



ARTIGO DE REVISÃO

A expressão neurológica e o diagnóstico genético nas síndromes de Angelman, de Rett e do X-Frágil

Neurological manifestation and genetic diagnosis of Angelman, Rett and Fragile-X syndromes

Marielza Fernández Veiga¹, Maria Betânia Pereira Toralles²

Resumo

Objetivo: discutir os aspectos clínicos, eletroencefalográficos e os mecanismos genéticos de três síndromes neurogenéticas, que se identificam como entidades nosológicas no grupo heterogêneo de patologias que cursam com retardo mental e autismo.

Fontes dos dados: os autores realizaram revisão literária sobre cada síndrome do estudo, atualizando as informações, correlacionando e caracterizando as manifestações neurológicas, assim como a descrição dos mecanismos genéticos e a identificação dos marcadores biológicos.

Síntese dos dados: houve a confirmação de que a síndrome de Rett é uma doença genética, conseqüente à mutação no gene MECP2, com variações clínicas que podem ser explicadas por diferentes mutações nesse gene. A síndrome de Angelman tem quatro mecanismos genéticos responsáveis pela variação fenotípica e pelos diferentes riscos de recorrência. Na síndrome do X-Frágil, o grau de comprometimento cognitivo está relacionado com o número de repetições dos trinucleotídeos.

Conclusões: os diferentes mecanismos genéticos das três síndromes são responsáveis pela variabilidade clínica. Com a identificação de marcadores biológicos, o diagnóstico será mais precoce, ademais, poderão ser identificadas novas e mais sutis formas de expressão.

J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (Supl.1): S55-S62: Angelman, Rett, X-Frágil, EGG, marcadores biológicos, retardo mental, autismo.

Introdução

Algumas síndromes neurogenéticas não apresentam alterações dismórficas relevantes, tendo nas características comportamentais e eletroencefalográficas, as manifestações mais importantes para a sua identificação clínica, como ocorre na síndrome de Rett, na síndrome de Angel-

Abstract

Objective: to discuss clinical and electroencephalographic aspects and the genetic mechanisms of three neurogenic syndromes that can be related to nosologic entities in the heterogenic pathological group presenting symptoms of mental retardation and autism.

Sources: the authors carried out a bibliographic review on each syndrome involved, correlating and characterizing the neurological manifestations, as well as describing genetic mechanisms and identifying biological markers.

Summary of the findings: the authors were able to confirm that Rett Syndrome is a genetic disease resulting from the mutation of the MECP2 gene and clinical variations can be explained by different mutations in this gene. Angelman syndrome has four genetic mechanisms responsible for phenotypic variations and different risks of recurrence. In Fragile-X syndrome, the degree of cognitive impairment is related to the number of trinucleotide repeats.

Conclusions different genetic mechanisms of the three syndromes are responsible for clinical variability. By identifying the biological markers, the diagnosis will be performed earlier and it will be possible to identify new subtle expressions of the disease.

J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (Supl.1): S55-S62: Angelman, Rett, X-Fragile, EGG, biological markers, mental retardation, autism.

man e na síndrome do X-Frágil. Essas entidades nosológicas têm em comum a expressão com retardo mental e autismo; entretanto, ademais da variabilidade fenotípica de cada uma, existem as manifestações clínicas mais características, necessárias para o diagnóstico, cuja ocorrência requer um tempo de evolução às vezes prolongado. Para a investigação etiológica, destacam-se as contribuições da genética, com a identificação de marcadores biológicos, que não somente permitem o diagnóstico mais precoce, como também poderão identificar formas leves e atípicas dessas síndromes.

1. Doutora em Ciências pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. Especialista em Neurofisiologia Clínica pela SBNC. Neuropediatra e Médica responsável pelo Serviço de EEG do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos - UFBA.

2. Profa. Adjunta do Depto. de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFBA. Coordenadora do Serviço de Genética Médica do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos - UFBA.

Síndrome de Rett

A síndrome de Rett (SR) é uma doença neurodegenerativa, assim denominada em homenagem ao pediatra austríaco, Dr. Andreas Rett, que a descreveu pela primeira vez, em 1966. Entretanto, a SR só teve real divulgação no meio médico após a publicação da série com 35 casos, por Hagberg e cols., em 1983¹. Até recentemente, sua etiologia era desconhecida, e o diagnóstico baseava-se apenas em critérios clínicos. Em 1999, a identificação da mutação no gene MECP2 (methyl-CpG-binding protein 2) em uma grande proporção de pacientes com diagnóstico clínico de SR confirmou a base genética dessa síndrome^{2,3}.

Epidemiologia

Inicialmente pensou-se que fosse uma doença rara, mas, em vários estudos, a frequência estimada foi de 1:10.000 a 15.000 no sexo feminino⁴. É considerada uma das principais causas de retardo mental em meninas, com manifestações de autismo em seus estágios iniciais. Foi descrita em todas as raças, e em várias partes do mundo. A SR tem sido considerada uma mutação nova, com herança dominante ligada ao X, que afeta meninas, e é letal no sexo masculino. Entretanto, foram publicados relatos de meninos com fenótipo de SR com cariótipo 47 XXY, assim como se identificou a mutação no gene MECP2 em meninos com encefalopatia neonatal grave^{5,6}.

Os critérios diagnósticos da SR clássica

Os critérios diagnósticos da SR foram desenvolvidos com o objetivo de haver uma uniformidade necessária aos estudos clínicos e epidemiológicos⁷. Embora muitos dos pacientes com SR clássica reúnam a maioria dos critérios necessários, se não todos, o diagnóstico clínico é possível na ausência de todos os critérios de suporte, principalmente nos indivíduos mais jovens. Esses critérios diagnósticos, publicados em 1988, são restritivos e identificam sobretudo pacientes com a apresentação clássica, com o objetivo de assegurar uma população homogênea, que servisse para a identificação de um marcador biológico. Com a identificação de um marcador biológico, é necessário investigar crianças com algumas destas características mais típicas.

Crítérios de inclusão:

- períodos pré e perinatais aparentemente normais;
- desenvolvimento psicomotor aparentemente normal, nos primeiros 6 meses;
- perímetro cefálico (PC) normal ao nascer;
- desaceleração do PC entre seis meses a quatro anos (microcefalia adquirida);
- perda temporária da habilidade de utilização das mãos e da capacidade de comunicação, entre seis a trinta e seis meses;
- estereotípias manuais;
- apraxia/ataxia da marcha;
- outras tentativas diagnósticas, entre dois a cinco anos.

Crítérios de suporte:

- irregularidades respiratórias (hiperventilações/apnéias);
- anormalidades eletrencefalográficas;
- crises epiléticas;
- espasticidade e distonias;
- escoliose;
- retardo do crescimento;
- atrofia de extremidades (podálicas e perôneas);
- distúrbios vasomotores.

Embora os critérios diagnósticos devam ser considerados no reconhecimento clínico da SR clássica, é importante agora estar atento para a identificação das formas atípicas da SR, em que alguns desses critérios estão ausentes, e que somente com a identificação desse marcador biológico pode haver uma confirmação diagnóstica.

A SR é uma encefalopatia progressiva, em que a idade de início e o predomínio de algumas manifestações clínicas identificam quatro diferentes estágios clínicos. A evolução em estágios e o tempo de duração em cada estágio não têm um padrão regular em todas as crianças. Alguns indivíduos chegam à puberdade sem apresentar características clínicas além do estágio III; outros evoluem muito rapidamente do estágio II para o IV. Essa classificação dos estágios clínicos da SR, proposta por Witt-Engerstrom em 1990⁸, difere da anterior⁹, principalmente por dar ênfase à capacidade de andar das crianças.

Estágio I ou período de estagnação precoce:

- ocorre entre cinco meses a vinte e quatro meses;
- dura meses;
- caracteriza-se por atraso ou não aquisição de novas etapas do desenvolvimento motor, diminuição ou perda do interesse por jogos ou brincadeiras, interação social pobre, mudança da personalidade e desaceleração do crescimento craniano.

Estágio II ou período rapidamente destrutivo:

- inicia entre um a três anos até 4-5 anos;
- dura semanas ou meses;
- caracteriza-se por perda das aquisições previamente adquiridas, manifestações autísticas, demência severa, perda da linguagem, estereotípias manuais, tipo Rett, perda da capacidade de usar as mãos (apraxia manual), respiração irregular e períodos de hiperpnéia.

Estágio III ou período pseudo-estacionário:

- inicia na idade pré-escolar e escolar;
- dura anos;
- pode ou não evoluir para o estágio seguinte;
- caracteriza-se por progressão lenta dos sinais/sintomas, discreta melhora da interação social e da expressão dos aspectos emocionais, retardo mental severo,

sinais de disfunção motora (hiper-reflexia, espasticidade), estereotipias manuais, episódios de hiperventilação, ataxia/apraxia da marcha mais proeminente, perda de peso, bruxismo e crises epiléticas.

Estágio IV ou deterioração motora tardia:

- inicia após a perda da deambulação;
- dura décadas;
- caracteriza-se por comprometimento motor importante, com tetra ou paraparesias e deformidades posturais (pés em equinismo), que impedem ou restringem a deambulação. Cifo-escoliose e distúrbios tróficos e vasomotores são frequentes.

Diagnóstico clínico

No diagnóstico clínico da SR, deve ser considerada principalmente a evolução, devido à variabilidade no quadro clínico, que depende da idade do paciente e do estágio da doença no momento da avaliação.

Nos estágios iniciais, as características mais marcantes ainda não se estabeleceram, e as crianças são erroneamente diagnosticadas como portadoras de autismo e/ou atraso no desenvolvimento psicomotor.

O autismo infantil é o diagnóstico mais comum atribuído às meninas com SR, entre um a três anos, quando há predomínio das características autísticas, e as estereotipias não apresentam, ainda, o padrão específico da SR. Apesar de que as características de autismo não estão entre os critérios diagnósticos da SR, as manifestações de autismo, como a falta de socialização, isolamento, ausência de comunicação verbal e não-verbal, são marcantes, e ocorrem até os quatro a cinco anos (início do estágio pseudo-estacionário - estágio III), quando são atenuados ou desaparecem. Entretanto, algumas características comportamentais do autismo na SR apresentam peculiaridades que a diferenciam da síndrome de autismo infantil. A possibilidade de SR deve ser pensada em toda menina com autismo que mantém o contato ocular e o sorriso, o olhar expressivo, não apresenta estereotipias de rodar pequenos objetos, e não mantém objetos presos nas mãos, ou, quando o faz, é por breves períodos.

Com a evolução, após quatro anos em média, surgem as características mais específicas da SR, e o diagnóstico diferencial não oferece dificuldades. As estereotipias manuais do tipo Rett, caracterizadas por movimentos de lavar as mãos ou de mantê-las unidas na linha média; as estereotipias bucomanuais, tendência a manter as mãos à boca; e os períodos de apnéias e hiperventilação facilitam o reconhecimento das crianças com SR. As estereotipias manuais marcam o início do estágio II, e precedem a perda da capacidade de utilização das mãos, uma das características mais marcantes da SR. Essas estereotipias, apesar de serem muito características da SR – e deve ser esta a principal possibilidade diagnóstica em meninas –, não são

patognomônicas da SR, são observadas também em crianças com retardo mental de outras etiologias.

A partir de 4-5 anos até o início da adolescência, as crianças com síndrome de Rett evoluem com progressão lenta das manifestações clínicas, e algumas melhoram a interação social; porém, do ponto de vista cognitivo, se comportam como um deficiente mental grave. As estereotipias são marcantes, e há piora da marcha, com um padrão do tipo atáxico-aprático, com tendência a andar na ponta dos pés. Nesse estágio, chamado pseudo-estacionário, é frequente o aparecimento de crises epiléticas.

A epilepsia é uma manifestação que ocorre em 50 a 80% das crianças. Existe uma variabilidade na apresentação e na gravidade das crises epiléticas. As mais frequentes são crises parciais motoras e psicomotoras, ausências atípicas, tônicas generalizadas e atônicas. A síndrome de West pode ser a manifestação inicial, na forma com epilepsia de início precoce da SR. As crianças com SR apresentam episódios de apnéias e de posturas distônicas, que podem ser interpretadas como crises epiléticas, inclusive esses episódios, com frequência, precedem as verdadeiras crises, e não devem ser interpretados como uma manifestação crítica. Com o avançar da idade, e a progressão da doença, já no estágio IV, as crises costumam reduzir, e às vezes a epilepsia se torna inativa.

O último estágio é definido unicamente pelo período em que a criança não deambula, ou porque perdeu progressivamente a capacidade de andar, ou porque atingiu a adolescência sem adquirir a marcha. Em torno de 20% das crianças não perdem a capacidade de deambulação e, portanto, se mantêm no estágio pseudo-estacionário. O restante perde a deambulação após tê-la adquirido (80% dos casos), ou nunca adquire, constituindo o grupo de pior prognóstico, com evolução rápida do estágio II para o IV.

Características eletrencefalográficas

O eletrencefalograma é o único exame complementar frequentemente anormal na SR. Apesar de não apresentar nenhum padrão patognomônico, as alterações eletrencefalográficas são suficientemente caracterizadas para contribuir com o diagnóstico da SR, quando associado a uma correlação eletroclínica. Nos estágios iniciais, por exemplo, quando as características mais típicas da SR ainda não apareceram, as anormalidades eletrográficas podem aventar a possibilidade do diagnóstico de SR em meninas com autismo.

As anormalidades eletrencefalográficas mais frequentemente encontradas são as descargas epileptiformes. Geralmente precedem, ou podem não ter relação com as crises epiléticas. Estão presentes, na maioria das crianças, a partir dos três anos, mas podem ser registradas mais precocemente. São frequentemente descargas de espículas ou ondas agudas multifocais, porém há um predomínio nas regiões centrais, e, algumas vezes, nas regiões temporais médias, de um ou de ambos os hemisférios cerebrais.

Aumentam sua frequência durante o sono leve e, nas crianças mais jovens, estão restritas ao estágio I e II do sono. Podem ser assimétricas na sua distribuição, algumas vezes predominando em um ou outro hemisfério; infrequentes e de baixa voltagem, ou frequentes e repetitivas, quando geralmente têm amplitude elevada. Esse mesmo padrão eletrográfico é também encontrado em várias entidades nosológicas, como, por exemplo, na epilepsia benigna da infância, com espículas centro-temporais (epilepsia rolândica). Descargas do tipo complexos de espícula-onda lenta, generalizadas a 2-3 ciclos por segundo, também têm sido descritas por alguns autores^{10,11}. As espículas, nas regiões centrais, podem ser evocadas pela estimulação tátil das mãos¹², e bloqueadas pela movimentação passiva das mãos¹³.

Além das descargas epileptiformes, outros achados eletrencefalográficos são encontrados nos pacientes com SR. Com a evolução da doença, ocorre uma desorganização progressiva da atividade de base em vigília e em sono, com desaparecimento do ritmo posterior (alfa) e dos fusos do sono, às vezes predominando em um dos hemisférios. Também é frequentemente observado na SR a presença de uma atividade rítmica, na frequência de 3 a 5 Hz, de média voltagem, durante a vigília, sonolência e sono, mais frequente durante a sonolência, e atividade mais lenta, de 2-4 c/s de grande voltagem, durante o sono¹⁰.

Essas alterações eletrencefalográficas guardam alguma relação com o estágio clínico da SR, e pode-se identificar um padrão eletrencefalográfico evolutivo. Geralmente é normal no estágio 1; desorganização dos ritmos de base, com excesso de atividade lenta e descargas epileptiformes, frequentes e máximas, nas regiões centrais, no estágio 2; deterioração mais acentuada da atividade de base, espículas multifocais frequentes e atividade rítmica em vigília e sono, no estágio 3; e atividade de fundo de baixa voltagem, no estágio 4¹².

Formas variantes da SR

A SR em meninas tem um fenótipo mais heterogêneo que o originalmente descrito. Os conhecimentos atuais sugerem que exista um espectro clínico da síndrome, que varia de casos severos, com apresentação clássica, a formas variantes leves. As variantes clínicas são identificadas naqueles pacientes que apresentam alguns sintomas/sinais do fenótipo clássico da SR, mas que mostram uma considerável variação: no tipo e idade de início, na severidade das manifestações clínicas e no perfil do curso clínico. São reconhecidas como variações fenotípicas da SR: a forma frusta da SR, a variante com início precoce de epilepsia, a SR congênita, a variante com período de involução tardio, e a variante com preservação da fala¹⁴. Essas condições podem ser categorizadas como subgrupos de um “Complexo Rett”, sendo a forma clássica (80% dos casos) e a variante com preservação da fala as mais frequentes¹⁵. Entretanto, deve ser considerada a hipótese de que a eleva-

da frequência dessas formas pode ser explicada por serem as de mais fácil reconhecimento.

Tratamento fisioterápico

Apesar de ser uma doença neurodegenerativa progressiva, essas crianças respondem ao tratamento fisioterápico, com novas aquisições motoras. O treino da marcha deve ser um dos objetivos da fisioterapia motora. Quando estão sob terapia adequada, a maioria adquire, mantém ou recupera a habilidade deambulatória.

Mecanismo genético

A SR constitui um distúrbio de herança ligada ao X, cujo *locus* está localizado no braço longo do cromossoma X (Xq28)^{16,17,19}. Em 1999, o gene MECP2 foi identificado nos pacientes com a SR clássica¹⁹. A partir de então, mais de 20 tipos de mutações no gene MECP2 foram descritas²⁰, relacionando-se a variabilidade do quadro clínico com a variação alélica²¹. O diagnóstico da SR pode ser realizado através da verificação da alteração molecular, usando técnicas de PCR.

Síndrome de Angelman

Manifestações clínicas

A síndrome de Angelman (SA), assim denominada em homenagem ao pediatra britânico Harry Angelman, foi por este descrita pela primeira vez em 1967, mas só em 1995 se estabeleceram seus critérios clínicos. As características clínicas presentes em todas as crianças com SA são: um grande atraso no desenvolvimento psicomotor desde o nascimento, comprometimento severo da linguagem, deficiência mental grave, marcha atáxica, movimentos involuntários do tipo mioclônico, em associação com um comportamento alegre peculiar, com risos imotivados, movimentos de balançar as mãos semelhantes aos movimentos de marionete, hiperatividade e déficit de atenção. Em torno de 80% dos pacientes apresentam crises epiléticas, padrões eletrencefalográficos característicos e microcefalia. As alterações dismórficas são discretas e bastante variáveis na sua frequência. As mais características são: face triangular, prognatia, macrostomia, dentes separados, protusão da língua e hipopigmentação. Distúrbios do sono e hipersensibilidade ao calor também têm sido descritos²².

Assim como a SR, a SA necessita de um tempo de evolução para que as características mais marcantes da síndrome apareçam, e esta seja identificada clinicamente. Existe também uma variação fenotípica na SA, relacionada à faixa etária. Só a partir do 2º e 3º ano de vida é que as características dismórficas mais típicas, assim como o perfil comportamental peculiar, tornam-se evidentes.²³ Entretanto, alterações eletrencefalográficas bastante características precedem as manifestações clínicas e a epilep-

sia, e podem colaborar no diagnóstico precoce da SA, agora possível de ser confirmado laboratorialmente.

A epilepsia na SA não tem um padrão específico, com crises de tipos diversos. As mais frequentes são crises de ausência atípica, mioclono-astática e crises parciais. A idade de início das crises também é variável (quatro meses até os cinco anos) e sua remissão pode ocorrer em qualquer idade. Convulsão febril ocorre em 30% dos pacientes^{23,24}.

Também como na SR, a SA é uma causa frequentemente não reconhecida de retardo mental. O diagnóstico de SA deve ser considerado em todo paciente com retardo mental severo associado à epilepsia. Essas duas síndromes apresentam um quadro clínico superponível, cujas manifestações comuns, além do retardo mental severo, inclui: autismo, microcefalia, distúrbio da fala, ataxia/apraxia da marcha, estereotípias manuais e, ocasionalmente, uma aparência física similar.

Mecanismos genéticos

A SA, assim como a síndrome de Prader-Willi (SPW), constitui um exemplo marcante que ilustra um mecanismo do *imprinting* genômico, envolvendo uma deleção no braço longo do cromossomo 15 (15q11-q13). Quando a deleção for herdada do pai, a prole manifesta a SPW, na qual o genoma dos pacientes possui informações genéticas em 15q11-q13, que provêm apenas da mãe. Ao contrário, quando a mesma deleção for herdada da mãe, a prole desenvolverá a SA, cujo material genético é apenas do pai. Essa circunstância demonstra claramente que a origem parental do material genético pode influir profundamente na expressão clínica de um afetado.

Assim como para o *imprinting* genômico, os estudos da SA e da SPW contribuíram para o conhecimento da dissomia uniparental, que ocorre quando as duas cópias do cromossoma 15 são herdadas apenas do pai, o que sugere que o desenvolvimento humano normal exige que os genes da região 15q11-q13 sejam herdados de ambos os genitores.

Na SA, a grande maioria dos casos são esporádicos, mas existem raros casos familiares. Em 75 a 80% dos casos, pode-se observar em nível molecular a deleção da região 15q11-q13 do cromossomo 15 materno. Essa deleção também pode ser demonstrada, em nível citogenético e por FISH, em 50% dos casos²⁵. No restante dos pacientes, a patologia deve-se a mutações no gene UBE3A, que codifica uma ligase proteína-ubiquitina (20%), por alteração do padrão de *imprinting* por deleção/mutação no centro de *imprinting* (2 a 6%), ou por dissomia uniparental do 15 paterno (rara).

Por ter a SA múltiplas causas, considerações devem ser feitas no aconselhamento genético. Os casos resultantes de deleção e de dissomia uniparental têm baixo risco de recorrência (1%); nos casos que decorrem de mutação no gene UBE3A e de mutação no centro de *imprinting*, herda-

das da mãe, o risco de recorrência pode ser tão alto quanto 50%²⁶. O potencial do risco de recorrência, e a relação entre a severidade do quadro clínico e a alteração molecular já foram demonstradas,²⁷ assim como a correlação entre o fenótipo e o genótipo²⁸.

O diagnóstico da SA pode ser feito através do estudo molecular, pela técnica de FISH ou cariótipo de alta resolução.

Alterações eletrencefalográficas

O EEG é parte integrante do diagnóstico da SA. Hoje são reconhecidos três padrões eletrencefalográficos, que, quando correlacionados com a clínica, corroboram no diagnóstico da SA.

O padrão delta é o padrão eletrencefalográfico mais precoce da SA, descrito a partir dos quatro meses. Consiste de surtos de ondas delta (2-2,5 Hz), de grande amplitude, com ou sem interposição de pequenas espículas, na maioria das vezes com predomínio anterior. Inicialmente tem um aspecto muito irregular, que lembra um padrão hipsarrítmico. Com a idade, ocorre uma organização progressiva do traçado, com maior regularidade das ondas lentas, e um predomínio das espículas na porção descendente das ondas lentas, nas regiões anteriores, conferindo ao traçado um padrão eletrencefalográfico típico, com ondas delta trifásica frontal – complexo trifásico da SA. Esse padrão persiste na idade adulta, quando as características comportamentais e dismórficas já não são tão evidentes²⁴.

O padrão teta, o segundo padrão eletrencefalográfico encontrado na SA, é idade-dependente, e desaparece depois da adolescência. Caracteriza-se por atividade teta semi-ritmada de 4-6 Hz, com amplitude de 50-200 μ v, de projeção nos quadrantes posteriores ou difusa em vigília e sonolência, não influenciada pela abertura e fechamento dos olhos.

O terceiro padrão eletrencefalográfico descrito são paroxismos de espículas ou ondas agudas seguidas por ondas lentas, a 3-4 ciclos por segundo, nas regiões occipitais, desencadeadas pelo fechamento dos olhos.

As alterações eletrográficas, assim como algumas das manifestações clínicas (as características dismórficas e a epilepsia), são mais marcantes nos pacientes com deleção²⁹. Esta correlação entre o mecanismo genético e o fenótipo tem sido explicada por um maior comprometimento dos genes decodificadores da subunidade β 3 dos receptores GABA A. A preservação desses genes levaria a um menor número de alterações eletrencefalográficas, e a uma apresentação clínica menos evidente³⁰. Nos pacientes sem deleção, principalmente naqueles com dissomia paterna, existe uma maior proporção de exames eletrencefalográficos normais, ou com padrões menos característicos, como padrão delta, com surtos mais curtos ou ausência do padrão teta.

Tratamento das crises epiléticas

As drogas antiepiléticas mais eficazes no controle das crises na SA são o valproato (VPA), o clonazepam (CZP) e a lamotrigina (LTG), em monoterapia, ou em associação VPA e CZP, ou VPA e LTG³¹. O topiramato, uma nova DAE que aumenta a transmissão gabaérgica, também tem sido efetiva no controle das crises³². Deve ser evitado o uso da carbamazepina e da vigabatrina, por induzir ou aumentar a frequência das crises^{31,33}.

Síndrome do X-Frágil

A síndrome do X-Frágil (SXF) é a causa mais comum de retardo mental hereditário em todo o mundo, e a segunda causa genética mais frequente de deficiência mental, depois da síndrome de Down. Sua incidência é de 1 afetado em cada 1.000 crianças do sexo masculino, e de 1 em cada 2.000 do sexo feminino. No Brasil, a frequência na população de deficientes mentais institucionalizados foi estimada em 8% no sexo masculino, e 4% no sexo feminino³⁴. Ocorre em todas as raças e grupos étnicos. Assim, a SXF deve ser considerada no diagnóstico diferencial de qualquer criança com atraso no desenvolvimento, retardo mental e dificuldade na escolaridade.

Decorre principalmente de uma expansão de trinucleotídeos, com repetições CGG na região promotora do gene FMR-1. Em indivíduos normais, essa região varia de 5 a 52 repetições. Em pacientes com SXF, essa região apresenta uma expansão considerável, com mais de 200 repetições. As grandes expansões causam metilação da região promotora, e conseqüente repressão do gene FMR-1. Uma pequena proporção de pacientes com SXF apresenta mutações no gene FMR-1.

Manifestações clínicas

Assim como nas síndromes anteriormente descritas, as características dismórficas são sutis e tardias, por isso de pouco valor diagnóstico nas crianças. As características comportamentais e o déficit cognitivo são as manifestações mais constantes e precoces na SXF.

O comprometimento cognitivo está sempre presente nos pacientes do sexo masculino com SXF. Entretanto, apresenta expressões muito variadas, desde dificuldades específicas, que levam a uma dificuldade no rendimento escolar (3,6% dos casos), até deficiência mental profunda. A maioria encontra-se na faixa de retardo mental moderado (em torno de 50% dos casos)³⁵. Há uma correlação entre os achados moleculares e o déficit cognitivo. Nos portadores de grandes ampliações de trinucleotídeos CGG, o QI é mais baixo, nos de menores ampliações, o QI é mais alto³⁶. Vários estudos relatam um declínio da função intelectual com a idade, sendo mais acentuado nos indivíduos com QI mais alto, principalmente observado durante a puberdade³⁷⁻³⁹. Existe controvérsia se é um declínio progressivo das funções cognitivas, ou se a discrepância

encontrada em diferentes idades deve-se a uma desaceleração ou parada no desenvolvimento cognitivo, tornando-se mais evidente nas idades mais avançadas, quando as exigências de um pensamento mais abstrato são maiores. Nas mulheres heterozigotas, em torno de 34% apresentam nível de inteligência limítrofe ou subnormal.

Outra característica marcante é o comprometimento da fala. Existe um atraso na aquisição da fala, com dificuldades articulatórias (substituição e omissões de fonemas), alteração do ritmo (ritmo oscilante e pausas inadequadas) e fluência. A fala repetitiva, com repetições do tipo palilalia, é mais frequentemente observada nos portadores do SXF que entre os pacientes com síndrome de Down e com autismo⁴⁰.

Os portadores da SXF apresentam um perfil comportamental que é semelhante, em alguns aspectos, aos pacientes com autismo. Entretanto, a maioria dos pacientes não preenche todos os critérios necessários para o diagnóstico de autismo⁴¹. Em decorrência deste fato, e somado a uma variação da intensidade dos sintomas autistas, dependente do comprometimento cognitivo, existem controvérsias na literatura entre associação de autismo e SXF. Entretanto, algumas destas características autistas são bastante frequentes e peculiares nos portadores da SXF. A fuga do olhar com desvio da cabeça ou do tronco quando é observado, perseveração de palavras e frases com ecolalia, estereotípias do tipo abanar e morder as mãos e tendência exagerada de levar objetos à boca, quando associadas, constituem um perfil comportamental que é consistente com SXF e, de algum modo, pode diferenciá-los dentro do grupo de patologias que apresentam o espectro clínico do comportamento autista. Outros problemas de comportamento são frequentemente observados: hiperatividade com ou sem déficit de atenção, irritabilidade, agressividade, resposta anormal aos estímulos, principalmente a hipersensibilidade aos sons.

A epilepsia na SXF tem sido descrita em vários estudos, com prevalência entre 13% a 45%^{42,43}. Esta variação deve-se principalmente a problemas metodológicos. O período de início das crises varia entre dois a nove anos de idade. As crises mais frequentes são crises parciais simples ou complexas. Em geral, responde ao tratamento com as drogas antiepiléticas convencionais, com controle total das crises.

O padrão eletroencefalográfico mais frequentemente encontrado é semelhante à epilepsia rolândica, com descargas de ondas agudas de projeção nas regiões centroposteriores, ativadas pelo sono. Embora não seja um padrão específico, quando presente em crianças com retardo mental, sem etiologia definida, deve-se investigar a possibilidade de SXF. As mulheres portadoras do X-frágil têm uma frequência mais baixa de epilepsia, e apresentam achados eletroencefalográficos inespecíficos. Recentemente foram observadas descargas rolândicas em uma mulher, portadora do X-frágil assintomática, e em suas duas filhas, com

SXF, que apresentavam retardo mental e epilepsia. Tem sido discutido a possível relação da mutação do gene FMR-1 na epileptogênese⁴⁴.

Várias das características dismórficas dos portadores da SXF só se tornam evidentes após a puberdade. A face alongada, prognatismo, fronte grande e quadrangular, macrocefalia, orelhas grandes ou de abano e macroorquidia são as características mais frequentes e, pelo menos uma delas, está presente em 80% dos pacientes pós-púberes. Algumas destas características parecem estar relacionadas com alterações do tecido conjuntivo, além da frouxidão ligamentar (principalmente das articulações metacarpo-falangianas), prolapso da válvula mitral, miopia, estrabismo, *pectus excavatum*, pé plano e palato alto.

Mecanismos genéticos

Em 1969, foi evidenciado, pela primeira vez, por Lubs, o sítio frágil no cromossomo X (FRAXA), em uma família com RM ligado ao cromossoma X. A partir de então, em várias famílias com retardo mental, foi identificado o FRAXA, localizado no Xq27.3⁴⁵⁻⁴⁷. O FRAXA está presente em todos os homens afetados pela síndrome, contudo sua identificação é bastante variável, raramente excede 50% nos exames de citogenética clássicos. Os homens portadores de pré-mutação, com inteligência normal, assim como a maioria das mulheres portadoras de pré-mutação, são negativas para o sítio frágil nos exames citogenéticos clássicos, indicando que o estudo cromossômico é um recurso ineficaz para a identificação destes indivíduos.

Em 1991 foi identificada a mutação no gene FMR-1 (*fragile mental retardation I*), responsável pela síndrome do X-Frágil⁴⁸.

O gene FMR-1 é encontrado em várias espécies, expresso no encéfalo e na placenta humana. Apresenta 17 exons, sendo sua extensão de 38 Kb, e o RNA transcrito de 4,4 Kb. O primeiro exon contém uma repetição CGG, cuja alteração do tamanho altera a função e expressão do gene. O seqüenciamento da região do gene FMR-1 revelou que a mutação é um aumento do tamanho de uma região que contém repetições em tandem de uma seqüência CGG, localizada na região 5' do primeiro exon do gene. Vários autores demonstraram que o número de cópias desse trinucleotídeo é polimórfica na população normal, podendo atingir até cerca de 52 cópias de maneira estável. Acima deste número, o indivíduo é portador de uma pré-mutação (cerca de 52 até 200 cópias), que pode progredir até atingir o número de cópias de uma mutação completa (acima de 200 cópias).

A síndrome do X-frágil constitui a causa isolada mais comum de RM, e é uma condição dominante ligada ao X, com 80% de penetrância nos homens, e apenas 30% de penetrância nas mulheres. Os homens transmissores passam para as suas filhas, que herdaram a pré-mutação e não são afetadas, mas os filhos do sexo masculino poderão ser

afetados. Este padrão é chamado de paradoxo de Sherman, sendo um exemplo peculiar de herança genética.

Pela alta freqüência da SXF e seu caráter hereditário, é de grande importância que seu diagnóstico seja realizado principalmente em grupos de alto risco, ou seja, em indivíduos com dificuldade no aprendizado, RM, manifestações autísticas e hiperatividade sem diagnóstico definido.

O diagnóstico de uma criança com SXF estabelece uma oportunidade valiosa de realizar o aconselhamento genético para identificação de outros afetados e portadores, como também a prevenção de novos casos.

Desde 1992, testes moleculares encontram-se disponíveis para o diagnóstico de SXF. O teste de DNA, combinando as técnicas de Southern-blotting com PCR, permite que o diagnóstico alcance uma confiabilidade superior a 99%.

Atualmente os testes moleculares, especialmente o PCR, podem ser usados como triagem em todas as crianças com RM, nas quais se suspeita de SXF, ou que não apresentem uma suspeita diagnóstica específica.

Conclusões

Em termos gerais, do exposto, conclui-se que:

- existe uma variabilidade fenotípica nas três síndromes, que agora é explicada pelos diferentes mecanismos genéticos determinantes dessas síndromes;
- o processo de triagem para se recomendar a investigação genética, ante o elevado custo, deve contar com o exame de EEG como auxílio diagnóstico, devido aos padrões característicos que este pode detectar;
- estas síndromes apresentam formas leves e atípicas, que exigem atenção especial para a sua identificação.

Referências bibliográficas

1. 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.
2. Auranen M, Vanhala R, Vosman M, Levander M, Varilo T, Hietala M, et al. MECP2 gene analysis in clinical Rett syndrome and in patients with Rett-like features. *Neurology* 2001;56(5): 611-7.
3. Shastri BS. Molecular genetics of Rett syndrome. *Neurochem Int* 2001;38(6):503-8.
4. Hagberg B, Witt-Egenerstrom I. Rett syndrome: epidemiology and nosology. *Brain Dev* 1987;9:451-7.
5. Schwartzman JS, De Souza AM, Faiwchow G, Hercowitz LH. Rett phenotype in patient with XXY karyotype: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56(4):824-8.
6. Two affected boys in a Rett syndrome family: clinical and molecular findings. *Neurology* 2000;24;55(8):1188-93.
7. The Rett Syndrome Criteria Work Group. Diagnostic criteria for Rett syndrome. *Ann Neurol* 1988;23:425-8.
8. Engerstrom IW. Rett syndrome in Sweden. *Neurodevelopment - disability - pathophysiology. Acta Paediatr Scand Suppl* 1990;369:1-60.

9. Hagberg B, Energerstrom IW. Rett syndrome: a suggested staging system for describing impairment profile with increasing age towards adolescence. *Am J Med Genet* 1986;24:47-59.
10. Niedermeyer E, Rett A, Renner H, Murrphy M, Naidu S. Rett syndrome and the electroencephalogram. *Am J Med Genet* 1986;24:195-9.
11. Verma P, Chheda R, Nigro M, Hart Z. Electroencephalogram. *Clin Neurophysiol* 1986;64:394-401.
12. Robertson R, Langill L, Wong PKH. Rett's syndrome: EEG presentation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988;70:388-95.
13. Niedermeyer E, Naidu S. Further EEG observations in children with Rett syndrome. *Brain Dev* 1990;12:53-4.
14. Nieto-Barrera M. Formas atípicas del síndrome de Rett. *Neurology* 1999;28(1):101-4.
15. De Bona C, Zappella M, Hayek G, Meloni I, Vitelli F, Bruttini M, et al. Preserved speech variant is allelic of classic Rett syndrome. *Eur J Hum Genet* 2000;8(5):325-30.
16. Curtis ARJ, Headland S, Lindsay S, Thomas NS, Boye E, Kamakari S, et al. X chromosome linkage studies in familial Rett syndrome. *Hum Genet* 1993;90:551-5.
17. Zoghbi HY, Percy AK, Schultz RJ, Fill C. Patterns of X chromosome inactivation in the Rett syndrome. *Brain Dev* 1990;12:131-5.
18. Xiang F, Zhang Z, Clarke A, Joseluis P, Sakkubai N, Sarojini B, et al. Chromosome mapping of Rett syndrome: a likely candidate region on the telomere of Xq. *J Med Genet* 1998;35:297-300.
19. Amir RE, Van den 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. *Nat Genet* 1999;23:185-8.
20. De Bona C, Zappella M, Hayek G, Meloni I, Vitelli F, Bruttini M. Preserved speech variants is allelic of classic Rett syndrome. *Eur J Hum Genet* 2000;8:325-30.
21. Bienvenu T, Carrie A, de Roux N, Vinet M. MECP2 mutations account for most cases of typical forms of Rett syndrome. *Hum Mol Genet* 2000;9:1377-84.
22. Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J, Driscoll DJ, Hendrickson JE, Lnell JH, et al. Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. Angelman Foundation. *Am J Med Genet* 1995;56(2):237-8.
23. Buntinx IM, Hennekzm RC, Brouwer OF, Stroink H, Beuten J, Mangelschots K, et al. Clinical profile of Angelman syndrome at different ages. *Am J Med Genet* 1995;56(2):176-83.
24. Laan LA, Renier WO, Arts WF, Buntinx IM, vd Burgt JJ, Stroink H, et al. Evolution of epilepsy and EEG findings in Angelman syndrome. *Epilepsia* 1997;38(2):195-9.
25. Reish O, King RA. Angelman syndrome at an older age [Letter]. *Am J Med Genet* 1995;57:510-1.
26. Stalker HJ, Williams CA. Genetic counseling in Angelman syndrome: the challenges of multiple causes. *Am J Med Genet* 1998;77:54-9.
27. Moncla A, Malzac P, Voelckel M, Auquier P, Girardot L, Mattei MG, et al. Phenotype-genotype correlation in 20 deletion and 20 non-deletion Angelman syndrome patients. *Eur J Hum Genet* 1999;7:131-9.
28. Fridman C, Varela MC, Kok F, Diament A, Koiuffmann CP. Paternal UDP15: Further genetic and clinical studies in four Angelman syndrome patients. *Am J Med Genet* 2000;92:322-7.
29. Valente KDR, Koiffman C, Yacubian EMT, Castro LHM, Andrade JQ, Kok F, et al. Angelman syndrome: correlation between epilepsy/EEG patterns and genotype. *Epilepsy* 1999;40 Supl 7:230.
30. De Lorey TM, Olsen RW. GABA and epileptogenesis: comparing gabrb3 gene-deficient mice with Angelman syndrome in man. *Epilepsy Res* 1999;36(2-3):123-32.
31. Ruggieri M, McShane MA. Parenteral view of epilepsy in Angelman syndrome. *Arch Dis Child* 1998;79(5):423-6.
32. Franz DN, Gausser TA, Tudor C, Williams S. Topiramato therapy of epilepsy associated with Angelman's syndrome. *Neurology* 2000;54(5):1185-8.
33. Kuenzle C, Steinlin M, Wohlrab G, Botshauer E, Schmitt B. Adverse effects of vigabatrin in Angelman syndrome. *Epilepsia* 1998;39(11):1213-5.
34. Mingroni-Neto RC, Rosenberg C, Vianna-Morgante AM, Pavanello RCM. Fragile X frequency in a mentally retarded population in Brazil. *Am Med Genet* 1990;35:22-7.
35. Wisniewski KE, Segan SM, Mizejeski CM, Sersen EA, Rudelli RD. The Fra(X) syndrome: neurological, electrophysiological, and neuropathological abnormalities. *Am J Med Genet* 1991;38(2-3): 476-80.
36. Staley LW, Hull CE, Mazzocco MMM, Thibodeau SN, Snow K, Wilson VL, et al. Molecular-clinical correlation in children and adults with fragile-X syndrome. *Am J Dis Child* 1993;147:723-6.
37. Fisch GH, Arinami T, Froster-Iskenius U, Fryns JP, Curfs LM, Borghgraef M, et al. Relationship between age and IQ among fragile X males: a multicenter study. *Am J Med Genet* 1991;38:481-7.
38. Haerman RJ, Schreiner RA, Kemper MB, Wittenberger MD, Zahn B, Habicht K. Longitudinal IQ changes in fragile X males. *Am J Med Genet* 1989;33:513-8.
39. Hodapp RM, Dykens EM, Hagerman RA, Schreiner RA, Lachiewicz AM, Leckman JF. Developmental implications of changing trajectories of IQ in males with fragile X syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:214-9.
40. Ferrier LJ, Bashir AS, Meryash DL, Johnston JE, Wolf P. Conversational skills of individuals with fragile X syndrome: a comparison with autism and Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1991;33:7766-88.
41. Hagerman RJ. Physical and behavioral phenotype. In: Hagerman RJ, Silverman AC, editores. *Fragile X syndrome: diagnosis, treatment and research*. Baltimore and London: The Johns Hopkins University Press; 1991. p.3-68.
42. Musumeci SA, Ferri R, Colognola RM, Neri G, Sanfilippo S, Bergonizi P. Prevalence of a novel epileptogenic EEG pattern in the Martin-Bell syndrome. *Am J Med Genet* 1989;30:207-12.
43. Mingroni-Neto RC. Retardo mental associado ao cromossomo X frágil: frequência entre alunos de escolas especiais e caracterização fenotípica da síndrome [dissertação]. São Paulo: Departamento de Biologia, Instituto de Biociências da USP; 1989.
44. Kluger G, Böhm I, Laud MC, Waldenmaier C. Epilepsy and Fragile X gene mutations. *Pediatr Neurol* 1996;4:358-60.
45. Frota Pessoa O, Escalante J. Retardamento mental. In: Becak W, Frota Pessoa O. *Genética Médica*. São Paulo: Sarvier; 1973. p.300-8.
46. Harvey J, Judge CE, Wiener S. Familial X-linked mental retardation whit an X chromosome abnormality. *J Med Genet* 1977;14:46-50.
47. Sutherland GR. Fragile sites on human chromosomes: demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. *Science* 1977;197:265-6.
48. Yu S, Pritchard M, Kremer E, Lynch M, Nanccarrow J, Baker E, et al. I Fragile X genotype characterized by an unstable region of DNA. *Science* 1991;252:1179-81.

Endereço para correspondência:

Dra. Marielza Fernández Veiga

Av. Juracy Magalhães Jr., 2096 - CMA - Sala 202

CEP 41940-060 – Salvador, BA

Fone: (71) 350.4677 – E-mail: mveiga@atarde.com.br