


## DEFICIÊNCIA DE PAICS: SCOPING REVIEW DOS CASOS HUMANOS PUBLICADOS E DAS CORRELAÇÕES GENÓTIPO-FENÓTIPO

PAICS deficiency: a scoping review of published human cases and genotype-phenotype correlations

 [10.5281/ZENODO.19672057](https://doi.org/10.5281/ZENODO.19672057) - PUBLICADO ORIGINALMENTE EM [JCSI.UFRDJ.COM](http://JCSI.UFRDJ.COM)

Bruna Freitas Vinagre<sup>1</sup>

Correspondente: [brunafvinagre@gmail.com](mailto:brunafvinagre@gmail.com)

<sup>1</sup> Curso de Medicina, Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA), Belém, Pará, Brasil.

### RESUMO

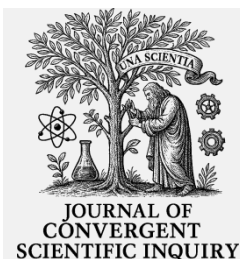
**Objetivo:** mapear os casos humanos publicados de deficiência de PAICS e sintetizar as correlações genótipo-fenótipo, bioquímicas e prognósticas. **Método:** revisão de escopo orientada por PRISMA-ScR e pela metodologia do JBI, com busca estruturada na literatura biomédica e rastreamento de referências até janeiro de 2026, incluindo relatos humanos com confirmação molecular. **Resultados:** foram identificados três artigos clínicos, correspondendo a cinco pacientes confirmados e um caso provável não confirmado, com dois eixos fenotípicos principais: forma polimalformativa neonatal e forma neurodegenerativa de início tardio. A variante recorrente p.Lys53Arg exibiu expressividade marcadamente variável. **Conclusão:** a deficiência de PAICS combina heterogeneidade clínica extrema, biomarcadores metabólicos potencialmente específicos e valor prognóstico limitado do genótipo isolado.

**Palavras-chave:** PAICS. Purinas. Erro inato do metabolismo. Revisão de escopo. Correlação genótipo-fenótipo.

### ABSTRACT

**Objective:** to map the published human cases of PAICS deficiency and synthesize genotype-phenotype, biochemical, and prognostic correlations. **Method:** a scoping review guided by PRISMA-ScR and JBI methodology, based on a structured search of the biomedical literature and reference tracking up to January 2026, including human reports with molecular confirmation. **Results:** three clinical articles were identified, totaling five confirmed patients and one probable but unconfirmed case, with two major phenotypic axes: a neonatal polymalformative form and a later-onset neurodegenerative form. The recurrent p.Lys53Arg variant showed marked variable expressivity. **Conclusion:** PAICS deficiency combines extreme clinical heterogeneity, potentially specific metabolic biomarkers, and limited prognostic value of genotype alone.

**Keywords:** PAICS. Purines. Inborn error of metabolism. Scoping review. Genotype-phenotype correlation.



© **Acesso Aberto.** Este artigo está licenciado sob a **Licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0)**, que permite uso, compartilhamento, distribuição e reprodução em qualquer meio ou formato, exclusivamente para fins não comerciais, desde que: (1) os autores originais e a fonte sejam devidamente creditados; (2) seja fornecido o link para a licença Creative Commons; e (3) seja indicado se alterações foram realizadas no material licenciado. Não é permitido compartilhar material adaptado derivado deste artigo ou de partes dele. As imagens e demais materiais de terceiros incluídos neste artigo estão cobertos pela mesma licença CC BY-NC-ND 4.0, salvo indicação contrária na linha de crédito do respectivo material. Caso o material não esteja coberto por esta licença ou o uso pretendido não seja permitido por disposição legal ou exceda o uso autorizado, a permissão deverá ser obtida diretamente junto ao titular dos direitos autorais. Para visualizar uma cópia desta licença, acesse: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.pt>

## INTRODUÇÃO

A síntese de novo de purinas sustenta a produção de nucleotídeos indispensáveis à replicação de ácidos nucleicos, ao metabolismo energético e à sinalização celular. Nesse contexto, a PAICS é uma enzima bifuncional envolvida em duas etapas consecutivas da via, de modo que sua deficiência compromete não apenas o fluxo metabólico global, mas também a organização funcional da maquinaria biossintética intracelular (DEWULF; MARIE; NASSOGNE, 2022; LI et al., 2007; ŠKERLOVÁ et al., 2020).

Entre os erros inatos da síntese de novo de purinas, a deficiência de PAICS ocupa posição singular por reunir raridade extrema e ampla variabilidade fenotípica. Até abril de 2026, a literatura disponível descreve apenas três relatos clínicos, totalizando cinco pacientes com confirmação molecular e um sexto caso apenas provável, sem confirmação genética definitiva (PELET et al., 2019; WENG et al., 2025; BOUSSION et al., 2025).

O primeiro relato, publicado por Pelet et al. (2019), descreveu dois irmãos das Ilhas Faroé com múltiplas malformações congênitas e morte neonatal precoce, ambos homocigotos para a variante p.Lys53Arg. Posteriormente, Weng et al. (2025) ampliaram o espectro clínico ao descrever dois irmãos com heterocigose composta para p.Ser179Pro e p.Arg403Ter, cujo quadro foi dominado por atrofia cerebral progressiva, encefalopatia epiléptica, retardo psicomotor e retinopatia. No mesmo ano, BouSSION et al. (2025) relataram um menino de 7 anos, também homocigoto para p.Lys53Arg, com síndrome polimalformativa, porém com desenvolvimento neurológico preservado.

Esse contraste desloca o foco analítico do simples inventário de variantes para a interpretação de mecanismos. Se variantes distintas podem convergir para deficiência funcional grave, mas em janelas temporais e órgãos-alvo diferentes, e se a mesma variante pode associar-se tanto a óbito neonatal quanto a sobrevida prolongada com neurodesenvolvimento normal, então o genótipo isolado não basta para prever desfecho clínico (PELET et al., 2019; WENG et al., 2025; BOUSSION et al., 2025).

A dificuldade diagnóstica também parece decorrer de limitações de reconhecimento laboratorial. Há evidências de que Alr e CAI, metabólitos relacionados ao bloqueio da PAICS, podem estar aumentados em plasma e urina, mas permanecer indetectáveis em fibroblastos cutâneos, o que confere relevância a estratégias metabólicas dirigidas e à análise por LC-MS/MS. Paralelamente, a deficiência de PAICS associa-se a alterações da formação do purinossomo, sugerindo que o defeito é simultaneamente metabólico e organizacional (WENG et al., 2025; KRIJT et al., 2019; HE et al., 2022).

Diante desse cenário, esta revisão de escopo tem como objetivo mapear os casos humanos publicados de deficiência de PAICS, sintetizar os achados clínicos, bioquímicos e funcionais disponíveis e discutir criticamente o estado atual das correlações genótipo-fenótipo.

## METODOLOGIA

Trata-se de revisão de escopo elaborada segundo os princípios do PRISMA-ScR e da orientação metodológica do Joanna Briggs Institute para mapeamento de evidências em campos raros, heterogêneos e ainda pouco consolidados (TRICCO et al., 2018; PETERS et al., 2020).

A questão de revisão foi assim definida: *como se distribuem os casos humanos publicados de deficiência de PAICS e quais correlações entre variante, fenótipo, achados bioquímicos, estudos funcionais e desfecho clínico podem ser*

*extraídas do conjunto atualmente disponível?* Adotou-se a estrutura PCC, em que a população correspondeu a indivíduos humanos com deficiência de PAICS; o conceito, às manifestações clínicas, variantes patogênicas, biomarcadores, estudos funcionais e prognóstico; e o contexto, à literatura biomédica publicada até abril de 2026 (TRICCO et al., 2018; PETERS et al., 2020).

Foram incluídos relatos ou séries de casos humanos com confirmação molecular de variantes bialélicas em PAICS. Estudos estruturais, bioquímicos e revisões narrativas não integraram o corpus clínico principal, mas foram utilizados como literatura de apoio para interpretação mecanística, desde que diretamente pertinentes à função da PAICS, à formação do purinossomo ou ao diagnóstico metabólico. Foram excluídos estudos sem dados clínicos humanos originais, modelos exclusivamente experimentais e publicações cujo foco estivesse restrito à oncologia sem interface com a deficiência hereditária de PAICS.

A extração de dados contemplou ano de publicação, número de pacientes, variantes identificadas, manifestações clínicas centrais, biomarcadores, resultados funcionais, sobrevida e inferências prognósticas. Em consonância com a natureza exploratória da revisão de escopo e com a escassez extrema de casos, a síntese foi descritiva e interpretativa, sem avaliação formal de risco de viés (TRICCO et al., 2018; PETERS et al., 2020).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O corpus final compreendeu três publicações clínicas. Em conjunto, esses estudos descrevem cinco pacientes com confirmação molecular e um caso adicional provável, sem confirmação genética. Esse total reduzido impõe uma consequência metodológica imediata: qualquer padrão observado tem relevância biológica potencial, mas baixa robustez inferencial, o que exige cautela na extrapolação prognóstica e fisiopatológica (PELET et al., 2019; WENG et al., 2025; BOUSSION et al., 2025).

No relato inaugural, Pelet et al. (2019) descreveram dois irmãos com múltiplas malformações congênitas e morte neonatal precoce, ambos portadores da variante homocigótica c.158A>G, p.Lys53Arg. O estudo demonstrou redução da atividade enzimática para cerca de 10% nos fibroblastos dos pacientes e aproximadamente 25% na proteína recombinante, além de prejuízo na formação de purinossomos. Os autores também mostraram efeito citotóxico do Alr em diferentes linhagens celulares, reforçando a hipótese de que a patogênese não decorre apenas da deficiência de produto final, mas também do acúmulo de intermediários potencialmente tóxicos (PELET et al., 2019; SOUCKOVA et al., 2022).

A segunda família alterou substancialmente a compreensão do espectro fenotípico. Weng et al. (2025) relataram dois irmãos nascidos a termo, após gestação e parto sem intercorrências, que desenvolveram posteriormente atrofia cerebral progressiva, encefalopatia epiléptica, retardo psicomotor e retinopatia. As variantes p.Ser179Pro e p.Arg403Ter afetavam, respectivamente, o sítio catalítico do domínio SAICARs e a interface de oligomerização. Em fibroblastos cutâneos, observou-se ausência de proteína PAICS e de atividade enzimática detectável. No plano metabólico, Alr e CAI estavam elevados em plasma e urina, embora não fossem detectáveis em fibroblastos, o que redefine a hierarquia diagnóstica das amostras biológicas (WENG et al., 2025; KRIJT et al., 2019).

O terceiro relato introduziu o achado mais desafiador para a correlação genótipo-fenótipo. BouSSION et al. (2025)

identificaram um menino de 7 anos, homocigoto para a mesma variante p.Lys53Arg descrita por Pelet et al. (2019), com síndrome polimalformativa, porém com desenvolvimento neurológico normal. O caso expandiu o fenótipo previamente reconhecido ao incluir cardiopatia congênita, além de reafirmar a recorrência de alterações esqueléticas e esofágicas. Também foi descrita recorrência provável em um irmão, detectada no período antenatal, sem confirmação molecular.

Tomados em conjunto, os relatos delineiam dois eixos fenotípicos principais. O primeiro é polimalformativo, com predomínio de defeitos congênitos e apresentação antenatal ou neonatal. O segundo é neurológico progressivo, com nascimento aparentemente normal e deterioração cerebral subsequente. O ponto central é que esses eixos não se distribuem de forma linear segundo a intensidade aparente da perda funcional, pois a ausência de proteína detectável não implicou letalidade neonatal, enquanto uma variante com atividade residual esteve associada a óbito precoce em outra família (PELET et al., 2019; WENG et al., 2025; BOUSSION et al., 2025).

Do ponto de vista estrutural, esse paradoxo é compatível com o conhecimento acumulado sobre a PAICS. A enzima humana apresenta organização octamérica, e cada sítio ativo de carboxilase depende da contribuição de três domínios AIRC distintos, tornando a arquitetura quaternária essencial para a função. Estudos estruturais e cinéticos posteriores demonstraram o acoplamento espacial entre os domínios AIRC e SAICARs e sustentaram a hipótese de canalização do intermediário CAIR entre os sítios catalíticos. Assim, variantes que afetam o sítio catalítico, a interface de oligomerização ou a estabilidade proteica podem gerar defeitos qualitativamente distintos, ainda que todos reduzam o fluxo global da via (LI et al., 2007; ŠKERLOVÁ et al., 2020; SHON et al., 2022).

Essa base mecanística permite compreender melhor as variantes já descritas. A p.Lys53Arg afeta o sítio catalítico AIRC e preserva atividade residual mensurável, mas compromete a montagem funcional do purinossomo. Em contraste, a combinação p.Ser179Pro/p.Arg403Ter associa dano ao sítio SAICARs e perturbação da oligomerização, resultando em ausência de proteína detectável e em alterações da organização de outras proteínas da síntese de novo de purinas. O mecanismo provável, portanto, é composto: redução da síntese de purinas, perda de canalização metabólica e desorganização do complexo multienzimático (PELET et al., 2019; WENG et al., 2025; HE et al., 2022).

No plano diagnóstico, a principal implicação prática é que a suspeita de deficiência de PAICS deve ser simultaneamente genética e metabólica. A literatura sustenta o valor de Alr e CAIR como biomarcadores-alvo em plasma e urina, preferencialmente quantificados por LC-MS/MS, sobretudo em pacientes com neurodesenvolvimento anormal de etiologia não esclarecida ou com síndromes polimalformativas sem diagnóstico conclusivo. A negatividade em fibroblastos, por sua vez, não exclui a doença e não deve ser interpretada como critério de descarte (WENG et al., 2025; KRIJT et al., 2019; DEWULF; MARIE; NASSOGNE, 2022).

No plano prognóstico, a evidência disponível permite uma afirmação sólida e uma hipótese plausível. A afirmação sólida é que o genótipo isolado tem poder preditivo limitado, especialmente diante da expressividade variável observada com a p.Lys53Arg. A hipótese plausível é que modificadores do metabolismo de purinas, da via de salvamento, da disponibilidade de substratos e da organização tecidual do purinossomo influenciem a gravidade e o órgão-alvo predominante. Essa hipótese é biologicamente coerente, mas

ainda carece de demonstração em séries humanas mais amplas (PELET et al., 2019; WENG et al., 2025; BOUSSION et al., 2025; HE et al., 2022).

A literatura disponível também revela limites evidentes. Todos os dados clínicos derivam de relatos de caso ou de pequena série familiar; não há história natural padronizada, comparação sistemática entre tecidos para biomarcadores nem estudos clínicos de intervenção específica. O estado atual do conhecimento é, portanto, mecanisticamente sugestivo, mas clinicamente subamostrado. Em doenças ultrarraras, isso implica a necessidade de registro internacional de casos, fenotipagem longitudinal e integração entre genômica, metabolômica e estudos funcionais (PELET et al., 2019; WENG et al., 2025; BOUSSION et al., 2025; PETERS et al., 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A deficiência de PAICS permanece como doença ultrarrara, mas já suficientemente delineada para afastar três simplificações inadequadas: não se restringe a uma síndrome malformativa neonatal, não se limita a uma encefalopatia progressiva e não permite prognóstico confiável com base exclusiva no genótipo. O conjunto disponível sustenta um espectro clínico heterogêneo, no qual coexistem formas polimalformativas e formas neurológicas tardias, atravessadas por expressividade variável mesmo sob a mesma variante recorrente.

Do ponto de vista clínico, a combinação entre sequenciamento genético e perfil metabólico dirigido em plasma e urina representa a estratégia diagnóstica mais racional. Do ponto de vista científico, a variabilidade observada sugere a existência de modificadores biológicos ainda não identificados. Até que esses determinantes sejam melhor esclarecidos, a interpretação de novos casos deve integrar variante, fenótipo estrutural, biomarcadores, estudo funcional e evolução clínica, evitando extrapolações excessivas a partir do genótipo isolado.

### FINANCIAMENTO

O presente estudo não recebeu auxílio financeiro específico de agências de fomento dos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

### DISPONIBILIDADE DE DADOS

Não foram gerados ou analisados conjuntos de dados originais neste estudo, por se tratar de uma revisão da literatura.

### APROVAÇÃO ÉTICA E CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO

Não se aplica.

### CONSENTIMENTO PARA PUBLICAÇÃO

Não se aplica.

### CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

### DECLARAÇÃO SOBRE O USO DE FERRAMENTAS DE IA

Os autores utilizaram modelos de linguagem baseados em inteligência artificial apenas para refinar a linguagem e melhorar a clareza do texto. Todo o conteúdo foi revisado e aprovado pelos autores, que assumem total responsabilidade pela versão final do manuscrito.

RECEBIDO: 13 de janeiro de 2026

ACEITO: 01 de abril de 2026

PUBLICADO ONLINE: 18 de abril de 2026

### REFERÊNCIAS

- BOUSSION, S.; AUMAR, M.; HUTT, A. et al. Identification of the third patient with PAICS deficiency harbouring the p.(Lys53Arg) recurrent variant, extending the phenotype diversity. *Clinical Genetics*, [S. l.], v. 107, n. 5, p. 564-569, 2025. Disponível em: [https://doi.org/10.1111/cge.14681]. Acesso em: 12 jan. 2026.
- DEWULF, J. P.; MARIE, S.; NASSOGNE, M.-C. Disorders of purine biosynthesis metabolism. *Molecular Genetics and Metabolism*, [S. l.], v. 136, n. 3, p. 190-198, 2022. Disponível em:

- [<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.12.016>]. Acesso em: 12 jan. 2026.
- HE, J.; ZOU, L.-N.; PAREEK, V.; BENKOVIC, S. J. Multienzyme interactions of the de novo purine biosynthetic protein PAICS facilitate purinosome formation and metabolic channeling. *Journal of Biological Chemistry*, [S. l.], v. 298, n. 5, p. 101853, 2022. Disponível em: [<https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101853>]. Acesso em: 12 jan. 2026.
- KRIJT, M.; SOUCKOVA, O.; BARESOVA, V.; SKOPOVA, V.; ZIKANNOVA, M. Metabolic tools for identification of new mutations of enzymes engaged in purine synthesis leading to neurological impairment. *Folia Biologica*, [S. l.], v. 65, n. 3, p. 152-157, 2019. Disponível em: [<https://doi.org/10.14712/fb2019065030152>]. Acesso em: 12 jan. 2026.
- LI, S. X.; TONG, Y. P.; XIE, X. C. et al. Octameric structure of the human bifunctional enzyme PAICS in purine biosynthesis. *Journal of Molecular Biology*, [S. l.], v. 366, n. 5, p. 1603-1614, 2007. Disponível em: [<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2006.12.027>]. Acesso em: 12 jan. 2026.
- PELET, A.; SKOPOVA, V.; STEUERWALD, U. et al. PAICS deficiency, a new defect of de novo purine synthesis resulting in multiple congenital anomalies and fatal outcome. *Human Molecular Genetics*, [S. l.], v. 28, n. 22, p. 3805-3814, 2019. Disponível em: [<https://doi.org/10.1093/hmg/ddz237>]. Acesso em: 12 jan. 2026.
- PETERS, M. D. J.; MARNIE, C.; TRICCO, A. C. et al. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBI Evidence Synthesis*, [S. l.], v. 18, n. 10, p. 2119-2126, 2020. Disponível em: [<https://doi.org/10.11124/JBIES-20-00167>]. Acesso em: 12 jan. 2026.
- SHON, H.; MATVEEVA, E. A.; JULL, E. C. et al. Evidence supporting substrate channeling between domains of human PAICS: a time-course analysis of <sup>13</sup>C-bicarbonate incorporation. *Biochemistry*, [S. l.], v. 61, n. 7, p. 575-582, 2022. Disponível em: [<https://doi.org/10.1021/acs.biochem.1c00803>]. Acesso em: 12 jan. 2026.
- SOUCKOVA, O.; SKOPOVA, V.; BARESOVA, V. et al. Metabolites of de novo purine synthesis: metabolic regulators and cytotoxic compounds. *Metabolites*, [S. l.], v. 12, n. 12, p. 1210, 2022. Disponível em: [<https://doi.org/10.3390/metabo12121210>]. Acesso em: 12 jan. 2026.
- ŠKERLOVÁ, J.; UNTERLASS, J.; GÖTTMANN, M. et al. Crystal structures of human PAICS reveal substrate and product binding of an emerging cancer target. *Journal of Biological Chemistry*, [S. l.], v. 295, n. 33, p. 11656-11668, 2020. Disponível em: [<https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.013695>]. Acesso em: 12 jan. 2026.
- TRICCO, A. C.; LILLIE, E.; ZARIN, W. et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Annals of Internal Medicine*, [S. l.], v. 169, n. 7, p. 467-473, 2018. Disponível em: [<https://doi.org/10.7326/M18-0850>]. Acesso em: 12 jan. 2026.
- WENG, W.-C.; SKOPOVA, V.; BARESOVA, V. et al. Expanding clinical spectrum of PAICS deficiency: comprehensive analysis of two sibling cases. *European Journal of Human Genetics*, [S. l.], v. 33, n. 7, p. 870-877, 2025. Disponível em: [<https://doi.org/10.1038/s41431-024-01752-2>]. Acesso em: 12 jan. 2026.