



DEFEITO DA BETA-OXIDAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS: RELATO DE CASO DE SÍNDROME DA DEPLEÇÃO MITOCONDRIAL 2 (MTDPS2) POR MUTAÇÃO NO GENE TK2

ARGENTON, I.S.¹; ROSSATTO, A.L.B.²; COGHETTO, C.C.³; FRANSCECON, H.T.⁴; SOMAVILLA, L.C.⁵; PUERARI, T.⁶; BECKMANN, A.⁸; BRAGANHOLLO, C.U.⁹

^{1, 2, 3, 4, 5, 6}: Residente de pediatria do Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo-RS
^{7, 8}: Departamento de medicina intensiva pediátrica do Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo-RS.

¹Autor correspondente: argentonisabel@gmail.com

INTRODUÇÃO

Erros inatos do metabolismo, como a Síndrome da Depleção Mitocondrial tipo 2 (MTDPS2), resultam em disfunções multissistêmicas devido à falha na produção de energia celular. A MTDPS2 é uma condição genética rara causada por mutações no gene *TK2*, que codifica a timidina quinase 2, fundamental para a manutenção do DNA mitocondrial. A disfunção dessa via leva à miopatia mitocondrial grave de início precoce, com comprometimento progressivo neuromuscular e metabólico (1).

Nos últimos anos, avanços na compreensão da fisiopatologia da MTDPS2 têm possibilitado o desenvolvimento de estratégias terapêuticas emergentes, incluindo a terapia com nucleosídeos, que visa restaurar parcialmente a função mitocondrial. A apresentação clínica, no entanto, permanece inespecífica em fases iniciais, o que dificulta o diagnóstico precoce. A suspeita clínica deve ser elevada em pacientes pediátricos com hipotonia, atraso no desenvolvimento motor e crises metabólicas recorrentes (2).

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 10 meses de idade, previamente hígida, foi encaminhada ao serviço de emergência pediátrica devido a distúrbio do metabolismo. A responsável referia quadro de regressão do desenvolvimento neuropsicomotor iniciado aos 6 meses de idade, com perda progressiva dos marcos motores previamente adquiridos, hipotonia e dificuldade alimentar, estando em investigação com geneticista devido à suspeita de erro inato do metabolismo (EIM), especificamente relacionado à metabolização de ácidos graxos.

Há três dias da admissão, a paciente apresentou febre persistente, sem outros sintomas infecciosos associados. No dia anterior à admissão hospitalar, apresentou quadro de exantema urticariforme, predominantemente em tronco e face, após a introdução de fórmula láctea (leite de vaca desnatado), sendo mantida em jejum desde então. Mãe relata episódios prévios semelhantes após exposição a derivados do leite de vaca, sugerindo alergia à proteína do leite de vaca (APLV). Negava uso de medicações contínuas ou alergias medicamentosas conhecidas. Vacinação em dia, segundo calendário vacinal do SUS.

Na avaliação inicial, a paciente encontrava-se em regular estado geral, hipotônica, normocorada, hidratada e acianótica. Apresentava força muscular diminuída globalmente, não sustentava a cervical e não havia sinais de irritação meníngea. Lesões cutâneas urticariformes presentes em tronco, face e membros. Exame neurológico evidenciava atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor, com Glasgow 15.

A investigação laboratorial prévia incluía:

- Elevação significativa de CPK (3860), transaminases (AST 247, ALT 156), colesterol total (289) e triglicerídeos (237).
- Deficiência de vitamina B12 (nível: 101 pg/mL).
- Troponina cardíaca reagente (>1), sem manifestações clínicas de instabilidade hemodinâmica.
- Gasometria com pH normal, leve acidose metabólica compensada
- Eletroencefalograma e ressonância magnética de coluna cervical normais.
- Urinálise sugestiva de infecção urinária
- Cariótipo sem alterações.

Diante do quadro clínico e laboratorial, foi indicada internação em unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP) para monitorização metabólica rigorosa. À admissão, a criança apresentava-se em ar ambiente, saturando 100%, sem sinais de desconforto respiratório, com diurese preservada e sem edema. Hipotonia importante permanecia evidente, com estridor inspiratório leve ao choro.

A conduta inicial incluiu suporte metabólico intensivo com dieta de aminoácidos livres, infusão venosa com glicose a 10% (TIG 10), em volume 50% acima da manutenção (150ml/kg/dia), conforme orientação especializada, com objetivo de manter glicemia entre 100 e 140 mg/dL e prevenir lipólise. Insulina regular foi iniciada em infusão contínua devido à hiperglicemia, sendo ajustada conforme resposta clínica e laboratorial.

A triagem metabólica sugeriu defeito da β -oxidação dos ácidos graxos, um erro inato do metabolismo (EIM) confirmado por exames realizados em centro de referência e seguimento com geneticista. A análise molecular identificou mutação patogênica no gene *TK2*. O manejo incluiu suporte nutricional, fisioterapia intensiva e terapia experimental com nucleotídeos de pirimidina, resultando em estabilização parcial do quadro clínico.

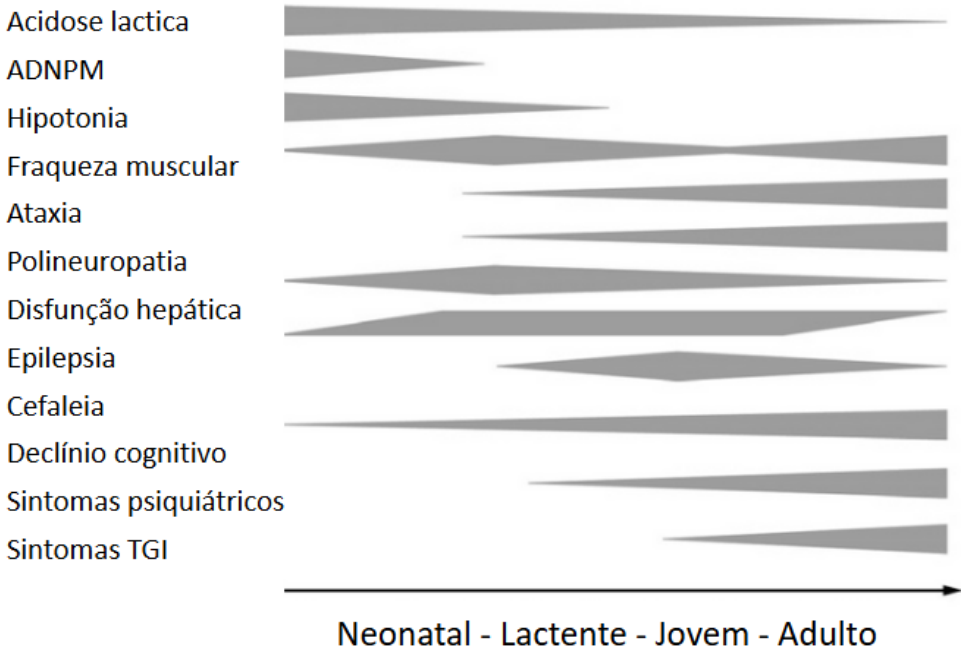
DISCUSSÃO

As desordens da β -oxidação de ácidos graxos representam causas importantes de encefalopatia metabólica em lactentes, especialmente em situações de estresse metabólico. A MTDPS2, embora rara, deve ser considerada no diagnóstico diferencial de hipotonia grave associada a hipoglicemia e acidose láctica. A deficiência de *TK2* impede a replicação adequada do DNA mitocondrial, comprometendo a produção de ATP e levando à disfunção muscular progressiva (3).

O diagnóstico definitivo depende da associação entre achados clínicos, laboratoriais e testes genéticos. A presença de hipoglicemia hipocetótica e acidose láctica orienta para um distúrbio energético, enquanto a dosagem de lactato e as análises do perfil de acilcarnitinas reforçam a suspeita. A confirmação por sequenciamento de nova geração do gene *TK2* permite não apenas o diagnóstico, mas também o aconselhamento genético e a elegibilidade para terapias emergentes (4).

A abordagem terapêutica atual é predominantemente de suporte, voltada para o controle de crises metabólicas e manutenção nutricional. Recentemente, terapias com análogos de nucleotídeos pirimidínicos (como timidina e uridina) demonstraram potencial de estabilização clínica e melhora funcional em alguns pacientes com MTDPS2, sobretudo quando iniciadas precocemente. No entanto, seu uso ainda é considerado experimental e não está amplamente disponível (5).

Este caso ressalta a importância da vigilância clínica frente a sinais precoces de doença mitocondrial, principalmente em pacientes com regressão do desenvolvimento neuropsicomotor e crises metabólicas recorrentes. A intervenção precoce, aliada a uma equipe multidisciplinar, pode atenuar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes e seus cuidadores (6).



CONCLUSÃO

A MTDPS2 constitui uma doença mitocondrial grave e progressiva que deve ser considerada em lactentes com hipotonia severa e alterações metabólicas específicas. O reconhecimento precoce do quadro e a confirmação genética são fundamentais para o início de intervenções terapêuticas que possam modificar o curso clínico da enfermidade.

Embora o tratamento ainda seja limitado, os avanços em terapias moleculares trazem perspectivas promissoras para o manejo da doença. Relatos clínicos como este contribuem significativamente para a compreensão e o reconhecimento de doenças raras no contexto da pediatria, além de fortalecer a importância da investigação metabólica precoce frente a sinais neuromusculares atípicos.

Pavavras-chave: Erro inato do metabolismo; β -oxidação; síndrome da depleção mitocondrial; TK2; hipotonia.

Referências:

1. Ortigoza-Escobar JD. Mitochondrial DNA depletion syndromes: molecular mechanisms and therapeutic approaches. *J Inherit Metab Dis.* 2023;46(1):25–37.
2. Garone C, Tadesse S, Hirano M. Clinical and molecular features of TK2-related mitochondrial disease. *Mol Genet Metab.* 2022;136(4):342–348.
3. Ganetzky RD, Falk MJ. Mitochondrial depletion syndromes: expanding clinical phenotypes and therapeutic horizons. *Front Genet.* 2023;14:1123456.
4. Wang Q, Li Y, Zhang Y et al. Genetic landscape and clinical profiles of mitochondrial myopathies in infants. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18:144.
5. Dölen D, Altunbaşak S, Yıldırım Y. Nucleoside therapy in TK2-related mitochondrial DNA depletion syndrome: A case series. *Pediatr Neurol.* 2023;142:78–83.
6. Domínguez-González C et al. Long-term follow-up of nucleoside therapy in TK2 deficiency. *Ann Neurol.* 2022;92(5):794–804.
7. Suomalainen, A., & Isohanni, P. (2010). Mitochondrial DNA depletion syndromes – Many genes, common mechanisms. *Neuromuscular Disorders*, 20(7), 429–437. doi:10.1016/j.nmd.2010.03.017



DEFEITO DA BETA-OXIDAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS: RELATO DE CASO DE SÍNDROME DA DEPLEÇÃO MITOCONDRIAL 2 (MTDPS2) POR MUTAÇÃO NO GENE TK2

ARGENTON, I.S.¹; ROSSATTO, A.L.B.²; COGHETTO, C.C.³; FRANSCECON, H.T.⁴; SOMAVILLA, L.C.⁵; PUERARI, T.⁶; BECKMANN, A.⁸; BRAGANHOLLO, C.U.⁹

^{1, 2, 3, 4, 5, 6}: Residente de pediatria do Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo-RS
^{7, 8}: Departamento de medicina intensiva pediátrica do Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo-RS.

¹Autor correspondente: argentonisabel@gmail.com

INTRODUÇÃO

Erros inatos do metabolismo, como a Síndrome da Depleção Mitocondrial tipo 2 (MTDPS2), resultam em disfunções multissistêmicas devido à falha na produção de energia celular. A MTDPS2 é uma condição genética rara causada por mutações no gene *TK2*, que codifica a timidina quinase 2, fundamental para a manutenção do DNA mitocondrial. A disfunção dessa via leva à miopatia mitocondrial grave de início precoce, com comprometimento progressivo neuromuscular e metabólico (1). Nos últimos anos, avanços na compreensão da fisiopatologia da MTDPS2 têm possibilitado o desenvolvimento de estratégias terapêuticas emergentes, incluindo a terapia com nucleosídeos, que visa restaurar parcialmente a função mitocondrial. A apresentação clínica, no entanto, permanece inespecífica em fases iniciais, o que dificulta o diagnóstico precoce. A suspeita clínica deve ser elevada em pacientes pediátricos com hipotonia, atraso no desenvolvimento motor e crises metabólicas recorrentes (2).

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 10 meses de idade, previamente hígida, foi encaminhada ao serviço de emergência pediátrica devido a distúrbio do metabolismo. A responsável referia quadro de regressão do desenvolvimento neuropsicomotor iniciado aos 6 meses de idade, com perda progressiva dos marcos motores previamente adquiridos, hipotonia e dificuldade alimentar, estando em investigação com geneticista devido à suspeita de erro inato do metabolismo (EIM), especificamente relacionado à metabolização de ácidos graxos. Há três dias da admissão, a paciente apresentou febre persistente, sem outros sintomas infecciosos associados. No dia anterior à admissão hospitalar, apresentou quadro de exantema urticariforme, predominantemente em tronco e face, após a introdução de fórmula láctea (leite de vaca desnatado), sendo mantida em jejum desde então. Mãe relata episódios prévios semelhantes após exposição a derivados do leite de vaca, sugerindo alergia à proteína do leite de vaca (APLV). Negava uso de medicações contínuas ou alergias medicamentosas conhecidas. Vacinação em dia, segundo calendário vacinal do SUS. Na avaliação inicial, a paciente encontrava-se em regular estado geral, hipotônica, normocorada, hidratada e acianótica. Apresentava força muscular diminuída globalmente, não sustentava a cervical e não havia sinais de irritação meníngea. Lesões cutâneas urticariformes presentes em tronco, face e membros. Exame neurológico evidenciava atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor, com Glasgow 15. A investigação laboratorial prévia incluía:

- Elevação significativa de CPK (3860), transaminases (AST 247, ALT 156), colesterol total (289) e triglicerídeos (237).
- Deficiência de vitamina B12 (nível: 101 pg/mL).
- Troponina cardíaca reagente (>1), sem manifestações clínicas de instabilidade hemodinâmica.
- Gasometria com pH normal, leve acidose metabólica compensada
- Eletroencefalograma e ressonância magnética de coluna cervical normais.
- Urinálise sugestiva de infecção urinária
- Cariótipo sem alterações.

Diante do quadro clínico e laboratorial, foi indicada internação em unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP) para monitorização metabólica rigorosa. À admissão, a criança apresentava-se em ar ambiente, saturando 100%, sem sinais de desconforto respiratório, com diurese preservada e sem edema. Hipotonia importante permanecia evidente, com estridor inspiratório leve ao choro. A conduta inicial incluiu suporte metabólico intensivo com dieta de aminoácidos livres, infusão venosa com glicose a 10% (TIG 10), em volume 50% acima da manutenção (150ml/kg/dia), conforme orientação especializada, com objetivo de manter glicemia entre 100 e 140 mg/dL e prevenir lipólise. Insulina regular foi iniciada em infusão contínua devido à hiperglicemia, sendo ajustada conforme resposta clínica e laboratorial. A triagem metabólica sugeriu defeito da β-oxidação dos ácidos graxos, um erro inato do metabolismo (EIM) confirmado por exames realizados em centro de referência e seguimento com geneticista. A análise molecular identificou mutação patogênica no gene *TK2*. O manejo incluiu suporte nutricional, fisioterapia intensiva e terapia experimental com nucleotídeos de pirimidina, resultando em estabilização parcial do quadro clínico.

Pavavras-chave: Erro inato do metabolismo; β-oxidação; síndrome da depleção mitocondrial; *TK2*; hipotonia.

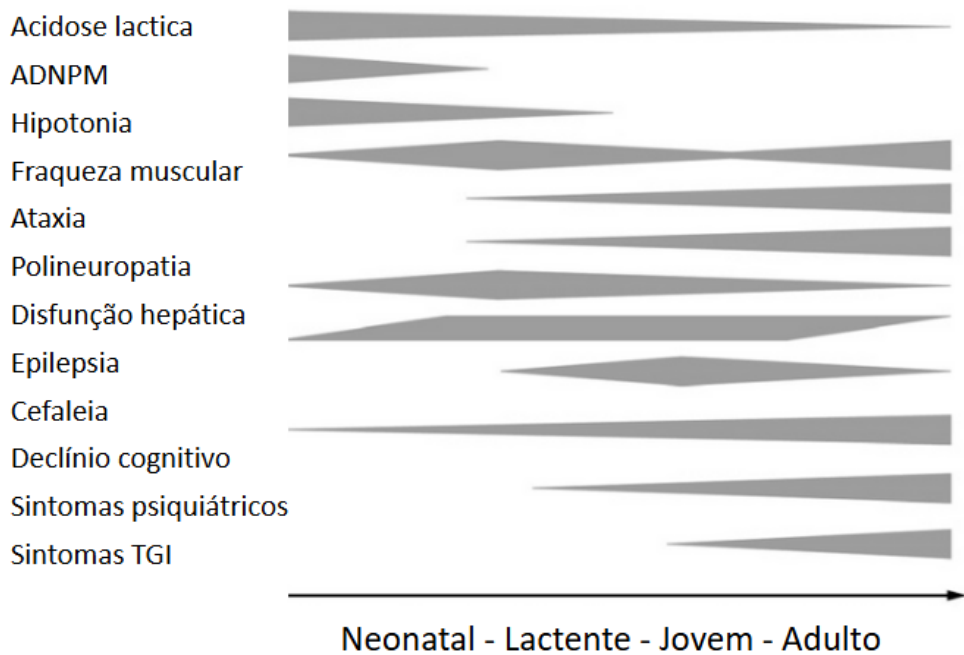
Referências:

1. Ortigoza-Escobar JD. Mitochondrial DNA depletion syndromes: molecular mechanisms and therapeutic approaches. *J Inherit Metab Dis.* 2023;46(1):25–37.
2. Garone C, Tadesse S, Hirano M. Clinical and molecular features of *TK2*-related mitochondrial disease. *Mol Genet Metab.* 2022;136(4):342–348.
3. Ganetzky RD, Falk MJ. Mitochondrial depletion syndromes: expanding clinical phenotypes and therapeutic horizons. *Front Genet.* 2023;14:1123456.
4. Wang Q, Li Y, Zhang Y et al. Genetic landscape and clinical profiles of mitochondrial myopathies in infants. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18:144.
5. Dölen D, Altunbaşak S, Yıldırım Y. Nucleoside therapy in *TK2*-related mitochondrial DNA depletion syndrome: A case series. *Pediatr Neurol.* 2023;142:78–83.
6. Domínguez-González C et al. Long-term follow-up of nucleoside therapy in *TK2* deficiency. *Ann Neurol.* 2022;92(5):794–804.
7. Suomalainen, A., & Isohanni, P. (2010). Mitochondrial DNA depletion syndromes – Many genes, common mechanisms. *Neuromuscular Disorders*, 20(7), 429–437. doi:10.1016/j.nmd.2010.03.017

DISCUSSÃO

As desordens da β-oxidação de ácidos graxos representam causas importantes de encefalopatia metabólica em lactentes, especialmente em situações de estresse metabólico. A MTDPS2, embora rara, deve ser considerada no diagnóstico diferencial de hipotonia grave associada a hipoglicemia e acidose láctica. A deficiência de *TK2* impede a replicação adequada do DNA mitocondrial, comprometendo a produção de ATP e levando à disfunção muscular progressiva (3). O diagnóstico definitivo depende da associação entre achados clínicos, laboratoriais e testes genéticos. A presença de hipoglicemia hipocetótica e acidose láctica orienta para um distúrbio energético, enquanto a dosagem de lactato e as análises do perfil de acilcarnitinas reforçam a suspeita. A confirmação por sequenciamento de nova geração do gene *TK2* permite não apenas o diagnóstico, mas também o aconselhamento genético e a elegibilidade para terapias emergentes (4). A abordagem terapêutica atual é predominantemente de suporte, voltada para o controle de crises metabólicas e manutenção nutricional. Recentemente, terapias com análogos de nucleotídeos pirimidínicos (como timidina e uridina) demonstraram potencial de estabilização clínica e melhora funcional em alguns pacientes com MTDPS2, sobretudo quando iniciadas precocemente. No entanto, seu uso ainda é considerado experimental e não está amplamente disponível (5). Este caso ressalta a importância da vigilância clínica frente a sinais precoces de doença mitocondrial, principalmente em pacientes com regressão do desenvolvimento neuropsicomotor e crises metabólicas recorrentes. A intervenção precoce, aliada a uma equipe multidisciplinar, pode atenuar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes e seus cuidadores (6).

Figura 1 - Manifestações fenotípicas da Síndrome de Depleção Mitocondrial



CONCLUSÃO

A MTDPS2 constitui uma doença mitocondrial grave e progressiva que deve ser considerada em lactentes com hipotonia severa e alterações metabólicas específicas. O reconhecimento precoce do quadro e a confirmação genética são fundamentais para o início de intervenções terapêuticas que possam modificar o curso clínico da enfermidade. Embora o tratamento ainda seja limitado, os avanços em terapias moleculares trazem perspectivas promissoras para o manejo da doença. Relatos clínicos como este contribuem significativamente para a compreensão e o reconhecimento de doenças raras no contexto da pediatria, além de fortalecer a importância da investigação metabólica precoce frente a sinais neuromusculares atípicos.



DEFEITO DA BETA-OXIDAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS: RELATO DE CASO DE SÍNDROME DA DEPLEÇÃO MITOCONDRIAL 2 (MTDPS2) POR MUTAÇÃO NO GENE TK2

ARGENTON, I.S.¹; ROSSATTO, A.L.B.²; COGHETTO, C.C.³; FRANSCECON, H.T.⁴; SOMAVILLA, L.C.⁵; PUERARI, T.⁶; BECKMANN, A.⁸; BRAGANHOLLO, C.U.⁹

^{1, 2, 3, 4, 5, 6}: Residente de pediatria do Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo-RS
^{7, 8}: Departamento de medicina intensiva pediátrica do Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo-RS.

¹Autor correspondente: argentonisabel@gmail.com

INTRODUÇÃO

Erros inatos do metabolismo, como a Síndrome da Depleção Mitocondrial tipo 2 (MTDPS2), resultam em disfunções multissistêmicas devido à falha na produção de energia celular. A MTDPS2 é uma condição genética rara causada por mutações no gene *TK2*, que codifica a timidina quinase 2, fundamental para a manutenção do DNA mitocondrial. A disfunção dessa via leva à miopatia mitocondrial grave de início precoce, com comprometimento progressivo neuromuscular e metabólico (1).

Nos últimos anos, avanços na compreensão da fisiopatologia da MTDPS2 têm possibilitado o desenvolvimento de estratégias terapêuticas emergentes, incluindo a terapia com nucleosídeos, que visa restaurar parcialmente a função mitocondrial. A apresentação clínica, no entanto, permanece inespecífica em fases iniciais, o que dificulta o diagnóstico precoce. A suspeita clínica deve ser elevada em pacientes pediátricos com hipotonia, atraso no desenvolvimento motor e crises metabólicas recorrentes (2).

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 10 meses de idade, previamente hígida, foi encaminhada ao serviço de emergência pediátrica devido a distúrbio do metabolismo. A responsável referia quadro de regressão do desenvolvimento neuropsicomotor iniciado aos 6 meses de idade, com perda progressiva dos marcos motores previamente adquiridos, hipotonia e dificuldade alimentar, estando em investigação com geneticista devido à suspeita de erro inato do metabolismo (EIM), especificamente relacionado à metabolização de ácidos graxos.

Há três dias da admissão, a paciente apresentou febre persistente, sem outros sintomas infecciosos associados. No dia anterior à admissão hospitalar, apresentou quadro de exantema urticariforme, predominantemente em tronco e face, após a introdução de fórmula láctea (leite de vaca desnatado), sendo mantida em jejum desde então. Mãe relata episódios prévios semelhantes após exposição a derivados do leite de vaca, sugerindo alergia à proteína do leite de vaca (APLV). Negava uso de medicações contínuas ou alergias medicamentosas conhecidas. Vacinação em dia, segundo calendário vacinal do SUS.

Na avaliação inicial, a paciente encontrava-se em regular estado geral, hipotônica, normocorada, hidratada e acianótica. Apresentava força muscular diminuída globalmente, não sustentava a cervical e não havia sinais de irritação meníngea. Lesões cutâneas urticariformes presentes em tronco, face e membros. Exame neurológico evidenciava atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor, com Glasgow 15.

A investigação laboratorial prévia incluía:

- Elevação significativa de CPK (3860), transaminases (AST 247, ALT 156), colesterol total (289) e triglicerídeos (237).
- Deficiência de vitamina B12 (nível: 101 pg/mL).
- Troponina cardíaca reagente (>1), sem manifestações clínicas de instabilidade hemodinâmica.
- Gasometria com pH normal, leve acidose metabólica compensada
- Eletroencefalograma e ressonância magnética de coluna cervical normais.
- Urinálise sugestiva de infecção urinária
- Cariótipo sem alterações.

Diante do quadro clínico e laboratorial, foi indicada internação em unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP) para monitorização metabólica rigorosa. À admissão, a criança apresentava-se em ar ambiente, saturando 100%, sem sinais de desconforto respiratório, com diurese preservada e sem edema. Hipotonia importante permanecia evidente, com estridor inspiratório leve ao choro.

A conduta inicial incluiu suporte metabólico intensivo com dieta de aminoácidos livres, infusão venosa com glicose a 10% (TIG 10), em volume 50% acima da manutenção (150ml/kg/dia), conforme orientação especializada, com objetivo de manter glicemia entre 100 e 140 mg/dL e prevenir lipólise. Insulina regular foi iniciada em infusão contínua devido à hiperglicemia, sendo ajustada conforme resposta clínica e laboratorial.

A triagem metabólica sugeriu defeito da β -oxidação dos ácidos graxos, um erro inato do metabolismo (EIM) confirmado por exames realizados em centro de referência e seguimento com geneticista. A análise molecular identificou mutação patogênica no gene *TK2*. O manejo incluiu suporte nutricional, fisioterapia intensiva e terapia experimental com nucleotídeos de pirimidina, resultando em estabilização parcial do quadro clínico.

Pavavras-chave: Erro inato do metabolismo; β -oxidação; síndrome da depleção mitocondrial; *TK2*; hipotonia.

Referências:

1. Ortigoza-Escobar JD. Mitochondrial DNA depletion syndromes: molecular mechanisms and therapeutic approaches. *J Inherit Metab Dis.* 2023;46(1):25–37.
2. Garone C, Tadesse S, Hirano M. Clinical and molecular features of *TK2*-related mitochondrial disease. *Mol Genet Metab.* 2022;136(4):342–348.
3. Ganetzky RD, Falk MJ. Mitochondrial depletion syndromes: expanding clinical phenotypes and therapeutic horizons. *Front Genet.* 2023;14:1123456.
4. Wang Q, Li Y, Zhang Y et al. Genetic landscape and clinical profiles of mitochondrial myopathies in infants. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18:144.
5. Dölen D, Altunbaşak S, Yıldırım Y. Nucleoside therapy in *TK2*-related mitochondrial DNA depletion syndrome: A case series. *Pediatr Neurol.* 2023;142:78–83.
6. Domínguez-González C et al. Long-term follow-up of nucleoside therapy in *TK2* deficiency. *Ann Neurol.* 2022;92(5):794–804.
7. Suomalainen, A., & Isohanni, P. (2010). Mitochondrial DNA depletion syndromes – Many genes, common mechanisms. *Neuromuscular Disorders*, 20(7), 429–437. doi:10.1016/j.nmd.2010.03.017

DISCUSSÃO

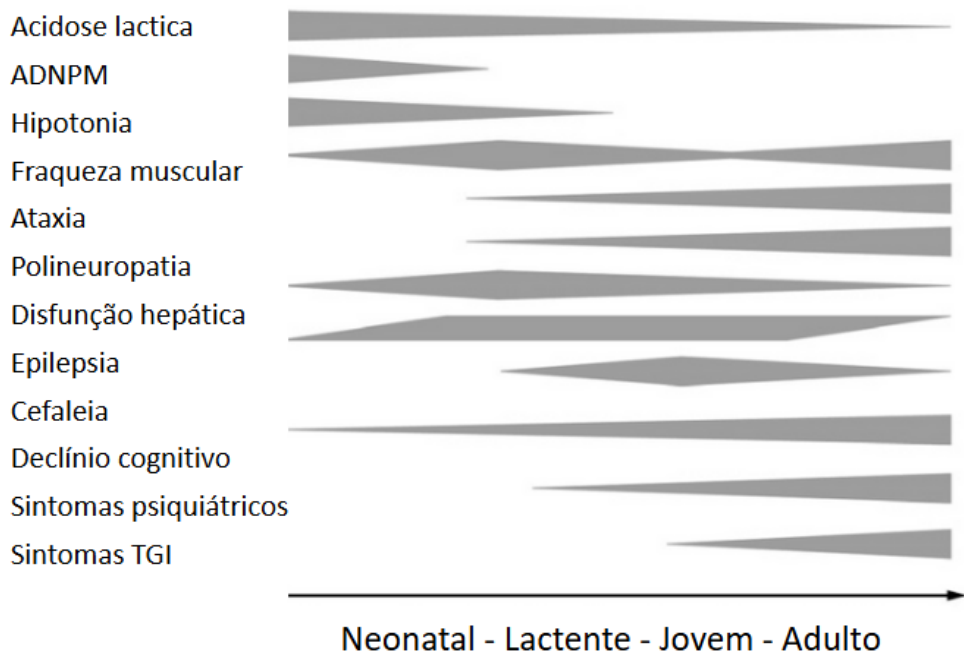
As desordens da β -oxidação de ácidos graxos representam causas importantes de encefalopatia metabólica em lactentes, especialmente em situações de estresse metabólico. A MTDPS2, embora rara, deve ser considerada no diagnóstico diferencial de hipotonia grave associada a hipoglicemia e acidose láctica. A deficiência de *TK2* impede a replicação adequada do DNA mitocondrial, comprometendo a produção de ATP e levando à disfunção muscular progressiva (3).

O diagnóstico definitivo depende da associação entre achados clínicos, laboratoriais e testes genéticos. A presença de hipoglicemia hipocetótica e acidose láctica orienta para um distúrbio energético, enquanto a dosagem de lactato e as análises do perfil de acilcarnitinas reforçam a suspeita. A confirmação por sequenciamento de nova geração do gene *TK2* permite não apenas o diagnóstico, mas também o aconselhamento genético e a elegibilidade para terapias emergentes (4).

A abordagem terapêutica atual é predominantemente de suporte, voltada para o controle de crises metabólicas e manutenção nutricional. Recentemente, terapias com análogos de nucleotídeos pirimidínicos (como timidina e uridina) demonstraram potencial de estabilização clínica e melhora funcional em alguns pacientes com MTDPS2, sobretudo quando iniciadas precocemente. No entanto, seu uso ainda é considerado experimental e não está amplamente disponível (5).

Este caso ressalta a importância da vigilância clínica frente a sinais precoces de doença mitocondrial, principalmente em pacientes com regressão do desenvolvimento neuropsicomotor e crises metabólicas recorrentes. A intervenção precoce, aliada a uma equipe multidisciplinar, pode atenuar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes e seus cuidadores (6).

Figura 1 - Manifestações fenotípicas da Síndrome de Depleção Mitocondrial



CONCLUSÃO

A MTDPS2 constitui uma doença mitocondrial grave e progressiva que deve ser considerada em lactentes com hipotonia severa e alterações metabólicas específicas. O reconhecimento precoce do quadro e a confirmação genética são fundamentais para o início de intervenções terapêuticas que possam modificar o curso clínico da enfermidade.

Embora o tratamento ainda seja limitado, os avanços em terapias moleculares trazem perspectivas promissoras para o manejo da doença. Relatos clínicos como este contribuem significativamente para a compreensão e o reconhecimento de doenças raras no contexto da pediatria, além de fortalecer a importância da investigação metabólica precoce frente a sinais neuromusculares atípicos.



DEFEITO DA BETA-OXIDAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS: RELATO DE CASO DE SÍNDROME DA DEPLEÇÃO MITOCONDRIAL 2 (MTDPS2) POR MUTAÇÃO NO GENE TK2

ARGENTON, I.S.¹; ROSSATTO, A.L.B.²; COGHETTO, C.C.³; FRANSCECON, H.T.⁴; SOMAVILLA, L.C.⁵; PUERARI, T.⁶; BECKMANN, A.⁸; BRAGANHOLLO, C.U.⁹

^{1, 2, 3, 4, 5, 6}: Residente de pediatria do Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo-RS
^{7, 8}: Departamento de medicina intensiva pediátrica do Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo-RS.

¹Autor correspondente: argentonisabel@gmail.com

INTRODUÇÃO

Erros inatos do metabolismo, como a Síndrome da Depleção Mitocondrial tipo 2 (MTDPS2), resultam em disfunções multissistêmicas devido à falha na produção de energia celular. A MTDPS2 é uma condição genética rara causada por mutações no gene *TK2*, que codifica a timidina quinase 2, fundamental para a manutenção do DNA mitocondrial. A disfunção dessa via leva à miopatia mitocondrial grave de início precoce, com comprometimento progressivo neuromuscular e metabólico (1).

Nos últimos anos, avanços na compreensão da fisiopatologia da MTDPS2 têm possibilitado o desenvolvimento de estratégias terapêuticas emergentes, incluindo a terapia com nucleosídeos, que visa restaurar parcialmente a função mitocondrial. A apresentação clínica, no entanto, permanece inespecífica em fases iniciais, o que dificulta o diagnóstico precoce. A suspeita clínica deve ser elevada em pacientes pediátricos com hipotonia, atraso no desenvolvimento motor e crises metabólicas recorrentes (2).

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 10 meses de idade, previamente hígida, foi encaminhada ao serviço de emergência pediátrica devido a distúrbio do metabolismo. A responsável referia quadro de regressão do desenvolvimento neuropsicomotor iniciado aos 6 meses de idade, com perda progressiva dos marcos motores previamente adquiridos, hipotonia e dificuldade alimentar, estando em investigação com geneticista devido à suspeita de erro inato do metabolismo (EIM), especificamente relacionado à metabolização de ácidos graxos.

Há três dias da admissão, a paciente apresentou febre persistente, sem outros sintomas infecciosos associados. No dia anterior à admissão hospitalar, apresentou quadro de exantema urticariforme, predominantemente em tronco e face, após a introdução de fórmula láctea (leite de vaca desnatado), sendo mantida em jejum desde então. Mãe relata episódios prévios semelhantes após exposição a derivados do leite de vaca, sugerindo alergia à proteína do leite de vaca (APLV). Negava uso de medicações contínuas ou alergias medicamentosas conhecidas. Vacinação em dia, segundo calendário vacinal do SUS.

Na avaliação inicial, a paciente encontrava-se em regular estado geral, hipotônica, normocorada, hidratada e acianótica. Apresentava força muscular diminuída globalmente, não sustentava a cervical e não havia sinais de irritação meníngea. Lesões cutâneas urticariformes presentes em tronco, face e membros. Exame neurológico evidenciava atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor, com Glasgow 15.

A investigação laboratorial prévia incluía:

- Elevação significativa de CPK (3860), transaminases (AST 247, ALT 156), colesterol total (289) e triglicerídeos (237).
- Deficiência de vitamina B12 (nível: 101 pg/mL).
- Troponina cardíaca reagente (>1), sem manifestações clínicas de instabilidade hemodinâmica.
- Gasometria com pH normal, leve acidose metabólica compensada
- Eletroencefalograma e ressonância magnética de coluna cervical normais.
- Urinálise sugestiva de infecção urinária
- Cariótipo sem alterações.

Diante do quadro clínico e laboratorial, foi indicada internação em unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP) para monitorização metabólica rigorosa. À admissão, a criança apresentava-se em ar ambiente, saturando 100%, sem sinais de desconforto respiratório, com diurese preservada e sem edema. Hipotonia importante permanecia evidente, com estridor inspiratório leve ao choro.

A conduta inicial incluiu suporte metabólico intensivo com dieta de aminoácidos livres, infusão venosa com glicose a 10% (TIG 10), em volume 50% acima da manutenção (150ml/kg/dia), conforme orientação especializada, com objetivo de manter glicemia entre 100 e 140 mg/dL e prevenir lipólise. Insulina regular foi iniciada em infusão contínua devido à hiperglicemia, sendo ajustada conforme resposta clínica e laboratorial.

A triagem metabólica sugeriu defeito da β -oxidação dos ácidos graxos, um erro inato do metabolismo (EIM) confirmado por exames realizados em centro de referência e seguimento com geneticista. A análise molecular identificou mutação patogênica no gene *TK2*. O manejo incluiu suporte nutricional, fisioterapia intensiva e terapia experimental com nucleotídeos de pirimidina, resultando em estabilização parcial do quadro clínico.

Pavavras-chave: Erro inato do metabolismo; β -oxidação; síndrome da depleção mitocondrial; *TK2*; hipotonia.

Referências:

1. Ortigoza-Escobar JD. Mitochondrial DNA depletion syndromes: molecular mechanisms and therapeutic approaches. *J Inherit Metab Dis.* 2023;46(1):25–37.
2. Garone C, Tadesse S, Hirano M. Clinical and molecular features of *TK2*-related mitochondrial disease. *Mol Genet Metab.* 2022;136(4):342–348.
3. Ganetzky RD, Falk MJ. Mitochondrial depletion syndromes: expanding clinical phenotypes and therapeutic horizons. *Front Genet.* 2023;14:1123456.
4. Wang Q, Li Y, Zhang Y et al. Genetic landscape and clinical profiles of mitochondrial myopathies in infants. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18:144.
5. Dölen D, Altunbaşak S, Yıldırım Y. Nucleoside therapy in *TK2*-related mitochondrial DNA depletion syndrome: A case series. *Pediatr Neurol.* 2023;142:78–83.
6. Domínguez-González C et al. Long-term follow-up of nucleoside therapy in *TK2* deficiency. *Ann Neurol.* 2022;92(5):794–804.
7. Suomalainen, A., & Isohanni, P. (2010). Mitochondrial DNA depletion syndromes – Many genes, common mechanisms. *Neuromuscular Disorders*, 20(7), 429–437. doi:10.1016/j.nmd.2010.03.017

DISCUSSÃO

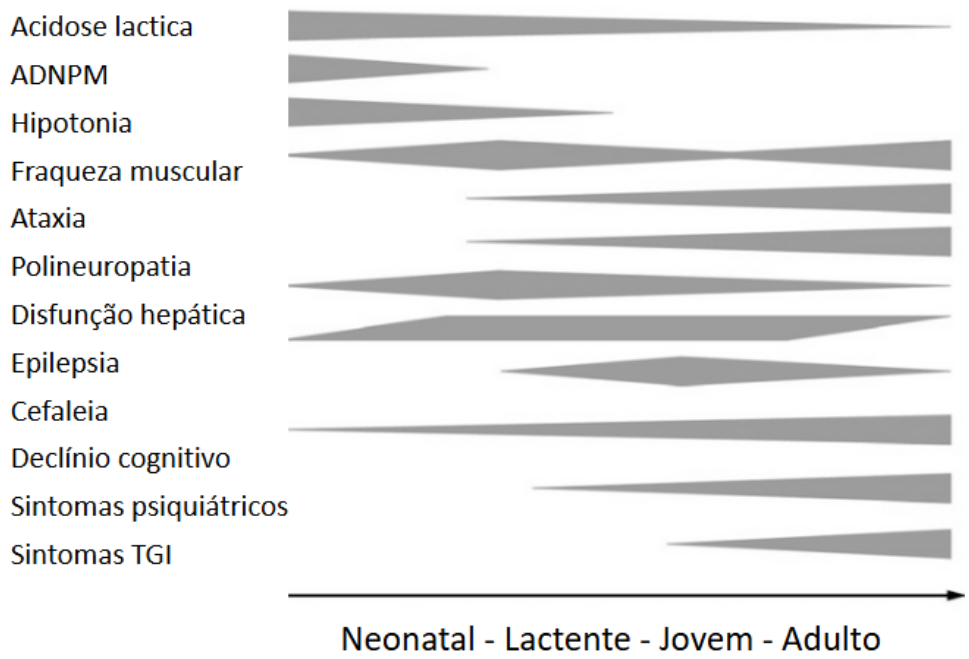
As desordens da β -oxidação de ácidos graxos representam causas importantes de encefalopatia metabólica em lactentes, especialmente em situações de estresse metabólico. A MTDPS2, embora rara, deve ser considerada no diagnóstico diferencial de hipotonia grave associada a hipoglicemia e acidose láctica. A deficiência de *TK2* impede a replicação adequada do DNA mitocondrial, comprometendo a produção de ATP e levando à disfunção muscular progressiva (3).

O diagnóstico definitivo depende da associação entre achados clínicos, laboratoriais e testes genéticos. A presença de hipoglicemia hipocetótica e acidose láctica orienta para um distúrbio energético, enquanto a dosagem de lactato e as análises do perfil de acilcarnitinas reforçam a suspeita. A confirmação por sequenciamento de nova geração do gene *TK2* permite não apenas o diagnóstico, mas também o aconselhamento genético e a elegibilidade para terapias emergentes (4).

A abordagem terapêutica atual é predominantemente de suporte, voltada para o controle de crises metabólicas e manutenção nutricional. Recentemente, terapias com análogos de nucleotídeos pirimidínicos (como timidina e uridina) demonstraram potencial de estabilização clínica e melhora funcional em alguns pacientes com MTDPS2, sobretudo quando iniciadas precocemente. No entanto, seu uso ainda é considerado experimental e não está amplamente disponível (5).

Este caso ressalta a importância da vigilância clínica frente a sinais precoces de doença mitocondrial, principalmente em pacientes com regressão do desenvolvimento neuropsicomotor e crises metabólicas recorrentes. A intervenção precoce, aliada a uma equipe multidisciplinar, pode atenuar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes e seus cuidadores (6).

Figura 1 - Manifestações fenotípicas da Síndrome de Depleção Mitocondrial



Adaptado de: Suomalainen (2010).

CONCLUSÃO

A MTDPS2 constitui uma doença mitocondrial grave e progressiva que deve ser considerada em lactentes com hipotonia severa e alterações metabólicas específicas. O reconhecimento precoce do quadro e a confirmação genética são fundamentais para o início de intervenções terapêuticas que possam modificar o curso clínico da enfermidade.

Embora o tratamento ainda seja limitado, os avanços em terapias moleculares trazem perspectivas promissoras para o manejo da doença. Relatos clínicos como este contribuem significativamente para a compreensão e o reconhecimento de doenças raras no contexto da pediatria, além de fortalecer a importância da investigação metabólica precoce frente a sinais neuromusculares atípicos.