Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação — REASE

doi.org/10.51891/rease.v12i11.32840

UMA NOVA VARIANTE P.PHE1805ARGFS*15 NO GENE CCDC88C COMO CAUSA DE ATAXIA ESPINOCEREBELAR DO TIPO 40: RELATO DE CASO E LIÇÕES PRÁTICAS

A NOVEL CCDC88C P.PHE1805ARGFS*15 FRAMESHIFT VARIANT ASSOCIATED WITH SPINOCEREBELLAR ATAXIA TYPE 40: A CASE REPORT AND PRACTICAL LESSONS

Waldeir de Sousa Leitão[1]
Evellyn Silva de Melo[2]
Priscila Lourayne Brito da Silva[3]
Wolfgang Lucas Silva de Paula[4]
Marcus Vinícius Della Coletta[5]
Giselle Benevides Monteiro Ferreira[6]

RESUMO: O estudo relata um caso de ataxia espinocerebelar associada a uma variante genética rara no gene CCDC88C, destacando os desafios diagnósticos e a importância da correlação clínico-radiológico-genética na investigação das ataxias hereditárias. Se trata de um relato de caso de uma paciente do sexo feminino, 55 anos, com perda visual progressiva iniciada aos 39 anos, seguida de disartria, instabilidade postural, quedas recorrentes e síndrome cerebelar progressiva. Foram analisados dados clínicos, exame neurológico, investigação laboratorial e neurorradiológica, além de sequenciamento completo do exoma associado à análise do DNA mitocondrial. Foram investigadas e excluídas causas adquiridas e formas hereditárias mais frequentes de ataxia. O exame neurológico evidenciou marcha atáxica, dismetria bilateral, disdiadococinesia, alterações oculomotoras e hiperreflexia. A ressonância magnética demonstrou atrofia cerebelar acentuada. A análise genética identificou variante heterozigótica frameshift p.Phe1805Argfs*15 no gene CCDC88C, classificada como VUS. A associação entre os achados clínicos, radiológicos e genéticos sugere possível relação com o espectro da ataxia espinocerebelar tipo 40. O caso reforça a importância da integração multidisciplinar na interpretação de variantes genéticas de significado incerto e na investigação etiológica das ataxias hereditárias.

Palavras-chave: Ataxia espinocerebelar. Doenças neurodegenerativas. Diagnóstico molecular. Relato de caso.

ABSTRACT: This study reports a case of spinocerebellar ataxia associated with a rare genetic variant in the CCDC88C gene, highlighting the diagnostic challenges and the importance of clinical, radiological and genetic correlation in the investigation of hereditary ataxias. This is a case report of a 55-year-old female patient with progressive visual loss beginning at age 39, followed by dysarthria, postural instability, recurrent falls and a progressive cerebellar syndrome. Clinical data, neurological examination, laboratory and neuroradiological investigation were analyzed, as well as whole-exome sequencing combined with mitochondrial DNA analysis. Acquired causes and the most frequent hereditary forms of ataxia were investigated and excluded. Neurological examination showed ataxic gait, bilateral dysmetria, dysdiadochokinesia, oculomotor abnormalities and hyperreflexia. Magnetic

[1] Médico residente (3º ano) em Neurologia no Hospital Universitário Getúlio Vargas da Universidade Federal do Amazonas (UFAM).
[2] Médica residente (3º ano) em Neurologia no Hospital Universitário Getúlio Vargas da Universidade Federal do Amazonas (UFAM).
[3] Médica generalista pela Universidade Federal do Amazonas (UFAM).
[4] Médico generalista pela Universidade Federal do Amazonas (UFAM).
[5] Preceptor voluntário do Programa de Residência em Neurologia do Hospital Universitário Getúlio Vargas da Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Coorientador.
[6] Preceptora do Programa de Residência em Neurologia do Hospital Universitário Getúlio Vargas da Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Orientadora.

resonance imaging demonstrated marked cerebellar atrophy. Genetic analysis identified a heterozygous frameshift variant p.Phe1805Argfs*15 in the CCDC88C gene, classified as a variant of uncertain significance (VUS). The association between clinical, radiological and genetic findings suggests a possible relationship with the spinocerebellar ataxia type 40 spectrum. This case reinforces the importance of a multidisciplinary approach in the interpretation of variants of uncertain significance and in the etiological investigation of hereditary ataxias.

Keywords: Spinocerebellar ataxias. Neurodegenerative diseases. Molecular diagnosis. Case reports.

INTRODUÇÃO

As ataxias hereditárias compreendem um grupo heterogêneo de doenças neurodegenerativas caracterizadas por degeneração progressiva do cerebelo e de suas conexões, com ampla sobreposição fenotípica entre os diferentes subtipos (KLOCKGETHER T, et al., 2019; COARELLI G, et al., 2023). Entre as formas autossômicas dominantes, as ataxias espinocerebelares (SCA, do inglês *spinocerebellar ataxias*) somam atualmente mais de 40 subtipos, causados tanto por expansões de repetições nucleotídicas quanto por variantes convencionais de sequência (RUDAKS LI, et al., 2024).

O advento do sequenciamento de nova geração ampliou significativamente a capacidade diagnóstica dessas condições, mas também trouxe desafios relacionados à interpretação de variantes raras, frequentemente classificadas como variantes de significado clínico indeterminado (VUS, do inglês *variants of uncertain significance*) segundo os critérios do American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (RICHARDS S, et al., 2015; RUDAKS LI, et al., 2024).

A ataxia espinocerebelar tipo 40 (SCA40) é um subtipo extremamente raro, associado a variantes no gene *CCDC88C*, que codifica a proteína DAPLE (*Dishevelled-associating protein with a high frequency of leucine residues*), reguladora da via Wnt não canônica (TSOI H, et al., 2014; AZNAR N, et al., 2015). Desde sua descrição, poucos casos foram relatados na literatura, o que limita o conhecimento sobre o espectro fenotípico e genotípico da doença (HAN F, et al., 2021; KALE GB, et al., 2024).

O objetivo deste trabalho é relatar o caso de uma paciente com síndrome cerebelar progressiva e variante heterozigótica frameshift p.Phe1805Argfs*15 em *CCDC88C*, discutindo os desafios da interpretação de variantes raras e a importância da integração entre dados clínicos, radiológicos e genéticos na investigação das ataxias hereditárias.

RELATO DE CASO

Mulher de 55 anos, professora, filha de pais consanguíneos, natural do interior do Amazonas, iniciou aos 39 anos perda visual progressiva sem etiologia definida. Exames neurorradiológicos realizados na época demonstraram atrofia cerebelar. Durante aproximadamente nove anos, o quadro permaneceu predominantemente visual, sem outras manifestações neurológicas significativas.

Em 2020, passou a apresentar disartria, lentificação da marcha e instabilidade postural progressiva, evoluindo com quedas recorrentes e necessidade de apoio para deambulação. Na primeira avaliação especializada, em 2022, observavam-se marcha atáxica de base alargada, dismetria bilateral, disdiadococinesia, bradicinesia, hiperreflexia com clônus esgotável, nistagmo horizontal e vertical, decomposição dos movimentos oculares e importante redução do campo visual.

A investigação laboratorial excluiu causas potencialmente tratáveis de ataxia, incluindo doença de Wilson, deficiência de vitamina E e ataxia autoimune associada ao anticorpo antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD). O painel para ataxias espinocerebelares por expansões de repetições, o cariótipo e a análise cromossômica por microarray não demonstraram alterações relevantes.

A ressonância magnética (RM) de encéfalo evidenciou atrofia acentuada dos hemisférios cerebelares, do vermis e dos pedúnculos cerebelares, com aumento do espaço liquórico entre as folias (**Figura 1**).

Figura 1 - Ressonância magnética de encéfalo, cortes axiais em sequência ponderada em T1, evidenciando atrofia acentuada dos hemisférios e pedúnculos cerebelares, com aumento do espaço liquórico entre as folias.



Fonte: LEITÃO WS, et al., 2026.

Em 2024, o sequenciamento completo do exoma associado à análise do DNA mitocondrial identificou a variante heterozigótica frameshift p.Phe1805Argfs*15 no gene *CCDC88C*, classificada como VUS. A variante não constava na base de dados ClinVar e não foram encontrados relatos prévios dessa alteração específica na literatura indexada até a elaboração deste manuscrito. A correlação entre o fenótipo clínico e o gene envolvido levantou a hipótese diagnóstica de SCA40, embora sem confirmação molecular definitiva.

A paciente mantém acompanhamento ambulatorial especializado, com abordagem multidisciplinar (fisioterapia, fonoaudiologia e prevenção de quedas) e aconselhamento genético. Este relato foi elaborado após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pela paciente, preservando-se o anonimato de seus dados (CEP/UFAM nº 8.826.416)

DISCUSSÃO

O presente caso ilustra a dificuldade diagnóstica das ataxias hereditárias na era genômica. A paciente apresentou perda visual progressiva quase uma década antes do aparecimento dos sintomas cerebelares clássicos. Embora alterações oculomotoras sejam frequentemente descritas em diferentes ataxias hereditárias, o predomínio inicial de sintomas visuais tornou o reconhecimento precoce da doença particularmente difícil. A evolução posterior com disartria, instabilidade postural, quedas recorrentes, dismetria, disdiadococinesia, hiperreflexia e atrofia cerebelar progressiva estabeleceu um fenótipo compatível com ataxia cerebelar degenerativa, e a investigação sistemática excluiu causas adquiridas e potencialmente reversíveis, bem como as formas mais prevalentes de SCA por expansão (KLOCKGETHER T, et al., 2019; COARELLI G, et al., 2023).

A associação entre *CCDC88C* e SCA40 foi inicialmente descrita por Tsoi H, et al. (2014), em uma família de Hong Kong portadora da variante missense p.Arg464His, cujos estudos funcionais demonstraram ativação anômala da via JNK, com consequente apoptose neuronal e degeneração cerebelar. Desde então, poucas famílias foram descritas, revelando um espectro fenotípico mais amplo que a ataxia cerebelar pura: na família polonesa relatada por Leńska-Mieciek M, et al. (2019), a ataxia associava-se a tremor, parkinsonismo e declínio cognitivo; Emamikhah M, et al. (2021) descreveram apresentação semelhante ao tremor essencial, com sinais cerebelares tardios; e Yahia A, et al. (2021) relataram paraplegia espástica hereditária de início precoce em portador de variante heterozigótica no gene. Outros relatos reforçam a heterogeneidade clínica e radiológica da doença (HAN F, et al., 2021; KALE GB, et al., 2024).

Nesse contexto, a síndrome cerebelar de início na vida adulta, associada a sinais piramidais (hiperreflexia e clônus) e a bradicinesia, observada em nossa paciente, sobrepõe-se ao espectro descrito para a SCA40. A atrofia acentuada dos hemisférios, do vermis e dos pedúnculos cerebelares, com alargamento dos espaços entre as folias (**Figura 1**), é compatível com o padrão de atrofia cerebelar relatado na maioria dos casos, embora a intensidade do envolvimento radiológico seja variável entre as famílias descritas (HAN F, et al., 2021).

Por outro lado, a perda visual progressiva como manifestação inaugural não faz parte do fenótipo classicamente descrito para a SCA40 e merece interpretação cautelosa. A associação entre ataxia cerebelar e comprometimento visual progressivo remete, entre as SCAs, à SCA7, caracterizada por degeneração retiniana (KLOCKGETHER T, et al., 2019), além de

doenças mitocondriais, parcialmente avaliadas pela análise do DNA mitocondrial. A caracterização oftalmológica detalhada (fundoscopia, tomografia de coerência óptica, campimetria e eletrorretinografia) pode contribuir para distinguir um componente retiniano, neuro-óptico ou de origem central e para avaliar se o fenótipo visual integra o mesmo processo patológico.

A identificação da variante p.Phe1805Argfs*15 representou um importante ponto de inflexão na investigação. Trata-se de uma alteração com potencial impacto funcional, por promover mudança do quadro de leitura e introdução de códon de parada prematuro, e sua localização em um gene previamente implicado na fisiopatologia da SCA40 reforça a plausibilidade biológica da associação observada (TSOI H, et al., 2014; HAN F, et al., 2021; KALE GB, et al., 2024).

Entretanto, a natureza da variante impõe ressalvas relevantes. As variantes associadas à SCA40 descritas até o momento são predominantemente do tipo missense e herdadas de forma autossômica dominante, sugerindo um mecanismo de ganho ou alteração de função, e não de haploinsuficiência (TSOI H, et al., 2014; RUDAKS LI, et al., 2024). Em contrapartida, variantes truncantes em *CCDC88C*, inclusive frameshifts no último éxon que eliminam a extremidade C-terminal da proteína DAPLE, são reconhecidas como causa de hidrocefalia congênita autossômica recessiva quando em homozigose ou heterozigose composta, sem descrição de fenótipo neurológico nos portadores heterozigotos (DRIELSMA A, et al., 2012; RUGGERI G, et al., 2018).

A variante p.Phe1805Argfs*15 situa-se na porção C-terminal da proteína, distalmente ao motivo de ligação e ativação de proteína Gα (GBA, aminoácidos 1668-1683) e proximalmente ao motivo de ligação a domínios PDZ (resíduos 2026-2028), essencial para a interação com Dishevelled na via Wnt (AZNAR N, et al., 2015; DRIELSMA A, et al., 2012). Por sua localização provável no último éxon, é possível que o transcrito escape do decaimento mediado por códon sem sentido (NMD) e gere uma proteína truncada, cujo efeito em heterozigose permanece desconhecido. Assim, o critério de perda de função (PVS1) do ACMG não se aplica de forma direta, uma vez que a haploinsuficiência não é o mecanismo estabelecido para a SCA40 (RICHARDS S, et al., 2015).

Some-se a isso o fato de que o próprio mecanismo patogênico da SCA40 permanece em debate. Boros FA, et al. (2023), ao estudarem funcionalmente uma nova variante missense classificada como VUS em paciente húngara com ataxia de início tardio, observaram apenas

ativação discreta da via JNK, sem efeito pró-apoptótico, sugerindo que as variantes em *CCDC88C* possam atuar por mecanismos mais amplos e ainda não elucidados. Esses dados reforçam a necessidade de cautela na atribuição de causalidade a variantes isoladas neste gene.

A ausência de evidências suficientes impede, portanto, a classificação atual da variante como patogênica ou provavelmente patogênica, o que impossibilita a atribuição definitiva de causalidade genética e constitui a principal limitação diagnóstica do caso (RICHARDS S, et al., 2015). Do ponto de vista prático, o caso destaca um problema cada vez mais frequente nos ambulatórios especializados: a identificação de variantes raras em genes biologicamente plausíveis, mas sem dados suficientes para classificação como patogênicas. Nesses cenários, a integração entre dados clínicos, neuroimagem, histórico familiar e genética torna-se fundamental para a tomada de decisão.

A presença de consanguinidade parental inicialmente direcionou a investigação para formas autossômicas recessivas de ataxia. Contudo, a ausência de variantes recessivas relevantes e a identificação de uma variante heterozigótica em gene associado a doença autossômica dominante demonstram como a interpretação clínica isolada pode ser insuficiente diante da complexidade genética das doenças neurodegenerativas.

Algumas estratégias podem contribuir para a reclassificação da variante: o estudo de segregação em familiares afetados e não afetados, a investigação da ocorrência de novo, quando possível, e a realização de estudos funcionais, além do compartilhamento da variante em bancos de dados públicos (RICHARDS S, et al., 2015). Ademais, a reanálise periódica dos dados genômicos aumenta o rendimento diagnóstico, uma vez que parte das VUS é reclassificada à medida que novos casos são descritos e os bancos populacionais são atualizados (COSTAIN G, et al., 2018). Deve-se considerar, ainda, que o sequenciamento de exoma apresenta sensibilidade limitada para expansões de repetições não contempladas nos painéis convencionais, cuja investigação por métodos dirigidos ou por sequenciamento de leitura longa tem ampliado o diagnóstico das ataxias de início na vida adulta (RUDAKS LI, et al., 2024).

Por fim, este relato reforça a importância da abordagem multidisciplinar nas ataxias hereditárias. Embora não existam terapias modificadoras de doença para a maioria dessas condições, intervenções como fisioterapia, fonoaudiologia, prevenção de quedas e aconselhamento genético contribuem para a manutenção da funcionalidade e a melhora da qualidade de vida (KLOCKGETHER T, et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A combinação de fenótipo sugestivo, neuroimagem compatível e identificação de variante frameshift em *CCDC88C* torna este caso relevante para neurologistas em formação, ao ilustrar os desafios contemporâneos da medicina genômica aplicada à prática clínica. Variantes de significado clínico indeterminado devem ser interpretadas à luz dos dados clínicos, radiológicos e familiares, não sendo suficientes, isoladamente, para estabelecer causalidade. O sequenciamento de nova geração ampliou o diagnóstico das ataxias hereditárias, mas trouxe novos desafios relacionados à interpretação de variantes raras. Pacientes com fenótipo fortemente sugestivo de ataxia hereditária podem permanecer sem diagnóstico molecular definitivo, o que exige seguimento especializado e reavaliação genética periódica.

REFERÊNCIAS

AZNAR N, et al. Daple is a novel non-receptor GEF required for trimeric G protein activation in Wnt signaling. eLife, 2015; 4: e07091.

BOROS FA, et al. Spinocerebellar ataxia in a Hungarian female patient with a novel variant of unknown significance in the *CCDC88C* gene. International Journal of Molecular Sciences, 2023; 24(3): 2617.

COARELLI G, et al. The inherited cerebellar ataxias: an update. Journal of Neurology, 2023; 270(1): 208-222.

COSTAIN G, et al. Periodic reanalysis of whole-genome sequencing data enhances the diagnostic advantage over standard clinical genetic testing. European Journal of Human Genetics, 2018; 26(5): 740-744.

DRIELSMA A, et al. Two novel *CCDC88C* mutations confirm the role of DAPLE in autosomal recessive congenital hydrocephalus. Journal of Medical Genetics, 2012; 49(11): 708-712.

EMAMIKHAH M, et al. Spinocerebellar ataxia 40: another etiology underlying essential tremor syndrome. Movement Disorders Clinical Practice, 2021; 8: 944-946.

HAN F, et al. Spinocerebellar ataxia type 40: a case report and literature review. Translational Neuroscience, 2021; 12(1): 379-384.

KALE GB, et al. Spinocerebellar ataxia subtype 40: report of a case and review of literature. Parkinsonism & Related Disorders, 2024; 123: 106957.

KLOCKGETHER T, et al. Spinocerebellar ataxia. Nature Reviews Disease Primers, 2019; 5(1): 24.

LEŃSKA-MIECIEK M, et al. Familial ataxia, tremor, and dementia in a Polish family with a novel mutation in the *CCDC88C* gene. Movement Disorders, 2019; 34(1): 142-144.

RICHARDS S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genetics in Medicine, 2015; 17(5): 405-424.

RUDAKS LI, et al. An update on the adult-onset hereditary cerebellar ataxias: novel genetic causes and new diagnostic approaches. The Cerebellum, 2024; 23(5): 2152-2168.

RUGGERI G, et al. Bi-allelic mutations of *CCDC88C* are a rare cause of severe congenital hydrocephalus. American Journal of Medical Genetics Part A, 2018; 176(3): 676-681.

TSOI H, et al. A novel missense mutation in *CCDC88C* activates the JNK pathway and causes a dominant form of spinocerebellar ataxia. Journal of Medical Genetics, 2014; 51(9): 590-595.

YAHIA A, et al. A heterozygous mutation in the *CCDC88C* gene likely causes early-onset pure hereditary spastic paraplegia: a case report. BMC Neurology, 2021; 21: 78.