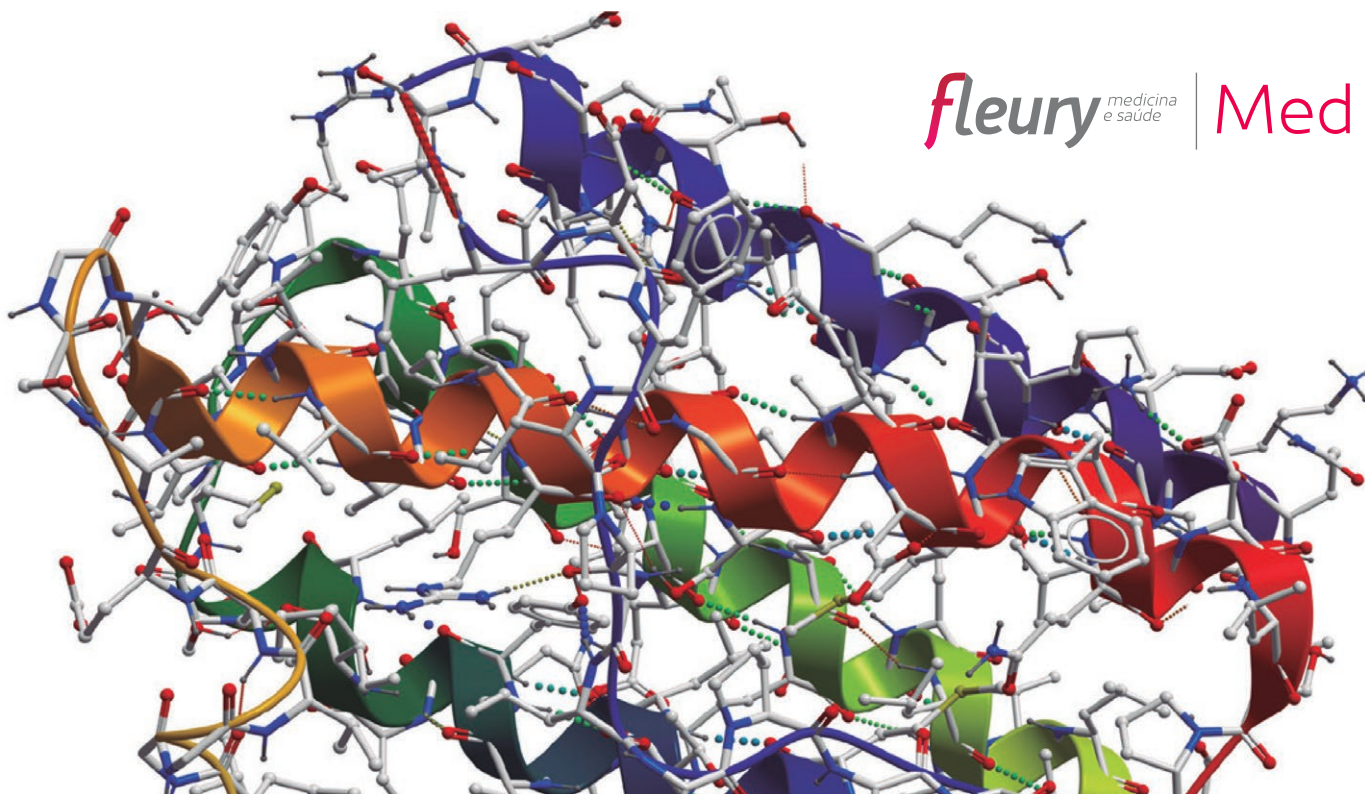




PAINEL GENÉTICO PODE AUXILIAR O DIAGNÓSTICO DA **OBESIDADE GRAVE** DE INÍCIO PRECOCE

Exame indicado em crianças com obesidade grave de início antes dos 5 anos de idade auxilia o **diagnóstico da obesidade monogênica**

A obesidade infantil, que constitui um problema de saúde pública global e está associada a complicações graves, como a síndrome metabólica, é definida, segundo as curvas da OMS, como um escore Z do índice de massa corporal para a idade maior que 3.

A doença é complexa e reflete a interação entre fatores ambientais e genéticos, dividindo-se, classicamente, em duas categorias amplas: a forma poligênica, que responde pela grande maioria dos casos e resulta de centenas de polimorfismos genéticos, cada um com um pequeno efeito no metabolismo energético, e a monogênica, que segue um padrão de herança mendeliano, é bastante rara e tipicamente grave e de início precoce, antes dos 5 anos de idade (veja tabela). Em ambos os casos, a fisiopatologia deriva de mecanismos relacionados ao controle da ingestão alimentar pelo sistema nervoso central (SNC) e vias neuronais. ▶

Obesidade monogênica	Obesidade poligênica
Grave, de início precoce	Obesidade comum
Variante patogênica em único gene	Centenas de variantes em múltiplos genes, cada uma com pequeno efeito
Alta penetrância	Baixa penetrância
Muito rara	Comum, alta prevalência na população
Pequena influência do ambiente	Fatores ambientais com papel importante

Adaptado de Loos RJF, et al. *Nat Rev Genet*. 2022.

Obesidade monogênica e teste genético

Os primeiros genes estudados em associação à obesidade monogênica foram os que codificam a leptina e seu receptor e os relacionados aos múltiplos componentes da via da melanocortina. Variantes patogênicas em tais genes geram hiperfagia e obesidade grave, que começam ainda na infância.

Nesse contexto, crianças que apresentam obesidade grave, iniciada sobretudo antes dos 5 anos de idade, devem ser avaliadas para doença monogênica. Nesse grupo, a identificação de uma variante patogênica em gene específico relacionado ao quadro tem impacto no diagnóstico preciso, no aconselhamento da família e pode modificar a estratégia terapêutica.

Pacientes com deficiência de leptina por alteração no gene *LEP*, por exemplo, podem se beneficiar do tratamento com leptina humana recombinante, que reduz a fome, o ganho de peso e a gordura corporal, repercutindo, inclusive, no metabolismo hormonal. A setmelanotida, um agonista seletivo do MC4R, é outra droga recentemente aprovada pelo FDA nesse cenário, indicada para os casos de obesidade monogênica decorrentes de alterações nos genes *LEPR*, *PCSK1* e *POMC*.

O Fleury introduziu recentemente em sua rotina o painel genético para obesidade monogênica. O exame, que analisa 22 genes associados ao quadro, ajuda a investigar a obesidade grave na infância.

A via da leptina-melanocortina e sua associação à obesidade grave

A leptina, um hormônio secretado pelos adipócitos, tem a função-chave de controlar a fome. Seus níveis circulantes se correlacionam de maneira proporcional à gordura corporal, além de responderem a alterações agudas na reserva energética, diminuindo em situações de privação alimentar e voltando a aumentar com a alimentação. O receptor da leptina (LEPR) existe sob diferentes isoformas, sendo a LEPRb expressa em várias regiões do SNC.

Dentro do núcleo arqueado do hipotálamo (ARQ), o LEPRb participa da via da melanocortina por meio de duas subpopulações de neurônios: uma que produz a proopiomelanocorticotropina (POMC) e outra que dá origem ao peptídeo relacionado à cepa agouti (AgRP).

Por meio de enzimas convertases, a POMC é processada em várias moléculas biologicamente ativas, que incluem, especialmente, as melanocortinas – o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e as frações α , β e γ do hormônio estimulante de melanócitos (MSH). Tais moléculas atuam de modo importante no estímulo positivo do receptor de melanocortina 4 (MC4R), localizado em neurônios do núcleo paraventricular que controlam o apetite e promovem saciedade.

Ao contrário, o AgRP funciona como um antagonista endógeno do MC4R, causando aumento na ingestão alimentar.

Esse balanço fino entre estímulos agonistas e antagonistas do MC4R, em resposta ao estado nutricional do organismo, exerce papel central na indução do apetite e na fisiopatogenia da obesidade.

A maioria das alterações monogênicas associadas à obesidade grave de início precoce se encontra em genes que codificam moléculas dessa via, incluindo *LEP*, *LEPR*, *POMC*, *AGRP*, *MC4R*, *PCSK1*, *SH2B1*, *PHIP*, *MRAP2* e *SIM1*.

Adaptado de Loos RJF, et al. Nat Rev Genet 2022

Painel genético para obesidade monogênica	
Indicação	Crianças com obesidade grave principalmente com início antes dos 5 anos de idade
Método	Sequenciamento de nova geração
Genes analisados	<i>ADCY3</i> , <i>AGRP</i> , <i>BDNF</i> , <i>CREBBP</i> , <i>FTO</i> , <i>GNAS</i> , <i>KSR2</i> , <i>LEP</i> , <i>LEPR</i> , <i>MC4R</i> , <i>MRAP2</i> , <i>NRP1</i> , <i>NRP2</i> , <i>NTRK2</i> , <i>PCSK1</i> , <i>PHIP</i> , <i>PLXNA1</i> , <i>POMC</i> , <i>SEMA3A</i> , <i>SH2B1</i> , <i>SIM1</i> e <i>TMEM18</i>
Amostra	Sangue periférico; saliva* ou swab de bochecha*
Resultados	Em até 30 dias

*Pela plataforma Fleury Genômica

CONSULTORIA MÉDICA:



Dr. José Viana Lima Junior
jose.viana@grupofleury.com.br



Dra. Maria Izabel Chiamolera
mizabel.chiamolera@grupofleury.com.br



Dr. Pedro Saddi
pedro.saddi@grupofleury.com.br



Dra. Rosa Paula Mello Biscolla
rosapaula.biscolla@grupofleury.com.br

fleury medicina e saúde | **Med**
Conhecimento médico de referência



CENTRAL DE ATENDIMENTO PARA MÉDICOS
Canais exclusivos para agendamentos de urgência e encaixes:

Telefone
(11) 3179-0820

WhatsApp
(11) 3179-0822

@fleury.med