



Síndrome de prader-willi: importância do diagnóstico precoce – relato de caso

Prader-willi syndrome: importance of early diagnosis - case report

DOI: 10.56238/isevjhv2n3-001

Recebimento dos originais: 01/05/2023

Aceitação para publicação: 22/05/2023

Erika Sampaio

Graduanda em Medicina
Universidade do Contestado
E-mail: eri.sampaio@outlook.com

Sarah Bernadette de Carvalho Alcântara

Graduada em Enfermagem pela Universidade Federal de Pelotas
Graduada em Medicina pela Universidade Católica de Pelotas
Mestrado em Filosofia pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná
E-mail: sarah.alcantara@professor.unc.br

Bruna Hammes

Graduanda em Medicina, Universidade do Contestado UNC
E-mail: bruna.hammes@hotmail.com

Beatriz Peruzzolo Boldori

Graduanda em Medicina, Universidade do Contestado UNC
E-mail: beatrizboldori63@gmail.com

Ana Paula Cavalli

Graduanda em Medicina, Universidade do Contestado UNC
E-mail: ana.cavalli@hotmail.com

Ana Paula Friedrich

Graduanda em Medicina, Universidade do Contestado UNC
E-mail: friedrichana@hotmail.com

Bruno Lorentz Kist

Graduando em Medicina, Universidade do Contestado UNC
E-mail: brunokist@gmail.com

Paulo Loicono Bettes

Graduado em Medicina pela Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná
Mestrado e Doutorado pela UFPR
Docente da Universidade do Contestado
E-mail: paulobettes@gmail.com

Julia Buquera Bettes

Graduanda em medicina, University of North Carolina at Chapel Hill. NC. United States
E-mail: jbettes@unc.edu

RESUMO

A Síndrome de Prader Willi é uma doença genética, causada pela falta de expressão dos genes no cromossomo 15 (região cromossômica 15q11-q13). Em 1956 foi descrita pela primeira vez por Prader, Labhart e Willi. É um transtorno complexo do neurodesenvolvimento, sem distinção de etnia ou sexo. As principais características da síndrome no neonato são a hipotonia, hipogonadismo, dificuldade de sucção mamária e dismorfismos faciais. A SPW tem duas fases clínicas nutricionais diferentes. A primeira, começa ao nascimento, caracterizada por dificuldades na pega mamária devido à baixa sucção. Na segunda fase, a partir dos 2 anos, a criança tem fome excessiva que leva obesidade progressiva, se não controlada a alimentação. O diagnóstico da SPW é feito por testes genéticos não invasivos. A análise de metilação do DNA detecta a condição em mais de 99% das vezes, sendo então considerado o teste genético de primeira linha. Esse trabalho teve como objetivo analisar a importância do diagnóstico precoce na população pediátrica, a partir de um relato de caso ocorrido em uma maternidade do Planalto Norte Catarinense. O estudo teve natureza qualitativa com orientação descritiva e retrospectiva. A coleta de dados foi realizada a partir do prontuário do paciente. No desenvolvimento desta análise ficou evidente a importância do diagnóstico precoce para uma rápida intervenção e melhora do prognóstico e qualidade de vida desses pacientes. O diagnóstico precoce e o atendimento adequado são cruciais para o desfecho do bebê, pois garante cuidados abrangentes para prevenir a obesidade e estimulação de habilidades cognitivas e adaptativas.

Palavras-Chave: Síndrome de Prader-Willi, Diagnóstico precoce, Manifestações clínicas, Manejo clínico, Deleção 15q11q13.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Prader-Willi (SPW) é um distúrbio genético complexo multissistêmico causado pela falta de expressão de genes na região do cromossomo 15q11-q13 herdado do pai (ANGULO; BUTLER; CATALETTA, 2015). “A SPW foi a primeira desordem humana reconhecida relacionada à impressão genômica e a primeira que mostrou-se causada pela disomia uniparental” (CASSIDY; DRISCOLL, 2008, p. 3).

Descrita pela primeira vez em 1956 por Prader, Labhart e Willi, a síndrome de Prader-Willi (SPW) é um transtorno complexo do neurodesenvolvimento, sem distinção de etnia ou associação de status social (DIMITROPOULOS, 2010). Estima-se que em todo o mundo tenham 400 mil casos da síndrome. A patologia afeta ambos os sexos igualmente. A incidência da doença é de 1 em 25.000 recém-nascidos. A maioria dos casos são esporádicos e a recorrência familiar é pouco frequente (TRAVIESO TELLEZ; MENENDEZ GARCIA; LICOURT OTERO, 2014).

Na fase gestacional, o feto está dentro de padrões de normais de crescimento, mas apresentam movimentos fetais diminuídos devido a hipotonia pré-natal. Geralmente necessitam de cesariana ou parto assistido devido a posição fetal anormal no momento do parto (MILLER et al., 2011).

No período neonatal, hipotonia infantil é um achado frequentemente observado, com choro fraco, movimentos e reflexos diminuídos. A hipotonia vem de origem central. Apresentam também baixa sucção e letargia. Durante a infância, a maioria das crianças tem desenvolvimento motor e de crescimento atrasados. A linguagem é afetada pela apraxia e dificuldades em articular frases. O atraso intelectual é percebido quando a criança atinge a idade escolar (MILLER, 2012).

Cheon (2016), aponta que a Síndrome de Prader Willi tem 2 fases clínicas nutricionais diferentes. A primeira, começa ao nascimento, caracterizada por dificuldades na pega mamária devido à baixa sucção. Já na segunda fase, a partir dos 2 anos de idade, a criança portadora da síndrome tem fome excessiva que leva obesidade progressiva, se não controlada a alimentação.

Outras características desses pacientes são as fáceis típicas da síndrome (apresentam dismorfia craniofacial, dolicocefalia, olhos amendoados, comissuras labiais para baixo e estrabismo), além de mãos e pés pequenos (BEXIGA et al., 2014, p. 30). Apresentam alterações genitais com criptorquidismo, e hipogonadismo no sexo masculino e hipoplasia dos órgãos genitais no sexo feminino. Diversas alterações de comportamento desde a infância até a vida adulta acometem esses pacientes, desde crises de raiva, déficit de atenção comportamento obsessivo-compulsivo, e compulsão alimentar (ANGULO; BUTLER; CATALETTO, 2015).

Heksch et al. (2017), escreve sobre a gama de patologias que os pacientes com SPW desenvolvem. A disfunção hipotalâmica gerada pela síndrome, leva a endocrinopatias como deficiência de GH (hormônio do crescimento), hipogonadismo, hipotireoidismo, insuficiência adrenal e baixa densidade óssea. Além da disfunção hipotalâmica e da falta de saciedade, os indivíduos com SPW têm menor gasto energético em repouso, aumentando o risco de obesidade que pode ser complicado pela síndrome metabólica e diabetes mellitus tipo 2.

A complicação mais séria da síndrome é a obesidade causada pela compulsão alimentar e o baixo gasto energético. A obesidade leva a resistência insulínica, doenças cardiovasculares e respiratórias que diminuem a expectativa de vida desses pacientes (KUO et al., 2007). De acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria (2017), quando os pacientes são avaliados, é difícil de diferenciar quais efeitos deletérios foram causados pela própria síndrome e quais foram causados pela obesidade.

Segundo Setti et al. (2012), observou-se que grande parcela dos efeitos deletérios da SPW, podem ser amenizados com o diagnóstico correto e intervenções terapêuticas precoces. Sendo de muita importância a atuação de uma equipe multiprofissional integrada e o desenvolvimento de protocolos assistenciais para manejo dos portadores da Síndrome de Prader-willi.

Na ausência do diagnóstico e tratamento precoce, o paciente desenvolve ganho excessivo de peso, levando a obesidade precoce grave entre 3 e 4 anos de idade. A suspeita clínica é possível nos primeiros meses de vida, pois esses bebês têm hipotonia grave, sinalizando a necessidade de um estudo genético (BAR *et al.*, 2017).

Existem diferentes métodos para confirmar o diagnóstico e identificar o subtipo genético. A análise de metilação de DNA, deve ser o exame de escolha para investigação inicial, pois é a que tem maior sensibilidade e especificidade. Se esse exame mostrar apenas um padrão materno, então SPW é confirmada. (GOLDSTONE *et al.*, 2008).

Diante desses dados, é possível analisar que é de grande relevância na área médica, especificamente na área pediátrica, que o diagnóstico precoce de SPW, traga uma melhora na qualidade de vida dos portadores da doença.

Por essa razão, o presente artigo objetiva fazer uma análise da importância do diagnóstico precoce em pacientes com Síndrome de Prader Willi a partir de um relato de caso em uma maternidade do Planalto Norte Catarinense, levando em conta que essa ação é fundamental para melhorar a qualidade de vida e o prognóstico favorável de um recém-nascido.

Vale ressaltar que a SPW não tem cura, mas é de suma importância o diagnóstico precoce nos primeiros meses de vida, para que o tratamento e acompanhamento possam ser iniciados o mais rápido possível. Se acompanhados corretamente e controlando as comorbidades, os portadores da síndrome podem ter qualidade e expectativa de vida muito maior.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de natureza qualitativa com orientação descritiva e retrospectiva a partir de uma análise da importância do diagnóstico precoce em um recém-nascido atendido em uma maternidade de Santa Catarina. A coleta de dados foi realizada a partir do prontuário do paciente no período em que ficou internado.

Antes da coleta foi enviado o termo de autorização e compromisso para uso de informações a senhora diretora da maternidade, para implementar a pesquisa nas dependências da instituição e realizar a coleta de dados do prontuário. Foi garantido a maternidade que a coleta de dados ocorreu sem interferência na rotina dos profissionais e garantindo as medidas de segurança contra a contaminação pelo Covid-19, isto é, uso de EPIs pelo pesquisador e respeito ao distanciamento necessário.

Os dados obtidos tiveram sua confidencialidade garantida e assegurada. As variáveis investigadas a partir do prontuário foram relacionadas com as principais informações relativas a

evolução do paciente, incluindo: data de nascimento, data de admissão, peso ao nascer, idade gestacional, perfil clínico, procedimentos realizados, medicações administradas, resultados de exames, tempo de permanência e desfecho.

A amostragem foi obtida a partir da análise do prontuário do paciente que esteve internado na maternidade do ano de 2021 diagnosticado com SPW, assim como a partir da análise da autora durante visita à paciente aos 10 meses de idade.

Este estudo considerou como critério de inclusão: neonato diagnosticado com Síndrome de Prader-willi no ano de 2021, em uma maternidade do Planalto Norte Catarinense.

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Contestado e aprovado sob o número do parecer 5.388.476 e CAAE 58050122.8.0000.0117.

3 RELATO DE CASO

CFS, recém-nascido, feminino, nasceu com idade gestacional de 38 semanas e 1 dia, pesou 2735g, sendo classificado como PIG (pequeno para idade gestacional) APGAR 7/8 não necessitou de manobras de reanimação. Seu nascimento ocorreu em uma Maternidade no interior de Santa Catarina no segundo semestre de 2021.

Mãe de 41 anos, em sua história gestacional constou: 4 gestações, 2 partos normais, 1 cesárea e 1 aborto (G4XP2XC1XA1); fez 10 consultas pré-natal, tipagem sanguínea AB positivo. Teve todas as sorologias negativas, e teve sorologia imune toxoplasmose. Não há relato de doenças prévias importantes para o caso. Durante a gestação, apresentou sangramentos e DHEG (doença hipertensiva gestacional). USG (ultrassom) morfológico trimestral e translucência nucal normais. Sem outras intercorrências até 38 semanas, quando chegou a maternidade, foi diagnosticada com bolsa rota e encaminhada para cesárea.

Pai de 31 anos, aparentemente saudável e sem antecedentes pessoais relevantes. Sem história de consanguinidade.

Ao primeiro exame físico, a recém-nascida apresentou sinais vitais estáveis, corada e anictérica com choro débil e fraco. Hipotatividade e punhos em flexão, calcâneo saliente, pés em mata-borrão, orelhas levemente rodadas com alteração na curvatura, retrognatia, palato em ogiva e hipertrofia de gengivas. Na ausculta cardíaca bulhas rítmicas, normofonéticas, sem sopro. A ausculta pulmonar apresentou murmúrio vesicular simétricos. Abdome flácido, sem visceromegalias. Genitália tipicamente feminina, Ortolani negativo, pulsos periféricos palpáveis. Reflexos primários presentes, levemente diminuídos.

Mãe e filha foram encaminhadas para o alojamento, onde apresentou dificuldade na pega mamária, hipotonia, taquipneia e acrocianose, sendo encaminhada para a UTI para investigação, acompanhamento e terapia alimentar, onde foi indicado sondagem nasogástrica. Na manhã seguinte, evolui com piora progressiva respiratória, estando taquipneica e com sinais de esforço respiratório (retração de fúrcula esternal), sendo necessário oxigenioterapia inalatória com boa resposta.

Quanto aos exames efetuados durante a admissão na UTI, o RN teve hemograma normal, exceto pelo PCR elevado. Liquor sem alterações. Raio X de Tórax sem anormalidades USG abdominal e ecocardiografia sem alterações.

No nono dia, sai o resultado do teste do pezinho, com resultado normal. Como os exames realizados até o momento, foram considerados sem alterações, equipe discute o encaminhamento do caso para investigação de neurologista pediátrico e geneticista, e é solicitado o pedido de cariótipo.

Aos 16 dias de vida, é indicada a passagem de sonda nasoentérica, pois a paciente apresenta dificuldades alimentares caracterizadas por vômitos, distúrbio de sucção, além de ganho de peso insuficiente (está com 2780g). No 21º dia recebe alta para o alojamento conjunto, ainda aguardando resultado do cariótipo, e consultas com especialista.

Em consulta com a neuropediatra, foi informado a família foi informada que a hipotonia e baixa sucção não estariam ligadas à patologias centrais, devendo pesquisar síndromes genéticas. Com 30 dias de vida, ainda internada no alojamento conjunto, permanece a hipotonia, choro fraco, intercalando períodos longos de sonolência, com períodos de alerta. Continua com dieta via sonda, com boa aceitação.

No 40º dia, recebeu o resultado do cariótipo como normal, enquanto aguarda consulta com o geneticista para decidir os próximos passos a serem tomados. Neste período, ganhou peso, recebendo dieta via sonda e também pela mamadeira. Aos 50 dias, foi retirado a sonda nasoentérica, visto que estava aceitando 70 ml via oral 3/3 horas.

Em consulta com a geneticista, foi solicitado o exame de PCR-metilação que apresentou resultado de deleção, dissomia uniparental ou mutação do imprinting no gene SNRPN do alelo paterno, diagnosticando a paciente com Síndrome de Prader-Willi.

Na evolução recebe alta da maternidade com melhora das dificuldades alimentares além de melhora quanto a hipoatividade. Mãe participou ativamente no acompanhamento e estimulação de sua filha em conjunto com a equipe.

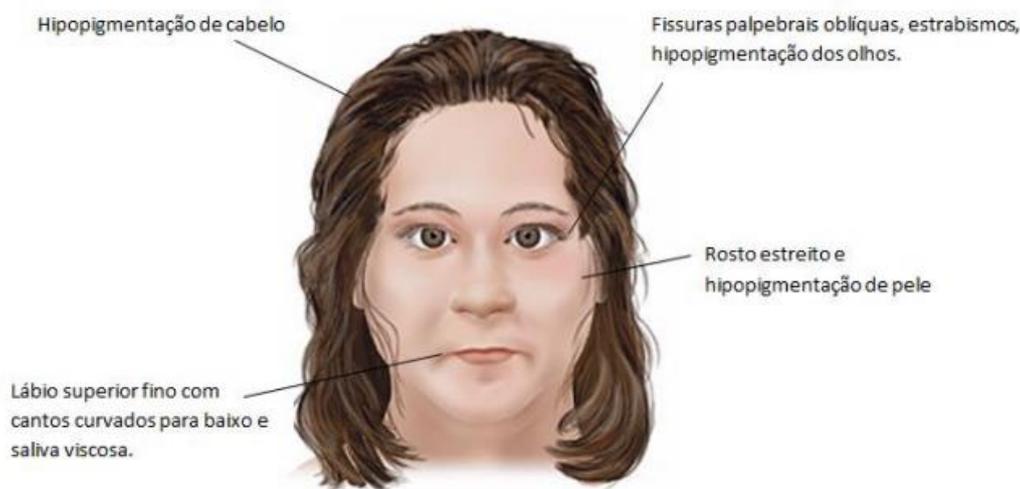
4 DISCUSSÃO

4.1 PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As características da SPW já são evidentes ao nascimento do bebê, pois esses apresentam hipotonia infantil, choro fraco e débil, dificuldade na pega mamária, além de hipogonadismo com clitóris e lábios hipoplásicos nas meninas e um pênis pequeno com criptorquidia nos meninos (BUTLER; MILLER; FORSTER, 2019). Durante a gestação, as mães podem relatar diminuição da atividade fetal e os bebês são frequentemente encontrados na posição pélvica no momento do parto (CATALETTO et al., 2011).

Além disso, eles apresentam características faciais típicas como diâmetro bifrontal estreito, estrabismo, fissuras palpebrais amendoadas, hipopigmentação do cabelo, ponte nasal baixa e lábio superior fino com os cantos curvados para baixo (Figura 1). Esses traços podem ou não estar presentes ao nascimento, mas vão ser desenvolvidos durante a vida da criança (CASSIDY et al., 2012).

Figura 1 – Representação da face de um paciente com SPW



Fonte: Diansi (2018)

A paciente descrita no caso clínico apresentou as características gerais da Síndrome de Prader-Willi referidas na literatura, tais como: hipotonia ao nascer, dificuldade na pega mamária, choro débil e fraco, mãos e pés pequenos. Nas características faciais típicas foi visto a hipopigmentação de cabelo, estrabismo, olhos claros, fissuras palpebrais oblíquas, lábios com curvaturas para baixo. Além disso, a paciente apresentou baixa estatura e peso para a idade.

Segundo Bexiga et al. (2014), as alterações mais prevalentes ao nascimento e primeira infância são: hipotonia, dificuldade de sucção e dismorfismo craniofacial, hipogonadismo e mãos

e pés pequenos. A hipotonia tende a melhorar dentre os 8 e 11 meses, mas o atraso de desenvolvimento psicomotor piora a partir dos 2 anos. Hiperfagia (94%) e baixa estatura (76%) são sinais tardios da SPW, porém, podem ser controlados e remediados pelo início do tratamento precoce com equipe multidisciplinar.

Cheon (2016), aponta que a Síndrome de Prader Willi tem 2 fases clínicas nutricionais diferentes. A primeira, começa ao nascimento, caracterizada por dificuldades na pega mamária devido à baixa sucção. Já na segunda fase, a partir dos 2 anos de idade, a criança portadora da síndrome tem fome excessiva que leva obesidade progressiva, se não controlada a alimentação. Na primeira infância, observam-se atrasos no desenvolvimento motor e de linguagem, tendo os marcos alcançados geralmente no dobro da idade normal. Deficiências intelectuais e de aprendizagem, geralmente são observadas na fase escolar (PASSONE et al., 2018)

De acordo com a Sociedade Brasileira da Síndrome de Prader Willi, o atraso no desenvolvimento é sempre notado, variando a gravidade de paciente para paciente. Em seu site existe um guia mostrando os marcos do desenvolvimento na SPW (Quadro 1).

Quadro 1 – Guia aproximado dos marcos de desenvolvimento na SPW

Sorrir	3-6 meses
Sentar-se sem apoio	13 meses
Falar palavras isoladas	21 meses
Andar	28 meses
Falar frases	3 anos e 6 meses

Fonte: Sociedade Brasileira de Síndrome de Prader Willi (2022).

Outras características clínicas além de atraso no desenvolvimento incluem: deficiência cognitiva e problemas de comportamento, comportamento obsessivo-compulsivo e lesões de pele causadas por auto agressão (ato de cutucar a pele). Alguns portadores da síndrome podem ter problemas psicológicos como depressão, violência, fácil irritação e instabilidade de humor (EMERICK; VOGT, 2013).

Os pacientes portadores da SPW, apresentam disfunção hipofisária e hipotalâmica. Quando a hipófise começa a falhar, geralmente há uma falha sequencial específica dos hormônios hipofisários, começando com o hormônio do crescimento (GH) e se não tratado precocemente, começa o efeito em cascata para disfunção dos outros hormônios hipofisários (LH, FSH, TSH, etc). A disfunção hipotalâmica é característica de indivíduos com SPW, portanto, as manifestações clínicas da deficiência de hormônio hipofisário são esperadas (CATALETTO et al., 2011).

Os pacientes com SPW desenvolvem disfunção hipotalâmica, que leva a várias endocrinopatias como: deficiência de hormônio do crescimento, hipogonadismo, hipotireoidismo, insuficiência adrenal central e baixa densidade mineral óssea (HEKSCH et al., 2017). A disfunção hipotalâmica também pode explicar a hiperfagia, instabilidade de temperatura, alto limiar de dor e distúrbios respiratórios do sono (EMERICK; VOGT, 2013). O hipotálamo, em particular, é um dos principais reguladores do equilíbrio energético (ANGULO; BUTLER; CATALETTA, 2015)

Para Passone et al. (2018), os principais distúrbios endócrinos encontrados, além dos já citados anteriormente são: insuficiência adrenal central, hipotireoidismo, hipogonadismo, síndrome metabólica, obesidade, diabetes melitus. É comum os pacientes apresentarem outras condições como: distúrbio do sono, escoliose, problemas gastrointestinais, distúrbios de coagulação.

A complicação mais séria da síndrome é a obesidade causada pela compulsão alimentar e o baixo gasto calórico. A obesidade leva a resistência insulínica, doenças cardiovasculares e respiratórias que diminuem a expectativa de vida desses pacientes, por isso a importância de salientar o tratamento precoce para prevenir as complicações gerada pela síndrome (KUO et al., 2007).

4.2 DIAGNÓSTICO

A Síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma condição genética complexa que surge devido à falta de expressão de genes classificados como impressos no cromossomo 15 e são herdados paternalmente. No caso da SPW, a maioria dos genes da região do cromossomo 15q11-q13 está sujeita a imprinting genômico e apenas os alelos do cromossomo derivado do pai são ativos. Esses mesmos alelos do cromossomo 15 de origem materna são silenciados por fatores epigenéticos e normalmente, não são expressos. A ausência de expressão de um ou mais genes herdados do pai na região do cromossomo 15q11-q13 dá origem ao fenótipo e à síndrome de SPW (BUTLER; MILLER; FORSTER, 2019).

Essa falta de expressão pode ocorrer por três diferentes mecanismos genéticos que podem levar a SPW. O primeiro é deleção paterna na região cromossômica 15q-11-q13, responsável por 70% dos casos. Os outros dois subtipos são: disomia uniparental materna do cromossomo 15, que representa 25% dos casos, e o menos comum, que afeta cerca de 2% dos portadores da síndrome é o padrão anormal de metilação e expressão gênica (PASSONE et al., 2018).

O curso clínico da síndrome, difere de paciente para paciente e ao longo da vida desses. Portanto, o diagnóstico precoce aliado ao atendimento multidisciplinar pode alterar

favoravelmente a história natural da SPW. Portanto, o diagnóstico de SPW deve ser confirmado muito precocemente durante o período neonatal, graças ao desenvolvimento de testes genéticos (CRINÒ, et al., 2018).

Um diagnóstico pré-natal raramente é feito, mas teoricamente pode ser suspeito em casos de movimento fetal reduzido e polidrâmicos. Podem ser realizados testes genéticos em amostras obtidas a partir de amostragem de vilo coriônicos e amniocentese. No entanto, os poucos laboratórios clínicos que fazem esses testes em período pré-natal (GOLDSTONE et al., 2008). O diagnóstico pós-natal já é possível nos primeiros meses de vida porque esses lactentes apresentam hipotonia grave e outros sintomas inespecíficos (tabela 1), onde o médico suspeita de síndrome genética e encaminha para exames genéticos (BAR et al., 2017).

O diagnóstico de SPW é baseado em características clínicas específicas e é confirmado por testes genéticos. Embora o teste molecular de diagnóstico para SPW esteja atualmente disponível, a identificação clínica de pacientes continua sendo um desafio, pois muitas características da SPW são inespecíficas, enquanto outras evoluem ao longo do tempo ou podem ser sutis (ELENA et al., 2012). Holm et al. (1993) propuseram critérios diagnósticos clínicos de consenso para SPW. Porém, Gunay-Aygun et al. (2001) propuseram uma revisão desses critérios diagnósticos (Tabela 1) para ajudar a identificar pacientes apropriados para teste de DNA. As faixas etárias sugeridas são baseadas em fases características da história natural da SPW. Algumas características, como hipotonia neonatal e problemas de alimentação na infância, ajudam a diagnosticar a síndrome durante os primeiros anos de vida, enquanto outras, como alimentação excessiva, são úteis durante a primeira infância.

Quadro 2 – Indicações revisadas para teste genético de DNA

Idade na avaliação	Características para solicitar teste genético de DNA
Nascimento até 2 anos	Hipotonia com má sucção
2-6 anos	Hipotonia com história de má sucção Atraso global do desenvolvimento
6-12 anos	História de hipotonia com má sucção (a hipotonia geralmente persiste) Atraso global do desenvolvimento Alimentação excessiva (hiperfagia, obsessão por comida) com obesidade central, se não controlada
13 anos até a idade adulta	Comprometimento cognitivo, geralmente retardo mental leve Alimentação excessiva (hiperfagia, obsessão por comida) com obesidade central se não controlada

	Hipogonadismo hipotalâmico e/ou problemas de comportamento típicos (incluindo birras e características obsessiva-compulsivas)
--	---

Fonte: Gunay-Aygun et al. (2001).

Existem diferentes testes genéticos para confirmar o diagnóstico e identificar o subtipo genético. Como os genes com imprinting demonstram metilação diferencial do DNA dependente da origem parental, os pacientes com SPW têm um imprint exclusivamente materno porque não têm uma contribuição paterna. A análise de metilação do DNA é a única técnica que pode confirmar e rejeitar o diagnóstico de SPW e, portanto, deve ser a investigação inicial de escolha. As amostras dos pais não são necessárias para esta análise. Se a análise de metilação do DNA mostrar apenas um padrão materno, então a SPW é confirmada (GOLDSTONE et al., 2008).

A análise de metilação do DNA na região crítica de Prader-Willi detecta a condição em mais de 99% das vezes, sendo então considerado o teste genético de primeira linha. Porém, mais testes são necessários para detectar o subtipo genético. A deleção da região 15q11.2-q13 de herança paterna é responsável por 70% dos casos e pode ser determinada por hibridização in situ fluorescente (FISH). A dissomia uniparental materna do cromossomo 15 é responsável por 25% dos casos e pode ser determinada por análise de polimorfismo de DNA no portador da síndrome e em ambos os pais. Defeitos de impressão representam a maior parte dos 5% restantes (EMERICK; VOGT, 2013).

Para a paciente do estudo, o que levou os médicos da maternidade a pedirem o teste genético foi a presença de hipotonia e má sucção. Sendo outros diagnósticos diferenciais descartados, a principal hipótese diagnóstica foi uma cromossomopatia. O exame escolhido pela geneticista para diagnóstico foi a análise de metilação do DNA, confirmando a suspeita de Síndrome de Prader Willi. Como visto no estudo, esse exame é a técnica ideal para confirmar a SPW.

Como descrito, existe uma gama de manifestações clínicas que podem afetar a qualidade e expectativa de vida dos pacientes, mas o diagnóstico precoce e manejo com uma equipe multidisciplinar pode prevenir complicações futuras e melhorar a qualidade de vida com cuidados ao longo da vida dos pacientes (PASSONE et al., 2018).

Na ausência do diagnóstico e tratamento precoce, o paciente desenvolve ganho excessivo de peso, levando a obesidade precoce grave entre 3 e 4 anos de idade. A suspeita clínica é possível nos primeiros meses de vida, pois esses bebês têm hipotonia grave, sinalizando a necessidade de um estudo genético (BAR et al., 2017). Portanto, o diagnóstico da SPW já pode ser confirmado no período neonatal, graças ao desenvolvimento de testes genéticos. Todos os três principais subtipos

genéticos (exclusão paterna, disomia uniparental materna e defeitos no centro de impressão) podem ser detectadas nos exames genéticos (CRINÒ, et al., 2018).

O diagnóstico diferencial da SPW, consiste em doenças neuromusculares e miopatias congênitas, por causa de sinais e sintomas parecidos entre as duas (hipotonia). Para estudos dessas doenças é recomendado a realização de eletroneuromiografia e biópsia muscular. No caso da SPW, a biópsia é um exame invasivo, desnecessário, e mostra achados inespecíficos. Os testes genéticos como o teste de metilação do DNA, evita procedimentos invasivos e garante o diagnóstico correto (FRIDMAN et al., 2000).

O diagnóstico precoce e o atendimento multidisciplinar adequado são cruciais para o desfecho do bebê, pois garantem orientação e apoio dos pais, incluindo aconselhamento abrangente para prevenir a obesidade e estimulação de habilidades cognitivas e adaptativas. Além disso, é provável que a janela de oportunidade para obter mudanças significativas seja bastante estreita, principalmente em relação à plasticidade cerebral precoce, e o diagnóstico tardio pode significar uma oportunidade perdida de melhor qualidade de vida em bebês com SPW (BAR et al., 2017).

Após o diagnóstico, é fundamental incorporar uma equipe interprofissional como geneticista, endocrinologista, especialista em desenvolvimento, nutricionista que possa fornecer uma abordagem integrada, e que monitore a progressão da doença e possíveis complicações. Eles avaliarão a necessidade de início precoce de terapias complementares para alcançar melhores resultados. Essa abordagem interprofissional da equipe é necessária para otimizar os resultados, a qualidade de vida do paciente e a longevidade em pacientes com SPW (FERMIN GUITIERREZ; MENDEZ, 2022).

No Brasil, existe a Sociedade Brasileira da Síndrome de Prader Willi (SPW BRASIL, 2022), afiliada a IPWSO (International Prader-Willi Syndrome). Essa organização ajuda pais, familiares e médicos a entender mais sobre a síndrome e como conviver com ela. A associação foi fundada em 2016, no Rio de Janeiro, por pais dos portadores de síndrome. Hoje, em 2022, conta com 300 famílias cadastradas no sistema, mas acreditam que existam muito mais casos no Brasil, visto que é uma doença muito subnotificada ou de tardio diagnóstico. Porém, não existe nenhum estudo comprovando a incidência e/ou o número de casos de SPW no Brasil (SPW BRASIL, 2022).

O objetivo da SPW BRASIL é garantir o direito de qualidade de vida melhor aos indivíduos com SPW. Para isso, eles criaram um site onde qualquer pessoa pode ter acesso a alertas médicos, guias básicos sobre a síndrome para pais, médicos e profissionais de saúde. A SPW BRASIL, é

uma ferramenta essencial para ajudar, informar e divulgar a importância no diagnóstico e tratamento de forma correta. A associação também conta com a ajuda de um núcleo de tratamento de SPW no Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia (IEDE) no Rio de Janeiro, e em São Paulo no Hospital das Clínicas com acompanhamento multiprofissional (SPW BRASIL, 2022).

4.3 MANEJO CLÍNICO

A SPW está associada a uma série de endocrinopatias, problemas de desenvolvimento e comportamentais que devem ser avaliados e tratados. Sempre que possível, as crianças com SPW devem ser encaminhadas para um centro multidisciplinar familiarizado com a doença e as questões que devem ser abordadas na síndrome (MILLER, 2012).

De acordo Passone et al. (2018), o tratamento proposto para esses pacientes é protocolo de acompanhamento com os quatro pilares principais: dieta, exercícios, terapia de reposição de GH e questões comportamentais e cognitivas. Além de um cronograma de manutenção de saúde para crianças com SPW.

A nutrição adequada é essencial para o tratamento desses pacientes. Nos primeiros anos, a má sucção pode levar a desnutrição, por isso muitos bebês podem precisar ser alimentados por gavagem. Já na infância, a criança desenvolve hiperfagia crônica e a alimentação incorreta é um dos distúrbios sérios, pois pode levar a obesidade e risco de vida. Portanto, a dieta deve ser controlada, com ingestão calórica diminuída e acompanhamento com nutricionista (ELENA et al., 2012).

Outras medidas não farmacológicas, também tem extrema importância no tratamento da SPW. A atividade física ajuda no gasto calórico, promove socialização e ajuda a diminuir a compulsão alimentar. A fisioterapia tem papel essencial a melhorar a hipotonia e a capacidade respiratória (ELENA et al., 2012). Acompanhamento psicológico visando estratégias comportamentais e cognitivas para ajudar os pacientes a compreender a expectativa e as regras e minimizar a compulsividade e a agressividade (FERMIN GUITIERREZ; MENDEZ, 2022).

A deficiência do hormônio de crescimento (DGH), é a principal endocrinopatia encontrada nos portadores da síndrome. A prevalência de DGH varia de 40 a 100% com base em diferentes estudos (MUSCOGIURI et al., 2019). Devido à alta prevalência da deficiência de GH (hormônio do crescimento), todos os pacientes com SPW devem fazer a reposição do mesmo. O objetivo da terapia com GH é melhorar a composição corporal (diminuir a massa gorda, aumentar a massa muscular) e promover o crescimento. O QI também melhora com a terapia com GH, especialmente em crianças com atrasos cognitivos graves (ERHARDT; MOLNÁR, 2022).

O início do tratamento com GH deve ser o mais precoce possível ou logo após o diagnóstico. De acordo com SPW Brasil, os benefícios do início do tratamento entre 4 e 6 meses tem mostrado melhora nos marcadores do desenvolvimento de estatura, cognição, linguagem, QI, desempenho motor, de mobilidade. Alguns especialistas já recomendam o início do tratamento aos 3 meses de vida, com dose igual a 1 mg/m²/dia. Vale ressaltar, que o tratamento hormonal deve ser indicado e acompanhado por um endocrinologista (SPW BRASIL, 2022).

O hipogonadismo está presente em ambos os sexos e se manifesta como hipoplasia genital, desenvolvimento puberal incompleto e infertilidade na grande maioria. Nos meninos, o pênis pode ser pequeno e o escroto é hipoplásico, pouco rugoso e pouco pigmentado. A criptorquidia unilateral ou bilateral está presente em 80–90%. O hormônio gonadotrófico coriônico humano (hCG) é usado para ajudar os pacientes a abaixar a posição dos testículos, embora uma porcentagem significativa deles ainda precise de orquiepexia (MILLER, 2012).

Em ambos os sexos, o hipogonadismo levará a não ter puberdade ou puberdade tardia e incompleta. Devido a isso, quase todos os indivíduos necessitarão de tratamento hormonal para indução, promoção ou manutenção da puberdade (GOLDSTONE et al., 2008).

Outras duas endocrinopatias bem frequentes em crianças com SPW, são hipotireoidismo e insuficiência adrenal. Por isso devem ser coletados os níveis sanguíneos de T4 e TSH ao nascimento e controlados anualmente, para controle da tireoide. E também se recomenda a administração de glicocorticóides durante episódios de estresse moderado/severo, para prevenir casos de insuficiência adrenal (ELENA et al., 2012).

Como visto no caso clínico, o período que a paciente ficou internada na maternidade, a equipe de médicos, trabalhou durante dois meses tentando encontrar a causa da hipotonia. Durante esse período, o tratamento foi direcionado para as manifestações adversas que a paciente apresentou. Uma passagem característica da síndrome foi que como ela não ganhou peso, sendo necessário o uso da gavagem. A dificuldade respiratória foi contornada com a oxigenioterapia inalatória. Nesse período de internamento, o tratamento foi suportivo, até descobrirem a origem dos sintomas.

Após o diagnóstico, a paciente é acompanhada por uma equipe multidisciplinar, contanto com pediatra, endocrinologista, enfermeiros, fisioterapia para desenvolvimento motor e também respiratório, nutricionista e assistente social. Todos trabalham em prol de melhorar a qualidade de vida e tentando alcançar os marcos do desenvolvimento para ela.

Devido a gama de manifestações clínica entre os pacientes, o manejo do paciente deve ser adaptado, mas também à variabilidade no mesmo paciente ao longo de sua vida. As decisões

terapêuticas e o acompanhamento clínico precisam considerar cada problema que um paciente possa ter que enfrentar (ELENA et al., 2012).

O prognóstico dos portadores de Síndrome de Prader Willi dependerá do curso clínico precoce e do grau de complicações. Os pacientes que tiverem diagnóstico precoce e tratamento contínuo ao longo da vida, podem atingir uma expectativa de vida média. A morte geralmente ocorre na quarta década de vida se as comorbidades não forem bem controladas, mas se forem controladas, pode chegar a viver mais (FERMIN GUITIERREZ; MENDEZ, 2022).

“Embora a SPW não tenha cura, os avanços tecnológicos em testes genéticos mais sensíveis têm ajudado a melhorar a qualidade de vida por meio do diagnóstico e intervenção precoces” (CATALETTO et al., 2011, p. 10). “A Síndrome de Prader Willi é um exemplo de como o diagnóstico e tratamento precoces podem melhorar significativamente o desfecho a longo prazo, apesar do histórico genético” (ELENA et al., 2012, p. 1).

5 CONCLUSÃO

Como conclusão, pode-se inferir que a SPW é uma doença genética rara, conhecida como a principal causa de obesidade em crianças. A hipótese diagnóstica já deve ser considerada, quando encontrar um recém-nascido hipotônico, sendo que o diagnóstico precoce é fundamental, podendo prevenir complicações e melhorar a qualidade dos cuidados ao longo da vida dos pacientes.

Vale ressaltar, que nenhum medicamento está disponível para tratar ou curar esse distúrbio genético. Portanto, os portadores da SPW devem ser acompanhados por uma equipe multidisciplinar composta por neonatologistas, pediatrias, endocrinologistas, geneticistas, psicólogos, terapeutas, nutricionistas e fisioterapeutas. Através da articulação de conhecimentos destes especialistas é possível prevenir complicações e prolongar a expectativa de vida desse grupo.

Esse trabalho é de extrema importância para a área de pediatria, pois irá amenizar/orientar a família e os médicos sobre quais são as principais manifestações clínicas, como é feito o diagnóstico e qual a importância do diagnóstico precoce, além de exibir os pilares principais disponíveis para tratamento e acompanhamento da síndrome.

Contudo, como a Síndrome de Prader Willi foi descrita a primeira vez na literatura a menos de 70 anos, ainda são necessários mais estudos na presente área, afim de desenvolver e elucidar novas formas de manejar a doença.

REFERÊNCIAS

- ANGULO, M. A.; BUTLER, M. G.; CATALETTO, M. E. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 38, n. 12, p. 1249-1263, 11 jun. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0312-9>.
- BAR, C.; DIENE, G.; MOLINAS, C.; BIETH, E.; CASPER, C.; TAUBER, M. Early diagnosis and care is achieved but should be improved in infants with Prader-Willi syndrome. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 12, n. 1, p. 118, 28 jun. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0673-6>.
- BEXIGA, V.; TOMÉ, T.; NEVES, C.; MACEDO, I.; CORREIA, H. Diagnóstico neonatal de síndrome de Prader-Willi. **Portuguese Journal of Pediatrics**, v. 41, n. 1, p. 30-32, 7 ago. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.25754/PJP.2010.4435>.
- BUTLER, M. G.; MILLER, J. L.; FORSTER, J. L. Prader-Willi syndrome: clinical genetics, diagnosis and treatment approaches: an update. **Current Pediatric Reviews**, v. 15, n. 4, p. 207-244, 30 dez. 2019. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573396315666190716120925>.
- CASSIDY, S. B.; DRISCOLL, D. J. Prader-Willi syndrome. **European Journal of Human Genetics**, v. 17, n. 1, p. 3-13, 10 set. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.165>.
- CASSIDY, S. B.; SCHWARTZ, S.; MILLER, J. L.; DRISCOLL, D. J. Prader-Willi syndrome. **Genetics in Medicine**, v. 14, n. 1, p. 10-26, jan. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1038/gim.0b013e31822bead0>.
- CATALETTO, M.; ANGULO, M.; HERTZ, G.; WHITMAN, B. Prader-Willi syndrome: a primer for clinicians. **International Journal of Pediatric Endocrinology**, v. 2011, n. 1, p. 12, 18 out. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1186/1687-9856-2011-12>.
- CHEON, C. K. Genetics of Prader-Willi syndrome and Prader-Will-Like syndrome. **Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v. 21, n. 3, p. 126-135, 2016. DOI: <https://doi.org/10.6065/apem.2016.21.3.126>.
- CRINÒ, A.; FINTINI, D.; BOCCHINI, S.; GRUGNI, G. Obesity management in Prader-Willi syndrome: current perspectives. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 11, p. 579-593, out. 2018. DOI: <https://doi.org/10.2147/dms0.s141352>.
- DIANESI, M. S. **Diagnóstico precoce da síndrome de Prader-Willi em neonatos hipotônicos**. 2018. 57 f. Dissertação (Mestrado em Aconselhamento Genético e Genômica Humana) – Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018. DOI: <https://doi.org/10.11606/D.41.2019.tde-16042019-144048>.
- DIMITROPOULOS, A. Clinical management of behavioral characteristics of Prader-Willi syndrome. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 6, p. 107-118, abr. 2010. DOI: <https://doi.org/10.2147/ndt.s5560>.

ELENA, G.; BRUNA, C.; BENEDETTA, M.; STEFANIA, D. C.; GIUSEPPE, C. Prader-Willi Syndrome: clinical aspects. **Journal of Obesity**, v. 2012, p. 1-13, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/473941>.

EMERICK, J. E.; VOGT, K. S. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. **International Journal Of Pediatric Endocrinology**, v. 2013, n. 1, p. 14, 21 ago. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1186/1687-9856-2013-14>.

ERHARDT, É.; MOLNÁR, Dénes. Prader-Willi Syndrome: possibilities of weight gain prevention and treatment. **Nutrients**, v. 14, n. 9, p. 1950, 6 maio 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14091950>.

FERMIN GUTIERREZ, M. A.; MENDEZ, M. D. **Prader-Willi Syndrome**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553161/>. Acesso em: 20 jun. 2022.

FRIDMAN, C.; VARELA, M. C.; KOK, F.; DIAMENT, A.; KOIFFMANN, C. P. Paternal UPD15: further genetic and clinical studies in four angelman syndrome patients. **American Journal of Medical Genetics**, v. 92, n. 5, p. 322-327, 2000. DOI: [https://doi.org/10.1002/1096-8628\(20000619\)92:53.0.co;2-y](https://doi.org/10.1002/1096-8628(20000619)92:53.0.co;2-y).

GOLDSTONE, A. P.; HOLLAND, A. J.; HAUFFA, B. P.; HOKKEN-KOELEGA, A. C.; TAUBER, M. Recommendations for the Diagnosis and Management of Prader-Willi Syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 11, p. 4183-4197, nov. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0649>.

GUNAY-AYGUN, M.; SCHWARTZ, S.; HEEGER, S.; O'RIORDAN, M. A.; CASSIDY, S. B. The changing purpose of Prader-Willi Syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. **Pediatrics**, v. 108, n. 5, e92, 1 nov. 2001. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.108.5.e92>.

HEKSCH, R.; KAMBOJ, M.; ANGLIN, K.; O'BRYNBA, K. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. **Translational Pediatrics**, v. 6, n. 4, p. 274-285, out. 2017. DOI: <https://doi.org/10.21037/tp.2017.09.04>.

HOLM, Vanja A.; CASSIDY, S. B.; BUTLER, M. G.; HANCHETT, J. M.; GREENSWAG, L. R.; WHITMAN, B. Y.; GREENBERG, F. Prader-Willi Syndrome: consensus diagnostic criteria. **Pediatrics**, v. 91, n. 2, p. 398-402, 1 fev. 1993. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6714046/>. Acesso em: 20 jun. 2022.

KUO, J. Y.; DITCHEKENIAN, V.; MANNA, T. D.; KUPERMAN, H.; DAMIANI, D.; SETIAN, N. Síndrome de Prader-Willi: aspectos metabólicos associados ao tratamento com hormônio de crescimento. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. 1, p. 92-98, fev. 2007. Doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302007000100015>.

MILLER, J. L. Approach to the Child with Prader-Willi Syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 11, p. 3837-3844, nov. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2543>.

MILLER, J. L.; LYNN, C. H.; DRISCOLL, D. C.; GOLDSTONE, A. P.; GOLD, J.-A.; KIMONIS, V.; DYKENS, E.; BUTLER, M. G.; SHUSTER, J. J.; DRISCOLL, D. J. Nutritional phases in



Prader-Willi syndrome. **American Journal Of Medical Genetics Part A**, v. 155, n. 5, p. 1040-1049, 4 abr. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33951>.

MUSCOGIURI, G.; FORMOSO, G.; PUGLIESE, G.; RUGGERI, R. M.; SCARANO, E.; COLAO, A. Prader-Willi syndrome: an uptodate on endocrine and metabolic complications. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 20, n. 2, p. 239-250, 7 maio 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09502-2>.

PASSONE, C. B. G.; PASQUALUCCI, P. L.; FRANCO, R. R.; ITO, S. S.; MATTAR, L. B. F.; KOIFFMANN, C. P.; SOSTER, L. A.; CARNEIRO, J. D. A.; MENEZES-FILHO, H. C.; DAMIANI, D. Síndrome De Prader Willi: o que o pediatra geral deve fazer: uma revisão. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 36, n. 3, p. 345-352, set. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2018;36;3;00003>.

SETTI, J. S.; PINTO, S. F.; GAETTI-JARDIM, E. C.; MANRIQUE, G. R.; MENDONÇA, J. C. G. Assistência multiprofissional em unidade de terapia intensiva ao paciente portador de síndrome de Prader-Willi: um enfoque odontológico. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 24, n. 1, p. 106-110, mar. 2012. DOI: <http://doi.org/10.1590/s0103-507x2012000100016>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Tratado de pediatria**. 4. ed. Barueri, SP: Manole, 2017. 2 v.

SPW BRASIL (Associação brasileira da síndrome de Prader-Willi). **A importância do tratamento com hormônio do crescimento em pessoas com síndrome de prader willi**. 2022. Disponível em: <https://www.spwbrasil.com.br/>. Acesso em: 20 jun. 2022.

TRAVIESO TELLEZ, A.; MENENDEZ GARCIA, R.; LICOURT OTERO, D. Caracterización clínica genética del síndrome Prader Willi. **Revista Ciencias Médicas**, Pinar del Río, v. 18, n. 6, p. 974-982, dez. 2014. Disponível em http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156131942014000600005&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 27 jun. 2022.