

# Mutação em heterozigose de BRSK2 causando distúrbio no neurodesenvolvimento associado a displasia septo óptica plus: relato de caso

*Sporadic heterozygous frameshift mutation of BRSK2 causing neurodevelopmental disorder and optic nerve hypoplasia plus: case report*

*Mutación en heterocigosis de BRSK2 que causa transtorno del neurodesarrollo asociado a displasia del septum óptico plus: reporte de um caso*

Danilo de Assis Pereira<sup>1</sup>, Marta Wey Vieira<sup>1</sup>, Cyntia Watanabe<sup>1</sup>,  
Marina Helena Mariano<sup>1</sup>, Nathalia Marcon<sup>2</sup>,  
Leonardo Louzada Ribeiro<sup>3</sup>, Julia Naomi Mazoni Sasaki<sup>3</sup>

1.Docente. Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (FCMS/PUC-SP). Sorocaba-SP, Brasil.

2.Residente. Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (FCMS/PUC-SP). Sorocaba-SP, Brasil.

3.Estudante. Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (FCMS/PUC-SP). Sorocaba-SP, Brasil.

## Resumo

**Introdução.** A displasia septo-óptica é uma síndrome diagnosticada pela presença de: hipoplasia do nervo óptico, disgenesia da linha média e alterações hormonais da hipófise.

**Relato de Caso.** Paciente de dois anos do sexo feminino com obesidade, baixa estatura, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, estereotípias em linha média, estrabismo divergente e atrofia do disco óptico. Ressonância magnética do encéfalo mostrou alterações caracterizando displasia septo-óptica plus. Realizado sequenciamento genético, identificando mutação em heterozigose no gene BRSK2 na posição chr11:1.443.106, com o diagnóstico de Distúrbio do Neurodesenvolvimento associado ao gene BRSK2 (OMIM\*609236). Essa variante nunca foi descrita na literatura médica. **Conclusão.** Combinação do mecanismo molecular, características da região onde ela se encontra e correlação deste gene com os sintomas clínicos indicam que esta variante é provavelmente patogênica.

**Unitermos.** BRSK2; Deficiências do Desenvolvimento; Displasia Septo-Óptica

## Abstract

**Introduction.** Septo-optic dysplasia is a syndrome diagnosed by the presence of: optic nerve hypoplasia, midline dysgenesis and pituitary hormonal changes. **Case Report.** A two year old female patient with obesity, short stature, delay in neuropsychomotor development, midline stereotypies, divergent strabismus and optic disc atrophy. Magnetic resonance imaging of the brain showed alterations characterizing septo-optic dysplasia plus. Generic sequencing was performed, identifying a heterozygous mutation in the BRSK2 gene at position chr11:1,443,106, with the diagnosis of Neurodevelopmental Disorder associated with the BRSK2 gene (OMIM\*609236). This variant has never been described in the medical literature. **Conclusion.** A combination of the molecular mechanism, characteristics of the region where it is found and the correlation of this gene with clinical symptoms indicate that this variant is probably pathogenic.

**Keywords.** BRSK2; Developmental Disabilities; Septo-Optic Dysplasia

---

## Resumen

**Introducción.** Una displasia septoóptica es un síndrome diagnosticado pela presencia de: hipoplasia del nervio óptico, disgenesia de la línea media y alteraciones hormonales de la hipófisis. **Reporte de Caso.** Un paciente de dos años de sexo femenino con obesidad, baja estatura, atraso sin desenvolvimiento neuropsicomotor, estereotipias en línea media, estrabismo divergente y atrofia del disco óptico. Ressonância magnética do encéfalo mostrou alterações caracterizando displasia septo-óptica plus. Realizado secuenciación genérica, identificando mutación en heterozigose no gene BRSK2 na posição chr11:1.443.106, com o diagnostico de Distúrbio do Neurodesenvolvimento associado ao gene BRSK2 (OMIM\*609236). Essa variante nunca foi descrita na literatura médica. **Conclusión.** La combinación del mecanismo molecular, las características de la región en la que se encuentra el gen y la correlación del gen con los síntomas clínicos indican que esta variante es probadamente patogénica.

**Palabras clave:** BRSK2; Discapacidades del desarrollo; Displasia septo-óptica

---

Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (FCMS/PUC-SP), Sorocaba-SP, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 19/08/2023

Aceito em: 30/10/2023

**Endereço para correspondência:** Nathalia Marcon. Av. Barão de Tatui 436. Jd. Vergueiro. Sorocaba-SP, Brasil. CEP 18030-000. Email: [dranathaliamarcon@gmail.com](mailto:dranathaliamarcon@gmail.com)

---

## INTRODUÇÃO

Os distúrbios do neurodesenvolvimento podem apresentar etiologia genética. O gene BRSK2 codifica a proteína serina-treonina quinase que desempenha função na polarização e organização de neurônios corticais<sup>1,2</sup>. Sua expressão é relacionada com a formação normal de estruturas neuronais a partir da interação genética e bioquímica com outros genes<sup>1</sup>. Variantes patogênicas em heterozigose no gene BRSK2 já foram descritas associadas a distúrbios no neurodesenvolvimento caracterizados por atraso de fala e nas aquisições motoras, incluindo Transtorno do Espectro Autista, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade e estereotipias. A displasia septo-óptica (DSO) cursa com atraso do desenvolvimento e seu diagnóstico é clínico a partir da presença de pelo menos

duas alterações da tríade clássica composta por: hipoplasia ou displasia do nervo óptico, agenesia ou disgenesia da linha média e anormalidades hormonais da hipófise<sup>3,4</sup>. Quando associada a malformações corticais, como esquizecefalia, é denominada displasia septo-óptica plus<sup>5</sup>.

## **RELATO DE CASO**

Este relato passou pela aprovação do Comitê de ética em Pesquisa da PUC-SP, sob o CAAE 58188022.1.0000.5373.

Paciente do sexo feminino, parto cesárea, histórico de prematuridade com idade gestacional de 36 semanas e 5 dias, peso ao nascer de 2245g (percentil 11), 44cm de estatura (percentil 11), perímetro cefálico de 31cm (percentil 10) e Apgar 7 e 9. Atualmente com 2 anos apresenta peso 13,5 Kg (percentil, Z escore 0,82), estatura 81 abaixo do p10 (percentil 4 Z escore -1,8), IMC 20,6 indicando obesidade (percentil acima do 99, Z escore 2,63).

A paciente apresenta atraso no desenvolvimento neuropsicomotor de predomínio de linguagem, distúrbio de sono (síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), insônia comportamental e terror noturno). Não foram descritas crises epiléticas, porém tem um eletroencefalograma com 1 ano e 5 meses de idade com atividade paroxística em ondas lentas e amplas, de projeção temporal à esquerda, sendo considerada crise eletográfica. Apresenta disfagia em melhora como fonoterapia. Segue em acompanhamento com equipe

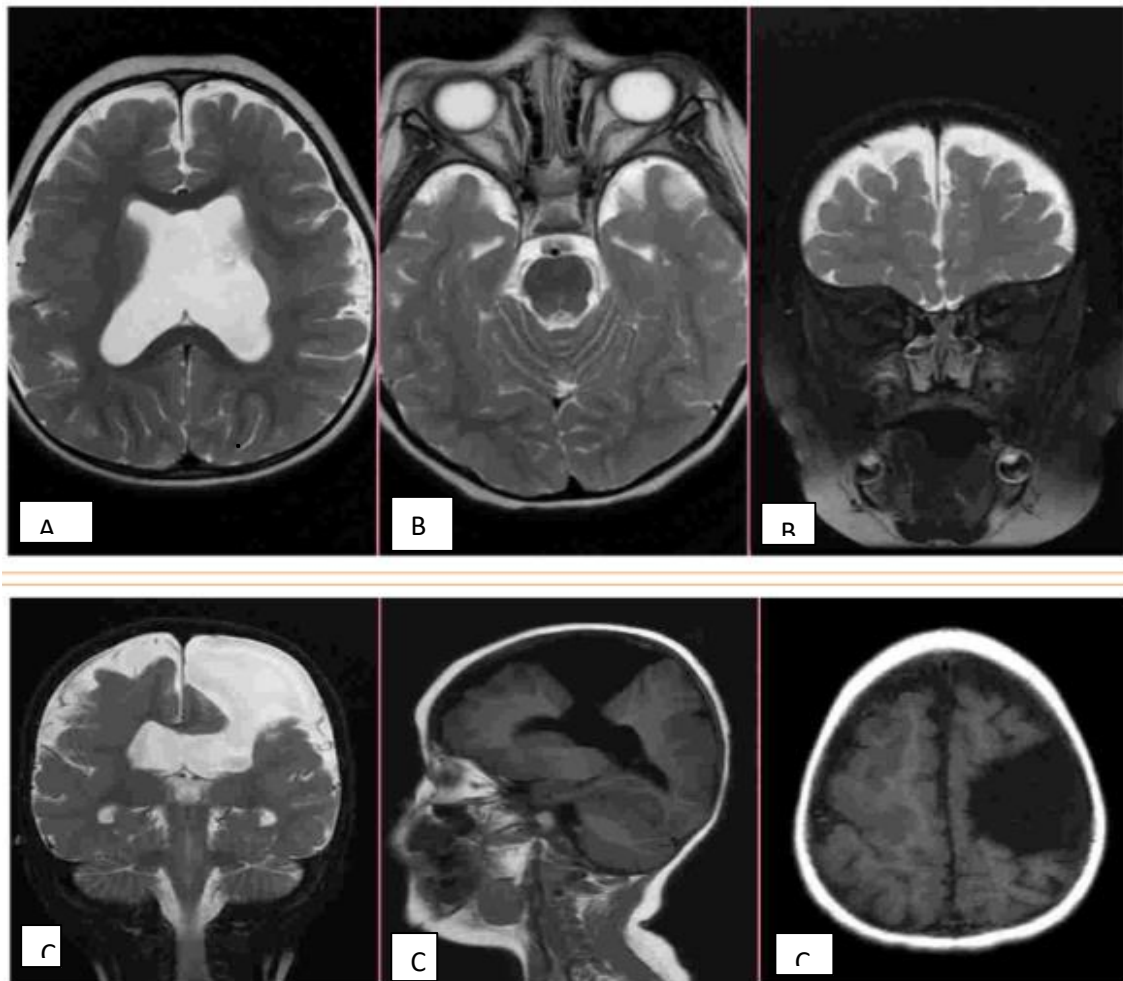
multidisciplinar: terapia ocupacional, fisioterapia e estimulação visual.

Ao exame físico apresenta desvios fenotípicos faciais: fronte ampla, pregas epicânticas com fendas oculares oblíquas, base nasal achatada, philtrum amplo, lábio superior fino, retrognatia, dentes espaçados, hipertelorismo mamilar. Ao exame neurológico apresenta hemiparesia espástica completa proporcionada à direita, estereotipias em linha média, estrabismo divergente, pupila de Marcus Gunn à esquerda com atrofia do disco óptico.

Foram realizadas dosagens hormonais aos 2 anos de idade, idade em que paciente chegou ao serviço de endocrinologia infantil, que não evidenciaram quaisquer achados indicativos de hipopituitarismo, tendo apresentado ACTH: 33pg/mL (VR: até 46pg/mL); cortisol: 21,7ug/dL (VR: 3,7 a 19,4ug/dL); IGFBP3:5,16ug/mL VR: 0,7 a 3,6ug/mL para 1 ano de idade); TSH: 1,846mU/mL (VR: 0,649 a 5,760U/mL); T4 livre: 1,20ng/dL (VR: 0,90 a 1,60); glicose: 90 mg/DL (VR: até 99 mg/dL).

A ressonância magnética do encéfalo realizada com 1 ano e 9 meses mostrou agenesia de septo pelúcido, afilamento dos nervos ópticos bilateralmente, displasia cortical com espessamento da substância cinzenta na topografia do giro pré-central direito, haste hipofisária reduzida e esquizecefalia de lábios abertos à esquerda (Figura 1).

Figura 1. Imagens de ressonância de crânio mostrando agenesia de septo pelúcido (A), displasia cortical com espessamento da substância cinzenta na topografia do giro pré-central direito (A), afilamento dos nervos ópticos bilateralmente (B), haste hipofisária reduzida (C) e esquizecefalia de lábios abertos à esquerda (D,E,F).



Foi realizado sequenciamento de nova geração (NGS) em 29/06/2021, que corroborou o diagnóstico de Distúrbio do Neurodesenvolvimento associado ao gene BRSK2 (OMIM\*609236), sendo identificada mutação em heterozigose (1 cópia) no gene BRSK2 na posição chr11:1.443.106 (variação GT>G) promovendo a substituição da serina, no códon 178, pelo aminoácido prolina, tendo, por consequência, mudança da matriz de

leitura e a partir deste ponto códon de parada prematura da tradução proteica. Esta variante está ausente entre cerca de 125 mil indivíduos da população mundial e nunca foi previamente descrita na literatura médica ou em repositório de variantes. A combinação do mecanismo molecular, características da região onde ele se encontra e a correlação deste gene com os sintomas clínicos, indicam que esta variante é provavelmente patogênica.

## **DISCUSSÃO**

A combinação do mecanismo molecular, características da região onde ela se encontra e a correlação deste gene com os sintomas clínicos indicam que esta variante é provavelmente patogênica. Esta variante está ausente entre cerca de 125 mil indivíduos da população mundial e nunca foi previamente descrita na literatura médica ou em repositórios de variantes. Analisando 9 probandos com diferentes variantes nesse mesmo gene, que levaram tanto a perda de função do gene, como no caso, como substituição simples de aminoácidos, todos tiveram alterações da fala, sete dos nove pacientes tiveram atraso motor, 8 deles com diagnóstico de TEA e oito com distúrbios de sono<sup>1</sup>.

A paciente apresenta afilamento bilateral de nervos ópticos, displasia cortical com agenesia de septo pelúcido e esquizencefalia, o que caracteriza displasia septo-óptica plus<sup>6</sup>. A displasia septo óptica apresenta ampla variabilidade fenotípica e em apenas 30% dos pacientes a

tríade completa é encontrada<sup>7,8</sup>. O espectro de imagem inclui desde combinações de malformações das estruturas da linha média, que classicamente consiste em agenesia ou disgenesia do septo pelúcido e alterações do corpo caloso<sup>3,9</sup>. O termo Displasia Septo-Óptica plus (DSO plus) foi proposto para descrever associação com malformações no tronco encefálico e cerebrais, sendo a mais comum a esquizencefalia<sup>5</sup>.

BRSK2 é mais altamente expresso no cérebro em humanos<sup>9</sup>. BRSK1 e BRSK2 são restritos ao sistema nervoso em camundongos<sup>9</sup>. BRSK2 interage com vários genes que estão associados a distúrbios do neurodesenvolvimento, incluindo TEA, esclerose tuberosa, atraso do desenvolvimento e deficiência intelectual. A via de sinalização do complexo de esclerose tuberosa é uma das vias associadas à autofagia durante o crescimento axonal inicial<sup>10</sup>, regulando o tamanho e crescimento celular<sup>10,11</sup>. Camundongos com esta mutação exibem malformação de estruturas neuronais que resultam da alteração de sinalização<sup>12</sup>.

Considerando-se, nesta paciente, a presença tanto da DSO-plus, quanto de heterozigose em BRSK2, um gene que atua na polarização e axiogênese de neurônios corticais<sup>10</sup>, com variante formadora de códon de parada prematura, sugere-se que possa haver uma relação entre ambos: em que a antecipação da parada da transcrição proteica está implicada nas malformações relacionadas com a organização neuronal cortical anormal. Trata-se de



condição geneticamente determinada, na maior parte das vezes decorrente de evento mutacional de novo<sup>9,13</sup>.

Levando-se em conta as alterações descritas, o seguimento longitudinal poderá contribuir na descrição do espectro fenotípico do neurodesenvolvimento associado ao gene BRSK2 e na ampliação das possibilidades etiológicas do DSO-plus, intervenções oportunas de déficits hormonais, crescimento e desenvolvimento, além da possibilidade futura de possíveis terapias gênicas alvo<sup>7,8</sup>.

## **CONCLUSÃO**

Esse relato apresenta um quadro de uma lactente com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor associado a alterações endócrinas, correlacionando estes achados clínicos a alterações anatomofuncionais do sistema nervoso central demonstrados por ressonância magnética. Tal descrição é compatível com Displasia septo-óptica plus.

Ao realizar o exoma da paciente em questão, foi demonstrada uma nova mutação em heterozigose no gene BRSK2 nunca antes descrita. A compatibilidade do mecanismo molecular de tal gene, características da região onde ele se encontra, e o quadro clínico apresentado pela paciente, indicam que esta variante é provavelmente patogênica.

Levando isso em conta, supomos que o gene BRSK2 deve estar envolvido na gênese da síndrome septo-óptica plus, ampliando suas possibilidades etiológicas.



## REFERÊNCIAS

1. Hiatt SM, Thompson ML, Prokop JW, Lawlor MJ, Gray DE, Bebin EM, *et al.* Deleterious Variation in BRSK2 Associates with a Neurodevelopmental Disorder. *Am J Hum Genet* 2019;104:701-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.02.002>
2. Kishi M, Pan YA, Crump JG, Sanes JR. Mammalian SAD Kinases Are Required for Neuronal Polarization. *Science* 2005;307:929-32. <https://doi.org/10.1126/science.1107403>
3. Webb EA, Dattani MT. Septo-optic dysplasia. *Eur J Hum Genet* 2010;18:393-7. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.125>
4. AlKhateeb M, McLachlan R, Burneo J, Diosy D, Mirsattari S. Six adult patients with septo-optic dysplasia and drug-resistant epilepsy: Clinical findings and course. *Epilepsy Behav case reports* 2017;8:73-84. <https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2017.04.001>
5. Miller SP, Shevell MI, Patenaude Y, Poulin C, O’Gorman AM. Septo-optic dysplasia plus: A spectrum of malformations of cortical development. *Neurology* 2000;54:1701-3. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.8.1701>
6. McNay DEG, Turton JP, Kelberman D, Woods KS, Brauner R, Papadimitriou A, *et al.* HESX1 Mutations Are an Uncommon Cause of Septo-optic Dysplasia and Hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:691-7. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1609>
7. Cemeroglu AP, Coulas T, Kleis L. Spectrum of clinical presentations and endocrinological findings of patients with septo-optic dysplasia: a retrospective study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015;28:1057-63. <https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0008>
8. Morishima A, Aranoff GS. Syndrome of septo-optic-pituitary dysplasia: the clinical spectrum. *Brain Dev* 1986;8:233-9. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(86\)80075-4](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(86)80075-4)
9. Kelberman D, Dattani MT. Genetics of septo-optic dysplasia. *Pituitary* 2007;10:393-407. <https://doi.org/10.1007/s11102-007-0055-5>
10. Lonsdale J, Thomas J, Salvatore M, Phillips R, Lo E, Shad S, *et al.* The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project. *Nat Genet* 2013;45:580-5. <https://doi.org/10.1038/ng.2653>
11. Lee K-M, Hwang S-K, Lee J-A. Neuronal Autophagy and Neurodevelopmental Disorders. *Exp Neurobiol* 2013;22:133-42. <https://doi.org/10.5607/en.2013.22.3.133>
12. D’Gama AM, Geng Y, Couto JA, Martin B, Boyle EA, LaCoursiere CM, *et al.* Mammalian target of rapamycin pathway mutations cause hemimegalencephaly and focal cortical dysplasia. *Ann Neurol* 2015;77:720-5. <https://doi.org/10.1002/ana.24357>
13. Tee AR, Fingar DC, Manning BD, Kwiatkowski DJ, Cantley LC, Blenis J. Tuberous sclerosis complex-1 and -2 gene products function together to inhibit mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated downstream signaling. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:13571-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.202476899>