

Variante no gene AP1G1 associada a características fenotípicas da síndrome de Usmani-Riazuddin: primeiro relato de caso brasileiro

Variant in the AP1G1 Gene Associated with Phenotypic Features of Usmani-Riazuddin Syndrome: First Brazilian Case Report

¹Lucilene Arilho Ribeiro Bicudo, ²¹Andreia Luiza Pereira Silva, ³²Francine do Couto Lima Moreira

¹*Bióloga – Modalidade Médica, Mestrado, Doutorado em Ciências Biológicas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP, Professora do Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás – UFG;* ²*Biomédica, Mestre em Genética, Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás, Doutoranda do Programa de Pós-graduação de Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal de Goiás – UFG, Servidora lotada no Departamento de Genética, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás – UFG, Professora do Centro Universitário de Goiás – UNIGOIÁS;* ³*Cirurgiã-dentista, Mestre em Odontologia, Doutora em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Goiás – UFG, Professora Adjunto da Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Goiás – UFG*

RESUMO

Introdução: Variantes patogênicas no gene *AP1G1* (MIM* 603533) foram recentemente associadas à síndrome de Usmani-Riazuddin (USRISR, MIM# 619548; USRISD, MIM# 619467), uma condição genética muito rara caracterizada por envolvimento multissistêmico. Essa síndrome se manifesta com sintomas tais como deficiência intelectual, atrasos na fala e no desenvolvimento e anomalias comportamentais. O gene *AP1G1* desempenha um papel crucial na produção da subunidade de 822 aminoácidos da gama-adaptina (γ) dentro do complexo AP-1 (*AP1 γ*). **Objetivo:** Neste estudo, relatamos um menino com comprometimento intelectual moderado, atraso geral no desenvolvimento, transtorno do espectro autista, comportamento agressivo e ausência de fala o qual apresentou uma variante previamente identificada no gene *AP1G1* (c.44G>A; p.Arg15Gln). **Resultado:** Este caso marca o primeiro caso brasileiro e o quarto caso documentado de síndrome de Usmani-Riazuddin associada a uma variante no gene *AP1G1*. **Conclusão:** Nossos achados contribuem para a compreensão das características fenotípicas dessa condição e reforçam a associação entre o gene *AP1G1* e a síndrome de Usmani-Riazuddin.

Palavras-chave: complexo de proteína adaptadora 1; deficiência intelectual; síndrome Usmani-Riazuddin; atraso no desenvolvimento.

ABSTRACT

Introduction: Pathogenic variants in the *AP1G1* gene (MIM* 603533) have recently been linked to Usmani-Riazuddin syndrome (USRISR, MIM# 619548; USRISD, MIM# 619467), a very rare genetic condition characterized by multisystem involvement. This syndrome manifests with symptoms such as intellectual disability, speech and developmental delays, and behavioral anomalies. The *AP1G1* gene plays a crucial role in producing the 822-amino-acid subunit of gamma-adaptin (γ) within the AP-1 complex (*AP1 γ*). **Objective:** In this report, we present a Brazilian boy who exhibits moderate intellectual impairment, overall developmental delay, autistic features, aggressive behavior, and an absence of speech with a previously reported variant in the *AP1G1* gene (c.44G>A; p.Arg15Gln). **Results:** This case marks the first Brazilian case and the fourth documented instance of Usmani-Riazuddin syndrome associated with an *AP1G1* variant. **Conclusion:** Our findings contribute to the understanding of the phenotypic characteristics of this condition and further assert the association between the *AP1G1* gene and Usmani-Riazuddin syndrome.

Keywords: AP-1 complex; Intellectual disability; Usmani-Riazuddin syndrome; Developmental delay.

INTRODUÇÃO

Complexos de proteínas adaptadoras heterotetraméricas (AP) medeiam diversas rotas de transporte secretor que se originam da rede trans-Golgi e de vias endocíticas. Cinco complexos AP homólogos, AP1, AP2, AP3, AP4 e AP5, estão presentes em células eucarióticas. A distribuição intracelular, o padrão de classificação de proteínas, a especificidade do reconhecimento de sinais e a função de

cada complexo AP são únicos. Apenas os complexos AP1 e AP2 formam vesículas revestidas de clatrina¹. Os complexos AP-1 expressos ubiquamente consistem em quatro subunidades diferentes: γ , β 1, μ 1 e σ 1. Em células eucarióticas, dois complexos são necessários para o desenvolvimento: AP1G1 (que contém uma subunidade γ 1) e AP1G2 (que contém uma subunidade γ 2). Em humanos, o complexo AP-1 é composto por duas subunidades grandes de beta-adaptina (β) e gama-adaptina (γ), uma subunidade mu-1 (μ) e uma subunidade sigma (σ) de cadeia pequena². Variantes em genes que codificam as subunidades dos complexos de proteínas adaptadoras têm sido associadas a um número crescente de doenças humanas¹.

Correspondente/ Corresponding: *Lucilene Arilho Ribeiro Bicudo – End: Chácaras Califórnia, Goiânia – GO, 74045-155. – E-mail: lucilene.arilho@ufg.br – 1Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás, 2Faculdade de Odontologia – Universidade Federal de Goiás

O gene *AP1G1* (subunidade gama-1 do complexo 1 de proteínas relacionadas ao adaptador) está localizado em 16q22.2 e codifica a proteína gama-1, subunidade do complexo AP-1, em humanos, que desempenha um papel importante na classificação de proteínas na rede trans-Golgi (TGN)^{3,4}. *AP1G1* é responsável pela produção da subunidade de 822 aminoácidos da gama-adaptina (α) no complexo AP-1 (*AP1 α 1*). Prevê-se que *AP1 α 1* tenha quatro domínios transmembrana, seguidos por um domínio alfa-adaptina C2 no terminal carboxílico, que é conhecido por se ligar à clatrina e a outros receptores em vesículas revestidas³.

Recentemente, um primeiro relato de variantes no gene *AP1G1* (MIM: 603533) foi descrito em uma coorte de pacientes com deficiência intelectual (DI) moderada a grave, atraso no desenvolvimento e na fala, e problemas comportamentais³. Um segundo relato apresentou um caso com algumas características faciais, expandindo o fenótipo da condição⁴. No presente estudo, apresentamos um menino com DI moderada, transtorno do espectro autista, comportamento agressivo e atraso no desenvolvimento e na fala, caracterizando o quarto relato de variante no gene *AP1G1* associada ao fenótipo descrito.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Institucional. O protocolo de pesquisa aprovado e o consentimento informado apropriado foram obtidos do Comitê de Ética em Pesquisa local, de acordo com a “Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial”, e o consentimento informado por escrito foi obtido antes da inclusão no estudo (51765421.0.0000.5083).

RELATO DE CASO

O paciente é um menino, filho de um casal não consanguíneo. Ele nasceu de parto normal após uma gestação sem intercorrências, na 36ª semana de gestação, e tem uma irmã gêmea saudável. Seu peso ao nascer foi de 2.700 g e sua altura, de 47 cm. Não foram observados problemas neonatais. No entanto, ele apresentou histórico anormal de desenvolvimento, sentou sem apoio aos 10 meses e começou a andar aos 2 anos e meio. Não foi observado dismorfismo facial específico. A reavaliação clínica do paciente aos 9 anos de idade mostrou comprometimento intelectual moderado, atraso geral do desenvolvimento e ausência de fala. Com base na Entrevista Diagnóstica para Autismo Revisada (ADI-R)⁵, ele preencheu os critérios para o diagnóstico de Transtorno do Espectro Autista (TEA). A audição e funções dos nervos cranianos são normais. A ecocardiografia e a ultrassonografia abdominal mostraram achados normais. A ressonância magnética cerebral (RM) revelou arquitetura cerebral normal. Seu primo paterno apresenta síndrome de Williams-Beuren (OMIM 194050). O paciente apresenta um cariótipo masculino normal (46, XY), bem como um array normal [(arr (1-22)x2, (X,Y)x1].

Sequenciamento do Exoma e Resultados

O DNA genômico de alto peso molecular foi extraído de linfócitos do sangue periférico em EDTA do paciente, da irmã saudável e de seus pais

O sequenciamento do exoma foi realizado pela 3billion Inc[®] seguindo o protocolo operacional padrão validado pela CAP/CLIA e a análise foi realizada a partir de variantes publicadas anteriormente⁶.

Resumidamente, a captura do exoma foi realizada utilizando o xGen Exome Research Panel v2 (Integrated DNA Technologies, Coralville, Iowa, EUA) e o sequenciamento foi realizado utilizando a plataforma NovaSeq (Illumina, San Diego, CA, EUA) como leituras pareadas de 150 pb. Os dados de sequenciamento foram alinhados ao genoma humano de referência GRCh37/hg19 usando BWA-MEM e processados para identificação de variantes pelo GATK v.3^{7,8}. As variantes foram então anotadas pelo Ensembl Variant Effect Predictor (VEP) e filtradas e classificadas pelo EVIDENCE⁹, seguindo as diretrizes do Colégio Americano de Genética Médica e Genômica (ACMG)⁹. A lista de variantes filtrada e classificada identificou uma variante heterozigótica em NM_001128.6(*AP1G1*):c.44G>A, p. (Arg15Gln) no paciente. Mãe, pai e irmã não apresentaram essa variante.

DISCUSSÃO

Investigamos, por meio de sequenciamento do exoma, um indivíduo do sexo masculino diagnosticado, inicialmente, como pertencente ao transtorno do espectro autista com deficiência intelectual moderada. A análise do exoma mostrou uma variante patogênica heterozigótica (p.Arg15Gln) no gene *AP1G1* *de novo*. Essa variante foi relatada com o mesmo status heterozigoto *de novo* em um paciente alemão em um estudo que atribuiu a designação de síndrome de Usmani-Riazuddin autossômica dominante (OMIM 619467) a indivíduos que apresentavam variantes patogênicas no gene *AP1G1*³.

A maior parte das pesquisas sobre a função do complexo AP-1 foi realizada por meio de métodos de knockout e knockdown. No entanto, dados recentes de modelos animais e pacientes humanos demonstram que variantes pontuais, mesmo em subunidades AP1 onipresentes, podem causar várias doenças chamadas adaptinopatias. No dia 3,5 pós-fertilização, camundongos com variante nula na subunidade γ 1 do AP1 morrem, enquanto camundongos heterozigotos apresentam menor taxa de crescimento exclusivamente durante a amamentação e comprometimento do desenvolvimento de células T1. Além disso, Usmani et al (2021)³ avaliaram possíveis interações deletérias entre AP1 γ 1 WT e proteínas portadoras de variantes de novo, incluindo a p.Arg15Gln, por meio de análise de superexpressão *ex vivo*. Eles também utilizaram um modelo de peixe-zebra para obter mais informações sobre o mecanismo patogênico das variantes. Com esses resultados, podemos afirmar que a variante p.Arg15Gln em heterozigose no gene *AP1G1*

é responsável pelo fenótipo apresentado pelo paciente relatado aqui.

Manifestações clínicas de distúrbios do neurodesenvolvimento podem ser vistas em indivíduos de famílias com variantes do gene *AP1G1*, as quais podem ser leves a graves. As características clínicas incluem epilepsia, atraso no desenvolvimento, atraso na fala, hiperatividade e comportamento agressivo, conforme mostrado na Tabela 1. Um segundo relato sobre a síndrome de Usmani-Riazzudin⁴ revelou uma nova variante no gene *AP1G1*, c.1969C>G (p.Leu657Val). Essa variante expandiu o fenótipo à medida que relataram mais achados clínicos, incluindo características dismórficas (sinofris, estrabismo convergente, hipotelorismo, fissuras palpebrais inclinadas para cima, ponta nasal larga, vermelhão do lábio superior e inferior espesso), dentes anormais, massa muscular levemente subdesenvolvida, braquidactilia leve, sulcos palmares profundos e clinodactilia nas mãos⁴. Além disso, esse caso é de herança heterozigótica, como na maioria dos pacientes descritos, seguindo um modelo dominante. Entre as 13 famílias relatadas até o momento, apenas duas apresentaram herança homozigótica. Em ambos os casos, os pais dos afetados eram consanguíneos, sugerindo um modelo de herança recessiva. Em transtornos do neurodesenvolvimento, a interpretação de variantes segue principalmente o princípio da penetrância completa, onde casos esporádicos são tipicamente associados a variantes *de novo*¹¹. Com exceção dessas duas famílias, todos os outros casos envolvem variantes *de novo*. É possível identificar um modelo de herança recessiva quando há uma variante bialélica herdada de ambos os pais, enquanto um modelo de herança dominante pode ser reconhecido quando as variantes que causam o fenótipo são *de novo*.

Analisar os fenótipos descritos nos relatos anteriores e no presente caso nos permite apontar a possibilidade de um desenho fenotípico da síndrome, como sugerido em um estudo recente⁴. Como podemos ver pela Tabela 1, 100% dos pacientes apresentaram deficiência

intelectual, atraso no desenvolvimento, atraso na fala, problemas comportamentais e hipotonia, além de outras características clínicas frequentes, como defeitos nos membros (83%), características faciais (66%) e anormalidades ósseas/musculares (58%). Epilepsia foi encontrada em 38% dos casos. Com base nessas informações, é possível afirmar que o fenótipo da síndrome é marcado por deficiência intelectual, atraso no desenvolvimento, atraso na fala, problemas comportamentais e hipotonia, seguidos por defeitos nos membros, dismorfologia facial e espasticidade.

Até o presente momento, foram publicados três estudos relatando 13 famílias com variantes no gene *AP1G1*, sendo duas variantes missense homozigotas bialélicas (c.737C>A [p.Pro246His] e c.1105A>G [p.Met369Val]); nove variantes heterozigotas de novo, incluindo seis missense (c.44G>A [p.Arg15Gln], c.103C>T [p.Arg35Trp], c.104G>A [p.Arg35Gln], c.747G>T [p.Gln249His], c.2459C>G [p.Pro820Arg]) e c.1969C>G [p.Leu657Val]), duas frameshift (c.229delC [p.Gln77Lys*11] e c.399_400del [p.Glu133Aspfs*37]), uma variante intrônica (c.9282A>C [p.?) e uma deleção intersticial de 209 kb em 16q22.2 abrangendo o gene *AP1G1*^{3,4,10} (Figura 1A). Os dados apresentados na Tabela 1 indicam que não há correlação entre variante e fenótipo (Figura 1B). As variantes no gene *AP1G1* estão distribuídas em todos os 22 exons codificadores e embora existam três variantes no exon 3, ele não é um hotspot claro. Nosso caso representa a 14ª família, adicionando mais um caso à literatura, contribuindo para a disseminação da informação de que o gene *AP1G1* está de fato associado ao transtorno do neurodesenvolvimento e está presente em diferentes populações. Portanto, a identificação da variante neste paciente brasileiro foi importante para definir o diagnóstico e revisar as características clínicas que contribuem para o delineamento clínico da condição. Até onde sabemos, este é o primeiro caso brasileiro e o quarto relato mostrando uma variante patogênica em *AP1G1* associada à raríssima síndrome de Usmani-Riazzudin.

Tabela 1. Características clínicas dos indivíduos identificados com variantes no gene *AP1G1*

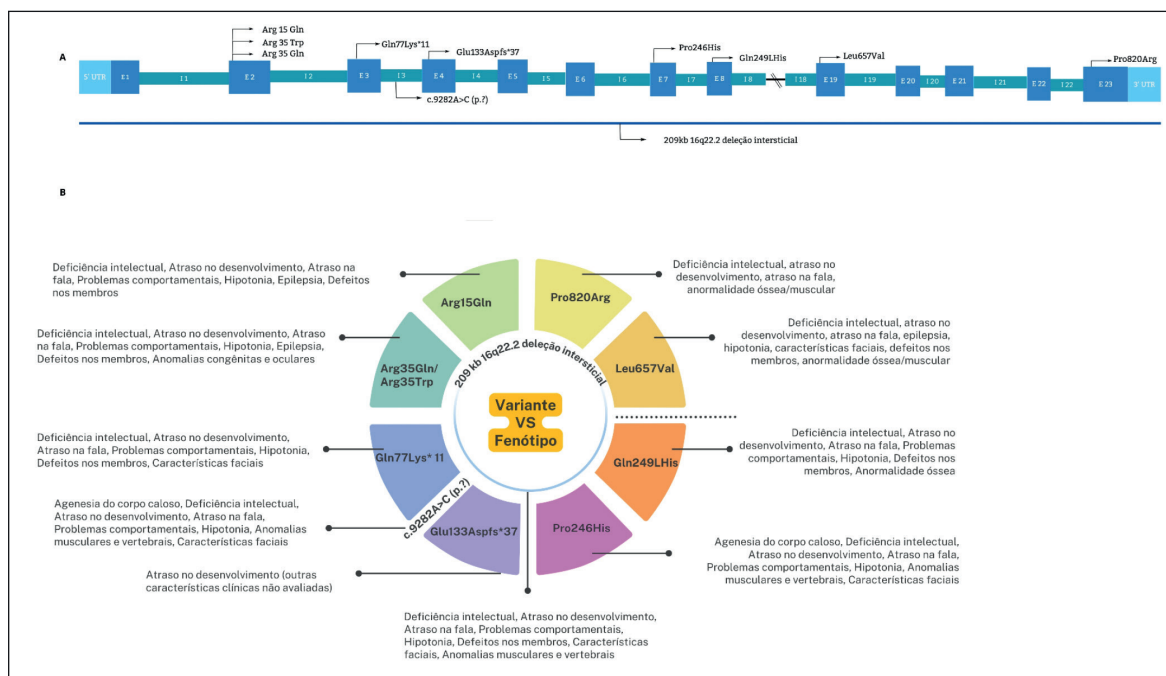
Família	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	13	14
Autor	Usmani et al., 2021	Gnazzo et al., 2024	Bowman et al, 2024	Presente caso									
Origem	Italia	Paquistão	Alemanha	Polonia	USA	Holanda	Holanda	USA	USA	Holanda	Italia	Inglaterra	Brasil
Gênero	F	M	F	F	M	F	M	F	M	M	M	M	M
Variante	c.737C>A (p.Pro246His) homozigoto	c.1105A>G (p.Met369Val) homozigoto	c.44G>A (p.Arg15Gln) de novo heterozigoto	c.103C>T (p.Arg35Trp) de novo heterozigoto	c.103C>T (p.Arg35Trp) de novo heterozigoto	c.104G>A (p.Arg35Gln) de novo heterozigoto	c.299delC (p.Gln77Lys*11) de novo heterozigoto	c..399_400del (p.Glu133Aspfs*) de novo heterozigoto	c.747G>T (p.Gln249His) de novo heterozigoto	c.9282A>C (p.?) de novo heterozigoto	c.1969C>G (p.Leu657Val) de novo heterozigoto	209 kb 16q22.2 deleção intersticial de novo heterozigoto	c.44G>A (p.Arg15Gln) de novo heterozigoto
Anomalias congênitas	agenesia de corpo caloso	N	N	N	N	perda auditiva	N	N/A	N	NA	perda auditiva	N	N
Deficiência intelectual	S	S	S	S	S	S	S	NA	S	S	S	S	S

Variante no gene AP1G1 associada a características fenotípicas da síndrome de Usmani-Riazuddin: primeiro relato de caso brasileiro

Atraso no desenvolvimento	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Atraso de fala	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Problemas comportamentais	agressividade	NA	agressividade, hiperatividade	agressividade, hiperatividade	TEA, comportamento autoestimulatório e autole-sivo	depressão, ansiedade, comportamento compulsivo	TEA, agressividade	NA	TEA, agressividade, impulsividade	agressividade	S não especificado	S TDAH	TEA, agressividade
Dismorfologia facial	orelhas de implantação baixa, rotacionadas posteriormente, hipertelorismo, epicanto	cristas supraorbitais proeminentes	N	N	filtro longo, fissuras palpebrais inclinadas para cima,	N	protuberância frontal, testa proeminente, marca auricular na orelha direita	NA	N	turricefalia	sinófre, hipertelorismo, fissuras palpebrais inclinadas para cima, ponta nasal larga, lábio superior e inferior espessos	pregas epicanáticas, boca larga, plagiocefalia	N
Anomalias oculares	N	conjuntivas hiperêmicas	N	N	Estrabismo	estrabismo, anisometropia, ambliopia	N	N	NA	N	Estrabismo	N	Estrabismo
Hipotonia	S	S	S	S	S	S	S	NA	S	S	S	S	S
Epilepsia	N	S	S	S	S	convulsão febril única	N	N	NA	S	N	N	N
Anormalidades ósseas/musculares	Espasticidade	pectus excavatum Espasticidade	N	Espasticidade	N	N	N	NA	pectus excavatum	pectus carinatum	massa muscular levemente subdesenvolvida	Espasticidade	N
Anomalias vertebrais	escoliose lombar	N	hiperlordose lombar	N	N	NA	N	NA	N	cifose torácica	N	N	N
Defeitos nos membros	N	frouxidão articular	dedos curtos	N	clinodactilia leve do 5º dedo, pés chatos	dedos bem espaçados	pés e mãos pequenos	NA	dedos longos das mãos e dos pés	extremidades longas	braquidactilia leve, clinodactilia do 5º dedo, pés chatos	clino-dactilia bilateral	clino-dactilia bilateral do quinto dedo

S = sim, N = não, NA = não avaliado, F = feminino, M = masculino, TEA = Transtorno do Espectro Autista, TDAH = Transtorno do Deficit de Atenção e Hiperatividade.

Figura 1. A – Visão esquemática do gene AP1G1 mostrando as variantes encontradas em pacientes com fenótipo da síndrome de Usmani-Riazuddin (E = exon, I = intron). B – Correlação entre as variantes e o fenótipo observado nos pacientes.



Referencias

1. Mignani L, Facchinello N, Varinelli M, Massardi E, Tiso N, Ravelli C, Mitola S, Schu P, Monti E, Finazzi D, Borsani G, Zizioli D. Deficiency of AP1 Complex *Ap1g1* in Zebrafish Model Led to Perturbation of Neurodevelopment, Female and Male Fertility; New Insight to Understand Adaptinopathies. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 12;24(8):7108. doi: 10.3390/ijms24087108.
2. Boehm M, Bonifacino JS. Genetic analyses of adaptin function from yeast to mammals. *Gene.* 2002 Mar 20;286(2):175-86. doi: 10.1016/s0378-1119(02)00422-5.
3. Usmani MA, Ahmed ZM, Magini P, Pienkowski VM, Rasmussen KJ, Hernan R, Rasheed F, Hussain M, Shahzad M, Lanpher BC, Niu Z, Lim FY, Pippucci T, Ploski R, Kraus V, Matuszewska K, Palombo F, Kianmahd J; UCLA Clinical Genomics Center; Martinez-Agosto JA, Lee H, Colao E, Motazacker MM, Brigatti KW, Puffenberger EG, Riazuddin SA, Gonzaga-Jauregui C, Chung WK, Wagner M, Schultz MJ, Seri M, Kievit AJA, Perrotti N, Wassink-Ruiter JSK, van Bokhoven H, Riazuddin S, Riazuddin S. De novo and bi-allelic variants in AP1G1 cause neurodevelopmental disorder with developmental delay, intellectual disability, and epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2021 Jul 1;108(7):1330-1341. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.05.007.
4. Gnazzo M, Pascolini G, Parlapiano G, Petrizzelli F, Perrino D, Porco L, Bartuli A, Novelli A, Baban A. Usmani-Riazuddin syndrome can have a recognizable phenotype: Report of a novel AP1G1 variant. *Clin Genet.* 2024 Jul;106(1):109-113. doi: 10.1111/cge.14531.
5. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord.* 1994 Oct;24(5):659-85. doi: 10.1007/BF02172145.
6. Seo GH, Kim T, Choi IH, Park JY, Lee J, Kim S, Won DG, Oh A, Lee Y, Choi J, Lee H, Kang HG, Cho HY, Cho MH, Kim YJ, Yoon YH, Eun BL, Desnick RJ, Keum C, Lee BH. Diagnostic yield and clinical utility of whole exome sequencing using an automated variant prioritization system, EVIDENCE. *Clin Genet.* 2020 Dec;98(6):562-570. doi: 10.1111/cge.13848..
7. Van der Auwera GA, Carneiro MO, Hartl C, Poplin R, Del Angel G, Levy-Moonshine A, Jordan T, Shakir K, Roazen D, Thibault J, Banks E, Garimella KV, Altshuler D, Gabriel S, DePristo MA. From FastQ data to high confidence variant calls: the Genome Analysis Toolkit best practices pipeline. *Curr Protoc Bioinformatics.* 2013;43(1110):11.10.1-11.10.33. doi: 10.1002/0471250953.bi1110s43.
8. Li H, Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics.* 2009 Jul 15;25(14):1754-60. doi: 10.1093/bioinformatics/btp324.
9. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehml HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. 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. *Genet Med.* 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
10. Bowman P, Grimes H, Dallosso AR, Berry I, Mullin S, Rankin J, Low KJ. Whole genome sequencing for copy number variant detection to improve diagnosis and management of rare diseases. *Dev Med Child Neurol.* 2025 Jan;67(1):126-131. doi: 10.1111/dmcn.15985.
11. Mir YR, Kuchay RAH. Advances in identification of genes involved in autosomal recessive intellectual disability: a brief review. *J Med Genet.* 2019 Sep;56(9):567-573. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105821.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao paciente e sua família pela participação neste estudo.

Sub: 10/06/2025

Aceite: 12/08/2025