

Mutação de novo no gene DEAF1 e sua relação com o autismo: estudo de caso

De novo mutation in the DEAF1 gene and its relation to autism: a case study

Mutación de nuevo en el gen DEAF1 y su relación con el autismo: estudio de caso

Patrícia Fonseca Estrada¹, Camila Tavares²

Como citar: Estrada PF, Tavares C. Mutação de novo no gene DEAF1 e sua relação com o autismo: estudo de caso. REVISA. 2021; 10(2): 347-57. Doi: <https://doi.org/10.36239/revisa.v10.n2.p347a357>



1. Universidade Paulista, Instituto de Ciências da Saúde. Brasília, Distrito Federal, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0002-2871-8992>

2 Universidade Paulista, Instituto de Ciências da Saúde. Brasília, Distrito Federal, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0003-0667-4412>

Recebido: 19/01/2021
Aprovado: 22/03/2021

RESUMO

Objetivo: Analisar as implicações, impactos e o desenvolvimento de um indivíduo diagnosticado com TEA e portador da mutação de novo no gene DEAF1, a partir das várias perspectivas de intervenções realizadas. **Método:** Trata-se de um estudo descritivo com histórico dos tratamentos, resultados laboratoriais e genéticos mais recentes do paciente. **Resultados:** Sintomas notados aos 2 anos e diagnóstico específico aos 5. Aos 8 anos teve a primeira crise convulsiva tônico-clônica e o Eletroencefalograma alterado. Após obteve o diagnóstico molecular confirmado. Possuía epilepsia refratária de difícil controle, que houve piora com uma tentativa do uso de derivados canabinoides em conjunto com estimulação elétrica transcraniana. No momento, com os tratamentos, atendimentos multidisciplinares, dieta de exclusão de alérgenos e medicações de controle individual, diminuíram a intensidade das crises epiléticas e houve melhor controle do seu estado geral. **Conclusão:** Este estudo descreve como a mutação de novo no gene DEAF1 está relacionada com o TEA e com o comprometimento do desenvolvimento neurocognitivo. As terapias e métodos devem respeitar cada paciente na sua individualidade.

Descritores: Cromossomos Humanos Par 11; Mutação Pontual; Transtorno do Espectro Autista.

ABSTRACT

Objective: To analyze the implications, impacts and development of an individual diagnosed with ASD and carrying a de novo mutation in the DEAF1 gene, from the various perspectives of interventions performed. **Method:** This is a descriptive study, with the patient's history of treatments, and most recent laboratory and genetic results. **Results:** Symptoms were noticed at 2 years old and specific diagnosis at 5. At 8 years old he had his first tonic-clonic seizure and the electroencephalogram was altered. After, it was obtained the confirmed molecular diagnosis. He had refractory epilepsy that was difficult to control and aggravated with an attempt to use cannabinoid derivatives in conjunction with transcranial electrical stimulation. At the moment, treatments, multidisciplinary care, allergen exclusion diet and individual control medications, reduced the intensity of epileptic seizures and there was better control of his general condition. **Conclusion:** This study describes how the de novo mutation in the DEAF1 gene is related to ASD and neurocognitive development impairment. Therapies and methods must respect each patient in their individuality.

Descriptors: Chromosomes Human Pair 11; Point Mutation; Autism Spectrum Disorder.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las implicaciones, impactos y desarrollo de un individuo diagnosticado de TEA y portador de una mutación de novo en el gen DEAF1, desde las distintas perspectivas de las intervenciones realizadas. **Método:** Este es un estudio descriptivo, con el historico de tratamientos del paciente y los resultados genéticos y de laboratorio más recientes. **Resultados:** Los síntomas se notaron a los 2 años y el diagnóstico específico a los 5. A los 8 años tuvo su primera crisis tónico-clónica y se alteró el electroencefalograma. Posteriormente se obtuvo el diagnóstico molecular confirmado. Tenía epilepsia refractaria que era difícil de controlar y se agravaba con un intento de utilizar derivados cannabinoídes junto con estimulación eléctrica transcranial. En el momento, los tratamientos, la atención multidisciplinar, la dieta de exclusión de alérgenos y los medicamentos de control individual, redujeron la intensidad de las crisis epiléticas y hubo un mejor control de su estado general. **Conclusión:** Este estudio describe cómo la mutación de novo en el gen DEAF1 se relaciona con el TEA y el deterioro del desarrollo neurocognitivo. Las terapias y los métodos deben respetar a cada paciente en su individualidad.

Descriptor: Cromosomas par humano 11; Mutación puntual; Trastorno del Espectro Autista.

ORIGINAL

Introdução

O autismo é um espectro de desordens fenotípicas de origem multifatorial, envolvendo componentes genéticos e ambientais. Por ser qualificado com fenótipos distintos do neurodesenvolvimento é considerado como transtorno do espectro autista (TEA).¹

Frequentemente apresenta outras condições associadas, incluindo depressão, epilepsia, ansiedade, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). Algumas crianças com TEA deixam de falar e perdem certas habilidades sociais já adquiridas por volta dos 12 aos 24 meses.²

Algumas condições de risco incluem infecções e o uso de determinados medicamentos durante a gestação, baixo peso ao nascer, ter um irmão com TEA, pais mais velhos, ter certos requisitos genéticos como síndrome de Down, síndrome do X frágil, síndrome de Rett dentre outros. Estima-se que o TEA seja hereditário em cerca de 50 a 90% dos casos, o que demonstra a importância dos fatores genéticos na patogênese da doença. A maioria dos casos de TEA é idiopática e, aparentemente, devido a padrões complexos de herança genética.¹⁻³

Entretanto, outros casos de TEA apresentam mutações raras com grande efeito deletério sobre o desenvolvimento neuronal. Apenas uma única mutação de alto risco é associada a uma alta penetrância genética. Nesses casos, quando a mutação não foi herdada de nenhum dos pais, mas desenvolvida durante a formação de gametas ou zigótica, sendo exclusivo do filho, é chamada de mutação “*de novo*”.^{4,5}

O gene *DEAF1* codifica um fator de ligação transcricional, é altamente expresso no sistema nervoso central e é um regulador do receptor de serotonina 1A receptor (5HT1A). O gene transcrito mais longo resulta em polipeptídios de 565 aminoácidos, que é fundamental para a regulação transcricional das sinapses serotoninérgicas. As mutações descritas no gene *DEAF1* já foram associadas à dislexia, convulsões, infecções recorrentes, câncer, epilepsia, diabetes *mellitus* tipo 1, TEA, comprometimento da fala e no desenvolvimento intelectual.⁵⁻⁷

Até o momento não existe um marcador biológico para o TEA, por se tratar de um transtorno multifatorial, e, da mesma forma, uma terapia que reverta completamente seus sintomas. A maior parte dos tratamentos para os sintomas centrais do TEA baseiam-se em intervenções comportamentais e cognitivas.⁸

Diante disso, as mutações *de novo* no gene *DEAF1* são pouco descritas na literatura científica, sendo a grande maioria dos estudos publicados em outros países e apenas recentemente têm sido mostrado os seus impactos na saúde humana. Nesse sentido, o objetivo desse trabalho foi relatar as implicações e impactos da mutação *de novo* no gene *DEAF1*, assim como os tratamentos e o histórico clínico de um paciente do sexo masculino, com 11 anos de idade, no transtorno de espectro autista.

Método

O estudo foi realizado no período de março a novembro de 2019. Para a obtenção de dados, as informações do paciente foram coletadas por meio de entrevista semiestruturada com a mãe da criança. Os dados obtidos foram

analisados a partir do histórico familiar pré-natal até o momento da entrevista, a partir de resultados de exames laboratoriais, genéticos, imagens e tratamentos utilizados. Dados retrospectivos foram observados como método de análise das características fisiopatológicas e comprometimentos da evolução do caso.

Ressalta-se que todos os exames, condutas e prescrições analisadas foram solicitados por médicos responsáveis pelo tratamento do paciente e os procedimentos e terapias foram acompanhados por equipe multiprofissional. As informações contidas neste artigo têm como objetivo a interpretação individual do caso descrito para fins acadêmicos e não se destina a ser interpretadas como aconselhamento médico generalizado. Apenas os médicos responsáveis para cada caso podem diagnosticar doenças e prescrever tratamentos e medicamentos.

O estudo teve todos os procedimentos éticos exigidos pela Resolução CNS 466/2012 cumpridos e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Paulista (UNIP), Campus Indianópolis - SP, número 3.425.613 - CAAE 15143519.5.0000.5512. O termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi assinado pela responsável por livre e espontânea vontade antes da realização da entrevista.

Resultados

A criança em estudo é do sexo masculino, com 11 anos, vive com os pais e um irmão neurotípico de 13 anos. O diagnóstico primário de autismo foi aos 2 anos e 5 meses de idade e o diagnóstico específico aos 5 anos.

Os pais são saudáveis e não consanguíneos, apresentaram dois abortos espontâneos depois do nascimento do primogênito e antecedentes a gestação do paciente. Não possuem casos relevantes de doenças neurocognitivas no histórico familiar.

Desenvolvimento e primeiros sintomas de TEA

Durante a gravidez a mãe teve diabetes gestacional, o parto foi cesariana e foi realizada a manobra de Kristeller. O teste de Apgar 9/10, teve icterícia grave ABO e descobriram a diferença de tipagem sanguínea depois do nascimento (paciente é B+ e a mãe O+). O bebê não necessitou de incubadora ou oxigênio e não apresentou doença infecciosa. Peso ao nascer: 3600g, Comprimento ao nascer: 50cm, Perímetro cefálico: 36cm.

Amamentou exclusivamente até os 5 meses e não recebeu complementos ou fórmulas antes dos 6 meses de idade. Alimentos foram introduzidos com 5 meses, e amamentou até aos 2 anos de idade. Ergueu a cabeça aos 3 meses, engatinhou com cerca de 8 meses, andar com 1 ano e plenamente equilibrado com 1 ano e 4 meses.

Apresentou oralidade antes dos 18 meses de idade e desde os dois anos faz fonoterapia ininterrupta. A expressividade oral dele é realmente uma parte não elucidada do diagnóstico, possuía a fala e aos poucos foi perdendo essa aptidão. A febre melhora a sua expressão oral, especialmente a febre alta, pois voltou a falar por uma semana inteira após um episódio de febre. Quanto mais alta, maior a melhora do quadro geral. Inclusive depois da epilepsia.

Desde bebê acordava chorando excessivamente durante a noite. O acordar noturno só parou com os anticonvulsivantes, essa condição chama-se “terror noturno”, é uma atividade anormal do sono e faz parte de uma categoria de manifestações noturnas conhecida por parassonia. Cessou com o episódio ao iniciar a Dieta da Síndrome de Sistema Digestivo e Psicologia (GAPS), mas ainda acordava à noite, eufórico e interagindo por horas. Esse padrão continuou até o início dos quadros epiléticos, a partir de então a dieta não surtiu mais efeito benéfico.

O contato visual alternou a partir das crises epiléticas, inclusive desenvolveu um leve estrabismo. Apresenta comportamentos auto lesivos e só parou de bater a cabeça excessivamente após 6 meses com a inclusão da dieta sem glúten, sem caseína e com os anticonvulsivantes. Possui alterações da marcha, comportamento hiperativo e estereotípias. Ganhou o controle do esfíncter uretral com cerca de 7 anos após tratamento de quelação feita nos Estados Unidos e ainda não possui controle do esfíncter do canal anal. Porém, com o período de 100 convulsões diárias o controle uretral foi perdido.

Possui tolerância maior a dor, em momentos onde ocorre uma piora do quadro geral essa tolerância é mais acentuada. A febre melhora a sua expressão oral, especialmente a febre alta. Mas raramente (antes dos anticonvulsivantes) ficava doente ou tinha febre. A mãe descreve claramente uma melhoria das habilidades de comunicação oral em eventos de febre e inflamação, como infecções. E relata que a criança voltou a falar por uma semana inteira após um episódio de febre. Quanto mais alta, maior a melhora do quadro geral. Inclusive depois da epilepsia. Atualmente as convulsões e crises de ausência são diárias e com intervalos de 20 minutos.

Os sintomas do autismo começaram a ser notados aos 2 anos e 4 meses, pela professora do ensino infantil. A mãe relata a regressão progressiva na fala desde que ele entrou na escola, com 1 ano e 11 meses. Aos 2 anos e 5 meses teve o diagnóstico de Transtorno Invasivo do Desenvolvimento (TID), onde começou a apresentar movimentos estereotipados e aos 3 anos cessou a fala após um período de regressões das habilidades de comunicação.

Aos 5 anos foi observado crises de ausência e espasmos, com intervalos de até 20 dias entre uma crise e outra, mas sem alterações no Eletroencefalograma (EEG). Diagnóstico específico de autismo (CID 10 - F84.1) foi dado aos 5 anos por um Neuropediatra. Aos 8 anos e 9 meses, teve a primeira crise convulsiva tônico-clônica, o EEG alterado e com lentificação do ritmo de base. Um aspecto notável de sua epilepsia são que os eventos começaram após a estimulação elétrica transcraniana e o controle de crises piorou com o uso de derivados canabinóides.

Diagnóstico molecular

Devido à epilepsia refratária de difícil controle, que na época já estava com muitas crises diárias, foram encaminhados a um geneticista e em janeiro de 2018 fizeram o Sequenciamento Completo do Exoma (SCE). O diagnóstico da mutação foi realizado por meio do SCE, realizado em laboratório particular, com método de captura de exons com Agilent SureSelect Clinical Research Exome V2®, seguida por sequenciamento de nova geração com Illumina HiSeq®. Alinhamento e identificação de variantes utilizando protocolos de bioinformática, tendo como referência a versão GRCh37 do genoma humano. Foi

identificada, em heterozigose, no gene *DEAF1* (Deformed epidermal autoregulatory factor 1, homolog, OMIM 602635) a variante Chr11:681.080 C>G (ou alternativamente c.880 G>A - ENST00000382409), promovendo a substituição do aminoácido valina na posição 294 por leucina (p. Val294Leu), mutação missense. Esta variante não foi previamente descrita na literatura médica e está ausente entre cerca de 140 mil indivíduos da população mundial.

A combinação do mecanismo molecular, características da região onde ela se encontra e a correlação deste gene com os sintomas clínicos, sugerem que esta variante seja provavelmente patogênica. Adicionalmente, a variante p.Valina 294Leucina foi confirmada por sequenciamento pelo método Sanger no paciente, mas não está presente em seus genitores. Esta variante foi classificada então como evento mutacional "*de novo*", desta forma, reforçando seu caráter deletério.

Fatores socioambientais

Começou a frequentar a escola com 1 ano e 11 meses e frequentou aproximadamente até os 3 anos e 5 meses de idade, retornou aos 7 anos para a classe de transtornos globais do desenvolvimento (TGD). Em casa estão trabalhando na alfabetização em paralelo, conteúdos básicos de ciências, geografia e psicomotricidade. Realizaram treinamentos on-line no Autism Treatment Center of America e seguem a forma terapêutica Son-Rise®, uma terapia domiciliar para crianças com espectro autista. A equoterapia, skate e natação foram interrompidos em decorrência das crises epiléticas e descontinuaram com a Terapia Ocupacional ao longo dos anos. Atualmente, após um controle das crises, tem atendimento por psicólogo, fonoaudiólogo, psicopedagogo, terapia intermediada com animais, psicomotricidade e arte terapia. No total, incluindo às duas horas diárias que passa na escola, são cerca de 40 horas de estimulação semanal.

Possui restrições alimentares ao glúten, caseína, soja, açúcar, Maltodextrina, fermento químico, repolho roxo, café, carne de porco, corantes, cacau, amêndoa, coco, feijões, peixe, gengibre e arroz branco. Também evitam hortelã, menta e grandes doses de laranja, por causa da epilepsia. Os pais observaram que com a exclusão dos alérgenos houve uma melhor resposta do quadro geral. Possui refluxo gastroesofágico desde o primeiro mês de vida e até os 8 meses foi constante.

Tratamentos não efetivos / parcialmente efetivos

Todos os tratamentos estão dentro de protocolos terapêuticos para o TEA e epilepsia e foram recomendados por médicos especialistas, assim como as observações clínicas.

- Terapia injetável de ativação de macrófagos (GcMaf) para restaurar o sistema imunológico, mas houve aumento das crises de ausência.
- Dióxido de cloro para promover desintoxicação de bactérias. No início do tratamento houve uma melhora na cognição e diminuição da hiperatividade, mas aumentou as crises de ausência.
- Nistatina para *Candida albicans*, o deixou mais hiperativo.

- Protocolo SCIA – Ibuprofeno, para promover a diminuir a inflamação cerebral e a replicação viral, não houve reações adversas ou melhoras.
- Ozonioterapia retal endovenoso, obter melhora no sistema imunológico, houve hiperatividade e rápida intoxicação.
- Enzimas Digestivas e lactobacilos, para melhorar a microbiota intestinal. Não houve alterações significantes e o exame coprológico continuou acusando comidas mal digeridas.
- Carnosina, para melhora da oralização e do sistema nervoso central, não foi observado nenhum benefício.
- Carnitina, reparar o metabolismo da energia celular, também sem alterações.
- Ômega 3 para ação antiinflamatória, o paciente ficou mais hiperativo e com rápida intoxicação.
- Metil-B12 injetável, melhorar a cognição e prevenir o estresse oxidativo. Ficou mais comunicativo, mas a melhora foi irrelevante.
- REAC - terapia com ondas eletromagnéticas, para otimizar a resposta do sistema nervoso por meio do uso de correntes rádio elétricas assimétricas tornando possível a otimização Neuro-Psico-Física Relacional. Houve leve melhora na cognição, mas piorou os espasmos.
- Ding Xian Wan - Fitoterapia Chinesa, utilizado para conter convulsões e epilepsia. Por um mês ficou calmo, depois autoagressivo por 15 dias.
- Homeopatia complexa Houston, melhorar o sistema imunológico. Ficou menos hiperativo, mas durante a quelação homeopática da vacina pólio teve febre e ficou prostrado.
- Neocate® fórmula alimentar infantil. Com 3 doses ficou espasmódico e hiperativo, parecia convulsionar.
- Implante de células tronco hematopoiéticas com Implante de Plasma rico em plaquetas, integrado com a Estimulação Magnética Transcraniana, finalidade de minimizar os sintomas comportamentais do TEA. Voltou do implante espasmódico e após um mês teve a primeira crise tônico clônica e iniciou a epilepsia de difícil controle.
- Canabidiol sem THC - Associado com o Depakene®, minimizar sintomas comportamentais e epilepsia. Ficou mais hiperativo e com cerca de 1 mês de uso entrou em estado de mal e foi para a UTI.
- Valpakine®, para tratamento da epilepsia e convulsões. Diminuiu as convulsões tônico clônicas, já está dependente e convulsiona se retirarem. Teve anemia grave e diminuíram a dose.
- Acetazolamina, tratamento adjuvante de edema devido à epilepsia. Aumentou a frequência das convulsões.
- Urbanil, para uso ansiolítico. O acelerava por algumas horas após administração do medicamento. Descontinuaram, pois alterou o humor e criou dependência.
- Etossuximina, tratamento para crises de ausência e da epilepsia. Teve mais espasmos e convulsões tônico clônicas.
- Fenobarbital, anticonvulsivante. Autoagressão, dores de cabeça e hiperatividade incontrolável.
- Lamotrigina, adjuvante para o tratamento de crises convulsivas parciais e generalizadas, incluindo crises tônico-clônicas. Hiperatividade após a administração do medicamento e descontinuaram por não surtir efeitos nas convulsões.

- Trileptal®, tratamento da epilepsia e convulsões. Tremor nas mãos, menos coordenação motora fina e sonolência após administração do medicamento.
- Keppra, terapia antiepiléptico. Segurou as convulsões, mas teve dores de cabeça, autoagressão e hiperatividade.
- Vimpat, medicamento adjuvante utilizado no tratamento da epilepsia não controlada. Apresentou priapismo.
- Homeopatia Hydrogenius, auxilia a minimizar sintomas comportamentais e epilepsia. De 100 convulsões passou para 30 por dia, mas depois de uma gripe parou de ter qualquer efeito.
- Homeopatia Hyosciamus, efeito calmante. Melhorou o comportamento e as reações aos anticonvulsivantes, mas depois de um período não houve mais efeito terapêutico.
- 5HTP – Hidroxitriptofano, promover o aumento da produção da Serotonina. Sem reações adversas.

Tratamentos efetivos

Foi observado um melhor controle das crises epiléticas, das convulsões, do sono, da coordenação motora, da hiperatividade, crises de ausência, da digestão e funções gástricas.

- Melatonina, melhorar a qualidade do sono. Passou a adormecer com mais facilidade.
- Citrato de Magnésio, reparar a função neuronal e rigidez muscular. Melhorou a rigidez muscular, os espasmos e utilizam de forma esporádica.
- Quelação (DMSO e EDTA), terapia endovenosa para eliminar metais pesados. Melhora da hiperatividade, dos espasmos e adquiriu o controle dos esfíncteres.
- Implante de Células tronco autólogas adiposas, para minimizar os sintomas comportamentais do TEA. Houve melhora da coordenação motora fina, da taxa de ureia e da cognição. Além da rápida recuperação rápida lipoaspiração.
- Rivotril® e Diazepam utilizam em emergências, em caso de estado de mal ou risco de parada respiratória. O deixa mais relaxado e o tira do *status epilepticus*.
- Zonegran®, medicamento coadjuvante utilizado no tratamento da epilepsia. Diminuiu a quase zero as convulsões diurnas, mas iniciou as convulsões tônico clônicas noturnas. Mais espasmódico durante o dia e sensível ao toque.
- Medicina tradicional chinesas com uso de ervas para reduzir efeitos colaterais do Zonegran®. Diminuiu a quantidade e a intensidade das convulsões noturnas.

Exames laboratoriais

Os resultados de exames laboratoriais do paciente pertinentes ao TEA foram realizados em outubro de 2019. Os valores de referência estão conforme sexo e idade do paciente em estudo (Tabela 1). Outra característica presente, que não é necessariamente do autismo e o acompanha há cerca de 3 anos, é a hiperventilação pulmonar, que foi confirmada no exame de gasometria venosa e no exame de ácidos orgânicos na urina.

Tabela 1 - Exames pertinentes em relação às pessoas com o TEA

Exame	Resultado	Alteração	Valor de referência
Vitamina D3	15,36 ng/mL	Baixo	30 a 60 ng/mL
Vitamina K	0,3 µg/L	Baixo	0,5- 5 µg/L
Vitamina B6	43,5 mcg/L	Estável	5,0 a 30,0 mcg/L
Selênio	64,2 µg/L	Estável	55,0 a 135,0 µg/L
Zinco Sérico	74,00 mcg/dL	Baixo	75,0 a 129,0 mcg/dL
Amônia	96,1 mcg/dL	Alto	19,0 a 60,0 mcg/dl
Ureia	58 mg/dl	Alto	19 a 49 mg/dl
Creatina	37,2mcmol/L	Estável	25 a 69 mcmol/L
Serotonina	80,50 ng/mL	Estável	50,00 a 250,00 ng/mL
Histamina	0,13 µg/dL	Alto	Inferior a 0,11 µg/dl
Enolase Específica	16,76 mcg/L	Alto	Até 18,3 mcg/L
Ceruloplasmina	24,0 mg/dl	Estável	20 a 60 mg/dl
Antiestreptolisina“O”	< 25 IU/mL	Estável	Até 200 IU/mL
Alfa-1 Glicoproteína ácida	64,5 mg/dL	Estável	58 a 155 mg/dL
Ferritina	47,8 ng/dL	Estável	22,0 a 322,0 ng/dL
Ferro Sérico	90 µg/dL	Estável	65 a 175 µg/dL
Ácido Úrico	4,8 mg/dL	Estável	2,0 a 5,0 mg/dL
Glicose 6 Fosfato	13,3 U/g Hb	Estável	> = 6,7 U/g Hb
Homocisteína	7,8 µmol/L	Estável	5,0 a 12,0 µmol/L
Creatinina	0,44 mg/dL	Estável	0,42 a 0,71 mg/dL
Cobre	87,0 mcg/dL	Estável	80,0 a 160,0 mcg/dL
Glicose Jejum	68 mg/dL	Baixo	70 a 99 mg/dL
Cálcio	9,0 mg/dL	Alto	4,0 a 7,0 mg/dL
Fósforo	5,9 mg/dL	Estável	4,0 A 7,0 mg/dL
Magnésio	2,3 mg/dL	Estável	1,3 a 2,7 mg/dL
Potássio	3,9 mEq/L	Estável	3,5 a 5,5 mEq/L
Vitamina B12	514 pg/mL	Estável	180 a 900 pg/dL
Vitamina B1	69,1 mcg/L	Estável	28,0 a 85,0 mcg/L
Vitamina A	53,0 mcg/dL	Alto	26,0 a 49,0 mcg/dL
Lípides Totais	446 mg/dL	Estável	317 a 819 mg/dL
Cortisol	16,28 µg/L	Estável	5,27 a 22,45 µg/L
Biotina	184 ng/L	Baixo	Superior a 200 ng/L
Oxcarbazepina	25,5 mcg/mL	Estável	Nível terapêutico: 13 a 30 mcg/mL
T3 Hormônio Triiodotironina	127 ng/dL	Estável	105 a 207 ng/dL
T4 Hormônio Tiroxina	5,00 mcg/dL	Baixo	5,5 a 12,1 mcg/dL
TSH Tiroestimulante	2,77mcUI/mL	Estável	0,51 a 4,94 mcUI/mL
Fator Reumatoide	< 9,3 IU/mL	Estável	Inferior a 14 IU/mL
FAN - autoanticorpos	NEGATIVO	Estável	NEGATIVO
Fator Necrose Tumoral (TNF)	27,20 pg/mL	Alto	Inferior a 8,1 pg/mL
Interleucina 6	7,30 pg/mL	Alto	Inferior a 3,4 pg/mL
Calprotectina fecal	< 5.00 mcg/g	Estável	Inferior a 50 mcg/g

Fonte: Valores de referência Laboratório Sabin, Brasília, DF, 2019.

Discussão

As variantes *DEAF1 de novo* missense descritas na literatura resultam em um fenótipo inespecífico, mais frequente no sexo masculino, nascidos de pais saudáveis e não consanguíneos. Conforme observado no paciente em questão, as demais também apresentam atraso no desenvolvimento, epilepsia, convulsões, TEA, alto limiar a dor, anormalidades na marcha, na fala, anormalidades gastrointestinais, hiperatividade e distúrbios no sono.⁶ Na literatura também há um relato de caso de microcefalia.⁷

O uso de escalas de avaliação confiáveis e desenvolvidas a partir de pesquisas e sistematizações são úteis, pois dão objetividade à observação sem correr risco de esquecer detalhes. É interessante, em casos de TEA e mutação no gene *DEAF1*, verificar o histórico familiar para outros casos de transtornos de desenvolvimento ou neuropsiquiátricos, pois está consolidada na literatura científica a evidência de que existem associações entre estas condições.⁶⁻⁷ Nesse sentido, o presente estudo foi útil para explicar o histórico do paciente. A intervenção precoce no tratamento consiste em um conjunto de modalidades terapêuticas que visam aumentar o potencial do desenvolvimento fisiológico, social e de comunicação da criança, proteger o funcionamento intelectual pela redução dos danos e melhorar a qualidade de vida. Os pais devem observar a necessidade individualizada de cada criança com o TEA e que esteja de acordo com a sua funcionalidade, pois o tratamento envolve a multidisciplinariedade.^{3,5,9}

O início das crises convulsivas foi observado no paciente com uso de derivados canabinoides, estimulação Magnética Transcraniana, com implante de células tronco hematopoiéticas e Plasma rico em plaquetas. Geralmente essas terapias são utilizadas para a diminuição das crises convulsivas. Além de serem recomendadas para distúrbios do sono, TDAH, ansiedade e outros problemas psiquiátricos.¹⁰ Há uma lacuna sobre tratamentos recomendados e estudos são necessários antes de afirmar qualquer conclusão sobre o potencial terapêutico para prevenir ou amenizar as crises e distúrbios associados ao TEA.¹¹⁻¹²

O uso de ferramentas modernas como análises genéticas, estudo eletroencefalográfico, ressonância nuclear magnética, magnetoencefalografia, tomografia por emissão de prótons (PET), estudos de rede de interação neuronal e análises de neurotransmissores são fundamentais para estabelecer uma associação melhor entre o TEA e a epilepsia. Também possibilitam um diagnóstico preciso e um melhor planejamento da conduta terapêutica.¹³

Marcadores laboratoriais são importantes para conferir o estado geral ou detectar doenças pelo caráter preventivo, além de verificar se os tratamentos utilizados, assim como a terapia nutricional, estão surtindo efeito benéfico no paciente. Os cuidadores devem realizar o acompanhamento do consumo de determinados suplementos relevantes para o desenvolvimento neuronal, tais como Selênio, Serotonina, Zinco dentre outros. Além de verificar níveis de vitamina D3, hormonais e intoxicação pelo uso de medicamentos.¹² Como observado, o paciente deste estudo apresentou modificações em alguns dos exames e estabilidade em outros, mostrando a diversidade clínica em que as pessoas com TEA podem apresentar.⁶

Crianças nascidas de mães com diabetes tipo 1, tipo 2 ou gestacional, têm maior probabilidade de receber um diagnóstico de TEA em comparação com

crianças nascidas de mães sem diabetes durante a gravidez. O diabetes materno, se não for bem tratado, significa hiperglicemia no útero, que aumenta a inflamação uterina, o estresse oxidativo e a hipóxia. Essas condições podem alterar a expressão gênica, atrapalhar o desenvolvimento do cérebro fetal, aumentando o risco de distúrbios do comportamento neural, como o autismo.¹⁰ Outros fatores de risco na gestação estão associados como obesidade, hipertensão, uso de antidepressivos, baixos níveis de vitamina D, idade materna e paterna avançada, tabagismo e exposição à poluição¹⁴, mas esses não foram observados no presente estudo.

Os recém-nascidos que sofrem icterícia, como o paciente desse estudo, têm um risco maior de sofrer autismo. A taxa elevada de bilirrubina é neurotóxica e pode provocar problemas de desenvolvimento em longo prazo. Há probabilidade de que os bebês geneticamente predispostos para o autismo sejam mais vulneráveis a casos mais graves de icterícia.¹⁵

Como também observado no presente estudo, em casos de TEA podem ocorrer alterações no hábito alimentar e associações de sintomas gastrointestinais, como constipação, diarreia, distensão gasosa e dor abdominal. No entanto, trabalhar a terapia dietética de maneira individualizada pode melhorar esses sintomas.¹⁶

Conclusão

Este estudo descreve como a mutação *de novo* no gene *DEAF1* está relacionada com o autismo e com o comprometimento do desenvolvimento neurocognitivo. Diferentes terapias padrão ou alternativa foram utilizadas no paciente, o que resultou em melhora do seu comportamento e na frequência de crises epiléticas. A prática de intervenções dietéticas personalizadas parece favorecer as crianças com TEA e ter ação no sistema nervoso central, como a exclusão de alimentos alergênicos. Ressalta-se a necessidade de intervenções específicas, respeitando a individualidade de cada pessoa e destacando a importância da equipe multidisciplinar, tendo impacto na qualidade de vida do paciente.

Agradecimento

Os autores não receberam financiamento para esse estudo.

Referências

1. Folstein SE, Rosen-Sheidley B. Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nat Rev Genet.* 2001; 2(12):943-55.
2. Gomes PT, Lima LH, Bueno MK, Araújo LA, Souza NM. Autismo no Brasil, desafios familiares e estratégias de superação: revisão sistemática. *J Ped.* 2015; 91(2):111-21.
3. Griesi-Oliveira K, Sertié AL. Transtornos do espectro autista: um guia atualizado para aconselhamento genético. *Einstein (São Paulo).* 2017; 15(2):233-8.
4. Lupski JR. New mutations and intellectual function. *Nat Genet.* 2010; 42(12):1036-8.

5. Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, Murdoch JD, Raubeson MJ, Willsey AJ, et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature*. 2012;485(7397):237-41.
6. Vulto-van Silfhout AT, Rajamanickam S, Jensik PJ, Vergult S, De Rocker N, Newhall KJ, et al. Mutations affecting the SAND domain of DEAF1 cause intellectual disability with severe speech impairment and behavioral problems. *Am J Hum Genet*. 2014 ;94(5):649-61.
7. Sá MJ, Jensik PJ, McGee SR, Parker MJ, Lahiri N, McNeil EP, et al. De novo and biallelic DEAF1 variants cause a phenotypic spectrum. *Genet Med*. 2019; 21(9):2059-69.
8. Tchaconas A, Adesman A. Autism spectrum disorders: a pediatric overview and update. *Curr Opin Pediatr*. 2013; 25(1):130-43.
9. Antoniuk SA, Omairi C, Valiati MRMS, Wehmuth M. Transtorno do Espectro Autista: Aspectos Gerais e Critérios Diagnósticos. In: *Autismo: perspectivas no dia a dia*. Ed. Íthala. p. 25-33, 2013.
10. Muñoz Yunta JA, Montserrat PB, Salvadó Salvadó B, Valls Santasusana A. Autismo y epilepsia. *Acta Neurol Colomb*. 2006; 22(2):112-7.
11. Poleg S, Golubchik P, Offen D, Weizman A. Cannabidiol as a suggested candidate for treatment of autism spectrum disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019; 89:90-6.
12. Fernandes T, Dias AL, Santos NA. Estimulação transcraniana por corrente contínua no autismo: uma revisão sistemática. *Psicol: Teor Prática*. 2017; 19(1):176-91.
13. da Rocha CC, Gondim CB, Gomes TA, dos Santos LC, de Almeida Cavalcante I. Autismo associado à epilepsia: relato de caso. *Rev Eletrônica Acervo Saúde*. 2019; 3(20):e337.
14. Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz-Picciotto I, McConnell R. Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism. *JAMA psychiatry*. 2013; 70(1):71-7.
15. Maimburg RD, Bech BH, Vaeth M, Møller-Madsen B, Olsen J. Neonatal jaundice, autism, and other disorders of psychological development. *Pediatrics*. 2010; 126(5):872-8.
16. de Oliveira Andrade J, Lacerda MA, de Oliveira Andrade V, Morais LK, Freires JD, Leite NL, et al. Terapia Nutricional para Crianças Portadoras do Transtorno do Espectro Autista-uma Revisão Literária. *Int J Nutrology*. 2018;11(S 01):Trab755.

Autor de Correspondência

Patrícia Fonseca Estrada
SGAS Quadra 913, s/nº - Conjunto B - Asa Sul.
CEP: 70390-130. Brasília, Distrito Federal, Brasil
patricia.fonsecaestrada@gmail.com