

## ENCONTRO DIGITAL DE GENÉTICA

### RELATO DE CASO:

### APLICAÇÃO DO DIAGNÓSTICO GENÉTICO EM PACIENTE COM SUSPEITA DE DIABETES MONOGÊNICO

Gabriella de Medeiros Abreu<sup>1</sup>; Roberta Magalhães Tarantino<sup>2,3</sup>; Ana Carolina Proença da Fonseca<sup>1,4</sup>; Ritiele Bastos de Souza<sup>1</sup>; Camila de Almeida Pereira Dias Soares<sup>1</sup>; Mário Campos Junior<sup>1</sup>; Verônica Marques Zembrzuski<sup>1</sup>; Melanie Rodacki<sup>2</sup>; Lenita Zajdenverg<sup>2</sup>; Pedro Hernan Cabello<sup>1,5</sup>.

<sup>1</sup> Laboratório de Genética Humana, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil;

<sup>2</sup> Ambulatório de Nutrologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil;

<sup>3</sup> Ambulatório de Diabetes, Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione, Rio de Janeiro, Brasil;

<sup>4</sup> Laboratório de imunofarmacologia, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil;

<sup>5</sup> Laboratório de Genética, Escola de Ciências da Saúde, Universidade do Grande Rio, Rio de Janeiro, Brasil.

**Introdução:** O diabetes *mellitus* (DM) é uma desordem metabólica caracterizada por altos níveis de glicose no sangue devido ao não funcionamento correto das células  $\beta$ -pancreáticas que não conseguem produzir, utilizar ou mesmo liberar a insulina endógena. O DM é uma doença crônica que, ao longo do tempo, pode levar a diversas complicações, como nefropatia, neuropatia e retinopatia. Apesar das formas multifatoriais serem responsáveis pela maior parte dos casos, diferentes formas de diabetes monogênicos já foram descritas. Entretanto sua frequência ainda não é totalmente elucidada, visto que a maior parte dos casos são sub diagnosticados ou são erroneamente diagnosticados como DM do tipo 1 ou tipo 2. O Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) é o mais frequente dentre as formas monogênicas. Ele é caracterizado pelo diagnóstico geralmente antes dos 25 anos de idade, segregação autossômica dominante e defeito primário nas células beta-pancreáticas. Até o momento, 14 genes já foram associados à MODY, sendo mutações no gene *HNF1A*, a principal causa de MODY entre pacientes com MODY diagnosticados na idade adulta. Pacientes com mutações neste gene geralmente nascem normoglicêmicos e desenvolvem disfunção progressiva da célula  $\beta$ -pancreática durante a adolescência e a vida adulta, podendo apresentar complicações clínicas do DM ao curso da doença, se não houver um bom controle glicêmico. Estes pacientes possuem uma resposta 4x maior a baixas doses do medicamento oral sulfoniluréia, que estimula a liberação da insulina endógena, quando comparado ao tratamento com injeções de insulina exógena. Apesar do correto diagnóstico clínico ter impacto no tratamento e aconselhamento genético destes pacientes e de seus familiares, muitos são erroneamente diagnosticados, recebendo tratamento inadequados.

**Relato de caso:** Paciente brasileiro do sexo masculino, diagnóstico de DM aos 12 anos. Ao diagnóstico apresentou índice de massa corporal (IMC) de 17,1%, glicemia de jejum (GJ) de 111 mg/dl, hemoglobina glicada (HbA1c) de 5,5% e controle glicêmico através de dieta e exercícios físicos. Reportou mãe e avô materno com DM.

Ao entrar no estudo em 2012, aos 14 anos, apresentou GJ de 127 mg/dl, HbA1c de 6,6% e peptídeo C de 0,8 ng/dl. Em 2017, aos 19 anos, reportou ter iniciado tratamento com insulina 12 UI/dia, com baixo controle glicêmico (GJ: 268 mg/dl; HbA1c: 9,6%; peptídeo C: 0,9%). Em 2018, através do rastreamento de toda região codificante do gene *HNF1A* por sequenciamento de Sanger, foi identificada a deleção *frameshift* não descrita p.Thr433HisfsTer116 (c.1296\_1297insC) segregando da mãe para o probando. Após o diagnóstico genético de *HNF1A*-MODY, foi realizada a troca de insulina para o tratamento com glicazida (sulfoniluréia) 60 mg/dia, sob supervisão médica, reportando bom controle glicêmico (média de GJ: 80-120 mg/dl).

**Considerações finais:** O diagnóstico molecular em conjunto com o diagnóstico clínico correto de pacientes com diabetes monogênico, propiciam um melhor controle glicêmico, uma previsão da possível evolução da doença, assim como uma melhora na qualidade de vida destes pacientes. Este trabalho foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa do HUCFF (CAAE nº 04232512.4.0000.5257) e do IEDE (CAAE nº 04232512).