

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: Vara Criminal e da Infância e Juventude

COMARCA: Campo Belo

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2023.0003880

IDADE: 10 anos

Sexo: masculino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): E13 (Outros tipos especificados de diabetes mellitus)

PEDIDO DA AÇÃO: Estudo molecular (painel Mody)

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Estabelecimento de diagnóstico diferencial

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Em síntese, requer o autor que os réus forneçam ao menor o exame molecular necessário ao diagnóstico de diabetes tipo Mody, uma vez que ele apresenta as seguintes características: “[...] apresenta histórico de glicemia alterada de jejum, sem outros sintomas associados. Anticorpos anti GAD e anti-ilhota negativos, sem obesidade ou sinais de resistência insulínica. Apresenta como histórico familiar três gerações acometidas com glicemias de jejum alteradas, todos sem obesidade ou uso de medicações [...]”... Diante disso, considerando a diferença entre o valor do exame pleiteado e o tratamento disponibilizado pelo SUS, tal exame é de fato necessário e o único procedimento necessário ao diagnóstico da diabetes tipo Mody? Desde já agradeço a atenção, e aguardo orientações de como proceder. **R.: O exame genético é o meio confirmatório para o estabelecimento do diagnóstico diferencial do DM tipo Mody. No entanto, não ficou demonstrada a imprescindibilidade de realização do exame solicitado, considerando os elementos técnicos apresentados e as recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) Edição 2023, para a classificação do diabetes mellitus.**

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com

resultado de exame de glicemia de jejum alterado, sem outros sintomas e com testes diagnósticos (como anti GAD e anti-ilhotas) negativos para diabetes mellitus tipo 1. Consta que o paciente apresenta história familiar (três gerações) de glicemia de jejum alteradas, “fazendo pensar” em diabetes mellitus do tipo Mody.

A classificação específica do tipo de diabetes mellitus (DM) permite o tratamento adequado e a definição de estratégias de rastreamento de comorbidades e complicações crônicas. Na maioria das vezes, as características clínicas são suficientes para diferenciação entre os principais tipos de DM. Porém, algumas vezes a sobreposição significativa de características clínicas do DM, não permite o estabelecimento do diagnóstico diferencial.

Os tipos mais prevalentes de DM são o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), tipo 1 (DM1) e gestacional (DMG). O tipo DM2 tem início insidioso e é caracterizado por resistência à insulina e deficiência parcial de secreção de insulina pelas células β pancreáticas, além de alterações na secreção de incretinas, e está frequentemente associado à obesidade e envelhecimento.

O tipo DM1 apresenta deficiência grave de insulina devido a destruição das células β pancreáticas, associada à autoimunidade, sendo mais comum em crianças e adolescentes. Na DM Mody a produção pancreática de insulina está mantida, embora defeituosa, por isso em alguns subtipos de Mody, é possível obter um bom controle glicêmico, sem o uso de insulina, apenas com o uso de hipoglicemiantes orais, principalmente as sulfonilureias.

A classificação de subtipos de DM levam em conta também as *“características clínicas como o momento do início do diabetes, a história familiar, a função residual das células beta, os índices de resistência à insulina, o risco de complicações crônicas, o grau de obesidade, a presença de autoanticorpos e eventuais características sindrômicas”*.⁽¹⁾

O termo Mody (Maturity Onset Diabetes of teh Young) surgiu nos anos 60 do século XX, para descrever um tipo de diabetes diferente dos que eram conhecidos até àquela data.

“A forma monogênica mais comum de DM é o diabetes tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), autossômica dominante. Esta forma de DM é causada por defeitos em genes que direta ou indiretamente participam da secreção de insulina. As suas principais características são hiperglicemia de início precoce (< 25 anos), história familiar de DM antes de 25 anos em 2 a 3 gerações, autoanticorpos negativos e peptídeo C detectável (> 0,6 ng/ml) após cinco anos do diagnóstico de DM”.

É uma doença hereditária devido a uma mutação genética. Um filho ou filha de uma pessoa que tenha este tipo de diabetes tem 50% de probabilidade de ter a mutação e de desenvolver a doença (transmissão autossômica dominante).

O diagnóstico diferencial preciso e precoce do DM tipo Mody é feito através da sequenciação do gene suspeito e detecção de uma mutação (painel de genes) com 100% de sensibilidade. A confirmação diagnóstica do DM Mody definindo o subtipo / fenótipo, possibilita conduta terapêutica e monitorização das complicações do DM mais assertivas.

Os testes (painel de genes) para o diagnóstico diferencial do diabetes mellitus tipo Mody possuem custo elevado. Por isso, recomenda-se idealmente a sua realização quando há elevado grau de suspeição clínica. O uso dos modelos matemáticos preditivos, auxilia o adequado escrutínio dos pacientes sob alta suspeita clínica de Mody, e que de fato se beneficiarão com a realização do teste genético, estando nesse caso justificada a relação de custo/benefício.

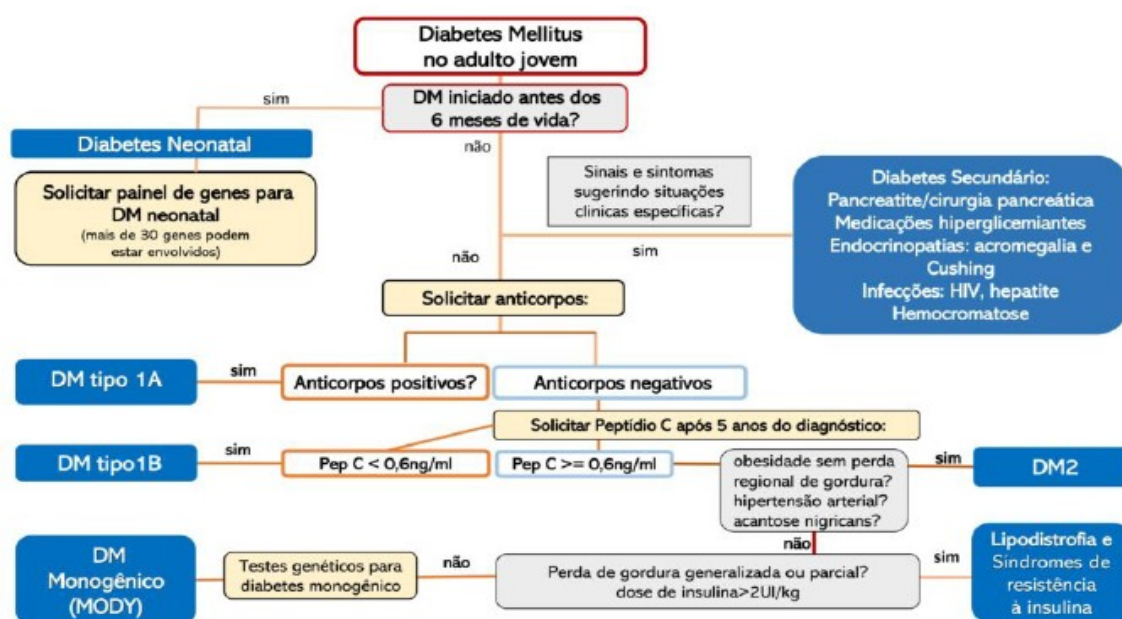
A recomendação - R5 da SBD - Edição 2023, traz o seguinte enunciado: *“É RECOMENDADO suspeitar de diabetes monogênico em pacientes com hiperglicemia de início antes dos 25 anos de idade, com diabetes surgindo na família antes dos 25 anos em duas ou três gerações. Os autoanticorpos devem ser negativos e o peptídeo C > 0,6 ng/mL, após 5 anos do diagnóstico de DM”.* (Recomendação Classe I B).

A SBD recomenda ainda a utilização da calculadora para avaliação do risco / probabilidade de MODY. Sugere-se que pacientes com valor preditivo

positivo > 60% sejam submetidos a testes genéticos. A calculadora está disponível no site abaixo e em plataformas mobile iOS e Android como o aplicativo Diabetes Diagnostics.

<https://www.diabetesgenes.org/exeter-diabetes-app/ModyCalculator>

Figura 1. Fluxograma decisório para diagnóstico diferencial de diversos tipos de diabetes, em caso de dúvida diagnóstica.



(<https://diretriz.diabetes.org.br/wp-content/uploads/2021/05/0001-scaled.jpg>)

Fonte: Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes. Edição 2023.

Apesar do DM tipo Mody ser conhecida como uma doença monogênica, ela se apresenta com uma vasta heterogeneidade genética, metabólica e clínica. A apresentação clínica é variável, podendo cursar de forma assintomática ou apresentar sintomas que são comuns aos outros tipos de diabetes, por isso dificultando o diagnóstico diferencial.

Existem pelo menos 14 genes conhecidos, porém, esses genes não representam à totalidade de genes responsáveis pelo DM tipo Mody. Essa grande variabilidade fenotípica e metabólica, guarda relação direta com a variabilidade genética do DM tipo Mody. O manejo do DM tipo Mody varia conforme o gene afetado, por isso a importância da especificação

diagnóstica.

A classificação específica do DM tipo Mody resultou no reconhecimento de seus fenótipos, o que possibilitou predizer o curso da doença, a introdução de terapêutica otimizada / direcionada ao subtipo Mody identificado, o monitoramento de manifestações extra-pancreáticas, a avaliação do risco de desenvolvimento de complicações crônicas, ou seja, o estabelecimento do prognóstico da doença para o paciente.

O diabetes Mody 3 é o subtipo mais frequente, é causado por uma mutação no gene HNF1-alfa. As complicações crônicas vasculares associadas a esta diabetes ocorrem de forma semelhante com as da DM2. Tendem a se desenvolver mais precoce e intensamente, conforme um pior controle glicêmico. Porém, respondem bem ao tratamento com sulfonilureias.

O subtipo Mody 2, é uma forma também mais comum (mais de 30%). Geralmente há ligeira elevação da glicemia, sem queixas associadas, e não há desenvolvimento de complicações crônicas vasculares diabéticas. O tratamento recomendado é o controle de dieta e hábitos saudáveis de vida.

O subtipo Mody 1 é raro, representa apenas 3 a 5% de todos os casos de Mody, resulta da mutação no gene HNF4-alfa. Também responde bem ao tratamento com sulfonilureias.

Considerando as recomendações da SBD Edição 2023, a recomendação R3 diz que: *“Em caso de dúvida diagnóstica quanto à classificação do DM com autoanticorpos negativos, é recomendada, quando disponível, a dosagem de peptídeo C randômico. Se o peptídeo C randômico estiver < 0,6 ng/ml, no paciente com cinco anos ou mais de duração do DM, a classificação deverá ser DM tipo 1B. Caso o peptídeo C esteja > 0,6 ng/ml, DM2 ou diabetes monogênico devem ser considerados”*. (Recomendação Classe I C)

“A avaliação da função secretória das células β pancreáticas com a dosagem de peptídeo C pode auxiliar na classificação correta do DM, pois geralmente pacientes com DM1 apresentam perda da capacidade de secreção de insulina, e pacientes com DM2 e diabetes monogênico

apresentam maior capacidade secretória. Entretanto, isso nem sempre é verdadeiro e precisa ser levado em consideração na interpretação dos testes. Pacientes com DM1 de curta duração (< 5 anos de doença) podem apresentar função residual significativa das células β pancreáticas. Já pacientes com DM2 de longa duração podem apresentar comprometimento significativo da secreção de insulina, pela própria história natural da doença”.
(1)

“Jones et al. sugeriram a utilização do ponto de corte de 0,6 ng/ml ou 0,2nmol/l para dosagem de Peptídeo C randômico para diferenciação entre DM1 com deficiência absoluta de secreção de insulina e DM2 ou DM monogênico”.(1)

A realização de testes em indivíduos sem critérios específicos pode levar a resultados não custo efetivos na prática clínica. Portanto, quanto maior for o grau de suspeita clínica associada ao cálculo de probabilidade, mais favorável é a relação de custo/benefício/efetividade do teste (painel de genes).

Em síntese, no caso concreto, não foi informado há quanto tempo foi estabelecido o diagnóstico de diabetes mellitus para o paciente. Não foi informado se foi feito o exame de Peptídeo C e qual o seu valor. A realização da análise do peptídeo C está recomendada pela SBD quando há suspeita clínica de *“diabetes monogênico em pacientes com hiperglicemia de início antes dos 25 anos de idade, com diabetes surgindo na família antes dos 25 anos em duas ou três gerações. Os autoanticorpos devem ser negativos e o peptídeo C > 0,6 ng/mL, após 5 anos do diagnóstico de DM”*.(1)

Não foi informado o cálculo de preditividade do diagnóstico de DM Mody, com o auxílio da calculadora gratuita disponível no link <https://www.diabetesgenes.org/exeter-diabetes-app/ModyCalculator>, que tem seu uso recomendado pela Sociedade Brasileira de Diabete (SBD).

Não ficou demonstrada imprescindibilidade de realização do teste (painel de genes), considerando as informações apresentadas e as recomendações da SBD Edição 2023, para a classificação do diabetes mellitus.

Quadro 1 - Subtipos de MODY, genes associados, prevalência e principais características clínicas.

Subtipo	Gene	Prevalência relativa	Características clínicas
MODY 1	HNF4 α	3-5% dos casos de MODY	Níveis reduzidos de colesterol-HDL, apolipoproteína A1 e A2 e triglicerídeos; complicações macro e microvasculares dependentes do controle glicêmico; sensibilidade marcada às sulfonilureias; hipoglicemia e macrosomia neonatal
MODY 2	GCK	30-70% dos casos de MODY	Hiperglicemia ligeira assintomática com HbA1c habitualmente <8%; complicações raras; habitualmente sem necessidade de terapêutica farmacológica; se o feto herda a mutação da mãe não tem alterações; se não herda mutação tende a ser macrosômico e se herda mutação do pai tende a ser microsômico
MODY 3	HNF1 α	30-70% dos casos de MODY	Glicosúria; elevação dos níveis de colesterol-HDL; complicações macro e microvasculares dependentes do controle glicêmico; sensibilidade marcada às sulfonilureias e bons resultados com a nateglinida; pouco efeito no feto
MODY 4	PDX1	Raro: <1% dos casos de MODY	Em homozigotia causa agenésia pancreática; obesidade antes dos 12 anos de idade; complicações macro e microvasculares
MODY 5	HNF1 β	1% dos casos de MODY	Complicações extra-pancreáticas: mal-formações do trato genito-urinário (principalmente doença renal quística); atrofia pancreática com insuficiência exócrina; baixa taxa de complicações microvasculares; terapêutica com insulina
MODY 6	NEUROD1	Muito raro: descritas <5 famílias	Diabetes na infância ou idade adulta; maioria obesos; terapêutica com insulina
MODY 7	KLF11	Muito raro: descritas 3 famílias	Fenótipo semelhante à diabetes tipo 2
MODY 8	CEL	Muito raro: descritas <5 famílias	Insuficiência pancreática exócrina na infância; posteriormente surge a diabetes
MODY 9	PAX4	Muito raro: descritas <5 famílias	Tendência para a cetoacidose diabética
MODY 10	INS	Raro: <1% dos casos de MODY	Variabilidade fenotípica; terapêutica com insulina e, por vezes, antidiabéticos orais
MODY 11	BLK	Muito raro: descritas 3 famílias	Defeito relativo de secreção de insulina
MODY 12	ABCC8	Raro: <1% dos casos de MODY	Semelhante ao MODY 3 ou MODY 1; sensibilidade marcada às sulfonilureias
MODY 13	KCNJ11	Muito raro: descrita 1 família	Terapêutica com sulfonilureias ou insulina
MODY 14	APPL1	Muito raro: descritas 2 famílias	—

Notas: HNF4 α (Hepatocyte Nuclear Factor 4 α); GCK (glucocinase); HNF1 α (Hepatocyte Nuclear Factor 1 α); PDX1 (Pancreatic and Duodenal Homeobox 1); HNF1 β (Hepatocyte Nuclear Factor 1 β); NEUROD1 (Neurogenic Differentiation 1); KLF11 (Kruppel-like factor 11); CEL (Carboxyl Ester Lipase); PAX4 (Paired-box-containing gene 4); INS (Insulin); BLK (β -lymphocyte kinase); ABCC8 (ATP-binding cassette, sub-family C); KCNJ11 (Potassium Channel, inwardly rectifying sub-family J, member 11); APPL1 (Adaptor Protein containing pH domain, PTB domain and Leucine Zipper Motif 1).

Fonte: Revista Portuguesa de Diabetes, 2018. Maturity Onset Diabetes of the young: Um tipo de Diabetes ainda sub-diagnosticado na prática clínica.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes. Classificação do Diabetes. Edição 2023.
- 2) *Maturity-Onset Diabetes of the Young*: Um Tipo de Diabetes Ainda Subdiagnosticado na Prática Clínica. M. Ilharco, J. Silva Nunes. Revista Portuguesa de Diabetes. 2018; 13 (2): 49-61.
- 3) Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) Tipo 6: A Raridade por Detrás do Incomum. Rev. Port. Endocrinol. Diabetes Metab. 2022;17(1-2).
<https://doi.org/10.26497/cc220001>
- 4) Diabetes do jovem com início na maturidade (MODY): perspectivas atuais sobre diagnóstico e tratamento. [Tatsuhiko Urakami](#)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6625604/>
- 5) Genetics and Pathophysiology of Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY): A Review of Current Trends
<https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2101/2101.06788.pdf>
- 6) Estudo molecular da diabetes tipo MODY: atualização de resultados (2011-2019). Margarida Vaz, Gisela Gaspar, Ana Agapito, Ana Carolina Neves, Ana Paula Bogalho, Bruno Almeida, Carla Pereira, Fernando Fonseca, Goreti Lobarinhas, Henrique Vara Luiz, João Sequeira Duarte, Maria de Lurdes Sampaio, Paulo Dario, Mafalda Bourbon. Instituto_Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Observações_ Boletim Epidemiológico. Artigos Breve n.3 - N° 29 Segunda Série. 2021.
- 7) Rastreamento molecular de uma amostra de pacientes brasileiros com fenótipo clínico indicativo de Diabetes Monogênico não sindrômico. Gabriela de Medeiros Abreu. Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular. Fiocruz. Rio de Janeiro – Brasil. 2021.

V – DATA:

25/08/2023

NATJUS – TJMG