

Odisseia diagnóstica dos casos atípicos: Quando ir além na investigação?

Autores: **Livia Polisseni Cotta Nascimento**; Carolina Fischinger Moura de Souza; Bibiana Mello de Oliveira.

Contato: dralivia.genetica@gmail.com

Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG); Casa dos Raros; Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

INTRODUÇÃO

Manifestações atípicas dificultam o reconhecimento clínico de doenças raras, prolongando a chamada “odisseia diagnóstica”. Avanços tecnológicos diagnósticos aumentaram a taxa de diagnósticos etiológicos, mas também revelaram novos desafios, como achados inconclusivos e sobreposição de fenótipos.

Objetivo: Relatar caso de um paciente com manifestações compatíveis com doença metabólica, variantes de significado incerto (VUS) no gene *ETFB* e uma deleção em *DMD*, ressaltando os desafios da interpretação e validação genética mesmo na ausência de diagnóstico definitivo.

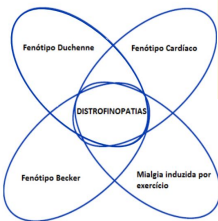
DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente masculino, 4 anos, nascido a termo, sem intercorrências. Apresentava hipoglicemia, elevação de transaminases e triglicerídeos, além de rebaixamento do nível de consciência em infecções. Dada história familiar (tio e primo com DM1, pai pré-diabético), suspeitou-se inicialmente de distúrbio glicêmico. Paineis de erros inatos do metabolismo identificou duas variantes no gene *ETFB* (p.Val181Met/p.Arg233Cys) não descritas na literatura, afetando resíduos moderadamente conservados. Foi avaliado em uso de amido cru, riboflavina e carnitina. Desenvolvimento neuropsicomotor adequado, porém com fadigabilidade. Exame neurológico era normal, com dismorfias faciais. Biópsia hepática sugeria acúmulo de glicogênio; ecografia abdominal era normal. Preditores indicaram possível relevância funcional; com baixa frequência no gnomAD e reportadas como VUS no ClinVar.

Tabela: Exames laboratoriais ao longo do acompanhamento.

Data	Glicemia	TGO	TGP	TG	CPK	Acidose	Outros
17/10/20	10						3 dias
16/12/23	26	170	164				
18/12/23	72						A1C 5,7%
set./2023	32						
08/08/24	27	175	206				sonolência
07/11/24		408	286	217			
05/12/24	103	187	199	217	8.311	não	Lactato 19,1 Amônia 36,73
08/02/25	84	294	311	114	11.773	não	
14/02/25		258	244		10.157	não	Lactato 1,1 Amônia 54
26/03/25	147	108	151		18.000		
14/04/25		396	302	143	22.266	não	

Considerando a gravidade potencial, instituiu-se conduta para Deficiência de Múltiplas Acil-CoA Desidrogenases (MADD), com continuidade da investigação. Foram solicitadas genotipagem parental e exames bioquímicos (acilcarnitinas normais). Medicamentos e dieta foram mantidas; paciente euglicêmico, mas com fadiga persistente. Manteve elevação de CPK e um episódio de recusa alimentar, levando à internação. As variantes foram confirmadas em *trans*. Internações recorrentes ocorreram por elevação de CPK, ausência de acidose metabólica ou alterações bioquímicas, exceto por aumento de C3. Sequenciamento do Exoma revelou deleção *in-frame* dos éxons 45–48 do gene *DMD*, confirmado por SNP-array [GRCh38]Xp21.1(31850495_32167166), predizendo Distrofia Muscular de Becker (BMD).



Adaptado de: *Arg Neuromusculatr.* 2017 Aug;25(8):104-13; *Dis Model Mech.* 2015;8(3):193-213.

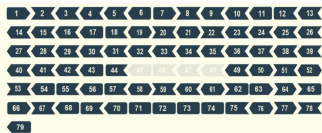


Figura: Deleção *in-frame* dos éxons 45–48 do gene *DMD*.

Figura: Fenótipos associados ao *DMD*.

DISCUSSÃO e COMENTÁRIOS FINAIS

Variações patogênicas bialélicas em *ETFB* associam-se à MADD, cujo diagnóstico exige alterações bioquímicas típicas. O paciente apresenta CPK e transaminases elevadas, duas VUS em *ETFB*, acilcarnitinas normais e ausência de acidose metabólica. A deleção em *DMD* explica parte do quadro clínico, como a fadigabilidade e hiperCKemia vista em alguns fenótipos, mas não contempla todas as manifestações do paciente, sugerindo sobreposição fenotípica ou apresentação atípica de MADD. Optou-se por manter tratamento para MADD e considerar estratégias terapêuticas para BMD. O caso ilustra os desafios diagnósticos em doenças raras, mesmo com acesso a exames avançados, reforçando a necessidade de investigação contínua, capacitação profissional e integração entre abordagens clínicas, bioquímicas e moleculares.

REFERÊNCIAS

- Darras et al. (2022). Dystrophinopathies. GeneReviews® - NCBI Bookshelf.
- Entry - #231680 - MULTIPLE ACYL-COA DEHYDROGENASE DEFICIENCY; MADD OMIM - (OMIM.ORG). (n.d.). <https://omim.org/entry/231680>
- Prasun, P. (2020, June 18). Multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiency. GeneReviews® - NCBI Bookshelf.
- Chung et al. (2022). Frontiers in Public Health, 10.

AGRADECIMENTOS: Agradecemos, em especial, ao paciente e sua família que concordaram com a apresentação do caso mediante a assinatura do Termo de Consentimento (e aprovação do CEP da instituição), e aos profissionais que cuidaram do paciente, em diferentes momentos, incluindo manejo clínico e discussão do caso.