

PRIMEIRO CASO NA AMÉRICA LATINA DE DOIS IRMÃOS PORTADORES DE MIOPATIA COM VARIANTE PATOGENICA EM HOMOZIGOSE NO GENE YARS2

BARBARA BIANCA SOARES ROLAND¹, PRISCILA ALBUQUERQUE BRITO¹, ELLAINE DORIS FERNANDES CARVALHO², FERNANDA PEREIRA DE SOUZA MARTINS², PABLO ALLAN GOMES ARAUJO³, MARIA DENISE FERNANDES CARVALHO DE ANDRADE²

¹ ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA DO CEARÁ, ² HOSPITAL GERAL DR. CESAR CALS, ³ UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

INTRODUÇÃO

A Miopatia, acidose metabólica e anemia sideroblástica 2 (MLASA2) é uma condição genética muito rara, autossômica recessiva, em variante patogênica no gene YARS2 e cromossomo 12p11.21, codificante de enzima envolvida na síntese de proteínas mitocondriais afetando a fosforilação oxidativa em músculo esquelético e medula óssea. Sua incidência é desconhecida.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente masculino, 19 anos, filho de pais consanguíneos, após anos de investigação em outras especialidades, buscou Genética Médica com queixa de fraqueza muscular, náuseas, vômitos, tonturas, hiperidrose e desmaios desencadeados por esforços físicos leves, episódios de mialgia, hipoglicemia, câibras e dispnéia aos esforços moderados. Com início na infância, agravando-se na adolescência. Os exames complementares indicaram creatinofosfoquinase (CPK) com picos de 994 U/L. O teste de esforço cardiopulmonar (CPET) revelou uma capacidade cardiorrespiratória inferior a 24% do esperado, a gasometria venosa evidenciou acidose e a ENMG um aumento do número de potenciais de ação de unidade motora de morfologia polifásica, de distribuição difusa e decréscimo significativo ao teste de estimulação nervosa repetitiva prolongada. Inicialmente seguiu-se investigação das miopatia metabólicas mais comuns (McArdle) solicitando painéis específicos, que resultaram negativos. Por fim, o sequenciamento de exoma, demonstrou variante provavelmente patogênica (PP) p.Phe52Ile no gene YARS2, posição chr12:32.755.721, em homozigose, reconhecida como causadora de Miopatia, Acidose Metabólica e Anemia Sideroblástica 2 (MLASA2). Aconselhamento Genético (AG) foi realizado na família, revelando a mesma condição em homozigose no irmão, que é oligossintomático, e pais portadores.

DISCUSSÃO e COMENTÁRIOS FINAIS

A MLASA2 apresenta apenas 12 referências no mundo, sendo a primeira em Israel em 1995. Os poucos casos variam de formas leves até fatais como c.98T>C (p.Leu33Pro) em homozigose relatada em Yokohama, Japão, uma forma infantil grave que pode ser explicado por diferenças na localização da variante patogênica. É classificada como um distúrbio da cadeia respiratória mitocondrial (CR), parte do grupo dos erros inatos do metabolismo, resultando de mutações tanto no material genético mitocondrial quanto no DNA nuclear. A redução na capacidade de fosforilação oxidativa, resultante dos déficits da CR, explica a miopatia, a acidose láctica e a anemia sideroblástica.

No relato apresentado a identificação da variante PP foi fundamental para o diagnóstico definitivo, elucidando o quadro do paciente e distinguindo-o de outras miopatias metabólicas. Este caso ilustra a importância da investigação genética aprofundada e muitas vezes persistente, constituindo ferramenta indispensável para o diagnóstico de distúrbios miopáticos, permitindo um manejo e AG mais preciso do paciente e familiares.

REFERÊNCIAS

- BASEL, D. Mitochondrial DNA Depletion Syndromes. **Clinics in Perinatology**, v. 47, n. 1, p. 123-141, mar. 2020. DOI: 10.1016/j.clp.2019.10.008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0095510819301381>. Acesso em: 3 jul. 2025.
- BERARDO, A.; DIMAURO, S.; HIRANO, M. A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 10, n. 4, p. 320-327, 2010. DOI: 10.1007/s11910-010-0096-4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2872126/>. Acesso em: 5 jul. 2025.
- BHAI, S. Neuromuscular notes: Diagnosing metabolic myopathies. **Practical Neurology**, v. 18, n. 1, p. 31, 2018. DOI: 10.1136/practneurol-2017-001771. Disponível em: <https://practicalneurology.com/diseases-diagnoses/neuromuscular/neuromuscular-notes-diagnosing-metabolic-myopathies/31831/>. Acesso em: 3 jul. 2025.
- MITOCHONDRIAL MEDICINE SOCIETY'S COMMITTEE ON DIAGNOSIS et al. The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 94, n. 1, p. 16–37, maio 2008. DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.11.018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2810849/>. Acesso em: 3 jul. 2025.
- NAKAJIMA, J. et al. A novel homozygous YARS2 mutation causes severe myopathy, lactic acidosis, and sideroblastic anemia 2. **Journal of Human Genetics**, v. 59, n. 4, p. 229–232, 2014. DOI: 10.1038/jhg.2013.143. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/jhg2013143>. Acesso em: 4 jul. 2025.
- ON-LINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN. **#613561: MITOCHONDRIAL DNA DEPLETION SYNDROME 16 (MTDPS16)**. Baltimore: Johns Hopkins University, 2024. Disponível em: <https://omim.org/entry/613561>. Acesso em: 3 jul. 2025.
- RILEY, L. G. et al. Mutation of the Mitochondrial Tyrosyl-tRNA Synthetase Gene, YARS2, Causes Myopathy, Lactic Acidosis, and Sideroblastic Anemia—MLASA Syndrome. **The American Journal of Human Genetics**, v. 87, n. 1, p. 52-59, 2010. Disponível em: [https://www.cell.com/ajhg/fulltext/S0002-9297\(10\)00304-6](https://www.cell.com/ajhg/fulltext/S0002-9297(10)00304-6). Acesso em: 4 jul. 2025.
- RILEY, L. G. et al. Phenotypic variability and identification of novel YARS2 mutations in YARS2 mitochondrial myopathy, lactic acidosis and sideroblastic anaemia. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 8, n. 193, 2013. DOI: 10.1186/1750-1172-8-193. Disponível em: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-8-193>. Acesso em: 3 jul. 2025.
- SHOUBRIDGE, E. A. et al. A novel mutation in YARS2 causes myopathy with lactic acidosis and sideroblastic anemia. **Human Mutation**, v. 33, n. 8, p. 1201–1206, ago. 2012. DOI: 10.1002/humu.22098. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/humu.22098>. Acesso em: 5 jul. 2025.