

TRATAMENTO PERSONALIZADO EM CASOS DE DIABETES MELLITUS COM RECORRÊNCIA FAMILIAR ATRAVÉS DA APLICAÇÃO DO DIAGNÓSTICO MOLECULAR

ABREU, Gabriella de Medeiros¹; TARANTINO, Roberta Magalhães^{2,3}; DA FONSECA, Ana Carolina Proença¹; CAMPOS JUNIOR, Mário¹; CABELLO, Pedro Hernan^{1,4}

RESUMO

Introdução: O diabetes *mellitus* (DM) monogênico é responsável por cerca de 3-6% dos casos de DM, sendo o Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) a forma mais comum. Já foram descritos 14 genes associados a esta condição, sendo mutações no gene *GCK*, responsáveis pela maior parte dos casos de MODY. Pacientes com GCK-MODY possuem hiperglicemia leve desde o nascimento, são assintomáticos e geralmente não possuem complicações clínicas decorrentes da DM, não necessitando de tratamento farmacológico, apenas controle glicêmico através de dieta e exercícios físicos. Uma exceção é durante a gravidez, se o bebê não herdar a mutação da mãe, ele pode nascer macrossômico, neste caso recomenda-se o tratamento com insulina. **Objetivo:** Analisar o gene *GCK* em 26 pacientes brasileiros com fenótipo clínico de GCK-MODY. **Material e métodos:** Critérios de inclusão: herança autossômica dominante de DM com pelo menos dois indivíduos afetados; idade de manifestação ≤ 35 anos; IMC $< 30 \text{ kg/m}^2$. Foi realizado o rastreamento de toda a região codificadora do *GCK* através do sequenciamento de Sanger. Análises de predição *in silico* foram feitas utilizando os softwares SIFT, PolyPhen e Mutationtaster. Além disso, 30 familiares foram incluídos no estudo. **Resultados:** Dentre os 26 probandos, 19 (73%) apresentaram mutações no *GCK* (14 mutações *missense*, 2 *in frame* e 1 *frameshift*); a mutação p.Fen423Tir foi identificada em três pacientes. As mutações p.Met115Val, p.Tir61Asp e p.Asp365GlufsTer95 são novas e preditas como patogênicas. Dentre os 19 pacientes, a média de idade de diagnóstico foi $13,5 \pm 7,5$ anos, média do IMC foi $21,6 \pm 2,3 \text{ kg/m}^2$ e média da HbA1c foi $6,3 \pm 0,2\%$. O estudo de segregação das mutações com a doença foi observado nas 11 famílias analisadas. Dos 19 probandos positivos, apenas 7 estavam com suspeita clínica de possuírem GCK-MODY e 4 pacientes tinham sido diagnosticados como DM do tipo 1. Antes do diagnóstico genético, 11 pacientes estavam com controle glicêmico através de dieta, 4 com medicamentos hipoglicemiantes orais, 3 com insulina exógena e 1 estava sem informação. **Conclusão:** Os resultados deste estudo revelam a importância do diagnóstico molecular juntamente com o diagnóstico clínico para melhor manejo terapêutico dos pacientes bem como de seus familiares.

Palavras-chave: Diabetes monogênica, doenças raras, terapia personalizada, GCK-MODY.

¹ Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. gabriella_bio@yahoo.com.br; ana_carol_pf@hotmail.com; mariocamposjr@hotmail.com; phca01@gmail.com.

² Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. drarobertatarantino@gmail.com.

³ Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

⁴ Universidade do Grande Rio, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.