

Fenótipo de DLD em paciente com MSUD: desafio diagnóstico e hipótese de interação funcional com proteína E3.

Amaro Freire de Queiroz Júnior^{1,2} (afqjunior@hcpa.edu.br);
Fabiano de Oliveira Poswar^{1,3}; Lília Farret⁴; Martha Braun da Rosa⁴; Fernanda Sperb-Ludwig^{3,4};
Ilda Vanessa Doederlein Schwartz^{1,4} (ischwartz@hcpa.edu.br)

- 1 - Serviço de Genética Médica - Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre - RS
2 - Instituto Nacional de Doenças Raras - InRaras, Porto Alegre - RS
3 - Programa de Pós Graduação em Genética e Biologia Molecular - UFRGS, Porto Alegre - RS
4 - Laboratório BRAIN - Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre - RS

INTRODUÇÃO

Erros inatos do metabolismo são causas raras, porém tratáveis, de encefalopatias epilépticas de início precoce. A Doença da Urina do Xarope de Bordo (MSUD) e a deficiência de dihidroliipoamida desidrogenase (DLD) compartilham vias metabólicas e achados laboratoriais sobrepostos (Figura 1), dificultando o diagnóstico diferencial, especialmente em apresentações atípicas.

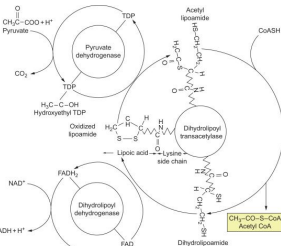


FIGURA 1. Rota metabólica mostrando a subunidade E3 (dihidroliipoil desidrogenase), comum aos complexos BCKDH, PDH e α -KGDH. É considerada um componente essencial para a oxidação de aminoácidos de cadeia ramificada, piruvato e α -cetoglutarato.

OBJETIVO

Relatar um caso com quadro clínico e bioquímico inicialmente sugestivo de DLD, mas com diagnóstico molecular confirmatório de MSUD, destacando os desafios diagnósticos e a importância da integração clínico-metabólica e molecular.

RELATO DE CASO

Lactente do sexo feminino, filha de pais não consanguíneos, prematura tardia (IG 34s, Apgar 9/10), com hipoglicemia neonatal e mãe com DM1, evoluiu aos 3 meses com crises epilépticas recorrentes (movimentos oculares, hipertonia e clônus), regressão motora e hipotonia global. EEG e TC iniciais normais. Aos 6 meses, com piora clínica, novo EEG mostrou paroxismos multifocais, e RNM revelou restrição à difusão em núcleos da base, tálamos, pedúnculos e tronco encefálico (Figura 2).

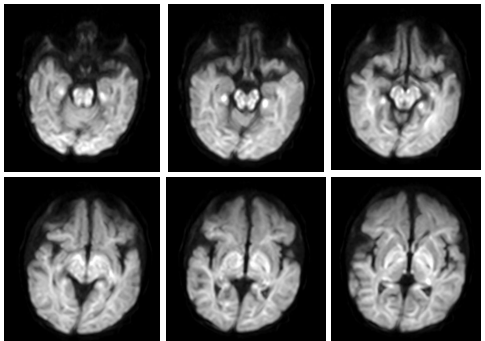


FIGURA 2. Imagens de RNM encefálica evidenciando múltiplas áreas de restrição ao estudo da difusão distribuídas nos globos pálidos, cápsulas externas, porções anteriores das cápsulas internas, porções antero-laterais dos tálamos, pedúnculos cerebrais, pedúnculo cerebelar médio, núcleos dentado e trato longo do tronco cerebral. Além disso, notam-se áreas de restrição à difusão, distribuídas especialmente na substância branca subcortical dos hemisférios cerebrais.

Amostra	Idade	AST (U/L) VR: 16-52	ALT (U/L) VR: 16-61	CPK (U/L) VR: 26-105	Amônia (mg/dL) VR: 16-62	Lactato (mmol/L) VR: 1.0-3.3	Leu (mmol/L) VR: 47-150	Ile (mmol/L) VR: 31-46	Val (mmol/L) VR: 64-294
1	6 m	131	205	570	118	4,44	574,5	356,2	581,5
2	6m + 7d	-	-	-	-	-	323,7	191,4	230,8
3	6m + 13d	-	-	-	-	-	467,0	308,4	202,8
4	6m + 20d	29	22	171	51	2,51	332,7	271,3	60,3

TABELA 1. Sumário dos níveis séricos de AST, ALT, lactato, amônia e aminoácidos de cadeia ramificada (Leu = leucina, Ile = isoleucina, Val = valina), em diferentes momentos da evolução clínica. A cor laranja, correspondentes às Amostras 2 e 4, destaca os momentos em que a coleta ocorreu quatro dias após a introdução (Amostra 2) e ajuste (Amostra 4) da dieta metabólica específica.

MANEJO DIETÉTICO	CONDUTAS ESTABELECIDAS	
	Oferta de proteína total de 2,0 g/kg/dia, dividido da seguinte maneira:	
	Momento 2	Proteína natural - 1,5 g/kg/dia Fórmula Metabólica para MSUD - 0,5 g/kg/dia
	Momento 4	Proteína natural - 1,0 g/kg/dia Fórmula Metabólica para MSUD - 1,0 g/kg/dia

FIGURA 4. Levando em consideração a hipótese clínica e bioquímica de deficiência de DLD, foi instituído manejo com dieta com oferta proteica total de 2,0 g/kg/dia, inicialmente dividida em proteína natural (PN) 1,5 g/kg/dia e fórmula metabólica (FM) para MSUD - 0,5 g/kg/dia, com posterior proporção PN-FM de 1:1. A cor laranja assinala os Momentos 2 e 4, que correspondem, na Figura 3, às Amostras 2 e 4 - coletadas quatro dias após a introdução (Momento 2) e o ajuste (Momento 4) do esquema dietético apresentado.

O perfil metabólico pré-tratamento revelou elevações nos aminoácidos de cadeia ramificada (Tabela 1), além de aumento, em urina, de ácido 2-cetoglutarático (Figura 5), ácido pirúvico e ácidos orgânicos de cadeia ramificada. Exames complementares demonstraram elevação de AST, ALT, lactato e amônia. Diante da suspeita de DLD — enzima E3 comum aos complexos BCKDH, PDH e α -KGDH — foi iniciado manejo dietético específico (Figura 4). Após a intervenção, houve melhora clínica e normalização parcial dos parâmetros laboratoriais. Aos 9 meses, exoma revelou variantes em heterozigose composta no gene *BCKDHA*: c.964C>T (patogênica) e c.317A>G (VUS), esta última reclassificada como provavelmente patogênica após segregação familiar (Figura 6).

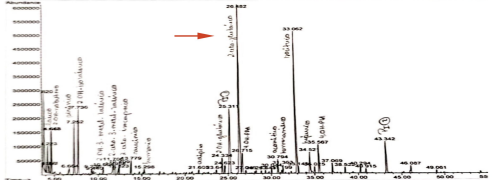


FIGURA 5. Perfil de ácidos orgânicos na urina evidenciando aumento de ácidos láctico, pirúvico, 2-cetoglutarático (seta vermelha), 2-hidroxi- e 2-cetocídidos de cadeia ramificada. A presença marcante do ácido 2-cetoglutarático — típico de DLD, mas incomum em MSUD — aliada ao envolvimento neurológico e perfil metabólico misto, sustentou a hipótese inicial de DLD.

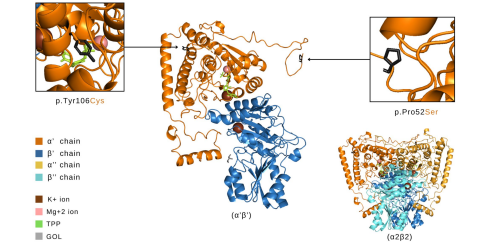


FIGURA 6. Modelagem estrutural demonstrou variação da energia livre de Gibbs e instabilidade significativa do complexo BCKDH, com $\Delta\Delta G$ de 17,29 kcal/mol (VR >1,6), reforçando o impacto funcional das variantes.

DISCUSSÃO / CONCLUSÃO

A subunidade E3 (dihidroliipoil desidrogenase), comum aos complexos BCKDH, PDH e α -KGDH, é essencial para o metabolismo de aminoácidos ramificados, piruvato e α -cetoglutarato. Sua deficiência leva ao acúmulo de aminoácidos ramificados, cetoácidos, lactato, piruvato, alanina e 2-cetoglutarato — achados que podem simular MSUD, embora o aumento de 2-cetoglutarato não seja típico. No caso descrito, esses sinais inicialmente sugeriram DLD, mas a análise molecular confirmou MSUD atípica, sem descartar possível efeito cruzado entre E1 e E3. Estudos estruturais *in silico* foram iniciados para avaliar o impacto das variantes na interação entre E1 e E3. A resposta clínica ao tratamento especializado reforça a importância da suspeita ampliada e do diagnóstico precoce, destacando a complexidade diagnóstica e a necessidade de revisão dos modelos fenotípicos clássicos das acidemias orgânicas.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento especial às equipes do LAM/HCPA e LEIM/HCPA pelo valioso apoio na interpretação e análise deste caso.