

SÍNDROME DE PRADER-WILLI
PRADER-WILLI SYNDROME

Luiz Agenor Poletto Gazzi¹, Lucas Tadeu Moura², Daniel Fernando Pellegrino Santos³, Fábio Camilo Pellegrino Santos⁴, Miguel Martins Estaregui⁵, Marta Wey Vieira⁶, Sérgio Santos⁶

RESUMO

A síndrome de Prader-Willi (SPW) é um distúrbio decorrente a um defeito, silenciamento ou deleção de uma região crítica de um cromossomo paterno nos *loci* 15q11-13 e é caracterizada pela busca freqüente por comida, hiperfagia e obesidade a partir da meia infância. Neste artigo, os autores descrevem o caso de um adolescente portador da síndrome internado para tratamento da obesidade em *Spa* médico e oferecem ao final uma breve revisão dos pontos fundamentais da síndrome, seu diagnóstico e as últimas atualizações em seu manejo terapêutico.

Descritores: obesidade, obesidade mórbida, síndrome de Prader-Willi.

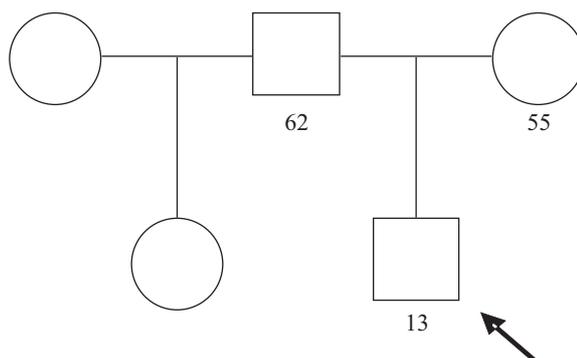
ABSTRACT

The Prader-Willi syndrome (PWS) occurs due to a defect, silencing or deletion of critical strain on the patern cromossome in *loci* 15q11-12 and is clinically presented by food hunting, hyperfagia and morbidity obesity during childhood. This article reports a clinical case of an adolescent with PWS admitted on a medical *Spa* for obesity treatment and offers a brief review for the key points of syndrome, its diagnosis and last updates on the clinical support.

Key-words: obesity, morbid obesity, Prader-Willi syndrome.

APRESENTAÇÃO DO CASO

J.P.F.M.M., paciente do sexo masculino, 13 anos, brasileiro, natural e procedente de Sorocaba, vem em 18/10/2006, acompanhado da mãe, com quadro de obesidade desde oito meses de idade. Segundo ela, desde o primeiro mês de vida a criança tinha “dificuldade para mamar” e chorava como o “miado de um gato” quando estava com fome. Chegou a ser internado por um mês, sem melhora do quadro. Com oito meses já se encontrava acima do peso, permanecendo assim durante toda infância, quando comia grandes quantidades de comida para a idade e sempre pedia mais. A mãe relata que em diversas consultas com diferentes pediatras sempre teve orientação nutricional e houve suspeita de hipotireoidismo congênito não comprovado laboratorialmente. No interrogatório sobre os diferentes aparelhos, apresentava queilite angular, dispnéia, astenia e prurido generalizado. A família é constituída conforme o heredograma abaixo:



LEGENDA DO HEREDOGRAMA

Mãe - 55 anos, professora, sem doenças, tabagista, etilista social.

Pai - 62 anos, motorista de táxi, sem doenças, alcoólatra.

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 10, n. 2, p. 20 - 23, 2008

1 - Acadêmico do curso de Medicina - CCMB/PUC-SP

2 - Residente em Clínica Médica - CCMB/PUC-SP

3 - Médico do Hospital do Coração - São Paulo

4 - Residente em Marcapasso - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

5 - Médico do Spa Med - Sorocaba

6 - Professor (a) do Depto. de Medicina - CCMB/PUC-SP

Recebido em 26/10/2007. Aceito para publicação em 25/1/2008.

Contato: luizgazzi@hotmail.com

Dois abortos espontâneos com menos de dois meses de gestação, antes do nascimento do paciente.

Não havia nenhum antecedente mórbido familiar digno de nota. A mãe relatou que durante o pré-natal apresentou arritmias (sic), negando outras intercorrências, o uso de álcool, cigarros ou drogas (lícitas ou ilícitas) durante a gestação. Contou ter apresentado episódio depressivo ao final do sétimo mês, tendo sido tratada com medicamentos fitoterápicos.

Nascido de parto normal, teve alta após o quarto dia de vida. Segundo a mãe, “miava baixinho” o tempo todo, pois não “conseguia chorar”. Foi internado após três semanas de vida, pois estava desidratado e com baixo ganho de peso devido às dificuldades na sucção e deglutição, alimentando-se na ocasião com leite materno oferecido no copo. Ao cabo de um mês de vida, o aleitamento materno foi suspenso, pois a mãe referiu que o “leite secou”, sendo insuficiente para as mamadas diárias.

Do segundo ao quinto mês teve sua alimentação baseada em fórmulas para lactentes (NAN®), quando então foram introduzidas as primeiras refeições, inicialmente com frutas e, em seguida, sopas e caldos. Aceitava bem todo tipo de alimento, não fazendo restrições ou exigências. A mãe não dispunha mais da curva de crescimento dos primeiros anos de vida.

Segundo relato da mãe, a criança firmou o pescoço com quase oito meses, sentou-se sem apoio aos 14 meses, não engatinhou e veio a andar com aproximadamente 2 anos e 6 meses. Em consulta com o pediatra, foi-lhe explicado que “a criança não andava porque era muito pesada”. Falou a partir de 1 ano e 8 meses, conseguiu controle pleno do esfíncter vesical aos 3 anos e 6 meses e do anal aos 4 anos.

Apresentava temperamento agressivo, bastante indisciplinado e reagia com violência às tentativas de impedi-lo de comer. Manipulador, com frequência fazia chantagens para conseguir o que deseja; por vezes, chegava a agredir a mãe com mordidas e atos bruscos. Chegava a mentir, dizendo para desconhecidos que não era alimentado em sua casa. Utilizava-se de vocabulário chulo para agredir aqueles que não satisfaziam seus desejos, principalmente os alimentares.

Tinha por hábito escarificar a pele, produzindo feridas que ele próprio não deixava cicatrizar. Também se beliscava com frequência, chegando a se machucar. Tal hábito intensificava-se quando contrariado em suas vontades. Também costumava virar os olhos para cima e para o lado, juntamente com a cabeça. Hábitos intestinais e urinários sem alterações.

Apresentou carteira de vacinação atualizada para a idade.

Ao exame estava em bom estado geral, corado, hidratado, acianótico, anictérico e afebril.

Peso: 146,4 kg, altura: 1,48m, IMC: 63,84 kg/m² (superior ao p95 para idade).

Sem gânglios palpáveis, edema em membros inferiores (3+/4+) e com extrema dificuldade de locomoção devido ao seu peso, necessitando de ajuda para se levantar.

Aparelho respiratório: murmúrio vesicular presente, bilateralmente, sem ruídos adventícios. Frequência respiratória de 28ipm. Oximetria de pulso: satO₂ = 80%.

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

Abdômen endurecido à palpação, sem condições de exploração profunda devido ao tecido celular subcutâneo

abundante. Apresentava ruídos hidroaéreos normais.

Pulsos periféricos presentes, cheios. Pés e pernas levemente eritematosos, edemaciados (3+/4+), com intensa dor à palpação.

Axilas e virilhas com placas eritematosas, descamativas.

Hipóteses diagnósticas da admissão: (1) TVP/TEP, (2) erisipela, (3) dermatomicose, (4) hipotireoidismo, (5) síndrome de Prader-Willi.

Foram solicitados na admissão: T4 livre = 1,69ng/dL (0,93-1,70); TSH = 2,32μU/mL (0,53-4,7); T3 = 1,31ng/mL (0,50-2,10); testosterona = 42,70ng/dL (9,10-572); cortisol = 18,37μg/100mL; LH = 0,10mU/mL (<1,7); FHS = 0,2mU/mL (<2); prolactina = 11,50ng/mL (4,04-15,2); SDHEA = 132μg/dL (24,4-247).

Hemograma com hemoglobina 12,2g%, hematócrito 42%, leucócitos 15.200/mm³ (neutrófilos 77%, bastonetes 14%, segmentados 63%, eosinófilos 3%, linfócitos típicos 16%), plaquetas 419.000/mm³. Glicemia de jejum 61mg/dL, colesterol total 154mg/dL, LDL 114 mg/dL, HDL 26,69 mg/dL, triglicérides 66 mg/dL, ácido úrico 6,8 mg/dL, creatinina 0,6 mg/dL, potássio 4,8 mEq/dL, cálcio 10,19 mg/dL.

Protoparasitológico negativo (1ª amostra).

D-Dímero 4g/mL (até 0,5).

EVOLUÇÃO

Paciente evoluiu bem durante seu período de internação em *Spa*, tendo sido prescrito dieta de 900 Kcal com suplementação láctea e onde teve acompanhamento multiprofissional.

Foi inicialmente medicado com antibioticoterapia, anticoagulante e instituídas demais medidas de suporte para seu quadro clínico na ocasião. Houve remissão do quadro de dor e edema de membros inferiores após duas semanas de início do tratamento.

Avaliado pela equipe de psiquiatria, foi medicado com fluoxetina 40mg/dia para controle do quadro de ansiedade e posteriormente, periciazina 4%, cinco gotas à noite.

Foram diversos os momentos de conflito com seus cuidadores (inclusive familiares), devido ao seu comportamento agressivo e atos intempestivos, alternados com momentos de profunda depressão, choros e sentimentos persecutórios.

Solicitada investigação genética para síndrome de Prader-Willi, que comprovou ser o paciente portador por dissomia uniparental materna através dos estudos do segmento cromossômico 15q11-q13.

Após três semanas de internação, com estímulo da equipe de fisioterapia, iniciou rotina de exercícios, pois conseguiu voltar a caminhar sem auxílio.

Recebeu alta no dia 6/12/2006 (49 dias de internação) com 122,8 kg (perda ponderal de 16% do peso de entrada; IMC de 56,07) e orientação dietética e médica. Três meses após alta do *Spa* veio a falecer com quadro de tromboembolismo pulmonar.

DISCUSSÃO

A síndrome de Prader-Willi (SPW) é caracterizada clinicamente ao nascimento por uma hipotonia muscular, diminuição do reflexo da sucção - que pode levar a dificuldades com a introdução da alimentação e dificuldade

de crescimento no primeiro ano de vida - e também um choro diminuído ou ausente acompanhado de sonolência constante. Mãos e pés pequenos, olhos em formato amendoado, diâmetro bitemporal encurtado e lábio superior adelgado com ponte nasal também são característicos, podendo ou não ser acompanhados de estrabismo leve.^{1,2}

Distúrbios hipotalâmicos estão na base das características fenotípicas apresentadas pelos portadores da síndrome, como baixa estatura e hipogonadismo. O retardo mental leve a moderado (QI 50 - 70), busca freqüente por comida, hiperfagia e obesidade são mais evidentes a partir da meia infância. Há predileção por alimentos ricos em carboidratos. A criança raramente adquire independência para atividades comuns ou habilidade em trabalhos habituais.³

Uma salivação escassa leva ao aparecimento de inúmeras

cáries. Uma voz anasalada é característica e a desregulação da temperatura pelo hipotálamo freqüentemente leva a uma marcada hipotermia. É freqüente os pacientes apresentarem um grande limiar para dor, o que leva a inúmeros machucados durante a infância. Também é freqüente os pacientes apresentarem um comportamento redundante de beliscar a própria pele e região anal, uma forma frustra de tricotilomania.³ Na adolescência observam-se problemas comportamentais e um hipogonadismo hipotalâmico leva ao não desenvolvimento sexual secundário, infertilidade e redução da densidade mineral óssea. A obesidade mórbida pode levar a um quadro de apnéia do sono e cor pulmonale, além do desenvolvimento de escoliose.²

Os critérios diagnósticos para a SPW estão descritos na tabela 1.

Tabela 1

CRITÉRIOS MAIORES	CRITÉRIOS MENORES
Características da expressão facial	Movimento fetal diminuído e letargia infantil
Retardo no desenvolvimento	Esotropia, miopia
Problemas para alimentação/crescimento no primeiro ano de vida	Hipopigmentação
Hipogonadismo	Mãos pequenas com borda ulnar curta
Hipotonia infantil central	Baixa estatura
Rápido ganho de peso entre um e seis anos de idade	Beliscamento constante da pele
	Distúrbios do sono/apnéia do sono
	Pequenos pés e mãos
	Dificuldade de articulação das palavras
	Saliva espessa
	Problemas comportamentais

Computar 1 ponto para cada critério maior e 0,5 para cada critério menor. O diagnóstico deve ser suspeitado em crianças menores de três anos com um total de 5 pontos e em crianças maiores de três anos com, pelo menos, 8 pontos, sendo 5 ou mais de critérios maiores. Critérios de suporte (sem pontuação) incluem: baixo limiar para dor, dificuldade para vomitar, problemas no controle da temperatura, escoliose, cifose, adrenaquia precoce, osteoporose, habilidade para jogos de encaixar e estudos neuromusculares normais.

Fonte: Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. Pediatrics. 1993; 91(2):398-402.)

GENÉTICA

A SPW ocorre em 1 a cada 15.000 nascimentos e é conseqüente de um defeito, silenciamento ou deleção de uma região crítica do cromossomo paterno 15q11-13. Esses genes são imprintados e silenciados no cromossomo materno. Em 75% dos casos ocorre uma deleção paterna de 15q11-q13. Cerca de 22% dos casos ocorrem em decorrência do portador ter seus dois pares de gene dessa região cromossômica oriundos da mãe (dissomia uniparental materna), situação mais comum em mães mais velhas. Erros de imprint ocorrem em cerca de 3% dos casos devido a uma deleção herdada ou esporádica no centro de imprint.

Translocações cromossômicas paternas ocorrem

em menos de 1% dos casos. A expressão de genes paternos provou-se importante no desenvolvimento hipotalâmico, explicando alguns dos achados característicos da SPW.³

Combinando a imunofluorescência com hibridização *in situ* - que detecta a deleção - com a reação em cadeia da polimerase (PCR) - que detecta a dissomia - é possível diagnosticar perto de 99% dos casos. Uma análise definitiva para diagnóstico da SPW é a análise da metilação do DNA, que detecta o modelo de metilação no cromossomo 15 com uma sensibilidade e especificidade que chega perto de 100%. Quando a metilação ocorre somente no cromossomo materno, o diagnóstico está confirmado; já se ocorre um mesmo padrão de herança da metilação em ambos os cromossomos, a SPW pode ser descartada.⁴

MANEJO CLÍNICO

Os pais de pacientes portadores da SPW geralmente apresentam mais problemas conjugais e de relacionamento familiar que aqueles portadores de filhos com algum tipo de retardo mental.

Sem o manejo dietético adequado, o paciente pode desenvolver comorbidades relacionadas à obesidade, como doenças cardiopulmonares, diabetes tipo 2, tromboflebite, edema recorrente de membros inferiores e mortalidade em idade inferior a 35 anos.³

O tratamento farmacológico para hiperfagia, até o momento, não demonstrou resultados satisfatórios. Anfetaminas e opiáceos bem como as neuropeptidases intestinais se mostraram ineficazes; os bloqueadores seletivos da recaptção da serotonina, apesar de mostrarem algum resultado na redução da ingesta alimentar, tiveram sua eficácia limitada pela sonolência constante. Medicamentos como inibidor de lipase (Orlistat®) e termorreguladores como as tiazolidonedionas não foram testados em pacientes com a síndrome. A gastroplastia e vagotomia não conseguiram diminuir a ingesta de alimentos e reduzir, assim, o peso dos pacientes.²

Até o momento, o tratamento requer a instituição de uma dieta rigorosamente supervisionada de baixa caloria, com exercícios monitorados e aconselhamento psicológico para o paciente, seus pais e cuidadores.^{1,2,3}

A composição corporal do portador da SPW lembra aquela dos pacientes com deficiência de GH, ocorrendo predomínio de massa gorda sobre o de massa magra. O uso de hormônio recombinante em estudos clínicos demonstrou melhora no metabolismo dos lipídios, crescimento linear, coordenação e força muscular. Dados preliminares de ensaios

também se mostraram promissores.⁵

Casos extremos necessitam que a comida seja mantida à distância, trancada em armários com chaves. Os exercícios têm melhores resultados quando iniciados antes que sobrevenha a obesidade mórbida, quando tem alguma valia, mas acabam prejudicados pela sonolência constante e o comportamento arredo dos pacientes. A correção da apnéia do sono, hipoventilação noturna e cor pulmonale incipiente podem ser de alguma valia para a melhora no quadro de atividades físicas e hiperfagia dos pacientes.²

As obsessões são constantes em pacientes e comprometem muito seu tratamento. Na maioria das vezes, são sobre comida (o paciente passa horas falando sobre algum tipo de alimento de sua preferência), sobre pessoas de seu convívio próprio ou injustiças que identifica em seu cotidiano. A fluoxetina tem um papel importante no tratamento desses sintomas; antipsicóticos devem ser utilizados com precaução devido à natureza desse comportamento e à possibilidade de efeitos extrapiramidais.^{1,3,4}

REFERÊNCIAS

1. Wattendorf DJ, Muenke M. Prader-Willi syndrome. *Am Fam Physician*. 2005; 72:827-30.
2. Couper RTL, Couper JJ. Prader-Willi syndrome. *Lancet*. 2000; 356:673-5.
3. Goldstone AP. Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment. *Trends Endocrinol Metab*. 2004; 15(1):12-20.
4. Nativio DG. The genetics, diagnosis, and management of Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Health Care*. 2002; 16:298-303.
5. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:1581-5.