

REVISÃO DE LITERATURA IDENTIFICADO

RECONHECENDO A OBESIDADE GENÉTICA NA INFÂNCIA: SINAIS DE ALERTA CLÍNICOS E ESTRATÉGIAS DE INVESTIGAÇÃO MOLECULAR

RECOGNIZING GENETIC OBESITY IN CHILDHOOD: CLINICAL WARNING SIGNS AND MOLECULAR INVESTIGATION STRATEGIES

Thais Sili Pereira Huguenin^{1,2,3,4,*}, Izadora Sthephanie da Silva Assis^{1,5}, Thainá Pereira Pestana³, Tamara Silva⁴, Gabriela de Medeiros Abreu^{1,2} e Ana Carolina Proença da Fonseca^{1,2}

1. Laboratório de Genética Humana, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, Brasil.

2. Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional (BIOTRANS), Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO/AFYA), Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brasil.

3. Curso de Medicina, Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO/AFYA), Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brasil.

4. Laboratório de Genética, Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO/AFYA), Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brasil.

5. Laboratório de Imunofarmacologia, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, Brasil.

* Primeira autora/Autora Principal

† Orientadora do trabalho

E-mail: thais_sili@hotmail.com

Eixo Temático: Saúde

RESUMO

Introdução: A obesidade grave de início precoce pode decorrer de alterações genéticas de alto impacto, sobretudo quando associada à hiperfagia, história familiar sugestiva ou manifestações neuroendócrinas e neurodesenvolvimentais. A ampliação do sequenciamento de nova geração aumentou as possibilidades diagnósticas, mas tornou mais complexa a escolha de quem testar e de qual método molecular utilizar. **Objetivo:** Sintetizar os principais sinais clínicos associados à suspeita de obesidade genética em crianças e adolescentes e analisar estratégias contemporâneas de investigação molecular. **Método:** Realizou-se revisão integrativa com busca em agosto de 2026 no PubMed/MEDLINE e SciELO, complementada por rastreamento de referências. Foram priorizadas diretrizes, coortes diagnósticas, estudos observacionais e trabalhos de sequenciamento publicados entre 2015 e agosto de 2026, além de publicações clássicas relevantes. **Resultados:** Obesidade grave antes dos cinco anos, hiperfagia persistente, história familiar de obesidade extrema, consanguinidade e alterações do desenvolvimento destacaram-se como sinais de alerta. O rendimento diagnóstico variou conforme a seleção fenotípica e a estratégia empregada. Painéis multigênicos mostraram utilidade em fenótipos direcionados, enquanto o exoma ampliou a investigação de apresentações heterogêneas. Variações no número de cópias, incluindo deleções em 16p11.2, e a reavaliação periódica de variantes de significado incerto foram relevantes para casos não esclarecidos. **Conclusão:** A investigação genética da obesidade pediátrica deve ser orientada pelo fenótipo e integrar dados clínicos, familiares e moleculares, favorecendo diagnóstico etiológico, aconselhamento genético e futuras decisões terapêuticas de precisão.

Palavras-chave: Obesidade Pediátrica. Testes Genéticos. Sequenciamento de Nucleotídeos em Larga Escala. Variação Genética. Medicina de Precisão.

ABSTRACT

Introduction: Severe early-onset obesity may result from high-impact genetic alterations, particularly when associated with hyperphagia, a suggestive family history, or neuroendocrine and neurodevelopmental manifestations. The expansion of next-generation sequencing has increased diagnostic possibilities but has made the choice of whom to test and which molecular method to use more complex. **Objective:** To synthesize the main clinical signs associated with suspected genetic obesity in children and adolescents and to analyze contemporary molecular investigation strategies. **Method:** An integrative review was conducted with a search in August 2026 in PubMed/MEDLINE and SciELO, complemented by reference tracking. Clinical guidelines, diagnostic cohorts, observational studies, and sequencing studies published between 2015 and August 2026 were prioritized, together with relevant classic publications. **Results:** Severe obesity before five years of age, persistent hyperphagia, a family history of extreme obesity, consanguinity, and developmental abnormalities stood out as warning signs. Diagnostic yield varied according to phenotypic selection and the strategy employed. Multigene panels were useful for targeted phenotypes, whereas exome sequencing broadened the investigation of heterogeneous presentations. Copy number variations, including 16p11.2 deletions, and periodic reassessment of variants of uncertain significance were relevant in unresolved cases. **Conclusion:** Genetic investigation of pediatric obesity should be phenotype-guided and integrate clinical, family, and molecular data, supporting etiological diagnosis, genetic counseling, and future precision therapeutic decisions.

Keywords: Pediatric Obesity. Genetic Testing. High-Throughput Nucleotide Sequencing. Genetic Variation. Precision Medicine.

INTRODUÇÃO

A obesidade pediátrica é uma condição heterogênea, geralmente resultante da interação entre fatores ambientais, comportamentais e poligênicos. Entretanto, um subconjunto de crianças apresenta obesidade grave desde os primeiros anos de vida, frequentemente acompanhada por hiperfagia intensa ou outros achados clínicos que aumentam a probabilidade de etiologia genética de maior efeito. Diretrizes clínicas recomendam considerar investigação genética quando a obesidade extrema surge antes dos cinco anos, sobretudo na presença de

hiperfagia, história familiar de obesidade grave, consanguinidade ou sinais compatíveis com síndromes genéticas.^{1,2}

A identificação de variantes em genes da via leptina-melanocortina, como LEP, LEPR, POMC, PCSK1 e MC4R, consolidou a compreensão das formas monogênicas de obesidade. Com a expansão do sequenciamento de nova geração, a investigação passou a incluir genes ligados à sinalização hipotalâmica, ao desenvolvimento neuronal e à integração de sinais de saciedade. O desafio atual não é apenas reconhecer genes associados à obesidade, mas selecionar pacientes com probabilidade pré-teste suficiente e escolher uma metodologia capaz de detectar a classe de alteração mais compatível com o fenótipo.

Essa decisão é clinicamente relevante porque painéis multigênicos, sequenciamento de exoma completo (WES, do inglês Whole-Exome Sequencing) e métodos voltados à detecção de variações no número de cópias (CNVs, do inglês Copy Number Variations) possuem alcances distintos. Além disso, a interpretação molecular é dinâmica e variantes de significado incerto podem ser reclassificadas à medida que novas evidências populacionais, funcionais e familiares se acumulam. O reconhecimento precoce de uma causa genética pode reduzir investigações pouco informativas, qualificar o aconselhamento familiar e criar bases para decisões terapêuticas de precisão.

Diante dessa lacuna entre a suspeita clínica e a escolha do teste, esta revisão tem como objetivo identificar os principais sinais clínicos que devem aumentar a suspeita de obesidade de etiologia genética em crianças e adolescentes e analisar as estratégias atuais de investigação molecular, com ênfase na seleção do teste, no rendimento diagnóstico, na detecção de alterações estruturais e na interpretação de variantes.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão bibliográfica integrativa em agosto de 2026, orientada pela pergunta: “Quais sinais clínicos aumentam a suspeita de obesidade de etiologia genética em crianças e adolescentes e quais estratégias de investigação molecular apresentam maior aplicabilidade diagnóstica?”. A busca principal foi conduzida no PubMed/MEDLINE, com complementação no SciELO e rastreamento manual das referências de estudos-chave.

Foram combinados, com os operadores booleanos AND e OR, os termos “pediatric obesity”, “early-onset obesity”, “severe obesity”, “hyperphagia”, “genetic obesity”, “monogenic obesity”, “genetic testing”, “gene panel”, “next-generation sequencing”, “whole-exome sequencing”, “copy number variation” e “variant reclassification”. Foram priorizados artigos publicados entre 2015 e agosto de 2026, incluindo diretrizes clínicas, coortes diagnósticas, estudos observacionais e pesquisas de sequenciamento sobre obesidade grave de início precoce; publicações clássicas indispensáveis à interpretação clínica também foram mantidas. Foram excluídos estudos exclusivamente experimentais, trabalhos centrados apenas em obesidade poligênica comum e publicações sem relação com investigação etiológica molecular. A seleção final considerou a aderência à pergunta norteadora e a disponibilidade de dados clínicos e moleculares. Os estudos foram organizados em quatro eixos: sinais clínicos de alerta; rendimento diagnóstico e seleção do método; alterações estruturais; e interpretação/reclassificação de variantes.

RESULTADOS

Os estudos convergem para um conjunto de sinais que deve aumentar a suspeita de obesidade genética: obesidade extrema instalada antes dos cinco anos, hiperfagia persistente, história familiar de obesidade grave, consanguinidade, recorrência entre irmãos e manifestações neurodesenvolvimentais, endócrinas ou multissistêmicas. A ausência de história familiar não exclui etiologia genética, pois podem ocorrer variantes de novo, penetrância incompleta e alterações cromossômicas. A combinação entre idade de início, intensidade da hiperfagia, gravidade do ganho ponderal e achados associados é mais informativa do que a classificação precoce em categorias rígidas.^{1,2}

O rendimento diagnóstico depende fortemente da seleção fenotípica. Em uma coorte de 1.230 indivíduos avaliados por sequenciamento de genes relacionados à obesidade, Kleinendorst et al. identificaram diagnóstico molecular definitivo em 3,9% da amostra, com maior rendimento nos grupos pediátricos selecionados por obesidade grave e precoce. Em outra coorte de 92 indivíduos com obesidade grave de início precoce, Loid et al. encontraram variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas em aproximadamente 8% dos participantes.^{3,4}

Estratégias mais amplas podem aumentar a capacidade de detecção em fenótipos heterogêneos. Künzel et al. avaliaram 521 pacientes, a maioria por análise exômica, e identificaram obesidade monogênica em 5,8% da amostra e em 6,3% das crianças; aproximadamente 40% dos diagnósticos envolveram genes ausentes dos painéis públicos de obesidade avaliados pelos autores. Esses dados sugerem que painéis fixos podem se tornar incompletos à medida que novas correlações genótipo-fenótipo são reconhecidas.⁵

Painéis multigênicos permanecem úteis quando o fenótipo aponta para um conjunto conhecido de genes, oferecendo elevada cobertura das regiões de interesse e interpretação mais direcionada. Faccioli et al. demonstraram em 2026 a aplicabilidade do sequenciamento dirigido da via leptina-melanocortina em indivíduos com obesidade grave. Em contrapartida, o WES tende a ser mais informativo em apresentações heterogêneas, após testes prévios negativos ou quando há suspeita de genes ainda não incorporados a painéis tradicionais.⁶

A investigação não deve se limitar a variantes de sequência. Em uma coorte brasileira de indivíduos com obesidade grave iniciada na infância ou adolescência, foram identificadas deleções em 16p11.2, incluindo uma deleção distal envolvendo SH2B1. O achado reforça a necessidade de considerar métodos capazes de detectar CNVs, sobretudo quando o quadro inclui manifestações neurocomportamentais ou multissistêmicas.⁷

A interpretação das variantes também é parte central do processo diagnóstico. A reanálise periódica pode modificar resultados inicialmente inconclusivos: Morandi et al. reavaliaram variantes identificadas em crianças e adolescentes investigados para obesidade monogênica e observaram reclassificação de 10 entre 30 variantes avaliadas. Assim, uma variante de significado incerto ou um teste inicialmente negativo não deve necessariamente encerrar a investigação quando o fenótipo permanece fortemente sugestivo.⁸

A classificação molecular deve integrar frequência populacional, dados computacionais, estudos funcionais, segregação familiar e compatibilidade fenotípica. Conforme as recomendações do American College of Medical Genetics and Genomics e da Association for Molecular Pathology, variantes de significado incerto não devem ser utilizadas isoladamente para confirmar causalidade. Em obesidade, essa cautela é particularmente importante porque um fenótipo comum pode coexistir com variantes raras sem relação causal direta.⁹

CONCLUSÃO

As principais evidências indicam que a investigação genética da obesidade pediátrica é mais eficiente quando parte de um fenótipo bem caracterizado. Obesidade grave antes dos cinco anos, hiperfagia persistente, história familiar sugestiva, consanguinidade e manifestações neurodesenvolvimentais ou multissistêmicas aumentam a probabilidade pré-teste. Painéis multigênicos são úteis em fenótipos direcionados, enquanto o exoma amplia a investigação em apresentações heterogêneas; métodos para CNVs devem ser incorporados quando houver suspeita de alterações estruturais, e variantes de significado incerto exigem correlação clínico-molecular e possibilidade de reanálise.

Como contribuição prática, esta revisão organiza sinais de alerta e estratégias moleculares em um fluxo orientado pelo fenótipo, com potencial para favorecer diagnóstico etiológico, aconselhamento genético e seleção futura de terapias de precisão. Estudos prospectivos que comparem o rendimento de painéis, exoma e métodos para CNVs em coortes pediátricas bem caracterizadas, além de protocolos sistemáticos de reanálise, são necessários para reduzir a incerteza diagnóstica e aprimorar a tomada de decisão clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):709-57. doi:10.1210/jc.2016-2573.
2. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, et al. Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. *Pediatrics*. 2023;151(2):e2022060640. doi:10.1542/peds.2022-060640.
3. Kleinendorst L, Massink MPG, Cooiman MI, Savas M, van der Baan-Slootweg OH, Roelants RJ, et al. Genetic obesity: next-generation sequencing results of 1230 patients with obesity. *J Med Genet*. 2018;55(9):578-86. doi:10.1136/jmedgenet-2018-105315.
4. Loid P, Mustila T, Mäkitie RE, Viljakainen H, Kämpe A, Tossavainen P, et al. Rare variants in genes linked to appetite control and hypothalamic development in early-onset severe obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:81. doi:10.3389/fendo.2020.00081.
5. Künzel R, Faust H, Bundalian L, Blüher M, Jasaszwili M, Kirstein A, et al. Detecting monogenic obesity: a systematic exome-wide workup of over 500 individuals. *Int J Obes (Lond)*. 2025;49(7):1400-11. doi:10.1038/s41366-025-01819-0.
6. Faccioli N, Poitou C, Georget M, Bertin F, Azar-Kolakez A, Carette C, et al. Targeted next-generation sequencing of the leptin-melanocortin pathway in severe obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2026;34(2):499-511. doi:10.1002/oby.70107.
7. da Silva Assis IS, Salum KCR, Felício RFM, Palhinha L, de Medeiros Abreu G, Silva T, et al. Genomic deletions on 16p11.2 associated with severe obesity in Brazil. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;15:1495534. doi:10.3389/fendo.2024.1495534.
8. Morandi A, Fornari E, Corradi M, Umano GR, Olivieri F, Piona C, et al. Variant reclassification over time decreases the level of diagnostic uncertainty in monogenic obesity: experience from two centres. *Pediatr Obes*. 2024;19(12):e13183. doi:10.1111/ijpo.13183.
9. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the ACMG and AMP. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi:10.1038/gim.2015.30.