

Relato de caso com fenótipo Rett-like: possível síndrome relacionada ao USP9X

AUTORES: Reny Wane Vieira dos Santos (renywane@gmail.com), Amanda Alves Fecury
Universidade Federal do Amapá

INTRODUÇÃO

As encefalopatias epiléticas e do desenvolvimento (EEDs) são síndromes neurológicas caracterizadas por epilepsia de início precoce, atraso ou regressão do desenvolvimento neuropsicomotor e distúrbios comportamentais. Alterações em genes reguladores da plasticidade sináptica, canais iônicos e vias epigenéticas são frequentemente implicadas. Entre esses, o gene USP9X tem sido descrito como causador de déficit do desenvolvimento intelectual limitados ao sexo feminino.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 9 anos, filha única de pais não consanguíneos, gestação e parto sem intercorrências. Desenvolvimento adequado até os 6 meses, com exceção de sono fragmentado, latência aumentada e despertar com estímulos mínimos. Aos 6 meses apresentou primeira crise epilética e, desde então, evoluiu com estagnação e involução neuropsicomotora associados a crises epiléticas de difícil controle. Exame físico: estatura (115 cm) entre -1 e -2 escore-Z, PC 49,5cm, hipotonia global persistente, ataxia apendicular, ausência de deambulação, ausência de fala, sialorreia volumosa, ausência de contato visual direto, não segue objetos, não tem interesse em brinquedos e não responde a comandos simples, apresenta movimentos estereotipados manuais como torcer as mãos, lavar as mãos, bater palmas, colocar quatro dedos na boca. Exames complementares: RNM de crânio sem anormalidades. EEG com atividade epilética focal nas regiões frontal e temporal. Triagem urinária para erros inatos do metabolismo: normal. Cariótipo: 46,XX. MLPA para MECP2 negativa. Painel de doenças neuromusculares negativo. Microarray genômico: sem alterações. Exoma completo: identificou variante heterozigótica no gene USP9X (ChrX:41.205.501 A>T, c.5015+8A>T, ENST00000378308). Genotipagem materna por sequenciamento: variante ausente. Genotipagem paterna presença, em hemizigose, da variante c.5015+8A>T no gene USP9X.

DISCUSSÃO e COMENTÁRIOS FINAIS

A variante identificada em USP9X, ainda que seja de significado incerto, permite considerar a hipótese de encefalopatia epilética e do desenvolvimento ligada ao X. O gene codifica uma deubiquitinase envolvida em regulação da plasticidade sináptica e vias de sinalização cruciais para o neurodesenvolvimento, e mutações patogênicas em USP9X têm sido associadas a fenótipo mais grave em mulheres, possivelmente em razão de escape da inativação do X, resultando em expressão bialélica parcial e variabilidade clínica.

Entretanto, com a identificação em hemizigose no pai surgiu o questionamento se esta variante teria alguma relevância ou implicação no quadro clínico? O pai é totalmente assintomático, e o quadro clínico da paciente é compatível com encefalopatia epilética do desenvolvimento do espectro Rett-like. Não há dismorfismos faciais, e a baixa estatura pode ser familiar, pois a mãe tem 149 cm de estatura e o pai 167 cm.

O casal deseja outros filhos e questionam a possibilidade de um segundo filho apresentar quadro clínico semelhante.

Os avanços nos exames de investigação genética possibilita muitas respostas, principalmente em relação ao comportamento das condições e sobre as possibilidades terapêuticas. Mas o conhecimento dos médicos neuropediatras e pediatras em genética médica e aconselhamento genético é ínfimo, o que contribui para informações desencontradas e imprecisas.

REFERÊNCIAS

- Ehrhart F, Coort SL, Eijssen L, Cirillo E, Smeets EE, Bahram Sangani N, Evelo CT, Curfs LMG. Integrated analysis of human transcriptome data for Rett syndrome finds a network of involved genes. *World J Biol Psychiatry*. 2020 Dec;21(10):712-725. doi: 10.1080/15622975.2019.1593501.
- Meira JGC, Magalhães BS, Ferreira IBB, Tavares DF, Kobayashi GS, Leão EKEA. Novel USP9X variant associated with syndromic intellectual disability in a female: A case study and review. *Am J Med Genet A*. 2021 May;185(5):1569-1574. doi: 10.1002/ajmg.a.62141.
- Agazzi C, Magliozzi M, Iacoviello O, Palladino S, Delvecchio M, Masciopinto M, Galati A, Novelli A, Causio FA, Zampino G, Ruggiero C, Fischetto R. Novel Variant in the USP9X Gene Is Associated with Congenital Heart Disease in a Male Patient: A Case Report and Literature Review. *Mol Syndromol*. 2023 Apr;14(2):158-163. doi: 10.1159/000527424.

AGRADECIMENTOS

CAPEX, código de financiamento 001.
Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde - UNIFAP.