

Do neurodesenvolvimento à possível neurodegeneração: expansão fenotípica de CSNK2A1 com deficiência intelectual e parkinsonismo em adulto



Laura Boueri Ticle Lima¹, Martina Schroeder Wissmann¹, Patricia Abisambra¹, Gabriel D. Quintana¹, Renato Correia Lisboa¹, Bárbara Zanesco Moehlecke¹, Leonardo Simão Medeiros 1,2

1. Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil
2. Programa de Medicina Genômica e Personalizada, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

INTRODUÇÃO

A síndrome de neurodesenvolvimento Okur-Chung (OCNDS) decorre de variantes heterozigóticas em CSNK2A1, com fenótipo “clássico” de atraso global, hipotonia e dismorfismos leves descrito quase exclusivamente em crianças.

OBJETIVO

Relatar um caso adulto raro de OCNDS com deficiência intelectual (DI) familiar e parkinsonismo responsivo à levodopa, destacando a carência de descrições fenotípicas de CSNK2A1 em adultos e a relação do gene CSNK2A1 e doença de Parkinson (DP).

RELATO DO CASO

Homem branco, 56 anos, DI identificado na infância (com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, não alfabetizado e dependência funcional). Aos 49 anos iniciou com marcha lenta, rigidez axial, tremor intencional e disfagia, progredindo para acinesia grave em 12 meses. Ressonância craniana mostrou microangiopatia discreta e atrofia difusa leve. Levodopa 1 g/dia restaurou marcha independente e autonomia para atividades básicas da vida diária. Exoma clínico identificou uma variante provavelmente patogênica em heterozigose no gene CSNK2A1 : NM_177559.3:c.139C>T (p.Arg47*). Esta é uma variante nonsense que prediz levar a degradação do mRNA por perda de sentido e é ausente no gnomAD v4.1.0.. Apesar da maioria das variantes patogênicas em CSNK2A1 serem missense, recentemente haploinsuficiência foi implicada como mecanismo de OCNDS, causando fenótipo mais brando. Duas irmãs apresentam DI leve sem sintomas extrapiramidais e serão avaliadas por nossa equipe.

DISCUSSÃO

A maioria dos casos de OCNDS reportados até o momento foram em crianças. Aqui reportamos um paciente de 56 anos com DP de início adulto precoce - achado ainda não relacionado a esta síndrome. Estudos proteogenômicos em grandes coortes identificaram CSNK2A1 em vias ligadas à DP, enquanto análises funcionais mostram que a quinase CK2 fosforila alvos fundamentais do metabolismo dopaminérgico (α -sinucleína, LRRK2). A perda desse controle pode favorecer neurodegeneração nigroestriatal, oferecendo base mecanística para o fenótipo observado. Este relato em conjunto com os dados citados sugerem que DP de início adulto possa fazer parte do espectro OCNDS, porém mais casos de pacientes adultos com esta síndrome deverão ser avaliados para confirmar se este achado trata-se de uma expansão fenotípica.

Menos de 20 % dos casos publicados de OCNDS envolvem variantes nulas; nesses pacientes observam-se DI mais branda, estatura normal e dismorfismos sutis, atribuindo-se o quadro a haploinsuficiência de CK2 α .mas acrescenta parkinsonismo tardio responsivo à levodopa — achado ainda não relacionado. Este relato demonstra que variantes truncantes de CSNK2A1 podem combinar um fenótipo de transtorno de neurodesenvolvimento com manifestações neurodegenerativas na vida adulta, ampliando o espectro clínico da OCNDS. O achado reforça a utilidade do exoma na investigação de DI familiar associada a sinais extrapiramidais atípicos e recomenda vigilância neurológica prolongada em portadores de variantes de perda de função em CSNK2A1.

REFERÊNCIAS

1. Chung W, Okur V. Okur-Chung Neurodevelopmental Syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GR, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Postado em 9 jun 2022. Disponível em: NCBI Bookshelf. CMB
2. Blanc A. Patient with a heterozygous pathogenic variant in CSNK2A1 gene: A new case to update the Okur-Chung neurodevelopmental syndrome. Am J Med Genet A. 2024; doi:10.1002/ajmg.a.53642. Wiley Online Library
3. Nan H, Chu M, Zhang J, Jiang D, Wang Y, Wu L. Okur-Chung neurodevelopmental syndrome: Implications for phenotype and genotype expansion. Mol Genet Genomic Med. 2024;12:e2398. doi:10.1002/mgg3.2398. Wiley Online Library
4. Dostparast Torshizi A, et al. Proteogenomic network analysis reveals dysregulated mechanisms and potential mediators in Parkinson's disease. Nat Commun. 2024;15:6430. doi:10.1038/s41467-024-50718-4. PubMed
5. Leventhal MJ, et al. An integrative systems-biology approach defines mechanisms of tau toxicity and identifies modulators including CSNK2A1. Nat Commun. 2025; doi:10.1038/s41467-025-59654-w. Nature
6. Rushing GV, Sills J. Patient organization perspective: a research roadmap for Okur-Chung Neurodevelopmental Syndrome. Ther Adv Rare Dis. 2024;5:1-12. doi:10.1177/2633040241249763. PubMed
7. Liu Y, et al. A Dual Diagnosis of Okur-Chung Neurodevelopmental Syndrome... Brain Behav. 2025;15:e70276. doi:10.1093/brain/70276.



Figura 1. Características faciais. Vista frontal (a) Vista lateral (b) mostrando dismorfias faciais