

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES –  
UNIPTAN**

**CURSO DE MEDICINA**

**DÉBORA SILVA COUTINHO  
KAREN WYNNIE RAINHA BRAZ**

**A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE NA SÍNDROME DE  
PRADER WILLI**

**SÃO JOÃO DEL REI, JUNHO DE 2020**

**DÉBORA SILVA COUTINHO  
KAREN WYNNIE RAINHA BRAZ**

**A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE NA SÍNDROME DE  
PRADER WILLI**

Trabalho de Conclusão do Curso,  
apresentado para obtenção do grau de  
médico no Curso de Medicina do Centro  
Universitário Presidente Tancredo de  
Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientador: Prof. Fabrizia Reis Pinto Brandão

**SÃO JOÃO DEL REI, JUNHO DE 2020**

**DÉBORA SILVA COUTINHO  
KAREN WYNNIE RAINHA BRAZ**

**A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE NA SÍNDROME DE  
PRADER WILLI**

Trabalho de Conclusão de Curso  
aprovado pela Banca Examinadora para  
obtenção do Grau de médico, no Curso  
de Medicina do Centro Universitário  
Presidente Tancredo de Almeida Neves,  
UNIPTAN.

São João Del Rei, xx de ..... de 2020.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Fulano de Tal - Titulação - (Instituição) – Orientador

---

Prof. Fulano de Tal - Titulação - (Instituição)

---

Prof. Fulano de Tal - Titulação - (Instituição)

## RESUMO

**Introdução:** A Síndrome de Prader Willi (SPW) é um exemplo de doença rara. É caracterizada por anormalidades endócrinas, físicas, comportamentais e dificuldades intelectuais, sendo a principal causa genética de obesidade. Devido a sintomatologia, cursa com muitos diagnósticos diferenciais, entre eles o hipotireoidismo congênito e hiperplasia de adrenal congênita. Dessa forma, o diagnóstico precoce é imprescindível, e pode ser feito a partir da suspeita clínica e confirmado com um teste genético. **Metodologia:** Foi realizada revisão bibliográfica na plataforma de busca PubMed, utilizando a estratégia de busca com os descritores: “Prader- Willi Syndrome”, “(Prader – Willi Syndrome) AND early diagnosis”, “(Prader- Willi Syndrome) AND diagnosis AND treatment” para correlacionar o benefício do diagnóstico precoce na evolução desses pacientes. **Resultados:** A partir dos critérios de inclusão e exclusão, foram encontrados 505 artigos com o “Prader- Willi Syndrome”, 41 artigos com “(Prader – Willi Syndrome) AND early diagnosis”, e 149 artigos “(Prader- Willi Syndrome) AND diagnosis AND treatment”. E foram selecionados cuidadosamente 5 artigos para compor esta revisão, os quais mostraram a partir dos sintomas gerados pela síndrome, a importância de se realizar o diagnóstico precoce. **Discussão:** Foi discutido a partir dos autores selecionados que o diagnóstico precoce pode ser realizado, se a sintomatologia for reconhecida e o médico assistente tiver conhecimento sobre o melhor teste genético a ser feito. Isso deve ser proposto a fim, de se iniciar o tratamento precocemente e evitar as possíveis complicações. **Conclusão:** Dessa forma, é nítido a importância do diagnóstico precoce da SPW, e nesse estudo reforçamos sua relevância como uma das doenças de triagem neonatal

**Palavras-chave:** Diagnóstico precoce, Síndrome de Prader Willi, obesidade

## ABSTRACT

**Introduction:** Prader Willi Syndrome (SPW) is an example of a rare disease. It is characterized by endocrine, physical, behavioral and intellectual difficulties, being the main genetic cause of obesity. Due to symptomatology, it has many differential diagnoses, including congenital hypothyroidism and congenital adrenal hyperplasia. Thus, early diagnosis is essential, and it can be done based on clinical suspicion and confirmed with a genetic test. **Methodology:** A bibliographic review was carried out on the PubMed search platform, using the search strategy with the descriptors: “Prader-Willi Syndrome”, “(Prader - Willi Syndrome) AND early diagnosis”, “(Prader- Willi Syndrome) AND diagnosis AND treatment” to correlate the benefit of early diagnosis in the evolution of these patients. **Results:** From the inclusion and exclusion criteria, 505 articles were found with the “Prader-Willi Syndrome”, 41 articles with “(Prader - Willi Syndrome) AND early diagnosis”, and 149 articles “(Prader- Willi Syndrome) AND diagnosis AND treatment”. And 5 articles were carefully selected to compose this review, which showed from the symptoms generated by the syndrome, the importance of making an early diagnosis. **Discussion:** It was discussed from the selected authors that early diagnosis can be performed, if the symptoms are recognized and the attending physician has knowledge about the best genetic test to be performed. This should be proposed in order to start treatment early and avoid possible complications. **Conclusion:** The importance of early diagnosis of SPW is clear, and in this study we reinforce its relevance as one of the neonatal screening diseases.

**Keywords:** Early diagnosis. Prader Willi syndrome. Obesity.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>13</b>
1.1 Objetivo Geral .....	13
1.2 Objetivos Específicos .....	13
<b>4 METODOLOGIA.....</b>	<b>14</b>
<b>5 RESULTADO .....</b>	<b>14</b>
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>20</b>
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>23</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>24</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Prader Willi (SPW) é um exemplo de doença rara e possui taxa de incidência de aproximadamente 1: 25.000 casos, e prevalência no Reino Unido de cerca de 1: 50.000.<sup>1,2</sup> No Brasil, esses dados não são bem conhecidos. Esta síndrome transcorre devido a uma deleção na expressão paterna dos alelos derivados na região de 15q11-q13 podendo ser uma eliminação parcial ou total desta seção. É caracterizada por anormalidades endócrinas, físicas, comportamentais e dificuldades intelectuais.<sup>3,4</sup>

De acordo com apresentação clínica e idade do paciente, a SPW é caracterizada em fases (fase 0 a fase 2). Na fase pré-natal (fase 0) observa-se, movimentos fetais reduzidos e restrição de crescimento afetando 15-20% dos bebês com SPW, indicando que o crescimento é anormal. Do nascimento até os 9 meses de idade (fase 1a), o lactente é hipotônico, tem problemas de alimentação e apetite reduzido. O desenvolvimento motor também é afetado, e está presente em 90-100% das crianças com essa síndrome. Após estas fases, os pacientes começam a ganhar peso progressivamente. Nas fases 1b (9 meses a 2 anos) e fase 2a (2 a 4,5 anos), apesar de uma ingestão calórica normal, eles ganham peso devido à redução do metabolismo. Após 4,5 anos (fase 2b), o aumento de peso se associa ao aumento do interesse pela comida, mas não à hiperfagia.<sup>5</sup>

A SPW é a principal causa genética de obesidade em crianças e esta, a principal causa de mortalidade. A abordagem precoce, antes da obesidade instalada, pode melhorar a qualidade de vida nesses pacientes. A etiologia da obesidade é, principalmente, atribuída a um baixo metabolismo basal e um nível elevado de grelina circulante associado ao aumento da ingestão calórica.<sup>6</sup>

A grelina é um potente hormônio orexígeno circulante que é produzido principalmente no estômago. O efeito indutor de apetite age através da via reguladora do apetite no hipotálamo. Os níveis de grelina nesses pacientes são elevados, principalmente, em crianças mais velhas hiperfágicas e em adultos com SPW antes e após refeições e mais baixos em indivíduos obesos sem SPW.<sup>5</sup>

Por ser uma síndrome causadora de muitas alterações e, estas associadas a outros diagnósticos, é necessário conhecê-las, pois é de suma importância o diagnóstico precoce, visto que essas anormalidades são causas de comorbidades na

vida adulta, assim, é importante discuti-las.

Entre as manifestações clínicas, sabe-se que podem apresentar logo ao nascer hipotonia associada a problemas de sucção, o que pode comprometer o crescimento desta criança. Essa hipotonia não é progressiva, e começa a melhorar por volta dos 8 aos 11 meses. Podem apresentar endocrinopatias, entre elas a deficiência de hormônio do crescimento (GH), diabetes, insuficiência de adrenal, hipogonadismo e hipotireoidismo. É importante realizar triagem para hipotireoidismo, pois essa condição pode contribuir com atraso psicomotor.<sup>7,6</sup>

O hipogonadismo está presente e se manifesta como hipoplasia genital, desenvolvimento puberal incompleto e infertilidade na maioria dos portadores da síndrome. Nos homens, o pênis pode ser pequeno, e o mais característico é um escroto hipoplásico pequeno, pouco rugoso e mal pigmentado. A criptorquidia também pode estar presente unilateralmente ou bilateralmente, acometendo cerca de 80-90% dos homens.<sup>5,8</sup>

A partir desses sintomas, é importante discorrer sobre outras síndromes que podem cursar com uma clínica semelhante de SPW e fazem diagnóstico diferencial. Por exemplo, o hipotireoidismo congênito que pode cursar com hipotonia, dificuldade na alimentação e atraso psicomotor e desenvolvimento neuronal. Outro diagnóstico diferencial seria a hiperplasia de adrenal congênita que nos primeiros meses pode causar ganho de peso inadequado e infertilidade. Dessa forma, conhecer a sintomatologia da síndrome é importante, para se estabelecer o melhor teste genético a ser realizado e iniciar o tratamento mais adequado a fim de se evitar as complicações na vida adulta.<sup>9</sup>

A identificação da síndrome ocorre na maioria dos casos após a manifestação da obesidade, por ser umas das complicações mais preocupantes entre médicos mas, o diagnóstico precoce combinado com a multidisciplinaridade pode mudar favoravelmente a história natural da SPW, e evitar o desenvolvimento da obesidade. Este é o interesse deste estudo, combinar como o diagnóstico e as intervenções precoces podem alterar o curso da doença.<sup>3</sup>

Em 2001 visando um diagnóstico precoce, foram propostos critérios clínicos compatíveis com a suspeita de SPW, o que deve levar ao teste de DNA: hipotonia com má sucção com menos de 2 anos de idade, hipotonia com histórico de sucção insuficiente e atraso no desenvolvimento global entre 2-6 anos de idade e hiperfagia e alterações cognitivas comprometimento após os 6 anos de idade.<sup>6</sup>

Como esses critérios podem ser inespecíficos, o diagnóstico pode ser tardio e decorrente da manifestação das complicações, por isso, muitos autores pregam a teoria que a SPW deveria entrar nas doenças de triagem neonatal.<sup>6</sup>

A obesidade é associada ao aumento da demanda metabólica, aumento do volume sanguíneo e, como tal, aumento da pré-carga cardíaca.<sup>7</sup> Ela é primariamente central (abdômen, nádegas e coxas), em ambos os sexos, e há menos gordura visceral em indivíduos obesos do que seria esperado para o grau de obesidade.<sup>5</sup> É possível afirmar que, é uma consequência da SPW que pode causar anormalidades cardiovasculares concomitantes, o que demanda atenção a fim de evitar a progressão desses danos na infância. Estudos em crianças e adolescentes com obesidade relataram alterações na mecânica cardíaca, incluindo disfunção diastólica e disfunção sistólica em repouso e durante o exercício. As anormalidades na função diastólica e em menor grau, função sistólica, são evidências convincentes da associação entre obesidade e doença cardiovascular em crianças, o que corrobora como o diagnóstico precoce torna-se indispensável.<sup>7</sup>

Entender como os sintomas se manifestam em cada paciente pode ajudar no estudo e no tratamento das manifestações desde os primeiros dias de vida, para tal, o exame genético é um dos métodos utilizados para diagnosticar SPW em recém-nascidos e lactentes com hipotonia e dificuldade de sucção. Esse diagnóstico proporciona o início de um tratamento multidisciplinar que envolverá vários profissionais da saúde como endocrinologistas, nutricionistas, psicólogos, neurologistas, geneticistas, gastroenterologistas, melhorando a qualidade de vida do paciente e da família.<sup>7</sup>

A identificação dos genes envolvidos em cada paciente é um requisito para ser feito o aconselhamento genético e o teste genético depende da eficiência e confiabilidade da capacidade do mesmo. Uma estratégia eficiente para o diagnóstico de rotina da SPW consiste em análise de metilação, que permite a diagnóstico em 99% dos pacientes, e não requer amostras parentais.<sup>8</sup>

No que se refere ao tratamento, as opções de farmacoterapia em pacientes com SPW são limitados, e até hoje nenhum medicamento demonstrou eficácia no controle do apetite nesses pacientes. Mas, o tratamento é baseado em quatro pilares: dieta, exercício, análogo de GHRH, e mudanças comportamentais. De acordo com a literatura, a intervenção farmacológica com sibutramina, agentes anti-absorção (orlistat), peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP - 1) são ineficazes em pacientes

com SPW.<sup>6,8</sup>

Portanto, ao se fazer o diagnóstico precoce, os pacientes podem receber o melhor tratamento e diminuir a progressão da doença. Desta forma, ao longo do artigo, será discutido sobre as possíveis formas de diagnóstico, quais as melhores opções visando um diagnóstico precoce, e a sua importância.

## **2 OBJETIVOS**

### **1.1 Objetivo Geral**

Realizar uma busca de bibliografia científica sobre a Síndrome de Prader-Willi e sua relação e os avanços do diagnóstico precoce da síndrome.

### **1.2 Objetivos Específicos**

- Avaliar artigos científicos de Síndrome de Prader-Willi e diagnóstico;
- Identificar os principais diagnósticos para a síndrome;
- Identificar como o diagnóstico precoce é importante para a síndrome.

#### 4 METODOLOGIA

Foi realizada revisão bibliográfica na plataforma de busca PubMed, utilizando a estratégia de busca com os descritores: “Prader- Willi Syndrome”, “(Prader – Willi Syndrome) AND early diagnosis”, “(Prader- Willi Syndrome) AND diagnosis AND treatment” para correlacionar o benefício do diagnóstico precoce na evolução desses pacientes. Para isso foi formulada pergunta de pesquisa através do anagrama PICO a seguir:

**Tabela 1: Anagrama utilizado para formular pergunta de pesquisa do estudo.**

<b>Descrição</b>	<b>Abreviação</b>	<b>Componentes da pergunta</b>
<b>População</b>	P	Pacientes portadores de SPW
<b>Intervenção</b>	I	Diagnóstico precoce
<b>Comparação</b>	C	Sem comparação
<b>Desfecho</b>	O	A melhoria na qualidade de vida e controle do peso dos indivíduos

Os critérios de inclusão para o estudo foram: artigos de no máximo 5 anos de publicação, de 2014 a 2019, os tipos de estudos incluídos foram: estudos clínicos, randomizados controlados, meta-análises, estudos de revisão, revisão sistemática e estudos multicêntricos. Ademais, apenas foram incluídos estudos em humanos, e o idioma foi exclusivamente em inglês. Estudos em animais, e estudos com mais de 5 anos de publicação foram excluídos.

Foi realizada síntese narrativa dos estudos selecionados, de acordo com o padrão de diagnóstico em cada estudo, incluindo critérios clínicos e os exames complementares, posteriormente foi ressaltado a importância do diagnóstico ser realizado precoce, pois são muitas as alterações sistêmicas causadas pela SPW.

#### 5 RESULTADO

A partir dos critérios de inclusão e exclusão, foram encontrados 505 artigos

com o “Prader- Willi Syndrome”, 41 artigos com “(Prader – Willi Syndrome) AND early diagnosis”, e 149 artigos “(Prader- Willi Syndrome) AND diagnosis AND treatment”. E foram selecionados cuidadosamente 5 artigos para compor esta revisão, os quais mostraram a partir dos sintomas gerados pela síndrome, a importância de se realizar o diagnóstico precoce.

Sabe-se que a Síndrome de Prader-Willi cursa com muitas complicações nos pacientes afetados, dessa forma o diagnóstico precoce é imprescindível a fim de diminuir esse fato. Para facilitar o estudo, segue a tabela a seguir com o nome do artigo, autor, ano de publicação, sintomatologia causada pela síndrome, e conclusão do estudo:

**Tabela 2: Tabela com os artigos selecionados para compor a revisão.**

<b>Título do artigo</b>	<b>Autores</b>	<b>Sintomas causados pela síndrome</b>	<b>Conclusão do estudo</b>
Prader-Willi Syndrome: Background and Management	Abdilla et al, 2017	Infecções respiratórias, Apnéia do sono, Hiperplasia tonsilar, Estrabismo, Ponte nasal estreita, Lábio superior fino, Hipopigmentação, Hipotonia, Mãos finas com hipoplasia ulnar, Escoliose, Retardo mental, Problemas comportamentais, Distúrbios psiquiátricos, Deficiência de hormônio do crescimento, Hipotireoidismo,	Ressalta a importância do teste genético no diagnóstico de SPW a fim de distinguir as diferentes causas, e estabelecer a taxa de recorrência futura em crianças afetadas.

		Insuficiência adrenal, Obesidade, Diabetes mellitus, Hipogonadismo, Puberdade precoce, Infertilidade.	
Newborn screening for Prader–Willi syndrome is feasible: Early diagnosis for better outcomes	Mahmoud et al, 2018	Hipotonia neonatal com má sucção, dificuldades de alimentação, dismorfismo leve, hipogonadismo/ hipogonadismo infantil, deficiência intelectual, deficiência hormonal com baixa estatura, problemas comportamentais, hiperfagia e obesidade	Nesse estudo, eles afirmam que apesar do avanços nos testes genéticos, o diagnóstico de SPW permanece atrasado.
Early diagnosis and care is achieved but should be improved in infants with Prader-Willi syndrome	Bar et al, 2018	Prematuridade, obesidade, atraso psicomotor, problemas respiratórios.	Este estudo coletou dados sobre crianças nascidas entre 2012 e 2013 na França e com diagnóstico de SPW. Analisaram esses dados, e eles puderam concluir que muitas crianças não são diagnosticadas precocemente

			devido a sinais clínicos inespecíficos e a escolha inadequada dos testes para diagnóstico.
Early Diagnosis in Prader–Willi Syndrome Reduces Obesity and Associated Co-Morbidities	Kimonis et al, 2018	Atraso no crescimento, obesidade, problemas respiratórios.	Esse estudo analisou se o diagnóstico precoce atrasava o desenvolvimento de obesidade em crianças com SPW.
Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update	Butler et al, 2019	Hipopigmentação, hipogonadismo/ hipogonadismo (com hipoplasia clitoris e lábios em mulheres e criptorquidia em homens), deficiência de hormônio de crescimento com baixa estatura e mãos e pés pequenos, hiperfagia, levando à obesidade, Deficiência mental, problemas de aprendizagem, problemas comportamentais, incluindo repetições e	Nesta revisão sistemática eles buscam encontrar a melhor forma de diagnóstico a fim de diminuir obesidade e hiperfagia em crianças com SPW, uma vez que são as principais causas de morbi-mortalidade nestes pacientes.

		compulsões.	
--	--	-------------	--

**Referências: 10,11,12,13 e 14.**

A partir desses artigos, procuramos as formas de se fazer o diagnóstico da síndrome e qual a importância de ser realizado o mais precocemente possível. Foi realizada uma análise dos estudos selecionados, buscando a partir da clínica gerada pela síndrome e sua relação com as comorbidades, as repercussões que os sintomas podem gerar na vida adulta.

*Abdilla et al*<sup>10</sup>, descreve em seu estudo que os principais sintomas estão relacionados a deficiência na produção de GH e interrupção do eixo hipotálamo-hipófise. Pacientes com SPW, são de 15 a 20% menores quando comparados aos irmãos não afetados, apresentam baixo peso ao nascer, baixo índice de massa corporal e baixa altura. Não é raro, hipotonia pré-natal, letargia e má resposta aos reflexos, como má sucção, choro fraco e menos movimentação espontânea. Eles possuem características faciais típicas que incluem, lábio superior fino e a boca virada para baixo nos cantos, ponte nasal estreita, as fissuras palpebrais são amendoadas, o diâmetro bitemporal é estreito e o estrabismo está presente.

Ademais, aproximadamente 90% a 100% das crianças com SPW, o atraso no desenvolvimento motor é evidente durante a infância. Outra característica frequentemente presente em bebês que sofrem da SPW é a disfunção do eixo tireoidiano, com cerca de 25% desses pacientes apresentando hipotireoidismo, com TSH normal e T4 abaixo dos níveis normais. Podem desenvolver diabetes mellitus tipo II, com idade média de início de 20 anos. Isto é, principalmente, devido à baixa taxa de metabolização, hiperfagia, hipersonolência e hipotonia persistente, redução da prática de atividade física e relacionada à obesidade. A obesidade é muito comum em pacientes com SPW, devido ao aumento atípico do apetite e ingestão de alimentos devido a lesão hipotalâmica. É importante abordar sobre as alterações no sistema reprodutor, pois, aproximadamente de 80 a 90% das crianças apresentam hipogonadismo, representando atraso na puberdade, e criptorquidia. O que demonstra como pode ser difícil diagnosticar precocemente essa síndrome, uma vez que possui muitos sintomas, os quais também podem ser presentes em outras doenças.<sup>10</sup>

Enquanto que, *Mahmoud et al*,<sup>11</sup> menciona alguns sintomas encontrados em pacientes com SPW, como hipotonia neonatal com má sucção, dificuldades de alimentação, incapacidade de desenvolver e dismorfismo leve. Além disso,

hipogonadismo/hipogenitalismo infantil, deficiência intelectual, deficiência hormonal com baixa estatura, problemas comportamentais, hiperfagia e, conseqüentemente, obesidade com complicações relacionadas, incluindo diabetes, hipertensão e problemas cardiovasculares no final da infância e idade adulta. Mas, o foco do artigo é discutir sobre as diferentes possibilidades de diagnóstico. Este autor afirma que o diagnóstico é baseado na clínica e confirmado com testes genéticos, e por falta de conhecimento médico acerca do melhor teste genético, o diagnóstico tem sido tardio, por volta dos 6 meses de idade.

*Bar et al*,<sup>12</sup> observou alguns sintomas. Neste estudo, com 63 crianças, 20% nasceram prematuros. Cinco pacientes foram diagnosticados após três meses de vida. Dois foram diagnosticados aos 11 e 17 meses, respectivamente, com criptorquidia e atraso psicomotor. Além disso, 49 desses recém nascidos necessitaram de sonda nasogástrica por uma média de 38 dias, e nenhum necessitou de gastrostomia. O autor também afirma, que eles apresentaram problemas respiratórios, sendo que seis precisaram de intubação, e quatorze fizeram uso de CPAP.

*Kimonis et al*,<sup>13</sup> afirma que pacientes diagnosticados precocemente com SPW, desenvolveram obesidade mais tarde quando comparados aos diagnosticados tardiamente. A obesidade é uma preocupação, uma vez que é muito comum nestes pacientes, e com isso aumentam-se as comorbidades associadas, como diabetes, hipertensão, e comprometimento respiratório. Dessa forma, quanto antes o diagnóstico for realizado, mais rápido o tratamento é iniciado, diminuindo as taxas desse quadro.

Por fim, para *Butler et al*,<sup>14</sup> relata que a SPW tem sido dividida em dois estágios clínicos, o primeiro no período perinatal caracterizado por atividade fetal reduzida, polidrâmnio, parto prematuro, e no segundo período, o qual corresponde a infância, caracterizada por hipotonia, problemas de alimentação com o reflexo de sucção reduzido, apneia, diminuição da massa muscular, obesidade e atraso no desenvolvimento.

## 6 DISCUSSÃO

De acordo com *Abdilla. et al.*<sup>10</sup> a deleção dos genes no cromossomo 15, encontrada na SPW provoca muitas alterações sistêmicas, pois esses genes atuam no desenvolvimento e na manutenção da função cerebral. Essa síndrome pode resultar de três mecanismos distintos: microdeleção uniparenteral paterna, defeito de impressão, e disomia materna. O diagnóstico clínico dessas três classes moleculares pode ser estabelecido com métodos específicos de acordo com o país de origem.

Segundo *Abdilla et.*<sup>10</sup> *al* é relevante saber as alterações clínicas para fazer o diagnóstico. Existem os critérios diagnósticos maiores: hipotonia central e má sucção, alterações na alimentação e desenvolvimento, ganho de peso rápido de 1 a 6 anos associado a hiperfagia e obesidade, dismorfismo facial típico, hipogonadismo, e atraso no desenvolvimento. Entre os critérios menores tem-se: redução do movimento fetal ou letargia, comportamento característico, apneia, baixa estatura com 15 anos ao ser comparado aos outros componentes familiares, hipopigmentação, mãos pequenas, miopia e comprometimento das articulações. Para crianças menores de 3 anos, o diagnóstico é estabelecido quando são preenchidos 5 critérios, com pelo menos quatro sendo maiores. E para crianças maiores de 3 anos, são necessários oito critérios, sendo pelo menos cinco importantes.

É importante ressaltar que as manifestações de SPW ocorrem precocemente, por isso os médicos devem incluir SPW entre as possibilidades de diagnóstico quando estiverem frente a um recém-nascido com hipotonia e má sucção, por exemplo. Assim, é possível reconhecer esta condição antes que essas crianças desenvolvam obesidade e suas complicações, como diabetes e hipertensão.

Embora os critérios dêem uma indicação bastante precisa de diagnóstico, é necessário realizar testes genéticos para confirmar. Isso pode ser realizado no pré-natal; no entanto normalmente não é diagnosticado na análise cromossômica pré-natal padrão. Esse teste pré-natal é especialmente significativo para famílias que possuam crianças afetadas. Existem vários testes, incluindo fluorescência em hibridização situ (FISH), análise de metilação do DNA, hibridização genômica, microarranjo cromossômico (CMA), polimorfismo de DNA, amplificação de sonda dependente de ligação multiplexada específica para metilação (MS-MLPA). Para este autor, o teste mais apropriado para diagnóstico é a metilação de DNA, porque este teste não se confunde com outros fenótipos. Porém, este exame não vale para

aconselhamento genético.<sup>10</sup>

Mahmood et. al,<sup>11</sup> em seu estudo foca na importância do diagnóstico precoce para SPW, pois é uma síndrome mais comum do que muitas das doenças de triagem neonatal, e com repercussão sistêmica severa. O SPW é um problema de saúde que resulta em custos médicos elevados, e incapacidades comportamentais e mentais, principalmente se o tratamento for atrasado. O autor corrobora a teoria de *Abdilla. et al*, que o diagnóstico de SPW é atualmente baseado em suspeita clínica e confirmada no período pós-natal por metilação do DNA, FISH para deleções 15q11-q13, microarranjo cromossômico SNP, MS-MLPA e/ou testes de genotipagem, este último exigindo amostras dos pais. Apesar dos avanços diagnósticos, se o médico não souber qual o teste apropriado, isso provoca atraso no início do tratamento da criança.<sup>11</sup>

Atualmente, a metilação do DNA, é exame padrão para confirmar o diagnóstico, pois pode identificar cerca de 99% dos pacientes acometidos por SPW. Porém, não é possível reconhecer exatamente qual o subtipo de genótipo, dessa forma um exame genético secundário torna-se necessário.<sup>11</sup>

*Bar et al*,<sup>12</sup> analisa a taxa de incidência de crianças nascidas em 2013 na França com SPW e seu respectivo diagnóstico, as quais totalizam 38 crianças, cuja incidência corresponde a 1/ 20778. Porém, para abordar sobre os cuidados infantis também incluíram crianças nascidas em 2012, as quais eram 23 crianças. Dessa forma, o estudo se baseou em uma amostra com 61 crianças. Em 2013, a idade média no diagnóstico foi de 18 dias, enquanto que para os 23 bebês recuperados em 2012 pela pesquisa realizada neste estudo, a idade média foi de 23 dias. Nestes 61 bebês o atraso médio entre a amostragem sanguínea e os resultados genéticos foi de 10 dias.

Neste estudo, 90% dos afetados foram diagnosticados com até 3 meses de vida. Pode-se observar fatores predisponentes ao diagnóstico tardio, como a não suspeita clínica em neonatologia ou o exame FISH, exame citogenético que permite avaliação de alterações em sequências de material genético, facilitando o diagnóstico e avaliação de prognóstico de doenças envolvidas com mutações celulares, uma vez que este teste foi escolhido como primeira opção nos pacientes deste estudo, diferentemente dos outros, e apresentou resultado falso positivo.<sup>12</sup>

Por fim, o estudo afirma que o diagnóstico precoce auxilia em um atendimento multidisciplinar mais eficaz, melhorando o prognóstico destes pacientes, e que o

melhor exame seria a metilação de DNA, pois é positivo em 99% dos casos. E ademais, o estudo apoia a ideia de SPW entrar nas doenças de triagem neonatal, uma vez que possui critérios suficientes para isto.<sup>12</sup>

*Kimonis et al*,<sup>13</sup> afirma que SPW preenche critérios para entrar como uma das doenças de triagem neonatal, o que facilitaria o diagnóstico precoce, podendo levar a melhorias significativas, como a redução de custo, melhor atendimento médico aos recém nascidos afetados, e proporcionando melhor qualidade de vida a eles. Este autor também concorda com os outros autores sobre a escolha entre os métodos atuais de testes genéticos, a metilação do DNA é o melhor método, uma vez que identifica cerca de 99% dos pacientes acometidos, o que torna esse exame com alta especificidade para SPW.

Para *Butlet et al*,<sup>14</sup> as suspeitas clínicas de SPW são variáveis de acordo com a idade, por exemplo, do nascimento aos 2 anos: hipotonia com pouca mamada, ganho de peso inadequado devem desencadear testes para SPW usando ensaios atuais de teste genético molecular. Em crianças de 2-6 anos: história de hipotonia central congênita, e atraso no desenvolvimento. De 6 a 12 anos: história de hipotonia com uma má sucção, atraso no desenvolvimento, hiperfagia e obesidade central. A adrenarca prematura é comum, mas a puberdade prematura não. Por fim, 13 anos até a idade adulta: comprometimento cognitivo, preocupação com comida, hiperfagia com obesidade central, problemas comportamentais (por exemplo, birras, autolesão) e hipogonadismo hipogonadotrófico.

Diante da suspeita clínica, um teste genético deve ser realizado obrigatoriamente, para confirmar o diagnóstico de SPW. Nesse caso, o teste molecular deve incluir a análise de metilação do DNA e detecção da deleção do cromossomo 15.<sup>14</sup>

Em suma, todos os autores acreditam que a SPW preenche critérios para entrar nas doenças de triagem neonatal, e que a metilação de DNA é o melhor exame genético a ser realizado.

## 7 CONCLUSÃO

O desenvolvimento do presente estudo possibilitou uma análise da importância do diagnóstico precoce da SPW para evitar a evolução da doença e suas complicações, impactando diretamente no prognóstico e na qualidade de vida dos indivíduos afetados.

Os estudos apresentados reforçam a relevância da inclusão da SPW no teste de triagem neonatal, uma vez que trata-se de uma doença mais comum que outras já incluídas, e apresenta repercussões sistêmicas severas na vida adulta, como obesidade e doença cardiovascular.

Por todos os aspectos apresentados, faz-se necessário suspeitar de SPW frente a um recém-nascido com hipotonia e má sucção, por exemplo, seguindo a confirmação do diagnóstico por metilação do DNA. Assim, é possível reconhecer esta condição antes que essas crianças desenvolvam obesidade e suas complicações, como diabetes e hipertensão.

Dessa forma, fica claro como o conhecimento e aprofundamento do tema, para profissionais de saúde, faz-se necessário para incluir a SPW no diagnóstico diferencial de doenças que podem cursar com uma clínica semelhante, possibilitando o diagnóstico e intervenção precoce, e assim um melhor prognóstico.

## REFERÊNCIAS

- 1- Galmarini O, Garrido CM, Felgueres M, Saccoliti M, Durán M, Sánchez B. [**Giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease) with peripheral nerve diseases and syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone**]. Medicina (B Aires)
- 2- Butler MG, Kimonis V, Dykens E, Gold JA, Miller J, Tamura R, Driscoll DJ. **Prader-Willi syndrome and early-onset morbid obesity NIH rare disease consortium: A review of natural history study. Am J Med Genet A.** 2018 Feb.
- 3- Griggs JL, Sinnayah P, Mathai ML. Prader-Willi syndrome: **From genetics to behaviour, with special focus on appetite treatments. Neurosci Biobehav Rev.** 2015
- 4- Whittington J, Holland A. **A review of psychiatric conceptions of mental and behavioural disorders in Prader-Willi syndrome. Neurosci Biobehav Rev.** 2018
- 5- Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. **Prader-Willi syndrome. Genet Med.** 2012
- 6- PASSONE, C. B. G. *et al.* Prader-Willi syndrome: what is the general pediatrician supposed to do? - a review. **Rev Paul Pediatr**, v. 36, n. 3, p. 345-352,
- 7- Cote AT, Harris KC, Panagiotopoulos C, Sandor GG, Devlin AM. **Childhood obesity and cardiovascular dysfunction. J Am Coll Cardiol.** 2013
- 8- Crinò A, Fintini D, Bocchini S, Grugni G. **Obesity management in Prader-Willi syndrome: current perspectives. Diabetes Metab Syndr Obes,** 2018.
- 9- NORITZ, Garey H.; MURPHY, Nancy A. Motor Delays: Early Identification and Evaluation. **THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS**, v. 131, n. 6, p. 2016-2027, 2013.
- 10- ABDILLA, Ylenia; BARBARA, Maria Andria; CALLEJA-AGIUS, Jean. Prader-Willi Syndrome: Background and Management. **NEONATAL NETWORK**, v. 36, n. 3, p. 134-141.
- 11- MAHMOUD, R. *et al.* Newborn screening for Prader-Willi syndrome is feasible: Early diagnosis for better outcomes. **Am J Med Genet**, v. 129, p. 29-36.
- 12- BAR, C. *et al.* Early diagnosis and care is achieved but should be improved in infants with Prader-Willi syndrome. **Journal of Rare Diseases**, v. 118, n. 12, p. 1-6.

- 13- KIMONIS, V. E. *et al.* Early Diagnosis in Prader–Willi Syndrome Reduces Obesity and Associated Co-Morbidities. **Genes**, v. 10, n. 898, p. 1-11.
- 14- BUTLER, Merlin G.; FORSTER, J. L. M. A. J. L. Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. **Current Pediatric Reviews**, v. 15, n. 0, p. 1-27.