

EVIDÊNCIA DE POTENCIAL PATOGENICIDADE DE NOVA VARIANTE DO PACS1 ASSOCIADA AO FENÓTIPO DA SÍNDROME DE SCHUURS-HOEIJMAKERS: TERCEIRO CASO RELATADO NO BRASIL

COSTA, L. C.; SAMPAIO, R. A.; CARVALHO, R. N.; LYRA, D. P.; COSTA, T. A.; SANTANA, T. S.; SANTANA, C. V. N.; CARVALHO, R. H.; TORALLES, M. B. P.; MIGUEL, D. S. C. O.

DNA - CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR LTDA; ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA; GRUPO DE ESTUDO E PESQUISA INTERNACIONAL EM GENÉTICA MÉDICA e LIGA ACADÊMICA INTERDISCIPLINAR DE GENÉTICA

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Schuurs-Hoeijmakers (SSH) é uma condição genética rara, de herança autossômica dominante, associada a variantes no gene PACS1. É caracterizada por atraso global do desenvolvimento, deficiência intelectual, dismorfismos faciais e manifestações neurológicas como epilepsia, hipotonia e ataxia. A mutação mais frequentemente descrita e classificada como patogênica é a variante missense c.607C>T (p.Arg203Trp), presente em grande parte dos casos descritos. Diante disso, faz-se necessário relatar este caso, haja vista que o entendimento do espectro fenotípico e genotípico ajuda a delinear melhor os sinais clínicos, as manifestações associadas e a variabilidade entre os pacientes. Além de contribuir para reclassificação das variantes e diagnóstico precoce.

DISCUSSÃO

Trata-se, até o momento, do terceiro caso identificado no Brasil e do segundo com a mesma variante no gene PACS1, ainda classificada como de significado incerto (VUS). No entanto, sua recorrência em indivíduos com fenótipo compatível reforça a hipótese de possível patogenicidade. Relatos prévios na literatura descrevem essa mesma mutação em pacientes com manifestações clínicas semelhantes, contribuindo para o acúmulo de evidências que apoiam sua futura reclassificação como variante patogênica. A recorrência da variante c.943C>T (p.Arg315Trp) em pacientes com sinais clínicos típicos de SSH, sua ausência em indivíduos saudáveis e a presença de alterações funcionais neurológicas consistentes sugerem que esta mutação pode representar uma variante patogênica ainda não definitivamente reconhecida.

DESCRIÇÃO DO CASO

Relatamos um paciente do sexo masculino, atualmente com 8 anos, diagnosticado com SSH após realização de sequenciamento completo do exoma, o qual revelou a variante heterozigótica c.943C>T (p.Arg315Trp) no gene PACS1. O paciente apresenta atraso importante no desenvolvimento neuropsicomotor, transtorno cognitivo grave, epilepsia de difícil controle, alteração de comportamento, hipotonia, dismetria, desequilíbrio, marcha atáxica e quedas frequentes. A epilepsia iniciou-se por volta dos 5 anos, com controle parcial mediante uso de anticonvulsivantes. Investigações prévias incluíram cariótipo (46,XY), teste para síndrome do X-frágil e SNParray, todos sem alterações. Foi identificada, como achado incidental, uma variante heterozigótica de significado incerto (VUS) no gene GABBR2, c.2360G>A (p.Arg787His), de herança autossômica dominante. Considerando relatos prévios na literatura, essa variante pode estar potencialmente associada a quadros de encefalopatia epilética e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este relato contribui para o melhor entendimento do espectro fenotípico da SSH e reforça a necessidade de vigilância clínica, reavaliação periódica de variantes inicialmente classificadas como incertas e discussão contínua sobre sua implicação no aconselhamento genético.

REFERÊNCIAS

1. Doenças genéticas raras com abordagem qualitativa: revisão integrativa da literatura nacional e internacional. Ciência & Saúde Coletiva [Internet]. Acesso em 23 maio 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-8123.320182410.17822019.>
2. Ministério da Saúde do Brasil. Informações sobre doenças raras [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; Acesso em 24 maio 2025. Disponível em: [Doenças Raras — Ministério da Saúde].
3. Simons Searchlight. PACS1 Syndrome [Internet]. [local da publicação desconhecido]: Simons Foundation; Acesso 16 abril 2025. Disponível em: [Simons Searchlight | PACS1].
4. Tenorio-Castaño J, Morte B, Nevado J, Martínez-Glez V, Santos-Simarro F, García-Miñaur S, et al. Schuurs-Hoeijmakers Syndrome (PACS1 Neurodevelopmental Disorder): Seven Novel Patients and a Review. Genes (Basel). 2021 May 13. Acesso em 01 junho 2025. Disponível em: Orphanet: Schuurs-Hoeijmakers syndrome
5. FIOCRUZ. Artigo aborda características e os desafios das doenças raras. Acesso em 31 junho 2025. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/artigo-aborda-caracteristicas-e-os-desafios-das-doencas-raras>.
6. OMIM. Schuurs-Hoeijmakers Syndrome; SHMS [Internet]. [local da publicação desconhecido]: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM); Acesso em 06 maio 2025. Disponível em: [Entry - #615009 - SCHUURS-HOEIJMAKERS SYNDROME; SHMS - OMIM]

Agradecimentos:

Agradecemos ao Grupo de Estudo e Pesquisa Internacional em Genética Médica e ao Laboratório DNA – Centro Laboratorial de Genética e Biologia Molecular Ltda. pelo apoio e pelas contribuições essenciais ao desenvolvimento de nossas atividades acadêmicas e científicas.