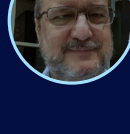


# Obesidade sindrômica



**Dr. Marcial Francis Galera**  
Médico Geneticista



## Introdução

A obesidade é um problema de saúde pública crescente em todo o mundo, com implicações significativas para a saúde e o bem-estar das populações. Embora fatores ambientais, como dieta inadequada e estilo de vida sedentário desempenhem um papel importante no desenvolvimento da obesidade, evidências crescentes sugerem que a genética também desempenha um papel crucial na predisposição individual à condição.

Em relação às causas genéticas da obesidade, é possível citar:

- Obesidade poligênica, ainda de difícil investigação;
- Obesidade monogênica, muito rara;
- Obesidade sindrômica.

Nos casos de obesidade sindrômica, a obesidade é uma manifestação primária associada a outros sinais e sintomas. São consideradas causas raras de obesidade (< 1% da obesidade infantil) em centros de atendimento terciário. Também é importante lembrar que a obesidade é um componente de várias síndromes genéticas relativamente comuns, incluindo a síndrome de Down.

Neste texto, exploraremos algumas das síndromes genéticas mais comuns associadas à obesidade sindrômica, examinando as bases genéticas, os mecanismos fisiopatológicos e as implicações clínicas dessas condições.

## Características clínicas

Os sinais e sintomas nos casos de obesidade sindrômica são bem variados e algumas características devem ser motivo de atenção:

- Excesso de peso de início precoce;
- Características dismórficas;
- Baixa estatura;
- Atraso no desenvolvimento;
- Deficiência intelectual;
- Alterações da retina;
- Surdez.

É justamente a combinação destes e outros sinais/sintomas que vão definir qual síndrome apresenta o paciente.

## Síndrome de Prader-Willi (SPW)

A Síndrome de Prader-Willi (SPW) é **uma das causas mais comuns de obesidade sindrômica**.

É caracterizada por grave hipotonia neonatal associada à dificuldade de alimentação (sucção e deglutição). Na evolução apresenta alimentação excessiva (hiperfagia) e desenvolvimento gradual de obesidade mórbida. Os marcos do desenvolvimento estão comprometidos, particularmente os aspectos motores, o desenvolvimento da linguagem e a cognição. Ou seja, todos os indivíduos com a SPW têm algum grau de deficiência intelectual. O hipogonadismo (hipogonadotrófico) é outra característica presente tanto em meninos quanto em meninas e se caracteriza por hipoplasia genital, desenvolvimento puberal incompleto e, muitas vezes, infertilidade. A baixa estatura também é um sinal comum e pode ser tratada com hormônio do crescimento. Características faciais como olhos pequenos e amendoados e estrabismo podem ser frequentemente observados,

bem como mãos e pés pequenos.

A SPW é uma condição genética causada pela **perda de expressão de genes paternos na região cromossômica 15q11-q13**. Os mecanismos para que ocorra a perda da expressão destes genes é complexo e variado: deleção da região 15q11-q13 de origem paterna (mecanismo mais comum), dissomia uniparental materna (indivíduo herda ambos os cromossomos 15 de sua mãe e nenhum do pai), defeito de impressão genômica (*imprinting*) da região 15q11.2-q13 paterno devido a uma deleção do centro de impressão ou epimutação, mutações pontuais em genes da região 15q11-q13.

**O teste habitualmente utilizado para o diagnóstico é o MLPA com análise de metilação** (amplificação por sonda dependente de ligação multiplex específica para metilação - MS-MLPA).

## Síndrome de Alström

A síndrome de Alström é uma condição caracterizada por uma série de manifestações clínicas, incluindo distrofia de cones e bastonetes, obesidade, perda auditiva neurossensorial bilateral progressiva, cardiomiopatia aguda, que pode se desenvolver na infância, e/ou cardiomiopatia restritiva, que pode surgir na adolescência ou idade adulta, resistência à insulina/diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e doença renal crônica progressiva.

A **distrofia cone-bastonete, uma característica proeminente da síndrome**, se manifesta como uma deficiência visual progressiva, fotofobia e nistagmo, geralmente surgindo entre o nascimento e os 15 meses de idade. Na maioria dos casos, ocorre uma perda completa da percepção da luz até o final da segunda década de vida, embora uma minoria possa manter a capacidade de ler letras grandes até a terceira década. As crianças com essa síndrome geralmente têm peso normal ao nascer, mas desenvolvem obesidade troncular durante o primeiro ano de vida.

A resistência à insulina frequentemente acompanha alterações cutâneas, como a acantose

*nigricans*, evoluindo para diabetes tipo 2, na maioria dos casos, durante a terceira década.

A hipertrigliceridemia é uma característica quase universal.

Outras manifestações clínicas incluem anormalidades endócrinas, como hipotireoidismo, hipogonadismo hipogonadotrófico em homens e hiperandrogenismo em mulheres, disfunção urológica/instabilidade do detrusor, diminuição progressiva da função renal e doença hepática, que pode variar de elevação das transaminases a esteato-hepatite/DHGNA.

Cerca de 20% dos indivíduos afetados apresentam atraso nos marcos iniciais do desenvolvimento, especialmente nas habilidades motoras grossas e finas, enquanto aproximadamente 30% têm dificuldades de aprendizagem. Comprometimento cognitivo, definido por um QI abaixo de 70, é raro nesses casos.

A Síndrome de Alström é **herdada de maneira autossômica recessiva e associa-se a alterações bialélicas do gene ALMS1**. O teste adequado para o diagnóstico é o **sequenciamento de nova geração (NGS) do gene ALMS1**, de maneira isolada ou em painéis.

## Síndrome de Bardet-Biedl

A síndrome de Bardet-Biedl (SBB) é uma condição genética complexa, caracterizada por uma série de manifestações multissistêmicas. Esta síndrome, uma **ciliopatia não móvel**, é principalmente reconhecida por distrofia de cones e bastonetes da retina, obesidade e suas complicações associadas, polidactilia pós-axial, hipogonadismo hipogonadotrófico e/ou anomalias geniturinárias e renais. Além dessas características centrais, os indivíduos com SBB também podem apresentar uma variedade de outras anormalidades, incluindo problemas oculares, como estrabismo, astigmatismo e catarata, dismorfismos craniofaciais sutis, perda auditiva, anosmia, anomalias orais/dentárias, distúrbios gastrointestinais e hepáticos, braquidactilia/sindactilia, anomalias musculoesqueléticas, anomalias dermatológicas e estas últimas podem incluir leve hipertonia, ataxia/má coordenação/desequilíbrio, atrasos no desenvolvimento, convulsões, distúrbios da fala e alterações comportamentais e psiquiátricas. Apesar de a estrutura e função ciliar móvel serem geralmente normais na SBB, os indivíduos

afetados podem apresentar uma prevalência aumentada de manifestações associadas a ciliopatias móveis, tais como dificuldade respiratória neonatal, asma, otite média e defeitos de lateralidade toracoabdominal. É importante ressaltar que a expressividade da SBB pode variar consideravelmente, tanto entre famílias quanto dentro da mesma família. Essa variabilidade torna a síndrome de Bardet-Biedl uma condição complexa e heterogênea em sua apresentação clínica.

A síndrome de Bardet-Biedl (SBB) é uma **doença de herança autossômica recessiva causada por variantes patogênicas bialélicas com perda de função em mais de 20 genes: BBS1, BBS2, BBS3, BBS4, BBS5, BBS6, BBS7, BBS8, BBS9, BBS10, BBS11, BBS12, BBS13, BBS14, BBS15, BBS16, BBS17, BBS18, BBS19, BBS20, BBS21, BBS22, SCAPER, CEP164 e SCLT1**. Pela multiplicidade de genes associados, o **ideal é utilizar um Painel NGS multi-gênico ou mesmo o Exoma Completo** para confirmação do diagnóstico genético.

## Conclusão

A obesidade sindrômica é uma manifestação clínica comum de várias síndromes genéticas complexas. O entendimento dos diversos mecanismos subjacentes à obesidade e às outras

características podem abrir oportunidades para possíveis abordagens terapêuticas mais efetivas.

### Referências

1. Skelton, JA, Klish, WJ. Definition, epidemiology, and etiology of obesity in children and adolescents. Em: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Acessado em 17 de fevereiro de 2023).
2. Driscoll DJ, Miller JL, Cassidy SB. Síndrome de Prader-Willi. 6 de outubro de 1998 [Atualizado em 2 de novembro de 2023]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzazade GM, et al., editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): Universidade de Washington, Seattle; 1993-2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>.
3. Paisey RB, Steeds R, Barrett T, et al. Alström Syndrome. 2003 Feb 7 [Atualizado em 13 de junho de 2019]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzazade GM, et al., editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1267/>.
4. Forsyth RL. Visão geral da síndrome de Gunay-Aygun M. Bardet-Biedl. 14 de julho de 2003 [Atualizado em 23 de março de 2023]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzazade GM, et al., editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): Universidade de Washington, Seattle; 1993-2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1363/>.

### Dr. Marcial Francis Galera

Médico pela Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS)  
Residência Médica em Pediatria pelo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR)  
Formação em Genética Médica na Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)  
Mestrado em Morfologia/Genética pela UNIFESP  
Doutorado em Ciências/Pediatria pela UNIFESP  
Membro do Departamento Científico de Genética da SBP  
Ex-Presidente e Ex-Vice-Presidente da Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômas  
Membro do Grupo de Trabalho do MS que elaborou a Política de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras  
Membro da Câmara Técnica de Doenças Raras do Conselho Federal de Medicina  
Professor Associado II do Departamento de Pediatria, FM da UFMT  
Chefe do Departamento de Pediatria da FM UFMT  
Coordenador do Serviço de Referência em Triagem Neonatal de MT – HJJM, UFMT  
Médico consultor da DASA Genômica

Conte com o NAM - Núcleo de Assessoria Médica, para obter informações e tirar dúvidas:

☎ 4020-2446 (atendimento nacional)

✉ [nam.medicos@dasa.com.br](mailto:nam.medicos@dasa.com.br)



Publicado em 28/03/2024