

Análise Genômica e Funcional Integrada Identifica Variantes em Heterozigose Composta no Gene COL6A3 em Caso de Miopatia de Bethlem

Lorena de Melo Gama¹, Nara Diniz Soares Pessoa¹, Gustavo Barcelos Barra¹, Anderson Coqueiro dos Santos¹, Pedro Góes Mesquita¹, Ilária Cristina Sgardioli¹, Amanda Minafra Reis Lamas¹, Rosenelle de Oliveira Araújo Benício¹, Letícia Rodrigues Brito¹, Gabriela Togawa Meguerditchian¹, Alessandra de Freitas Andrade¹, Graciela Ribeiro Martins¹, Rafael Henriques Jácomo¹, Lidia Freire Abdalla Nery¹

¹Sabin Diagnóstico e Saúde, Brasília, Distrito Federal



INTRODUÇÃO

As condições associadas ao colágeno tipo VI, como a miopatia de Bethlem, compõem um espectro de distúrbios hereditários do tecido conjuntivo e muscular. Caracterizam-se por fraqueza muscular de início insidioso, contraturas articulares, deformidades esqueléticas e fenótipos sobrepostos a outras doenças do colágeno. A variabilidade fenotípica e a apresentação clínica atípica em alguns casos dificultam o diagnóstico apenas com base clínica e de imagem.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 13 anos, foi encaminhado para avaliação com suspeita de Síndrome de Marfan. Dentre os achados clínicos, destacou-se pectus excavatum acentuado, habitus marfanoide, estatura elevada, aracnodactilia, fraqueza muscular e dificuldade para ganhar peso (figura 1). Exame físico revelou hipotrofia muscular, cicatrizes hipertróficas, escoliose, pés planos e envergadura maior que estatura (figura 1). Exames complementares: CK discretamente elevada (216 U/L); espirometria sem alterações; Radiografia de coluna com escoliose torácica (ângulo de Cobb de 22°) e lombar (10°); Eletro-neuromiografia (ENMG) com potenciais motores de baixa amplitude e curta duração, compatíveis com padrão miopático; condução nervosa preservada. Ressonância magnética das coxas não evidenciou alterações musculoesqueléticas. Sequenciamento completo do exoma identificou duas variantes no gene COL6A3:

1. Deleção de 2 pb no éxon 9 (c.3957_3958del), resultando em mudança de quadro de leitura com parada prematura (p.(Ser1320GlnfsTer13)), herdada da mãe;
2. Deleção in frame de 4,2 kb (c.(8464+203)_(8965+11)del) abrangendo os éxons 39 e 40, herdada do pai.

A deleção foi confirmada por qPCR (fig. 2 b) e sua consequência funcional avaliada por RT-PCR (fig. 2 c), evidenciando deleção de 167 aminoácidos com inserção de uma isoleucina (p.(Ser2822_Val2989delinslle)) (figura 1). O irmão, portador apenas da segunda variante, é assintomático. A mãe apresenta alterações discretas na ENMG, sem sintomas clínicos. O pai e o irmão são assintomáticos.

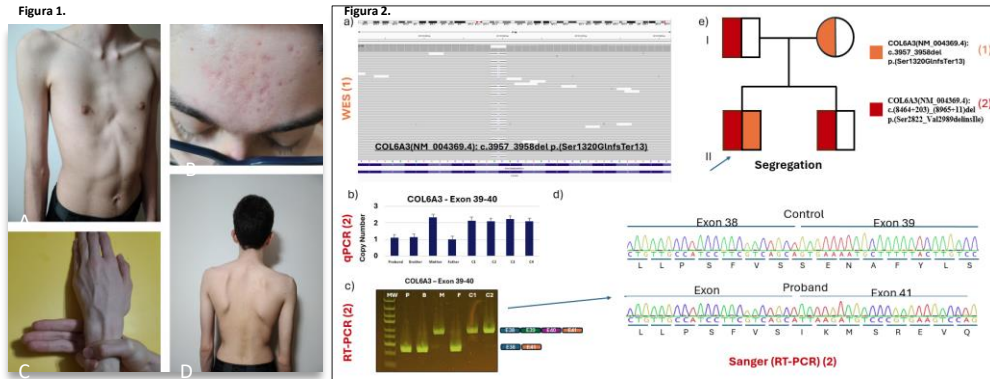


Fig. 1: (a) Imagem do IGV com a deleção de dois pares de bases (c.3957_3958del) no éxon 9, que causa uma parada prematura na tradução da proteína. (b) Análise por qPCR: Deleção que abrange os éxons 39 e 40, mostrando que o paciente, seu pai e irmão possuem essa variante, comparados com a mãe e controles. (c e d) Análise por RT-PCR: As bandas no gel indicam a expressão dos éxons 38, 39, 40 e 41, mostrando a deleção dos éxons 39 e 40 no paciente (P), seu irmão (B) e seu pai (F). (e) Heredograma da família, mostrando que apenas o probando apresenta as duas variantes.

DISCUSSÃO E COMENTÁRIOS FINAIS

O objetivo do trabalho foi relatar um caso com fenótipo sugestivo de síndrome do tecido conjuntivo inicialmente atribuído à síndrome de Marfan, mas cujo diagnóstico final foi de miopatia de Bethlem após investigação molecular. A identificação de variantes compostas em COL6A3, com perda de função e efeito estrutural confirmado em RNA, permitiu o diagnóstico. Embora cada variante isolada não resulte em quadro clínico significativo, a combinação de ambas foi suficiente para a manifestação da doença. O caso reforça a importância do uso de ferramentas genômicas avançadas, como WES, qPCR e análise de RNA, na investigação de fenótipos musculoesqueléticos atípicos e na confirmação diagnóstica de doenças raras e aconselhamento genético, mesmo diante de familiares portadores assintomáticos.

REFERÊNCIAS

1. Ullrich, O. Kongenitale, atonisch-sklerotische Muskeldystrophie, ein weiterer typus der hereditären erkrankungen des neuromuskulären systems. Z. F. D. G. Neur. U. Psych. 126, 171–201 (1930). <https://doi.org/10.1007/bf02864097>
2. Bertini E, Pepe G. Collagen type VI and related disorders: Bethlem myopathy and Ullrich scleroatonic muscular dystrophy. Eur J Paediatr Neurol. 2002;6(4):193-8. doi: 10.1053/ejpn.2002.0593. PMID: 12374585.
3. Caria F, Cescon M, Gualandri F, Pichiechio A, Rossi R, Rimessi P, Cotti Piccinelli S, Gallo Cassarino S, Gregorio I, Galvagni A, Ferlini A, Padovani A, Bonaldo P, Filosto M. Autosomal recessive Bethlem myopathy: A clinical, genetic and functional study. Neuromuscul Disord. 2019 Sep;29(9):657-663. doi: 10.1016/j.nmd.2019.07.007. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31471117.