

NOVA VARIANTE ASSOCIADA AO FENÓTIPO DO TRANSTORNO DO NEURODESENVOLVIMENTO ASSOCIADO AO GENE *ENTPD1* NO BRASIL: RELATO DE CASO

COSTA, L. C.; SAMPAIO, R. A.; CARVALHO, R. N.; DAMASCENO, A. M. P.; ARAUJO, I. V. B.; VASCONCELOS, Y. C.; SANTANA, C. V. N.; CARVALHO, R. H.; TORALLES, M. B. P.; MIGUEL, D. S. C. G.

DNA - CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR LTDA; ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA; GRUPO DE ESTUDO E PESQUISA INTERNACIONAL EM GENÉTICA MÉDICA e LIGA ACADÊMICA INTERDISCIPLINAR DE GENÉTICA

INTRODUÇÃO

O transtorno do neurodesenvolvimento associado ao gene *ENTPD1* (ENTPD1-NDD) é uma condição genética rara, de herança autossômica recessiva, caracterizada por atraso global do desenvolvimento, deficiência intelectual de intensidade variável e paraplegia espástica progressiva com início na primeira infância. O diagnóstico é estabelecido pela identificação de variantes patogênicas bialélicas em *ENTPD1*. Embora a expectativa de vida não esteja reduzida, o impacto funcional é expressivo, exigindo abordagem terapêutica multidisciplinar. Diante da raridade da condição e do número restrito de casos descritos na literatura, novos relatos clínicos são fundamentais para ampliar o conhecimento sobre seu espectro fenotípico e subsidiar condutas clínicas baseadas em evidências.

DISCUSSÃO

Os achados clínicos deste caso — como ataxia espástica, disfunção cognitiva grave, sinais piramidais e alterações de marcha — são compatíveis com o fenótipo descrito nos poucos relatos disponíveis na literatura. A presença de variantes em heterozigose composta, incluindo uma mutação patogênica e outra de significado incerto, reforça o envolvimento do gene *ENTPD1* na fisiopatologia do quadro. A confirmação de variantes em trans e a progressão funcional do paciente contribuem para fortalecer a suspeita da patogenicidade da variante c.392C>T (p.Thr131Met), ainda classificada como VUS e seu envolvimento com o fenótipo do indivíduo.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 16 anos, com histórico de atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor e deficiência intelectual, evoluindo progressivamente com alterações motoras e de coordenação. Ao exame físico, observou-se marcha espástica, ataxia, espasticidade em membros inferiores, sinais de liberação piramidal e significativa dificuldade na compreensão de comandos simples. A ressonância magnética de crânio evidenciou verticalização dos hipocampus, e a eletroencefalografia apresentou achados sugestivos de miopatia. Não há relato de consanguinidade ou casos similares na família. A investigação etiológica por sequenciamento completo do exoma, realizada em 2019, identificou variantes em heterozigose composta no gene *ENTPD1*, confirmadas, em arranjo trans, por segregação parental: uma variante classificada como patogênica (c.770_771delGG; p.Gly257GlufsTer18) e outra de significado incerto (c.392C>T; p.Thr131Met). Com base no fenótipo observado e no padrão genético identificado, estabeleceu-se o diagnóstico de transtorno do neurodesenvolvimento associado ao *ENTPD1* (ENTPD1-NDD).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este relato amplia o espectro fenotípico do ENTDP1-NDD e destaca a importância do sequenciamento genético na investigação de doenças neurológicas progressivas. Além disso, reforça o papel dos relatos clínicos na reclassificação de variantes incertas e no aprimoramento do diagnóstico e manejo de condições genéticas raras.

REFERÊNCIAS

1. Taruscio D, Vittozzi L, Stefanov R. Planos e estratégias nacionais sobre doenças raras na Europa. *Epidemiol raro*. 2010;686:475–91. DOI:10.1007/978-90-481-9485-8_26.
2. Khosla N, Valdez R. Uma compilação de planos, políticas e ações governamentais nacionais para doenças raras em 23 países. *Raro intratável Dis. Res*. 2018;7(4):213–22. DOI:10.5582/irdr.2018.01085.
3. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimativa da prevalência pontual cumulativa de doenças raras: análise da base de dados da Orphanet. *Eur J Hum Genet*. 2020;28:165–73. DOI:10.1038/s41431-019-0508-0.
4. Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Interfarma). *Doenças Raras: A urgência do acesso à saúde*. São Paulo: Interfarma; 2018.
5. Picci RLL, Oliva F, Trivelli F, Carezana C, Zuffranieri M, Ostacoli L, et al. Emotional Burden and Coping Strategies of Parents of Children with Rare Diseases. *J Child Fam Stud*. 2015;24(2):514–22.
6. Aureliano WA. Trajetórias Terapêuticas Familiares: doenças raras hereditárias como sofrimento de longa duração. *Cien Saude Colet*. 2018;23(2):369–79.
7. Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Doenças raras: o que são, causas, tratamento, diagnóstico e prevenção*. 2019 [acessado 2019 Fev 19]. Disponível em: <http://portalmis-saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-raras>.

Agradecimentos:

Agradecemos ao Grupo de Estudo e Pesquisa Internacional em Genética Médica e ao Laboratório DNA – Centro Laboratorial de Genética e Biologia Molecular Ltda. pelo apoio e pelas contribuições essenciais ao desenvolvimento de nossas atividades acadêmicas e científicas.