

SÍNDROME DE HELSMOORT VAN-DER AA: RELATO DE UM CASO DIAGNOSTICADO PRECOCEMENTE

Autores: Luiza Araújo de França¹, Joselito Sobreira Filho², Mariane Bione Alves de Lima Laurentino^{1,2}, Paula Teixeira Lyra², Romero Passos Ávila Filho¹, Elisa Fotin Genn Barros¹, Marina Avallone Sakovitz¹, Mariana Dias Ferraz¹, Yasmin Porto Feitoso¹, Helena Lyra Marques¹, Natalia Coutinho de Souza¹, Consórcio Projeto Genomas Raros³.

Instituições: 1. Faculdade Pernambucana de Saúde. – FPS | 2. Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP | 3. Hospital Israelita Albert Einsteins (HIAE)

Contato: Luiza Araújo de França | luiza.franca@estudante.fps.edu.br | (81)994150442

INTRODUÇÃO

A síndrome de Helsmoort Van-der Aa (HVDAS) é uma condição genética rara caracterizada pela presença do transtorno de neurodesenvolvimento secundário a uma alteração no gene *Activity- dependent neuroprotective protein* (ADNP) localizado em 20q13.3.

Essa condição clínica foi relatada pela primeira vez em 2014 e estimava-se que 1 a 9 a cada 100.000 pessoas são acometidas.

A apresentação clínica da HVDAS, apesar de diversa, é bem demarcada pelo acometimento neurológico, podendo apresentar desde manifestações psiquiátricas, até alterações no sistema nervoso central e periférico. Somado a esses achados o quadro também pode apresentar dismorfias, cardiopatias, alterações gastrointestinais, acometimento do sistema músculo-esquelético e infecções recorrentes.

RELATO DO CASO

Recém-nascido termo com 14 dias de vida foi admitido em Unidade de Terapia Intensiva, por dispneia, cianose, sopro sistólico e tônus fraco. À avaliação: hipotonia, hipertelorismo ocular, ponte nasal deprimida, fronte proeminente, boca em arco de cupido, baixa estatura, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, disfagia e braquidactilia. Ao investigar com ecocardiograma, diagnosticou-se tetralogia de fallot com comunicação interatrial e aneurisma de septo interatrial Nesse contexto, foi optado pelo sequenciamento do genoma que revelou uma variante em heterozigose no gene ADNP (c.609dup;p. (Ser204Ilefs*17)), classificada como provavelmente patogênica.

Gene / Transcrito

Variante /
Zigosidade

c.609dup

ADNP

p.

(NM_001282531.3)

(Ser204IlefsTer17)

Heterozigose

OMIM

Síndrome de Helsmoortel-van der Aa, [AD], [MIM 615873]

DISCUSSÃO E RESULTADOS FINAIS

A expressão do gene ADNP atua no desenvolvimento celular e tecidual, sendo responsável pela organogênese e pela formação do sistema nervoso central (SNC). Nesse sentido, variantes nesse gene podem repercutir no acometimento de vários sistemas, predominantemente o SNC.

No caso apresentado, a presença de acometimentos neurológicos e cardíacos, associados à baixa estatura e dismorfias, motivou a realização precoce de teste genômico. O exemplo evidencia a relevância da avaliação clínica minuciosa e da utilização antecipada de ferramentas de diagnóstico molecular em recém-nascidos com sinais síndrômicos. Entre essas ferramentas, destaca-se o sequenciamento completo do genoma, que, por sua abordagem abrangente, possibilita um diagnóstico preciso em curto intervalo de tempo — especialmente em neonatos gravemente enfermos com fenótipo síndrômico não elucidado.

Essa estratégia contribui para o direcionamento do plano de cuidados, reduz a necessidade de exames invasivos e fornece subsídios valiosos para o aconselhamento familiar.

Essa pesquisa foi possível por meio do acesso aos dados e descobertas gerados pelo Projeto Genomas Raros.

REFERÊNCIAS

1. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Helsmoortel-Van der Aa Syndrome; HVDAS [Internet]. Baltimore (MD): Johns Hopkins University; 2016
2. Van Dijk A, Vandeweyer G, Kooy F, et al. ADNP-Related Disorder [Internet]. GeneReviews®; Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [updated 2022 Oct 6; cited 2025 Sep 7].
3. Breen MS, Garg P, Tang L, Mendonça D, Levy T, Barbosa M, Arnett AB, Kurtz-Nelson E, Agolini E, Battaglia A, Chiochetti AG, Freitag CM, Garcia-Alcon A, Grammatico P, Hertz-Picciotto I, Ludena-Rodriguez Y, Moreno C, Novelli A, Parellada M, Pascolini G, Tassone F, Grice DE, Di Marino D, Bernier RA, Kolevzon A, Sharp AJ, Buxbaum JD, Siper PM, De Rubeis S. Episignatures stratifying Helsmoortel-Van Der Aa syndrome show modest correlation with phenotype. *Am J Hum Genet.* 2020;107:555-63.
4. Manickam K, McClain MR, Demmer LA, Biswas S, Kearney HM, Malinowski J, Massingham LJ, Miller D, Yu TW, Hisama FM; ACMG Board of Directors. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2021;23:2029-37.

Figura 1: Resultado de variante encontrada no sequenciamento completo do genoma

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)