

DOENÇA DA INCLUSÃO DAS MICROVILOSIDADES: DESAFIOS CLÍNICOS DO DIAGNÓSTICO PRECOCE E CUIDADO INTEGRAL

MICROVILLUS INCLUSION DISEASE: CLINICAL CHALLENGES IN EARLY DIAGNOSIS AND COMPREHENSIVE CARE

ENFERMEDAD DE LAS MICROVELLOSIDADES: RETOS CLÍNICOS DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ Y LA ATENCIÓN INTEGRAL

Maria Flávia Ferreira Mariotti¹, Thais Bertaglia²

DOI: 10.54899/dcs.v23i89.5424

Recibido: 30/03/2026 | Aceptado: 23/04/2026 | Publicación en línea: 30/04/2026.

RESUMO

No panorama atual da medicina, um dos principais focos científicos refere-se às doenças raras, que segundo a Organização Mundial da Saúde atingem 300 milhões de pessoas globalmente, cujo diagnóstico pode levar anos e possuem alta carga de morbidade e mortalidade precoce. Dentre as 7 mil doenças raras descritas, destaca-se a Doença da Inclusão das Microvilosidades (DIM), cuja prevalência estimada é inferior a 1 caso por 1 milhão de habitantes, com menos de 500 casos descritos na literatura. A DIM pertence ao grupo das doenças diarreicas congênicas, caracterizadas por início precoce, diarreia de alto débito que persiste ao jejum, desidratação grave e perda ponderal acentuada. A doença decorre, principalmente, de mutações no gene MYO5B, responsável pelo tráfego de proteínas na borda em escova das células epiteliais, levando à perda da polaridade celular e comprometimento da absorção de nutrientes e água. Clinicamente, manifesta-se por diarreia intratável, acidose metabólica, distúrbios hidroeletrólíticos e desnutrição. O diagnóstico baseia-se na correlação entre achados clínicos, histopatológicos e genéticos, com destaque para a microscopia eletrônica e o sequenciamento genético. O manejo terapêutico consiste, principalmente, na nutrição parenteral prolongada, embora associada a complicações, sendo o transplante intestinal considerado a única alternativa com potencial curativo em casos selecionados. Nesse contexto, o diagnóstico precoce é fundamental para permitir o início do tratamento adequado, prolongar a expectativa de vida e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, familiares e cuidadores.

Palavras-chave: Doença da Inclusão das Microvilosidades. Doenças Diarreicas Congênicas. Enteropatias Hereditárias. Diagnóstico Precoce. MYO5B. Nutrição Parenteral.

ABSTRACT

In today's medical landscape, one of the main areas of scientific focus is rare diseases, which, according to the World Health Organization, affect 300 million people worldwide; these

¹ Graduanda em Medicina, Faculdade São Leopoldo Mandic, Campinas, São Paulo, Brasil.

E-mail: mariaflaviamariotti@hotmail.com

² Graduanda em Medicina, Faculdade São Leopoldo Mandic, Campinas, São Paulo, Brasil.

E-mail: thais.bertaglia@hotmail.com

conditions can take years to diagnose and are associated with high morbidity and early mortality. Among the 7,000 rare diseases described, Microvillus Inclusion Disease (MID) stands out, with an estimated prevalence of less than 1 case per 1 million people and fewer than 500 cases described in the literature. MIB belongs to the group of congenital diarrheal diseases, characterized by early onset, high-volume diarrhea that persists during fasting, severe dehydration, and marked weight loss. The disease results primarily from mutations in the MYO5B gene, which is responsible for protein trafficking at the brush border of epithelial cells, leading to loss of cellular polarity and impaired absorption of nutrients and water. Clinically, it manifests as intractable diarrhea, metabolic acidosis, fluid and electrolyte disturbances, and malnutrition. Diagnosis is based on the correlation between clinical, histopathological, and genetic findings, with a focus on electron microscopy and genetic sequencing. Therapeutic management consists primarily of prolonged parenteral nutrition, although this is associated with complications; intestinal transplantation is considered the only alternative with curative potential in selected cases. In this context, early diagnosis is essential to enable the initiation of appropriate treatment, prolong life expectancy, and improve the quality of life for patients, family members, and caregivers.

Keywords: Microvillus Inclusion Disease. Congenital Diarrheal Diseases. Hereditary Enteropathies. Early Diagnosis. MYO5B. Parenteral Nutrition.

RESUMEN

En el panorama actual de la medicina, uno de los principales focos de interés científico son las enfermedades raras, que, según la Organización Mundial de la Salud, afectan a 300 millones de personas en todo el mundo, cuyo diagnóstico puede llevar años y que presentan una elevada morbilidad y mortalidad precoz. Entre las 7000 enfermedades raras descritas, destaca la enfermedad de las microvellosidades (DIM), cuya prevalencia estimada es inferior a 1 caso por cada millón de habitantes, con menos de 500 casos descritos en la literatura. La DIM pertenece al grupo de las enfermedades diarreicas congénitas, caracterizadas por un inicio precoz, diarrea de alto caudal que persiste en ayunas, deshidratación grave y pérdida de peso acentuada. La enfermedad se debe principalmente a mutaciones en el gen MYO5B, responsable del transporte de proteínas en el borde en cepillo de las células epiteliales, lo que conduce a la pérdida de polaridad celular y al deterioro de la absorción de nutrientes y agua. Clínicamente, se manifiesta por diarrea intratable, acidosis metabólica, trastornos hidroelectrolíticos y desnutrición. El diagnóstico se basa en la correlación entre los hallazgos clínicos, histopatológicos y genéticos, destacando la microscopía electrónica y la secuenciación genética. El tratamiento consiste principalmente en nutrición parenteral prolongada, aunque asociada a complicaciones, siendo el trasplante intestinal la única alternativa con potencial curativo en casos seleccionados. En este contexto, el diagnóstico precoz es fundamental para permitir el inicio del tratamiento adecuado, prolongar la esperanza de vida y mejorar la calidad de vida de los pacientes, familiares y cuidadores.

Palabras clave: Enfermedad de la Inclusión de Microvellosidades. Enfermedades Diarreicas Congénitas. Enteropatías Hereditarias. Diagnóstico Precoz. MYO5B. Nutrición Parenteral.



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución- NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

INTRODUÇÃO

Nascido em Ulm na Alemanha em 1879 e reconhecido mundialmente por elaborar a teoria da relatividade, o físico teórico Albert Einstein dizia que “Toda a nossa ciência, comparada com a realidade, é primitiva e infantil e no entanto, é a coisa mais preciosa que temos”, ou seja, quando compara-se a complexa realidade humana, o conhecimento científico atual é apenas um rascunho.

No panorama atual da medicina, um dos principais focos científicos refere-se às doenças raras, que segundo a Organização Mundial da Saúde atingem 300 milhões de pessoas globalmente, cujo diagnóstico pode levar anos e possuem alta carga de morbidade e mortalidade precoce (EURORDIS 2019).

Dentre as 7 mil doenças raras descritas, destaca-se a Doença da Inclusão das Microvilosidades (DIM), cuja prevalência estimada em menos de 1 caso por 1 milhão de habitantes, com menos de 500 casos descritos na literatura (Orphanet Rare Disease Ontology). Sob a ótica do território nacional, observa-se a ausência de dados epidemiológicos robustos; no entanto, em plataformas digitais, destacam-se perfis de familiares com filhos portadores da doença, expandindo o interesse do público e da comunidade científica a respeito.

Nesse contexto, destaca-se que a DIM pertence ao grupo das doenças diarreicas congênicas (DDCs), que pertencem a enteropatias hereditárias, causadas por mutações genéticas que afetam estrutura, função ou renovação do epitélio intestinal, levando ao comprometimento da absorção de nutrientes. A maioria das doenças que cursam com DDCs apresentam, manifestações clínicas semelhantes (início precoce, diarreia de alto débito que persiste ao jejum, desidratação grave, distensão abdominal e perda ponderal acentuada).

Doenças diarreicas contribuem significativamente para a morbidade e mortalidade em populações pediátricas em todo o mundo, sendo a segunda maior causa de morte em menores de 5 anos. No cenário das doenças raras que cursam com diarreia de alto débito, como a DIM, a mortalidade é ainda maior, devido à falência intestinal funcional e à ausência do diagnóstico precoce. Terrin, G et al (2021) descreve as taxas de sobrevivência, destacando que a maior parte dos óbitos ocorre na primeira infância (1-3 anos); Entretanto, segundo Lauro, A., et al 2014, com os avanços de suporte nutricional, a sobrevivência em 5 anos pode alcançar 60-75%.

Nesse sentido, o diagnóstico precoce é fundamental para permitir o início do tratamento e manejo adequado, com o objetivo de prolongar a expectativa de vida dos pacientes,

especialmente em doenças que cursam com diarreia osmótica, acidose metabólica, hipocalcemia, danos renais e neurológicos permanentes, como a DIM.

Tem-se como objetivo Analisar os desafios clínicos relacionados ao diagnóstico precoce da Doença da Inclusão das Microvilosidades, bem como seus aspectos fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos, com enfoque no impacto da precocidade do diagnóstico sobre o prognóstico e qualidade de vida dos pacientes.

REFERENCIAL TEÓRICO

Descrita inicialmente em 1978 pelo médico patologista pediátrico David S. Davidson em um de seus estudos, a doença foi identificada a partir da observação de um padrão histológico até então desconhecido em lactentes com diarreia grave desde o período neonatal. Por meio da microscopia eletrônica, considerada uma tecnologia avançada para a época, foram evidenciados a perda da borda em escova e inclusões intracelulares com microvilosidades a partir de biópsias no intestino delgado.

Três décadas depois, em 2008, Thomas Muller, pesquisador em genética molecular, publicou na revista Nature Genetics após o sequenciamento de pacientes com DIM, um estudo no qual demonstrou que mutações no gene MYO5B (gene motor molecular, responsável pelo tráfego de proteínas na borda em escova de células epiteliais) representam a principal causa da doença. Adicionalmente, verificou-se o padrão de herança autossômico recessivo, de modo que o paciente afetado necessita herdar duas cópias do gene mutado, uma do pai e outra da mãe.

A patogenicidade dessa condição reside no fato de que o gene MYO5B codifica a proteína Miosina Vb, essencial para o tráfego vesicular (sistema responsável pelo transporte intracelular em células eucarióticas), fundamental para o funcionamento intestinal devido a polaridade celular, absorção de nutrientes e água e renovação da membrana. Nesse processo, proteínas específicas como as hidrolases de borda em escova são levadas para membrana apical, promovendo a formação da borda em escova, são direcionadas a membrana apical, promovendo a formação da borda em escova e digestão terminal, essenciais para a adequada absorção de nutrientes.

Simultaneamente, ocorre a inserção de proteínas de transporte como a SGLT1, responsável pelo transporte de sódio e glicose, que através de osmose é seguido pela água, mantendo o corpo em homeostase hídrica.

A borda em escova, formada a partir de proteínas específicas do gene MYO5B e superfície especializada dos enterócitos formada por microvilosidades, atua no aumento exponencial da área de superfície da membrana plasmática apical, permitindo digestão terminal através de hidrolases de membrana e adequada absorção de nutrientes, contribuindo para a manutenção da homeostase hidroeletrólítica por meio de transportadores ativos.

A mutação do gene MYO5B está associada à herança autossômica recessiva, podendo ocorrer por substituição (troca de um único aminoácido específico na cadeia polipeptídica da miosina Vb), deleção (perda de um ou mais nucleotídeos na sequência do DNA do gene; frequentemente na DIM há perda de domínios inteiros da miosina, impossibilitando que ela se acople aos filamentos de actina do citoesqueleto) ou por mutação nonsense (substituição de uma base que cria um stop códon de parada - UAG, UAA ou UGA - em um local onde deveria haver um aminoácido).

Ademais, a literatura científica evidencia outras mutações, como a do gene STX3, sendo uma forma atípica que codifica a proteína Sintaxina-3, uma proteína do tipo SNARE (*Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor Attachment protein receptor*), localizada na membrana apical, responsável pelo reconhecimento da chegada de vesículas e permitindo que sua membrana se funda com a membrana do topo da célula, ocasionando no descarregamento de enzimas e transportadores. Apesar disso, o resultado final de ambas as mutações é semelhante, devido ao fato de as proteínas da borda em escova não serem inseridas na superfície apical e se acumularem no citoplasma, formando as inclusões de microvilosidades e atrofia da superfície, levando a diarreia intratável.

Nesse contexto, a doença se manifesta nas primeiras 72 horas de vida ou, em formas de início tardio, após os primeiros meses de vida; no entanto, a gravidade dos sinais e sintomas se iguala com o passar do tempo.

Considera-se que a DIM apresenta uma tríade clássica de diarreia intratável, desidratação grave e acidose metabólica.

A diarreia intratável se apresenta na forma secretora e de alto débito, com fezes extremamente aquosas, sem sangue ou muco, com volumes superiores a 150 ml/kg/dia; o sinal patognomônico é o não cessamento do quadro em períodos de jejum, de modo que, mesmo que o paciente permaneça sem se alimentar, haverá diarreia.

O quadro com volumes intensos de perda de líquido provoca desidratação grave de forma rápida, manifestando-se por olhos encovados, fontanela deprimida e perda de turgor cutâneo. Em

cenários mais graves, a desidratação ocasionada pela perda massiva de líquidos pode levar a choque hipovolêmico, devido a depleção do volume intravascular e queda do débito cardíaco, que, se não tratado de forma imediata, provoca falência de múltiplos órgãos e óbito.

A perda direta de bicarbonato nas fezes reduz o pH sanguíneo, e mecanismos de compensação (respiração de Kussmaul) tentam excretar CO₂ e elevar o pH; entretanto, em recém-nascidos, a compensação cansa a musculatura respiratória, contribuindo para o quadro de acidose metabólica. Além da perda de HCO₃, a ausência do transportador SGLT1 e de trocadores de sódio e íon hidrogênio, faz com que ocorra hiponatremia, provocando quadros de letargia e apatia em neonatos.

Outra alteração importante que pode se manifestar com achatamento da onda T e aparecimento de ondas U no eletrocardiograma é a hipocalcemia, provocada pela diarreia de alto débito e por mecanismos de compensação renal, podendo evoluir para fibrilação ventricular e parada cardiorespiratória.

O constante quadro de desnutrição energético-proteica deixa o corpo em estado catabólico, ou seja, o organismo começa a degradar moléculas complexas em simples para liberar energia e fornecer matéria-prima para processos vitais; no caso da DIM, o corpo passa a consumir seus próprios tecidos para sobreviver, visto que há falha na absorção de nutrientes pelo intestino. As consequências a longo prazo são atrofia muscular, mais visível em braços, pernas e abdome, hipotonia e imunossupressão.

Considerando a gravidade da doença e a precocidade das manifestações clínicas, a doença impõe desafios diagnósticos significativos, como mimetismo clínico com doenças com quadros clínicos semelhantes, raridade da doença, com atrasos na suspeita diagnóstica, interpretação de exames de alta complexidade e manutenção da estabilidade metabólica no recém-nascido. Nesse contexto, estabelecer diagnósticos diferenciais torna-se o delineador de conduta e pilar do manejo terapêutico.

Devido ao fato de a DIM pertencer ao grupo das diarreias crônicas congênitas, há semelhança no quadro clínico entre as doenças a esse pertencentes, entretanto, com tratamentos diferentes. Dentre os diagnósticos diferenciais, destaca-se a displasia epitelial intestinal, devido ao quadro clínico semelhante, cuja diferenciação ocorre por meio de exame genético, no qual a doença apresenta mutação no gene EPCAM, enquanto, na biópsia, observam-se tufo de células epiteliais.

Para diferenciar a DIM das demais doenças, é necessária uma investigação baseada em clínica, histopatologia e genética, na qual se fazem necessários os achados microscópicos patognômicos e sequenciamento genético evidenciando mutações nos genes MYO5B/STX3.

Na biópsia intestinal e na microscopia óptica, o médico patologista busca sinais de atrofia vilosa, sem presença de infiltrados inflamatórios significativos, além da técnica de coloração pelo ácido periódico de Schiff (coloração de PAS), que apresenta acúmulo anormal de material PAS-positivo no citoplasma apical dos enterócitos. Outro exame, considerado padrão ouro antes dos testes genéticos, é a microscopia eletrônica de transmissão (MET), que permite visualizar as inclusões microvilositárias e a desorganização do citoesqueleto.

Complementando a análise tecidual, o painel genético para diarreias congênicas foca nos genes MYO5B e STX3; entretanto, se a mutação do paciente estiver em um gene diferente dos descritos no painel, são necessários outros testes genéticos, como o exoma completo, que analisa todas as regiões do DNA que codificam proteínas, ou o genoma completo, que é considerado o exame mais completo atualmente no campo da genética, no qual sequencia todo o DNA do paciente, incluindo regiões não codificadoras.

Nesse sentido, ao se analisar o lado genético da doença, faz-se necessário destacar a importância do médico geneticista, que interpreta o exame e realiza uma correlação genótipo-fenótipo, além de atuar no aconselhamento genético, visto que a DIM é uma doença autossômica recessiva.

Em doenças autossômicas recessivas, os pais portadores não sintomáticos precisam saber que, a cada nova gravidez, há 25% de chance do filho ser afetado (portador e manifestar sintomas), abordando planejamentos reprodutivos, como em fertilizações in vitro, pré-selecionando embriões que não herdaram ambas as cópias mutadas, permitindo que o casal tenha um filho sem a doença.

Ao estabelecer o diagnóstico correto da doença, inicia-se o manejo terapêutico para melhora da qualidade de vida do paciente. Pacientes portadores sintomáticos de DIM requerem terapia de nutrição parenteral (NPT), considerada atualmente como terapia prolongada, sem previsão de retirada, visto que é a única forma de manter o paciente sob a homeostasia.

A NPT se trata de uma nutrição intravenosa, administrada através de um cateter venoso, a fórmula é específica para cada paciente e exige ajustes de eletrólitos (sódio, potássio, magnésio, cálcio e fósforo), vitaminas, oligoelementos, água, fluidos, aditivos e medicamentos. Os

nutrientes essenciais não têm contato direto com o trato gastrointestinal, sendo levados diretamente à corrente sanguínea.

Embora a NPT seja eficaz em cessar o estado catabólico e fornecer a nutrição essencial, a manutenção a longo prazo inclui efeitos adversos, como risco de infecções relacionadas ao cateter e doença hepática associada à falência intestinal. No ESPEN Guidelines on Chronic Intestinal Failure in Adults, há dados de que a taxa de infecção da corrente sanguínea associada à linha central (CLABSI) varia de 1,5 a 4,5 episódios por 1.000 dias de cateter. Considerando que os pacientes com DIM possuem maior dependência da NPT durante a vida, há maior probabilidade de CLABSI.

Outro dado importante descrito em Intestinal Failure-associated Liver Disease Early Human Development é de que 40% a 60% dos neonatos que requerem NPT prolongada desenvolvem colestase nas primeiras semanas de terapia, e que 15% a 25% desses pacientes podem progredir para fibrose hepática avançada. Nesses casos, quando a terapia de suporte falha no risco-benefício (falência hepática, perda de acessos venosos, sepse recorrente e diarreia incontrolável), considera-se o transplante intestinal, considerado hoje como a única intervenção com potencial curativo, visto que substitui o epitélio intestinal geneticamente defeituoso por um tecido saudável e funcional.

Na prática clínica, o transplante é indicado quando os riscos de manter a NPT superam os riscos cirúrgicos, que, segundo critérios do Centers for Medicare and Medicaid Services (Medicare) e da European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), os pacientes devem apresentar falência hepática, perda de acessos venosos e sepse recorrentes para realizar o procedimento cirúrgico.

Entretanto, apesar de ser considerada gold standard (padrão ouro) no tratamento da DIM, transplantes são procedimentos cirúrgicos de alta complexidade, podendo apresentar rejeição imunológica, imunossupressão e doença do enxerto contra o hospedeiro, além do desafio de encontrar um doador compatível.

O sucesso do transplante altera o prognóstico, promovendo autonomia enteral, na qual o paciente consegue absorver nutrientes via oral e interromper a dependência da NPT, além do desenvolvimento ponderoestatural e melhora geral da qualidade de vida do paciente, familiares e cuidadores.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura, realizada por meio de busca em bases de dados científicas, incluindo PubMed, SciELO e Orphanet. Foram utilizados descritores em inglês e português, como “microvillus inclusion disease”, “congenital diarrheal disorders” e “enteropatias hereditárias”. Foram incluídos artigos originais, revisões e diretrizes publicados nos últimos anos, além de obras clássicas relevantes ao tema. A seleção dos estudos considerou a pertinência ao tema, com foco nos aspectos fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos da doença.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A literatura evidencia que a Doença da Inclusão das Microvilosidades apresenta elevada morbidade e mortalidade precoce, especialmente nos primeiros anos de vida, sendo a maior parte dos óbitos descrita na primeira infância. Observa-se que o diagnóstico precoce está diretamente relacionado ao melhor prognóstico, uma vez que permite o início do tratamento e manejo adequado, com o objetivo de prolongar a expectativa de vida dos pacientes.

Também se destaca que pacientes portadores sintomáticos requerem terapia de nutrição parenteral, considerada atualmente como terapia prolongada, sendo a única forma de manter o paciente sob homeostasia. A manutenção a longo prazo está associada a efeitos adversos, como risco de infecções relacionadas ao cateter e doença hepática associada à falência intestinal, o que pode impactar negativamente a evolução clínica.

Nesse cenário, o transplante intestinal é considerado a única intervenção com potencial curativo, sendo indicado em casos nos quais a terapia de suporte não apresenta adequado risco-benefício, como em situações de falência hepática, sepse recorrente e perda de acessos venosos.

Ainda assim, a literatura evidencia desafios importantes, como a raridade da doença, a semelhança com outras doenças diarreicas congênicas e a ausência de dados epidemiológicos robustos no território nacional, fatores que contribuem para atrasos na suspeita diagnóstica e no início do manejo adequado.

Por fim, reforça-se a importância do diagnóstico precoce, do aconselhamento genético e do manejo adequado, com o objetivo contínuo de preservar a qualidade de vida dos pacientes, familiares e cuidadores.

CONCLUSÃO

Torna-se evidente que a Doença da Inclusão das Microvilosidades representa um considerável desafio para profissionais de saúde, pacientes, familiares e cuidadores, uma vez que apresenta opções terapêuticas limitadas e baixa expectativa de vida.

Além disso, observa-se que o melhor prognóstico está diretamente relacionado à precocidade do diagnóstico, o qual depende da suspeita clínica, achados histopatológicos e sequenciamento genético.

A identificação de mutações dos genes MYO5B/STX3 não implica no encerramento da investigação diagnóstica, reforçando a importância do aconselhamento genético familiar e dos planejamentos reprodutivos adequados.

A complexidade da DIM exige uma abordagem que ultrapasse o cuidado exclusivo ao paciente, abrangendo também familiares e cuidadores, visto o impacto psicológico associado à compreensão de doença genética rara de herança recessiva, frequentemente acompanhada de sentimentos de culpa, tornando o suporte psicológico essencial.

Adicionalmente, destaca-se a necessidade de adesão ao tratamento e ao manejo específico da nutrição parenteral, de modo a minimizar o esgotamento físico, mental e emocional no processo do cuidado, com o objetivo contínuo de preservar a qualidade de vida do paciente.

AGRADECIMENTOS

Expressamos nossa sincera gratidão à Liga Acadêmica de Genética Médica da Faculdade São Leopoldo Mandic, cuja atuação foi fundamental para o despertar do interesse pela área da Genética Médica e para o desenvolvimento deste trabalho.

Manifestamos nosso profundo respeito e admiração a todos os pacientes com doenças raras, bem como a seus familiares e cuidadores, que, diante de trajetórias frequentemente marcadas por longos períodos até a elucidação diagnóstica, demonstram notável resiliência e força. Estendemos nosso reconhecimento ao Kaleb e aos seus familiares, que, por meio das redes sociais, contribuem de forma significativa para a disseminação do conhecimento acerca da Doença da Inclusão das Microvilosidades. Ainda que não tenhamos tido a oportunidade de conhecê-los pessoalmente, a força e a dedicação dessa família constituíram fonte de inspiração para a realização deste estudo.

Por fim, expressamos nossa consideração a todos os pacientes descritos na literatura, assim como àqueles que ainda não possuem diagnóstico definido, cujas trajetórias reforçam a relevância da investigação científica contínua no âmbito das doenças raras.

REFERÊNCIAS

- ALSALEEM, B. M. R. et al. Microvillus inclusion disease variant in an infant with intractable diarrhea. **Case Reports in Gastroenterology**, v. 11, p. 647-651, 2017.
- CANANI, R. B. et al. Congenital diarrhoeal disorders: advances in this evolving web of inherited enteropathies. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 12, p. 293-302, 2015.
- CANANI, R. B. et al. Congenital diarrhoeal disorders: an updated diagnostic algorithm. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 41, p. 71, 2015.
- CUTZ, E. et al. Microvillus inclusion disease: an inherited defect of brush-border assembly and differentiation. **The New England Journal of Medicine**, v. 320, p. 646-651, 1989.
- FISHBEIN, T. M. Intestinal transplantation. **The New England Journal of Medicine**, v. 361, p. 998-1008, 2009.
- GRANT, D. et al. Intestinal transplantation: summary of the 2013 International Intestinal Transplant Registry Report. **American Journal of Transplantation**, v. 15, p. 210-219, 2015.
- GUARINO, A. et al. Differential diagnosis of severe diarrhea in children. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 54, p. 154-160, 2012.
- HALL, J. E. **Guyton e Hall: tratado de fisiologia médica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.
- KNOWLES, B. C. et al. Myosin Vb uncoupling from RAB11-FIP2 causes microvillus inclusion disease. **Journal of Clinical Investigation**, v. 124, p. 2947-2962, 2014.
- LAURO, A. et al. 20 years of intestinal transplantation in children: what has changed? **Digestive Diseases and Sciences**, v. 59, p. 250-256, 2014.
- MÜLLER, T. et al. MYO5B mutations cause microvillus inclusion disease. **Nature Genetics**, v. 40, p. 1163-1165, 2008.
- NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger: princípios de bioquímica**. Porto Alegre: Artmed, 2017.
- NGUENGANG WAKAP, S. et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. **European Journal of Human Genetics**, v. 28, p. 165-173, 2020.
- OVERAAM, A. W. et al. Microvillus inclusion disease: an exit strategy for organelles. **Archives of Disease in Childhood**, v. 101, p. 838-842, 2016.

ROSS, A. C. et al. **Modern nutrition in health and disease**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014.

RUEMMELE, F. M.; SCHMITZ, J.; GOULET, O. Microvillous inclusion disease (microvillous atrophy). **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 1, p. 22, 2006.

TERRIN, G. et al. Congenital diarrheal disorders: an updated diagnostic approach. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 13, p. 4168-4185, 2012.

TERRIN, G. et al. Microvillus inclusion disease: medical and surgical management. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 55, p. 240-244, 2012.

VOGEL, G. F. et al. Towards understanding microvillus inclusion disease. **Molecular and Cellular Pediatrics**, v. 3, 2016.

VOGEL, G. F. et al. Progress in understanding microvillus inclusion disease. **Molecular and Cellular Pediatrics**, v. 4, p. 6, 2017.

WIEGERINCK, C. et al. Loss of syntaxin 3 causes variant microvillus inclusion disease. **Gastroenterology**, v. 147, p. 65-68, 2014.

WRIGHT, E. M. et al. Biology of human sodium glucose transporters. **Physiological Reviews**, v. 91, p. 733-794, 2011.