

Síndrome de Rett. Um Caso Clínico com Confirmação Molecular

ALEXANDRA CABRAL¹, GUIOMAR OLIVEIRA², JORGE M. SARAIVA¹

¹ Serviço de Genética Médica – Centro Hospitalar de Coimbra

² Centro de Desenvolvimento da Criança – Hospital Pediátrico de Coimbra

Resumo

O síndrome de Rett é uma doença neurológica que ocorre quase exclusivamente em crianças do sexo feminino. Após um período inicial aparentemente normal, as crianças afectadas desenvolvem microcefalia com regressão do desenvolvimento e alterações neurológicas e comportamentais características. A sua causa permaneceu desconhecida até à identificação recente de mutações no gene MECP2, localizado em Xq28.

Descreve-se o primeiro caso de síndrome de Rett do nosso hospital em que se realizou o estudo molecular que permitiu a confirmação do diagnóstico numa menina de 3 anos.

Discute-se o papel da identificação das mutações no gene MECP2 na confirmação do diagnóstico do síndrome de Rett e suas implicações no aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal.

Palavras-Chave: Síndrome de Rett, gene MECP2, microcefalia.

Summary

Rett Syndrome.

A Case with Molecular Diagnosis

Rett syndrome is a neurodevelopment disorder occurring almost exclusively in females. Patients with Rett syndrome are initially normal and afterwards develop microcephaly, developmental regression and a characteristic neurological and behavioral profile. Its etiology was not clear until the recent identification of mutations in the MECP2 gene, localized in Xq28.

The authors describe the first patient with Rett syndrome in our hospital where a molecular study was carried out confirming the diagnosis.

The role of mutation identification in the MECP2 gene in the diagnosis of this syndrome is discussed as well as its implications for genetic counselling and prenatal diagnosis.

Key-Words: Rett syndrome, MECP2 gene, microcephaly.

Introdução

O síndrome de Rett (MIM #312750) (1) é uma doença neurológica que atinge crianças do sexo feminino. Foi descrito pela primeira vez em 1966, mas o seu reconhecimento generalizado só se veio a verificar na sequência da divulgação em 1983 de 35 casos de origem portuguesa, sueca e francesa (2). A sua incidência estimada é de 1/10.000-20.000 (1, 3). Caracteriza-se por um período inicial aparentemente normal até aos 6-18 meses seguido pelas primeiras manifestações clínicas que consistem numa paragem do desenvolvimento psicomotor e subsequente regressão (particularmente notória ao nível da motricidade fina das mãos). A desaceleração do perímetro cefálico pode preceder estas manifestações da doença e evolui para uma microcefalia. A regressão de desenvolvimento acompanha-se de um comportamento autista, com aparecimento de ataxia e de movimentos repetitivos e estereotipados das mãos bastante característicos desta doença. São ainda frequentes as convulsões e os episódios de hiperventilação (3).

A etiologia do Síndrome de Rett permaneceu desconhecida até 1999. A ocorrência no sexo feminino sugeria uma base genética, nomeadamente uma mutação dominante no cromossoma X com efeito letal no sexo masculino (1). Neste contexto o facto da maioria dos casos serem esporádicos, sem outros familiares afectados, seria compatível com o aparecimento de neo-mutações (1). Em 1998 os estudos de ligação génica envolvendo os raros casos familiares de síndrome de Rett sugeriram a presença de um *locus* na região Xq28 (4). A pesquisa de mutações em vários genes candidatos

Correspondência: Jorge M. Saraiva
Serviço de Genética Médica
Hospital Pediátrico de Coimbra
Avenida Bissaya Barreto
3000-075 Coimbra
Telefone: 239 480 300
E-mail: hpegen@hotmail.com

Aceite para publicação em 07/12/2000.
Entregue para publicação em 20/06/2000.

culminou na descoberta recente de mutações no gene MECP2 em várias crianças com síndrome de Rett ⁽⁵⁾.

Descrevemos o primeiro caso do nosso hospital em que a identificação de uma mutação neste gene permitiu a confirmação molecular do diagnóstico.

Caso Clínico

RAAE, do sexo feminino, é a primeira filha de um casal jovem, saudável e não consanguíneo. A gravidez decorreu sem intercorrências e o parto foi de termo, normal e sem asfixia. Ao nascimento tinha o peso de 3415g (percentil 50), o comprimento de 50,5 cm (percentil 25-50) e o perímetro cefálico de 33,5 cm (percentil 25-50). A partir dos 3 meses verificou-se uma desaceleração na velocidade de crescimento do perímetro cefálico, com crescimento adequado nos restantes parâmetros antropométricos. Foi observada pela primeira vez no nosso hospital aos 25 meses, por regressão do desenvolvimento psicomotor valorizada entre os 15-18 meses. Tinha tido uma única convulsão em episódio febril aos 13 meses. Ao exame objectivo tinha microcefalia (perímetro cefálico – 44,5 cm, correspondente ao P50 dos 9 meses) com peso no P10 e estatura no P25 e não apresentava dismorfismos valorizáveis. A avaliação do desenvolvimento psicomotor era correspondente aos 10 meses. A interação social era pobre com alheamento à presença dos adultos e dos pais. Tinha ataxia do tronco e da marcha, tremor intencional e notou-se uma tendência para a exploração oral dos objectos.

Tinham sido previamente efectuados uma ressonância magnética nuclear cerebral (atrofia frontoparietal bilateral) e um electroencefalograma (actividade paroxística centro-parietal direita). Realizou estudo molecular para síndrome de Angelman («southern blot» com enzimas de restrição Hind III e Hpa II e sonda PW71B) que excluiu as suas causas mais frequentes, cariótipo (46,XX) e cromatografia de aminoácidos plasmáticos e urinários e de ácidos orgânicos urinários, com resultados normais. As avaliações audiológica e oftalmológica não revelaram alterações.

Aos 3 anos (figura 1) não se tinham verificado progressos no desenvolvimento psicomotor. Não tinham surgido convulsões. O perímetro cefálico era de 45,2 cm (P50 dos 11 meses). Mantinha a manipulação, pegando em pequenos objectos, levando-os à boca e transferindo-os de mão e não tinha qualquer atitude comunicativa. A marcha mantinha-se atáxica.

As características clínicas eram sugestivas do síndrome de Rett, cumprindo oito (um parcialmente) dos nove critérios clássicos definidos (quadro I) ⁽³⁾ e não apresentando nenhum dos critérios de exclusão (quadro II) ⁽³⁾.

Foi solicitada a pesquisa de mutações no gene MECP2, tendo sido identificada uma mutação (inserção de 37 pares de bases no exão 3 do gene MECP2, posição 415-451, de que resulta um codão stop no codão 186), que permitiu a confirmação do diagnóstico clínico.

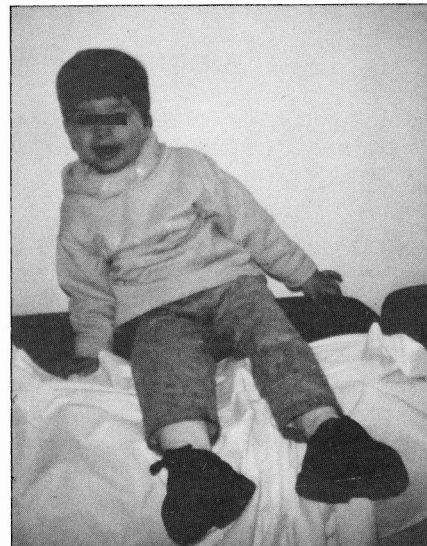


FIG. 1 – Fotografia aos 3 anos em que se pode verificar a ausência de dismorfismos valorizáveis e a ataxia do tronco.

QUADRO I

Critérios necessários de síndrome de Rett ⁽³⁾

		Caso Clínico
1	Período pré e perinatal aparentemente normal	+
2	Desenvolvimento psicomotor aparentemente normal nos primeiros seis meses	+
3	Perímetro cefálico normal ao nascimento	+
4	Desaceleração do crescimento do crânio entre os 5 meses e os 4 anos	+
5	Perda de capacidade na motricidade manual intencional entre os 6-30 meses associada a disfunção da comunicação e sociabilidade	+/-
6	Instalação de limitação severa da linguagem expressiva e receptiva com atraso de desenvolvimento psicomotor grave	+
7	Movimentos estereotipados das mãos após a perda da motricidade intencional	-
8	Apraxia/ataxia do tronco e da marcha entre 1-4 anos	+
9	Diagnóstico definitivo após os 2-5 anos de idade	+

QUADRO II
Critérios de suporte e exclusão do síndrome de Rett ⁽³⁾

Critérios de suporte	Caso clínico	Critérios de exclusão	Caso clínico
Atraso de crescimento	-	Evidência de ACIU	-
Pés pequenos e hipotróficos	-	Microcefalia ao nascimento	-
Escoliose	-	Retinopatia ou atrofia óptica	-
Disfunção respiratória	-	Evidência de lesão cerebral adquirida no período perinatal	-
Alterações electroencefalográficas/convulsões	+	Existência de doença metabólica ou outra doença neurológica progressiva	-
Espasticidade habitualmente associada a fraqueza muscular e distonia	+	Perturbações neurológicas secundárias a infecções ou TCE	-
Perturbações vasomotoras periféricas	-	Organomegalia ou outros sinais de doença de armazenamento	-

Discussão

O diagnóstico clínico do Síndrome de Rett não é linear. Os critérios de diagnóstico clássicos são bastante característicos mas exigentes (quadros I e II) ⁽³⁾. A natureza evolutiva da doença dificulta o estabelecimento precoce do diagnóstico que habitualmente não é possível antes dos 2-5 anos.

Tem-se admitido alguma variabilidade clínica da doença e a existência de formas atípicas que chegam a representar 25 a 34% dos casos ^(6, 7) pelo que têm sido propostos critérios de diagnóstico menos restritivos ⁽⁶⁾. Os critérios clássicos que sustentam normalidade ao nascimento e nos primeiros meses de vida têm suscitado particular contestação, havendo evidências de que, em alguns doentes, possam existir já algumas anomalias no período neonatal ^(6, 7). No sexo masculino foram descritos pelo menos 10 casos, embora a maioria não cumprisse todos os critérios clássicos ⁽⁸⁾.

Existe alguma sobreposição clínica com outras entidades, nomeadamente com a paralisia cerebral na fase mais precoce da doença, na fase regressiva com o autismo e também com o síndrome de Angelman e várias outras doenças neurodegenerativas e metabólicas, entre as quais duas raras doenças autossómicas recessivas particularmente prevalentes no norte da Europa: uma lipofuscinose (lipofuscinose neuronal infantil) e uma doença do armazenamento do ácido siálico (doença de Salla) ⁽⁷⁾.

Estudos neuroquímicos e anatomopatológicos cerebrais sugeriram a existência de uma interrupção da normal maturação do sistema nervoso central no síndrome de Rett ^(6, 7). Contudo, as múltiplas investigações foram infrutíferas na identificação de técnicas que possibilitassem

uma confirmação segura do diagnóstico. A descoberta de um gene responsável veio proporcionar o primeiro marcador biológico relevante na confirmação do diagnóstico do síndrome de Rett.

No caso que descrevemos, embora a clínica fosse sugestiva do diagnóstico de síndrome de Rett, no momento da confirmação molecular não estavam ainda presentes todos os critérios clássicos obrigatórios, nomeadamente a total perda de manipulação voluntária e desenvolvimento de estereotípias das mãos. Atendendo à idade da criança (3 anos) é de prever que a doença esteja ainda numa fase regressiva e que estas características venham a surgir. Este caso exemplifica a importância dos estudos moleculares como método de confirmação precoce do diagnóstico do síndrome de Rett.

O gene MECP2 codifica a proteína MeCP2 («methyl-CpG binding protein 2») que tem função de inativação de outros genes através de mecanismos de repressão da transcrição envolvendo a ligação a regiões CpG metiladas ⁽⁵⁾. O síndrome de Rett resultará provavelmente de uma expressão excessiva de alguns genes que habitualmente se encontram silenciados. A identificação e a avaliação da expressão dos possíveis genes-alvo da proteína MeCP2, nomeadamente ao nível do sistema nervoso central, poderão, no futuro, vir a permitir uma melhor elucidação dos mecanismos patogénicos do síndrome de Rett. Uma outra possibilidade é a de desenvolver uma terapêutica que permita normalizar a regulação dos genes afectados ⁽⁵⁾.

Um estudo recente identificou mutações no gene MECP2 em 80% dos casos de síndrome de Rett clássico (esporádicos ou familiares) e em 20% dos casos com características sugestivas deste diagnóstico ⁽⁹⁾. Neste gru-

po de doentes, a gravidade clínica parece correlacionar-se com o tipo de mutação. Uma outra casuística ⁽¹⁰⁾ identificou mutações em 45% dos casos esporádicos mas em nenhum dos casos familiares estudados. Assim, as mutações no gene MECP2 representam uma proporção importante dos casos de síndrome de Rett mas existirão provavelmente outros factores ainda não identificados na etiologia desta doença. Por outro lado foi demonstrada a presença de mutações no gene MECP2 em familiares de doentes com síndrome de Rett (dois do sexo feminino, uma com perturbações neurológicas discretas e um do sexo masculino com encefalopatia congénita) ⁽¹¹⁾. Estes dados sugerem que as mutações no gene MECP2 não se limitem ao síndrome de Rett e possam ser a causa de situações com um espectro fenotípico mais alargado ⁽¹¹⁾.

No momento actual, a descoberta de mutações no gene MECP2 responsáveis pela doença permite a sua utilização como método eficaz de confirmação precoce da doença, o estabelecimento do prognóstico e a previsão de um baixo risco de recorrência em irmãos de casos isolados (99,5% dos casos são esporádicos ⁽¹¹⁾), o que dificilmente poderá ser garantido se houver incerteza ou ausência de diagnóstico, e ainda a sua aplicação ao diagnóstico pré-natal. No futuro, atendendo às características do síndrome de Rett, nomeadamente à existência de um intervalo livre assintomático, será possível admitir a esperança de que os progressos na compreensão da doença possam culminar no desenvolvimento de intervenções terapêuticas pré-sintomáticas eficazes.

Agradecimentos: Ao laboratório onde foram realizados os estudos moleculares, Molecular Human Genetics, Ruhr University, Bochum, Germany.

Bibliografia

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM™. Center for medical genetics, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, MIM number:#312750. World Wide Web URL: <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
2. Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann Neurol* 1983; 14: 471-9.
3. Trevathan E, Moser HW. Diagnostic criteria for Rett syndrome. *Ann Neurol* 1988; 23: 425-8.
4. Sirianni N, Naidu S, Pereira J, Pilloto RF, Hoffman EP. Rett syndrome: confirmation of X-linked dominant inheritance, and localization of the gene to Xq28. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1552-8.
5. Amir RE, Van der Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nature Genet* 1999; 23: 185-8.
6. Leonard H, Bower C. Is the girl with Rett syndrome normal at birth? *Devel Med Child Neurol* 1998; 40: 115-21.
7. Hagberg B. Rett syndrome: clinical peculiarities and biological mysteries. *Acta Paediatr* 1995; 84: 971-6.
8. Jan MMS, Dooley JM, Gordon KE. Male Rett syndrome variant: application of diagnostic criteria. *Pediatr Neurol* 1999; 20: 238-40.
9. Cheadle JP, Gill H, Fleming N et al. Long-read sequence analysis of the MECP2 gene in Rett syndrome patients: correlation of disease severity with mutation type and location. *Hum Mol Genet* 2000; 12: 1119-29.
10. Xiang F, Buervenich S, Nicolao P, Bailey ME, Zhang Z, Anvret M. Mutation screening in Rett syndrome patients. *J Med Genet* 2000; 37: 250-5.
11. Wan M, Lee SS, Zhang X et al. Rett syndrome and beyond: recurrent spontaneous and familial MECP2 mutations at CpG hotspots. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1520-9.