

Diagnóstico precoce de alfa-manosidose tipo 2 em lactente com dismorfismos, atraso do desenvolvimento e múltiplas comorbidades: relato de caso

Autores: Luiza Araújo de França¹, LuizFelipe de Siqueira Ribeiro¹, Mariana Dias Ferraz¹, Romero Passos Ávila Filho¹, Ana Cecília Menezes de Siqueira², Joselito Sobreira Filho^{1,2}

Instituições: 1. Faculdade Pernambucana de Saúde. – FPS | 2. Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP
Contato: Luiza Araújo de França | luiza.franca@estudante.fps.edu.br | (81) 994150442

INTRODUÇÃO

Diagnóstico precoce de alfa-manosidose tipo 2 em lactente com dismorfismos, atraso do desenvolvimento. A alfa-manosidose é uma doença lisossomal ultra-rara causada por variantes bialélicas no gene MAN2B1, que leva à deficiência da enzima alfa-manosidase e ao acúmulo de oligossacarídeos intracelulares. Essa disfunção impacta diversos sistemas, com manifestações clínicas heterogêneas. Estima-se uma prevalência aproximada de 1:700.000 nascidos vivos. O quadro pode incluir atraso neuropsicomotor, dismorfismos faciais, imunodeficiência, déficit auditivo, acometimento osteoarticular e outros achados inespecíficos. A variabilidade fenotípica pode retardar o diagnóstico.

OBJETIVO

Relatar um caso de alfa-manosidose com início precoce e manifestações clínicas multissistêmicas, enfatizando o papel de testes moleculares e enzimáticos na confirmação diagnóstica.

RELATO DO CASO

Lactente do sexo masculino, encaminhado ao serviço para investigação de déficit estatural, macrocefalia, hipotonia apendicular e atraso global do desenvolvimento. Antecedentes incluíam cardiopatia congênita detectada no pré-natal, hipospádia, hipoglicemia neonatal e dificuldade de ganho ponderal. História familiar positiva para malformações e deficiência intelectual. Ao exame físico, apresentava dismorfismos faciais, manchas mongólicas, testículos retráteis e hipospádia distal. Exames complementares evidenciaram redução da atividade enzimática da alfa-manosidase. O sequenciamento genético identificou duas variantes em heterozigose no gene MAN2B1: c.2696A>C (p.Ser899*), variante tipo nonsense, provavelmente patogênica, e c.368T>C (p.Phe123Ser), variante missense de significado incerto. Com base no fenótipo compatível, no padrão de herança autossômica recessiva e na atividade enzimática reduzida, foi estabelecido o diagnóstico de alfa-manosidose. O paciente encontra-se em acompanhamento multidisciplinar, com processo judicial em andamento para acesso à terapia de reposição enzimática.

DISCUSSÃO E RESULTADOS FINAIS

A alfa-manosidose apresenta espectro clínico variável. Três formas de apresentação são descritas: leve com progressão lenta, intermediária com envolvimento neurológico e forma grave de início precoce. O paciente em questão apresentou forma grave, com início em lactente e risco elevado de mortalidade precoce. O diagnóstico precoce por meio de testes genéticos e enzimáticos foi essencial para direcionamento terapêutico. A introdução da terapia de reposição enzimática pode modificar o curso natural da doença. Este caso destaca a importância da suspeição clínica e da avaliação molecular integrada ao manejo especializado.

Gene/Transcrito	Exon	Variante	Frequência na População
MAN2B1/NM_000528.4	22	c.2696C>A: p. (Ser899*)	0,0004%
MAN2B1/NM_000528.4	3	c.368T>C: p. (Phe123Ser)	0%

Classificação	Herança	OMIM
Provavelmente patogênica	Autossômica recessiva	Alfa- manosidose tipos I e II [OMIM: 248500]
Significado Clínico Indeterminado (VUS)	Autossômica recessiva	Alfa- manosidose tipos I e II [OMIM: 248500].

REFERÊNCIAS

1. OMIM*. MAN2B1; MANNOSIDASE, ALPHA, CLASS 2B, MEMBER 1. MIM 609458. In: Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM*. Baltimore (MD): Johns Hopkins University; Disponível em: <https://omim.org/entry/609458>
2. Han Y, Zhou Y, Pan J, Sun M, Yang J. MAN2B1 in immune system-related diseases, neurodegenerative disorders and cancers: functions beyond α -mannosidosis [Internet]. Expert Rev Mol Med. 2024 Dec 4;27:e4. doi:10.1017/erm.2024.34.
3. Ficicioglu C, Stepien KM. Alpha-Mannosidosis [Internet]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. Initial Posting 11 Oct 2001; Updated 13 Jun 2024.
4. Borgwardt L, Lund AM, Dali CI. Alpha-mannosidosis – a review of genetic, clinical findings and options of treatment. Pediatr Endocrinol Rev. 2014 Sep;

GLICOGENOSE TIPO IV: RELATO DE CASO COM MUTAÇÕES BIALÉLICAS EM GBE1 E EVOLUÇÃO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO

Autores: Mariana Dias Ferraz¹; Ana Cecília Menezes de Siqueira²; Joselito Sobreira Filho²; Paula Azoubert de Souza²; Luiza Araújo de França¹; Luis Felipe de Siqueira Ribeiro¹.

Instituições: 1. Faculdade Pernambucana de Saúde. – FPS | 2. Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP |
Contato: Mariana Dias Ferraz | maridiasfz@gmail.com | (81) 98848-6769

INTRODUÇÃO

A glicogenose tipo IV é um distúrbio autossômico recessivo raro, considerado um erro inato do metabolismo, causado por mutações no gene da enzima ramificadora do glicogênio 1 (GBE1), presente no cromossomo 3p14. É estimado que essa condição ocorra em 1 a cada 600.000 a 800.000 indivíduos no mundo, representando cerca de 3% das glicogenoses. As manifestações clínicas são variáveis, podendo surgir em qualquer fase da vida e acometendo o fígado, sistema neuromuscular ou múltiplos órgãos. A forma hepática pode se apresentar como progressiva, com rápida evolução para cirrose e necessidade de transplante hepático, ou como não progressiva, permitindo sobrevida prolongada sem necessidade de transplante.

RELATO DE CASO

Lactente, 4 meses, internada com quadro de distensão abdominal, icterícia, febre e diarreia com sangue. Ao exame físico, foi observada hepatomegalia, com fígado palpável a 4-5 cm do rebordo costal. Exames laboratoriais mostraram elevações de TGO (610), TGP (399), GGT (691), FA (302), com sorologias negativas para hepatites e TORCHS. Foi solicitado painel de doenças tratáveis, que identificou duas variantes patogênicas: c.1544G>A e c.1803+2T>C. O diagnóstico foi de Glicogenose tipo IV (GSD IV), sendo indicada realização de transplante hepático. Após o procedimento, a paciente evoluiu bem, com marcos adequados do desenvolvimento. Atualmente, apresenta episódios de hipoglicemia, infecções de repetição, quedas e telarca precoce, em investigação especializada.

DISCUSSÃO E COMENTÁRIOS FINAIS

Mais de 40 mutações no gene GBE1 estão relacionadas à GSD I A variante c. 1544G>A é do tipo missense, promovendo substituição de arginina por histidina no códon 515 (p.Arg515His). A variante c. 1803+2T>C afeta sítio doador de splicing no intron 13, levando à perda funcional da proteína. A deficiência da GBE compromete a formação de ramificações a-1,6 no glicogênio, resultando em acúmulo de polímeros anormais (poliglucosana), o que causa lesão celular. O diagnóstico genético precoce permitiu intervenção terapêutica eficaz. O transplante hepático, utilizado desde 1984, permanece como única abordagem efetiva nos casos progressivos, com melhora na função hepática e sobrevida.

REFERÊNCIAS

1. Magoulas PL, El-Hattab AW. Glycogen Storage Disease Type IV [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 2013 Jan 3 [updated 2019 Aug 1]. GeneReviews®. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115333/>
2. Oliwa A, Langlands G, Sarkozy A, Munot P, Stewart W, et al. Glycogen storage disease type IV without detectable polyglucosan bodies: importance of broad gene panels. Neuromuscul Disord. 2023;33(9):98-105. doi:10.1016/j.nmd.2023.07.004.
3. Liu M, Sun LY. Liver transplantation for glycogen storage disease type IV. Front Pediatr. 2021;9:633822. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7933444/>
4. Butler DC, Glen WB Jr, Schandl C, Phillips A. Glycogen storage disease type IV diagnosed at fetal autopsy. Pediatr Dev Pathol. 2020;23(4):301-305. doi:10.1177/1093526619890224.

Resultado				
agnóstico: Doença de depósito de glicogênio tipo IV (OMIM # 232500)				
Gene	Posição	Varição	Consequência	Cópias
GBE1	chr3:81.577.999	C > T	p.Arg515His ENST00000429644	Heterozigose (1 cópia)
GBE1	chr3:81.536.909	A > G	c.1803+2T>C ENST00000429644	Heterozigose (1 cópia)