

A SÍNDROME DE PRADER-WILLI

Artigo de revisão

2020

Charlotte Coelho

Universidade Fernando Pessoa - Faculdade de Ciências Humanas e Sociais (Porto, Portugal)

Email:

charlotte.coelho.psico@gmail.com

RESUMO

A Síndrome de Prader-Willi (SPW) representa uma condição rara de etiologia genética, complexa e multissistémica, por ausência de expressão dos genes localizados na região 15q11.2-q13 do cromossoma 15 de origem paterna. A expressão clínica da SPW agrega uma complexidade de alterações endocrinológicas, morfológicas, motoras, alimentares, comportamentais e cognitivas, com consequências significativas para a qualidade de vida dos sujeitos e das famílias.

Palavras-chave: Prader-Willi, síndrome, genética, obesidade, comportamento, cognitivo.

Copyright © 2020.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



INTRODUÇÃO

A Síndrome de Prader-Willi (SPW) foi descrita pela primeira vez em 1956 por Prader, Labhart e Willi. Esta condição de etiologia genética, complexa e multissistémica, relaciona-se etiologicamente com a ausência de expressão dos genes localizados na região 15q11.2-q13 do cromossoma 15 de origem paterna^{2,5,7}.

A SPW atinge cerca de 1/10-1/30.000 nados-vivos, sendo frequentemente diagnosticada na infância^{5,6,7}.

ETIOLOGIA E DIAGNÓSTICO

A etiologia da SPW relaciona-se com os seguintes mecanismos moleculares subjacentes, por ordem de frequência: *delecção* da região 15q11.2-q13 paterna (ocorre em 65-75% dos casos), *dissomia uniparental* (UDP) materna (20-30% dos casos) e *defeitos de imprinting* (1-3%) (Figura 1.)^{1,6,7}.

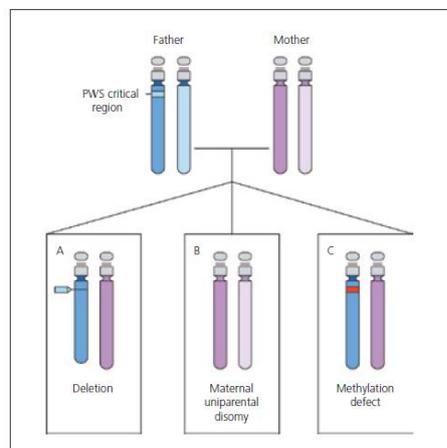


Figura 1. Etiologia da SPW (Wattendorf et al., 2005, p.829)

Face à suspeita de diagnóstico, deve ser ponderada uma análise genética de confirmação de diagnóstico, mediante os seguintes aspetos:².

- *Nascimento, período neonatal, infância*: hipotonia severa e inexplicada, lábio superior fino, olhos amendoados, acromicria, anomalias genitais.

- *Infância*: obesidade, atraso no crescimento, baixa estatura, perturbações da aprendizagem, particularidades de ordem morfológica e histórico clínico marcado por hipotonia.
- *Adolescência e vida adulta*: perturbações do comportamento, alterações de ordem psiquiátrica, obesidade, hiperfagia e impulsividade alimentar, atraso de puberdade ou processo incompleto.

O diagnóstico diferencial deverá considerar o despiste de outras condições envolvendo obesidade de origem genética, tais como a síndrome de Bardet-Biedl, a síndrome de Cohen, as dissomias do cromossomo 14 e a síndrome do X Frágil².

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A SPW é caracterizada por alterações endocrinológicas (deficiência de GH - *growth hormone*, insuficiência adrenal central, hipotireoidismo, hipogonadismo, obesidade), alterações morfológicas, comportamentais e cognitivas, com diversas comorbilidades associadas, entre as quais, alterações do sono, perturbações da aprendizagem, escoliose, constipação, problemas dentários e alterações de coagulação^{2,7}.

No plano endócrino, a análise do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) e da proteína 3 de ligação do fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP-3) revela baixos valores em sujeitos com SPW, apresentando um défice de hormona de crescimento (GH) em 40 a 100% das crianças⁷. O hipogonadismo congénito, aspeto muito comum na SPW, expressa-se normalmente por hipoplasia genital à nascença (hipoplasia do clitóris e pequenos lábios no sexo feminino, micropénis com escroto hipoplásico no sexo masculino), atraso no processo de puberdade e desenvolvimento púbere incompleto e infertilidade (apesar de poder existir casos de puberdade precoce). A raiz deste prisma relaciona-se com uma combinação de disfunção hipotalâmica e gonadal primária e de baixos níveis de hormonas sexuais (testosterona e estradiol)⁷. Entre 80% a 90% dos recém-nascidos do sexo masculino apresentam criptorquia uni ou bilateral¹.

A hipotonia representa uma característica *major* com predomínio axial e universal na SPW. Os bebés apresentam, por norma, mímica facial reduzida, choro reduzido e dificuldades na forma de comunicação não verbal. O tónus da cabeça surge em média por volta dos 6 meses, a postura sentada com 1 ano de idade e a marcha com 2 anos de idade (Figura 2.)².

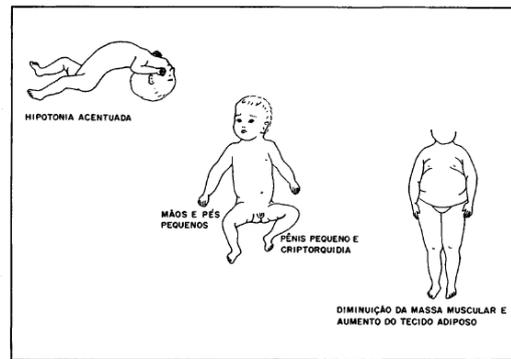


Figura 2. Esquemática das principais alterações da SPW (Koiffman & Gonzalez, 1991, p.2)

A obesidade representa uma das características mais sérias da SPW, constituindo um fator de risco para o desenvolvimento de intolerância à glicose, doenças vasculares e respiratórias, reduzindo a esperança de vida e sendo a principal causa de morbidade e mortalidade na SPW^{1,4}. Entre os 3 e os 10 anos de idade, as crianças com SPW, desenvolvem comportamentos de hiperfagia relacionada com níveis muito elevados de grelina, o que potencia a probabilidade de desenvolvimento de obesidade⁷.

Anatomicamente, crianças com SPW apresentam dismorfias características, incluindo, diâmetro bifrontal estreito, olhos amendoados, base do nariz estreita, lábio superior fino e cantos da boca descaídos (Figura. 3; Tabela 1.). São ainda característicos as mãos e pés pequenos, estrabismo, escoliose e doença displásica da anca⁷.

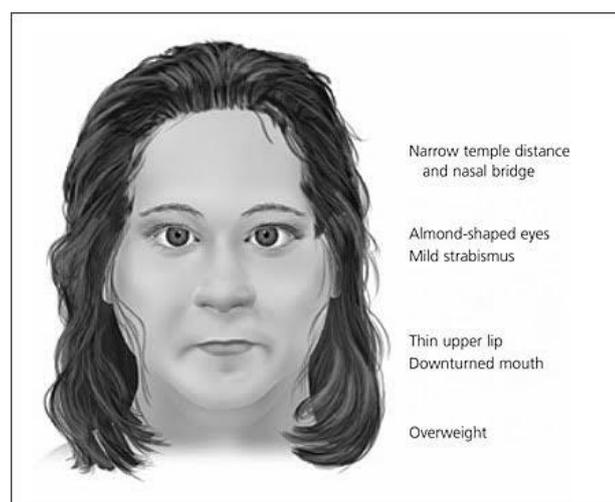


Figura 3. Características faciais associadas à SPW (Wattendorf et al., 2005, p.828)

Tabela 1. Características Clínicas SPW (Wattendorf et al., 2005)

Características Major	Características Minor
Hipotonia central infantil	Diminuição do movimento fetal e letargia
Características faciais típicas (olhos amendoados, diâmetro bifrontal estreito, estrabismo, cantos da boca descaídos, lábio superior fino)	Miopia, estrabismo
Atraso no desenvolvimento	Hipopigmentação
Hipogonadismo	Acromicria
Aumento de peso rápido entre 1 e 6 anos de idade	Baixa estatura
Problemas alimentares	Problemas de sono, apneia do sono
	Dificuldades de articulação
	Problemas de comportamento
	Saliva espessa e viscosa

As alterações do sono são um problema frequentes nos sujeitos com SPW, podendo apresentar sonolência diurna excessiva, apneia obstrutiva do sono e sintomas semelhantes à narcolepsia⁵. Os problemas dentários também muito comuns na SPW, refletem-se geralmente através de uma redução na taxa de fluxo salivar e aumento na quantidade de iões salivares e proteínas. A saliva torna-se mais espessa e adere aos dentes, facilitando a acumulação de que favorecem o surgimento de cáries dentárias e doença periodontal⁵.

Nos lactentes com SPW, as etapas de desenvolvimento - motor e cognitivo apresenta um atraso em relação aos lactentes saudáveis, incluindo a capacidade de se sentar e de andar. No domínio cognitivo, a maioria dos sujeitos com SPW apresenta um quociente intelectual (QI) médio de 60-70, remetendo para um quadro de défice cognitivo. No início da infância, entre 70-90% das crianças com SPW, manifestam características comportamentais de teimosia, birras, comportamentos controladores, manipuladores, compulsivos e fortes dificuldades de adaptação a alterações nas rotinas diárias^{1,7,5}.

Portadores da SPW são propensos a problemas comportamentais mais graves e até 85% apresentam escores clinicamente elevados em questionários de avaliação comportamental. Apresentam índices elevados de sintomas obsessivo-compulsivos, podendo estar relacionados a excesso de acumulação, rituais repetitivos e fala excessiva. O comportamento repetitivo e ritualístico de indivíduos com SPW pode ser diferente do que se observa na Perturbação Obsessivo-Compulsivo (POC), mas apresenta semelhanças com as características da Perturbação do Espectro do Autismo (PEA)⁵.

A complexidade desta condição requer um acompanhamento multidisciplinar ao longo de todo o desenvolvimento. Os objetivos da intervenção devem visar essencialmente²:

- Otimização do desenvolvimento global;
- Promoção da qualidade de vida;
- Prevenção/intervenção na obesidade e nas perturbações alimentares;
- Despiste/intervenção nas comorbilidades;
- Intervenção nas endocrinopatias;
- Prevenção/intervenção nas perturbações do comportamento e psicológicas;
- Promoção da integração social, escolar e profissional.

CONCLUSÃO

A Síndrome de Prader-Willi é uma doença genética rara, representando, todavia, a principal causa genética de obesidade em crianças. O diagnóstico precoce é precioso na prevenção das complicações. A intervenção deverá agregar quatro pilares principais: dieta, exercício, terapia com rhGH e estratégias comportamentais⁵.

REFERÊNCIAS

1. Angulo, M.A., Butler, M.G, Cataletto, M.E. (2015). Prader-Willi Syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *Journal of Endocrinological Investigation*. 38(12):1249-63.
2. Haute Autorité de Santé (2012). Syndrome de Prader-Willi. Protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares. *Collège de la Haute Autorité de Santé*, France.
3. Koiffman, C. & Gonzalez, C. (1991). Síndrome de Prader-Willi. *Apresentando uma síndrome*. 74-76.
4. Kuo, J.Y. Ditchekenian, V., Manna, T.D., Kuperman, H., Damiani, D. & Setian, N. (2007). Síndrome de Prader-Willi: Aspectos Metabólicos Associados ao Tratamento Com Hormônio de Crescimento. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica*. 51/1.
5. Passone, C.B.G., Pasqualucci, P.L., Franco, R.R., Sakura Ito, S., Mattar, L.B.F., Koiffmann, C.P., Sosterc, L.A., Carneiro, J.D.A., Menezes-Filho, H.C. & Damiani, D. (2018). Síndrome de Prader Willi: o que o pediatra geral deve fazer – uma revisão. *Revista Paulista de Pediatria* 36(3):345-352.
6. Piloto, E. (2017). Tratamento da Síndrome de Prader-Willi com Somatropina Recombinante: Uma Revisão da Literatura. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 12(2):206-214.
7. Sousa, J.M.P. (2016). *Síndrome de Prader-Willi*. Tese de Mestrado Integrado em Medicina. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.
8. Wattendorf, D.J. & Muenke, M.D. (2005). Prader-Willi Syndrome. National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland. *American Family Physician*. 73(5) :827-830.