

Back to Basics: Como o Exame Físico pode Reabrir Caminhos no Diagnóstico Molecular

Autores

- Paulo Victor Zattar Ribeiro**
Clinicare Medicina e Vacinas
- Thálitta Hetamaro Ayala Lima**
The Code Brasil
- Gustavo Lima Kroger**
UNISA

Contexto Clínico

O exame físico representa um pilar fundamental na prática médica, especialmente em Genética Médica, onde sinais fenotípicos discretos podem ser decisivos para formular hipóteses diagnósticas precisas. Apesar dos extraordinários avanços das tecnologias de sequenciamento de nova geração, uma parcela significativa de casos permanece sem diagnóstico definitivo após análise molecular inicial.

O retorno sistemático à avaliação clínica detalhada pode revelar novos caminhos investigativos e reabrir a investigação diagnóstica, demonstrando que a combinação entre expertise clínica e tecnologia molecular permanece essencial para o sucesso diagnóstico em genética.

📌 **Objetivo:** Demonstrar como o exame físico detalhado pode guiar a reanálise molecular e permitir diagnósticos definitivos em casos complexos de genética médica.

Apresentação do Caso Clínico

Dados Demográficos

- Paciente masculino, 12 anos
- Atraso global do desenvolvimento
- Deficiência intelectual
- Dismorfismos craniofaciais
- Regressão progressiva de habilidades

Antecedentes Relevantes

- Hérnia inguinal bilateral
- Infecções de repetição
- Dependência total para AVDs
- Exames prévios inconclusivos

Investigação Prévia

- Cariótipo: normal
- SNP-array: sem alterações
- Exoma clínico: inconclusivo
- Necessidade de reavaliação

Achados do Exame Físico Detalhado

Achados Neurológicos

Hipotonia axial predominante com episódios intercalados de hipertonia em membros, sugerindo comprometimento do sistema nervoso central com padrão neurológico complexo.

Dismorfismos Craniofaciais

Braquicefalia com microcefalia associada, face larga característica com testa proeminente e linha capilar elevada, hipoplasia evidente da face média, fissuras palpebrais encurtadas, olhos profundos e hipertelorismo.

Alterações de Extremidades

Mãos e pés caracteristicamente curtos e largos, presença de acolchoamento fetal residual ("pillowing"), pregas profundas palmoplantares e sulcos plantares acentuados.

Achado Patognomônico

Acúmulo de tecido adiposo pré-calcâneo - sinal específico descrito em síndromes genéticas raras, fundamental para direcionar a reanálise molecular.

Breakthrough Diagnóstico

01

Reanálise Direcionada

Os achados clínicos específicos motivaram a reanálise sistemática do exoma clínico previamente realizado, focando em genes associados ao fenótipo observado.

02

Identificação da Variante

Deteção da variante **NM_024665.7:c.697T>G:p.(Trp233Gly)** no gene **TBL1XR1**, previamente não reportada na literatura científica e ausente em bases de dados públicas.

03

Classificação Inicial

Classificação inicial como **VUS (Variant of Uncertain Significance)** baseada nos critérios PM2, PP2 e PP3 das diretrizes ACMG/AMP.

04

Análise de Segregação

Estudo parental evidenciou provável origem *de novo* da variante, adicionando o critério PM6 e fortalecendo a evidência de patogenicidade.

05

Reclassificação Final

Reclassificação para **provavelmente patogênica**, estabelecendo o diagnóstico de **Síndrome de Pierpont (OMIM #602342)**.

Discussão e Implicações Clínicas

Lições Aprendidas

Este caso exemplifica como o exoma, apesar de ser uma ferramenta molecular de alta eficácia, mantém sua dependência fundamental da interpretação clínica acurada e da expertise médica especializada.

A evolução fenotípica contínua do paciente, combinada com um exame físico sistematizado e detalhado, foram elementos absolutamente fundamentais para guiar a reanálise molecular direcionada.

O reconhecimento de sinais clínicos específicos, particularmente aqueles compatíveis com condições ultrarraras, permitiu o direcionamento eficaz da investigação molecular.

Impacto na Prática Clínica



Diagnóstico Definitivo

Estabelecimento de diagnóstico molecular preciso após longa jornada diagnóstica, proporcionando respostas definitivas à família e encerrando a odisseia diagnóstica.



Manejo Personalizado

Implementação de estratégias terapêuticas específicas baseadas no conhecimento da síndrome, otimizando cuidados e intervenções direcionadas.



Aconselhamento Genético

Fornecimento de aconselhamento genético preciso sobre riscos de recorrência, prognóstico e opções reprodutivas futuras para a família.

Conclusão

Este caso evidencia inequivocamente a importância crucial da **reclassificação ativa e sistemática de variantes genéticas**, fundamentada em novos achados clínicos emergentes ou dados familiares adicionais. O exame físico detalhado permanece uma ferramenta diagnóstica insubstituível na era da medicina molecular, sendo capaz de direcionar reinterpretações genômicas precisas e trazer respostas definitivas a famílias após extensas jornadas diagnósticas. A integração harmoniosa entre expertise clínica e tecnologia molecular representa o futuro da medicina genética de precisão.