



## Regressão do neurodesenvolvimento e síndrome de Rett - uma variante

Lia Gata<sup>1</sup>, Susana Loureiro<sup>1</sup>, Joana Almeida<sup>1</sup>, Raquel Lontro<sup>1</sup>, Teresa São Miguel<sup>1,2</sup>, Guiomar Oliveira<sup>1</sup>

1. Unidade de Desenvolvimento e Autismo, Centro de Neurodesenvolvimento da Criança Luís Borges, Hospital Pediátrico de Coimbra

2. Direcção Regional de Educação do Centro

### Resumo

Descreve-se o caso de uma menina referenciada aos quatro anos por apresentar um atraso global do desenvolvimento psicomotor associado a interacção social anómala e interesses repetitivos. Dois anos antes havia sofrido uma regressão da linguagem e da comunicação com posterior estabilização. Mesmo na ausência de microcefalia, a evolução clínica dominada por estereotípias manuais, com interferência na manipulação funcional, permitiu o diagnóstico molecular do síndrome de Rett. Foi a colheita cuidadosa da história clínica e o seguimento atento da evolução do neurodesenvolvimento que permitiu a formulação do diagnóstico clínico e a identificação da etiologia neste caso de apresentação atípica.

**Palavras chave:** Síndrome de Rett, perturbação do neurodesenvolvimento, regressão, estereotípias, gene MECP2, mutação R133C.

*Acta Pediatr Port 2010;41(1):27-9*

### Neurodevelopmental regression and Rett syndrome – a variant form

#### Abstract

A four year old girl was referred due to global developmental delay, impairment of social interaction and stereotyped interests. By the age of two she had language and communication regression with later stabilization. Although she had no microcephaly, developed stereotypic hand movements with functional deterioration which made possible the molecular diagnosis of Rett syndrome. A detailed history and careful observation of neurodevelopment evolution allowed clinical and etiological diagnosis of this variant form of Rett syndrome.

**Key Words:** Rett syndrome, neurodevelopmental disability, regression, stereotypies, MECP2 gene, R133C mutation.

*Acta Pediatr Port 2010;41(1):27-9*

### Introdução

As perturbações do neurodesenvolvimento afectam 5 a 10% das crianças<sup>1,2</sup>. Podem apresentar-se sob a forma de atraso global, dissociação, desvio ou regressão das diferentes áreas que compõem o desenvolvimento psicomotor<sup>3</sup>.

O síndrome de Rett é uma perturbação grave do neurodesenvolvimento que atinge predominantemente o sexo feminino<sup>4</sup>. Estima-se que atinja uma em cada 10000 a 15000 meninas, sendo uma das causas mais frequentes de atraso mental neste género<sup>4,5</sup>. O diagnóstico clínico baseia-se num perfil típico de regressão do neurodesenvolvimento. A forma clássica é caracterizada por um período pré e perinatal sem incidentes e por um desenvolvimento psicomotor aparentemente normal nos primeiros seis meses de vida, a que se segue perda de competências<sup>4,5</sup>. A regressão envolve especificamente as capacidades manipulativas com propósito e comunicativas incluindo a vocalização, assim como a deterioração da interacção social e das funções cognitivas<sup>5</sup>. As estereotípias manuais com perda de funcionalidade, intensas e por vezes contínuas, são a marca do síndrome<sup>5</sup>. Durante este processo o perímetro craniano, que é normal ao nascimento, evolui para microcefalia. Por fim ocorre deterioração motora com perda da marcha. Na maioria das crianças com clínica clássica foram identificadas mutações no gene MECP2, localizado no cromossoma Xq28<sup>4,6</sup>. No entanto, o avanço da genética molecular deu-nos a conhecer que existe variabilidade tanto na forma de apresentação, como na progressão e gravidade da doença<sup>4</sup>. A revisão recente dos critérios de diagnóstico permitiu clarificar algumas ambiguidades na classificação das formas clássicas e atípicas<sup>6</sup>.

A procura exhaustiva das doenças que estão na origem das perturbações do neurodesenvolvimento justifica-se pelo conhecimento da história natural, pelo aconselhamento genético e também para definir uma orientação terapêutica mais específica e atempada<sup>2,3</sup>. Neste processo é primordial a identificação do perfil evolutivo da perturbação do neurodesenvolvimento, a partir do qual se poderá orientar o estudo etiológico e com maior probabilidade esclarecer a causa. A história que se apresenta disso é elucidativa.

**Recebido:** 30.09.2008

**Aceite:** 28.01.2010

#### Correspondência:

Lia Gata  
Hospital Pediátrico de Coimbra  
Avenida Bissaya Barreto  
3000-076 Coimbra  
Tel: 239480300  
liagata3@gmail.com

### Relato de caso

Criança do sexo feminino, actualmente com dez anos, referenciada a uma unidade de autismo, aos quatro anos, por apresentar alteração na capacidade de interagir e de comunicar. As aquisições do neurodesenvolvimento processaram-se inicialmente dentro dos limites da normalidade, tendo adquirido a marcha autónoma aos treze meses, e as primeiras palavras com significado e com intenção comunicativa aos quinze. Por volta dos dois anos assistiu-se à perda de palavras, até então utilizadas com regularidade, que veio a recuperar acabando por desenvolver frases comunicativas um ano depois.

Nasceu de uma segunda gestação de 38 semanas, que decorreu sem complicações. Uma hérnia discal materna determinou que o parto se processasse por cesariana. Apresentou boa adaptação imediata à vida extra-uterina. A somatometria ao nascimento excluiu atraso de crescimento intra-uterino. O período perinatal e os primeiros dois anos de vida decorreram aparentemente sem problemas. Os pais são saudáveis e não consanguíneos. A única irmã é uma adolescente saudável com aprendizagem regular.

Na primeira consulta foram confirmados os défices na comunicação e na interacção social, que associados a comportamentos repetitivos motivaram a suspeita de uma perturbação do espectro do autismo (PEA). Utilizava funcionalmente frases de três a quatro palavras, mas era evidente a ecolália imediata e diferida, bem como o uso de linguagem descontextualizada não comunicativa. O contacto visual era fugaz e o sorriso nem sempre era dirigido adequadamente para o interlocutor. Eram evidentes comportamentos inadequados e repetitivos: ligava e desligava interruptores, abria e fechava gavetas e manifestava interesse obsessivo por pés. O crescimento decorria de um modo regular, com o peso discretamente abaixo do percentil (P) 5 e a estatura e o perímetro craniano respectivamente no P<sub>50</sub> e 75. Não eram patentes dismorfismos, défices sensoriais, alterações cutâneas pigmentares ou organomegalias, e o exame neurológico clássico revelou-se normal. Para avaliação do comportamento adaptativo aplicou-se a escala de Vineland – forma de rastreio, aos 51 meses, que revelou um nível funcional adaptativo composto médio de 25 meses (figura 1)<sup>7</sup>. A avaliação do desenvolvimento psicomotor, aos 55 meses, com a escala de Ruth Griffiths detectou um quociente de desenvolvimento (QD) global de 55 (intervalo de valores médios: 90 -109), correspondendo a uma idade mental média de 30 meses (figura 2)<sup>8,9</sup>.

A utilização dos seguintes instrumentos: ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised) e ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule), permitiu objectivar os critérios clínicos necessários para o diagnóstico de autismo de acordo com a DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> edition, test revision)<sup>10-12</sup>. Concluiu-se, então, tratar-se de um caso de autismo com regressão, aparentemente idiopático, associado a uma défice cognitivo ligeiro.

A investigação etiológica justificada num quadro de autismo revelou-se negativa e incluiu cariótipo, análise molecular do síndrome de X-Frágil, cromatografia de aminoácidos plasmáticos e urinários, ácidos orgânicos urinários e o teste de Bratton Marshall (rastreamento do défice de adenilsuccinase).

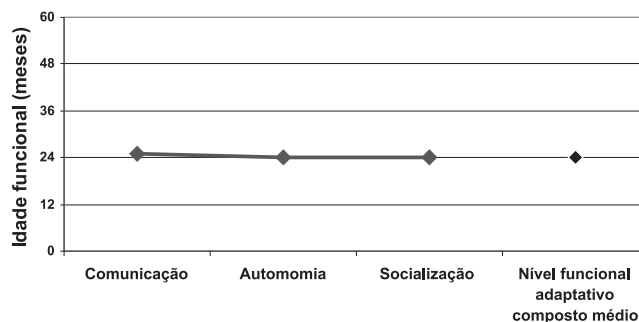


Figura 1 – Perfil de comportamento adaptativo aos 51 meses (Escala de Vineland). Nível funcional adaptativo composto médio de 24 meses (comunicação - 25; autonomia - 24 e socialização - 24).

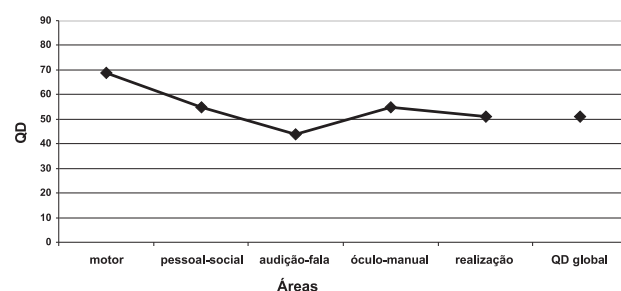


Figura 2 – Quociente de desenvolvimento (QD) psicomotor (Escala de Ruth Griffiths). QD global 55 (QD motor - 69, QD pessoal-social - 55, QD audição-fala - 44, QD óculo-manual - 55 e QD realização - 51).

Durante o seguimento assistiu-se ao agravamento de estereotipias manuais com perda progressiva das capacidades manipulativas intencionais e funcionais<sup>13</sup>. O crescimento craniano manteve-se regular, no P<sub>75</sub>.

Nessa fase, aos seis anos de idade, o perfil de desenvolvimento regressivo, especialmente na área da manipulação, motivou a evocação do diagnóstico de síndrome de Rett, que foi confirmado pela identificação de uma mutação *missense* (R133C) no gene *methyl-CpG-binding protein 2* (MECP2).

Actualmente, apresenta-se numa fase de estagnação do desenvolvimento; mantém linguagem funcional com recurso a frases, identifica imagens, e apesar das estereotipias manuais, ainda consegue alimentar-se por mão própria; tem marcha autónoma, embora discretamente atáxica.

### Discussão

O caso que se apresenta, embora de regressão tardia e sem microcefalia, fez evocar o diagnóstico de síndrome de Rett pela perda de funcionalidade das mãos que não seria de esperar num quadro de autismo clássico e idiopático.

A mutação molecular (R133C) detectada nesta menina representa apenas 4,5% das mutações do gene MECP2 e está efectivamente associada a um fenótipo menos grave<sup>14,15</sup>. Tal como no caso que se relata, as portadoras desta mutação têm maior probabilidade de manter a marcha, conservar a linguagem e a capacidade manipulativa. As estereotipias são de aparecimento mais tardio e menos graves, e a ausência de microcefalia também é referida<sup>15</sup>.

As perturbações do neurodesenvolvimento pela sua frequência e gravidade, devem merecer a atenção do Pediatra geral. Os pais e os educadores são os detectores privilegiados e por isso quem habitualmente sinaliza estes problemas ao médico, que nem sempre os valoriza.

Na abordagem inicial de uma criança com suspeita de patologia do neurodesenvolvimento é necessário confirmar e definir o tipo de perturbação, para programar a intervenção e o estudo etiológico<sup>3</sup>. A história clínica cuidada, o exame físico detalhado incluindo o exame neurológico com avaliação das funções sensoriais devem ser obviamente a regra<sup>2</sup>.

A avaliação de competências nas diferentes áreas do desenvolvimento, com recurso a instrumentos de avaliação devidamente padronizados, permite classificar as perturbações do desenvolvimento como: *atraso global* (envolvimento de duas ou mais áreas que compõem o desenvolvimento psicomotor); *dissociação* (atraso isolado ou mais marcado numa das áreas); ou um *desvio* da sequência esperada das aquisições<sup>1</sup>. Quanto à progressão temporal do perfil de desenvolvimento, ele pode ser: regular se a velocidade de aquisição de competências se mantém constante; estagnado quando não se verificam novas aprendizagens, e regressivo em caso de perdas. É a análise conjunta destas especificidades que permite o diagnóstico diferencial destas patologias. São exemplo de *dissociação*, os atrasos que envolvam predominantemente a área da linguagem (surdez; perturbação específica do desenvolvimento da linguagem) ou a área motora (paralisia cerebral). A maioria das crianças que apresenta um *atraso global* tem uma lesão estática, frequentemente de origem pré ou perinatal, que determina défice intelectual. Um perfil *desviante* ou não *sequencial* do desenvolvimento, é sempre indicador de patologia cerebral e é muito frequente no autismo<sup>16</sup>. No perfil regressivo devem ser evocadas doenças degenerativas, de entre elas o Síndrome de Rett e fenómenos epilépticos. Ter em conta no entanto que nos casos de autismo clássico é frequente os pais relatarem um período de regressão da linguagem e da interacção social no segundo ano de vida, com estabilização posterior<sup>16</sup>.

O caso que se descreve ilustra a importância da história clínica na abordagem das perturbações do neurodesenvolvimento, uma vez que o período de regressão só foi diagnosticado retrospectivamente pela anamnese, e a perda da função manipulativa foi progressiva. Demonstra, também, a relevância do seguimento longitudinal do perfil de desenvolvimento e que a exequibilidade do diagnóstico etiológico, nalguns casos, só se torna possível com a evolução temporal.

### Agradecimentos

Dr.<sup>a</sup> Teresa Temudo, Hospital de Santo António, pela avaliação clínica e Dr.<sup>a</sup> Patrícia Maciel, Universidade do Minho, pelo estudo molecular.

**Declaração de Conflito de Interesses:** Não existem conflitos de interesse relacionados com o presente manuscrito. O mesmo não foi publicado, na íntegra ou em parte, e nenhuma versão está a ser avaliada por outra revista. De notar que a

criança que está na base deste manuscrito é a mesma da publicação focada em estereotípias atípicas (Atypical stereotypies and vocal tics in Rett syndrome: an illustrative case. *Mov Disord* 2008; 23 (4): 622-4), mas que na perspectiva dos autores não representa qualquer conflito de interesses ou repetição do artigo.

### Referências

1. Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, et al. Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003; 60:367-80.
2. Moeschler J, Shevell M and the Committee on Genetics. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics* 2006; 117:2304-16.
3. Tervo R. Identifying patterns of developmental delays can help diagnose neurodevelopmental disorders. *A Pediatric Perspective* [serial on the Internet]. 2003 Jul [cited 2003 July 15];12(3):[about 5p.]. Acessível em: <http://www.gillettechildrens.org/default.cfm?PID=1.7.8.1>
4. Williamson SL, Christodoulou J. Rett syndrome: new clinical and molecular insights. *Eur J Hum Genet* 2006; 14:896-903.
5. Weaving LS, Ellaway CJ, Gécz J, Christodoulou J. Rett syndrome: clinical review and genetic update. *J Med Genet* 2005;42:1-7.
6. Hagberg B, Hanefeld F, Percy A, Skjeldal O. An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. Comments to Rett syndrome clinical criteria consensus panel. Satellite to European Paediatric Neurology Society Meeting Baden Baden, Germany, 11 September 2001. *Eur J Paediatr Neurol* 2002; 6:293-7.
7. Sparrow SS, Balla DA, Cicchetti DV. *Vineland Adaptive Behavior Scales: Interview edition and Survey form*. Circle Pines, MN: American Guidance Service, 1984.
8. Griffiths R. *The abilities of young children*. London: University of London press, 1984.
9. Ivens J, Martin N. A common metric for the Griffiths Scales. *Arch Dis Child* 2002; 87:109-10.
10. Lord C, Rutter ML, Goode S, Heemsbergen J, Jordan H, Mawhood L, et al. *Autism Diagnostic Observation Schedule: A standardized observation of communicative and social behavior*. *J Autism Dev Disord* 1989; 19:185-212.
11. Lord C., Rutter M., LeCouteur A. Autism Diagnostic Interview - Revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 1994; 24:659-85.
12. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed., Text Revision. Washington: American Psychiatric Association; 2000.
13. Temudo T, Freitas P, Sequeiros J, Maciel P, Oliveira G. Atypical stereotypies and vocal tics in Rett syndrome: an illustrative case. *Mov Disord* 2008; 23:622-4.
14. MECP2.chw.edu.au [homepage on the internet]. Sydney: RettBase: International Rett Syndrome Foundation MECP2 variation database, Inc.: c2001 [updated 2008 Nov 10]. Acessível em: <http://mecp2.chw.edu.au>
15. Leonard H, Colvin L, Christodoulou J, Schiavello T, Williamson S, Davis M, et al. Patients with the R133C mutation: is their phenotype different from patients with Rett syndrome with other mutations? *J Med Genet* 2003; 40:e52.
16. Oliveira G, Vicente A. *Autismo em Portugal - epidemiologia, investigação genética e molecular*. 1.<sup>a</sup> ed. Coimbra: Quarteto; 2008.