

SÍNDROME DE PRADER-WILLI NOS GÊNEROS FEMININO E MASCULINO: RELATO DE DOIS CASOS.

Gabriela Conde Ferreira Pereira*, Gislaine dos Santos Pereira*,
Mariana Cumagai da Mata*, Marilene Bargas Rodrigues Alves**,
Carolina R. Lincoln-de-Carvalho***

** Acadêmicas da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Santa Cecília (UNISANTA), ** Professora orientadora, ***Msc. Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP, estagiária docente do curso de Ciências Biológicas da Universidade Santa Cecília, São Paulo (coorientadora).*

RESUMO. A síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma desordem genética resultada da perda de expressão de genes imprintados na região cromossômica 15q11q13, de origem paterna. Os três mecanismos genéticos mais frequentes responsáveis por essa síndrome são deleção da região 15q11q13, dissomia uniparental e mutações no centro de *imprinting* (CI). Com uma ocorrência de 1/10000 a 1/15000 indivíduos, suas principais características clínicas são hipotonia muscular (nos primeiros anos de vida), obesidade, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, hiperfagia, compulsão alimentar devido à disfunção hipotalâmica, dismorfismos faciais e hipogonadismo. Outra síndrome também caracterizada pela deleção do cromossomo 15 de origem materna, e por isso considerada desordem irmã da síndrome de PW, é a Síndrome de Angelman (SA), identificada por microcefalia, hiperatividade, atraso no desenvolvimento neuromotor, ausência de fala, distúrbios no sono, convulsões, movimentos estereotipados e sorriso não motivado. Ambas as síndromes podem ser diagnosticadas clinicamente e por métodos citogenéticos e moleculares e quanto mais precocemente identificadas, maiores são as possibilidades de aumentar a qualidade de vida desses pacientes, por meio de um prognóstico específico e um tratamento diferencial quanto aos distúrbios dessas síndromes. Assim, o objetivo do presente estudo foi o relato de caso de dois pacientes com diagnóstico clínico da síndrome de Prader-Willi, atendidos na clínica de pacientes especiais, no serviço de Odontologia da Universidade Santa Cecília (Unisant), em Santos/SP. Por meio de observação comportamental dos pacientes, revisão de literatura sobre as características principais, etiologia do distúrbio e algumas considerações de interesse, ratificamos a importância do diagnóstico precoce da SPW, na medida em que oferece aos pais a possibilidade de administrar dieta apropriada e estimular hábitos alimentares e de atividade física adequados, a fim de melhorar a qualidade de vida desses pacientes principalmente

quanto à obesidade, diabetes, hipertensão e problemas respiratórios que são as principais causas da morte precoce relacionadas a esse distúrbio. Dessa forma, é fundamental o conhecimento e a interação entre áreas específicas do conhecimento, neste caso, principalmente: genética, neurologia, fisioterapia, educação física, odontologia, nutrição, pedagogia e psicologia; a fim de abordar o indivíduo, a patologia e o tratamento de forma mais abrangente possível.

Palavras-chave. Síndrome de Prader-Willi (SPW); Obesidade; Hiperfagia.

Introdução

Descrita pela primeira vez em 1956 pelos médicos suíços A. Prader, H. Willi e A. Labhart, a Síndrome de Prader-Willi (SPW) (MIM 176270) é considerada uma doença neurogenética complexa caracterizada por hipotonia neonatal, atraso de desenvolvimento psicomotor (RDNPM), baixa estatura, hipogonadismo hipogonadotrófico, hiperfagia, obesidade mórbida e sinais crânio faciais dismórficos característicos, como olhos amendoados e boca triangular.

Da mesma maneira que para síndrome de Angelman (SA), essa caracterizada por RDNPM, atraso ou até mesmo ausência de fala, ataxia de marcha, microcefalia pós-natal, crises convulsivas, risos imotivados frequentes (1;2), os mecanismos genéticos responsáveis pela SPW envolvem a região 15q11q13 (diferindo quanto à origem parental materna ou paterna). A causa mais frequente dessa síndrome é a deleção q11-13, perfazendo uma frequência de 70-75% dos casos, presumidamente ocasionada devido a um *crossing over* desigual durante a meiose entre as sequências repetidas proximais e distais a essa região (3;4).

De 20-25% apresentam dissomia uniparental (DUP), caracterizada como a presença de uma linhagem celular dissômica, contendo dois cromossomos, inteiros ou parte deles, da mesma espécie herdados de um único genitor, nesse caso de origem materna, ao invés de um ser herdado materna e outro paternalmente, como em situações normais (3).

Dentre as doenças humanas, foi a primeira a ser reconhecida como consequência de *imprinting* genômico, fenômeno pelo qual um gene tem expressão diferencial em função de sua origem parental, relacionando-o com alterações na região cromossômica 15q11-q13 (5). Essa causa perfaz cerca de 1-5% dos casos da SPW.

O diagnóstico para ambas as síndromes é predominantemente clínico e pode ser detectada por meio de testes citogenéticos e moleculares. Segundo Mascari (1992) (6), as deleções na região 15q11-13 são possíveis de serem descritas através do desenvolvimento das técnicas de alta resolução citogenética, hibridação fluorescente *in situ* (FISH) e marcadores moleculares. No entanto, na maioria dos casos, a SPW só é detectada após o aparecimento da obesidade mais ou menos aos dois anos de idade. A obesidade é a principal causa da morbidade e mortalidade entre pacientes com SPW, por isso é considerada como doença de obesidade genética (7;8).

Suas características clínicas dividem-se em dois períodos distintos. O primeiro, que vai do nascimento até os dois anos de idade, é representado basicamente por grave hipotonia muscular. Já no segundo período o portador apresenta obesidade e RDNPM com problemas relacionados à conduta que se intensificam com a idade. Também podem apresentar hiperfagia, compulsão alimentar devido à disfunção hipotalâmica, dismorfismo facial, hipogonadismo, hipopigmentação, face ou diâmetro bifrontal estreito, dolicefalia, fendas palpebrais

amendoadas e voltadas para cima, boca pequena com lábio superior fino e laterais voltadas para baixo, mãos e pés pequenos (9).

Os distúrbios comportamentais merecem atenção especial na SPW. Tratam-se de crises de raiva e violência, comportamentos de teimosia e/ou do tipo obsessivo-compulsivo, rigidez, manipulação, oposicionismo. É comum a prática de furtos e mentiras que ocorrem geralmente em função do controle alimentar que se tenta estabelecer na base de dietas (1).

Segundo Borelina (2004) (10), a incidência da doença é de um caso a cada 10 000-15 000 nascimentos, e a prevalência é de 60:1.000.000 de indivíduos.

De acordo com Mesquita (2007) (1), o comportamento familiar é de extrema importância para a pessoa com SPW. Comportamentos familiares podem manter e reforçar condutas inadequadas do tipo alimentar que o indivíduo com SPW apresenta. Os próprios familiares, seja por desinformação ou por sentimentos de culpa, podem agir favoravelmente nas manifestações de hiperfagia, reforçando esses comportamentos.

Visando melhorar a qualidade de vida dos portadores da SPW, faz-se necessário o acompanhamento multidisciplinar desses pacientes, desde o geneticista, que a partir da amamnese identificará o distúrbio, até profissionais médicos, como exemplo o nutricionista e dentista, que proporcionarão o tratamento adequado para cada distúrbio característico da síndrome.

Assim, o objetivo do presente estudo foi a revisão de literatura para essa síndrome e juntamente à observação comportamental dos pacientes, fazer o relato de dois casos da SPW atendidos na Universidade Santa Cecília (Santos/SP).

Relato de Caso

P.H.S., gênero masculino, 15 anos, 84Kg, 1,43m e G.G.F.R., gênero feminino, 6 anos, 62Kg, 1,21m, ambos residentes da cidade de Santos, fazem acompanhamento odontológico na Clínica de pacientes especiais do curso de Odontologia da Faculdade Santa Cecília (Santos/SP). Foram utilizados resultados dos exames genéticos de hibridação *in situ* por fluorescência (FISH) e cariótipo com banda G, mapeamento de retina, eletroencefalograma, polissonografia e desintometria óssea desses pacientes, além de informações obtidas com os familiares através de um roteiro de entrevista para a elaboração dos relatos de caso.

Discussão

Em virtude de se tratar de uma síndrome pouco conhecida, a proposta desse trabalho foi apresentar dois relatos de caso, ressaltando a importância do diagnóstico precoce na SPW. Essa síndrome, assim como todas as outras, não possui cura, entretanto com acompanhamento médico e tratamentos adequados, a expectativa e condição de vida dos pacientes se elevam, melhorando a qualidade de vida dessas famílias.

Dentre os casos, cerca de 70% dos pacientes têm a deleção de 15q11-13, 20-25% têm dissomia uniparental (os dois cromossomos 15 são de origem materna, e ausência de origem paterna), cerca de 1-5% têm mutações no elemento de controle de *imprinting* (11). Os dois pacientes analisados estão incluídos na porcentagem de pacientes que têm deleção de 15q11-13.

No período neonatal, a hipotonia é a característica clínica mais importante. Quando grave, pode causar asfixia, letargia, choro fraco e hiporreflexia. É um aspecto tão significativo que pode ser levantada como um critério para investigação laboratorial específica, mesmo não havendo aparecimento de outros sinais (12). Ainda neste período, a criança apresenta sucção fraca, necessitando de

procedimentos especiais para se alimentar; assim como alterações genitais como criptorquidismo, micropênis e bolsa escrotal hipoplásica, em se tratando de sexo masculino. No sexo feminino pode ser encontrada hipoplasia de lábios (9). Uma característica presente na SPW, que não se revela no primeiro ano de vida, é o tamanho das mãos e pés, geralmente pequenos (13).

É comum relatar nessas pessoas comportamentos obsessivo-compulsivos, crises de raiva e violência, tendência à rigidez, manipulação e possessão, extrema argumentação, oposicionismo, podendo inclusive emitir frequentemente comportamentos de mentir e furto (14).

Quando comparados com os pacientes deste estudo, P.H.S. apresentou hipotonia muscular e baixo peso ao nascer e a partir dos três anos (idade que começou a andar) passou a ganhar peso acarretando problemas de obesidade. Aos sete anos surgiram os primeiros comportamentos agressivos. P.H.S. apresenta pés e mãos pequenos, hipopigmentação da pele, olhos e cabelo, não apresenta estrabismo, poucas crises de apnéia do sono e comportamentos de manipulação para obter alimento. O cálculo do IMC resultou $41,07\text{Kg/m}^2$ o que é considerado Obesidade Classe III. Este valor é considerado um risco altíssimo para várias doenças, incluindo o diabetes, a hipertensão arterial, o infarto do miocárdio e diversos tipos de câncer.

G.G.F.R. apresenta mãos e pés pequenos, hipopigmentação da pele, olhos e cabelo, estrabismo, alto grau de apnéia do sono, comportamentos agressivos e manipulação para obter alimento. O cálculo do IMC resultou $42,3\text{Kg/m}^2$, que é considerado Obesidade Classe III.

Conclusão

O impacto de qualquer distúrbio, em qualquer criança ao nascer, abala o grupo familiar, pois poucas famílias têm condições psicológicas e/ou financeiras de sustentar esse desafio do novo membro da família.

Comportamentos familiares podem manter e reforçar condutas inadequadas do tipo alimentar, que o indivíduo com SPW apresenta, seja por desinformação ou por sentimentos de culpa, podem agir favoravelmente nas manifestações de hiperfagia, reforçando esses comportamentos.

O diagnóstico precoce da SPW e o aconselhamento genético podem ser de fundamental importância, pois os pais terão a oportunidade de administrar dietas apropriadas e estimular hábitos de alimentação e atividade física adequados, a fim de diminuir a obesidade e problemas de saúde, favorecendo assim uma maior expectativa de vida e melhor bem-estar da criança.

Referências Bibliográficas

MESQUITA, MLG. Perfil Comportamental e Cognitivo de Crianças com a Síndrome de Prader-Willi. Dissertação (Mestrado em Psicologia) - Universidade Presbiteriana Mackenzie, MACKENZIE, Brasil, 2007

BUITING, K; GroB, S; Lich, C; Gillessen-Kaesbach, G; Horsthemk, B. Epimutations in Prader-Willi and Angelman Syndromes: A Molecular Study of 136 patients with Imprinting Defect. *Am. J Hum. Genet.* 72:571-577, 2003

NUSSBAUM, RL; Micinnes, RR; Willard, HF. Thompson & Thompson Genética Médica. 6ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

BITTEL, DC; Butler, MG. Prader-Willi syndrome: clinical genetics, cytogenetics and molecular biology. *Expert Rev Mol Med*, Jul 25;7(14):1-20, 2005.

KNOLL, JHM; Nicholls, RD; Magenis, RE; Graham Jr, JM; Lalander, M; Latt, SA. Angelman and Prader-Willi syndromes share a common chromosome 15 deletion but differ in parental origin of the deletion. *Am J Med Genet*, v. 32:285-290, 1989.

MASCARI MJ, Gottlieb W, Rogan PK, Butler MG, Waller DA, Armour JA, Jeffreys AJ, Ladda RL, Nicholls RD. The frequency of uniparental disomy in Prader-Willi syndrome. Implications for molecular diagnosis. *N Engl J Med*. 1992 Jun 11;326 (24):1599-1607

MUTCH, DM; Clément, K. Unraveling the Genetics of Human Obesity; *Plos Genetics*, December 2006, v. 2 Issue 12 | e220

CARVALHO, DF; Cercato, C.; Almeida, MQ.; Mancini, MC.; Halpern, A. Abordagem Terapêutica da Obesidade na Síndrome de Prader-Willi. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2007; 51/6

HALL, BD; Smith, DW. Prader-Willi syndrome: a resume of 32 cases including an instance of affected first cousins, one of whom is of normal stature and intelligence. *J Pediatr*, v. 81:286-293, 1972.

BORELINA, FM; Engel, N; Esperante, S; Ferreiro, V; Ferrer, M; Torrado, M; Goldschmidt, E; Francipane, L; Szijan, I. Combined Cytogenetic and Molecular: Analyses for the Diagnosis of Prader-Willi/Angelman Syndromes. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2004.

FONSECA, NM; Fernandes, LM; Doca, FH. Anestesia em Paciente com Síndrome de Prader-Labhart-Willi: Relato de Caso. *Rev Bras Anesthesiol* 50: 2: 122-24, 2000.

MILLER, SP; Riley, P; Shevell, MI. The neonatal presentation of Prader-Willi syndrome revisited. *J Pediatr*, v. 134:226-228, 1999.

CHITAYAT, D; Davis, E.B; McGillivray, B.C; Hayden, M.R; Hall, J.G. Perinatal and first year follow-up of patients with Prader-Willi syndrome: normal size of hands and feet. *Clinical Genetics* 35: 161-166, 1989.

HOLM, VA; Cassidy, SB; Butler, MG; Hanchett, JM; Greenswag, LR; Whitman, BY; Greenberg, F. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*, v. 91:398-402, 1993.