

Mecanismos Genéticos de Obesidade Associados a Síndromes

Genetic Mechanisms of Obesity Associated to Syndromes

Luis A. Fróes Júnior, Maria Gabriela Cavalcante, Vanessa Camelier,
 Maria Betânia P. Toralles, Crésio Alves
 Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Bahia (FAMEB),
 Universidade Federal da Bahia; Salvador, BA, Brasil

O conhecimento dos mecanismos de obesidade associados a síndromes genéticas é importante por revelar novas vias metabólicas causadoras de excessivo ganho ponderal. O objetivo desse trabalho é revisar os mecanismos de ganho ponderal em síndromes associadas à obesidade. São descritas oito síndromes: Bardet-Biedl, Alström, Cohen, Prader-Willi, Angelman, Borjeson-Forsman-Lehmann, osteodistrofia hereditária de Albright e MEHMO. Conclui-se que a obesidade de início precoce principalmente se associada à baixa estatura, retardo do desenvolvimento e alterações dismórficas sugerem a possibilidade de síndrome genética. O conhecimento dos distúrbios envolvidos na fisiopatologia do excesso ponderal destas síndromes será útil na elucidação dos mecanismos da obesidade não sindrômica.

Palavras-chave: obesidade, síndromes genéticas.

The knowledge of causes of obesity in genetic syndromes is important in revealing new metabolic routes implicated in excessive weight gain. The aim of this paper is to review the mechanisms of weight gain in syndromes associated to obesity. Eight syndromes are described: Bardet-Biedl, Alström, Cohen, Prader-Willi, Angelman, Borjesson-Forsman-Lehman, Albright hereditary osteodystrophy and MEHMO. It's concluded that presence of early-onset obesity, especially when associated to short stature, growth delay and dysmorphic findings, suggests the possibility of a genetic syndrome. Knowing the disorders involved in the physiopathology of the overweight found in these syndromes may help in the elucidation of mechanisms causing non-syndromic obesity.

Key words: obesity, genetic syndromes.

O recente aumento na prevalência de obesidade pode ser atribuído a mudanças no estilo de vida, como sedentarismo e consumo de alimentos hipercalóricos. Entretanto, fatores genéticos estão comprovadamente associados ao seu desenvolvimento. A importância de tais fatores torna-se evidente nas formas monogênicas de obesidade⁽⁴⁾.

Este artigo tem por objetivo rever oito síndromes nas quais houve importante avanço no entendimento dos mecanismos genéticos do excessivo ganho ponderal.

Foram pesquisados, através do banco de dados MEDLINE, artigos publicados nos últimos vinte anos e que abordassem a associação de síndromes genéticas e obesidade (Quadro 1).

Recebido em 12/01/2007 Aceito em 08/07/2007
 Endereço para correspondência: Dr. Luis A. Fróes Júnior.
 Departamento de Pediatria, FAMEB, UFBA. Campus do
 Canela. Salvador, Bahia, Brasil. E-mail: med09@ufba.br.

Síndrome de Herança Autosômica Recessiva

Síndrome de Bardet-Biedl

A síndrome de Bardet-Biedl (SBB) é um transtorno autossômico recessivo associado à obesidade,

Quadro 1. Síndromes genéticas associadas à obesidade.

Síndrome	Padrão de herança	Localização cromossômica	Características clínicas
Bardet-Biedl (OMIM 209900)	AR	16q, 11q13, 20q12, 3p13, 15q22, 2q3	Retinopatia pigmentar, baixa estatura, atraso do desenvolvimento psicomotor, polidactilia, hipogonadismo
Alström (OMIM 203800)	AR	2p13	Distrofia retiniana, surdez, miocardiopatia dilatada, diabetes, hipertrigliceridemia
Cohen (OMIM 216550)	AR	8q22-q23	Hipotonia, microcefalia, retardo mental, fâcies peculiar, anomalias de pés e mãos
Osteodistrofia de Albright (OMIM 103580)	AD	20q13.2	Face arredondada, baixa estatura, ossos metacárpicos e metatársicos curtos.
Prader-Willi (OMIM 176270)	HC	15q12	Hipotonia neonatal, retardo no desenvolvimento, hiperfagia, baixa estatura
Angelman (OMIM 105830)	HC	15q11-q13	Retardo no desenvolvimento, autismo, alterações na marcha, risos freqüentes, epilepsia
Börjeson-Forssman-Lehmann (OMIM 301900)	X	Xq26.3	Deficiência mental severa, fissura palpebral estreita, orelhas grandes, epilepsia, hipogonadismo
MEHMO (OMIM 300148)	X	Xp22.13-p21.1	Retardo mental, microcefalia, epilepsia, hipogonadismo, hipogonadismo

retinopatia pigmentar, hipogonadismo, polidactilia e retardo mental⁽⁵⁾. Sua freqüência na população geral é de <1/100.000⁽⁶⁾.

A base genética desta síndrome é complexa. O envolvimento de pelo menos oito loci cromossômicos (BBS 1 – 8) e ocorrência de herança trialélica foram descritos⁽⁴⁾. Não existem, entretanto, diferenças aparentes entre o fenótipo causado pelas diversas mutações, sugerindo que as proteínas BBS participam de um mesmo processo bioquímico⁽⁴⁾.

A etiologia da obesidade é desconhecida. Ela tem início nos primeiros anos de vida e compromete principalmente tronco e membros proximais.

Aproximadamente 75% dos pacientes são obesos na vida adulta⁽⁶⁾. Resistência insulínica foi observada em 45% dos indivíduos⁽⁴⁾. Grace et al. (2003), comparando pacientes com SBB e um grupo controle com grau de obesidade semelhante não encontrou diferenças em relação ao metabolismo energético ou composição corporal, concluindo que a SBB não está associada a anormalidades específicas do metabolismo energético⁽⁷⁾.

Síndrome de Alström

A síndrome de Alström (SAL) é uma desordem autossômica recessiva, causada por mutação no

gene ALMS1, caracterizada por obesidade, distrofia retiniana, surdez neurosensorial, hipertrigliceridemia, resistência à insulina e diabetes melito tipo 2^(6,9). A ausência de retardo mental e anomalias nas extremidades auxiliam no diagnóstico diferencial com outras síndromes associadas à obesidade.

A hiperfagia e o aumento de peso são observados no primeiro ano de vida progredindo para obesidade na infância⁽⁴⁾. Um estudo mostrou que 98% dos pacientes eram obesos na infância⁽⁹⁾. Embora essas crianças apresentassem peso adequado ao nascimento, observou-se rápido ganho de massa corporal nos três primeiros anos, com média de início aos 18 meses⁽⁹⁾. Neste trabalho, o índice de massa corporal variou de 21 a 53 Kg/m² nos homens; e de 24 a 51 Kg/m² nas mulheres.

Entre as crianças obesas, é freqüente a incidência de resistência insulínica. Na adolescência, o peso tende a diminuir, contudo a resistência à insulina persiste⁽⁴⁾. Os casos de diabetes melito geralmente são descritos após este período.

Síndrome de Cohen

A síndrome de Cohen é uma doença autossômica recessiva caracterizada por microcefalia, retardo mental, hipotonia, obesidade, flacidez das articulações, anormalidades oftalmológicas e características faciais peculiares (ponte nasal alargada, hipoplasia maxilar, incisivos frontais proeminentes, palato ogival e fissuras palpebrais oblíquas)⁽¹⁾.

O locus para esta síndrome foi localizado no cromossomo 8q22. Recentemente, demonstrou-se que um novo gene, COH1, neste cromossomo, possui mutações em pacientes com a síndrome de Cohen⁽¹⁰⁾. Seu mecanismo patogênico, porém é desconhecido.

O peso médio ao nascimento é 2.800 g. Durante a infância, há exagerado ganho de peso, principalmente na região do tronco. Os membros geralmente são magros, quando comparados ao corpo. A freqüência de obesidade nesta síndrome é incerta, variando de 17-30%.

Síndrome de Herança Autossômica Dominante

Osteodistrofia de Albright

A osteodistrofia hereditária de Albright (OHA) caracteriza-se por obesidade, baixa estatura, face arredondada, pescoço curto, encurtamento de metacarpos e metatarsos, encurtamento e alargamento das falanges distais e calcificações subcutâneas. Estes indivíduos geralmente demonstram leve retardo mental e anormalidades endócrinas, em especial o pseudohipoparatiroidismo (PHP), pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP), hipotireoidismo e hipogonadismo.

Na OHA associada ao PHP, ocorre resistência ao paratormônio (PTH). Esses pacientes são classificados nos subtipos Ia, Ib, Ic e II. O fenótipo clássico da OHA está presente nos portadores dos tipos PHPIa e PPHP. Na OHA associada ao PHPIa, ocorre resistência a múltiplos hormônios incluindo paratormônio (PTH) e hormônio estimulador da tireóide (TSH). Os pacientes com PHPIb embora apresentem resistência ao PTH não possuem o fenótipo clássico da OHA. Os pacientes com PPHP possuem resposta normal ao PTH e aos outros hormônios⁽⁴⁾.

A OHA é causada por mutação no gene que codifica a subunidade alfa da proteína Gs (GNAS1), resultando em produção reduzida do monofosfato de adenosina cíclico (AMPC). As mutações de origem materna resultam no tipo PHPIa e as de origem paterna no tipo PPHP. Estas diferenças parecem estar relacionadas a imprinting tecido-específico do GNAS1. Enquanto o GNAS1 apresenta expressão bi-alélica na maioria dos tecidos, ele é expresso primariamente pelo alelo materno em alguns tecidos como o túbulo renal e a tireóide, envolvidos na PHP1a⁽⁴⁾.

Em relação à etiologia da obesidade os estudos não são conclusivos. A estimulação da adenilato-ciclase, que requer atividade da proteína Gs, está diminuída no tecido adiposo de indivíduos com PHP1. Isto sugere sensibilidade diminuída à lipólise simpático-estimulada contribuindo para a obesidade da PHP1a. Pacientes com PHP1a apresentam níveis baixos de noradrenalina na urina, consistente com baixa atividade simpática.

Desta forma, é possível que desregulação de vias autonômicas no SNC possa ser a causa da obesidade. De fato, há diversos receptores acoplados à proteína G que agem no controle hipotalâmico do balanço energético⁽¹¹⁾.

Síndrome de Herança Complexa

Síndrome de Prader-Willi

A síndrome de Prader-Willi (SPW) é um defeito de natureza genética, com incidência estimada em 1:25.000 nascimentos. É considerada a forma mais comum de obesidade sindrômica. Os lactentes cursam com hipotonia muscular, baixo peso, pequena estatura, dificuldade de sugar e deglutir. Entre dois a quatro anos, surgem a hiperfagia e obesidade. A maioria apresenta baixa estatura⁽²⁾.

A SPW é causada por redução na expressão de genes paternos localizados na região 15q11-13, como resultado de microdeleção (70% dos casos), dissomia uniparental materna (25%) e defeito de imprinting (<5%). A causa da hiperfagia permanece incerta. A deficiência de hormônio de crescimento, hipogonadismo hipogonadotrópico e hiperfagia severa sugere disfunção hipotalâmica. O peptídeo grelina estimula a ingestão de alimentos. A SPW apresenta níveis séricos de grelina aumentados. Isto pode explicar a associação com alimentação compulsiva e descontrolada⁽⁴⁾.

Síndrome de Angelman

A síndrome de Angelman (SAN) é um distúrbio com prevalência estimada é de 1:10.000 a 1:20.000 crianças. Seus portadores apresentam retardo mental grave, sintomas autísticos, comprometimento ou ausência da fala, epilepsia, retardo psicomotor e comportamento expansivo com riso fácil, freqüente e inadequado. Nas crianças que já andam, chama a atenção: hipotonia muscular, movimentos trêmulos e imprecisos, e andar desequilibrado e atáxico⁽³⁾.

A alteração genética presente na maioria dos casos é uma perda na expressão de UBE3A, secundária a deleção 15q11-q13 de origem materna, que, por sua

vez, pode ser resultante de: uma deleção maior (70% dos casos - Classe I), dissomia uniparental paterna (2% dos casos - Classe II), defeito de imprinting (4% - Classe III), ou mutações intragênicas (5-10% - Classe IV)⁽³⁾.

Estudos mostram que 1/3 dos pacientes com mutações Classe IV e 47-64% dos pacientes classes II e III apresentam índice de massa corpórea (IMC) acima do percentil 95. Por outro lado, aqueles com deleção Classe I geralmente não apresentam IMC aumentado. É possível que o gene UBE3A possa regular o balanço energético. Este gene codifica a E6-AP ubiquitina-proteína-ligase, que participa da ubiquinação de proteínas, um processo que marca proteínas destinadas à degradação⁽⁴⁾.

Síndrome de Herança ligada ao Cromossoma X

Síndrome de Börjeson-Forsman-Lehmann

A síndrome de Börjeson-Forsman-Lehmann (SBFL) caracteriza-se por deficiência mental severa, epilepsia, hipogonadismo, hipometabolismo, obesidade e acúmulo de tecido subcutâneo em face. O fenótipo clássico só está presente na vida adulta.

A síndrome de BFLS é causada por mutações no gene situado na região Xq26.3, que codifica a proteína PHF6⁽¹³⁾. Embora a PHF6 pareça funcionar como um fator de transcrição, seu papel na gênese da síndrome permanece obscuro⁽⁴⁾.

Como hipopituitarismo e hipoplasia do nervo óptico têm sido relatados, foi sugerido que um defeito do desenvolvimento do sistema nervoso central poderia ter o potencial de afetar os núcleos hipotalâmicos envolvidos no controle de energia. Isto seria responsável pelo hipometabolismo e obesidade⁽⁴⁾.

Síndrome MEHMO

A síndrome MEHMO (mental retardation, epileptic seizures, hypogonadism, hypogonadism, microcephaly, and obesity – retardo mental, convulsões epiléticas, hipogonadismo, hipogonadismo, microcefalia e obesidade) é uma síndrome genética associada à obesidade.

O gene responsável pela síndrome parece estar localizado na região Xp22.13-Xp21.1⁽¹²⁾. Há evidências de que se trata de uma doença mitocondrial ligada ao X, devido à atividade reduzida de enzimas do complexo respiratório mitocondrial I, III e IV⁽⁸⁾. A histologia do músculo esquelético mostra infiltração gordurosa e proliferação mitocondrial. As deficiências do DNA mitocondrial que codificam complexos da cadeia respiratória, com níveis normais de enzimas mitocondriais codificadas por genes nucleares, e a morfologia das mitocôndrias sugere que um defeito nuclear conduza à função mitocôndrial anormal⁽⁸⁾.

O ganho de peso inicia-se precocemente e a expectativa de vida dos pacientes é de menos de 2 anos. Embora disfunções hipotalâmicas sejam sugeridas para a etiologia da obesidade, os mecanismos fisiopatológicos ainda não são bem definidos⁽¹²⁾.

Conclusão

Na maioria das síndromes genéticas associadas à obesidade o mecanismo do excesso ponderal permanece desconhecido. Naquelas, onde o defeito genético foi detectado ele geralmente se associa à mutação com perda de função. Isto sugere que mutações menos graves possam estar contribuindo na causalidade de formas não síndrômicas de obesidade, ou que genes localizados nas vias dos genes causadores dessas síndromes possam estar envolvidos na gênese da obesidade exógena.

Um melhor conhecimento dos genes causadores de obesidade síndrômicas irá auxiliar na elucidação das causas de excesso ponderal não apenas nos portadores destas síndromes, como também, na população em geral.

Referências Bibliográficas

1. Atabek ME, Keskin M, Kurtoglu S, Kumandas S. Cohen syndrome with insulin resistance and seizure. *Pediatr Neurol* 30:61-3, 2004.
2. Bittel DC, Butler MG. Prader-Willi syndrome: clinical genetics, cytogenetics and molecular biology. *Expert Rev Mol Med* 7(14):1-20, 2005.
3. Clayton-Smith J, Laan L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet* 40:87-95, 2003.
4. Delrue M-A, Michaud JL. Fat chance: genetic syndromes with obesity. *Clin Genet* 66: 83-93, 2004.
5. Dollfus H, Verloes A, Bonneau D, Cossee M, Perrin-Schmitt F, Brandt C, Flament J, Mandel JL. Update on Bardet-Biedl syndrome. *J Fr Ophtalmol* 28(1):106-12, 2005.
6. Farooqi S, O'Rahilly S. Monogenic obesity in humans. *Annu Rev Med*.2005;56:443-58
7. Grace C, Beales P, Summerbell C, Jebb SA, Wright A, Parker D, Kopelman P. Energy metabolism in Bardet-Biedl syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27:1319-24, 2003.
8. Leshinsky-Silver E, Zinger A, Bibi CN, Barash V, Sadeh M, Lev D, Sagie TL. MEHMO (Mental retardation, Epileptic seizures, Hypogenitalism, Microcephaly, Obesity): a new X-linked mitochondrial disorder. *Eur J Hum Genet* 10(4): 226-30, 2002.
9. Marshall JD, Bronson RT, Collin GB, Nordstrom AD, Maffei P, Paisey RB, Carey C, MacDermott S, Russell-Eggitt I, Shea SE, Davis J, Beck S, Shatirishvili G, Mihai CM, Hoeltzenbein M, Pozzan GB, Hopkinson I, Sicolo N, Naggert JK, Nishina PM. New Alström syndrome phenotypes based on the evaluation of 182 cases. *Arch Intern Med* 165:675-83, 2005.
10. Mochida GH, Rajab A, Eyaid W, Lu A, Al-Nouri D, Kosaki K, Noruzinia M, Sarda P, Ishihara J, Bodell A, Apse K, Walsh CA. Mutations COH1 due to broader geographical spectrum of Cohen syndrome. *J Med Genet* 41:e87, 2004.
11. Spiegel AM, Weinstein LS. Inherited diseases involving G proteins and G protein-coupled receptor. *Annu Rev Med* 55:27-39, 2004.
12. Stefan M, Nicholls RD. What have rare genetic syndromes taught us about the pathophysiology of the common forms of obesity? *Curr Diab Rep* 4(2):143-50, 2004.
13. Visootsak J, Rosner B, Dykens E, Schwartz C, Hahn K, White SM, Szeffel R, Graham JM. Clinical and behavioral features of patients with Borjeson-Forsman-Lehmann syndrome with mutations in PHF6. *J Pediatr* 145(6):819-25, 2004.