

Trabalhos Científicos

Título: Bases Genéticas Do Hipogonadismo Hipogonadotrófico Congênito: Uma Revisão Sistemática Da Literatura

Autores: Introdução: O hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) é uma condição endócrina, caracterizada pelas baixas concentrações circulantes de gonadotrofinas e esteróides sexuais. Pode ser congênito (HHC) ou adquirido. O HHC ocorre, em geral, por defeito no desenvolvimento neuronal do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), mas também pode ser resultado de defeitos nas vias gonadotróficas hipofisárias. Nas últimas décadas, avanços significativos em genética molecular, permitiram a identificação de diversos genes relacionados na regulação do desenvolvimento e função dos neurônios secretores de GnRH, bem como nas suas vias de sinalização, tornando assim, o diagnóstico genético um caminho cada vez mais promissor. Objetivos: Realizar uma revisão dos genes associados a HHC sindrômico e não sindrômico, tipo de herança e associação ou não com alteração do olfato. Metodologia: Trata-se de uma revisão sistemática conduzida nas bases de dados PubMed, Embase, Scopus e Web of Science. Foram incluídos estudos originais que avaliassem os genes relacionados ao HHC. Foram excluídas revisões sistemáticas, metanálises, estudos experimentais em animais e artigos não publicados em periódicos científicos. Os genes e seus fenótipos foram confirmados na busca no OMIM. Resultados: Foram incluídos 56 artigos que identificaram 35 genes relacionados ao HHC sindrômico e 31 genes ao não sindrômico. A herança autossômica recessiva predominou nos quadros sindrômicos ($26\text{ de }35 = 74,2\%$), enquanto que nos quadros não sindrômicos, as heranças autossômicas recessiva ($15\text{ de }31 = 48,4\%$) e dominante ($16\text{ de }31 = 51,6\%$) tiveram frequência semelhante. Com relação à presença de alteração do olfato, nos quadros não sindrômicos só não esteve presente em 9 de 31 casos (29,0%), enquanto que nos quadros sindrômicos 31 de 35 (88,6%) não apresentaram alteração do olfato. Outros genes (AXL, IGSF10, NTN1, PLXNA1 e TUBB3) já foram associados ao HHC, porém ainda sem identificação do fenótipo no OMIM. Uma linha do tempo da descoberta dos genes foi criada. Conclusão: Os dados dessa revisão visaram comprovar a alta variabilidade genotípica e fenotípica do HHC. Isso inclui casos de reversão e o HHC sendo um componente de síndromes mais complexas. A descoberta dos genes envolvidos na ontogenia do GnRH permitiu a elucidação não só da fisiopatologia, com o estabelecimento das etiologias, mas também a identificação de síndromes mais amplas. Contudo, apesar dos avanços importantes na identificação dos genes relacionados ao HHC, ainda resta a necessidade de explorar mecanismos ainda não identificados, bem como interpretar variantes de significado incerto. Espera-se que avanços contínuos nos testes genéticos auxiliem na identificação de mais genes relacionados, e possam proporcionar diagnósticos mais precisos, bem como tratamentos mais adequados.

Resumo: CAROLINE NUNES CAPELLO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP)), LUIZA KOHMANN SALVONI (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP)), FLÁVIA FAGANELLO COLOMBO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP)), LAURA COIMBRA TEIXEIRA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP)), MARIANA ZORRON (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP)), BEATRIZ AMSTALDEN BARROS (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP)), SOFIA VALENTE LEMOS-MARINI (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP)), GIL GUERRA-JUNIOR (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP))