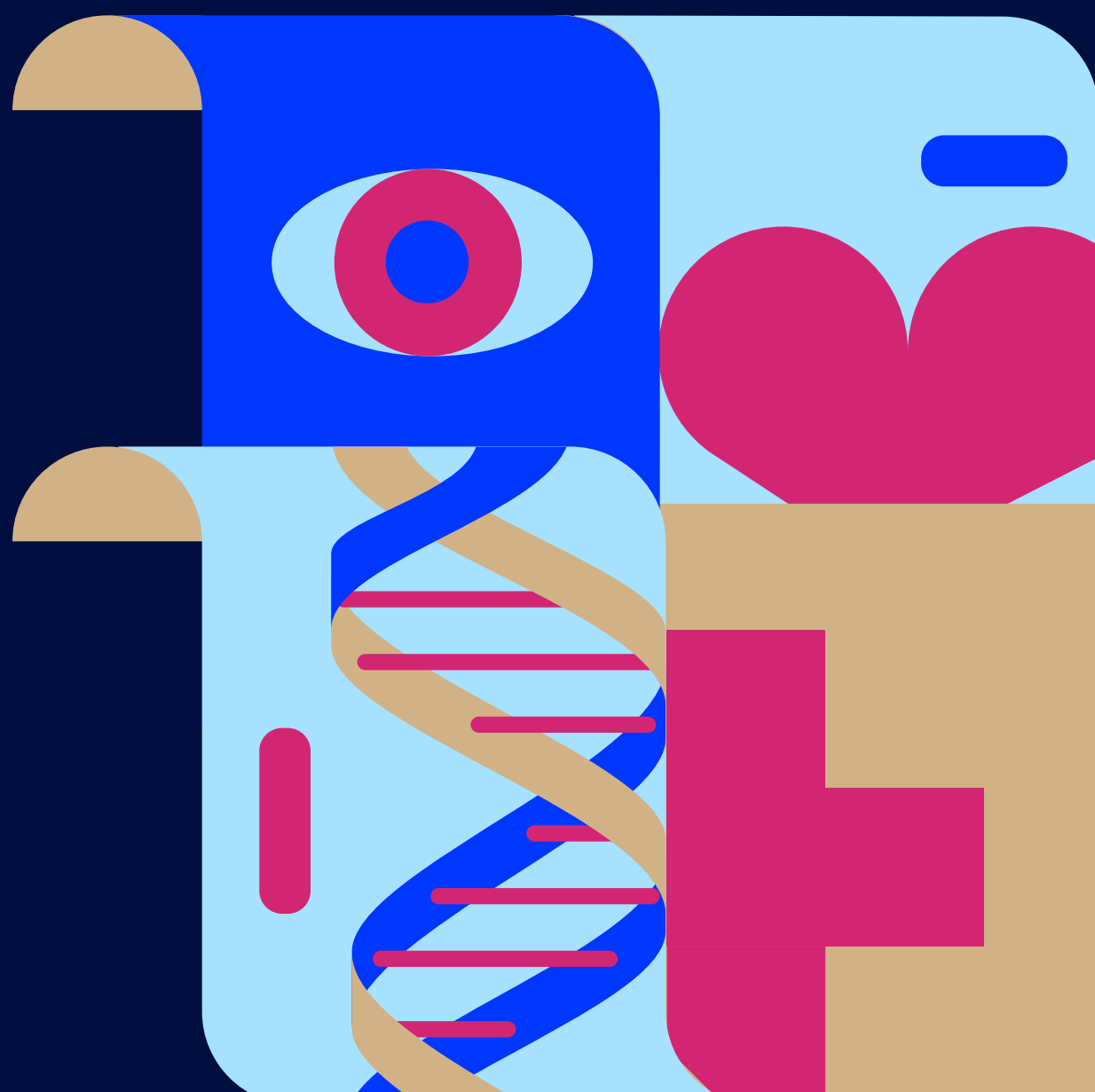


Dasa Genômica aplicada à Endocrinologia

Comitê de Endocrinologia Dasa





Menu interativo:

1. Introdução



2. Neoplasias endócrinas múltiplas



2.1. Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM 1)



2.2. Neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM 2)



3. Feocromocitoma e paragangliomas



4. Baixa estatura e outras alterações relacionadas ao crescimento



5. Nódulos de tireoide



6. Hiperplasia adrenal congênita



7. Diabetes MODY



8. Dislipidemias genéticas familiares



9. Lipodistrofias genéticas



10. Displasias esqueléticas



Material Complementar: Exoma





1. Introdução

O entendimento das bases moleculares das endocrinopatias tem avançado significativamente, aumentando a possibilidade de utilização dos testes genéticos para o diagnóstico de muitas doenças endócrinas.

O benefício advindo da utilização desses testes na jornada diagnóstica do paciente é notável, possibilitando assertividade no tratamento. No entanto, deve-se ressaltar que a aplicação destes avanços requer conhecimento adequado do médico prescritor acerca das indicações, das limitações técnicas e dos requisitos mínimos de qualidade para a execução dos exames.

Ainda nesse contexto, é importante destacar que o sequenciamento completo do exoma está

emergindo como um exame de interesse na Endocrinologia. Apesar da importância dos painéis doença-específicos, este teste ganha cada vez mais espaço na investigação diagnóstica das endocrinopatias. Adicionalmente, a sua inclusão no rol de procedimentos cobertos por operadoras de saúde facilita o acesso dos pacientes.

Frente a esses avanços e visando promover a disseminação de conhecimento baseado em evidências, a Dasa Genômica disponibilizou este e-book em formato de manual prático, abordando os principais testes genéticos disponíveis para a Endocrinologia, finalizando com uma seção sobre as aplicações do exoma na área.



2. Neoplasias endócrinas múltiplas

As neoplasias endócrinas múltiplas são síndromes tumorais raras, de herança autossômica dominante, ocorrendo na forma esporádica em poucos casos. O estudo molecular permite uma abordagem clínica precoce, quer o paciente

apresente uma variante causal ou não, facilitando o aconselhamento genético e melhorando o prognóstico a longo prazo. A seguir, apresentamos informações sobre as neoplasias endócrinas múltiplas.

2.1. Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM 1)

O sequenciamento de nova geração (*Next Generation Sequencing* - NGS) permite a avaliação molecular dos vários tumores associados à neoplasia endócrina múltipla tipo 1, designados abaixo.

- Adenomas de paratireoide
- Tumores enteropancreáticos: gastrinoma, insulinoma, tumor secretor de polipeptídeo pancreático do pâncreas distal (PPoma), glucagonoma, tumor secretor de peptídeo intestinal vasoativo (VIPoma) e tumores não funcionantes
- Adenomas hipofisários: prolactinoma, somatotropinoma, corticotropinoma e tumores não funcionantes
- Outros tumores: do córtex adrenal, feocromocitoma, tumor neuroendócrino broncopulmonar, tumor neuroendócrino do timo, tumor neuroendócrino gástrico, lipoma, angiofibroma, colagenoma e meningioma

Ficha Técnica - Sequenciamento NGS do gene *MEN1* com variações no número de cópias (CNV)

Amostra	Sangue ou saliva
Metodologia	Sequenciamento de Nova Geração (NGS)
Gene analisado	<i>MEN1</i>
Prazo	30 dias úteis
Documentos necessários	TCLE (REQ05300) preenchido e assinado Pedido médico *Recomenda-se que o pedido médico apresente um breve relatório/ história clínica sobre a suspeita diagnóstica, pois este é essencial para análise e interpretação do exame
Sinonímias	Gene <i>MEN1</i> Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1 Sequenciamento (NGS) gene <i>MEN1</i> Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1 NEM 1 Neoplasia Endócrina Múltipla

*Atualmente contemplado no rol da Agência Nacional de Saúde.

2.2. Neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM 2)

A NEM-2 é subdividida em três condições: NEM-2A, NEM-2B e carcinoma medular de tireoide (CMT) familiar. Geralmente, o CMT é o primeiro tumor a ser diagnosticado, e o sequenciamento do gene *RET* por NGS permite avaliar a extensão da doença e rastrear os outros tumores associados à MEN2, que são:

NEM-2A	Carcinoma medular de tireoide, feocromocitoma e hiperparatireoidismo primário, na maior parte dos casos. Podem estar associados também à amiloidose líquen cutânea e doença de Hirschsprung.
NEM-2B	Carcinoma medular de tireoide, feocromocitoma, neuromas mucosos e hábito marfanoide; não é comum haver hiperparatireoidismo primário.

Ficha Técnica - Sequenciamento NGS do gene *RET* (NEM2) com CNV

Amostra	Sangue ou saliva
Metodologia	Sequenciamento de Nova Geração (NGS)
Gene analisado	<i>RET</i>
Prazo	30 dias úteis
Documentos necessários	TCLE (REQ05300) preenchido e assinado Pedido médico *Recomenda-se que o pedido médico apresente um breve relatório/ história clínica sobre a suspeita diagnóstica, pois este é essencial para análise e interpretação do exame
Sinonímias	Gene <i>MEN1</i> Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1 Sequenciamento (NGS) gene <i>MEN1</i> Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1 NEM 1 Neoplasia Endócrina Múltipla

*Atualmente contemplado no rol da Agência Nacional de Saúde.

Referências

1. Brandi ML, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Latest Insights. *Endocr Rev.* 2021; 15;42(2):133.
2. Castinetti F, et al. A comprehensive review on MEN2B. *Endocrine-Related Cancer* 2018; 25: T29.
3. Phay JE, Moley JF, Lairmore TC. Multiple endocrine neoplasias. *Semin Surg Oncol.* 2000; 18(4):324.



3. Feocromocitoma e paragangliomas

O feocromocitoma (FEO) e o paraganglioma (PGL) são tumores neuroendócrinos raros originados das células cromafins da medula adrenal e dos paragânglios autonômicos extra-adrenais. Uma mutação causal é identificada em algum dos mais de 20 genes relacionados ao surgimento de FEO e/ou PGL em aproximadamente 40% dos pacientes. Entre estes, os casos de FEO e PGL associados a mutações nos genes que codificam as subunidades do complexo succinato desidrogenase (SDH) são classificados como síndrome hereditária de feocromocitoma/paraganglioma. Em particular, as mutações no gene *SDHB* são notáveis por sua forte associação com o comportamento maligno desses tumores.

Esses tumores também podem estar associados a outras síndromes, como a doença de von Hippel-Lindau, causada por mutações no gene *VHL*, e a neoplasia endócrina múltipla tipos 2A e 2B, resultantes de mutações no gene *RET*.

O painel NGS para feocromocitoma e paraganglioma realiza o sequenciamento completo de todas as regiões codificantes e regiões flangeadoras adjacentes aos éxons de 24 genes, relacionados a feocromocitomas/paragangliomas. Este ensaio permite identificar variantes de nucleotídeo único (SNVs), pequenas inserções e deleções (INDELS), assim como variações no número de cópias (CNVs) que envolvem três ou mais éxons dos genes estudados.

Ficha Técnica - Painel NGS feocromocitoma/paraganglioma

Amostra	Sangue ou saliva
Metodologia	Sequenciamento de Nova Geração (NGS)
Genes analisados	<i>ATM; ATR; CDKN2A; EGLN1; FH; HRAS; KIF1B; MAX; MDH2; MERTK; MET; NF1; RET; SDHA; SDHAF2; SDHB; SDHC; SDHD; TMEM127; TP53; VHL; KMT2D</i>
Prazo	35 dias corridos
Documentos necessários	TCLE (REQ05300) preenchido e assinado Pedido médico *Recomenda-se o pedido médico apresente um breve relatório/ história clínica sobre a suspeita diagnóstica, pois este é essencial para análise e interpretação do exame
Sinonímias	Feocromocitoma Painel genético para Feocromocitoma-paraganglioma Estudo molecular feocromocitoma-paraganglioma Neoplasias raras

Referências

- Hirose R, et al. Hereditary pheochromocytoma/paraganglioma syndrome with a novel mutation in the succinate dehydrogenase subunit B gene in a Japanese family: two case reports. *J Med Case Rep.* 2021;15(1):282.
- Muth A, et al. Genetic testing and surveillance guidelines in hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *J Intern Med.* 2019 Feb;285(2):187.



4. Baixa estatura e outras alterações relacionadas ao crescimento

As alterações do crescimento podem ocorrer isoladamente ou associadas a outras manifestações clínicas, como dismorfias e displasias, e representam um amplo grupo de doenças e alterações genéticas com diferentes processos fisiopatológicos relacionados à baixa estatura isolada ou sindrômica.

O painel NGS para baixa estatura pode identificar mutações de ponto, deleções, duplicações e

inserções em diversos genes relacionados a essa condição. Além disso, pode mostrar também mutações associadas com hipopituitarismo ou com acromegalia, além de outras alterações não necessariamente relacionadas ao hormônio de crescimento (GH), mas também a várias outras condições que cursem com diminuição do crescimento.

Ficha Técnica - Painel NGS para baixa estatura	
Amostra	Sangue ou saliva
Metodologia	Sequenciamento de Nova Geração (NGS)
Genes analisados	ACAN; ADAMTS10; ANKRD11; ATR; BRAF; CBL; CCDC8; CDC6; CDT1; CENPJ; CEP152; CEP63; CHD7; COL10A1; COL2A1; COL9A1; COL9A2; COMP; CREBBP; CUL7; FBN1; FGF8; FGFR1; FGFR3; GH1; GHR; GHRHR; GLI2; GLI3; GNAS; HESX1; HRAS; IGF1*; IGF1R; IGF2; IGFALS; IHH; KRAS; LHX3; LHX4; MAP2K1; NPR2; NRAS; OBSL1; ORC1; ORC4; ORC6; OTX2; PAPSS2; PCNT; PITX2; POU1F1; PRKAR1A; PROP1; PTH1R; PTPN11; RAF1; RBBP8; SHOC2; SOS1; SOX3; SOX9; SRCAP; STAT5B; XRCC4
Prazo	30 dias corridos
Documentos necessários	REQ05296 - Termo de consentimento para Sequenciamento de nova geração Pedido médico *Recomenda-se o pedido médico apresente um breve relatório/ história clínica sobre a suspeita diagnóstica, pois este é essencial para análise e interpretação do exame
Sinônimas	Estudo Molecular para Baixa Estatura / NGS para baixa estatura

*IGF1 - gene associado à acromegalia.

Referências

1. Fan X, et al. Exome sequencing reveals genetic architecture in patients with isolated or syndromic short stature. *J Genetics and Genomics*, 2021; 48(5): 396.
2. Zhou E, et al. Genetic evaluation in children with short stature. *Curr Opin Pediatr*. 2021;33(4):458.



5. Nódulos de tireoide

mir-THYpe®

O papel diagnóstico dos marcadores moleculares no câncer diferenciado de tireoide (CDT) está em obter informação adicional que permita definir por observação ou encaminhamento para a cirurgia, especialmente nos casos em que a citologia do material obtido da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) for Bethesda III ou IV.

No cenário clínico, observa-se que apenas 25% dos casos levados para cirurgia são malignos. Consequentemente, 75% dessas cirurgias poderiam ser evitadas. A diretriz da *American Thyroid Association* (ATA) inclui a recomendação desses testes como opção diagnóstica e

complemento aos demais dados clínicos, radiológicos e patológicos. O laudo de cada paciente vem acompanhado do comportamento molecular e risco para malignidade.

O teste inclui as seguintes análises: mutação V600E no gene *BRAF* e duas diferentes regiões promotoras do gene *TERT* (C228T e C250T), além do perfil de diferentes microRNAs (11 marcadores). Os micros RNAs miR-146b (preditor de agressividade de carcinoma papilífero) e miR-375 (biomarcador de carcinoma medular) também são avaliados. Os resultados obtidos auxiliam na determinação do diagnóstico e prognóstico do paciente.

Ficha Técnica - **mir-THYpe®**

Amostra	Lâminas PAAF de nódulos tireoidianos
Metodologia	PCR em tempo real
Prazo	25 dias corridos
Documentos necessários	REQ06718 - Termo de Consentimento para Classificação Molecular de Nódulo de Tireoide Indeterminado - mir-THYpe Pedido médico *Recomenda-se o pedido médico apresente um breve relatório/ história clínica sobre a suspeita diagnóstica, pois isso é essencial para análise e interpretação do exame
Sinonímias	Nódulo de tireoide Analisa a expressão de 11 microRNAs Sistema de Bethesda como classe III ou IV Classificador de nódulos tireoidianos

*Produto registrado pela Onkos e comercializado legalmente pela Dasa.

Legenda: PAAF – punção aspirativa por agulha fina.

Referências

1. Santos, MT, et al. Clinical decision support analysis of a microRNA-based thyroid molecular classifier: A real-world, prospective and multicentre validation study. *EBioMedicine*. 2022;82:104137.
2. Santos, MT, et al. Molecular classification of thyroid nodules with indeterminate cytology: development and validation of a highly sensitive and specific new miRNA-based classifier test using fine-needle aspiration smear slides. *Thyroid*. 2018; 28(12):1618.



6. Hiperplasia adrenal congênita

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) corresponde a um grupo de doenças de herança autossômica recessiva que resultam em alterações hormonais devido a deficiências enzimáticas em diferentes etapas da via esteroidogênica adrenal. A deficiência da enzima 21-hidroxilase (21OH) é responsável por 95% dos casos. Na sua forma clássica, que é rara, o quadro clínico é grave, sendo a causa mais comum de genitália ambígua em recém-nascidos com cariótipo 46,XX e, se não tratada precocemente,

curso com crises adrenais potencialmente fatais devido à deficiência de cortisol. As formas não clássicas são mais comuns e com quadro clínico mais leve, geralmente detectados em pacientes do sexo feminino com hirsutismo.

O diagnóstico molecular propicia a identificação das mutações causadoras de HAC, independente da gravidade, auxiliando o aconselhamento genético e o planejamento familiar.

Ficha Técnica - *Screening* CYP21A2 – Hiperplasia adrenal congênita

Amostra	Sangue
Metodologia e prazo	<i>Screening</i> do CYP21A2 (principais mutações) - 30 dias úteis Sequenciamento de Sanger do gene CYP21A2 - 40 dias úteis MLPA do gene CYP21A2 - 30 dias úteis
Documentos necessários	Pedido médico *Recomenda-se o pedido médico apresente um breve relatório/ história clínica sobre a suspeita diagnóstica, pois este é essencial para análise e interpretação do exame
Sinonímias	Gene CYP21A Estudo genético da hiperplasia adrenal congênita Estudo genético HAC

Referências

1. Pignatelli D, et al. The Complexities in Genotyping of Congenital Adrenal Hyperplasia: 21-Hydroxylase Deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:432.
2. Narasimhan ML, Khattab A. Genetics of congenital adrenal hyperplasia and genotype-phenotype correlation. *Fertil Steril.* 2019;111(1):24.



7. Diabetes MODY

O diabetes do tipo MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*) constitui um grupo de condições de herança autossômica dominante, que cursam com prejuízo direto ou indireto da secreção de insulina. É a causa monogênica mais comum de *diabetes mellitus* (DM) e contribui com 1 a 5% de todas as causas de DM. Quatro dos subtipos são os mais comuns: GCK-MODY (MODY 2) e HNF1A-MODY (MODY 3), cada um representando 30% a 60% de todos os MODY, HNF4A-MODY (MODY 1) e HNF1B-MODY (MODY 5), estes dois últimos representando cerca de 10%. No entanto, diversos outros genes já foram identificados. A suspeita clínica de MODY deve ocorrer nos casos de hiperglicemia

de início precoce (< 25 anos) e história familiar de DM antes de 25 anos em 2 a 3 gerações. Nos casos que são os primeiros na família, entretanto, pode não haver história familiar.

A diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) recomenda a investigação de MODY caso haja suspeita clínica associada à dosagem negativa de autoanticorpos e com peptídeo C > 0,6 ng/mL, após cinco anos do diagnóstico de DM. Recomenda-se a pesquisa de mutações através de um painel de genes. No entanto, se houver suspeita de MODY-2 com fenótipo característico, sugere-se iniciar a avaliação genética pelo sequenciamento do gene GCK.

Ficha Técnica - Painel NGS para diabetes MODY (MODY 1 a 14)

Amostra	Sangue periférico
Metodologia	Sequenciamento de Nova Geração (NGS)
Genes analisados	ABCC8; APPL1; BLK; CEL; GCK; HNF1A; HNF1B; HNF4A; INS; KCNJ11; KLF11; NEUROD1; PAX4; PDX1
Prazo	30 dias úteis
Documentos necessários	TCLE (REQ05296) preenchido e assinado Pedido médico *Recomenda-se que o pedido médico apresente um breve relatório/história clínica sobre a suspeita diagnóstica, pois este é essencial para análise e interpretação do exame
Sinonímias	<i>Diabetes mellitus</i> MODY <i>Diabetes Mellitus</i> tipo MODY <i>Maturity-Onset Diabetes of the Young</i> Diabetes Teste genético para <i>Diabetes mellitus</i> Diabetes Monogênico MODY (<i>Maturity-Onset Diabetes of the Young</i>)

Referências

1. Peixoto-Barbosa R, et al. Update on clinical screening of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:50.
2. Rodacki M, Teles M, Gabbay M, Lamounier R. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes – Update 2/2023. Classificação do diabetes. Disponível em <https://diretriz.diabetes.org.br/classificacao-do-diabetes/>. Acesso em 09 de junho de 2024.



8. Dislipidemias genéticas familiares

As dislipidemias familiares são doenças mono ou poligênicas, que alteram o metabolismo de lipídios e glicídios e têm um impacto elevado sobre o risco cardiovascular. Atuam desde muito cedo na vida do paciente afetado, sendo responsáveis pela ocorrência de eventos cardiovasculares em idade jovem.

Atualmente, mais de 20 dislipidemias genéticas familiares já foram descritas. Essas condições apresentam padrão de herança dominante ou recessivo, sendo essencial o diagnóstico assertivo, uma vez que o seu prognóstico difere em relação às alterações metabólicas determinadas por causas comuns, como as dislipidemias não genéticas. Das dislipidemias genéticas familiares, as mais comuns são: hipercolesterolemia familiar, hipertrigliceridemia primária, hipertrigliceridemia mista, hiperquilomiconemia familiar e a disbetalipoproteinemia.

Entre as dislipidemias familiares, destaca-se **hipercolesterolemia familiar** - uma das mais prevalentes causas genéticas de doença coronariana (DAC) prematura na prática clínica, manifestando-se com concentrações elevadas de lipoproteína de baixa densidade (LDL) no plasma ao longo da vida. Representa uma das doenças monogênicas mais prevalentes (1:500 ou maior em algumas comunidades), sendo reconhecida pela Organização Mundial da Saúde como um problema de saúde global. É responsável por aproximadamente 5% dos infartos em indivíduos com menos de 60 anos, e até 20% dos infartos em menores de 45 anos. Em geral, essa condição apresenta herança autossômica dominante e, por isso, 50% da prole de um membro afetado pode ser acometida.

Os principais genes envolvidos são: *LDLR*, *ApoB* e *PCSK9*.

Entre as dislipidemias genéticas monogênicas associadas à hipertrigliceridemia grave, destaca-se a **síndrome da quilomiconemia familiar - SQF**. Essa condição tem padrão autossômico recessivo e, apesar de ser rara (afeta 1-2 pessoas/1 milhão), tem importância justificada pelo fato de que o diagnóstico tardio pode trazer graves complicações associadas. A dor abdominal recorrente na presença ou não do diagnóstico de pancreatite aguda é um dos sintomas mais comuns, podendo ocorrer ao nascimento ou ao longo da infância. Os sintomas podem iniciar apenas na idade adulta, especialmente nos indivíduos com mutações novas. A diretriz brasileira sobre SQF recomenda a aplicação do escore de Moulin *et al.* para a sua suspeição, que usa como critérios de seleção a presença de hipertrigliceridemia grave (> 1.000 mg/dL), com dosagem em jejum e fora da fase sintomática aguda. Diferentes variáveis estão inseridas neste escore com o objetivo de descartar causas secundárias de hipertrigliceridemia.

A identificação e tratamento precoce de pacientes afetados por dislipidemias familiares são recomendações universais nas principais diretrizes sobre o tema. O diagnóstico genético pode influenciar positivamente na história natural de uma família, melhorando o prognóstico e contribuindo para a instituição de estratégias terapêuticas e aconselhamento familiar. Os principais genes envolvidos são: *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *GPIHBP1* e *LMF1*.

Ficha Técnica - Painel NGS para dislipidemias familiares

Amostra	Sangue periférico
Metodologia	Sequenciamento de Nova Geração (NGS)
Genes analisados	ABCA1; ABCG5; ABCG8; ADD1; AGPAT2; AKT2; ANGPTL3; ANGPTL4; APOA1; APOA2; APOA4; APOA5; APOB; APOBEC1; APOC2; APOE; ATF6; BLK; BSCL2; CAV1; CELSR2; CETP; CIDEA; CREB3L3; CYP27A1; EIF2AK3; EPHX2; FABP2; FOXC2; FOXP3; FTO; GALNT2; GATA6; GCK; GLIS3; GPD1; GPIHBP1; HNF1A; HNF1B; HNF4A; IER3IP1; INS; INSR; KCNJ11; KLF11; LCAT; LDLR; LDLRAP1; LEP; LEPR; LIPA; LIPC; LIPG; LMF1; LMNA; LPL; LRP6; MAFB; MC4R; MEF2A; MTTF; NEUROD1; NEUROG3; PAX4; PCDH15; PCSK9; PDX1; PLIN1; PNPLA2; PON1; PPARA; PPARG; PPP1R17; PSMB8; PTF1A; RFX6; SAR1B; SCARB1; SLC2A2; SORT1; TBC1D4; TCF7L2; TNFRSF1B; USF1; WFS1; WWOX; ZMPSTE24
Prazo	30 dias úteis
Documentos necessários	TCLE (REQ05296) preenchido e assinado Pedido médico *Recomenda-se que o pedido médico apresente um breve relatório/história clínica sobre a suspeita diagnóstica, pois este é essencial para análise e interpretação do exame
Sinonímias	Teste Genético para Hipercolesterolemia Familiar / Teste Genético para Hipertrigliceridemia Familiar

Referências

- Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocr Rev.* 2022;43(4):611.
- Izar MCO, *et al.* Update of the Brazilian Guideline for Familial Hypercholesterolemia - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021 Oct;117(4):782.
- Izar MCDO, Santos Filho RDD, Assad MHV, Chagas ACP, Toledo Junior ADO, Nogueira ACC, *et al.* Brazilian Position Statement for Familial Chylomicronemia Syndrome–2023. *Arq Bras Cardiol.* 2023;120:e20230203.



9. Lipodistrofias genéticas

As lipodistrofias genéticas são um grupo heterogêneo de doenças raras caracterizadas pela perda seletiva de tecido adiposo. Elas podem ser classificadas em lipodistrofias generalizadas e parciais, sendo subdivididas em congênitas e adquiridas.

Entre as lipodistrofias generalizadas congênitas (LGC), destaca-se a Síndrome de Berardinelli-Seip, que se manifesta desde o nascimento com ausência de tecido adiposo subcutâneo, hepatomegalia, resistência à insulina severa e hipoleptinemia. As lipodistrofias parciais familiares (LPF), como a Síndrome de Dunnigan, apresentam perda de gordura periférica a partir da puberdade, acompanhada de hipertrigliceridemia e resistência à insulina.

O diagnóstico dessas condições é desafiador, requerendo uma abordagem multidisciplinar. Os testes genéticos são fundamentais, permitindo a identificação de mutações em genes específicos, como *AGPAT2* e *BSCL2* para a LGC e *LMNA* e *PPARG* para a LPF. Além destes genes, outros também podem estar envolvidos. A análise de sequenciamento de nova geração (NGS) e o painel de genes específicos são ferramentas recomendadas para um diagnóstico preciso.

A identificação precoce e o manejo adequado dessas condições são essenciais para minimizar complicações metabólicas graves e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Ficha Técnica - Painel customizado (MUNG) - Lipodistrofias

Amostra	Sangue ou saliva
Metodologia	Sequenciamento de Nova Geração (NGS)
Gene analisado	Subconjunto de genes do Exoma. Ex.: Painel customizado para lipodistrofias: <i>AGPAT2</i> , <i>AKT2</i> , <i>BANF1</i> , <i>BLM</i> , <i>BSCL2</i> , <i>CAV1</i> , <i>CAVIN1</i> , <i>CIDEA</i> , <i>ERCC6</i> , <i>ERCC8</i> , <i>FBN1</i> , <i>INSR</i> , <i>KCNJ6</i> , <i>LIPE</i> , <i>LMNA</i> , <i>MFN2</i> , <i>OTULIN</i> , <i>PCYT1A</i> , <i>PIK3R1</i> , <i>PLIN1</i> , <i>POLD1</i> , <i>POLR3A</i> , <i>POMP</i> , <i>PPARG</i> , <i>PSMA3</i> , <i>PSMB4</i> , <i>PSMB8</i> , <i>PSMB9</i> , <i>SLC25A24</i> , <i>SPRTN</i> , <i>WRN (RECQL2)</i> , <i>ZMPSTE24</i>
Prazo	35 dias corridos
Documentos necessários	TCLE (REQ05296) preenchido e assinado Pedido médico *Recomenda-se que o pedido médico apresente um breve relatório/história clínica sobre a suspeita diagnóstica, pois este é essencial para a análise e interpretação do exame (não obrigatório)
Sinonímias	Painel Multigênico Personalizado / Sequenciamento (NGS) Customizado / Sequenciamento de Nova Geração / Sequenciamento de genes específicos de maneira customizada / Sequenciamento customizado / Painel personalizado / Painel customizado

Referências

- Garg, A. (2004). Acquired and inherited lipodystrophies. *The New England Journal of Medicine*, 350(12), 1220-1234.
- Patni, N., & Garg, A. (2015). Lipodystrophy syndromes: phenotypic heterogeneity, genetic heterogeneity, and risk of metabolic complications. *Journal of Lipid Research*, 56(3), 524-540.
- Garg, A., & Misra, A. (2016). Lipodystrophies: rare disorders causing metabolic syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 45(3), 783-797.



10. Displasias esqueléticas

A displasia campomélica é uma doença genética rara de herança autossômica dominante caracterizada por encurvamento e encurtamento de ossos longos principalmente nos membros inferiores, além de outras malformações esqueléticas e dismorfismos faciais. Os sintomas podem ser variados, mas, comumente, afetam a aparência facial (dismorfismo): macrocefalia,

orelhas baixas, tamanho reduzido do queixo (micrognatia), laringotraqueomalacia, distúrbios da diferenciação sexual, ossos longos curvados e frágeis, peito e pulmões pequenos, insuficiência respiratória, pé torto, malformações nos rins, coração e cérebro, baixa estatura, alterações nas costelas, anormalidades nas clavículas.

Entre os principais tipos de displasia, destacam-se:

Acondroplasia	Displasia Cleidocraniana
Pseudoacondroplasia	Hipofosfatásia
Hipocondroplasia	Displasia Diastrófica
Displasia Campomélica	Displasia Metatrópica
Hipoplasia Cartilagem Cabelo	Fibrodisplasia ossificante progressiva (FOP)
Raquitismo hipofosfatêmico associado ao X (XLH)	Picnodisostose
Condrodisplasia Metafisária Tipo Schmid	Colagenopatias tipo 2 - COL2A1
Displasia Epifisária Múltipla	Opsismodisplasia
Síndrome 3M	Displasia Fibrosa

As causas mais comuns envolvem alterações no gene *SOX9* (17q24), descritas como associadas ao fenótipo de portadores da displasia. O gene *SOX9* está localizado no braço longo do cromossomo 17 (17q24) e atua na formação de células do sistema esquelético, pâncreas, intestino, cérebro, rim e sistema reprodutivo. Mutações envolvendo o *SOX9* são associadas à displasia campomélica.

Durante o pré-natal, a suspeita da displasia esquelética pode ser feita a partir de alterações

detectadas no exame ecográfico, inclusive pelo atraso de crescimento. Após nascimento, o diagnóstico radiográfico dessas condições é realizado para avaliação de estruturas ósseas para complementar o diagnóstico clínico.

O teste genético para avaliação do sequenciamento completo do gene *SOX9* por NGS permite identificar variantes/mutações de ponto e pequenas deleções/inserções no gene.

Ficha Técnica - Painel displasias esqueléticas

Amostra	Sangue periférico e swab oral
Metodologia	Sequenciamento de Nova Geração (NGS)
Genes analisados	<p>ABCC9; ACAN; ACP5; ACVR1; ADAMTS10; ADAMTS17; ADAMTSL2; AGA; AGPS; ALG12; ALG3; ALG9; ALPL; ALX3; ALX4; AMER1; ANKH; ANKRD11; ANO5; ANTXR2; ARHGAP31; ARSB; ARSE; ASXL1; ASXL2; ATP6V0A2; ATP7A; B3GALT6; B3GAT3; B4GALT7; BHLHA9; BMP1; BMP2; BMPER; BMPR1B; C21orf2; C2CD3; CA2; CANT1; CASR; CC2D2A; CCDC8; CDC45; CDH3; CDKN1C; CDT1; CEP120; CEP290; CHST14; CHST3; CHSY1; CLCN5; CLCN7; COL10A1; COL11A1; COL11A2; COL1A1; COL1A2; COL2A1; COL9A1; COL9A2; COL9A3; COLEC11; COMP; CREBBP; CRTAP; CSPP1; CTSA; CTSC; CTSK; CUL7; CYP27B1; DDR2; DHCR24; DHODH; DIS3L2; DLL3; DLL4; DLX3; DLX5; DMP1; DNMT3A; DOCK6; DPM1; DVL1; DVL3; DYM; DYNC2H1; DYNC2LI1; EBP; EED; EFN1; EFTUD2; EIF2AK3; ENPP1; EOGT; ERF; ESCO2; EVC; EVC2; EXT1; EXT2; EXTL3; EZH2; FAM111A; FAM20C; CCNQ; FBN1; FBN2; FERMT3; FGF10; FGF16; FGF23; FGFR1; FGFR2; FGFR3; FIG4; FKBP10; FLNA; FLNB; FN1; FUCA1; FZD2; GALNS; GALNT3; GDF5; GDF6; GHR; GJA1; GLB1; GLI3; GNAS; GNPAT; GNPTAB; GNPTG; GNS; GORAB; GPC6; GSC; GUSB; HDAC8; HES7; HGSNAT; HOXA13; HOXD13; HPGD; HSPG2; ICK; IDH1; IDS; IDUA; IFITM5; IFT122; IFT140; IFT172; IFT43; IFT52; IFT80; IFT81; IHH; IKBKG; IL11RA; IL1RN; IMPAD1; INPPL1; KIF22; KIF7; LBR; LEMD3; LIFR; LMBR1; LMNA; LMX1B; LONP1; LPIN2; LRP4; LRP5; LTBP3; MAFB; MAN2B1; MAP3K7; MATN3; MEGF8; MEOX1; MESP2; MGP; MKS1; MMP13; MMP2; MNX1; MPDU1; MSX2; MYCN; MYO18B; NAGLU; NANS; NEK1; NEU1; NF1; NFIX; NIPBL; NKX3-2; NLRP3; NOG; NOTCH1; NOTCH2; NPR2; NSD1; NSDHL; OBSL1; OFD1; ORC1; ORC4; ORC6; OSTM1; P3H1; PAPSS2; PCNT; PCYT1A; PDE3A; PDE4D; PEX5; PEX7; PGM3; PHEX; PHGDH; PIGT; PIGV; PIK3R1; PITX1; PLOD2; PLS3; POC1A; POLR1A; POLR1C; POLR1D; POP1; POR; PPIB; PRKARIA; PRMT7; PSAT1; PSPH; PTSS1; PTH1R; PTHLH; PTPN11; PUF60; PYCR1; RAB23; RAB33B; RASGRP2; RBM8A; RBPJ; RECQL4; RFT1; RMRP; ROR2; RRGRIPL; RUNX2; SALL1; SALL4; SBDS; SCARF2; SEC24D; SERPINF1; SERPINH1; SETD2; SF3B4; SFRP4; SGSH; SH3BP2; SH3PXD2B; SHOX; SKI; SLC10A7; SLC17A5; SLC26A2; SLC29A3; SLC34A3; SLC35D1; SLC39A13; SLCO2A1; SMAD3; SMAD4; SMARCA1; SMC1A; SMC3; SMOG1; SNRPB; SNX10; SOST; SOX9; SUMF1; TALDO1; TBCE; TBX15; TBX3; TBX4; TBX5; TBX6; TBXAS1; TCF12; TCIRG1; TCOF1; TCTEX1D2; TCTN2; TCTN3; TERT; TGFB1; TGFB2; TGFB1; TGFB2; THPO; TMO1; TMEM165; TMEM216; TMEM231; TMEM38B; TMEM67; TNFRSF11A; TNFRSF11B; TNFSF11; TP63; TRAPPC2; TREM2; TRIP11; TRPS1; TRPV4; TRPV6; TTC21B; TWIST1; TWIST2; TYROBP; WDR19; WDR34; WDR35; WDR60; WISP3; WNT1; WNT10B; WNT5A; WNT7A; XRCC4; XYLT1; XYLT2; YY1; ZIC1; ZMPSTE24; ABL1; B9D1; DCC; FBLN1; GPX4; GZF1; HDAC4; HNRNPK; MMP9; PAM16; ACVR2B; ADGRV1; ADI1; AFF3; AHI1; AIPL1; BBS2; BBS4; BBS5; BBS7; BBS9; C2orf71; CLANE1; CCDC28B; CCDC39; CCDC40; CD96; CDC6; CDH23; CEP164; CEP41; CFTR; CKAP2L; CLRN1; COG1; COL12A1; COL5A1; COLEC10; CRB1; CREB3L1; CRELD1; CRX; CYP26B1; DACT1; DLX6; DNAAF1; DNAAF2; DNAAF3; DNAH11; DNAH5; DNAI1; DNAI2; DNAL1; DOLPP1; DPM2; DPM3; DSPP; EP300; ESR1; ETF1; FBLIM1; FBXW4; FGF8; FGF9; FMN1; FOXC1; FOXH1; GDF1; GDF3; GLIS2; GREM1; GUCY2D; HDAC5; HOXA11; HOXD11; HYL1; IDH2; IFIH1; IFT88; IGF1R; IMPDH1; INVS; IQCB1; KAT6A; KAT6B; KCNJ13; KMT2D; LCA5; LEFTY2; LFNG; LOXL3; LRAT; LRP6; LTBP2; MAN2C1; MANBA; MASP1; MCM5; MKKS; MMP14; MTAP; MYO7A; NBAS; NEK8; NIN; NKX2-5; NME8; NODAL; NPHP1; NPHP3; NPHP4; NPPC; OAT; P4HB; PAX3; PCDH15; PHF6; PIK3CA; PIN1; PIR; PKD2; PKHD1; PLEKHM1; PLK4; PLOD1; PTPRQ; RAB3GAP2; RAD21; RD3; RDH12; RIPPLY2; RPE65; RPGR; RRGRIPL; RSPH4A; RSPH9; SCNN1A; SCNN1B; SCNN1G; SDCCAG8; SEM1; SHH; SLCO5A1; SMARCA2; SMARCA4; SMARCB1; SMARCE1; SOX11; SP7; SPARC; SPATA7; SPECC1L; SULF1; TAPT1; TCTN1; TDP2; TGDS; TMEM138; TMEM237; TNXB; TOPORS; TRIM32; TRMT10A; TSC1; TSC2; TTC8; TULP1; UFPS2; UMOD; USH1C; USH1G; USH2A; USP9X; VAC14; VDR; VHL; WDPCP; WHRN; WNT3; WRN; XPNPEP3; ZBTB16; ZIC3; ZNF423</p>
Prazo	30 dias úteis
Documentos necessários	<p>REQ05296 - Termo de consentimento para Sequenciamento de nova geração Cópia do pedido médico *Recomenda-se que o pedido médico apresente um breve relatório/história clínica sobre a suspeita diagnóstica, pois este é essencial para a análise e interpretação do exame</p>
Sinonímias	<p>Painel NGS para displasias esqueléticas; Sequenciamento de genes para Displasia Esqueléticas; Painel para displasias esqueléticas; Painel com principais genes para displasia esquelética</p>

Referências

- Mortier GR, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. Am J Med Genet. 2019. Disponível em Part A. 2019;1-27. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61366>. Consulta em 11 de junho de 2024.
- Mattos EP, et al. Clinical and molecular characterization of a Brazilian cohort of campomelic dysplasia patients, and identification of seven new SOX9 mutations. Genet Mol Biol. 2015;38(1):14.



O exoma refere-se à análise de todas as regiões codificadoras de proteínas, conhecidas como éxons, no genoma humano. Embora os éxons representem apenas cerca de 1-2% do genoma total, eles contêm a maioria das mutações conhecidas associadas a doenças genéticas, o que torna o sequenciamento do exoma uma ferramenta diagnóstica poderosa e eficiente.

No campo das endocrinopatias genéticas, o exoma tem se mostrado particularmente útil. Essas condições muitas vezes envolvem fenótipos clínicos complexos, cujo diagnóstico pode ser desafiador utilizando os painéis genéticos tradicionais. O sequenciamento do exoma permite a identificação de mutações em múltiplos genes simultaneamente, o que é crucial para condições com fenótipo variável ou etiologia desconhecida.

Nos últimos anos, o acesso ao sequenciamento do exoma aumentou, em parte devido à sua cobertura por operadoras de saúde, especialmente em casos em que cariótipo e CGH-Array ou SNP-array do caso índice são inconclusivos.

Isso é indicado para pacientes que apresentam pelo menos duas das seguintes características: (a) baixa estatura ou déficit ponderoestatural, (b) deficiência intelectual ou atraso neuropsicomotor, e (c) presença de pelo menos uma anomalia congênita maior ou pelo menos três menores.

Aplicações específicas do exoma incluem a investigação de lipodistrofias, alguns distúrbios da diferenciação sexual, e muitas outras síndromes. Essas condições podem ser investigadas tanto pelo exoma completo quanto por "recortes" deste, os chamados painéis comerciais ou customizados.

O avanço no diagnóstico dessas doenças por meio do Sequenciamento de Nova Geração (NGS) representa um marco significativo na medicina de precisão, permitindo diagnósticos mais precoces e precisos, além de uma compreensão mais profunda das bases genéticas das endocrinopatias, contribuindo para o desenvolvimento de terapias personalizadas.

Ficha Técnica - Exoma Completo

Amostra	Sangue ou saliva
Metodologia	Sequenciamento de Nova Geração (NGS)
Gene analisado	Aproximadamente 20.000 genes; detectando variantes de nucleotídeo único, pequenas inserções e deleções, além de variantes de número de cópias intragênicas
Prazo	35 dias corridos
Documentos necessários	TCLE (REQ05300) preenchido e assinado Pedido médico *Recomenda-se que o pedido médico apresente um breve relatório/história clínica sobre a suspeita diagnóstica, pois este é essencial para a análise e interpretação do exame (não obrigatório)
Sinonímias	Região Codificante do Genoma Humano / Sequenciamento das Regiões Codificadoras do Genoma Humano / Sequenciamento do Genoma Completo / Sequenciamento dos 20 mil genes / Sequenciamento dos Éxons do genoma humano

Referências

- Matos IM, et al. Exome Sequencing (ES) of a Pediatric Cohort with Chronic Endocrine Diseases: A Single-Center Study. J Pediatr Endocrinol Metab. 2023;36(1):12-24. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12345-023-01578-1>.
- Insights from exome sequencing for endocrine disorders. Nat Rev Endocrinol. 2023;19:123-34. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41574-023-00678-2>.

O presente conteúdo teve a validação do Comitê da Endocrinologia da Dasa, e contou com a participação dos seguintes autores e revisores:

Dra. Carolina Martins do Prado

Dra. Clarisse Mourão Melo Ponte

Dra. Laura da Silva Girão Lopes

Dra. Maria Helane Costa Gurgel Castelo

Dra. Rosita Fontes

Dra. Thereza Taylanne Souza Loureiro Cavalcanti



Somos o laboratório de genômica especializada em medicina personalizada.

Somos um laboratório de genômica focado em medicina personalizada. Isso nos direciona permanentemente para atender o que é melhor para a saúde dos pacientes e para atendimento exclusivo e personalizado às necessidades dos médicos. Nosso corpo clínico é referência nacional e internacional em medicina e está alinhado ao desejo da Dasa de transformar a saúde do país, por meio de uma medicina mais preditiva. Para isso buscamos adicionar valor e inteligência de dados para o ecossistema da saúde, trazendo conosco os nossos atributos de qualidade médica, inovação e atendimento ao paciente – o nosso cuidado inteligente com a saúde.

A Dasa Genômica traz como diferenciais o seu corpo clínico especializado na área de medicina de precisão, amplo portfólio de teste, equipamentos e metodologias em todo o Brasil e América Latina.

Temos como objetivo oferecer excelência genômica através do maior centro de diagnóstico da América Latina, atuando nas áreas como a Oncologia, Hematologia, Doenças Raras e Hereditárias, Neurologia, Cardiologia, Farmacologia, Reprodução Humana e Medicina Fetal. Todos os exames são validados por uma equipe integrada, composta por médicos geneticistas, biólogos moleculares e bioinformatas.

Temos atendimento exclusivo para médicos através do **Núcleo de Assessoria Médica (NAM)**

Fale conosco pelo telefone: **4020-2446**.

Para mais informações, acesse: [**Dasa Genômica | Medicina do Futuro Todos os Dias**](#)



A Dasa é uma das maiores empresas de saúde do mundo, líder em Medicina Diagnóstica no Brasil. Trabalha para transformar sua especialização, alcance e escala em acesso à saúde de qualidade e cuidado humanizado para todos os brasileiros.

A empresa faz parte da vida de mais de 20 milhões de pessoas por ano, com alta tecnologia, amplo portfólio de exames e serviços e foco na melhor experiência em saúde. Com mais de 25 mil colaboradores e mais de 350 mil médicos parceiros, processa mais de 400 milhões de exames por ano em suas mais de 40 marcas presentes em todo o território nacional.

Essa capilaridade única torna a Dasa a companhia de saúde que mais se relaciona com o brasileiro, com soluções conectadas à realidade e à diversidade do país. Com uma governança baseada em gestão disciplinada e capacidade de execução, a empresa avança como uma organização inovadora, focada e sustentável, sempre pautada pela excelência médica e pelo nosso compromisso com a sustentabilidade do setor da saúde.

Somos Dasa e somos para toda a vida. Somos por você.

Para mais informações, acesse: www.dasa.com.br



Somos a Dasa Educa, o pilar da educação da Dasa. Uma plataforma de conteúdos médicos que tem o propósito de incentivar o aprendizado e o compartilhamento de cases, inovações e estudos que possam contribuir com a transformação da saúde no Brasil. Pela Dasa Educa, médicos e profissionais da área da saúde têm acesso a artigos científicos, produções técnicas, lives, simpósios, podcasts e aulas sobre diversas especialidades – além de atualizações sobre os temas mais discutidos pela comunidade médica, ao vivo, ou em um portal exclusivo para ser acessado quando e de onde você quiser.

Para mais informações, aulas e conteúdos acesse: www.dasaeduca.com.br



nam

Núcleo de Assessoria
Médica da Dasa

Núcleo de Assessoria Médica Dasa

nam.apoiomedico@dasa.com.br

 4020-2446

 (21) 4020-2446

**Marca
Parceira:**

DASA
genômica