

RELATO DE CASO

Síndrome de Rett com confirmação molecular: relato de caso

Rett syndrome with molecular confirmation: case report

Maria Júlia Borzani Dessimoni¹, Maria Valéria Borzani Dessimoni¹, Glenia Junqueira Medeiros²

¹ Acadêmica do 6º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá

² Professora da Faculdade de Medicina de Itajubá

Correspondência:

Maria Júlia Borzani Dessimoni

mjuliadessimoni@gmail.com

Síndrome de Rett com confirmação molecular

RESUMO: Andreas Rett identificou, em 1966, a “Atrofia cerebral associada à hiperamonemia” ou Síndrome de Rett (SR). O diagnóstico da SR era exclusivamente clínico mas a identificação de mutações no gene MECP2, observadas em 80% dos casos, sugere que esse recurso deva ser utilizado na elaboração final do diagnóstico. Neste trabalho é relatado um caso de paciente de 6 anos, sexo feminino, que apresentou nas consultas de puericultura uma desaceleração do crescimento do perímetro cefálico, seguido de alterações comportamentais, desaparecimento da fala e surgimento de movimentos repetitivos de mãos e cabeça. À investigação do diagnóstico de SR, foi solicitado o Exame Molecular, com confirmação de mutação patogênica do gene MECP2. Não há cura para a SR, os sintomas e a gravidade da doença variam entre pacientes, ressaltando a importância do diagnóstico precoce através da confirmação molecular.

Palavras-chave: Deficiência mental; Neurologia; Hiperamonemia cerebroatrófica.

Rett syndrome with molecular confirmation

ABSTRACT: Andreas Rett identified, in 1966, "Cerebral atrophy associated with hyperammonemia" or Rett syndrome (RS). The diagnosis of SR was exclusively clinical, but the identification of mutations in the MECP2 gene, observed in 80% of the cases, suggests that this feature should be used in the final elaboration of the diagnosis. In this work is reported a case of a six years old female patient, who presented in childcare appointments of deceleration in the head circumference, followed by behavioral changes, speech disappearance and repetitive movements of the hands and head. To investigate the diagnosis of RS, the Molecular Examination was requested, confirming the pathogenic mutation of the MECP2 gene. Dosages of Keppra, Risperidona, Ansitec, Frisium, Valpakine and monitoring of the neuropsychiatric service were adjusted. There is no cure for RS, the symptoms and severity of the disease varies among patients, emphasizing the importance of early diagnosis through molecular confirmation.

Key Words: Mental disability; Neurology; Atrophic brain hyperammonemia

Introdução

Andreas Rett¹ identificou, em 1966, uma condição caracterizada por deterioração neuromotora em crianças do sexo feminino, quadro clínico bastante singular, a “Atrofia Cerebral Associada à Hiperamonemia”, ficou conhecida como síndrome de Rett (SR). A presença da hiperamonemia não foi confirmada como um sinal habitual da síndrome. Admite-se, na atualidade, uma prevalência da doença estimada entre 1:10.000 e 1:15.000 meninas ², sendo uma das causas mais frequentes de deficiência mental severa que afeta o sexo feminino. No Brasil, a SR foi inicialmente identificada por Rosemberg et al ^{3, 4}.

O diagnóstico da Síndrome de Rett, até pouco tempo, era exclusivamente clínico ⁵ e que somente devem ser firmados após os 10 anos de idade. Na atualidade, a descrição de uma alteração genética identificável em aproximadamente, 80% dos casos sugere que esse recurso deva ser utilizado na elaboração final do diagnóstico ⁶. A causa da síndrome é a mutação no gene MECP2, mas outros genes estão envolvidos ^{7, 8}. Os restantes 20% - 30% dos casos foram atribuídos à deleção parcial do gene e mutações desconhecidas ^{9, 10}.

O diagnóstico diferencial inclui doenças como a síndrome de Angelman, autismo infantil, doenças metabólicas, paralisia cerebral e encefalopatia fixa ^{7, 11}. O autismo infantil, as doenças metabólicas, a paralisia cerebral e a encefalopatia fixa são todos sintomas da síndrome de Rett caracterizada por sinais patognomônicos ¹¹.

Os sinais clínicos observados na saúde geral dos indivíduos com síndrome de Rett são: convulsões, comportamento autista, dificuldade em ganhar peso, apraxia da marcha ¹², movimentos estereotipados da mão, incapacidade mental, alteração respiratória, desaceleração do crescimento craniano, redução do lobo frontal, núcleo caudado e mesencéfalo ^{11, 12}, escoliose, crescimento lento, pés frios, marcha atáxica ^{7, 11}, parkinsonismo, microcefalia, diminuição do tônus muscular, diminuindo em contato com os olhos, comportamento desatento, disfunção gastrointestinal, espasticidade e arritmias devido a defeitos na transdução do coração ¹¹. Os pacientes, em 70% dos casos, atingem os 35 anos de idade, sendo que o tratamento multidisciplinar com foco nos sintomas auxilia a qualidade de vida ^{12, 13}.

Sendo assim, com o foco sobre os aspectos genéticos e etiológicos desta condição, pretende-se descrever um relato de caso em que a identificação de uma mutação neste gene permite a confirmação molecular do diagnóstico.

Descrição do caso

Projeto aprovado pelo CEP sob nº2.871.394.

A.S.G.N, 6 anos, sexo feminino, natural de Itajubá, nascida em 16/06/2012. Em acompanhamento no Ambulatório de Puericultura do Hospital das Clínicas de Itajubá desde o primeiro mês de vida. Primeira filha de um casal saudável, segunda na ordem das gestações. Ao nascimento, parto normal sem intercorrências, 38 semanas e 2 dias, apgar 8/10, peso ao nascer 2,820 kg, comprimento de 46 cm e perímetro cefálico de 34cm. As consultas de acompanhamento mensal seguiram normais até o quarto mês, onde foi notada uma desaceleração do crescimento do perímetro cefálico (PC= 40cm, percentil 15). A mãe informou alterações no comportamento da filha (crises de choro imotivadas e aumento dos despertares noturnos). No sexto mês, observou-se início de agressividade. Em torno de 12 meses seu vocabulário era adequado para a idade. Quando com 24 meses, o mesmo tornou-se restrito há duas palavras, associado a emissão de sons ininteligíveis. Após os 18 meses iniciou movimentos repetitivos da cabeça, do tipo balanceio para o lado e de ombros.

Em 16/07/2014, com 2 anos e 1 mês, foi encaminhada ao Ambulatório de Neuropediatria para avaliação do quadro de alteração comportamental e regressão do desenvolvimento neuropsicomotor. Foi observada uma interrupção do desenvolvimento da linguagem, se restringindo a palavras dissílabas. Ao exame neurológico paciente estava ativa, brincando, colaborativa, com marcha, força e tônus mantidos e reflexos normais. Ao exame físico, o perímetro cefálico de 44,5 cm, com meio desvio padrão abaixo do percentil 2. Foi solicitada uma ressonância magnética do crânio que demonstrou o encéfalo sem alterações. Como hipótese diagnóstica foi pensando em distúrbio comportamental e Transtorno do espectro Autista, sendo solicitada avaliação do serviço de psicologia, fonoaudiologia e terapia ocupacional.

Na consulta do dia 13/04/2015, foi relatado pela mãe que a paciente iniciou um quadro de movimentos estereotipados das mãos, prendendo os dedos e puxando (**Figura 1**). Já em tratamento com a fonoaudiologia e terapia ocupacional, melhorando o quadro da fala e equilíbrio.



Figura 1: Movimentos estereotipados das mãos da paciente (Fonte: arquivo cedido pelo responsável).

Paciente retorna com o laudo da avaliação psicológica na data de 26/06/2015 referindo as mesmas queixas da consulta anterior, com progressão para perda da função das mãos, associado a estereotipias e marcha de base alargada. No relatório psicodiagnóstico foi sugerido à investigação de Síndrome de Rett para o caso, sendo então solicitado exame de detecção do gene MECP2.

No dia 09/12/2015, seguiu o estudo molecular de Síndrome de Rett confirmando a presença de mutação patogênica do gene MECP2 que poderia contribuir para o fenótipo da síndrome.

A paciente seguiu em acompanhamento com a equipe interdisciplinar, até que com 5 anos e 4 meses apresentou o primeiro episódio de crise convulsiva tônico-clônica com duração de um minuto, sem liberação esfinteriana, sialorreia ou desvio do olhar. Nessa época, iniciou também um quadro de taquipneia seguido de agitação psicomotora. As crises convulsivas pioraram, necessitando de internação, no HCl de Itajubá onde foram feitos exames laboratoriais, radiografia de tórax, hidantalização e Diazepam endovenoso. Como não houve intercorrências, foi liberada com risperidona 1mg por mL de 8 em 8 horas, carbamazepina 20mg por ml de 8 em 8 horas, ácido valproico 30mg/kg/dia de 12 em 12 horas e seguimento com serviço de neuropediatria.

Foi realizado um eletroencefalograma digital (mapeamento cerebral computadorizado), em 23/08/2018, constatando um distúrbio epileptioforme focal na região temporal direita. Atualmente, faz uso de Levetiracetam 2 ml de 12 em 12 horas, Cloridrato de Buspirona 5 mg um comprimido três vezes ao dia, Clobazam 10 mg um comprimido a noite, Volproato de sódio 1,5 ml de 12 em 12 horas, Risperidona 1 mg uma vez ao dia, pois está muito difícil o controle comportamental da paciente. A mesma não apresenta crise há 1 ano e três meses, mas segue com sialorreia intensa, estereotipias, automatismo e marcha ataxia (evoluindo para perda do equilíbrio). Mantem acompanhamento com neuropediatra e equipe interdisciplinar.

Discussão

Neste relato, a paciente teve desenvolvimento normal do nascimento até os 12 meses, quando apresentou regressão no desenvolvimento e perda da fala. O quadro evoluiu com diagnóstico inicial de Transtorno do espectro autista aos 29 meses, e depois aos 34 meses, vieram as alterações motoras típicas de SR (estereotipias e perda da função das mãos).

A SR típica caracteriza-se por: desenvolvimento normal dos 5 aos 18 meses, estagnação do desenvolvimento (microcefalia, parada do crescimento e hipotonia) dos 8 meses aos 25 meses, regressão rápida (característica do espectro autista) dos 18 meses aos 4 anos, perda do uso das mãos, linguagem e interação com início aos 13 meses, estereotipias manuais, deficiência intelectual e alterações motoras com início aos 25 meses, epilepsia dos 3 anos aos 15 anos, alterações respiratórias com início aos 2 anos, estagio estacionário (escoliose) dos 3 anos aos 10 anos, disautonomias com início aos 3 anos, ansiedade com início aos 3 anos, deterioração motor (diminuição ou perda da mobilidade) com início aos 10 anos e parkinsonismo que se inicia com 20 anos ^{14, 15}. Sendo assim, a paciente se enquadra como SR típica.

Em relação à forma do diagnóstico de SR, tanto em sua forma clássica quanto em suas variantes atípicas, - por critérios clínicos -, houve uma mudança com os avanços na biologia molecular e na genética, pois a análise molecular confirma o critério clínico e fornece informações o mais rápido possível, para o prognóstico do paciente ¹⁶.

A função do gene MECP2 tem sido associada com a regulação da transcrição de outros genes, desenvolvimento e manutenção sinapse, sendo necessária para a aprendizagem e a memória ^{17, 18}. Suspeita-se que as mutações no MECP2 causem perda parcial ou total da capacidade para silenciar os promotores de genes, que são inadequados para tipos de células específicas. Já a sua superexpressão está relacionada às mudanças no comportamento, gerando agressividade e esquizofrenia ¹⁸.

Os indivíduos com quadro clínico sugestivo à SR devem ter diagnóstico por meio da pesquisa de mutações no gene MECP2 ^{19, 20}. A recomendação é que a investigação da síndrome seja feita por sequenciamento bidirecional que identificará a maioria das mutações. No entanto, se este estudo for negativo mas a clínica sugestiva, orienta-se que se proceda à pesquisa para grandes duplicações ou deleções, por meio de técnicas como o MLPA (Multiplex Ligation Probe Amplification) ^{18, 21}.

Nesse sentido, uma estreita colaboração entre clínicos, geneticistas e pesquisadores facilitará o diagnóstico de pacientes com SR, assim como a identificação das diferentes mutações, abrindo novas portas no gerenciamento dessa condição infrequente ²².

Conclusão

Não há cura da Síndrome de Rett, mas há intervenções que podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Existem diversas formas de tratamento, pois os sintomas e a gravidade da doença são diferentes e variam muito de paciente para paciente. A medicina baseada em evidências auxilia nas decisões envolvidas no planejamento em saúde pois analisa o custo/benefício de procedimentos. O resultado dessas ações na qualidade de vida dos pacientes é um dos mais importantes dados considerados nas decisões a serem tomadas para com a sociedade. Podem-se obter subsídios para uso racional e objetivo dos limitados recursos humanos e materiais disponíveis para o cuidado à saúde. O interesse e a importância do desenvolvimento da investigação no âmbito dessa temática contribuem para um crescimento do conhecimento acerca da dimensão e de futuros benefícios passíveis de apoio e acesso da população adstrita nesse contexto.

Referências

1. Magalhães MHCG, Kawamura JY, Araújo LCA. General and oral characteristics in Rett syndrome. *Spec Care Dentist*. 2002 Jul- Aug; 22(4):147-50.
2. Castro TM, Leite JMRS, Vitorino DFM, Prado GF. Síndrome de Rett e Hidroterapia: Estudo de Caso. *Revista Neurociências* 2004 Abr- Jun; 12(2):77-81.doi:10.4181/RNC.2004.12.77.
3. Barbosa RC, Giacheti CM. Síndrome de Rett: Considerações Gerais, Gênese Etiológica e Tratamento. *RECCS: R. Cent. Ci. Saúde, Fortaleza*. 2001 Dez; 14:36-43.
4. Stachon A, Assumpção Júnior FB, Raskin S. Rett syndrome: clinical and molecular characterization of two Brazilian patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007 Mar; 65(1):36-40.
5. Hagberg B, Skjeldal OH. Rett variants: a suggested model for inclusion criteria. *Pediatr Neurol* 1994; 11:5-11.
6. 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.
7. Pereira JLP A síndrome de Rett: uma introdução ao seu diagnóstico clínico, diagnóstico diferencial e ao planejamento de ações de reabilitação. Curitiba: Departamento de Educação Especial da Secretaria de Estado da Educação do Paraná; 1992. p. 25.
8. Associação Americana de Psiquiatria. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais – DSM. 2014
9. Chahrour M., Huda Y.Z. The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology. *Neuron*. 2000; 56:422–437.[PubMed].
10. Rett B.O.A. Autism and Rett syndrome: behavioural investigations and differential diagnosis. *Dev Med Child Neurol*. 1987; 29:429–441. [PubMed].
11. The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group. Diagnostic Criteria for Rett Syndrome. *Ann Neurol* 1988; 23:425-8.
12. Kerr AM, Belichenko P, Woodcock T, Woodcock M. Mind and brain in Rett disorder. *Brain Dev* 2001; 23:S44-S9.
13. Hagberg B, Berg M, Steffenburg U. Three decades of sociomedical experiences from West Swedish Rett females 4-60 years of age. *Brain Dev* 2001; 23:S28-31.

14. Rodrigues, M. M., Vilanova, L. C. P. Tratado de neurologia infantil – 1. Ed. – Rio de Janeiro: Atheneu, 2017.
15. Stachon A., Assumpcao F.B., Jr., Raskin S. Rett syndrome: clinical and molecular characterization of two Brazilian patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007; 65(1):36–40. [PubMed]
16. Cristhian Eduardo Hernández-Flórez (1), Gustavo Adolfo Contreras-García. Síndrome de Rett: revisión de la literatura con primeros casos reportados en Colombia con caracterización clínica y molecular. *Acta Neurol Colomb.* 2018; 34(1): 2-15.
17. Bahi-Buisson N., Kaminska A., Boddaert N., Rio M., Afejar, Gérard M.A. The three stages of epilepsy in patients with CDKL5 mutations. *Epilepsia.* 2008; 49:1027–1037. [PubMed]
18. Carlos Bandeira de Mello Monteiro, Zodja Graciani, Camila Torriani-Pasin, Emília Katiane Embiruçu, Fernando Kok. Síndrome de Rett: Histórico, Expectativa de Vida, Genética e Habilidades Funcionais. 2011
19. Bahi-Buisson N., Nectoux J., Rosas-Vargas H., Milh M., Boddaert N., Girard B. Key clinical features to identify girls with CDKL5 mutations. *Brain.* 2008; 131:2647–2661. [PubMed]
20. Das D.K., Jadhav V., Ghattargi V.C., Udani V. Novel mutation in forkhead box G1 (FOXP1) gene in an Indian patient with Rett syndrome. *Gene.* 2014; 538:109–112. [PubMed]
21. Dunn HG. Importance of Rett syndrome in child neurology. *Brain Dev* 2001; 23:538-43.
22. Gretta Pantaleón F., Tamara Juvier R. Bases moleculares del síndrome de Rett, una mirada actual. *Revista Chilena de Pediatría*, ago 2015, 142-151.