

AUT-S2: UM RELATO DE CASO BRASILEIRO

Maria Eduarda Valotto¹; Maria Fernanda Piffer Tomasi Baldez da Silva²

¹Acadêmica do Curso de Medicina, UNICESUMAR – Universidade Cesumar, Maringá/PR. Bolsista PIBIC^{MED}/ICETI-UniCesumar.
mariaeduardavalotto@gmail.com

²Orientadora, Docente da UNICESUMAR, Maringá/PR. maria.baldez@unicesumar.edu.br

RESUMO

A síndrome AUTS2 é determinada por uma alteração no cromossomo sete, na “região AUTS2”. Ela é causada tanto por uma exclusão, replicação ou, até mesmo, deslocamento de genes que resultam em uma mutação e dano cromossômico. A baixa quantidade de pesquisas brasileiras sobre a mutação AUTS2 e a sua influência no neurodesenvolvimento infantil foi um dos motivos que viabilizou a elaboração dessa pesquisa. Com base nos prontuários médicos, exames laboratoriais e genéticos e entrevista aos familiares conseguiu-se fazer a descrição do caso de E.P.V, 9 anos, sexo masculino, branco, que aos sete meses de vida por ainda não apresentar marcos comuns de desenvolvimento para essa idade, fez com que seus pais procurassem por um diagnóstico específico que explicasse o seu atraso. Após acompanhamento com neurologista pediátrico, chegou-se à síndrome AUT-S2 e, conseqüentemente, à descoberta de suas características e tratamentos farmacológicos e não farmacológicos adequados. Com a execução dessa pesquisa pôde-se obter um maior conhecimento sobre a condição genética AUTS2 e, além disso, um maior estudo sobre ela.

PALAVRAS-CHAVE: Atraso no Desenvolvimento; Deficiência Intelectual; Genética; Transtorno do Espectro Autista.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome AUTS2 é determinada por uma alteração no cromossomo sete, na “região AUTS2”. Ela é causada tanto por uma exclusão, replicação ou, até mesmo, deslocamento de genes que resultam em uma mutação e dano cromossômico. A quantidade de informações com uma alteração e o posicionamento dessa alteração (próximo à frente, meio ou final da região AUTS2) pode influenciar na gravidade do impacto - mas pesquisas formais ainda não documentaram isso. Somado a esse fato, percebe-se que muitos diagnosticados, acabam por apresentar outras mutações, em outras regiões, que ao final, somatizam e diversificam nas características fenotípicas que os indivíduos irão apresentar (AMANDA SHEPLER, 2019; (U.S NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2020).

Pesquisas realizadas pelo Instituto de Pesquisa Infantil de Seattle apontam que o impacto dessa condição genética varia muito, tendo algumas características comuns que incluem disposição feliz e alegre, personalidade amorosa e carinhosa, musicalidade aguçada, desafios de linguagem/comunicação, desafios da mobilidade, dificuldades de deglutição, índices de massa corporal baixa, tônus muscular baixo ou alto, problemas relacionados ao sono, comportamentos autistas e desafios de aprendizagem (AMANDA SHEPLER, 2019). A síndrome AUTS2 também está ligada a muitos problemas fisiológicos únicos que devem ser monitorados (AMANDA SHEPLER, 2019).

Diante dos poucos relatos sobre pacientes com essa condição, esse trabalho tem como propósito apresentar tanto a alteração genética presente no gene AUTS2, como também em outros genes descritos pela literatura, a fim de buscar a interpretação do quadro clínico de um paciente em específico e colaborar com o meio científico no conhecimento sobre AUTS2 e suas implicações. O objetivo central consiste em possibilitar um maior entendimento sobre a síndrome AUTS2 e as outras mutações pelo paciente apresentadas, associando suas características com as formas de terapias e serviços que podem ser úteis para apoiar crianças com alteração no gene em questão à medida que aprendem e crescem.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Esse presente projeto apresenta natureza aplicada, abordagem qualitativa e pesquisa exploratória através da descrição detalhada dos prontuários médicos, exames laboratoriais e genéticos e entrevista aos familiares do paciente em estudo. O período avaliado foi do nascimento do paciente em questão até data de submissão (08/08/2021). (BRANSKI *et al.*, 2009).

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

E.P.V, 9 anos, sexo masculino, branco, sete meses de vida, ainda não apresentava marcos comuns para essa idade, se enquadrando fora da marca esperada. Não sentava sem apoio; não usava os braços e as mãos para se equilibrar; não passava um objeto de uma mão à outra; não expressava suas emoções; não brincava de esconde-achou; não reconhecia o rosto da mãe entre os demais e não reagia à sua ausência com angústia. Além disso, marcos de idades anteriores também não se faziam presentes, como por exemplo, o paciente ainda não fixava e acompanhava com os olhos o objeto que lhe interessava; não virava a cabeça para o som e não acompanhava os objetos com os olhos. (PARANÁ, 2015). Alguns atrasos no desenvolvimento por ele identificados contribuíram substancialmente para a discriminação e percepção de falhas nas habilidades de Atenção Compartilhada (AC).

A mãe, preocupada, decidiu buscar apoio médico referenciado na região. Na primeira consulta, em 2013, com base nessas queixas aqui já apresentadas, a médica pediatra solicitou um exame de Cariótipo com Banda G. Porém, na resolução analisada não foram visualizadas alterações cromossômicas numéricas e/ou estruturais. Após consulta, ficou-se decidido a necessidade de acompanhamento especializado do caso para elaborar intervenções precoces que ajudassem no desenvolvimento da criança. Logo, passou-se a ter o acompanhamento com o neurologista. Este, em seu primeiro contato com o paciente relata em prontuário: *“Paciente, 1 ano e 2 meses de idade, demorou para olhar nos olhos, ao exame físico especial de cabeça e pescoço. Após um período de tempo, fixou o olhar, porém não sorriu. Não falou absolutamente nada, nem deu tchau quando solicitado...”*. O neurologista relatou ainda a presença de um contato regular com o meio ambiente, atraso na comunicação e microcefalia.

Conduziu o caso, solicitando RM do crânio, além de orientar sobre a necessidade de intervenção fonoaudióloga, de estimulação por fisioterapia e escola infantil para, principalmente, maior contato social. Após realização de exames, em uma segunda consulta com o médico solicitante, a RM de crânio indicou a presença de áreas de alteração de sinal em substância branca, podendo estar relacionadas a zonas de mielinização tardias. O médico apontou no prontuário a possibilidade de Leucomalácia Periventricular (LPV). Entretanto, para o momento e idade do paciente, este achado ainda era muito inespecífico.

Dois anos após a primeira RM de crânio, o paciente refez tal exame e nele se observou ainda a presença de áreas com hipersinal de substância branca, porém com uma melhora aparente em relação ao exame anterior realizado.

Na ocasião, houve incentivo para a família realizar testes genéticos mais específicos, logo, através do geneticista se fez o pedido do exame FMD – Pesquisa de Microdeleções/Microduplicações por Fish (Fluorescence in situ hybridization).

No resultado, foram identificadas quatro alterações nas sequências do DNA analisadas no paciente, sendo consistente com um diagnóstico genético de retardo mental autossômico dominante tipo 26. Com o diagnóstico, uma análise clínica retrospectiva foi recomendada para avaliar compatibilidade do fenótipo com a variante identificada envolvendo o gene AUTS2.

Em relação a conduta terapêutica, além da do antipsicótico atípico, risperidona, o paciente passou a fazer uso de um estimulante do SNC que bloqueia a recaptação de norepinefrina e dopamina nos neurônios pré-sinápticos e que parece estimular o córtex cerebral e estruturas subcorticais semelhantes às anfetaminas, a ritalina.

Em uso desses medicamentos, o paciente obteve melhora no desenvolvimento neuropsicomotor, sobretudo no que diz respeito a agitação e inquietação que o atrapalhava nos momentos de aprendizagem. Na sua rotina, além do tratamento farmacológico, passou a fazer parte também atividades baseadas na metodologia de ensino ABA (abreviação das iniciais do inglês "Applied Behavior Analysis").

A Análise do Comportamento Aplicada é um viés dentro da psicologia que atua dentro da abordagem comportamental, na qual aplica-se conceitos às necessidades e os problemas da sociedade. E, com certeza, o Autismo é um desses problemas. (GUILHARDI *et al.*, 2015).

Kanner (1943) em sua descrição pioneira sobre autismo o definiu como o de "uma incapacidade inata de formar o contato afetivo normal com as pessoas". Afirmou que, em boa parte dos casos, o comportamento da criança desde a primeira infância não era normal e sugeriu a presença de um defeito inato, presumivelmente genético (ADA HAMOSH, 2020). A etiologia completa do TEA, apesar de ter um componente genético com um modo de herança ainda pouco conhecido, sugere que há uma porcentagem maior que 90% do risco para o desenvolvimento do transtorno ser devido aos genes. Além, disso, demonstra que o irmão de um indivíduo autista tem 100 vezes mais probabilidade de ter autismo em comparação com uma pessoa não aparentada. (ALARCÓN *et al.*, 2002).

Uma translocação balanceada envolvendo o gene AUTS2 em *estudo* de um par de gêmeos monozigóticos com TEA foi a primeira mutação a ligar esse gene ao autismo. Não só a ele, mas também a outros distúrbios neurológicos, incluindo transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, epilepsia, dislexia, atraso motor, atraso de linguagem, deficiência visual, microcefalia e consumo de álcool. (OKSENBERG N *et al.*, 2013).

A relação do gene com TEA se dá, sobretudo, por conta do papel atribuído a ele na regulação da transcrição durante o desenvolvimento neuronal. Sabe-se que o gene AUTS2 é expresso no cérebro e interage com proteínas polycomb. Nesse caso, quando o processo de diferenciação neuronal se inicia, há uma mudança na expressão de uma isoforma longa para uma isoforma AUTS2 curta. A triagem de dois híbridos de levedura identificou que as proteínas do grupo polycomb, PCGF3 e PCGF5, interagiram exclusivamente com a isoforma AUTS2 longa, enquanto o fator de splicing SF3B1 como um interator de ambas as isoformas. Ensaios identificaram que os primeiros exões do AUTS2 longo isoforma funciona como um repressor da transcrição, mas a parte que consiste na isoforma curta atua como um ativador da transcrição. Além disso, demonstrou-se que os níveis de expressão de PCGF3 influenciam na capacidade da isoforma AUTS2 longa de ativar ou reprimir a transcrição. (MONDERER-ROTHKOFF; TAL; RISMAN; SHANI; NISSIM-RAFINIA; MALKI-FELDMAN; MEDVEDEVA; GROSZER; MESHORER; SHIFMAN, 2019).

4 CONCLUSÕES

Conclui-se com a execução dessa pesquisa um esclarecimento sobre a condição genética AUTS2, garantindo, além, do maior conhecimento da população sobre a síndrome, um maior estudo sobre ela. Cita-se também, sobre as características elucidadas quanto às questões intelectuais, neurocomportamentais e fenotípicas em relação ao paciente E.P.V. Através de prontuários médicos, entrevista aos familiares e exames de imagem e genéticos chegou-se ao diagnóstico de uma síndrome, até então, rara, sendo descrita as possíveis formas de tratamentos terapêuticos para ela e, conseqüentemente, os seus efeitos

colaterais. Tudo isso, qualificando as características causadas por cada mutação cromossômica apresentada pelo paciente e encontrando as correlações entre elas.

REFERÊNCIAS

ALARCÓN, Maricela *et al.* Evidence for a Language Quantitative Trait Locus on Chromosome 7q in Multiplex Autism Families. **The American Journal Of Human Genetics**, [S.L.], v. 70, n. 1, p. 60-71, jan. 2002. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1086/338241>. Acesso em: 22 maio 2021.

AMANDA SHEPLER (Seattle). Seattle Children's Research Institute: Center For Integrative Brain. Research. **Understanding AUTS2 Syndrome**. 2019. Acesso em: 22 mar. 2020.

BRANSKI, Regina Meyer *et al.* **METODOLOGIA DE ESTUDO DE CASOS APLICADA À LOGÍSTICA**. 2009. Disponível em: <http://www.lalt.fec.unicamp.br/scrifa/files/escrita%20portugues/ANPET%20-%20METODOLOGIA%20DE%20ESTUDO%20DE%20CASO%20-%20COM%20AUTORIA%20-%20VF%2023-10.pdf>. Acesso em: 24 ago. 2021.

GUILHARDI, Cíntia *et al.* **Análise Aplicada do Comportamento (ABA): Contribuições para a intervenção com Autismo**. 2015. Disponível em: <https://grupogradual.com.br/wp-content/uploads/2015/07/Artigo-Marcos-Mercadante-definitivo.pdf>. Acesso em: 22 maio 2021.

MONDERER-ROTHKOFF, Galya; TAL, Nitzan; RISMAN, Marina; SHANI, Odem; NISSIM-RAFINIA, Malka; MALKI-FELDMAN, Laura; MEDVEDEVA, Vera; GROSZER, Matthias; MESHORER, Eran; SHIFMAN, Sagiv. **AUTS2 isoforms control neuronal differentiation**. *Molecular Psychiatry*, [S.L.], v. 26, n. 2, p. 666-681, 5 abr. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-019-0409-1>. Acesso em 20 abril 2021.

Oksenberg N, Stevison L, Wall JD, Ahituv N (2013) **Function and Regulation of AUTS2 , a Gene Implicated in Autism and Human Evolution**. *PLoS Genet* 9 (1): e1003221. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003221>. Acesso em: 22 maio 2021.

PARANÁ. Secretaria do Estado e da Saúde. Caderno de Atenção À Saúde da Criança. **Primeiro Ano de Vida**. 2015. Disponível em: https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-07/pdf4.pdf. Acesso em: 20 maio 2021.

U.S NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (Eua) (org.). **Gene AUTS2**: ativador de transcrição e regulador do desenvolvimento AUTS2. Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/AUTS2#location>. Acesso em: 20 mar. 2020.