

# Archives of Endocrinology and Metabolism

OFFICIAL JOURNAL OF THE BRAZILIAN SOCIETY OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM

Vol. 62 • Supplement 04 – August 2018



# CBEM 2018

33° Congresso Brasileiro de  
Endocrinologia e Metabologia

7 a 11 de agosto

Belo Horizonte | MG



Sociedade Brasileira de  
Endocrinologia e Metabologia

## ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

**67164 DEAH-BOX HELICASE 37 (DHX37): NOVO GENE CANDIDATO À ETIOLOGIA DOS DISTÚRBIOS DA DETERMINAÇÃO SEXUAL 46,XY**

Nathalia Lisboa Rosa Almeida Gomes<sup>1</sup>, Thatiana Evilen da Silva<sup>1</sup>, Antonio Marcondes Lerário<sup>1</sup>, Elaine F. Costa<sup>1</sup>, Leila Cristina Pedroso de Paula<sup>2</sup>, Sorahia Domenice<sup>1</sup>, Berenice Mendonca Bilharinho<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). <sup>2</sup> Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Contexto:** O espectro fenotípico da disgenesia gonadal (DG) 46,XY é amplo, indo desde a forma completa (genitália externa feminina) à síndrome de regressão testicular embrionária (SRTE), caracterizada por pacientes com micropênis, sem derivados müllerianos na ausência de pelo menos um dos testículos. A maior parte dos pacientes com DG permanece sem diagnóstico molecular, especialmente aqueles com a SRTE. **Objetivos:** Relatar um novo gene candidato à etiologia da DG 46,XY, o DEAH-box helicase 37 (DHX37). **Pacientes e Métodos:** Foram estudados 88 pacientes, sendo 17 casos familiares (8 famílias não consanguíneas) e 71 casos esporádicos, sendo 56 pacientes com DG (20 com SRTE) e 32 pacientes classificados como DDS de etiologia indeterminada (DDSI). A maior parte da casuística é brasileira, à exceção de um caso esporádico (chinês-americano) e duas famílias (uma argentina e outra chilena). A maioria dos pacientes (90%) foi estudada por sequenciamento paralelo em larga escala na plataforma Illumina, por um painel de 63 genes relacionados aos DDS ou por exoma. Os dados brutos foram analisados utilizando um *pipeline* desenvolvido nesse laboratório. **Resultados:** Seis variantes distintas foram identificadas no DHX37 em oito casos esporádicos e em onze pacientes de cinco famílias. O DHX37 codifica uma RNA helicase envolvida na embriogênese, espermatogênese, crescimento e divisão celular. As variantes identificadas estão ausentes ou presentes em baixa frequência ( $< 0,0002$ ) nos bancos de dados populacionais (gnomAD e 1000 Genomes) e no brasileiro (ABraOM) e são preditas como deletérias. A variante p.R308Q foi identificada em duas famílias não aparentadas com SRTE e em três casos esporádicos, incluindo o paciente chinês-americano. A variante p.R674W foi identificada nas famílias argentina e chilena com SRTE e em um caso esporádico de DG, no qual também foi identificada uma variante no GATA4. Outras quatro diferentes variantes foram identificadas em casos isolados, uma delas associada a uma outra no NR5A1. Cinco variantes no DHX37 estão em heterozigose, com herança autossômica dominante, naqueles com segregação familiar, e uma em homozigose, em um caso consanguíneo. A análise imunistoquímica mostra expressão do DHX37 em diferentes estágios de maturação das células germinativas. **Conclusão:** A identificação de diversas variantes deletérias no DHX37, recorrentes em casos familiares e esporádicos de diferentes etnias, indica que esse gene é um forte candidato à etiologia das disgenesias gonadais.

**68636 HISTÓRIA NATURAL DO CRESCIMENTO DOS PACIENTES COM HAPLOINSUFICIÊNCIA DO GENE SHOX E IMPACTO DO TRATAMENTO COM RHGH NA ALTURA ADULTA**

Nathalia Liberatoscioli Menezes de Andrade<sup>1</sup>, Mariana Ferreira de Assis Funari<sup>1</sup>, Mirian Y. Nishi<sup>1</sup>, Gabriela de Andrade Vasques<sup>1</sup>, Renata da Cunha Scalco<sup>1</sup>, Alessandra C. Malaquias de Moura Ribeiro<sup>1</sup>, Alexander Augusto de Lima Jorge<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

**Introdução:** A haploinsuficiência do gene SHOX é a principal causa monogênica de baixa estatura, sendo observada em 56% a 100% dos pacientes com discondrosteose de Leri-Weill (DLW) e em 1% a 14% das crianças com baixa estatura idiopática (BEI). O diagnóstico permite estabelecer prognóstico adequado para a altura adulta, indicar tratamento com hormônio de crescimento (rhGH) e oferecer à família aconselhamento genético. **Objetivos:** Descrever uma coorte de 47 crianças com diagnóstico molecular de haploinsuficiência do gene SHOX, com foco na evolução até altura adulta. **Materiais e Métodos:** Analisamos os dados retrospectivos de 37 famílias em que defeitos no gene SHOX foram identificados. O estudo molecular foi realizado por MLPA seguido por sequenciamento gênico. **Resultados:** Em 60% das famílias havia deleção envolvendo o SHOX, 17% deleções restritas à região reguladora da expressão do SHOX e 12% variantes de ponto. Entre os 47 pacientes diagnosticados durante a infância, 16 foram por meio de rastreamento familiar. A idade média ao diagnóstico foi de  $10,7 \pm 3,3$  anos (variando de 1,3 a 16 anos). Os casos índices eram mais baixos ( $Z$  da altura  $-2,3 \pm 1,0$ ) do que as crianças diagnosticadas por rastreamento ( $-1,6 \pm 0,7$ ,  $p 0,008$ ). A maioria (86%) dessas crianças apresentavam baixa estatura desproporcional ( $Z$  da altura sentada pela altura total  $3,9 \pm 1,9$ ) e 47% apresentavam deformidade de Madelung. Vinte e oito pacientes atingiram a altura adulta, 16 deles foram tratados com rhGH (duração média de  $3,7 \pm 1,6$  anos de tratamento), e em oito pacientes também foi bloqueada a puberdade com aGnRH (duração média de uso de  $3,52 \pm 1,6$  anos). Na infância, os pacientes tratados ( $Z$  da altura  $-2,3 \pm 1,1$ ) eram mais baixos que os não tratados ( $-1,6 \pm 0,7$ ,  $p 0,07$ ). Os pacientes tratados apresentaram aumento no  $Z$  da altura adulta em comparação ao observado na infância (Delta  $Z$  de  $0,3 \pm 0,7$ ), enquanto os pacientes não tratados tiveram piora do  $Z$  da altura ( $-0,8 \pm 0,5$ ,  $p < 0,0001$ ). Dos pacientes tratados, 63% atingiram altura normal ( $Z > -2$ ), enquanto 75% dos pacientes não tratados ficaram baixos ao atingir a altura adulta ( $Z < -2$ ). **Conclusão:** O tratamento com rhGH promove ganho estatural em pacientes com haploinsuficiência do SHOX. Considerando que esses pacientes não tratados perdem cerca de 1 DP da altura entre a infância e a vida adulta, o rastreamento genético permite a identificação de novos casos de portadores de defeitos do SHOX, podendo ser oferecido o tratamento.