

Fleury Medicina e Saúde
no **Congresso da Sociedade
Brasileira de Diabetes**

Conhecimento médico de referência

Diabetes monogênico: quando suspeitar e como investigar

Diabetes monogênico

Estima-se que aproximadamente 1% dos pacientes com diabetes tenha uma das formas monogênicas do diabetes mellitus (DM), derivadas de mutações em um único gene.

O desafio clínico é identificar esses casos e determinar quem pode se beneficiar dos estudos genéticos.

Quando pensar em diabetes monogênico?

- ▶ Diagnóstico nos primeiros 6 meses de vida
- ▶ Presença de outras condições causadas por uma mutação genética específica, como cistos nos rins, surdez ou anomalias genitais
- ▶ Hipótese de diabetes mellitus tipo 1, com anticorpos anti-ilhota negativos
- ▶ Histórico familiar de diabetes, especialmente quando, pelo menos, três gerações têm a doença ou quando membros da família com diabetes apresentam peso normal
- ▶ Presença de forma leve de diabetes na infância, sem necessidade de insulina
- ▶ Mody Calculator (disponível em www.diabetesgenes.org) superior a 60%
- ▶ Perda progressiva do tecido celular subcutâneo
- ▶ Resistência grave à insulina



Principais genes relacionados a MODY e diabetes neonatal e algumas características fenotípicas associadas

Gene	Herança	Características clínicas
MODY		
GCK	AD	GCK-MODY <ul style="list-style-type: none"> ■ Causa limiar mais alto para secreção de insulina estimulada por glicose ■ Resulta em hiperglicemia de jejum estável e não progressiva ■ Geralmente não requer tratamento ■ A elevação da glicemia de 2h no TTGO é discreta (abaixo de 54 mg/dL)
HNF1A	AD	HNF1A-MODY <ul style="list-style-type: none"> ■ Ocasional defeito progressivo na secreção de insulina, com início na adolescência ou na vida adulta ■ Caracteriza-se por limiar renal reduzido para glicosúria ■ A elevação da glicemia de 2h no TTGO é superior a 90 mg/dL ■ Os pacientes podem exibir baixa proteína C reativa e HDL-colesterol mais alto ■ É sensível a sulfonilureias
HNF4A	AD	HNF4A-MODY <ul style="list-style-type: none"> ■ Determina defeito progressivo na secreção de insulina, com início na adolescência ou começo da vida adulta ■ Pode causar macrosomia e hipoglicemia neonatal transitória ■ Os pacientes apresentam HDL-colesterol mais baixo ■ Responde ao tratamento com sulfonilureias
HNF1B	AD	HNF1B-MODY <ul style="list-style-type: none"> ■ Causa doença do desenvolvimento renal (tipicamente cística) ■ Provoca anomalias geniturinárias ■ Ocasional atrofia pancreática ■ Os pacientes têm hiperuricemia e hipomagnesemia
Diabetes neonatal		
KCNJ11	AD	<ul style="list-style-type: none"> ■ Causa diabetes permanente ou transitório ■ Ocasional RCIU, possível atraso no desenvolvimento e convulsões ■ É responsivo a sulfonilureias
INS	AD	<ul style="list-style-type: none"> ■ Causa diabetes permanente ■ Ocasional RCIU ■ Requer insulina
ABCC8	AD	<ul style="list-style-type: none"> ■ Causa diabetes permanente ou transitório ■ Ocasional RCIU ■ Raramente atrasa o desenvolvimento ■ Responde a sulfonilureias
6q24 (superexpressão de PLAGL e HYMA1)*	AD (duplicações paternas)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Causa diabetes transitório ■ Ocasional RCIU, macroglossia e hérnia umbilical ■ Os mecanismos que determinam a doença incluem dissomia uniparental do cromossomo 6, duplicação paterna ou defeito de metilação materna ■ É tratável com medicamentos não insulíntricos
GATA6	AD	<ul style="list-style-type: none"> ■ Causa diabetes permanente ■ Provoca hipoplasia pancreática ■ Ocasional malformações cardíacas ■ Leva à insuficiência pancreática exócrina ■ Requer insulina
EIF2AK3	AR	<ul style="list-style-type: none"> ■ Provoca diabetes permanente e síndrome de Wolcott-Rallison ■ Ocasional displasia epifisária ■ Causa insuficiência pancreática exócrina ■ Requer insulina
EIF2B1	AD	<ul style="list-style-type: none"> ■ Determina diabetes permanente ■ Pode estar associado a variações na função hepática
FOXP3	Ligado ao X	<ul style="list-style-type: none"> ■ Causa diabetes permanente e síndrome IPEX (imunodesregulação, poliendocrinopatia, enteropatia ligada ao X) ■ Ocasional diabetes autoimune, doença tireoidiana autoimune e dermatite esfoliativa ■ Requer insulina

Legenda: AD: autossômico dominante; AR: autossômico recessivo; RCIU: restrição de crescimento intrauterino; TTGO: teste de tolerância à glicose oral. *Não pesquisado no painel do Fleury.

Diabetes da maturidade no jovem

Descrito pela primeira vez em 1960, o diabetes da maturidade no jovem (MODY, do inglês *maturity-onset diabetes of the young*), compreende diferentes formas clínicas da doença, que têm, em comum, um defeito primário na secreção de insulina, levando à hiperglicemia de início precoce, geralmente antes dos 25 anos. Ademais, está associado a anticorpos anticélula beta negativos, a valores detectáveis de peptídeo C e a uma história familiar positiva. A recomendação atual é utilizar o gene envolvido para nomear os diferentes tipos de MODY. MODY-GCK e MODY-HNF1A são os mais comuns, anteriormente chamados, respectivamente, de MODY 2 e MODY 3.

Diabetes mellitus neonatal

Caracterizado pelo diagnóstico precoce da condição, antes dos 6 meses de vida, o diabetes mellitus neonatal (DMN) tem prevalência estimada em 1:90.000 a 1:160.000 nascidos vivos. O DMN pode ocorrer de forma isolada ou fazer parte de síndromes multissistêmicas, quando associado a epilepsia, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e hipotireoidismo, entre outras. A herança genética pode ser autossômica ou ligada ao X, dominante ou recessiva. Convém ter em mente que algumas crianças com diabetes após 6 meses de idade também terão a doença monogênica, sobretudo quando os autoanticorpos anti-ilhota forem negativos.

Todos os casos diagnosticados nos primeiros 6 meses de vida devem ser avaliados com testes genéticos para diabetes neonatal. A confirmação genética é possível em aproximadamente 80% dos pacientes, até porque mais de 46 diferentes genes já foram relacionados a essa condição. O diagnóstico molecular precoce tem relevância clínica para determinar o tipo de tratamento, pois algumas formas de DMN respondem às sulfonilureias.

Resistência grave à insulina

As síndromes graves de resistência à insulina são um grupo de síndromes raras caracterizadas por profunda resistência a esse hormônio. Sua prevalência não está bem documentada, mas pode refletir de 0,1% a 0,5% dos pacientes que frequentam centros especializados em diabetes.

A condição pode ser definida como uma resposta gravemente diminuída aos efeitos biológicos da insulina e é marcada por hiperinsulinemia e resposta diminuída da glicose à insulina endógena e exógena. Há também possibilidade de os pacientes apresentarem hipoglicemia (especialmente em distúrbios como a síndrome de Rabson-Mendenhall), que costuma preceder a hiperglicemia.

Características clínicas incluem acrocórdons, acantose nigricante e espessamento avelludado e hiperpigmentado da pele. Com frequência se observa dislipidemia, em particular a hipertrigliceridemia e a doença hepática esteatótica metabólica. De forma mais rara, ocorrem perda de tecido adiposo, distribuição anormal de tecido adiposo, musculatura proeminente e características acromegaloides.

Não existem critérios bioquímicos diagnósticos universalmente aceitos de resistência grave à insulina, mas uma concentração desse hormônio acima de 50-70 mU/L, quando medido em jejum, ou maior que 350 mU/L, após um teste oral de tolerância à glicose ou de refeição mista, pode ser indicativa da condição.

Lipodistrofias

As síndromes de lipodistrofia são condições heterogêneas herdadas ou adquiridas, extremamente raras, caracterizadas por perda seletiva de tecido adiposo subcutâneo e armazenamento lipídico ectópico. O acúmulo de gordura ocorre sobretudo no fígado e no músculo, causando resistência insulínica e suas complicações – diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, acantose nigricante, hipertensão, síndrome dos ovários policísticos e doença hepática gordurosa não alcoólica. Os dois subtipos mais prevalentes de lipodistrofia genética são a congênita generalizada e a parcial familiar, cada qual com relatos de 300 a 500 pacientes no mundo todo.

Diagnóstico

A suspeita de lipodistrofia deve ser cogitada em pacientes com perda progressiva de tecido adiposo subcutâneo, observando-se sua distribuição, bem como a presença de alguns sinais, como músculos proeminentes, flebomegalia, acantose nigricante, hepatomegalia, xantomas e aparência acromegalóide ou progeróide. A antropometria convencional e a densitometria de corpo inteiro podem ser realizadas para confirmar o padrão de perda de gordura. Quanto aos exames laboratoriais, indicam-se a sorologia para HIV, a dosagem do complemento e a pesquisa de autoanticorpos como fator nefrítico C3 e antiperilipina-1 para o diagnóstico das síndromes de lipodistrofia adquirida. A dosagem de leptina não contribui, de forma geral, com o diagnóstico, uma vez que as concentrações desse hormônio se sobrepõem às da população geral, especialmente nas formas parciais. No entanto, em casos selecionados, pode direcionar a escolha do tratamento. Já o teste genético tipo Mody expandido ou o painel específico para lipodistrofias podem confirmar os casos suspeitos da forma familiar.

Síndromes genéticas de resistência grave à insulina

Defeitos na sinalização da insulina	Gene (padrão de herança)
Síndromes de Donohue, de Rabson-Mendenhall e de resistência à insulina tipo A	<i>INSR</i> (AR)
Lipodistrofias	
Lipodistrofia congênita generalizada (CGL)	
CGL1	<i>AGPAT2</i> (AR)
CGL2	<i>BSCL2</i> (AR)
CGL3	<i>CAV1</i> (AR)
CGL4	<i>CAVIN1</i> (AR)
Lipodistrofia parcial familiar (FPLD)	
FPLD1	Poligênica
FPLD2	<i>LMNA</i> (AD)
FPLD3	<i>PPARG</i> (AD)
FPLD4	<i>PLIN1</i> (AD)
FPLD5	<i>CIDEA</i> (AR)
FPLD6	<i>LIPE</i> (AR)
Displasia mandibuloacral tipo A	<i>LMNA</i> (AR)
Displasia mandibuloacral tipo B	<i>ZMPSTE24</i> (AR)
Síndrome SHORT	<i>PIK3R1</i> (AD)

Referência: *Journal List J Clin Invest* v131(4); 2021 Feb 15. PMC7880309.

Painéis multigênicos disponíveis para o diagnóstico de diabetes monogênico

Diabetes tipo MODY

Genes analisados:
ABCC8, APPL1, CEL, GCK, HNF1A, HNF1B, HNF4A, INS, KCNJ11, NEUROD1, PCBD1, PDX1, RFX6, ZFP57.

Diabetes neonatal

Genes analisados:
ABCC8, AGPAT2, BSCL2, CISD2, CNOT1, COQ2, COQ9, EIF2B1, EIF2S3, EIF2AK3, GATA4, GATA6, GCK, GLIS3, HNF1B, IER3IP1, INS, INSR, KCNJ11, LPL, MNX1, NEUROD1, NEUROG3, NKX2-2, PDX1, RFX6, SLC19A2, SLC2A2, WFS1, ZFP57, PTF1A (realizada a análise de algumas regiões não codificantes).

Genes associados com diabetes neonatal e doença autoimune:
AIRE, CTLA4, DOCK8, FOXP3, IL2RA, ITCH, JAK1, LRBA, NFKB1, SIRT1, SLC29A3, STAT1, STAT3, STAT5B, TNFAIP3.

Diabetes tipo MODY expandido (inclui DM familiar, DM mitocondrial, DM sindrômico, DM lipotrófico)

Genes analisados:
ABCC8, ADRA2A, AGPAT2, AGPS, AKT2, ALMS1, APPL1, BLM, BSCL2, CAV1, CAVIN1, CEL, CIDEC, CISD2, DCAF17, DNAJC3, DYRK1B, EPHX1, FBN1, FGFR3, GATA4, GATA6, GCK, HNF1A, HNF1B, HNF4A, INS, INSR, KCNJ11, KCNJ6, LIPE, LMNA, MFN2, MTX2, NEUROD1, NSMCE2, OTULIN, PAX6, PCBD1, PCNT, PCYT1A, PDX1, PIK3R1, PLIN1, POC1A, POLD1, POLR3GL, PPARG, PPP1R15B, PPP1R3A, PSMA3, PSMB4, PSMB8, RFX6, SLC29A3, TBC1D4, TRMT10A, VIM, WFS1, WRN, ZBTB20, ZFP57, ZMPSTE24, MT-TL1 (m.3243A>G), MT-TK (m.8344A>G), MT-TS2 (m.12258C>A), MT-TE (m.14709T>C).

Lipodistrofias

Genes analisados:
ADRA2A, AGPAT2, AGPS, AKT2, ALMS1, BLM, BSCL2, CAV1, CAVIN1, CIDEC, FBN1, FGFR3, INSR, KCNJ6, LIPE, LMNA, MTX2, NSMCE2, OTULIN, PCNT, PCYT1A, PIK3R1, PLIN1, POC1A, POLD1, POLR3GL, PPARG, PPP1R3A, PSMB8, VIM, WRN, ZMPSTE24.

Todos os painéis são feitos por sequenciamento de nova geração em amostra de sangue ou saliva e os seus resultados contam com um laudo interpretativo. Nossos médicos especialistas estão à disposição para a discussão dos casos.



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 M. Biscolla
rosapaula.biscolla@grupofleury.com.br



Aponte a câmera de seu celular para o código ao lado para ler conteúdos associados.



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