



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

HUGO RICARDO GONÇALVES MARTINS

SÍNDROME DE RETT: REVISÃO CASUÍSTICA

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DR. FREDERICO D'OLIVEIRA DUQUE
PROF. DOUTORA GUIOMAR GONÇALVES DE OLIVEIRA**

MARÇO 2012

Síndrome de Rett: revisão casuística

Rett Syndrome: a review

Autor: Hugo Martins¹

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal

Endereço: Av. Sr. Neves nº65, Lagoa – 4820-820 Fafe

E-mail: hrg_martins@hotmail.com

Resumo

Introdução: O síndrome de Rett é uma grave perturbação do neurodesenvolvimento, que afecta predominantemente o sexo feminino e que na maioria dos casos está associada a mutações no gene *Methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2)*. O diagnóstico de síndrome de Rett baseia-se em critérios clínicos, independentemente da presença ou ausência da referida mutação. **Objectivo:** Este estudo teve por finalidade caracterizar uma população de crianças e adolescentes com diagnóstico de perturbação do espectro de autismo e suspeita clínica deste síndrome. **Métodos:** Através da análise de dados informatizados da Unidade de Neurodesenvolvimento e Autismo, Hospital Pediátrico Carmona da Mota do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, procedeu-se a um estudo retrospectivo cujo critério de inclusão definimos como sendo todas as crianças com diagnóstico de perturbação do espectro de autismo a quem foi pedida a pesquisa de mutação no gene *MECP2*. Do total de 1172 pacientes com diagnóstico de perturbação do espectro de autismo, quinze crianças cumpriram o critério de inclusão. Agrupámos a amostra de acordo com o resultado da pesquisa de mutação. Avaliámos a presença de regressão do neurodesenvolvimento e estereotípias manuais. Caracterizámos os dados antropométricos, incluindo o perímetro craniano, bem como o neurodesenvolvimento, através do perfil cognitivo e nível funcional. São apresentados os dados das mutações encontradas. **Resultados:** Das quinze crianças da amostra em cinco (33.3%) foi identificada mutação no referido gene. Observou-se microcefalia adquirida em três (20%), e destas apenas uma tinha mutação. Treze crianças apresentavam regressão do neurodesenvolvimento (média±Dp=31±16 meses). A totalidade da amostra apresentava estereotípias manuais. Do grupo com mutação, quatro (80%) apresentaram uma redução do percentil para o peso. A avaliação do comportamento adaptativo evidenciou, no grupo com mutação, um nível funcional inferior em todas as áreas (comunicação,

autonomia e socialização). **Conclusão:** No nosso estudo, tal como na recente revisão dos critérios de diagnóstico, a regressão do neurodesenvolvimento e as estereotípias manuais foram dados relevantes para o diagnóstico. A microcefalia, presente em apenas 20% dos casos de síndrome de Rett com mutação, não é frequente neste diagnóstico. Assim, a maioria dos parâmetros analisados estão de acordo com a literatura actual.

Palavras-Chave: Rett; Síndrome Rett; *MECP2*; Autismo; Perturbação Espectro Autismo;

Abstract

Introduction: The Rett syndrome (RTT) is a severe neurodevelopmental disorder that predominantly affects females and that in most cases is associated with mutations in the gene MethylCpG-binding protein 2 (*MECP2*). The diagnosis of RTT is based on a set of clinical criteria, irrespective of the mutation status. ***Purpose:*** This study sought to characterize a population of children and adolescents diagnosed with autism spectrum disorders and with clinical features of Rett syndrome. ***Methods:*** Through analysis of computerized data of the Unidade de Neurodesenvolvimento e Autismo, Hospital Pediátrico Carmona da Mota do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, we conducted a retrospective study whose inclusion criteria was defined as all children with autism under a search for mutations in the *MECP2* gene. Of the total of 1172 children followed in this Unit, fifteen met the inclusion criteria. The sample were grouped according to the search of mutation result. We evaluated the presence of neurodevelopmental regression and hand stereotypies. The sample was characterized in its anthropometric data, including head circumference, and neurodevelopment, through the cognitive profile and functional level. We present data of the mutations found.

Results: *Of the fifteen children who comprised the sample, only five (33.3%) had a mutation in MECP2 gene. Three children had acquired microcephaly (20%), and of these only one had mutation. Thirteen children had neurodevelopmental regression (average \pm Sd=31 \pm 16 months). All the children had records of hand stereotypies. Of the children with mutation, four (80%) showed lower percentile for weight. The adaptative behavior evaluation showed in the group of children with mutation a lower functional level for all the areas (communication, autonomy and socialization).* **Conclusion:** *In our study, as in the recent revision of diagnostic criteria, neurodevelopmental regression and hand stereotypies were relevant for diagnosis. Microcephaly, present in only 20% of cases of Rett syndrome mutation, it is not often present in this diagnosis. Therefore, most of the analyzed data corroborates the current literature.*

Keywords: *Rett; Rett syndrome; MECP2; Autism; Autism Spectrum Disorders*

Abreviaturas

- ADI-R: *Autism Diagnostic Interview-Revised*;
- ADN: Ácido desoxirribonucleico
- ADOS: *Autism Diagnostic Observation Schedule*
- DP: desvio padrão;
- HP/CHUC: Hospital Pediátrico Carmona da Mota, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra;
- MECP2: *Methyl-CpG-binding protein 2*
- PC: perímetro craniano;
- PEA: perturbação do espectro de autismo;
- QD: quociente de desenvolvimento
- SR: Síndrome de Rett;
- UNDA: Unidade de Neurodesenvolvimento e Autismo;
- VABS: *Vineland adaptive behaviour scale interview-survey*;

Introdução

O Síndrome de Rett (SR) (MIM #312750) é uma perturbação grave do neurodesenvolvimento que atinge predominantemente o sexo feminino^{1,2}. O diagnóstico é clínico e baseia-se num perfil típico de regressão do neurodesenvolvimento, entre o primeiro e o quinto ano de vida. Seguidamente, o seu curso é relativamente estático, sendo diferenciador da maioria das doenças neurodegenerativas da infância^{1,2}. Estima-se que atinja uma em cada 10000 a 15000 meninas, sendo uma das causas mais frequentes de défice cognitivo neste género^{1,3,4}.

Foi descrito pela primeira vez por Andreas Rett em 1966, contudo, foi em 1983 através do trabalho de Hagberg *et al*⁵ envolvendo 35 meninas suecas, francesas e portuguesas que esta patologia se tornou melhor conhecida passando a denominar-se SR. Os primeiros critérios de diagnóstico, em 1988, definidos pelo *Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group* foram posteriormente revistos, adaptados e publicados em 2000⁶. Todavia, a actualização dos critérios de diagnóstico por Hagberg *et al*⁴ manteve-se a referência de diagnóstico até à sua mais recente revisão⁷ efectuada em 2010, permitindo clarificar algumas ambiguidades na classificação das formas clássicas e atípicas, adaptados no Quadro I.

O SR caracteriza-se por uma variabilidade tanto na forma de apresentação, como na progressão e gravidade da doença. Classifica-se em típico ou clássico e atípico, de acordo com critérios clínicos^{1-4,7-8}.

Em 1999, Amir *et al*⁹ identificaram pela primeira vez mutações no gene *MECP2*, localizado no braço longo do cromossoma X (Xq28), como a causa da maioria de casos de SR e salientaram uma regulação epigenética alterada como possível mecanismo subjacente a este síndrome. Este gene, representado na Figura 1, inclui quatro exões, os quais codificam duas isoformas diferentes da proteína *methyl-CpG-binding protein 2* (MeCP2), a MeCPe2 codificada pelos exões 2-4 e a MeCPe1 codificada pelos exões 1, 3 e 4, havendo mais de 200 mutações já descritas¹⁰.

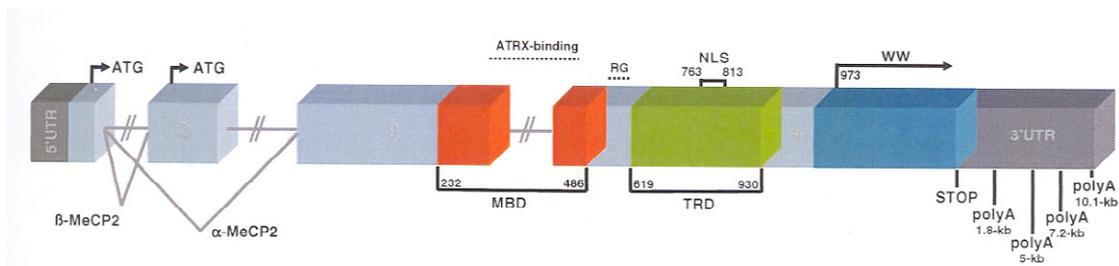


Figura1. Representação esquemática da estrutura do gene *MECP2*. (Temudo T, 2008¹¹)
(MBD- methyl-CpG binding domain; TRD – transcription repression domain; NLS – nuclear localization signal; WW – group II WW domain; poly-A – polyadenylation site; kb – kilobase; 3'/5' – untranslated region; ATG – start codon)

O espectro de mutações no gene *MECP2* inclui *missense*, *frameshift* e *nonsense*, bem como deleções¹¹. Esta multiplicidade de mutações pode explicar a variabilidade de fenótipos.

A proteína MeCP2, descoberta em 1992, é uma das cinco proteínas que partilham o domínio de ligação *methyl-CpG*, o que lhe permite ligar-se às *methylated CpG islands* no ADN. Através de diferentes mecanismos, esta ligação leva à inactivação (ou activação¹²) da transcrição dos genes localizados nessas áreas de ligação. A disfunção desta proteína pode alterar o normal funcionamento do mecanismo de supressão genética¹⁰. Contudo, o mecanismo que leva ao correspondente fenótipo continua por

explicar. A proteína MeCP2 é mais abundante no tecido cerebral do que nos tecidos periféricos. Expressa-se nos neurónios, mas não na glia e está localizada no núcleo das células. Além disso os seus níveis aumentam nos neurónios corticais durante o neurodesenvolvimento. Este padrão de expressão sugere que a proteína MeCP2 possa ajudar a manter ou modular a maturação e plasticidade neuronal.¹¹. Sabe-se que mutações no *MECP2* estão na origem não só do SR, mas também de outras patologias como défice cognitivo, encefalopatia ou susceptibilidade para autismo¹².

Em cerca de 80-90% das crianças com clínica clássica de SR foram identificadas mutações no gene *MECP2*, mas também estão presentes no SR atípico, sendo a maioria casos esporádicos^{1,8,13}

Apesar desta forte e comprovada relação com a genética o diagnóstico é clínico e baseia-se no perfil típico de regressão do neurodesenvolvimento. Nesta síndrome 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. 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. Durante este processo o perímetro craniano, que é normal ao nascimento, evolui para microcefalia¹⁻³. Por fim ocorre deterioração motora com perda da marcha^{1-3,6-8}.

As estereotipias manuais com perda de funcionalidade, intensas e por vezes contínuas, são marca do síndrome, com uma frequência muito elevada (94 a 100%)¹⁴⁻¹⁶. Existe uma enorme variabilidade dos tipos de estereotipias. As estereotipias podem ser da linha média, com movimentos simétricos de ambas as mãos (*washing, clapping, wringing, hand mouthing*) ou com cada uma das mãos executando diferentes movimentos (*tapping*

mouthing, hair pulling ou twirling, flapping, hand gaze, hand behind the neck e “sevilhana”)¹⁴⁻¹⁵ Outros tipos de estereotipias também podem estar presentes, como movimentos dos membros, tronco ou cabeça, embora sejam menos frequentes. Estes automatismos desaparecem durante o sono e tendem a agravar com ansiedade¹⁵.

Quadro I. Critérios de diagnóstico revistos para síndrome de Rett*.

<p>Considerar o diagnóstico quando se observar uma desaceleração do perímetro craniano pós-natal.</p> <p>Requisitos para o diagnóstico de síndrome de Rett clássico:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Um período de regressão no desenvolvimento seguido por recuperação ou estabilização2. Todos os critérios principais e todos os critérios de exclusão3. Os critérios de suporte não são necessários, embora sejam frequentes nos casos de SR clássico <p>Requisitos para síndrome de Rett atípico:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Um período de regressão seguido por recuperação ou estabilização2. Pelo menos dois dos quatro critérios principais3. Cinco dos onze critérios de suporte <p>Critérios principais</p> <ol style="list-style-type: none">1. A perda parcial ou completa de aptidões manuais voluntárias adquiridas.2. A perda parcial ou completa da linguagem adquirida3. Alterações da marcha: dispraxia ou ausência de capacidade.4. Movimentos estereotipados das mãos <p>Critérios de exclusão para SR clássico</p> <ol style="list-style-type: none">1. Lesão cerebral secundária a trauma (peri ou pós-natal), doença neurometabólica, ou infecção grave causadora de problemas neurológicos.2. Desenvolvimento psicomotor alterado nos primeiros 6 meses de vida <p>Critérios de suporte para SR atípico</p> <ol style="list-style-type: none">1. Perturbações respiratórias2. Bruxismo3. Alteração do padrão de sono4. Alteração do tônus muscular5. Perturbações vasomotoras periféricas6. Escoliose / cifose7. Atraso de crescimento8. Mãos/pés pequenos e frios9. Riso e gritos inapropriados10. Diminuição de resposta à dor11. Comunicação visual intensa - "<i>eye pointing</i>"

*(Adaptado de Neul *et al*⁷, 2010)

Na literatura actual^{1,17-18} mantém-se controversa a classificação nosológica da associação de SR e autismo, sendo consensual a elevada frequência e intensidade de características de autismo em indivíduos com esta patologia.

O objectivo deste estudo é caracterizar a população de crianças e adolescentes seguidas na Unidade de Neurodesenvolvimento e Autismo (UNDA), Hospital Pediátrico Carmona da Mota do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (HP/CHUC) com diagnóstico de perturbação de espectro de autismo (PEA) e suspeita clínica de SR, a quem foi pedida a pesquisa de mutações no gene *MECP2*. Pretende-se criar dois grupos de acordo com o resultado da presença ou não de mutação, e verificar se existem diferenças entre ambos.

Métodos

Realizou-se um estudo retrospectivo e descritivo cujo critério de inclusão definimos como sendo todas as crianças com PEA e suspeita clínica de SR a quem foi pedido o estudo de mutações no gene *MECP2*.

Da amostra de 1172 crianças com PEA, com proveniência de âmbito nacional, seguidas no HP/CHUC, quinze (n=15) cumprem o critério de inclusão. Destas, cinco têm a mutação no referido gene. A informação foi recolhida através da consulta da base de dados informatizada em *FileMaker-Pro 5* da UNDA, acedida em 6 de Setembro de 2011.

O diagnóstico de PEA foi realizado seguindo as orientações gerais anteriormente descritas¹⁹. Os pacientes foram incluídos neste estudo tendo em conta os critérios para o diagnóstico de autismo (cotação para autismo em simultâneo na versão portuguesa da entrevista *Autism Diagnostic Interview-Revised* - ADI-R²⁰ e na escala de observação - *Autism Diagnostic Observation Schedule* - ADOS²¹) e preenchimento dos critérios da DSM-IV-TR⁶. Na ADI-R o mínimo de cotação exigida em simultâneo nas três áreas (interacção social, comunicação e comportamento repetitivo) para o diagnóstico de autismo é a seguinte: área da comunicação [para sujeitos verbais - 8 (máximo 26), para sujeitos não verbais 7 (máximo 14),]; interacção social - 10 (máximo 30) e comportamento repetitivo - 3 (máximo 12). De salientar que a cotação mais elevada reflecte maior gravidade clínica. Foram observadas todas as crianças num contexto clínico, relativamente à interacção e actividades semi-estruturadas e elaboradas as respectivas histórias clínicas de forma sistemática. As provas de avaliação cognitiva utilizadas foram seleccionadas de acordo com o nível funcional da criança e da sua

capacidade de adesão às tarefas propostas²². Assim, foi utilizada a escala de comportamento adaptativo - *Vineland Adaptive Behaviour Scale interview-survey form* (VABS)²³, para avaliação do nível funcional e as escalas de desenvolvimento mental de *Ruth Griffiths*²⁴ usadas como provas de avaliação global de desenvolvimento, considerando, por definição, o quociente de desenvolvimento (QD) médio de 100 (média±Dp=100±15).

A recolha dos dados sobre os pacientes para o propósito da investigação está de acordo com os princípios éticos respeitados pelo HP/CHUC.

Foram analisados os seguintes parâmetros: a) género; b) idade actual; c) idade de diagnóstico; d) antecedentes familiares e pessoais, nomeadamente, dados antropométricos ao nascimento e no diagnóstico, como análise do peso, comprimento e perímetro craniano; e) presença de regressão do neurodesenvolvimento; f) presença de estereotípias manuais; g) avaliação do nível funcional; h) avaliação do nível de desenvolvimento global; i) tipo de mutação.

Os dados antropométricos (Peso e Estatura) foram convertidos para valores de percentis, para permitir a sua interpretação, sendo os pontos de corte utilizados neste estudo foram adaptados de *Centers for Disease Control and Prevention/National Center for Health Statistics (CDC/NCHS)*²⁵. Quanto ao perímetro craniano (PC) considerou-se microcefalia quando o maior perímetro occipito-frontal fosse menor a dois desvios padrão da média (tabela da Academia Americana de Pediatria 1968).

Para a pesquisa das mutações causadoras do SR foi realizado estudo molecular do gene *MECP2*. A análise de mutações pontuais e pequenos rearranjos na região codificante do deste gene foi feita por PCR-Sequenciação dos exões.e fronteiras intrão/exão. Alternativamente, a metodologia RD-PCR (*Robust Dosage-PCR*²⁶) foi utilizada para detectar grandes deleções e duplicações em amostras de ADN genómico.

Análise descritiva apresentada através de frequências em cada subgrupo no caso de variáveis qualitativas; e da média, mínimo (Mín.), máximo (Máx.) e desvio-padrão (Dp) no caso de variáveis quantitativas.

Todas as idades utilizadas para a análise dos dados estão indicadas em meses.

Resultados

Do total da amostra de 1172 crianças com diagnóstico de perturbação do espectro de autismo, quinze cumpriram o critério de inclusão definido como sendo todas as crianças a quem foi pedida a pesquisa de mutações no gene *MECP2*. Destas, cinco apresentavam mutação no referido gene.

A distribuição por género da amostra é de treze elementos do sexo feminino (86,7%).

As cinco crianças com mutação no gene *MECP2* são do sexo feminino.

A média de idade actual da população estudada é de 127,5 meses (média±Dp=127,5±48,1 meses). A mediana foi de 134 meses, com a idade mínima de 29 e máxima de 208. Ambos os grupos, com e sem mutação, apresentavam uma média de idades semelhante, 126,8 e 127,8 meses, respectivamente.

Na figura 2 estão representadas as idades de diagnóstico.

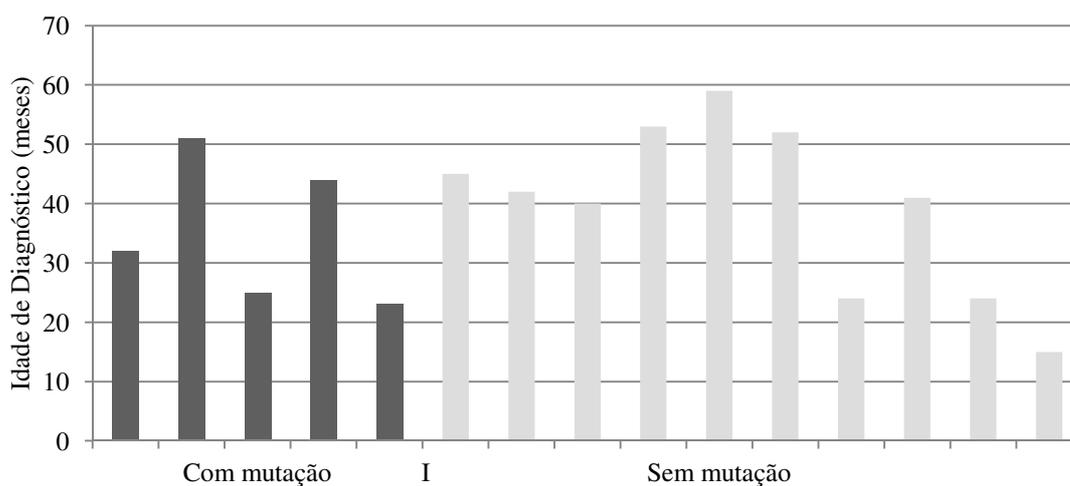


Figura 2. Idade de diagnóstico.

A média da idade de diagnóstico de SR foi de 38 meses (média±Dp=38±13,3 meses).

No grupo com mutação obteve-se uma mediana de idade de diagnóstico de 32 meses, enquanto no sem mutação a mediana da idade de diagnóstico foi 41 meses.

Quando analisados os antecedentes familiares foram identificados dois casos de consanguinidade parental, de segundo grau, ambos pertencentes ao grupo sem mutação no gene *MECP2*. De referir a inexistência de casos familiares.

Relativamente aos antecedentes pessoais, não há registo de intercorrências na gestação ou perinatais, incluindo prematuridade.

Verificou-se regressão do neurodesenvolvimento na totalidade da amostra. A média de idade de regressão foi de 31 meses (média±Dp=31±16), variando entre 18 e 62 meses. O grupo com mutação no gene *MECP2* apresentou regressão aos 28 meses (média±Dp=28±16), variando entre os 18 e os 52 meses. Por outro lado, o grupo sem mutação o início da regressão foi aos 34 meses (média±Dp=34±16) em média, variando entre os 24 e os 62 meses.

As quinze crianças incluídas no estudo apresentavam estereotípias manuais: nove com movimentos simétricos de ambas as mãos na linha média (seis do tipo *washing*, das quais duas também com *clapping*, duas crianças com *clapping* e uma com *hand mouthing*); seis crianças com cada uma das mãos executando diferentes movimentos (quatro com *flapping*, das quais três também com *mouthing*, e duas com *tapping*, *twisting* e *hair pulling*).

Da análise dos parâmetros antropométricos, e pela sua relevância neste síndrome apresentamos na figura 3 o valor do PC.

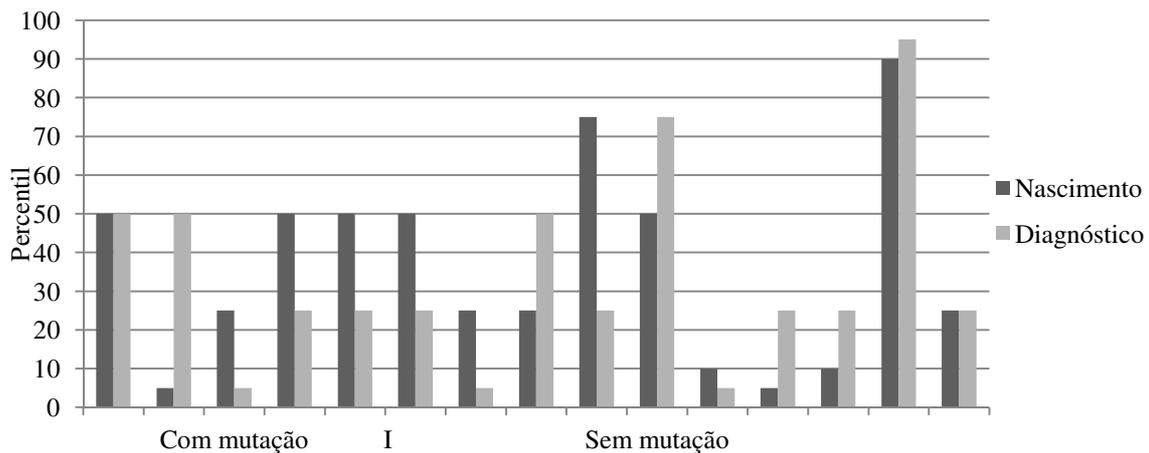


Figura 3. Perímetro Craniano ao nascimento e na idade de diagnóstico.

Ao nascimento as quinze crianças em estudo apresentavam uma média de PC de 34,2cm (média±Dp=34,2±1,5), sendo a média de PC das cinco crianças portadoras de mutação de 34,1cm e nas restantes foi de 34,2cm. A mediana de PC ao nascimento foi de 33,5cm. Não houve diferença com significado em ambos os grupos.

Duas crianças, uma de cada grupo, apresentavam microcefalia ao nascimento. Aquando do diagnóstico, três tinham microcefalia adquirida, correspondendo num caso (20%) ao grupo com mutação no gene *MECP2*.

A distribuição por peso e estatura estão representados nas figuras 4 e 5, respectivamente.

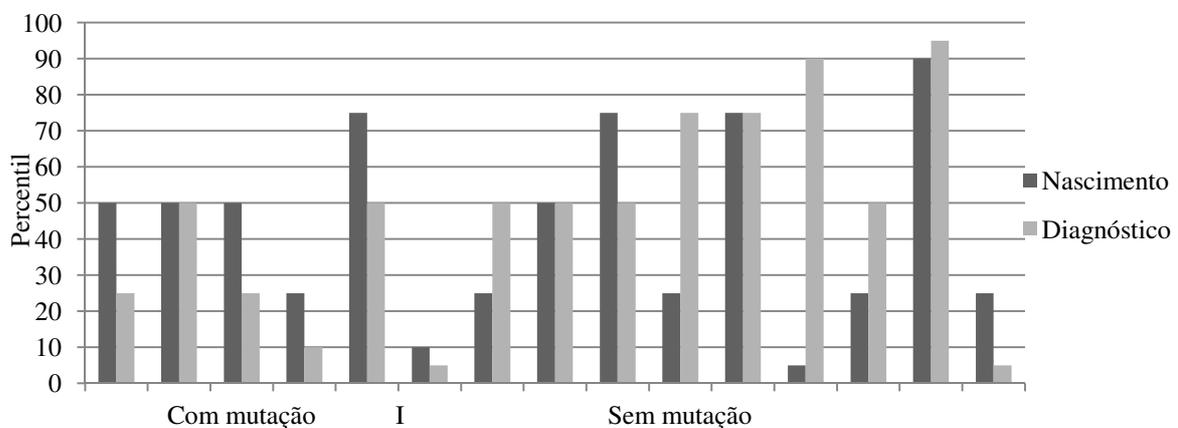


Figura 4. Peso ao nascimento e na idade de diagnóstico.

A média do peso de nascimento das crianças em estudo foi de 3314gr (média±Dp=3314±483) e uma mediana de 3350gr. Não houve diferença com significado entre os dois grupos.

De salientar, que desde o nascimento até à idade de diagnóstico sete crianças diminuíram de percentil de peso, sendo quatro do grupo com mutação.

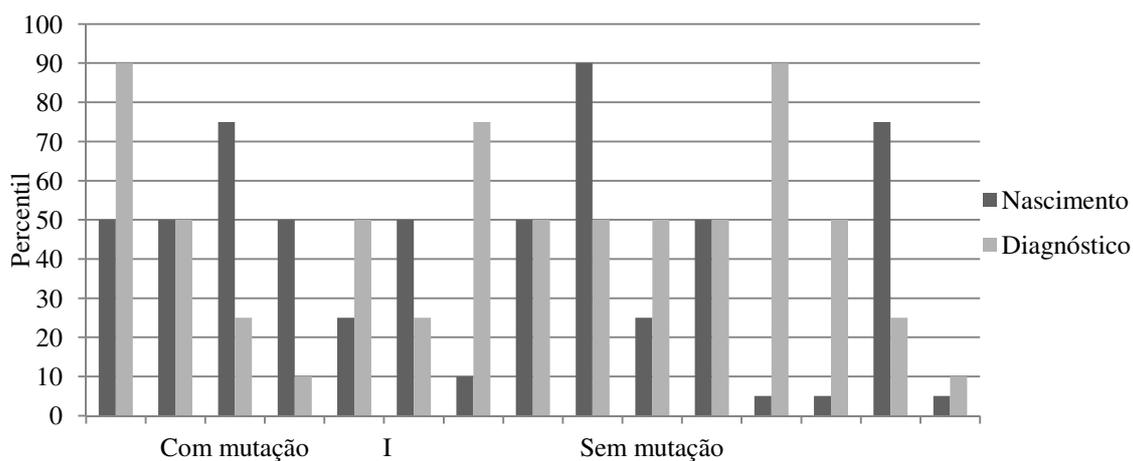


Figura 5. Comprimento ao nascimento e na idade de diagnóstico.

A média do comprimento ao nascimento das crianças em estudo foi de 48,3 cm (média±Dp=48,3±2,6), e uma mediana de 48,4 cm, não havendo diferença com significado entre os dois grupos.

Aquando do diagnóstico de SR todas as crianças tinham um comprimento ou estatura dentro de valores normais para a idade e género.

Quanto às idades de aquisição de etapas do neurodesenvolvimento, nomeadamente, a etapa motora de sentar sem apoio, as quinze crianças apresentaram uma média de 10 meses (média±Dp=10±4 meses), sendo 9±0 meses para o grupo com mutação e de 11±5 meses para o outro grupo. O início de marcha autónoma foi em média 24 meses (média±Dp=24±11 meses), no grupo com mutação foi de 14±4 meses *versus* 28±12 meses no outro grupo. Quanto à idade de aquisição de primeiras palavras a média global

foi de 23,5 meses (média±Dp=23,5±8 meses), sendo de 14±1 meses no grupo com mutação e de 26±14 meses no outro.

A análise comparativa dos dois grupos, referentes ao neurodesenvolvimento, foi dividida em nível funcional e quociente de desenvolvimento (QD) global.

Os dados referentes ao nível funcional, obtidos pela análise da escala de *Vineland* (VABS) de comportamento adaptativo são apresentados nas figuras 6, 7 e 8.

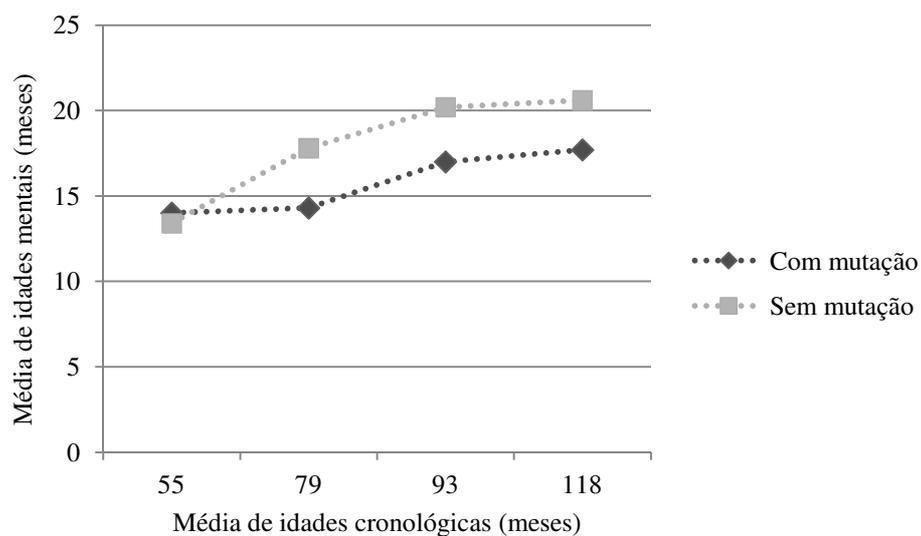


Figura 6. *Vineland* (VABS) - área de comunicação.

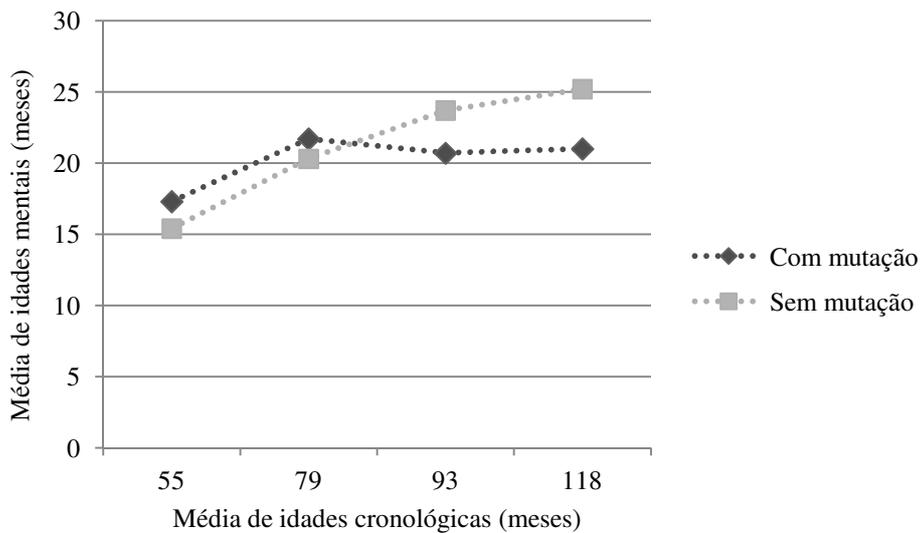


Figura 7. *Vineland* (VABS) - área de autonomia.

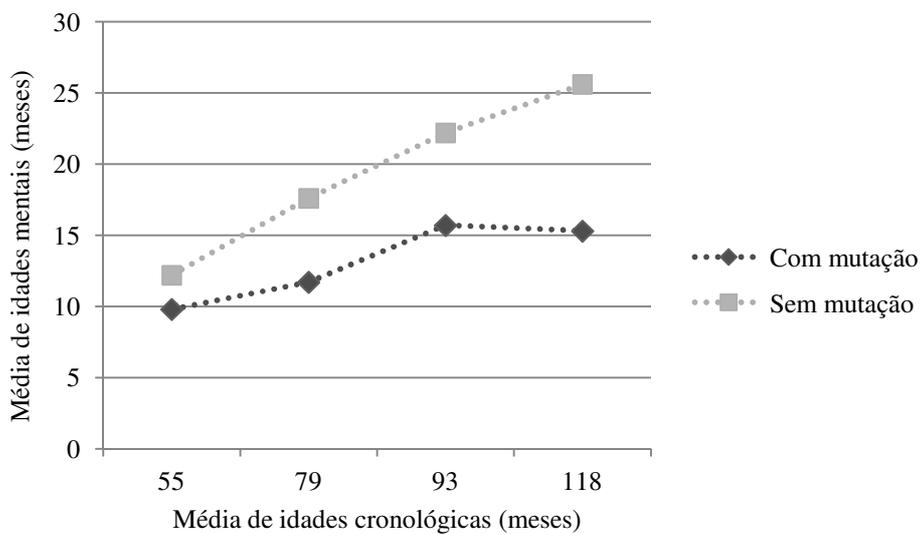


Figura 8. *Vineland* (VABS) - área de socialização.

Globalmente, e de forma padronizada apresentam-se os resultados da avaliação do comportamento adaptativo composto, através da cotação padrão (*raw score*) ($média \pm Dp = 100 \pm 15$) na figura 9.

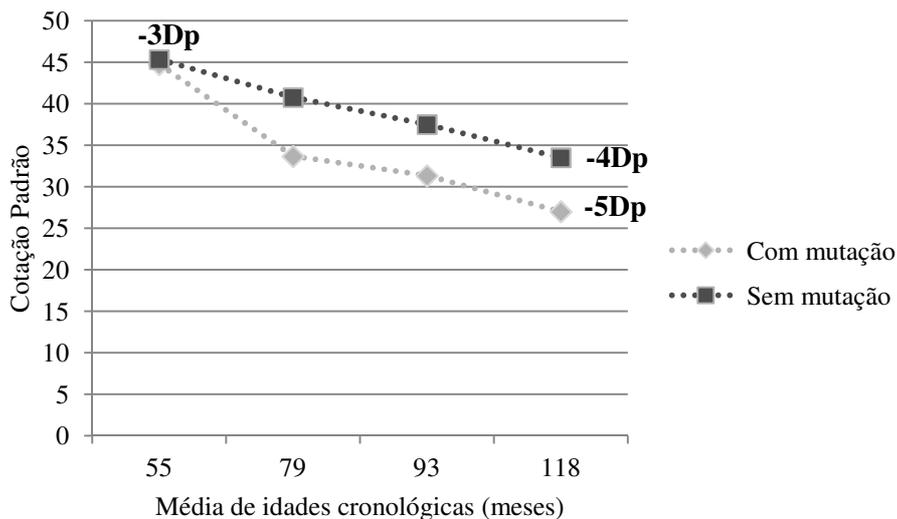


Figura 9. *Vineland* (VABS) - Comportamento adaptativo composto.

Os resultados da avaliação global do desenvolvimento analisada pela escala de desenvolvimento mental de *Ruth Griffiths* estão representados na figura 10, e correspondem a dados de sete crianças: duas com mutação (aplicada aos 38 e 42 meses de idade cronológica) e cinco sem mutação (aos 43, 48, 54, 62 e 76 meses de idade cronológica).

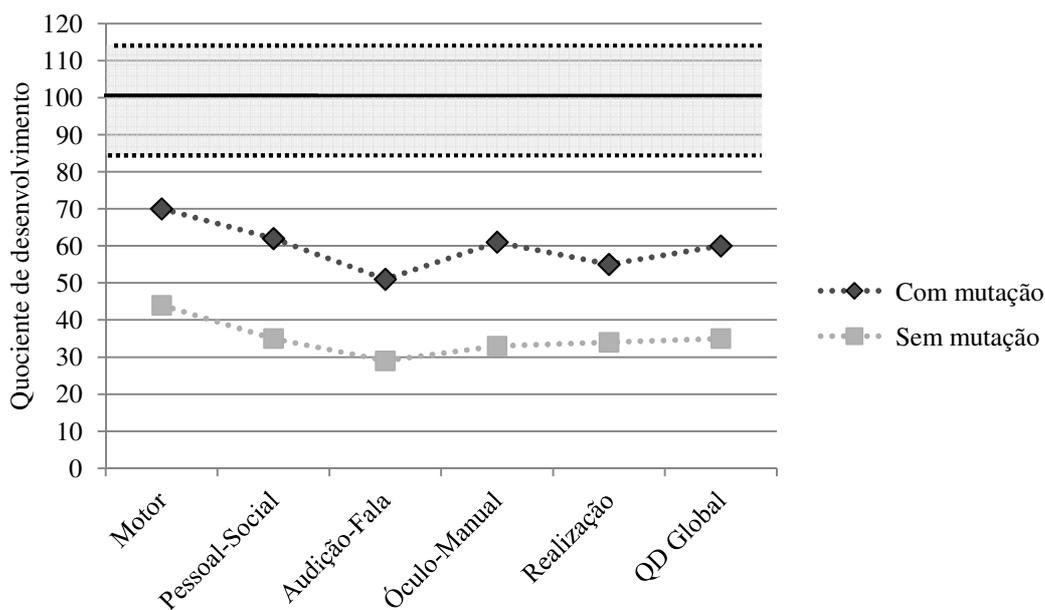


Figura 10. Escala de Desenvolvimento Mental de *Ruth Griffiths*.

Por último, importa referir os resultados do estudo molecular do *MECP2*: as mutações encontradas foram dois casos de mutação pontual (c.158C>T, T158M); um caso de mutação pontual (c.397C>T, R133C); um caso de mutação pontual (c.916C>T, R306C) e um caso de deleção (c.634delG, V212S).

A percentagem de crianças com mutação no gene *MECP2* da amostra em estudo foi de 38,5%, no género feminino.

Discussão

No presente estudo, 38,5% de crianças do género feminino com mutação no gene *MECP2* é um valor abaixo do habitualmente descrito na literatura, em que cerca de 70 a 80% dos indivíduos com clínica de SR apresentam mutação no gene *MECP2*^{1,27}. Estão descritas percentagens de cerca de 50 a 70% para os casos de SR atípico e de 90 a 97% para os casos de SR típico²⁷⁻²⁸. Deste modo podemos especular se a maioria das crianças correspondem a SR atípico. Por outro lado, apesar da criteriosa selecção de crianças que fizeram pesquisa do gene *MECP2*, face a dimensão da população de 1172 crianças com diagnóstico de PEA, baseada numa revisão sistemática da história clínica, o valor encontrado é inferior a outros centros, pelo que se questiona se casos mais típicos sejam orientados noutras consultas ou centros de diagnóstico e seguimento. Eventualmente, a parceria de investigação translacional entre a UNDA do HP/CHUC e a Universidade do Minho, onde foram pesquisadas as mutações do gene *MECP2*, fossem facilitadoras de maior número de amostras, que todavia, corresponderam a apenas 1,3% da população com perturbação do espectro de autismo seguidas. Por último, podemos questionar especulativamente se no pedido da pesquisa de mutação foi tido em consideração o conceito de alargamento de fenótipo, na última década.

O SR é diagnosticado entre o primeiro e o quinto ano de vida^{1,2}, correspondente ao período da regressão do neurodesenvolvimento, concordante com os nossos dados.

Os nossos resultados em relação à regressão do neurodesenvolvimento estão de acordo com literatura^{1-3,8}, e corroborados na revisão recente dos critérios de diagnóstico por Neul *et al*⁷, uma vez que a presença de regressão do neurodesenvolvimento é um critério de diagnóstico necessário. Assim este facto leva-nos a afirmar que no futuro

apenas estas crianças deveriam ser alvo de pesquisa de mutação no gene *MECP2*. Neste estudo a média de instalação de regressão foi de 31 meses, sendo de 28 meses para as crianças com mutação, estando em consonância com outros autores¹⁻³ e com Charmana *et al*²⁹ em que descreve o início da regressão tipicamente entre os 12 e os 36 meses, e muito raramente antes dos 6 ou depois dos 60 meses.

As estereotipias manuais são uma característica comum das crianças com clínica de SR^{1-2,4,14-16}. A totalidade de crianças incluídas neste trabalho apresentava estereotipias manuais, corroborando a literatura. As estereotipias manuais são as estereotipias mais típicas e frequentes nas crianças com SR sendo o tipo e frequência encontrados de acordo com outros autores¹⁴⁻¹⁵

Relativamente à distribuição por género a grande maioria (86,7%) da amostra é do sexo feminino, estando de acordo com a literatura que refere que esta patologia afecta predominantemente este género^{1,3-5,30}. Estão descritos casos de indivíduos do sexo masculino com diagnóstico de SR e portadores de mutação no gene *MECP2*³⁰⁻³¹. Nesta revisão os dois casos do sexo masculino não tinham mutação, sendo esta a situação mais frequente. Quando existe mutação do gene *MECP2* a forma clínica mais frequente é a encefalopatia congénita, forma grave caracterizada por microcefalia e morte precoce (habitualmente antes dos 36 meses)³¹.

Segundo Hagberg *et al*⁴ a desaceleração do crescimento do PC é um critério necessário para o diagnóstico de SR na sua forma clássica e este é um dos achados clínicos mais comuns¹. Contudo, a recente revisão dos critérios de diagnóstico⁷, não o considera como critério principal, apenas como indicador clínico de suspeita desta patologia. Na nossa amostra quatro em cinco crianças com mutação não apresentava microcefalia.

Verificou-se nas crianças com mutação uma maior redução de percentil de peso. Neste grupo quatro em cinco (80%) baixou de percentil *versus* três em dez (30%) crianças do outro grupo. Contudo, no total da amostra, apenas duas crianças apresentavam peso inferior ao P₅, ambas pertencendo ao grupo de crianças sem mutação no gene *MECP2*, sendo diferente do descrito por outros autores^{13,32-33}.

Em relação à estatura no nosso trabalho não se encontraram crianças com estatura inferior ao P₅. Porém, Temudo *et al*¹³ relatam que mais de 50% de crianças e adolescentes, com SR e mutação presente, apresentam baixa estatura.

Quanto a análise do comportamento adaptativo, a avaliação com a escala de VABS, nomeadamente nas diferentes subáreas de comunicação, autonomia e socialização, evidenciou uma diferença entre os dois grupos, justificada possivelmente pela maior paragem, ou regressão, ou ainda, menor progressão no neurodesenvolvimento, na primeira infância neste síndrome. Os resultados mais baixos, correspondendo a um nível funcional inferior, foram obtidos no grupo com mutação.

Os resultados da avaliação cognitiva com a escala de *Ruth Griffiths* expressam que as crianças com mutação no gene *MECP2* apresentaram uma média de QD global superior ao do grupo sem mutação, bem como em todas as diferentes subescalas de avaliação. Este dado é por nós interpretado, quer pelo reduzido número de crianças que fizeram esta avaliação cognitiva, bem como pela idade de aplicação da escala ser anterior à regressão do neurodesenvolvimento. Especulamos se o maior compromisso cognitivo seja favorecedor de pedido de pesquisa de mutações do gene *MECP2*. De salientar a relativa homogeneidade nas diferentes subescalas, que traduz um padrão global de compromisso no neurodesenvolvimento. A subescala de audição/fala, apresenta a média

de valores mais baixos de QD, sendo este dado corroborado por outros que afirmam a área da comunicação como uma das mais atingidas no SR³⁴.

Tal como no nosso estudo, a mutação pontual (c.158C>T, T158M) é uma das mais frequentes, representando 12,2% das mutações no gene *MECP2*, e associa-se a um fenótipo mais severo. As deleções encontram-se em 9,7% dos indivíduos⁸. A mutação pontual (c.397C>T, R133C)³⁵ foi descrita em 5,4% e a mutação pontual (c.916C>T, R306C) em 6,4% das mutações no gene *MECP2*, ambas estão associadas a um fenótipo menos grave^{8,27}.

Conclusão

No nosso estudo, tal como na recente revisão dos critérios de diagnóstico, a regressão do neurodesenvolvimento e as estereotipias manuais foram dados relevantes para o diagnóstico. A microcefalia, presente em apenas 20% dos casos de síndrome de Rett com mutação, não é frequente neste diagnóstico. Assim, a maioria dos parâmetros analisados estão de acordo com a literatura actual.

Referências

1. BIBAT GM, NAIDU S: Rett Syndrome. En: Accardo P editor. Neurodevelopmental Disabilities in infancy and Childhood. Baltimore: Brookes 2008. P545-50
2. WEAIVING L, ELLAWAY C, GÉCZ, CHIRSTODOULOU J: Rett syndrome: clinical review and genetic update. J Med Genet 2005; 42:1-7
3. GATA L, LOUREIRO S, ALMEIDA J et al: Regressão do neurodesenvolvimento e síndrome de Rett – uma variante. Acta Pediatr Port 2010; 41(1):27-9
4. HAGBERG B, HANEFIELD F, PERCY A et al: An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. Eur J Paediatr Neurol 2002; 6:293–7
5. HAGBERG B, AICARDI J, DIAS K et al: 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
6. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.) - Text revision. Washington DC:APA 2000
7. NEUL JL, KAUFMANN WE, GLAZE DG et al: RettSearch Consortium. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. Ann Neurol. 2010 Dec;68(6):944-50
8. WILLIAMSON SL, CHRISTODOULOU J: Rett syndrome: new clinical and molecular insights. Eur J Hum Genet 2006; 14:896–903

9. AMIR RE, VAN-DEN-VEYVER IB, WAN M et al: Rett Syndrome is caused by mutations in X-linked *MECP2*, encoding Methyl-CpG binding protein 2. *Nat Genet.* 1999; 23(2):127-8
10. COUTINHO M, OLIVEIRA G, KATZ C et al: *MECP2* coding sequence and 3'UTR variation in 172 unrelated autistic patients. *Am J Med Genet Part B* 2007; 144B:475-83
11. TEMUDO T: Clinical and genetic study of Rett syndrome in Portugal. [Dissertação de Doutoramento]. Universidade do Porto, 2008
12. CHAHROUR M, JUNG SY, SHAW C et al: MeCP2, a key contributor to neurological disease, activates and represses transcription. *Science* 2008; 30;320(5880):1224-9
13. TEMUDO T, MÓNICA S, ELISABETE R et al: Rett syndrome with and without detected *MECP2* mutations: An attempt to redefine phenotypes. *Brain Dev* 2011; 33:69-76
14. TEMUDO T, OLIVEIRA P, SANTOS M et al: Stereotypies in Rett syndrome: Analysis of 83 patients with and without detected *MECP2* mutations. *Neurology* 2007; 68:1183-7
15. CARTER P, DOWNS J, BEBBINGTON A et al: Stereotypical Hand Movements in 144 Subjects with Rett Syndrome from the Population-Based Australian Database. *Mov Disord* 2010 Feb 15;25(3):282-8
16. TEMUDO T, PATRICIA M, OLIVEIRA G et al: Atypical stereotypies and vocal tics in Rett syndrome: An illustrative case. *Movement Disorders* 2008 23(4):622-4

17. KAUFMANN W, TIERNEY E, ROHDE C et al: Social impairments in Rett syndrome: characteristics and relationship with clinical severity. *J Intellect Disabil Res* 2012; 56:233-47
18. WULFFAERT J, VAN BERCKELAER-ONNES I, SCHOLTE E: Autistic disorder symptoms in Rett syndrome. *Autism* 2009; 13:567-81
19. OLIVEIRA G, ATAÍDE A, MARQUES C et al: Epidemiology of autism spectrum disorders in Portugal: prevalence, clinical characterization, and medical conditions. *Dev Med Child Neurol* 2007 49:726-33
20. LORD C, RUTTER M., LE COUTER A., et al (1994). 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
21. LORD C, RUTTER M, DILAVORE P, et al. Autism diagnostic observation schedule: a standardized observation of communicative and social behaviour. *J Autism Devl Disord* 1989; 19:185-212
22. OLIVEIRA G: Epidemiologia do Autismo em Portugal. [Dissertação de Doutoramento]. Universidade de Coimbra, 2004
23. SPARROW SS, BALLA DA, CICCHETTI DV: Vineland Adaptive Behaviour Scales: Interview edition, Survey form. Circle Pines, MN: American Guidance Service, 1984
24. GRIFFITHS R: The Abilities of young children. London: University of London press 1984
25. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION/ NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS: Growth charts. <http://www.cdc.gov/growthcharts> (acedido em 14/11/2011)

26. SHI J, SHIBAYAMA A, LIU Q et al: Detection of heterozygous deletions and duplications in the MECP2 gene in Rett syndrome by Robust Dosage PCR (RD-PCR). *Hum Mutat* 2005; 25:505
27. PERCY AK, LANE JB, CHILDERS J et al: Rett syndrome: North American database. *J Child Neurol* 2007; 22:1338-41
28. NEUL JL, FANG P, BARRISH J et al: Specific mutations in methylCpG-binding protein 2 confer different severity in Rett syndrome. *Neurology* 2008; 70:1313-21
29. CHARMANA T, CASSB H, OWEN L et al: Regression in individuals with Rett syndrome. *Brain Dev* 2002; 24(5):281-3
30. VILLARD L: MECP2 mutations in males. *Journal of Medical Genetics*, 2007; 44:417-23
31. DOTTI M, ORRICO A, DESTEFANO N et al: A Rett syndrome mutation that cause mental retardation in men. *Neurology* 2002; 58:226-30
32. SAGAWA M: Discussion: pathophysiology of Rett syndrome. *Brain Dev* 2001; 23:218-23
33. MOTIL K, SHULTZ R, BROWN B et al: Altered energy balance may account for growth failure in Rett syndrome. *J Child Neurol* 1994; 9:315-9
34. MONTEIRO M, GRACIANI Z, TORRIANI C et al: Caracterização das habilidades funcionais no Síndrome de Rett. *Fisioterapia e Pesquisa* 2009; 16:341-4
35. LEONARD H, COLVIN L, CHISTODOULOU J et al: Patients with the R133C mutation; is their phenotype different from patients with Rett Syndrome with other mutations? *J Med Genet* 2003; 40:52