Relato de caso: Síndrome de Prader-Willi

Case report: Prader-Willi Syndrome

Jessica Aparecida Ribeiro[1], Guilherme Felipe Staudt[1], Fabiana Stradioto Sator[2]

RESUMO

A Síndrome de Prader-Willi (SPW), descrita em 1956, é uma doença genética devido à deleção da porção proximal do braço longo do cromossomo 15 paterno (15q11-q13) ou, mais raramente, translocações, dissomia materna do cromossomo 15 ou anormalidades do *imprinting* cromossômico. A incidência é de cerca de 1:15.000 nascidos vivos. As principais características da SPW sugerem uma deficiência orgânica do hipotálamo, sendo a causa principal de hiperfagia, secreção deficiente do hormônio do crescimento (GH) e hipogonadismo. Outras características importantes são hipotonia na infância, baixa estatura, anormalidades de comportamento e obesidade mórbida. A história natural da SPW pode ser dividida em dois períodos distintos. O primeiro é caracterizado por vários graus de hipotonia neonatal e da primeira infância, choro fraco, instabilidade de temperatura por disfunção hipotalâmica, um reflexo de sucção fraco e hipoplasia genital. Assim que o tono muscular melhora, a criança se torna mais alerta, há aumento de apetite e ganho de peso. A segunda fase, que começa por volta de 1 a 2 anos de idade, é caracterizada por retardo psicomotor. A obesidade, principal consequência da hiperfagia, é uma das maiores consequências a longo prazo dessa síndrome, estando relacionada a eventos cardiovasculares prematuros e prejuízos na qualidade de vida. Uma análise definitiva para diagnóstico da SPW é a análise da metilação do DNA, que detecta o modelo de metilação no cromossomo 15. O presente trabalho é um relato de caso sobre as características da Síndrome de Prader-Willi na infância e suas principais consequências.

UNITERMOS: Síndrome de Prader-Willi, Obesidade, Doença Genética.

ABSTRACT

The Prader-Willi syndrome (PWS), described in 1956, is a genetic disease due to the deletion of the proximal portion of the long arm of parental chromosome 15 (15q11-q13) or, more rarely, to translocations, maternal disomy of chromosome 15, or abnormalities of the chromosomal imprinting. The incidence is about 1: 15,000 live births. The main features of PWS suggest a dysfunction of the hypothalamus, the main cause of hyperphagia, poor secretion of growth hormone (GH) and hypogonadism. Other important features are hypotonia in infancy, short stature, behavioral abnormalities and morbid obesity. The natural history of PWS can be divided into two distinct periods. The first is characterized by varying degrees of neonatal and early childhood hypotonia, weak cry, temperature instability due to hypothalamic dysfunction, weak suction reflex and genital hypoplasia. Once the muscle tone improves the child becomes more alert, the appetite increases and there is weight gain. The second phase, which begins around 1 to 2 years of age, is characterized by psychomotor delay. Obesity, the main consequence of hyperphagia, is one of the major long-term consequences of this syndrome, and is related to premature cardiovascular events and impaired quality of life. A definitive analysis for the diagnosis of PWS is the analysis of DNA methylation, which detects the methylation pattern on chromosome 15. This is a case report on the characteristics of Prader-Willi syndrome in childhood and its main consequences.

KEYWORDS: *Prader-Willi Syndrome, Obesity, Genetic Disease.*

[1] Acadêmico do curso de Medicina da Universidade do Planalto Catarinense (Uniplac).
[2] Médica especialista em Pediatria. Professora da disciplina de Pediatria da Uniplac.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma doença genética devido à deleção proximal do braço longo do cromossomo paterno (15q11q13) ou, mais raramente, translocações, dissomia materna do cromossomo 15 ou anormalidades do *impriting* cromossômico. A incidência é de cerca de 1: 15.000 nascidos vivos e a prevalência, de 60: 1.000.000.

Essa síndrome é caracterizada por grave hipotonia neonatal e, na primeira infância, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, mãos e pés pequenos, diâmetro bifrontal diminuído, olhos amendoados, obesidade, baixa estatura, hiperfagia, distúrbios do sono e de comportamento. Alguns destes sinais e sintomas podem estar associados com a deficiência de hormônio do crescimento (GH). Na adolescência, também observam-se problemas comportamentais. Além disso, o hipogonadismo hipotalâmico leva ao não desenvolvimento sexual secundário e infertilidade.

A obesidade, principal consequência da hiperfagia, é uma das maiores consequências a longo prazo dessa síndrome, estando relacionada a eventos cardiovasculares prematuros e prejuízos na qualidade de vida. O diagnóstico definitivo da SPW é feito por teste genético.

RELATO DE CASO

V. S. O., 3 anos, parda, feminino, natural e procedente de Correia Pinto, Santa Catarina, foi levada pela avó à consulta pediátrica no ambulatório de pediatria do Hospital Infantil Seara do Bem, Lages/SC, com queixa de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, na época com 3 meses e 4 dias. Segundo a avó, lactente não levantava a cabeça, não seguia movimento dos objetos com os olhos e não balbuciava.



Figura 1 – Pré-escolar portadora da Síndrome de Prader-Willi.

Criança nasceu a termo, de parto normal pélvico, com peso de 2.830 kg, 47 cm de estatura, com hipotonia muscular ao nascer. Mãe não realizou acompanhamento pré-natal; de acordo com a avó, não houve intercorrências durante a gestação. Pais não consanguíneos e um irmão mais velho com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor devido a hipotireoidismo congênito, sem outros antecedentes mórbidos familiares dignos de nota.

V. S. O. não recebeu aleitamento materno e foi abandonada pela mãe aos 2 meses de idade, sendo, a partir de então, criada pela avó paterna. Fez uso de fórmula para lactentes (Aptamil®) até os 6 meses, quando então foram introduzidas as primeiras refeições, inicialmente com frutas e, em seguida, com sopas e caldos. Aceitava bem todo tipo de alimento.

No primeiro ano de vida, teve muitos episódios de febre, além de ganho de peso não satisfatório, hipotonia muscular e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Conforme a avó, a sustentação da cabeça e pronúncia de monossílabas ocorreram com 1 ano e 5 meses, sentou sem apoio com 1 ano e 5 meses, engatinhou com 1 ano e 8 meses e caminhou sem apoio com 2 anos e 10 meses. A partir de 2 anos, paciente passou a apresentar compulsão alimentar e obesidade.

Na anamnese foi observado um bom nível de entendimento, bom grau de socialização, dificuldade na articulação na fala e uso de frases curtas.

Ao exame físico, paciente estava em bom estado geral, acianótica, anictérica e afebril.

Peso: 23 kg (superior ao p97 para a idade).

Altura: 94 cm (percentil 50 para a idade).

IMC: 26,06 kg/m² (superior ao p95 para a idade).

Pressão arterial: 89x 49 mmhg (percentil 50).

Boca de formato triangular, diâmetro bifrontal reduzido, mãos e pés pequenos.

Aparelho respiratório: murmúrio vesicular presente bilateralmente, sem ruídos adventícios.

Aparelho cardiovascular: bulhas rítmicas em dois tempos, normofonéticas, sem sopros. Frequência cardíaca de 120bpm.

Abdome: depressível, indolor à palpação, ruídos aéreos presentes, tecido celular subcutâneo abundante.

No decorrer da investigação, V.S.O. foi encaminhada ao neurologista e ao geneticista, sendo solicitados os seguintes exames:

Cariótipo banda G: cariótipo feminino sem anormalidade nas células analisadas.

Ecografia transfontanelar: ventrículos laterais com dilatação de 13 mm, terceiro ventrículo com discreta ectasia.

Estudo de metilação do gene SNRPN por PCR para pesquisa de Síndrome de Prader-Willi: positivo para Síndrome de Prader-Willi.

Laboratório: triglicerídeos=110 mg/dl; LDL=119 mg/dl; colesterol total=158 mg/dl; HDL:17 mg/dl; somatometina C (IGF-1): 178 ng/ml; TSH: 0,65 uUi/ml; T4 livre: 0,89 ng/dl.

A suspeita diagnóstica inicial era hipotireoidismo congênito. Após consulta com geneticista e diagnóstico definitivo de Síndrome de Prader-Willi, paciente se encontra em constante acompanhamento multiprofissional, objetivando reeducação alimentar, melhora do perfil lipídico e do desenvolvimento neuropsicomotor.

DISCUSSÃO

A história natural da SPW pode ser dividida em dois períodos distintos. O primeiro é caracterizado por vários graus de hipotonia neonatal e da primeira infância, choro fraco, instabilidade de temperatura por disfunção hipotalâmica, um reflexo de sucção fraco e hipoplasia genital. A hipotonia profunda pode levar à asfixia. Crianças afetadas, muitas vezes, têm insuficiência de crescimento devido à dificuldade de alimentação. A hipotonia geralmente começa a melhorar entre 8 e 11 meses de idade. Assim que o tono muscular melhora, a criança se torna mais alerta, há aumento de apetite e ganho de peso (Figura 1) (1).

A segunda fase, que começa por volta de 1 a 2 anos de idade, é caracterizada por retardo psicomotor – o engatinhar ocorre em torno dos 16 meses, o andar aos 28 meses, o falar (mais de 10 palavras) aos 39 meses – e pelo aparecimento de obesidade, hiperfagia e compulsão alimentar (2).

Outras características presentes são deficiência mental, baixa estatura, mãos e pés pequenos, hipogonadismo, facies características com diâmetro bifrontal diminuído e boca triangular (3).

Distúrbios hipotalâmicos estão na base das características fenotípicas apresentadas pelos portadores da síndrome, como baixa estatura e hipogonadismo. A criança raramente adquire independência para atividades comuns ou habilidade em exercícios habituais. Problemas de personalidade e comportamento tendem a surgir entre 3 e 5 anos de idade, ocorrem acessos de fúria, teimosia, depressão, principalmente quando o alimento lhe é negado (4).

Na adolescência também observam-se problemas comportamentais. Além disso, o hipogonadismo hipotalâmico leva ao não desenvolvimento sexual secundário e à infertilidade. A obesidade mórbida pode levar a um quadro de apneia do sono e cor pulmonale, além do desenvolvimento de escoliose. A obesidade é a complicação mais séria, tornando-se fator de risco para o desenvolvimento de intolerância à glicose, doenças cardiovasculares e respiratória, reduzindo a expectativa e qualidade de vida. Na SPW, a obesidade mórbida e a hipotonia muscular contribuem para redução da sobrevida (5).

Os problemas de comportamento e dificuldades de aprendizagem são comumente vistos na Síndrome de Prader-Willi. Crianças manifestam teimosia e comportamentos obsessivo-compulsivos, que podem prejudicar o desempenho escolar. Alguns destes comportamentos são semelhantes aos encontrados no autismo (12).

No final da infância e na adolescência, pelos pubianos e axilares podem surgir precocemente em crianças com SPW devido à adrenarca, mas outras características sexuais secundárias são geralmente atrasadas ou incompletas. A menarca é muitas vezes adiada, talvez em parte por causa da obesidade (7, 8).

No passado, a sobrevivência após 50 anos de idade para os indivíduos com SPW era incomum; muitas das mortes em adultos são atribuíveis à obesidade e suas complicações, incluindo problemas cardiovasculares, *diabetes mellitus*, e apneia do sono (10). Os avanços no cuidado desses pacientes têm melhorado a expectativa de vida. Uma série de casos descreve 12 indivíduos com mais de 50 anos de idade (11).

A composição corpórea das crianças com SPW se assemelha aos estados de deficiência de GH, por apresentarem massa magra reduzida e massa adiposa aumentada, em contraste com os obesos, os quais apresentam aumento de massa magra e adiposa. No obeso, há um aumento da produção de fator de crescimento inulina símile (IGF-1), que é produzido pelo adipócito. Já na SPW, apesar de tecido adiposo abundante, os níveis de IGF-1 totais estão menores, o que indicaria uma situação de deficiência parcial de GH. O comprometimento da altura final e a falta do efeito anabólico e lipolítico do hormônio do crescimento (GH) estão relacionados à secreção reduzida de GH e, consequentemente, de IGF-1 (6).

Baseado em uma revisão retrospectiva das características clínicas de 90 pacientes com confirmação genética de SPW, o teste genético deve ser considerado em pacientes que tenham todas as seguintes características clínicas para sua idade (13):

- Do nascimento a 2 anos:
  - A hipotonia com pobre sugar.
- 2 a 6 anos:
  - A hipotonia com história de dificuldade para sugar.
  - Atraso no desenvolvimento global.
- 6 a 12 anos:
  - Histórico de hipotonia com pobre sugar (hipotonia frequentemente persiste).
  - Atraso no desenvolvimento global.
  - Comer excessivamente (obsessão por alimentos).
  - Obesidade.
- 13 anos até a idade adulta:
  - Comprometimento cognitivo;
  - Hiperfagia com obesidade central, se não controlada;
  - Hipogonadismo hipotalâmico e/ou problemas de comportamento típicos (incluindo acessos de raiva e recursos obsessivo-compulsivos).

COMENTÁRIOS FINAIS

O diagnóstico precoce, especialmente na primeira fase da síndrome, é muito importante para evitar a obesidade

excessiva e controlar distúrbios do comportamento. Uma análise definitiva para diagnóstico da SPW é a da metilação do DNA, que detecta o modelo de metilação no cromossomo 15 com uma sensibilidade e especificidade que chega perto de 100%.

O aspecto mais importante do tratamento é o controle do ganho de peso excessivo. Dietas hipocalóricas e gastroplastias são ineficazes a longo prazo. O tratamento com GH pode melhorar a composição corpórea com diminuição do tecido adiposo e aumento de massa muscular.

REFERÊNCIAS

1. Cassidy SB, Schwartz S. Prader-Willi syndrome. in: GeneReviews. Available at: www.genetests.org. (Accessed on August 11, 2011).
2. Koiffman CF, Gonzalez CH (Ed.). Síndrome de Prader-Willi. Revista USP. São Paulo, v. 7, n. 2, p.74-76, jun. 1991. Disponivel em: www.pediatriasaopaulo.usp.br/upload/pdf/72.pdf. Acesso em: 04 out. 2014.
3. Andrade, AC *et al.* Um estudo de caso sobre a Síndrome de Prader-Willi e aspectos psicológicos. Revista do Hospital Universitário Getúlio Vargas. Manaus, v. 10, nº 2, p.49-52, jul. 2011. Disponível em: hugv.ufam.edu.br/downloads/revistas/REVISTA%202011/revista_hugv%202011_2_final.pdf. Acesso em: 05 out. 2014.
4. Descheemaeker MJ, Govers V, Vermeulen P, Fryns JP. Pervasive developmental disorders in Prader-Willi syndrome: the Leuven experience in 59 subjects and controls. Am J Med Genet A 2006; 140:1136.
5. Butler MG, Hanchett JM, Thompson T. Clinical Findings and Natural History of Prader-willi Syndrome. In: Butler MG, Lee PDK, Whitman BY (Eds). Management of Prader-willi Syndrome. Springer, New York 2006. p.3.
6. Kuo JY *et al.* Síndrome de Prader-Willi: Aspectos Metabólicos Associados ao Tratamento com Hormônio do Crescimento. Arquivo Brasileiro de Endrocrinologia, São Paulo, v. 51, n. 1, p.92-98, maio 2007. Disponível em: dx.doi.org/10.1590/S0004-27302007000100015. Acesso em 03 out. 2014.
7. Monaghan KG, Van Dyke DL. Laboratory testing for Prader-Willi syndrome. In: Butler MG, Lee PDK, Whitman BY (Eds). Management of Prader-Willi Syndrome. Springer, New York 2006. p.79.
8. Vendrame M, Maski KP, Chatterjee M, *et al.* Epilepsy in Prader-Willi syndrome: clinical characteristics and correlation to genotype. Epilepsy Behav 2010; 19:306.
9. De Lind van Wijngaarden RF, DeKlerk LW, Festen DA, Hokken-Koelega AC. Scoliosis in Prader-Willi syndrome: Prevalence, effects of age, gender, body mass index, lean body mass and genotype. Arch Dis Child 2008 Feb 8; Epub ahead of print.
10. Einfeld SL, Kavanagh SJ, Smith A, et al. Mortality in Prader-Willi syndrome. Am J Ment Retard 2006; 111:193.
11. Sinnema M, Schrander-Stumpel CT, Maaskant MA, *et al.* Aging in Prader-Willi syndrome: twelve persons over the age of 50 years. Am J Med Genet A 2012; 158A:1326.
12. Descheemaeker MJ, Govers V, Vermeulen P, Fryns JP. Pervasive developmental disorders in Prader-Willi syndrome: the Leuven experience in 59 subjects and controls. Am J Med Genet A 2006; 140:1136**.**
13. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. Pediatrics 1993; 91:398.

✉ Endereço para correspondência
Jessica Aparecida Ribeiro
Rua Bernardo Guimarães, 30/204
88.511-087 – Lages, SC – Brasil
☎ (42) 3277-2068
jessi.rib@hotmail.com

Recebido: 9/9/2015 – Aprovado: 25/3/2016