



# IMPORTÂNCIA DA REINTERPRETAÇÃO GENÉTICA NO DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS: UM CASO COM VARIANTE PATOGENICA EM *CTBP1*

ANA LUISA BECCHI FADONI<sup>1</sup>, JAQUELINA GOMES ROSA<sup>1</sup>, NÂNDREA DA SILVA VESTEFAL<sup>1</sup>,  
FERNANDA CAMILA BASSETTO<sup>1</sup>, PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN<sup>1</sup>, FILIPPO PINTO E VAIRO<sup>2</sup> e  
BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Universidade Federal de Ciências da saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS;

<sup>2</sup> Clínica Mayo, Rochester, EUA.

Email: ana.fadoni@ufcspa.edu.br

## INTRODUÇÃO:

Alterações do desenvolvimento associadas a síndromes genéticas raras representam um desafio diagnóstico, especialmente com achados inespecíficos e exames iniciais inconclusivos. Variantes no gene *CTBP1* foram recentemente descritas em uma síndrome rara com comprometimento cognitivo, alterações motoras e defeitos do esmalte dentário. O sequenciamento de exoma tem papel central na elucidação etiológica. Objetiva-se relatar caso com diagnóstico estabelecido após odisseia diagnóstica prolongada.

## DESCRIÇÃO DO CASO:

Paciente feminina, 17 anos, nascida a termo.

### 3 e 4 ANOS

- Regressão Motora (perda de marcha);
- Ataxia;
- Dismetria;
- Hipotrofismo;
- Fratura dentária;
- Microcefalia;
- Elevação de lactato, LDH e CPK; ressonância inicial normal.



### 8 ANOS

- Dificuldades escolares;
- Reflexos diminuídos globalmente;
- Exoma com variante mitocondrial (MT-TC), posteriormente reclassificada como benigna, sem achados que explicassem o quadro;

### 11 ANOS

- Reanálise baseada em novas evidências da literatura identificou variante em heterozigose no gene *CTBP1* (p.Arg342Trp), permitindo diagnóstico definitivo.

O quadro é compatível com a síndrome HADDTS (Hypotonia, Ataxia, Developmental Delay and Tooth Enamel Defects). A variante p.Arg342Trp, recorrente de novo, compromete a função do *CTBP1*.

O caso ilustra limitações da interpretação inicial de variantes e o impacto de vieses diagnósticos, particularmente diante de biomarcadores inespecíficos, sendo a reanálise do exoma decisiva.

Dessa forma, destaca-se o papel da fenotipagem reversa, da evolução do conhecimento genômico e da reinterpretação periódica de dados genômicos para o diagnóstico de uma doença rara, permitindo suspender condutas ineficazes e orientar o manejo e aconselhamento genético.

#### Referências:

Beck DB, et al. A recurring de novo mutation in *CTBP1* is associated with developmental delay, hypotonia, ataxia, and tooth enamel defects. *Neurogenetics*. 2016;

Jafari Khamirani H, et al. Exome sequencing identified a de novo frameshift pathogenic variant in *CTBP1* gene in an extremely rare case of HADDTS. *J Genet*. 2021