



Diagnóstico neonatal de síndrome de Prader-Willi

Vanda Bexiga¹, Teresa Tomé², Célia Neves², Israel Macedo², Hildeberto Correia³

1. Hospital de São Bernardo, EPE, Setúbal
2. Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Lisboa
3. Laboratório de Genética do INSA, Lisboa

Resumo

A síndrome de Prader-Willi tem uma prevalência aproximada de 1:25000 nascimentos. No período neonatal há hipotonia severa, atraso de crescimento e dificuldade alimentar que persistem durante o primeiro ano de vida. O quadro clínico inicial contrasta com a bulimia que se evidencia mais tarde e que, não controlada, pode conduzir à obesidade mórbida.

Descrevem-se as características clínicas, o diagnóstico genético e os cuidados específicos a ter na promoção da saúde a propósito de cinco crianças com síndrome de Prader-Willi, cujo diagnóstico foi feito no período neonatal.

Palavras-Chave: Síndrome de Prader-Willi, deleção 15q11q13, prevalência, apresentação neonatal, obesidade

Acta Pediatr Port 2010;41(1):30-2

Neonatal diagnosis of Prader-Willi syndrome

Abstract

The Prader-Willi Syndrome has an estimated prevalence of 1/25 000 live births. The neonatal clinical presentation characterized by severe hypotonia, difficulty in feeding and failure to thrive persisting during the first year contrasts with the later bulimia which may cause a morbid obesity.

The clinical characteristics and genetic diagnosis of Prader-Willi syndrome are reminded, as well as the preventive management of these children. It's underline the importance of a neonatal diagnosis and describe five clinical cases whose early diagnosis may have influenced a better course.

Key Words: Prader-Willi Syndrome, prevalence, neonatal diagnosis, 15q11q13 deletion, obesity.

Acta Pediatr Port 2010;41(1):30-2

Introdução

A síndrome de Prader-Willi (SPW) descrita pela primeira vez em 1956 por Prader *et al*¹ ocorre de forma esporádica com uma prevalência calculada de 1:25 000 nascimentos, sendo raros os casos familiares².

Os critérios de diagnóstico da SPW foram propostos inicialmente por Holm in 1981, e em 1993 foi publicado um consenso. Actualmente o diagnóstico definitivo é genético mas a clínica continua a ser imprescindível para a selecção de casos³.

A relação entre o genotipo e o fenotipo na SPW não está totalmente definida. O diagnóstico clínico baseia-se em critérios maior e minor presentes em várias fases da vida desde o período neonatal até à idade adulta⁴.

No período neonatal e primeira infância as alterações mais prevalentes são: hipotonia, dificuldades de sucção (93%), dismorfia craniofacial (dolicocefalia, olhos amendoados, comissuras labiais para baixo e estrabismo), mãos e pés pequenos e hipogenitalismo⁶.

A maioria dos doentes apresenta uma fâcies característica e hipopigmentação do cabelo, da pele e da retina independentemente da sua origem racial. A hipotonia melhora habitualmente entre os 8 e os 11 meses mas o atraso de desenvolvimento psicomotor acentua-se muitas vezes depois dos dois anos com frequentes alterações psicológicas. Uma acentuada hiperfagia (94%) com obesidade e baixa estatura (76%) são sinais tardios e os mais característicos da SPW⁸⁻¹⁰.

No período neonatal pode haver dificuldade no diagnóstico clínico dado que as principais características são comuns a outras patologias, sobretudo quando se associa a prematuridade e a asfíxia.

A SPW foi a primeira doença humana reconhecida como determinada pelo mecanismo de *imprinting* genómico. Resulta da ausência de genes paternos num segmento (q11-13) do cromossoma 15. Os genes paternos podem estar ausentes como resultado de diferentes mecanismos^{7,11}; em 75%

Recebido: 27.05.2007

Aceite: 04.02.2010

Correspondência:

Vanda Bexiga
Rua Manuel Parada, 7, 3º dtr
2800-700 Almada
Telef: 913258215
vbexiga@gmail.com

há deleção paterna do segmento 15q11-13; em 20-25% surge dissomia uniparental (UDP) materna; em 5% dos casos há translocação ou anomalia estrutural do cromossoma; em 1% há microdeleção no centro controlador do *imprinting*. O estudo citogenético com bandas de alta resolução (confirma o diagnóstico em 5% dos casos), permite detectar outras possíveis alterações cromossómicas concomitantes e apenas um número muito pequeno de doentes com deleções. O estudo pela técnica de FISH (hibridação *in situ* com fluorescência) permite investigar todos os doentes com deleção e confirma o diagnóstico em 70 a 75% dos casos. A prova de metilação identifica os casos de deleção, dissomia uniparental e mutações do centro regulador do “*imprinting*” em 99% dos doentes.^{2,8}

Descrevem-se resumidamente os lactentes com diagnóstico clínico, comprovado por estudo genético, identificados num período de sete anos numa grande maternidade de apoio perinatal diferenciado.

Quadro I – Características clínicas perinatais

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Data Nascimento	2000	2001	2002	2003	2006
Sexo	M	F	M	F	F
Idade mãe/pai	33/38	42/53	35/43	32/29	41/?
Gravidez e Parto	<i>fertilização in vitro</i> . DPN: artéria umbilical única. CST às 37 s	DPN exame citogenético: 46XX CST por ACIU às 29s	CST por sofrimento fetal às 35 s	CST às 38 s	CST às 39 s
Peso(g)/ percentil	1990 < p5	673 < p5	2360 p10-25	2805 p10-25	2764 p10-25
Comprimento (cm)/ percentil	44,5 < p5	35,5 < p5	46 p25-50	48 p25-50	49 p25-50

Quadro II – Características fenotípicas e laboratoriais

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Hipotonia	+	+	+	+	+
Dificuldades alimentares	+	+	+	+	+
Características craniofaciais	Palato ogival Retrognatismo Olhos e cabelos castanho claro	Palato ogival Olhos amendoados Olhos e cabelos claros	Retrognatismo Olhos e cabelos claros	Palato ogival Olhos e cabelos claros	Palato ogival Retrognatismo Olhos e cabelos claros
Hipogenitalismo	+	-	+	-	-
Mãos e pés pequenos	-	+	+	+	+
Desenvolvimento estatura ponderal no 1º ano de vida	Inferior ao grupo etário	Inferior ao grupo etário	Inferior ao grupo etário	Inferior ao grupo etário	Inferior ao grupo etário
Desenvolvimento psico-motor (última avaliação)	Normal com QI = 97,38 aos 5 anos (método de Ruth Griffiths)	Inferior ao grupo etário	QI = 67 aos 12 meses	Inferior ao grupo etário	Bastante inferior ao grupo etário
Exames complementares	Eco TF e TAC-CE, normais	Eco TF- ectasia dos cornos occipitais dos ventrículos laterais	Eco TF normal	Eco TF normal	Eco TF normal
Genética	Disomia uniparental	Disomia uniparental	Deleção 15(q11-13)	Deleção 15(q11-13)	Deleção intersticial 15(q11-13)

Legenda: M - masculino; F - feminino; DPN - diagnóstico pré-natal; CST - cesariana; ACIU - atraso de crescimento intra-uterino; P - percentil; S - semanas de gestação; TF - transfontanelar; QI - quociente de inteligência; TAC-CE - tomografia axial computadorizada crânio-encefálica; RMN - Ressonância Magnética Nuclear; EMG - Electromiograma.

As alterações genéticas identificadas foram: disomia uniparental em dois casos e microdelecção 15q11-13 em três casos.

Na reavaliação clínica entre os nove e os 18 meses, houve uma melhoria significativa da hipotonia mas manteve-se o atraso global do desenvolvimento. O peso após os dois anos mostrou tendência para ultrapassar o percentil 90 exigindo acompanhamento nutricional.

Discussão e Conclusão

Salienta-se a importância da precocidade do diagnóstico, que poderá influenciar favoravelmente a evolução da doença. Estando a prevalência desta patologia avaliada em 1: 25 000 nascimentos e podendo ter havido casos não diagnosticados nestes sete anos, levanta-se a hipótese da SPW ser mais frequente do que se pensa e esta suspeita está de acordo com outros autores⁹.

Existe um consenso em relação aos critérios de diagnóstico mas, o carácter bifásico da SPW e a possível associação com prematuridade e sofrimento fetal, igualmente condicionantes de hipotonia e dificuldade alimentar, tornam o diagnóstico neonatal por vezes difícil^{3,5}.

Equacionar esta síndrome no diagnóstico diferencial do recém-nascido hipotónico pode evitar a realização de exames complementares mais invasivos e às vezes de difícil interpretação. Em três dos cinco casos, o estudo molecular foi indispensável para o diagnóstico.

Nas crianças descritas foi evidente o curso bifásico da doença. Nesta série uma única criança tem tido desenvolvimento global dentro dos limites da normalidade embora todas tenham recebido apoio especializado em diversas áreas tais como terapia da fala, fisioterapia, terapia ocupacional, suporte psicológico e aconselhamento nutricional.

A prevenção da obesidade e das suas complicações (diabetes, hipertensão e problemas respiratórios) é dos aspectos mais importantes a promover junto dos doentes^{6,7}. Os pais devem ser informados de que as dificuldades alimentares melhoram progressivamente mas que o ganho de peso a partir do segundo ano de vida é muito difícil de controlar. Esta tendência é primária-

mente atribuível a um defeito hipotalâmico que origina apetite insaciável com hiperfagia, associado ao consumo metabólico diminuído e a falta de exercício decorrentes da hipotonia.

Apesar das dificuldades, o ganho de peso deve ser evitado a todo o custo, com dieta e actividade física adequadas, porque a obesidade pode atingir níveis muito graves associar-se a um pior desempenho psico-social e constituir uma importante causa de morte na adolescência^{3,6}.

A identificação do mecanismo etiopatogénico é importante para o aconselhamento genético porque o risco na delecção e disomia é cerca de 1%, mas nos raros casos de translocação e de mutações no mecanismo de imprinting é elevado (cerca de 50%)⁸.

Referências

1. Prader A, Labhart A, Willi H. Ein syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, kryptochismus und oligophrenic nach myotonieartigen zustand in neugeborenenalter. *Schweiz med Wochenschr* 1956; 86 : 1260-1.
2. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY *et al*. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993;91:398-402.
3. Archivist. Diagnosis of Prader-Willi syndrome *Arch Dis Child* 2003;88:210
4. Laurance BM. Prader-Willi syndrome. *J R Soc Med* 1987; 80: 718-20.
5. Miller SP, Riley P, Shevell MI. The neonatal presentation of Prader-Willi syndrome revisited. *J Pediatr* 1999; 134: 226-8.
6. Nolan ME. Anticipatory Guidance for Parents of Prader-Willi Children. *Pediatr Nurs* 2003; 29:427-30.
7. Veltman MW, Thompson RJ, Roberts SE, Thomas NS, Whittington J, Bolton PF. Prader-Willi syndrome - a study comparing deletion and uniparental disomy cases with reference to autism spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13:42-50
8. Fanny Cortés M, Alliende R M. A, Andrés Barrios R, Bianca Curotto L, Lorena Santa María V, Ximena Barraza O *et al* . Caracterización clínico-genético-molecular de 45 pacientes chilenos con Síndrome de Prader Willi. *Rev Méd* 2005; 133:33-41.
9. Smith A, Egan J, Ridley G, Haan E, Montgomery P, Williams K *et al*. Birth prevalence of Prader-Willi syndrome in Australia. *Arch Dis Child* 2003; 88:263-4.