

TRAJETÓRIA DE UM DIAGNÓSTICO DIFÍCIL: NEURODEGENERAÇÃO POR WDR45 EM ADULTO JOVEM

Autores: **Anna Karolinne Nascimento¹**; Thais Bomfim Teixeira¹; Raffael Zatarin¹; Ilana de Freitas Pinheiro¹; João Vicente da Silva¹; Fernanda Christina Arantes de Carvalho Goya¹; Amanda Caetano Bolonhini¹; Neriane Nunes Mendonça da Silva¹; Ruama Silva de Queiroz¹; Anna Clara Elias Ferreira¹; Fernanda Moraes da Silva¹; Érica Rodrigues Dias¹; Jeânia Christelis Damasceno de Souza¹

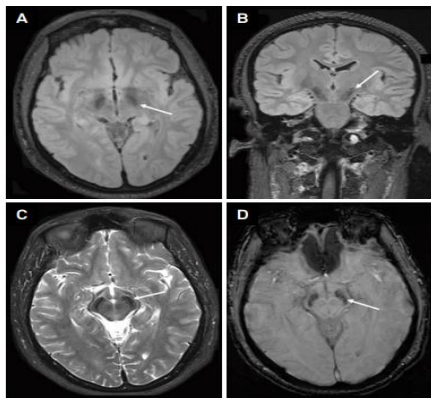
INSTITUIÇÃO: ¹ APAE Anápolis

INTRODUÇÃO

A Neurodegeneração associada à proteína da hélice beta (BPAN), classificada como Neurodegeneração com Acúmulo de Ferro no Cérebro tipo 5 (NBIA 5), é uma doença neurogenética extremamente rara. Desde sua primeira descrição molecular em 2012, o número de casos confirmados tem permanecido baixo, com estimativas populacionais indicando uma prevalência de menos de 1 caso por milhão de indivíduos. A herança ligada ao cromossomo X, associada à letalidade em homens hemizigotos, contribui para sua baixa incidência clínica, restringindo sua ocorrência predominantemente ao sexo feminino. Além disso, a complexidade dos sintomas, que englobam atraso no desenvolvimento psicomotor, epilepsia, parkinsonismo e declínio cognitivo progressivo, aliados à limitada disponibilidade de testes genéticos específicos em muitas regiões, pode levar a um subdiagnóstico ou diagnóstico tardio. Portanto, a real prevalência da BPAN possivelmente é subestimada na literatura médica.

DESCRIÇÃO DO CASO

Trata-se de paciente do sexo feminino, 28 anos, segunda filha de casal não consanguíneo, sem intercorrências na gestação e no parto. Ao nascimento, não observaram distúrbios ou sinais de condições neurológicas. Evoluiu com ADNP, andou com mais de 2 anos, teve atraso de fala associado. Iniciou investigação com a neuropediatria que introduziu algumas medicações mas seguia sem diagnóstico. Passou por avaliação genética de uma instituição, em 2010 e apresentou os seguintes exames em relatório: cariótipo, triagem para lisossomopatias, triagem para EIM, triagem para distúrbios de glicosilação, FISH para Síndrome de Angelman, Síndrome de Smith-Magenis e Southern Blotting para Síndrome do X Frágil: todos negativos. Até esta data mantinha quadro clínico estável, caminhava e falava poucas palavras. Porém, em 2023 iniciou regressão clínica: não deambula, tem espasticidade, perdeu muito peso (perdeu 20 kg ao total, em 1 ano). Tem como características: Cabelos grossos, sobrancelhas grossas com desorganização distal, fendas palpebrais longas, cílios longos, raiz e dorso nasal altos, boca entreaberta, dentes esparsos e palato ogival, orelhas baixas implantadas. Ainda em 2023, evoluiu com crises de ausência, iniciando medicações para controle e atualmente tem tetraparesia espástica severa. Foi solicitado o sequenciamento do exoma que trouxe o seguinte resultado: *Gene WDR45, Variante: c.667_684delinsGGAGCGAACT;p.(Gln223_Leu228delins GlyGlyGluThr)*, em heterozigose, classificada como VUS. O gene WDR45 foi relacionado no OMIM a fenótipos tais como: neurodegeneração associada à proteína da hélice beta (BPAN), classificada como Neurodegeneração com Acúmulo de Ferro no Cérebro tipo 5 (NBIA 5). O quadro é compatível com o fenótipo da paciente, mas está como VUS. Foi solicitada a pesquisa de variante dos pais e também uma Ressonância Magnética de crânio para análise de acúmulo de ferro. A imagem relacionada ilustra um paciente com neurodegeneração associada à proteína beta-hélice.



RM cerebral de um paciente com neurodegeneração associada à proteína beta-hélice (BPAN) ou SENA. Há um sinal hipointenso bilateral acentuado na substância negra observado nas sequências FLAIR axial e coronal (A e B), T2 axial (C) e SWI axial (D). (Fonte: Saomão et al, 2016)

DISCUSSÃO E COMENTÁRIOS FINAIS

A Neurodegeneração associada à proteína da hélice beta (BPAN) é uma doença que apresenta uma complexidade de sintomas, que englobam atraso no desenvolvimento psicomotor, epilepsia, parkinsonismo e declínio cognitivo progressivo. Devido a esses fatores, aliados à limitada disponibilidade de testes genéticos específicos em muitas regiões, pode levar a um subdiagnóstico ou diagnóstico tardio da mesma. O diagnóstico precoce da BPAN possui relevância clínica significativa. A identificação molecular por meio de sequenciamento do gene WDR45 permite o estabelecimento do diagnóstico definitivo, possibilitando aconselhamento genético adequado, manejo multidisciplinar e monitoramento proativo das complicações. Embora ainda não haja tratamento curativo, intervenções precoces voltadas para o controle dos sintomas motores, crises epilépticas e suporte psicossocial podem melhorar a qualidade de vida e retardar a progressão funcional.

REFERÊNCIAS

- Saitsu H, et al. **De novo mutations in the autophagy gene WDR45 cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood.** Nat Genet. 2013;45(4):445-449.
- Gregory A, et al. **Beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN): A new X-linked dominant disorder with brain iron accumulation.** Neurology. 2016;87(20):2080-2087.
- Wang C, et al. **Therapeutic strategies for NBIA disorders: Focus on BPAN.** Neurotherapeutics. 2020;17(2):675-689.
- Levy R, et al. **Clinical and genetic features of BPAN: A systematic review.** Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):219.
- Salomao RPA, et al. **A diagnostic approach for neurodegeneration with brain iron accumulation: clinical features, genetics and brain imaging.** Arq Neuropsiquiatr 2016;74(7):587-596