



## Distintos fenótipos do neurodesenvolvimento observados em irmandade com variante genética em comum: relato de caso

Distinct neurodevelopmental phenotypes observed in the brotherhood with a common genetic variant: case report

Distintos fenotipos del desarrollo neurológico observados en hermanos con una variante genética común: informe de caso

Elza Maria Gonçalves Santos Uchoa<sup>1,2</sup>, Brunna Felipe Conti<sup>3</sup>, Aparecido Divino da Cruz<sup>1,2,3</sup>, Marc Alexandre Duarte Gigonzac<sup>1,3,4</sup>, Thaís Cidália Vieira Gigonzac<sup>1,3,4</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Descrever um caso de dois irmãos com alterações comportamentais e seus aspectos genéticos baseados em análise de variante genética comum em ambos, através do exame de exoma. **Detalhamento de caso:** Trata-se de duas crianças, filhas de um casal hígido e não consanguíneo, que apresentam alterações comportamentais, sintomas gástricos e alérgicos, além de episódios recorrentes de febre sem associação com infecções. Ambos apresentaram atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, sendo a criança 1 com diagnóstico de Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade e a criança 2 com Transtorno do Espectro Autista. Os exames de cariótipos não apresentaram alterações e o sequenciamento do exoma da criança 1 mostrou alterações nos genes TNFRSF1A, GPAA1 e STAR e da criança 2 nos genes GALC, NLRC4, TNFRSF1A e HIVEP2. **Considerações Finais:** Existem vários genes associados ao neurodesenvolvimento e isso reflete na maior incidência de alterações comportamentais associadas a diversas alterações genéticas. Sendo assim, o sequenciamento do exoma dos indivíduos com esses diagnósticos torna-se uma ferramenta valiosa para melhor entendimento dos genes envolvidos, elevar o nível de compreensão da doença e escolha de intervenções mais eficientes.

**Palavras-chave:** Comportamento Infantil, Irmãos, Genética, Exoma.

### ABSTRACT

**Objective:** To describe a case of two brothers with behavioral changes and their genetic aspects based on analysis of a common genetic variant in both, through exome examination. **Case details:** Two children, daughters of a healthy, non-consanguineous couple who present behavioral changes, gastric and allergic symptoms, in addition to recurrent episodes of fever without association with infections. Both had delayed neuropsychomotor development, child 1 was diagnosed with Attention Deficit Hyperactivity Disorder and child

<sup>1</sup> Laboratório de Genética Humana e Citogenética Molecular - Lagene, CRER, SES/GO. Goiânia - GO.

<sup>2</sup> Programa de Pós-graduação em Genética e Biologia Molecular. Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia - GO.

<sup>3</sup> Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC), Goiânia - GO.

<sup>4</sup> Instituto Acadêmico de Ciências da Saúde e Biológicas, IACSB, Universidade Estadual de Goiás (UEG), Goiânia - GO.

**Financiamento:** FAPEG - Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Goiás. Programa Pesquisa para o SUS: Gestão compartilhada em saúde – FAPEG/SES-GO/CNPQ/MS- PPSUS/GO.

SUBMETIDO EM: 11/2023

| ACEITO EM: 12/2023

| PUBLICADO EM: 2/2024

2 had Autism Spectrum Disorder. Karyotype tests showed no changes and exome sequencing of child 1 showed changes in the TNFRSF1A genes, GPAA1 and STAR and from child 2 in the GALC, NLRC4, TNFRSF1A and HIVEP2 genes. **Final considerations:** There are several genes associated with neurodevelopment and this is reflected in the higher incidence of behavioral changes associated with various genetic changes. Therefore, sequencing the exome of individuals with these diagnoses becomes a valuable tool for better understanding the genes involved, increasing the level of understanding of the disease and choosing more efficient interventions.

**Keywords:** Child Behavior, Siblings, Genetics, Exome.

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir un caso de dos hermanos con cambios de comportamiento y sus aspectos genéticos a partir del análisis de una variante genética común en ambos, mediante examen del exoma. **Detalles del caso:** Dos niñas, hijas de pareja sana, no consanguínea, que presentan cambios de conducta, síntomas gástricos y alérgicos, además de episodios recurrentes de fiebre sin asociación a infecciones. Ambos tenían retraso en el desarrollo neuropsicomotor, el niño 1 fue diagnosticado con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad y el niño 2 tenía Trastorno del Espectro Autista, las pruebas de cariotipo no mostraron cambios y la secuenciación del exoma del niño 1 mostró cambios en los genes TNFRSF1A, GPAA1 y STAR y del niño 2 en el Genes GALC, NLRC4, TNFRSF1A y VIHEP2. **Consideraciones finales:** Existen varios genes asociados al neurodesarrollo y esto se refleja en la mayor incidencia de cambios de comportamiento asociados a diversos cambios genéticos. Por tanto, secuenciar el exoma de individuos con estos diagnósticos se convierte en una herramienta valiosa para comprender mejor los genes implicados, aumentar el nivel de comprensión de la enfermedad y elegir intervenciones más eficientes.

**Palabras clave:** Comportamiento infantil, Hermanos, Genética, Exoma.

## INTRODUÇÃO

A psiquiatria demorou séculos para reconhecer desordens do neurodesenvolvimento em crianças, e só em 1911 a palavra autismo foi utilizada por *Eugen Bleuler*, psiquiatra suíço, que buscou, em seus estudos descrever as características da esquizofrenia (LAWALL A e RIBEIRO A, 2022). O diagnóstico para o autismo foi confundido durante um longo período com outras condições psiquiátricas, principalmente com a esquizofrenia (STELZER GF, 2010; DE ALMEIDA OLIVEIRA CR e SOUZA JC, 2021).

O uso da denominação autismo, adquire maior proporção com o psiquiatra *Leo Kanner*, do Hospital *Johns Hopkins*, nos Estados Unidos, que em suas primeiras pesquisas já abordava características relevantes do autismo (CHASTE P e LEBOYER M, 2022).

A partir da década de 70, outros autores deram sequência ao trabalho de *Kanner*, direcionando os estudos do autismo com observações de comportamentos específicos que são manifestados precocemente, em que há alteração em diversas áreas do desenvolvimento, como percepção, linguagem e cognição (LAI MC, *et al.*, 2014). Os estudos atuais buscam compreender o transtorno do espectro do autismo (TEA) sob a luz da neurodiversidade e com observações no comportamento (PELLICANO E e DEN HOUTING J, 2022).

Em sua mais nova versão, implementada em 01 de janeiro de 2022 a realização do diagnóstico passou a considerar os critérios estabelecidos no CID-11 (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde), junto ao DSM-V (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais), formulados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e Associação Americana de Psiquiatria (APA), respectivamente (WHO, 2022; APA, 2013).

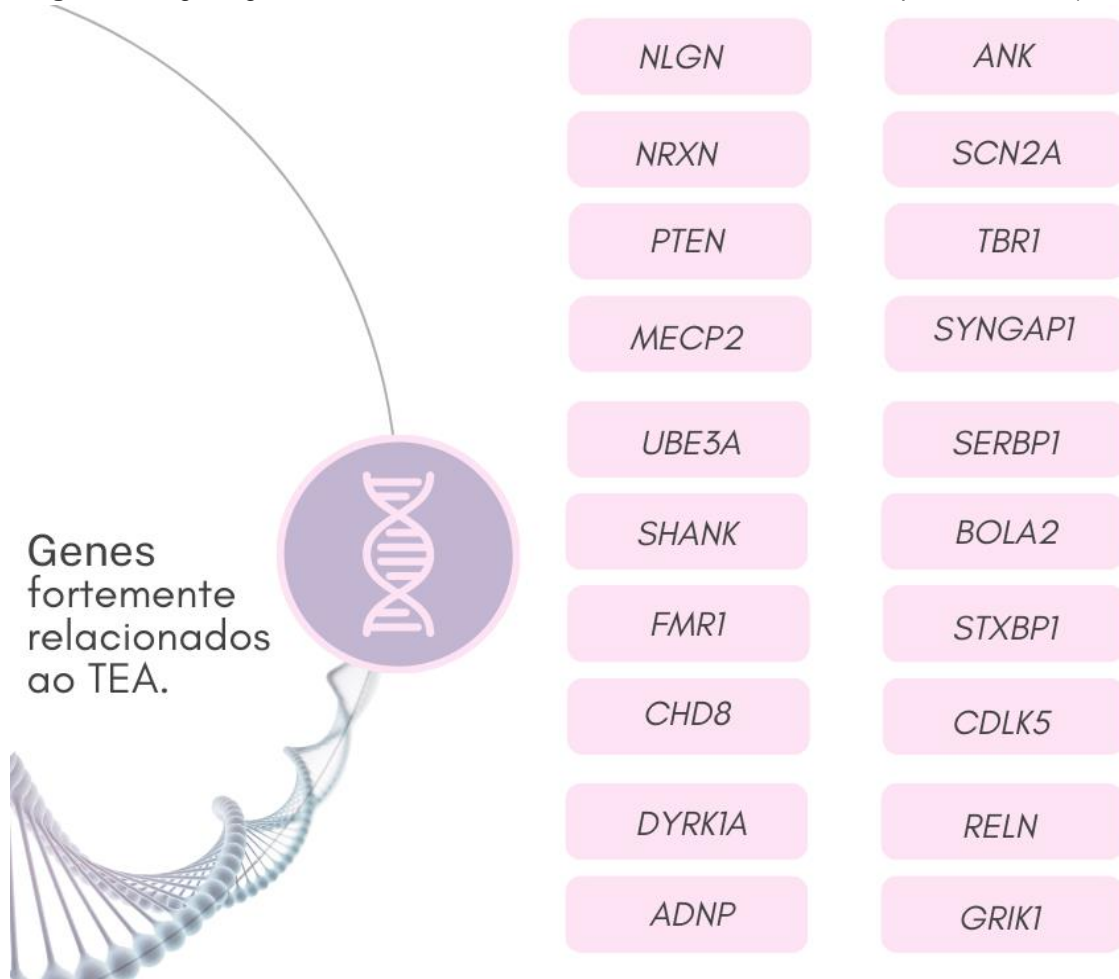
As revisões propostas pelo DSM-V incluem a combinação de diagnósticos específicos do DSM-IV em um único transtorno, o Espectro Autista, com a identificação de dois domínios: comunicação social e comportamento repetitivo restrito (CHASTE P e LEBOYER M, 2022). Dessa maneira, o autismo apresenta uma caracterização espectral envolvendo situações e apresentações clínicas distintas e que atualmente são categorizadas pelo nível de exigência de suporte para cada indivíduo (FILGUEIRA L, *et al.*, 2023).

Pela variabilidade clínica, podem abranger, por exemplo, indivíduos com Quociente de Inteligência (QI) baixo ou alto com baixo desempenho em habilidades comportamentais, até indivíduos com QI normal que levam uma vida independente. Além disso, podem apresentar diferentes comorbidades, como hiperatividade, distúrbios de sono, da fala, ou epilepsia, que em maior ou menor grau, estão relacionadas com dificuldades qualitativas de comunicação e relacionamento social (ZAFEIRIEU DI, et al., 2007).

A etiologia do TEA envolve uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. Para TAYLOR MJ, et al. (2020), é possível afirmar que fatores genéticos desempenham um papel consistentemente maior do que os fatores ambientais para a manifestação do TEA. Assim, o TEA é um transtorno poligênico de origem multifatorial e nenhum biomarcador único para o diagnóstico foi identificado (BHANDARI R, et al., 2020). Alguns estudos trazem fatores gestacionais como fatores de risco, como complicações durante a gravidez, exposição a substâncias químicas, excesso de consumo de ácido fólico durante a gestação, entre outros (CHRISTENSEN J, et al., 2013; RAI D, et al., 2013).

Em relação à genética do autismo, já foram descritos centenas de genes que cursam com o TEA. (SATTERSTROM FK, et al., 2020; WARRIER V, et al., 2022). Os estudos de Arberas C e Ruggieri V (2019), Lorsung E, et al. (2021) e Rasheed N (2023), descrevem diversos genes fortemente relacionados com o TEA, sendo a maioria deles vinculados a sinaptogênese, e outros associados à Deficiência Intelectual (DI) ou encefalopatias epilépticas (**Figura 1**).

**Figura 1** - Alguns genes fortemente relacionados com o Transtorno do Espectro Autista (TEA).



**Nota:** Imagem elaborada por meio do software CANVA Pro.

**Fonte:** Uchoa EMGS, et al., 2024. Fundamentado de Arberas C e Ruggieri V (2019), Lorsung E, et al., (2021) e Rasheed N (2023).

Com alta prevalência populacional, o TEA afeta aproximadamente 2,3% das crianças de 8 anos e aproximadamente 2,2% dos adultos nos EUA, com uma proporção homem-mulher de 4:1 e uma estimativa de herdabilidade entre 70 e 90% (HIROTA T e KING BH, 2023; GENOVESE A e BUTLER MG, 2023). Além disso, se tratando de autismo entre irmãos, outros estudos mostram que irmãos mais novos de crianças diagnosticadas com TEA possuem aproximadamente risco 12 vezes maior de terem o transtorno (HAZLETT HC, 2017; EMERSON RW, 2017).

Outra alteração comportamental comum é o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), que teve sua primeira descrição no ano de 1902 pelos pediatras ingleses George Still e Alfred Tredgold, definindo essa alteração como um defeito na conduta moral acompanhada de desatenção, inquietação e dificuldades diante regras e limites (BARKLEY RA, 2008). Posteriormente, foi relacionada com lesão cerebral e denominada Disfunção Cerebral Mínima. Contudo, em 1962, devido a dificuldade de relacionar os sintomas com uma determinada lesão cerebral, essa alteração começou a ser explicada por disfunções em vias nervosas (WOLRAICH ML, 2019). Atualmente, é classificada pelo CID-11 como Transtornos Hiper-cinéticos e pelo DSM-V como Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, caracterizado pela tríade sintomática desatenção-hiperatividade-impulsividade, se apresentando de formas isoladas ou combinadas (DSM-V, 2014; WHO, 2023).

A etiologia do TDAH está potencialmente relacionada com fatores genéticos, como os genes DRD4 e DAT1, e fatores neurobiológicos, como envolvimento das catecolaminas, em especial a dopamina e noradrenalina. Estudos mostram que cerca de 3 a 5% da população mundial sofre com o transtorno e em amostras populacionais gerais a prevalência é de 3-4:1 no sexo masculino e feminino, com sendo que a faixa etária mais acometida é entre 7 e 14 anos de idade, atingindo principalmente indivíduos em idade escolar, podendo levar a um prejuízo de aprendizagem. Contudo, o TDAH também pode ser observado em adultos numa prevalência entre 2% e 5% (MATTE B, 2015).

Em função da complexidade genética de desordens do neurodesenvolvimento, os testes genéticos podem ser úteis para a confirmação do diagnóstico clínico e para identificar possíveis síndromes que podem ter outros impactos na saúde do indivíduo. Atualmente, existem disponíveis plataformas com tecnologias avançadas para avaliação genética do neurodesenvolvimento, entre elas o sequenciamento do Exoma, que permite observar mutações pontuais, ou seja, alterações sub-microscópicas ao nível de um par de base, apenas nas porções codificantes do DNA. Além de analisar todos os genes clinicamente relevantes o exoma permite também a detecção de achados incidentais (DE FREITAS AM, et al., 2017; SATTERSTROM FK, et al., 2020; BRUNO LP, et al., 2021). A literatura científica corrobora que os métodos atuais de investigação genética oferecem vantagens adicionais para detectar alterações genéticas em pessoas com transtornos de desenvolvimento, permitindo dessa forma, melhor avaliação, diagnóstico e conduta de seguimento. Com isso, podem-se propor intervenções precoces individualizadas que produzam melhor desenvolvimento e prognóstico mais assertivo. (RODRIGUES WMA e REISDÖRFER G, 2021).

O objetivo deste estudo foi descrever o caso de dois irmãos diagnosticados com alterações comportamentais e seus aspectos genéticos, baseados em análise de variante genética comum em ambos, identificada através do exame de exoma.

## DETALHAMENTO DO CASO

Atendendo a todos os itens da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o número 2.313.270 e CAAE 68029517.4.0000.0037. Após esclarecimentos sobre o projeto, os pacientes foram convidados a participar do estudo e concordando, assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O presente estudo descreve o caso de dois irmãos: uma criança (1) de 8 anos do sexo feminino e outra criança (2) de 4 anos do sexo masculino. Procedentes de Goiânia, as crianças são filhas de um casal jovem, hígidos e não consanguíneos, que foram encaminhadas ao Laboratório de Citogenética Humana e Genética Molecular do Estado de Goiás (LAGENE-GO) para realizar um Aconselhamento Genético com indicação clínica de TDAH na criança 1 (CID10: F90) e de TEA na criança 2 (CID 11: 6A02.0).

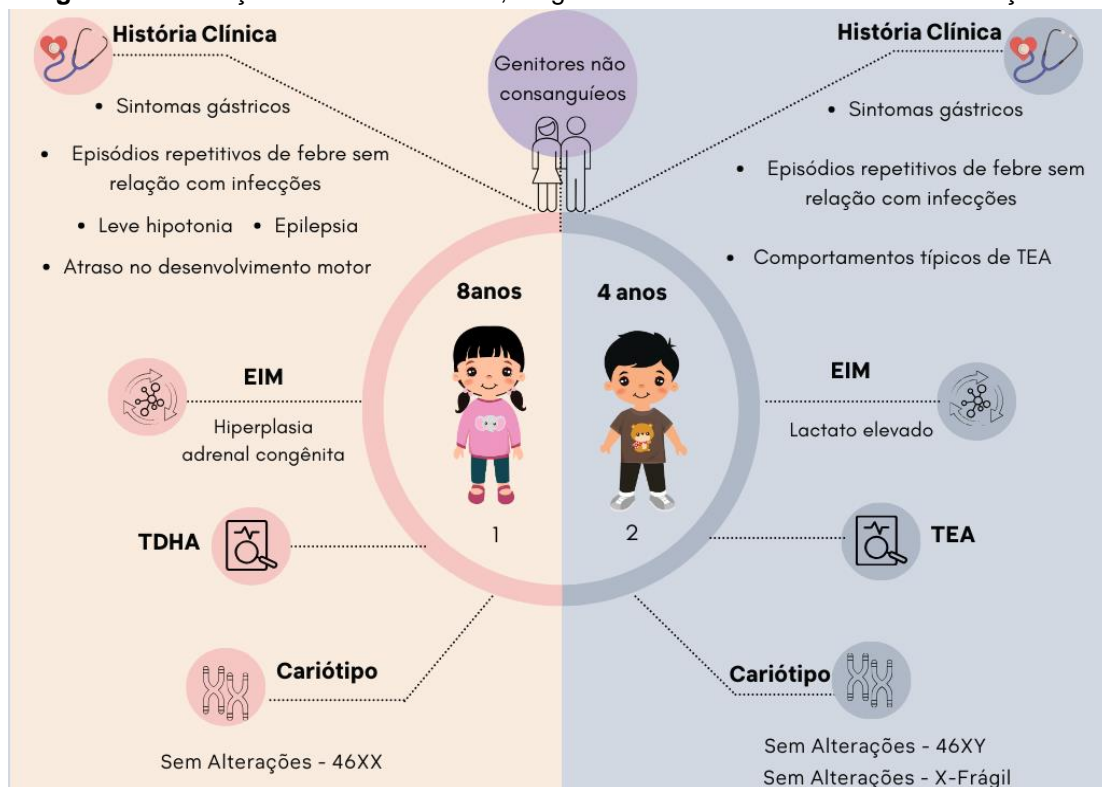


A criança 1, nascida por parto cesárea, durante a gestação sua mãe apresentou pré-eclâmpsia. Logo após o nascimento já apresentou problemas gástricos e alérgicos em relação ao leite materno, com vômitos recorrentes após a amamentação. Teste do pezinho normal, sendo que quando foi realizado não contemplava a testagem para hiperplasia adrenal congênita. Além dos sintomas gástricos, apresentava episódios repetitivos de febre sem relação com infecções, leve hipotonia, epilepsia, atraso no desenvolvimento motor e ausência de deficiência intelectual. A criança tem diagnóstico de transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e de displasia cortical.

A criança 2, nascida por parto cesárea com 39 semanas, com 3950 g, 36 cm e índice de APGAR 9 e 10. Durante a gestação a mãe fez suplementação de vitamina B12, ácido fólico e uso de metildopa, devido pré-eclâmpsia na primeira gestação. Desde o nascimento não recebeu aleitamento materno, tendo apresentado também problemas gástricos e alérgicos em relação ao uso da fórmula infantil, com vômitos recorrentes, assim como sua irmã. Teste do pezinho normal. Começou a andar com 1 ano e 7 meses, contudo sem desenvolvimento da linguagem, e apresentava comportamentos típicos do TEA, com movimentos repetitivos e sem interação social. Outros sinais apresentados foram ataxia da marcha com liberação piramidal, agitação psicomotora intensa e episódios de febre sem relação com infecção, que pioravam com dieta rica em proteína. Recebeu diagnóstico de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), devido os episódios recorrentes de vômitos após amamentação.

As crianças fizeram vários exames dentro do processo de investigação para a compreensão dos sinais clínicos apresentados. A criança 1 apresentou uma dosagem de 17-hidroxiprogesterona alta, caracterizando hiperplasia adrenal congênita e apresentou ausência de variantes patogênicas nos genes analisados no exame para erros inatos do metabolismo (EIM). Foi realizado exame de cariótipo que se apresentou sem alterações (46, XX). Exames de triagem para EIM da criança 2 apresentaram lactato elevado, hipertrigliceridemia e alterações inespecíficas na cromatografia quantitativa de aminoácidos na urina. Ressonância magnética cerebral mostrou-se sem alteração. O cariótipo apresentou-se normal (46, XY) e não houve evidência de Síndrome do X-frágil (**Figura 2**).

**Figura 2** - Descrição dos sinais clínicos, diagnóstico e exames realizados na criança 1 e 2.

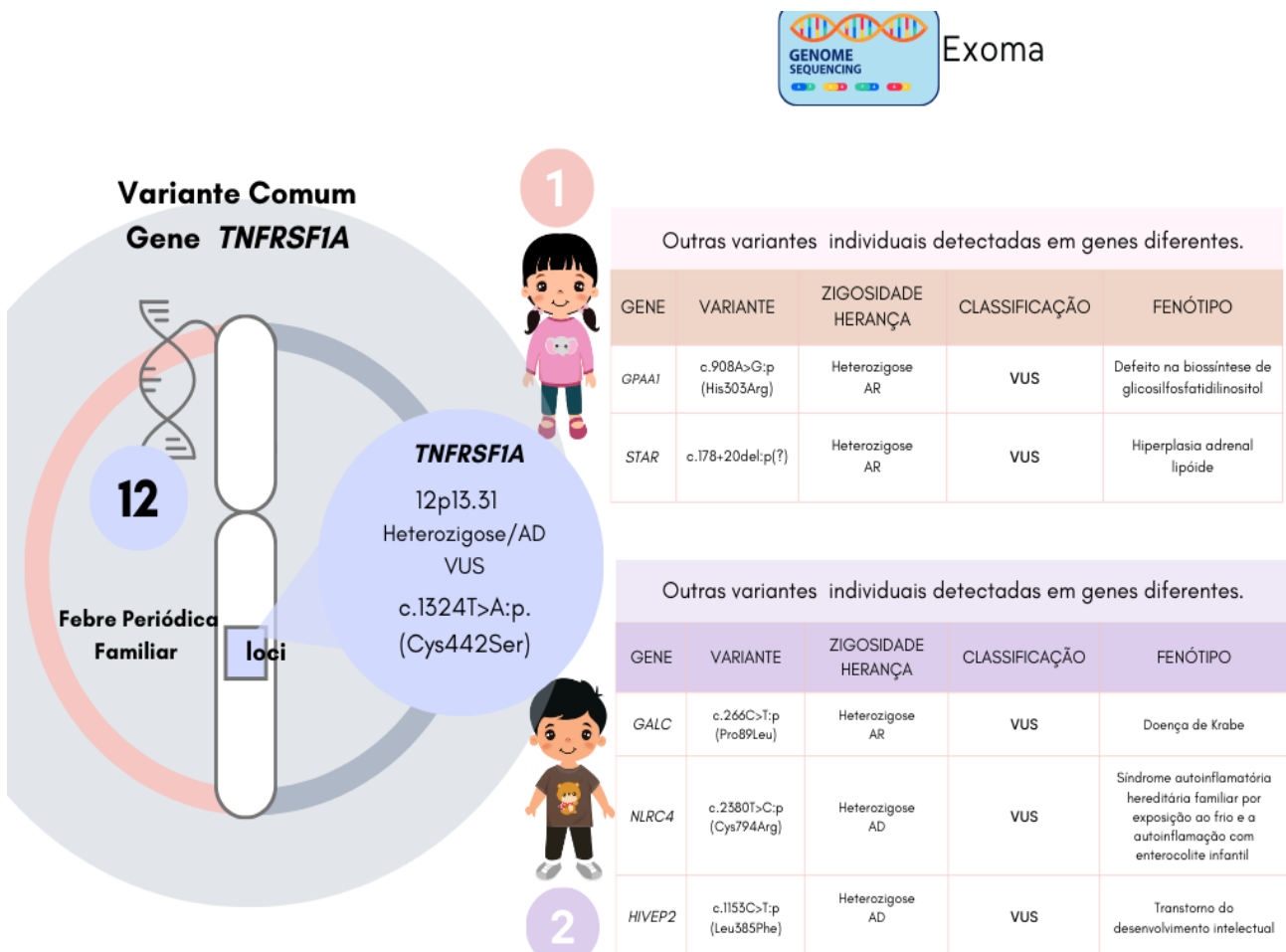


**Nota:** Imagem elaborada por meio do software CANVA Pro. **Fonte:** Uchoa EMGS, et al., 2024.

Na pesquisa de antecedentes pessoais a mãe das crianças revelou que o pai delas, apresenta desde a infância episódios de febre recorrente sem associação com infecções, semelhante ao quadro apresentado pelos dois filhos do casal. Além disso, a mãe sugere que o pai das crianças possa ter comportamento autístico, devido presença de manias, comportamentos repetitivos e pouca interação social. Em função da história familiar e da sinopse fenotípica, foi realizado nas crianças o Sequenciamento Completo do Exoma (WES) por NGS, que detectou Variantes de Significado Incerto (VUS).

O resultado do exoma da criança 1 identificou VUS nos genes *TNFRSF1A*, *GPAA1* e *STAR*, relacionados com febre periódica familiar, defeito na biossíntese de glicosilfosfatidilinositol (GPI) e hiperplasia lipóide adrenal, respectivamente. O sequenciamento do exoma da criança 2 identificou VUS nos genes *GALC*, *NLRC4*, *TNFRSF1A* e *HIVEP2*, associados à doença de Krabbe, autoinflamação com enterocolite infantil, febre periódica familiar e retardo mental, respectivamente (**Figura 3**).

**Figura 3** - Variante Comum e Variantes individuais observadas em genes das crianças 1 e 2 através do exame de exoma e suas relações de zigosidade, herança, classificação e fenótipo.



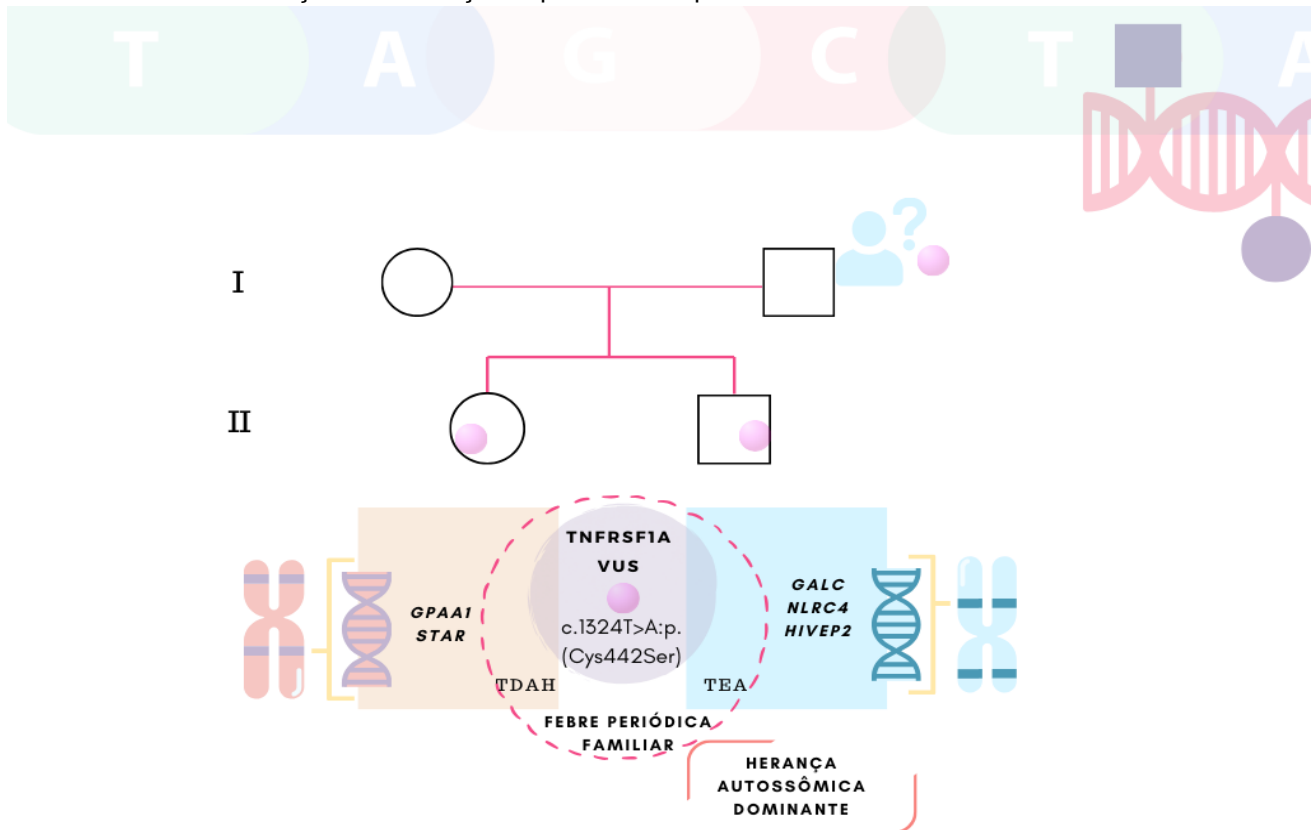
**Nota:** Imagem elaborada por meio do software CANVA Pro. **Fonte:** Uchoa EMGS, et al., 2024.

## DISCUSSÃO

As duas crianças apresentam em comum variante de significado incerto (VUS) no gene *TNFRSF1A* que está associado à Febre Periódica Familiar (OMIM #142680), o que pode justificar os episódios de febre recorrentes sem associação com infecções apresentados por eles. Além disso, por se tratar de uma herança autossômica dominante e o pai apresentar os mesmos sintomas, é sugestivo a realização de sequenciamento de exoma do genitor (**Figura 4**).

Em relação aos transtornos de comportamento, no caso da criança 2, com diagnóstico de TEA, é importante destacar que apesar de sua heterogeneidade, o autismo é caracterizado por um fenótipo comportamental definido, sugerindo que a condição a nível molecular afeta substratos neurais específicos para causar disfunção comportamental, sendo que estudos atuais já relacionam o TNFRSF1A com disfunções sinápticas envolvendo micróglia e astrócitos no córtex autista (VELMESHEV D, et al., 2020).

**Figura 4** - Heredograma familiar que apresentam a variante c.1324T>A:p.(Cys442Ser) comum no gene TNFRSF1A que está associado à Febre Periódica Familiar, o que pode justificar os episódios de febre recorrentes sem associação com infecções apresentados por eles.



**Nota:** Imagem elaborada por meio do software CANVA Pro. **Fonte:** Uchoa EMGS, et al., 2024.

Nas duas crianças foi encontrada uma variante heterozigótica no gene do receptor de fator de necrose tumoral-1 (TNFRSF1A) de variante (VUS) c.1324T>A:p.(Cys442Ser) no exon 10 do cromossomo 12p13. O gene TNFRSF1A está relacionado a Febre Periódica Familiar de herança autossômica dominante que possui como características clínicas como febre periódica recorrente, rash migratório doloroso, artralgia, rigidez muscular, dor abdominal recorrente, com resposta favorável à administração de esteróides em altas doses (CUDRICI C, et al., 2020; OMIM, 2023).

De acordo com os estudos pioneiros de Driessen O, et al. (1968), o nível de eticolanolona, um dos principais metabólitos finais da testosterona e androsterona e o qual é pirogênico devido liberação da interleucina-1 (IL-1), encontra-se aumentado nos indivíduos portadores desse gene não somente nos episódios de febre, mas também em períodos livres de febre.

O estudo de Toro JR, et al. (2000), revelou que 84% dos pesquisados com o gene TNFRSF1A alterado possuíam manifestações cutâneas, como máculas e manchas migratórias, o que não foi observado nos irmãos. Além disso, estudos como o de Wildemann B, et al. (2007), relataram envolvimento do sistema nervoso central em indivíduo com síndrome de febre periódica, apresentando sintomas do tronco encefálico e do cerebelo, como ataxia, hipotonia, alterações da marcha e distúrbios na fala, que podem ser observados

nos casos descritos. Outros estudos também relacionam que esse gene pode desempenhar um papel na patogênese do TEA devido seu papel nas vias inflamatória, imunológica e de neuro-tráfego (VELMESHEV D, et al., 2020).

A criança 1 apresenta alteração no gene GPAA1 no cromossomo 8q24.3 com variante (VUS) c.908A>G:p.(His303Arg) no exon 7 e possui herança autossômica recessiva. Ela é responsável por um desajuste na biossíntese de glicosilfosfatidilinositol (GPI) que leva ao bloqueio precoce da síntese de âncoras de GPI, responsáveis por manter aderidas à membrana plasmática dezenas de proteínas com funções específicas.

Suas características são o atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), deficiência intelectual, hipotonia, epilepsia, atrofia cerebelar e dismorfismos faciais. Justificando, portanto, a leve hipotonia, os episódios de epilepsia e atraso no desenvolvimento motor apresentados no caso. O estudo realizado por Nguyen TTM, et al. (2017), demonstrou que a maioria dos indivíduos com alteração nesse gene apresentou atraso no desenvolvimento global, tanto para caminhada quanto para fala, sendo que alguns mesmo após 6 anos de idade ainda não apresentaram desenvolvimento verbal. A hipotonia também foi uma característica observada no estudo.

A alteração do gene STAR no cromossomo 8p11.23 de variante (VUS) c.178+20del:p.(?) na região intrônica que sucede o exon 2 e é de caráter autossômico recessivo. Ele é associado à hiperplasia adrenal que confere defeitos na proteína reguladora aguda esteroidogênica (STAR), impedindo a conversão de colesterol para pregnenolona, um importante esteróide endógeno precursor na biossíntese dos hormônios esteróides, incluindo os progestógenos, andrógenos, estrógenos, mineralocorticoides e glicocorticoides.

As anomalias congênitas dessa alteração podem ser observadas ainda no período neonatal, na qual no sexo masculino não ocorre virilização e, portanto, demonstram um fenótipo feminino completo. Contudo, nas pacientes femininas os genitais externos são normais, por isso não foi identificada a síndrome na criança 1 logo após o nascimento.

Um estudo realizado por Kang E, et al. (2017), concluiu que 91% dos pacientes desse estudo que receberam diagnóstico de hiperplasia adrenal congênita logo no período neonatal, como intolerância alimentar, hiponatremia, hiperpigmentação. Menos da metade apresentaram hiperpigmentação de pele e insuficiência adrenal crônica, sem apresentar crise adrenal após a infância. Dois pacientes do estudo apresentaram déficits no desenvolvimento neurológico devido crises adrenais, indo de acordo com o caso apresentado, juntamente com o quadro de intolerância alimentar.

A criança 2 apresenta síndrome autoinflamatória hereditária familiar por exposição ao frio e a autoinflamação com enterocolite infantil que é causada por alteração heterozigótica no gene NLRC4 no cromossomo 2p22 de variante (VUS) c.2380T>C:p.(Cys794Arg) no exon 6 e de caráter autossômico dominante. A primeira é caracterizada por distúrbio autoinflamatório recorrente com febre alta, rash cutâneo e artralgia com relação à exposição ao frio. Já a segunda apresenta sintomas gastrointestinais com enterocolite, diarreias e vômitos, episódios recorrentes de febre, mialgia e alteração do sistema imune (IL-18, IL-1B, IL-2R solúvel).

O estudo de Romberg N, et al. (2014), mostrou que o quadro intestinal dessa síndrome pode ser resultado dos macrófagos com um aumento no número de inflamassomas que, conseqüentemente, secretaram maior quantidade de IL-18 e IL1B. Outro estudo de Kitamura A, et al. (2014), os sintomas desse distúrbio autoinflamatório tem início entre 2 e 3 meses de idade, diferentemente do caso descrito em que os sintomas surgiram logo após o nascimento.

A alteração no gene GALC no cromossomo 14q31.3 de variante (VUS) c.266C>T:p.(Pro89Leu) no exon 3 está associada à doença de Krabbe (DK), de herança autossômica recessiva. A DK é uma doença degenerativa de armazenamento lisossômico gerada por uma perda grave da atividade enzimática da galactocerebrosidase (GALC) e atinge a substância branca do sistema nervoso central e periférico. Suas manifestações clínicas são irritabilidade, dificuldades alimentares, espasticidade, atraso do DNPM, convulsões e neuropatia periférica. Sendo observados no caso a dificuldade alimentar e o atraso no DNPM.



De acordo com Graziano AC e Cardile V (2015), a mutação mais comum na DK na forma infantil é uma grande exclusão de exons 11-17, divergindo do caso apresentado em que a deleção ocorre no exon 3. Estudos de Shao YH, et al. (2015), relatam que os pacientes com DK possuem alterações específicas em ressonância magnética (RM) que ajudam diagnóstico da doença, como o envolvimento dos tratos espinhais corticais, envolvimento do corpo caloso, hipersinal nas regiões parieto-occipital em T2 bilateralmente e atrofia leve cerebelar e do tronco cerebral, contudo, na criança 2 nenhuma dessas alterações foram visualizadas.

Outra alteração é na proteína de ligação do intensificador do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIVEP2) localizado no cromossomo 6q24.2 de variante (VUS) c.1153C>T:p.(Leu385Phe) no exon 5 de herança autossômica dominante. Ela codifica um grande fator de transcrição que regula várias vias do neurodesenvolvimento e por isso é relacionada com o transtorno do desenvolvimento intelectual e tem como características o atraso no DNPM, deficiência intelectual, hipotonia e características dismórficas.

Nas pesquisas de Steinfeld H, et al. (2016), foi observado que todos os pacientes com alteração em HIVEP2 possuíram atraso no desenvolvimento, características dismórficas leves e deficiências intelectuais, com desenvolvimento motor sendo o principal acometido, tendo expressivo atraso, e com algumas crianças sendo não verbais. Outros achados comuns foram os problemas comportamentais e incluem autismo, hiperatividade, ansiedade e comportamentos de oposição. A ressonância magnética do cérebro dos pacientes geralmente não demonstrou alterações estruturais. Desse modo, os achados clínicos, como atraso motor e na fala e comportamento autístico, além de RM sem alteração, vão de acordo com o quadro clínico apresentado pela criança 2.

Nos últimos anos a ocorrência de casos de alterações comportamentais, como TEA e TDAH, ou de outros distúrbios de cunho genético vêm aumentando, juntamente com o aumento do seu diagnóstico. Assim, por estarem relacionadas com variantes genéticas, na maioria dos casos, é indispensável realizar o sequenciamento do exoma dos indivíduos com esses diagnósticos para melhor entendimento dos genes envolvidos e compreensão da doença. Além disso, para casais que desejam ter filhos, e apresentam outros já acometidos, o estudo genético e o respectivo serviço de aconselhamento genético são importantes para avaliar a probabilidade das outras proles terem os genes envolvidos e orientar adequadamente as famílias frente às condições observadas.

## AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

Nossos mais sinceros agradecimentos a família participante do estudo, e todas as outras famílias brasileiras que tenham em sua história qualquer tipo de condição que requer cuidados especiais de saúde e que através da ciência e da empatia venham respostas, conhecimento e acolhimento visando prioritariamente a qualidade de vida das pessoas. Agradecimento a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), que viabiliza e incentiva a pesquisa no Brasil com a concessão de bolsas para a pós-graduação.

## REFERÊNCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association. 2013.
2. ARBERAS C e RUGGIERI V. Autismo: aspectos genéticos y biológicos. Medicina (Buenos Aires), 2019; 79(1): 16-21.
3. BARKLEY RA, et al. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: manual para diagnóstico e tratamento. 2008; (3º ed.): Artmed.
4. BHANDARI R, et al. Neuropsychopathology of Autism Spectrum Disorder: Complex Interplay of Genetic, Epigenetic, and Environmental Factors. Adv Neurobiol., 2020; 24: 97-141.
5. BRUNO LP, et al. New candidates for autism/intellectual disability identified by whole-exome sequencing. International Journal of Molecular Sciences, 2021; 22(24): 13439.

6. CHASTE P e LEBOYER M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues in clinical neuroscience*, 2022.
7. CHRISTENSEN J, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*, 2013; 309: 1696–703.
8. CUDRICI C, et al. Revisiting TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): current perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020; 21(9): 3263.
9. DE ALMEIDA OLIVEIRA CR e SOUZA JC. Neurobiologia do autismo infantil. *Research, Society and Development*, 2021; 10(1): e11910111495-e11910111495.
10. DE FREITAS AM, et al. Transtorno do espectro autista: estudo de uma série de casos com alterações genéticas. *Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento*, 2017; 17: 2.
11. DRIESSEN O, et al. A description of two brothers with permanently raised non-esterified aetiocholanolone blood level. *Acta Endocr.*, 1968; 57: 177-186.
12. EMERSON RW, et al. IBIS Network. Functional neuroimaging of high-risk 6-month-old infants predicts a diagnosis of autism at 24 months of age. *Sci Transl Med.*, 2017; 9(393): eaag2882.
13. FILGUEIRA L, et al. Desenvolvimento de estratégia de pesquisa participativa envolvendo pessoas autistas com diferentes níveis de suporte. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2023; 28: 1501-1512.
14. GENOVESE A e BUTLER MG. The Autism Spectrum: Behavioral, Psychiatric and Genetic Associations. *Genes (Basel)*, 2023; 14(3): 677.
15. GRAZIANO AC e CARDILE V. History, genetic, and recent advances on Krabbe disease. *Gene*. 2015; 555(1):2–13
16. HAZLETT HC, et al. IBIS Network; Clinical Sites; Data Coordinating Center; Image Processing Core; Statistical Analysis. Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder. *Nature*, 2017; 542(7641): 348-351
17. HIROTA T, KING BH. Autism Spectrum Disorder: A Review. *JAMA*, 2023; 329(2): 157-168.
18. KANG E, et al. Mutation Spectrum of STAR and a Founder Effect of the p.Q258\* in Korean Patients with Congenital Lipoid Adrenal Hyperplasia. *Mol Med.*, 2017; 23: 149–154.
19. KITAMURA A, et al. Uma mutação herdada em NLRC4 causa autoinflamação em humanos e ratos. *J. Exp. Med.*, 2014; 211: 2385-2396.
20. LAI MC, et al. Autism. *The Lancet*, 2014; 383(9920): 896–910.
21. LAWALL A e RIBEIRO A. Do sintoma ao diagnóstico: evolução das caracterizações nosográficas do autismo do século xx ao xxi. *Cadernos de psicologia*, 2022; 4(7).
22. LORSUNG E, et al. Biological timing and neurodevelopmental disorders: a role for circadian dysfunction in autism spectrum disorders. *Frontiers in Neuroscience*. 2021; (15): 642745.
23. MATTE B. et al. ADHD in DSM-5: a field trial in a large, representative sample of 18-to 19-year-old adults. *Psychological medicine*, 2015; 45(2): 361-373.
24. NGUYEN TTM, et al. Mutations in GPAA1, Encoding a GPI Transamidase Complex Protein, Cause Developmental Delay, Epilepsy, Cerebellar Atrophy, and Osteopenia. *Am J Hum Genet.*, 2017; 101(5): 856–865.
25. OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man - <https://www.omim.org/>. 2023
26. PAULINE C e MARION L. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions, *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2012; 14(3): 281-292.
27. PELLICANO E e DEN HOUTING JJ. Annual Research Review: Shifting from ‘normal science’ to neurodiversity in autism science. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2022; 63(4): 381-396.
28. RAI D, et al. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. *BMJ*, 2013; 346: f2059.
29. RASHEED N. A brief report on autism awareness: A pervasive developmental brain disorder. *International Journal of Health Sciences*, 2023; 17(3): 1-2.
30. RODRIGUES WMA e REISDÖRFER G. Genética dos transtornos de neurodesenvolvimento: autismo, tdah e epilepsia. *Cognitionis Scientific Journal*, 2021; 4(2): 1-20.
31. ROMBERG N, et al. A mutação de NLRC4 causa uma síndrome de enterocolite e autoinflamação. *Nature Genet.*, 2014; 45: 1135-1139.

33. SATTERSTROM FK, et al. Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism. *Cell*, 2020; 180(3): 568-584.
34. SHAO YH, et al. Mutations in GALC cause late-onset Krabbe disease with predominant cerebellar ataxia. *Neurogenetics*, 2016; 17(2): 137–141.
35. STEINFELD H, et al. Mutations in HIVEP2 are associated with developmental delay, intellectual disability, and dysmorphic features. *Neurogenetics*, 2016; 17(3): 159–164.
36. STELZER GF. Uma pequena história do autismo. São Leopoldo: Editora Oikos, 2010; 38.
37. TAYLOR MJ, et al. Etiology of Autism Spectrum Disorders and Autistic Traits Over Time. *JAMA Psychiatry*, 2020; 77(9): 936–943.
38. TORO, JR, et al. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a novel syndrome with cutaneous manifestations. *Arch. Derm.*, 2000; 136: 1487-1494
39. VELMESHEV D, et al. Cell-Type-Specific Analysis of Molecular Pathology in Autism Identifies Common Genes and Pathways Affected Across Neocortical Regions. *Mol Neurobiol.*, 2020; (57): 2279–2289.
40. WARRIER V, et al. Genetic correlates of phenotypic heterogeneity in autism. *Nature Genetics*, 2022; (54): 1293-1304.
41. WILDEMANN B, et al. The tumor necrosis factor-associated periodic syndrome, the brain, and tumor necrosis factor-A antagonists. *Neurology*, 2007; 68: 1742-1744.
42. WOLRAICH ML, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*, 2019; 144(4).
43. WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: CID 11. [https://icd.who.int/ct11/icd11\\_mms/en/release](https://icd.who.int/ct11/icd11_mms/en/release).
44. ZAFEIRIOU DI, et al. Childhood autism and associated comorbidities. *Brain Dev.*, 2007; 29(5): 257-72.