petriti *et al.*, 2023).

A RTT manifesta-se por meio de um complexo fenótipo, classificado em apresentações típicas e atípicas, apresentando entre os sintomas principais anormalidades de marcha, movimentos estereotipados das mãos e perda de fala. Para o diagnóstico, apenas as mutações de MECP2 não são suficientes, sendo necessárias avaliações clínicas para identificar a regressão de 2 dos 4 critérios principais ou ainda 5 dos 11 critérios de suporte, que incluem período de regressão seguido de recuperação, perda parcial ou total de habilidades manuais, perda parcial ou total da fala, movimentos estereotipados das mãos como torcer, apertar ou bater palmas, bruxismo quando acordado, entre outros. Dos 6 aos 18 meses de idade há uma regressão dos marcos iniciais de desenvolvimento, com deterioração das habilidades motoras, do contato visual, da fala e do controle motor, seguidos pelo desenvolvimento de uma série de sintomas neurológicos, incluindo ansiedade, disritmias respiratórias e convulsões (Chahil e Bollu, 2023).

Deve-se ressaltar que é importante levar em consideração enfermidades com encefalopatias não progressivas, Síndrome de Angelman, Autismo e doenças metabólicas, ao diagnosticar a RTT. Além disso, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica a RTT como um transtorno global de desenvolvimento, de acordo com os critérios da CID-10, fazendo parte do grupo F84. Pesquisas sobre longevidade realizadas nos pacientes nos últimos anos relataram uma taxa de sobrevida de aproximadamente 78% aos 25 anos. No entanto, atualmente não há cura nem terapia eficaz para a síndrome de Rett. Alguns tratamentos, como a terapia de genes e fármacos como o acetato de glatirâmero e trofinetide, estão sendo

testados em ensaios clínicos, mas ainda não há um consenso sobre sua eficácia (Kirby *et al.*, 2010).

Nesse contexto, diante da falta de cura e tratamento definitivo para a síndrome de Rett, este trabalho se faz necessário para expandir o conhecimento e critérios diagnósticos sobre a condição, auxiliar a identificação de manifestações clínicas e informar sobre novas abordagens terapêuticas para melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados e de suas famílias. Ao compreender melhor os mecanismos subjacentes e os fatores de risco associados à RTT, é possível direcionar esforços para o desenvolvimento de intervenções mais eficazes e personalizadas, proporcionando esperança e apoio às pessoas afetadas por essa condição debilitante.

Dessa forma, este trabalho tem como objetivos descrever os aspectos fenotípicos da Síndrome de Rett, analisando as características clínicas e neurológicas que marcam a condição; investigar os desafios enfrentados no diagnóstico, considerando os critérios atualmente utilizados e suas limitações; explorar as opções terapêuticas disponíveis e emergentes, com foco na melhoria da qualidade de vida dos pacientes; e propor estratégias para intervenções mais eficazes e personalizadas, levando em conta fatores genéticos, clínicos e psicossociais, a fim de oferecer um cuidado mais completo e direcionado às necessidades das pessoas afetadas e de suas famílias.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 HISTÓRIA DA SÍNDROME

Andreas Rett, um neurologista pediátrico em Viena, Áustria, identificou, em 1966, uma condição caracterizada por deterioração neuromotora em crianças do sexo feminino, quadro clínico bastante singular, acompanhado por hiperamonemia, tendo-o descrito como uma “Atrofia Cerebral Associada à Hiperamonemia”. Suas observações clínicas em meninas com comportamentos autistas, apraxia da marcha e movimentos estereotipados das mãos foram fundamentais para a descrição inicial da síndrome (Rett, 1966).

No entanto, apesar de Rett ter descrito essa condição clínica em 1966, seu trabalho foi publicado em um periódico de circulação limitada na Alemanha, apresentando uma versão em inglês apenas em 1977. A condição por ele descrita somente passou a ser melhor conhecida após a publicação do trabalho de Hagberg em 1983, onde foram descritas 35 meninas, e a

partir do qual foi sugerido o epônimo de síndrome de Rett (RTT), porém a presença da hiperamonemia não foi confirmada como um sinal habitual da síndrome (Rett, 1977; Hagberg *et al.*, 1983).

Sakkubai Naidu e Hugo Moser, pesquisadores do Instituto de Kennedy, promoveram a primeira conferência de Síndrome de Rett em 1986, onde foram reportados 70 pacientes com a síndrome. Enquanto isso, no Brasil, os cinco primeiros casos de meninas com SR foram identificados em 1987, onde começou a chamar a atenção para a incidência dessa síndrome no país, estabelecendo uma comparação com EUA, Japão e Europa, onde as pesquisas já estavam sendo realizadas (Naidu *et al.*, 1986; Rosemberg *et al.*, 1987).

Além dessa contribuição brasileira, uma família, em 1997, participou do estudo que possibilitou a descrição do gene MECP2 como causa genética da doença, devido à presença de três irmãs com síndrome de Rett típica. Inicialmente, o pesquisador Naidu publicou o mapeamento cromossômico da Síndrome de Rett e uma região candidata no telômero de Xq. Logo depois, a confirmação do lócus genético em Xq2.8 também foi publicado pelo pesquisador Sirianni, sendo possível demonstrar que as sequências de DNA foram herdadas pelas crianças afetadas da mãe e não eram compartilhados na mesma sub-região cromossômica por suas irmãs normais (Xiang *et al.*, 1998; Sirianni *et al.*, 1998; Amir *et al.*, 1999).

Contudo, segundo os aspectos epidemiológicos admite-se, na atualidade, uma prevalência da doença estimada entre 1:10.000 e 1:15.000 meninas, sendo uma das causas mais frequentes de deficiência mental severa que afeta o sexo feminino. Além disso, está entre uma das principais síndromes de desenvolvimento, levando à deficiência intelectual (Kirby *et al.*, 2010).

## 2.2 PATOGÊNESE E GENÉTICA

A patogênese da síndrome está relacionada, sobretudo, ao teor genético que acomete quase 95% dos casos. Apesar da progressão da RTT perpassar múltiplos estágios, a maioria dos fenótipos se associa às mutações no gene MECP2 ligado ao cromossomo X, que codifica a proteína ligadora de metil CpG, um regulador da expressão gênica, fato que justifica uma maior prevalência no sexo feminino. Nesse viés, podemos acrescentar que a localização mais

frequente de mutação está no éxon 3 que abrange o domínio de ligação metila e o domínio de repressão tracicional do gene. (Ehrhart, 2016).

O MECP2 possui como função a interação com a proteína ligadora da caixa Y 1, que participa do splicing alternativo do empacotamento e transporte de mRNA, no reparo e replicação do DNA e também codifica uma proteína associada à cromatina que contém um domínio de ligação ao metil-CpG, podendo ativar e suprimir a transcrição. Além disso, é essencial para a maturação dos neurônios e função normal das células nervosas. Dessa forma, uma mutação nesse gene explica a produção de DNA defeituosos, ocasionando a fisiopatologia da síndrome posteriormente (Heckman, 2014).

De acordo com o banco de dados de variação da Síndrome de Rett, existem, no total, cinco mutações particulares com uma frequência acima de 5%, incluindo a mutação T158M provocadora da RTT por intermédio de um mutante do MECP2, que não consegue se ligar ao DNA. O gene MECP2 é encontrado no braço longo Xq28 do cromossomo X, situado ao lado do gene da quinase, ele contém uma região 5' não traduzida, quatro éxons e 3' UTR poliadenilada. (Lopes, 2024).

Para estabelecer uma relação entre um gene e o RTT, é necessário considerar diversos pontos: (1) caracterizações clínicas precisas dos pacientes; (2) uma compreensão aprofundada das funções do gene candidato; (3) evidências de que a mutação identificada é patogênica. Dessa forma, quanto mais pacientes com fenótipos semelhantes apresentarem mutações patogênicas no mesmo gene, mais indícios haverão de sua associação com o RTT.

Atualmente, em buscas realizadas *REACTOME* e *STRING*, pode-se identificar diversos grupos de genes com mecanismos comuns associados ao RTT. Das mais de 4.600 variantes identificadas no gene MECP2, mais de 70% têm associação com RTT. No entanto, o papel causador da mutação MECP2 não foi demonstrado para todos eles. Oito dessas mutações representam cerca de 47% de todas as mutações que incluem três mutações no domínio de ligação ao metil-CpG (R106W, R133C e T158M), uma mutação no domínio interveniente (ID) (R168X) e quatro mutações em o domínio de repressão tracicional (R255X, R270X, R306C e R294X) (Pejhan e Rastegar, 2021). A fisiopatologia da síndrome de Rett ainda não foi bem definida, contudo, avanços grandes foram alcançados desde a sua descoberta em 1954. Acredita-se que o MECP2 realiza diversas tarefas durante o

neurodesenvolvimento como, por exemplo, regular a expressão gênica de outros genes, modular o *imprinting* epigenético e articular as ações dos neurotransmissores.

Dessa maneira, por exemplo, a inativação da proteína MECP2 afeta a transmissão de estímulos entre os neurônios e o cérebro. Nos estudos em modelos animais afetados pela perda da proteína, houve uma diminuição na capacidade de responder aos estímulos, embora a transmissão básica pareça normal. No contexto da perda de função do MECP2, observa-se que o segundo potencial pós-sináptico excitatório registrado é aumentado devido à alta concentração de cálcio pré-sináptico após o primeiro estímulo. Isso sugere que a liberação de neurotransmissores é aumentada, o que pode levar a uma maior probabilidade de comunicação entre os neurônios. Dessa forma, a homeostase alterada só parece ser responsável por um desenvolvimento neuronal anormal que gera epilepsia (Collins e Neul, 2022).

Nesse contexto, a via NF- $\kappa$ B, que está envolvida no desenvolvimento do sistema nervoso, na transmissão sináptica e na cognição, está alterada em pacientes com RTT e parece ser a causa do retardo mental. Outrossim, A deleção de MECP2 de todos os interneurônios GABAérgicos do prosencéfalo recapitula o fenótipo principal da RTT, demonstrando que a função inibitória alterada e crítica para a função normal dos neurônios liberadores de GABA é um aspecto importante da fisiopatologia da RTT (Vidal *et al.*, 2019).

## 2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A síndrome de Rett (RTT) é um distúrbio neurológico grave ligado ao X que é causado principalmente por mutações de perda de função no gene MECP2 (proteína de ligação metil CpG 2). Após um período de desenvolvimento normal, os pacientes com RTT sofrem uma regressão do neurodesenvolvimento inicial. Tendo como principais características clínicas: deficiência intelectual grave, microcefalia, perda de habilidades manuais e de fala, convulsões e alterações respiratórias e motoras (Hagberg *et al.*, 1983; Amir *et al.*, 1999; Charour e Zoghbi, 2007).

Embora as condições neurológicas sejam proeminentes, a doença afeta não só o sistema nervoso central (SNC), mas também uma vasta gama de órgãos não neurológicos, visto que o RTT tem aspecto clínico complexo e multifacetado. Essa patologia evolui ao longo da vida do

paciente, e comorbidades multissistêmicas, como problemas gastrointestinais (GI), ortopédicos, endócrinos ou cardíacos, são mais ou menos prevalentes. Lesão hepática, disfunção urológica, distúrbios do tecido adiposo e problemas de resposta inflamatória também são distúrbios não neurológicos associados ao RTT (Gold *et al.*, 2018; Fu *et al.*, 2020a; Wang *et al.*, 2021).

Além disso, apesar da síndrome de Rett típica ter sido descrita pela primeira vez na década de 60, posteriormente foram identificadas formas atípicas e critérios diagnósticos atualizados foram desenvolvidos em 2010 em um esforço para evitar confusão diagnóstica. O termo “semelhante a Rett” se espalhou na literatura médica para descrever pacientes que apresentam características sobrepostas, mas não contemplam critérios para RTT típico ou atípico. A evolução dramática no número de genes potencialmente envolvidos, paralelamente ao advento das técnicas baseadas em sequenciamento de próxima geração (NGS), promoveu o termo “espectro da síndrome de Rett (RSS)”, a fim de explicar melhor a heterogeneidade. Após esta contribuição dos testes genéticos implementados, tem havido um interesse renovado em distinguir características clínicas, a fim de aumentar a precisão do diagnóstico e reduzir erros na interpretação dos dados (Neul *et al.*, 2010; Schönewolf-Greulich *et al.*, 2019).

RTT é uma doença ligada ao X caracterizada por quatro estágios clínicos. Após o desenvolvimento inicial normal, o crescimento da cabeça muitas vezes desacelera (entre 2 – 4 meses), seguido por regressão dos movimentos psicomotores e intencionais das mãos (6–12 meses). Entre 1 e 3 anos, características autistas, deficiência intelectual (DI), estereotipias nas mãos (EM), marcha anormal, disfunção motora e anormalidades respiratórias tomam forma, seguidas de estabilização ou recuperação. Se nenhum sinal de regressão se desenvolver em 5 anos, o diagnóstico deve ser questionado. A deterioração motora posterior (adolescência) traz espasticidade, distonia, escoliose e/ou parkinsonismo (Spagnoli, Fusco e Pisani, 2021).

A epilepsia está presente em 60-80% dos pacientes, geralmente a partir do segundo ou terceiro estágio, sem semiologia típica na apresentação. O início antes de 1 ano é atípico, enquanto o início após 5 anos prediz o controle das crises. As convulsões de início focal e tônico-clônicas bilaterais são frequentes, assim como as convulsões febris no início da vida. As convulsões generalizadas se relacionam com a resistência aos medicamentos e o EEG é paralelo às alterações clínicas (Frullanti *et al.*, 2019).

Em pacientes mais jovens, o transtorno do movimento hiperkinético é proeminente, com ataxia, distonia, coreia, mioclonia e, mais tipicamente, estereotipias das mãos. Estes coincidem ou precedem a perda de movimentos intencionais das mãos em 60% dos pacientes portadores de variantes MECP2. Indivíduos com RTT típico apresentam maior frequência e início mais precoce. Embora a função manual diminua ao longo do tempo, a prevalência e a frequência da EM permanecem relativamente inalteradas, embora a variedade diminua. Outras estereotipias, além das manuais, tendem a desaparecer com a idade (Lopes *et al.*, 2016).

Ademais, as disfunções periféricas mais prevalentes no RTT são as alterações respiratórias. A maioria dos pacientes com RTT típico irão desenvolver, ao longo da vida, anormalidades respiratórias que podem ser categorizadas em um de dois grupos: hiperventilação e apnéia.

Até um quarto das mortes súbitas associadas ao RTT podem ser causadas por arritmia respiratória. E essas disfunções respiratórias estão ligadas à perturbação da função autonômica ou do tronco cerebral (Tarquinio *et al.*, 2018).

Problemas gastrointestinais e nutricionais são frequentemente relatados em pacientes com RTT. Em uma coorte de 983 mulheres com RTT, 81% tiveram problemas alimentares (principalmente dificuldade de mastigação, tempo prolongado de alimentação e engasgo), 92% tiveram problemas gastrointestinais (refluxo gastroesofágico, prisão de ventre, esforço para evacuar e passagem de fezes duras), e 47% apresentavam problemas nutricionais (principalmente baixo peso). Uma pequena porcentagem (4,4%) dos pacientes também apresenta doença das vias biliares, que pode ter desfecho fatal (Motil *et al.*, 2019).

A motilidade GI é controlada pelo plexo mioentérico, parte do sistema nervoso entérico que utiliza mais de 30 neurotransmissores. Entretanto, o peristaltismo é ativado principalmente pela acetilcolina e inibido pelo peptídeo intestinal vasoativo e pelo óxido nítrico. Os níveis de nNOS (enzima que catalisa a produção de óxido nítrico) estavam elevados no tecido GI MECP2 - KO. Esta regulação positiva pode ser, em parte, responsável pela hipomotilidade GI. Medidas de calprotectina fecal e velocidade de hemossedimentação mostraram aumento ligado ao estado sub inflamatório intestinal em pacientes com RTT. Curiosamente, os pacientes com RTT apresentam uma microbiota alterada, em termos de

abundância e riqueza, e perfis modificados de ácidos graxos de cadeia curta (Strati *et al.*, 2018; Spencer e Hu, 2020).

Além disso, a RTT também está associada a disfunções metabólicas e doenças hepáticas. A deleção de MECP2 induz dislipidemia grave, doença hepática gordurosa, síndrome metabólica e resistência à insulina e altera a homeostase energética. A deleção específica do fígado de MECP2 aumenta a transcrição da enzima lipogênica, levando à doença hepática gordurosa sem afetar a sensibilidade à insulina (Kyle, Vashi e Justice, 2018)

Comorbidades ortopédicas foram relatadas em mais de 80% dos pacientes com RTT, e a doença mais encontrada é a escoliose. A escoliose está relacionada à falta de marcha, mas não está relacionada à perda de habilidades manuais ou aos estereótipos manuais. Esses resultados ampliam nossa compreensão das interações entre escoliose e gravidade clínica geral. A correção cirúrgica da escoliose é geralmente bem-sucedida, mas apresenta uma taxa muito alta de complicações com internação hospitalar prolongada. (Killian *et al.*, 2017)

Outros sintomas ortopédicos incluem deslocamento do quadril e alta prevalência de fraturas, que podem ser diminuídas com tratamento com bifosfonatos intravenosos. Vários marcadores, como a osteocalcina ou a fosfatase alcalina óssea específica, que estão ligados à formação e reabsorção óssea, estavam diminuídos em pacientes com RTT. Estes resultados sugerem uma baixa renovação óssea que poderia explicar a alteração da massa óssea. Em conjunto, estas observações apoiam a necessidade de vigilância clínica e radiológica em todos os pacientes com RTT (Lambert *et al.*, 2017).

Enquanto isso, no sistema endócrino, a hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) tem sido observada em modelos animais de RTT, e a investigação da função do eixo HHA entre pacientes com RTT mostra que o declínio diurno do cortisol é menos acentuado em pacientes com sintomas mais graves, como com hiperventilação frequente. Estes resultados preliminares apoiam a hipótese de que o RTT está associado à função anômala do eixo HHA. Em pacientes com RTT, o problema endócrino mais comum (59% dos pacientes) é o baixo conteúdo mineral ósseo, que está correlacionado com a ocorrência de fraturas. Essa alteração na deposição mineral óssea pode ser causada pela deficiência de vitamina D (Blue *et al.*, 2015). Meninas com RTT também apresentam frequentemente alterações no momento do aparecimento de características sexuais secundárias, como início puberal precoce e menarca tardia, mas os mecanismos pelos quais as mutações MECP2

poderiam impactar as vias puberais permanecem obscuros. A relação entre distúrbios tireoidianos e o fenótipo do RTT merece maiores investigações, especialmente porque se sabe que a falta de hormônios tireoidianos resulta em deficiência intelectual e variação de peso (Killian *et al.*, 2014).

Anormalidades cardíacas têm sido investigadas como causa de morte súbita de origem desconhecida na RTT. Os pacientes apresentam alterações no eletrocardiograma e no ritmo, incluindo prolongamento do intervalo QT (QTc), um dos fatores de risco cardíaco mais estudados para morte súbita. A frequência cardíaca e a pressão arterial basais estão nos níveis de WT em mulheres heterozigotas para MECP2, sugerindo que não há defeitos no controle autonômico cardiovascular. No entanto, estudos mostraram que a remoção condicional de MECP2 em neurônios colinérgicos foi suficiente para recapitular defeitos do ritmo cardíaco em camundongos RTT. Estes resultados mostraram que a deficiência de MECP2 alterou o controle cardíaco autonômico principalmente através do sistema nervoso colinérgico (Kumar *et al.*, 2017).

Outrossim, problemas musculares estão presentes em diferentes momentos da patologia. Hipotonía leve é frequentemente observada antes do início dos sintomas em pacientes com RTT. Durante a fase tardia de deterioração motora, observa-se tônus muscular anormal. A deficiência de MECP2 induz atrofia muscular esquelética grave, sem características distróficas além de massa muscular reduzida. A atrofia muscular pode ter diferentes causas, incluindo necrose, ineração anormal ou disfunção da placa neuromuscular.

Os músculos esqueléticos são ricos em mitocôndrias, a principal organela produtora de energia na célula. Nesse contexto, biópsias musculares de pacientes com RTT mostraram não apenas anormalidades morfológicas ultraestruturais no número e tamanho mitocondrial, mas também distensão, vacuolização, formato de haltere e alterações membranosas. Portanto, o fenótipo muscular do RTT também poderia ser causado, em parte, pela disfunção mitocondrial (Conti *et al.*, 2015).

A disfunção urológica é pouco frequente, mas é descrita num subconjunto de pacientes, cerca de 8% de uma grande coorte de 905 meninas com RTT típico, o que representa uma taxa de incidência mais elevada em comparação com a população geral. As complicações mais frequentes são infecção do trato urinário, cálculos renais ou retenção urinária, mas também acidificação urinária. Esses sintomas estão significativamente correlacionados com o

escore total de gravidade clínica. Contudo, a incontinência não faz parte do fenótipo do RTT (Ward *et al.*, 2016).

Ademais, um estado inflamatório crônico subclínico foi demonstrado em pacientes com RTT com velocidade de hemossedimentação aumentada. Um importante aumento na liberação de citocinas inflamatórias também foi encontrada e foi correlacionada com a gravidade clínica e o estado inflamatório. Estas observações sugerem que disfunções da resposta imune contribuem para a fisiopatologia do RTT: por um lado, com a alteração da atividade da micrógia no SNC que afeta o desenvolvimento neural e, por outro lado, com a alteração de células imunes periféricas, como macrófagos. Mesmo que vários relatos sugerem a presença de um componente autoimune no RTT, como dano oxidativo, desregulação de citocinas ou resposta proteica de fase aguda, nenhuma “autoimunidade clássica” foi demonstrada ainda (Pecorelli *et al.*, 2020).

Portanto, comprehende-se que a RTT é um distúrbio complexo que afeta principalmente o SNC, mas também vários sistemas, induzindo múltiplas comorbidades. A maioria destes sintomas periféricos, tais como anomalias respiratórias ou defeitos cardíacos, ainda se devem à deficiência de MECP2 no cérebro ou no sistema nervoso periférico. No entanto, alguns órgãos são provavelmente afetados pela falta de MECP2 no próprio tecido. Para melhorar o manejo da doença e a qualidade de vida dos pacientes, o acompanhamento médico multidisciplinar é fundamental. Na verdade, estes sintomas “periféricos” causam dor significativa e podem ser responsáveis pela morte súbita. A complexidade da doença é um obstáculo à investigação, principalmente para a terapia, e os danos em múltiplos órgãos são um desafio adicional (Chahil e Bollu, 2023).

## 2.4 DIAGNÓSTICO

O relatório de Andreas Rett de 1966 abriu novos caminhos para a investigação dos movimentos estereotipados em meninas dando ênfase aos estudos do neurologista sueco Bengt Hagberg. A partir da observação das manifestações clínicas e do padrão de progressão temporal da doença, os estágios de 1) início precoce, 2) regressão, 3) platô e 4) deterioração motora tardia guiaram o diagnóstico por muito tempo. Contudo, como a observação dessas características demandavam muitos anos, o tratamento de suporte tornava-se ineficiente para atrasar o aparecimento de anormalidades respiratórias, estereotipias nas mãos, como

torcer/apertar as mãos e anormalidades na marcha ou incapacidade de deambular (Collins e Neul, 2022).

Atualmente, o diagnóstico de RTT clássico é baseado em um conjunto de critérios clínicos feito de acordo com as diretrizes consensuais publicadas em 2010 pelo *RettSearch Consortium*. O *RettSearch* é uma rede internacional de pesquisadores da síndrome de Rett com orientação clínica, composta por especialistas em RTT de treze países diferentes. Nesse contexto, o quadro clínico associado ao RTT típico foi definido por uma regressão do uso proposital das mãos e da linguagem falada, com desenvolvimento de anormalidades na marcha e estereotipias nas mãos. Ademais, o critério de desaceleração pós-natal do crescimento dacefálico foi retirado por não estar presente em todos os indivíduos acometidos, mas pode ser uma característica de alerta ao médico assistente levantando uma suspeita para o diagnóstico, conforme a tabela 1. (Oberman *et al.*, 2023).

### **Critérios de Diagnóstico RTT 2010**

Considere o diagnóstico quando for observada desaceleração pós-natal do crescimento da cabeça.

#### ***Obrigatório para RTT típico ou clássico***

---

Um período de regressão seguido de recuperação ou estabilização \*

Todos os critérios principais e todos os critérios de exclusão

Critérios de suporte não são necessários, embora estejam frequentemente presentes no RTT típico

#### ***Obrigatório para RTT atípico ou variante***

---

Um período de regressão seguido de recuperação ou estabilização \*

Pelo menos 2 dos 4 critérios principais

5 de 11 critérios de apoio

---

### **Critérios Principais**

- Perda parcial ou total das habilidades manuais intencionais adquiridas.
- Perda parcial ou total da linguagem falada adquirida \*\*
- Anormalidades da marcha: Prejudicada (dispráxica) ou ausência de habilidade.
- Movimentos estereotipados das mãos, como torcer/apertar as mãos, bater palmas/bater palmas, fazer boca e automatismos de lavar/esfregar

---

### **Critérios de exclusão para RTT típico**

Lesão cerebral secundária a trauma (peri ou pós-natal), doença neurometabólica ou infecção grave que causa problemas neurológicos \*\*\*

Desenvolvimento psicomotor grosseiramente anormal nos primeiros 6 meses de vida <sup>#</sup>

### **Critérios de suporte para RTT atípico <sup>##</sup>**

- Distúrbios respiratórios quando acordado
- Bruxismo quando acordado
- Padrão de sono prejudicado
- Tônus muscular anormal
- Distúrbios vasomotores periféricos
- Escoliose/cifose
- Retardo de crescimento
- Mãos e pés pequenos e frios
- Feitiços inapropriados de riso/grito
- Resposta diminuída à dor
- Comunicação visual intensa - “apontar os olhos”

(Neul, 2010)

Além disso, os avanços no diagnóstico da Síndrome de Rett (RTT) têm se tornado cada vez mais precoces, graças à melhoria e à disponibilidade de testes genéticos. Isso tem contribuído significativamente para um prognóstico mais favorável desses pacientes. Atualmente, a tecnologia de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) - um método que permite a sequenciação simultânea de milhões de fragmentos de DNA - emergiu como uma ferramenta de grande importância para o estudo desse tipo de doença genética. Essa técnica

pode ser realizada por meio de três abordagens principais: (1) Enfoque direcionado a um conjunto específico de genes, (2) Sequenciamento completo do exoma (WES) e (3) Sequenciamento completo do genoma (WGS). Embora o WGS seja considerado o teste genético mais abrangente disponível, sua aplicação no diagnóstico de pacientes é limitada devido à análise de dados complexa e desafiadora, ao alto custo em comparação com os painéis direcionados e o WES, e ao potencial de diagnóstico ainda desconhecido desse teste (Vidal, 2024).

## 2.5 TRATAMENTO

A RTT é, até ao momento, uma patologia que ainda não tem cura, cujos únicos tratamentos disponíveis visam aliviar os sintomas evidentes e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Várias intervenções farmacológicas foram propostas, graças à descoberta de alvos de interesse em modelos de animais RTT. Apesar da raridade da patologia, a RTT representa uma das doenças raras que mais avança no desenvolvimento de tratamentos farmacológicos com mais de 60 ensaios clínicos concluídos ou em curso. No entanto, estes tratamentos não são, até o presente momento, suficientes para curar a doença (Panayotis *et al.*, 2023).

A maioria das abordagens desenvolvidas por laboratórios acadêmicos e pela indústria visa substituir o MECP2. Muitas das estratégias enfrentam problemas inerentes à necessidade de regular os níveis de MECP2 precisamente para evitar efeitos prejudiciais associados à sua superexpressão. A edição genética e a reativação do X prometem estratégias interessantes ao editar ou reexpressar o locus nativo e permitir a expressão endógena do MECP2; ao fazer isso, evitam o risco de desenvolver fenótipos de superexpressão da síndrome de duplicação MECP2. Além disso, as estratégias de substituição e edição de genes ainda enfrentam uma limitação na eficiência da transdução e é necessário mais trabalho para melhorar a entrega do cérebro. Nesse sentido, a combinação da entrega de vetores virais com tecnologias de ultrassom focal mostrou resultados promissores no campo da entrega do SNC. Embora estas diferentes estratégias tenham mostrado resultados encorajadores em estudos pré-clínicos, é necessário um refinamento adicional para conceber a melhor abordagem genética (Unterman *et al.*, 2021).

Atualmente existe apenas um tratamento medicamentoso, o Trofinetide, que é o análogo da unidade terminal do fator de crescimento da insulina 1 (IGF1) recentemente aprovado pelo FDA para RTT e disponível apenas nos EUA, que tem demonstrado segurança em grandes

coortes pediátricas e melhora clínica nos sintomas neurocomportamentais da RTT. Existem ensaios clínicos em andamento, incluindo terapia genética. Entretanto, a gestão atual é sintomática e de suporte. Para isso, o manejo do RTT requer uma abordagem multidisciplinar devido ao seu envolvimento multissistêmico. Talvez o mais importante para todos os profissionais de saúde que gerem esta doença complexa seja o conhecimento de que, com cuidados adequados, as crianças com RTT se tornarão adultos com RTT; 70% vivem até pelo menos 50 anos de idade. Como tal, os profissionais de saúde são frequentemente confrontados com a difícil tarefa de gerir de forma eficaz as comorbidades médicas em evolução da doença ao longo da vida de um paciente (Fu *et al.*, 2020b; Harris, 2023).

O RTT clássico está frequentemente associado a convulsões, bruxismo, constipação, escoliose, QTc prolongado, distúrbios do sono, entre outros. Além de exibir as estereotipias características da mão na linha média, perda da função da mão e da linguagem falada e marcha dispráxica ou imobilidade. Para cada sintoma e/ou complicações apresentado, novas medidas devem ser acrescentadas. Em conclusão, o RTT afeta múltiplos sistemas orgânicos de uma forma evolutiva desde a infância até a sexta década da idade adulta e é preciso garantir a saúde e o bem-estar a longo prazo destes indivíduos através de práticas de rastreio eficazes, gestão activa e coordenação cuidadosa dos requisitos das subespecialidades. O conhecimento acumulado sobre a história natural da RTT serve como um recurso vital para ajudar os prestadores de cuidados a antecipar as complexidades desta doença (Vilvarajan *et al.*, 2023).

### **3. JUSTIFICATIVA**

A Síndrome de Rett (RTT) é uma doença genética rara que leva à deficiência intelectual grave e progressiva, afetando quase exclusivamente crianças do sexo feminino, com uma incidência de aproximadamente 1 em 15.000 nascidos vivos. No entanto, mesmo tendo uma prevalência consideravelmente elevada, recebeu pouca atenção científica até o momento, resultando em uma escassez de relatos e estudos abrangentes sobre o tema. Outrossim, a falta de compreensão abrangente da síndrome contribui para sua relativa obscuridade entre profissionais pediatras, pais de pacientes afetados e o público em geral. A ausência de informações precisas sobre a RTT, pode, inquestionavelmente, levar a atrasos no diagnóstico e tratamento, resultando em complicações significativas. (Panayotis, 2023)

Ademais, é essencial destacar a importância do diagnóstico precoce e do acompanhamento multidisciplinar para pacientes com RTT. O atraso na intervenção médica e terapêutica pode ocasionar adversidades ao prognóstico positivo, incluindo comprometimentos cardíacos, renais, esqueléticos e cognitivos irreversíveis. A avaliação multiprofissional envolvendo geneticistas, pediatras, especialistas em reabilitação e outros profissionais de saúde, desempenha um papel crucial na mitigação dos efeitos danosos da síndrome e no estímulo ao desenvolvimento cognitivo e motor da criança afetada.

Embora os estudos sobre a Síndrome de Rett tenham avançado, ainda há lacunas significativas na compreensão de sua etiologia e na identificação de tratamentos eficazes tanto para a cura como para estender o aparecimento das manifestações clínicas comuns. A investigação contínua é fundamental para elucidar as características clínicas e moleculares associadas à RTT e para desenvolver estratégias de intervenção mais precisas e direcionadas.

Nesse contexto, a realização deste estudo se justifica como uma contribuição para preencher essas lacunas de conhecimento. Assim, por meio de um relato de caso, este trabalho pretende ampliar a compreensão da RTT no meio científico, na área da saúde e no âmbito acadêmico, fornecendo informações acerca das manifestações clínicas, diagnóstico e atualizações de tratamentos efetivos. Além disso, visa fornecer informações valiosas para profissionais médicos, pais e cuidadores de pacientes com RTT, impactando positivamente o prognóstico e a qualidade de vida desses indivíduos.

#### **4. OBJETIVOS**

Objetivo geral:

Descrever os aspectos fenotípicos da Síndrome de Rett, bem como os desafios clínicos associados, por meio de uma revisão de literatura

Objetivos específicos:

- Conhecer o gene envolvido na Síndrome de Rett associado à fisiopatologia da síndrome.

- Descrever as características fenotípicas e clínicas da Síndrome de Rett nas consultas pediátricas.
- Mencionar as principais formas de diagnóstico da Síndrome de Rett, correlacionado com as manifestações clínicas e genéticas
- Identificar as complicações que a Síndrome de Rett pode gerar no paciente pediátrico.
- Inferir como a terapêutica multiprofissional na Síndrome de Rett pode amenizar as manifestações clínicas e/ou complicações.
- Discutir sobre as inovações terapêuticas genéticas e farmacológicas na perspectiva de cura do paciente com Síndrome de Rett.

## 5. METODOLOGIA

O referido trabalho foi desenvolvido através de uma revisão de literatura, que terá abordagem qualitativa, de natureza básica e caráter exploratório através da revisão de arquivos bibliográficos relacionados ao tema, buscando conhecer a Síndrome de Rett. Aplicou-se como base de dados o UpToDate, Scielo (Scientific Electronic Library Online), Pubmed, Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), a partir dos seguintes indexadores abordados nos Descritores em Ciências da Saúde (DECS): “Síndrome de Rett”, “Proteína 2 de Ligação a Metil-CpG”, “Deficiência Intelectual”, “Epilepsia”, “Genética”, “Fenótipo” e “Terapia Combinada”, utilizando os operadores booleanos “and” e “not”.

A partir da leitura dos artigos, foram utilizados como critério de inclusão: artigos de 2020 a 2024 que abordam o tema e/ou que possuem relação com a Síndrome de Rett. No entanto, artigos de anos anteriores serviram como base devido a sua importância para a discussão da cronologia dos estudos da síndrome. E, como critério de exclusão: artigos que não abordam características clínicas e genéticas associadas à Síndrome de Rett. A seleção dos estudos

ocorreu através da avaliação dos títulos, seguida da análise dos resumos para verificar se atendem aos critérios de inclusão. Os estudos elegíveis foram examinados integralmente para determinar sua inclusão na revisão da literatura seguindo o fluxograma de seleção.

## 6. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A análise da literatura e dos dados disponíveis evidencia a complexidade da Síndrome de Rett e seu impacto significativo na vida dos pacientes e de suas famílias. Foram identificadas mutações patogênicas em genes associados à síndrome, especialmente no MECP2, observadas em pacientes com fenótipos semelhantes. Essas alterações genéticas estão diretamente relacionadas aos sintomas clínicos manifestados em múltiplos sistemas do corpo, contribuindo para a variabilidade fenotípica da condição. A interpretação desses achados à luz da literatura científica reforça a importância do diagnóstico precoce e do reconhecimento dos sinais clínicos para o manejo adequado.

Além disso, os resultados apontam para a necessidade de intervenções terapêuticas mais eficazes e personalizadas. Estudos recentes sugerem que abordagens integradas, que consideram os aspectos genéticos, neurológicos e comportamentais da síndrome, podem oferecer melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes. No entanto, ainda há lacunas no conhecimento, especialmente em relação aos mecanismos fisiopatológicos subjacentes e à resposta individual às diferentes terapias.

As limitações deste estudo incluem a escassez de pesquisas clínicas nacionais com grandes amostras e a predominância de dados secundários, o que pode restringir a generalização dos achados. Diante disso, recomenda-se que pesquisas futuras invistam na análise longitudinal de pacientes com Síndrome de Rett, no desenvolvimento de terapias gênicas e no fortalecimento da formação de profissionais da saúde para o manejo dessa condição.

## 5. CONCLUSÃO

Este estudo destacou a relevância da identificação de mutações genéticas, especialmente no gene MECP2, como fator central na compreensão da Síndrome de Rett. A análise das manifestações clínicas, associadas à base genética da doença, reforça a

necessidade de estratégias terapêuticas direcionadas e de um olhar multidisciplinar no cuidado dos pacientes e de suas famílias. Os resultados desta análise podem contribuir significativamente tanto para a prática clínica quanto para a formação acadêmica, ao proporcionar uma visão integrada das manifestações da RTT e orientar estratégias mais eficazes de cuidado. Do ponto de vista social, reforça-se a importância de políticas públicas voltadas à atenção especializada e ao suporte familiar, considerando a evolução da síndrome até a idade adulta.

Entre as limitações desta revisão, destaca-se a escassez de estudos atualizados de longa duração com grandes amostras populacionais, além da predominância de dados provenientes de contextos internacionais, o que pode limitar a generalização para a realidade brasileira. Recomenda-se, portanto, a realização de pesquisas nacionais que aprofundem o entendimento sobre o percurso clínico da RTT e avaliem a efetividade das intervenções utilizadas na prática.

## REFERÊNCIAS

AMIR, R. E. *et al.* Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. **Nature genetics**, v. 23, n. 2, p. 185–188, 1999.

BLUE, M. E. *et al.* Osteoblast function and bone histomorphometry in a murine model of Rett syndrome. **Bone**, v. 76, p. 23–30, 2015.

CHAHIL, G.; BOLLU, P. C. Rett Syndrome. [s.l.] **StatPearls Publishing**, 2023.

CHAHOUR, M.; ZOGHBI, H. Y. The story of Rett syndrome: From clinic to neurobiology. **Neuron**, v. 56, n. 3, p. 422–437, 2007.

COLLINS, B. E.; NEUL, J. L. Rett syndrome and MECP2 duplication syndrome: Disorders of MeCP2 dosage. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 18, p. 2813–2835, 2022.

CONTI, V. *et al.* MeCP2 affects skeletal muscle growth and morphology through non cell-autonomous mechanisms. **PloS one**, v. 10, n. 6, p. e0130183, 2015.

EHRHART, F. *et al.* Rett syndrome - biological pathways leading from MECP2 to disorder phenotypes. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 11, n. 1, p. 158, 2016.

FRULLANTI, E. *et al.* Analysis of the phenotypes in the Rett Networked Database. **International journal of genomics**, v. 2019, p. 1–9, 2019.

FU, C. *et al.* Consensus guidelines on managing Rett syndrome across the lifespan. **BMJ paediatrics open**, v. 4, n. 1, p. e000717, 2020a.

FU, C. *et al.* Multisystem comorbidities in classic Rett syndrome: a scoping review. **BMJ paediatrics open**, v. 4, n. 1, p. e000731, 2020b.

GOLD, W. A. *et al.* Rett syndrome: A genetic update and clinical review focusing on comorbidities. **ACS chemical neuroscience**, v. 9, n. 2, p. 167–176, 2018.

HAGBERG, B. *et al.* A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. **Annals of neurology**, v. 14, n. 4, p. 471–479, 1983.

HARRIS, E. Trofinetide receives FDA approval as first drug for Rett syndrome. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 329, n. 14, p. 1142, 2023.

HECKMAN, L. D.; CHAHOUR, M. H.; ZOGHBI, H. Y. Rett-causing mutations reveal two domains critical for MeCP2 function and for toxicity in MECP2 duplication syndrome mice. **eLife**, v. 3, 2014.

KILLIAN, J. T. *et al.* Pubertal development in Rett syndrome deviates from typical females. **Pediatric neurology**, v. 51, n. 6, p. 769–775, 2014. 26

KILLIAN, J. T. *et al.* Scoliosis in Rett syndrome: Progression, comorbidities, and predictors. **Pediatric neurology**, v. 70, p. 20–25, 2017.

KUMAR, A. *et al.* Cardiovascular autonomic dysfunction in children and adolescents with Rett syndrome. **Pediatric neurology**, v. 70, p. 61–66, 2017.

KYLE, S. M.; VASHI, N.; JUSTICE, M. J. Rett syndrome: a neurological disorder with metabolic components. **Open biology**, v. 8, n. 2, 2018.

LAMBERT, A.-S. *et al.* Lower incidence of fracture after IV bisphosphonates in girls with Rett syndrome and severe bone fragility. **PLoS one**, v. 12, n. 10, p. e0186941, 2017.

LOPES, A. G.; LOGANATHAN, S. K.; CALIAPERUMAL, J. Rett Syndrome and the Role of MECP2: Signaling to Clinical Trials. **Brain Sciences**, v. 14, n. 2, p. 120, 2024.

LOPES, F. *et al.* Identification of novel genetic causes of Rett syndrome-likephenotypes. **Journal of medical genetics**, v. 53, n. 3, p. 190–199, 2016.

MOTIL, K. J. *et al.* Gastrointestinal and nutritional problems occur frequently throughout life in girls and women with Rett syndrome. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 55, n. 3, p. 292–298, 2019.

NAIDU, S. *et al.* Rett syndrome - natural history in 70 cases. **American journal of medical genetics**, v. 25, n. S1, p. 61–72, 1986.

NEUL, J. L. *et al.* Rett syndrome: Revised diagnostic criteria and nomenclature. **Annals of neurology**, v. 68, n. 6, p. 944–950, 2010.

OBERMAN, L. M. *et al.* Rett Syndrome Behaviour Questionnaire in children and adults with Rett syndrome: Psychometric characterization and revised factor structure. **American journal on intellectual and developmental disabilities**, v. 128, n. 3, p. 237–253, 2023.

PANAYOTIS, N. *et al.* State-of-the-art therapies for Rett syndrome. **Developmental medicine and child neurology**, v. 65, n. 2, p. 162–170, 2023.

PECORELLI, A. *et al.* Compromised immune/inflammatory responses in Rett syndrome. **Free radical biology & medicine**, v. 152, p. 100–106, 2020.

PEJHAN, S.; RASTEGAR, M. Role of DNA Methyl-CpG-Binding Protein MeCP2 in Rett Syndrome pathobiology and mechanism of disease. **Biomolecules**, v. 11, n. 1, p. 75, 2021.

PETRITI, U. *et al.* Global prevalence of Rett syndrome: systematic review and meta-analysis. **Systematic reviews**, v. 12, n. 1, 2023.

RETT, A. Cerebral atrophy associated with hyperammonemia. **Handbook of Clinical Neurology**, p. 305–329, 1977.

RETT, A. On a unusual brain atrophy syndrome in hyperammonemia in childhood. **Wiener medizinische Wochenschrift** (1946), v. 116, n. 37, p. 723–726, 1966.

ROSEMBERG, S. *et al.* Síndrome de Rett: análise dos primeiros cinco casos diagnosticados no Brasil. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 45, n. 2, p. 143–152, 1987.

SCHÖNEWOLF-GREULICH, B. *et al.* Clinician's guide to genes associated with Rett-like phenotypes—Investigation of a Danish cohort and review of the literature. **Clinical genetics**, v. 95, n. 2, p. 221–230, 2019.

SIRIANNI, N. *et al.* Rett syndrome: Confirmation of X-linked dominant inheritance, and localization of the gene to Xq28. **The American Journal of Human Genetics**, v. 63, n. 5, p. 1552–1557, 1998.

SPAGNOLI, C.; FUSCO, C.; PISANI, F. Rett syndrome spectrum in monogenic developmental-epileptic encephalopathies and epilepsies: A review. **Genes**, v. 12, n. 8, p. 1157, 2021.

SPENCER, N. J.; HU, H. Enteric nervous system: sensory transduction, neural circuits and gastrointestinal motility. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, v. 17, n. 6, p. 338–351, 2020.

STRATI, F. *et al.* Intestinal Candida parapsilosis isolates from Rett syndrome subjects bear potential virulent traits and capacity to persist within the host. **BMC gastroenterology**, v. 18, n. 1, 2018.

TARQUINIO, D. C. *et al.* The course of awake breathing disturbances across the lifespan in Rett syndrome. **Brain & development**, v. 40, n. 7, p. 515–529, 2018.

UNTERMAN, I. *et al.* Expanding the MECP2 network using comparative genomics reveals potential therapeutic targets for Rett syndrome. **eLife**, v. 10, 2021.

VASHI, N.; JUSTICE, M. J. Treating Rett syndrome: from mouse models to human therapies. **Mammalian genome: official journal of the International Mammalian Genome Society**, v. 30, n. 5–6, p. 90–110, 2019.

VIDAL, S. *et al.* Genetic landscape of Rett syndrome spectrum: Improvements and challenges. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 16, p. 3925, 2019.

VILVARAJAN, S. *et al.* Multidisciplinary Management of Rett syndrome: Twenty years' experience. **Genes**, v. 14, n. 8, p. 1607, 2023.

WANG, J. *et al.* Emerging physiological and pathological roles of MeCP2 in non-neurological systems. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 700, n. 108768, p. 108768, 2021.

WARD, C. S. *et al.* Loss of MeCP2 causes urological dysfunction and contributes to death by kidney failure in mouse models of Rett syndrome. **PLoS one**, v. 11, n. 11, p. e0165550, 2016.

XIANG, F. *et al.* Chromosome mapping of Rett syndrome: a likely candidate region on the telomere of Xq. **Journal of medical genetics**, v. 35, n. 4, p. 297–300, 1998.