

# ENCEFALOPATIA EPILEPTICA RELACIONADA AO GENE WWOX: PERSPECTIVAS À LUZ DE DOIS CASOS CLÍNICOS

JOSIMARA LUIZA PARISE<sup>1,2</sup>; ANNA THEREZA CASTELI PIOVESAN<sup>1,2</sup>, LUÍZA RANZI DA COSTA<sup>1,2</sup>, JÚLIA CAVALER VITALI<sup>1,2</sup>, FERNANDO DE SOUZA ANTONINI<sup>1,2</sup>, BRUNA KLIEMANN<sup>1,2</sup>, FERNANDA DA SILVA GONÇALVES<sup>4</sup>, BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Curso de Medicina, Universidade Luterana do Brasil - ULBRA; <sup>2</sup> Liga Acadêmica de Genética Médica da ULBRA; <sup>3</sup> Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. 4 Hospital Regina, São Leopoldo.  
josiparise@rede.ulbra.br

## INTRODUÇÃO

O gene *WWOX* é crucial na regulação de várias funções celulares e no desenvolvimento. A falta da proteína *WWOX* resulta na Síndrome WOREE (Encefalopatia Epiléptica relacionada ao gene *WWOX*).

## DESCRIÇÃO DO CASO

**CASO 1:** Paciente masculino, 3a5m, primeiro filho de casal não consanguíneo, encaminhado à genética médica aos 3 meses devido a atraso do desenvolvimento, epilepsia refratária, síndrome de West e dismorfias.

No período perinatal se apresentou hiporresponsivo, com perda ponderal, e sucção débil. Aos 2 meses teve a primeira convulsão tônico-clônica generalizada (CTCG) e espasmos. Ao exame físico apresentava rigidez global, filtro longo, lábios finos, ponte nasal baixa, lóbulos auriculares proeminentes, narinas antevertidas, pescoço curto, mamilos hipoplásicos, microfalo, hidrocele e hérnia inguinal.

Neuroimagem evidenciou alteração do padrão cortical difuso e simétrico. Eletroencefalograma evidenciou atividade disfuncional frontal em ambos hemisférios cerebrais.

Realizou cariótipo e array normais. Aos 10 meses foi realizado sequenciamento completo do exoma, identificando duas variantes c.107+1G>A e p.Tyr107\* no gene *WWOX* (NM\_016373.4), em trans, confirmando o diagnóstico de WOREE.

**CASO 2:** Paciente masculino, 1m20d. É irmão do paciente 1, fruto de gestação não planejada. Após o nascimento foi realizada pesquisa dirigida no gene *WWOX*, identificando as mesmas variantes familiares e confirmando geneticamente o diagnóstico de WOREE.

Apresentou CTCG aos 30 dias de vida. No momento, apresenta crises epilépticas e refluxo gastroesofágico. Ao exame físico, mostrou-se ativo, apresentou ptose palpebral, narinas antevertidas e hidrocele leve. Evoluiu com crises epilépticas recorrentes e laringomalácea.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A WOREE é uma condição genética rara de herança autossômica recessiva. Os sintomas iniciam nos primeiros meses de vida, com encefalopatia epiléptica, atraso do neurodesenvolvimento, hipomobilidade e dismorfias.

SINAIS/SINTOMAS	CASO 1	CASO 2
ENCEFALOPATIA EPILEPTICA	✓	✓
ATRASO NO DESENVOLVIMENTO PSICOMOTOR	✓	✓
MICROCEFALIA		
CONVULSÕES REFRATÁRIAS	✓	✓
CORPO CALOSO DELGADO		
ESPASMOS	✓	✓
RIGIDEZ	✓	✓
HIPOCINESIA	✓	
HIPOTONIA	✓	
ATIVIDADE LENTA E DISFUNCIONAL NO EEG	✓	
ATROFIA ÓPTICA		
REFLUXO GASTROESOFÁGICO	✓	✓
DISMORFIAS FACIAIS	✓	✓

Figura 1: Tabela comparativa de sinais e sintomas da Síndrome de WOREE nos casos descritos.

O diagnóstico da WOREE é fundamentado na identificação de variantes patogênicas nas duas cópias do gene *WWOX*. Ressalta-se que a variante de perda de função p.Tyr107\* é inédita na literatura médica. Adicionalmente, este é o primeiro relato de WOREE no Brasil.

Uma terapia gênica baseada em AAV9 está em estudo pré-clínico para WOREE (Mahzi Therapeutics).

A síndrome WOREE é um distúrbio raro que acomete o sistema nervoso, apresentando como manifestação clássica epilepsia refratária e atraso no neurodesenvolvimento. A investigação clínica e genômica são essenciais para confirmar o diagnóstico.

É fundamental o diagnóstico e tratamento precoces, e o aconselhamento genético é indispensável. A abordagem multidisciplinar é essencial para garantir a estimulação necessária para o melhor desenvolvimento e qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDEL-SALAM, Ghada et al. **The supposed tumor suppressor gene WWOX is mutated in an early lethal microcephaly syndrome with epilepsy, growth retardation and retinal degeneration.** *Pubmed*, [S. l.], p. 1-10, 23 jan. 2014.
- BANNÉ, Ehad et al. **Neurological Disorders Associated with WWOX Germline Mutations—A Comprehensive Overview.** *MDPI*, [S. l.], p. 1-5, 11 mar. 2021.
- K, Kosla; Z, Kaluzisnka. **The WWOX gene in brain development and pathology.** *Pubmed central*, [S. l.], p. 1-15, 29 maio 2020.
- MIGNOT, Cyril. **WWOX-related encephalopathies: delineation of the phenotypical spectrum and emerging genotype-phenotype correlation.** *Pubmed*, [S. l.], p. 1-10, 19 nov. 2014.
- RIVA, Antonella et al. **A Phenotypic-Driven Approach for the Diagnosis of WOREE Syndrome.** *Pubmed central*, [S. l.], p. 1-15, 29 abr. 2022.