



Variante de significado incerto (VUS) E agora?

Caroline M. Baía (UFRJ)¹; Camila C.F. Kamhaji (UFRJ); Melissa Gershon (UFRJ); Cristiane G. Guimarães (UFRJ); Julia M. Leite (UFRJ); Marcela F. Moura (UFRJ); Bruna S. Barros (UFRJ); Mônica A. Moretzsohn (UFRJ); Laura O.M.C. Carvalho (UFRJ); Hélio F. Rocha (UFRJ); Maria C.P. Porto (UFRJ); Alessandra F.M. Braga (UFRJ); Gleyson C. Pinto (UFRJ)

¹E-mail para dúvidas: caroolbaia@gmail.com ou nutro@ippmg.ufrj.br

Universidade Federal do Rio de Janeiro

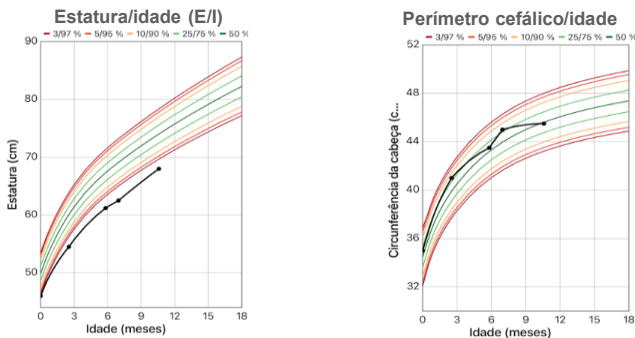
INTRODUÇÃO:

A deficiência de Citrina, ou Citrulinemia tipo II, é uma condição rara de herança autossômica recessiva causada por variantes patogênicas em homozigose ou heterozigose composta no gene SLC25A13, que codifica a proteína citrina. Esta proteína é um transportador mitocondrial de aspartato/glutamato, essencial para o funcionamento do ciclo da ureia e o transporte de NADH através da lançadeira malato-aspartato no fígado. No período neonatal manifesta-se por colestase intra-hepática, na infância com déficit pondero-estatural e dislipidemia e em adultos com hiperamonemia recorrente e sintomas neuropsiquiátricos. Exames moleculares são frequentemente utilizados na investigação de doenças metabólicas hereditárias. A presença de variantes de significado incerto (VUS) não confirma ou exclui o diagnóstico genético de uma doença até a sua reclassificação.

DESCRIÇÃO DO CASO:

Masculino, 2 meses, baixa estatura, peso adequado para a idade e desenvolvimento neuropsicomotor normal. Nega história familiar de doenças genéticas. Encaminhado por citrulina elevada. Foi realizado o segundo perfil de aminoácidos com aumento da arginina. Terceiro perfil realizado sem alterações. Solicitados exames laboratoriais e Pannel de Distúrbios do Ciclo da Uréia. O pannel identificou duas VUS no gene SLC25A1. Durante seguimento o paciente evoluiu com retificação da curva de perímetro cefálico e mantendo baixa estatura para idade. A amônia e o perfil lipídico estavam normais, transaminases hepáticas e fosfatase alcalina elevadas. Foram solicitados os painéis genéticos dos pais da criança e, identificada em cada um dos genitores uma das VUS em heterozigose no gene SLC25A13. Diante da não exclusão definitiva do diagnóstico, paciente segue em acompanhamento no serviço, sendo orientada dieta com aumento do aporte de proteínas e gorduras, em especial de triglicérides de cadeia média.

Gráficos de crescimento do paciente



DISCUSSÃO E COMENTÁRIOS FINAIS:

A análise do caso resalta os desafios diagnósticos enfrentados na genética. Apesar de o paciente ser oligossintomático, a presença das VUS impede um diagnóstico definitivo. Nesse contexto, é importante manter o acompanhamento clínico e reavaliar as VUS periodicamente: até que sua reclassificação permita a definição diagnóstica.

REFERÊNCIAS:

- JOYNT, A. C. M. *et al.* Understanding genetic variants of uncertain significance. **Paediatrics & child health**, v. 27, n. 1, p. 10–11, 2022.
- OKANO, Y. *et al.* Current treatment for citrin deficiency during NICCD and adaptation/compensation stages: Strategy to prevent CTLN2. **Molecular genetics and metabolism**, v. 127, n. 3, p. 175–183, 2019.
- SONG Y, OISHI K, SAHEKI T. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, *et al.*, editors. **GeneReviews®**. 2025. Citrin Deficiency

Agradecimentos:

À equipe de nutrologia pediátrica do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG) / UFRJ