

ABORDAGEM DOS ASPECTOS DIAGNÓSTICOS E CLÍNICOS DA SÍNDROME DE PRADER-WILLI

APPROACH TO THE DIAGNOSIS AND CLINICAL ASPECTS OF PRADER-WILLI

¹BOTELHO, L.; ¹SILVA, R.; ²GIORDANI, A.T.

1 Setor de Ciências Biológicas, Universidade Estadual do Norte do Paraná (UENP), Campus Luiz Meneghel, Bandeirantes/PR ; 2 Setor de Saúde e Educação, Universidade Estadual do Norte do Paraná (UENP), Campus Luiz Meneghel, Bandeirantes/PR

RESUMO

A Síndrome de Prader-Willi (SPW) foi descrita pela primeira vez por Prader, Labhart e Willi em 1956 em que o paciente apresenta fenótipo constituído por baixa estatura, obesidade, retardo mental, criptorquidia e hipotonia na infância. É uma doença complexa e multissistêmica. A incidência dessa síndrome varia entre 1:10.000 e 1:25.000, colocando essa síndrome entre as mais frequentes das síndromes malformativas reconhecidas, homens e mulheres são igualmente afetados. A SPW ocorre pela perda de função de genes localizados no cromossomo 15q11-13, região que sofre *imprinting* genômico. Esta revisão tem como objetivo caracterizar os aspectos diagnósticos e características clínicas mais frequentes conhecidas a respeito da Síndrome de Prader-Willi. Para o desenvolvimento dessa revisão foram pesquisados artigos científicos que abordam levantamentos e informações pertinentes a respeito da síndrome em questão. Foram selecionados artigos com enfoques em diferentes aspectos da SPW, para melhor abordar cada uma das características. O diagnóstico da doença pode ser efetuado tanto por critérios clínicos quanto análise genética, os critérios clínicos são os mais utilizados devido a pouca acessibilidade à análise genética pelos pacientes. Com esta revisão constatou-se que é importante os critérios clínicos na identificação de pacientes portadores desta síndrome, e há necessidade de mais estudos relacionadas a genética da SPW.

Palavras-chave: Genética, Síndromes cromossômicas, Síndrome de Prader-Willi.

Abstract: The Prader-Willi syndrome (PWS) was first described by Prader, Labhart and Willi in 1956 when the patient phenotype consisting of short stature, obesity, mental retardation, hypotonia and cryptorchidism in childhood is a complex and multisystem disease. The incidence of this syndrome varies between 1:10.000 and 1:25.000, placing it among the most frequent syndrome of malformation syndromes recognized men and women are equally affected. The PWS is caused by loss of function of genes located on chromosome 15q11-13, a region subject to genomic imprinting. This review aims to characterize the diagnostic and clinical features frequentes known about the Prader-Willi syndrome. For the development of this review were researched scientific articles that discuss surveys and relevant information about the syndrome in question. Selected articles with focus on different aspects of PWS to better understand of these characteristics. The diagnosis of the disease can be effected both by clinical and genetic analysis, clinical criteria are most widely used due to poor accessibility to genetic analysis by patients. This review search that it is important to the clinical principles for identifying patients with the syndrome, and there is need for more studies of genetic SPW.

Keywords: genetics, chromosomal syndromes, Prader-Willi syndrome.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas o grande avanço da genética, tem permitido uma melhor compreensão de muitas doenças e o conhecimento de muitas outras (ALBANO, 2000). As aberrações cromossômicas fazem parte de uma das maiores categorias e patologias genéticas, responsáveis por inúmeras falhas reprodutivas, Nos últimos anos, a citogenética tem se mostrado importante ferramenta para a avaliação do diagnóstico de diversas síndromes cromossômicas entre elas a de Prader-Willi (ALBANO, 2000). A Síndrome de Prader-Willi foi descrita em 1956 pelos endocrinologistas Prader, Labhart e Willi (GILLESSEN-KAESBACH et. all., 1995). Esta síndrome baseia-se em critérios clínicos que, por maior facilidade, possuem maior utilidade quando comparado com a análise genética. Embora não seja muito freqüente, não é rara. A incidência dessa síndrome varia entre 1:10.000 e 1:25.000, colocando essa síndrome entre as mais freqüentes das síndromes malformativas reconhecidas (RANDELL e HANSON, 1998). O objetivo desta revisão foi caracterizar os aspectos diagnósticos e características clínicas mais frequentes conhecidas a respeito da Síndrome de Prader-Willi.

MATERIAL E MÉTODOS

Optou-se pela revisão integrativa da literatura, através de análise crítica e reflexiva de publicações científicas disponíveis nas bases de dados MEDLINE e LILACS no período de 2005 a 2010 totalizando 6 artigos.

Os descritores utilizados foram: “Síndromes cromossômicas”; “Síndrome de Prader-Willi”; “Diagnóstico” e “Aspectos clínicos” tendo como referencial a doença em questão. Os critérios de inclusão e exclusão foram os seguintes respectivamente: trabalhos publicados em português e inglês, com no máximo cinco de publicação, leitura do resumo de artigos para seleção dos mais afinizados com a temática central e objetivo do estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi em 1956 que os médicos Prader, Labhart e Willi publicaram, a primeira descrição da síndrome, a qual se caracteriza por obesidade, excesso de apetite, deficiência intelectual, hipogonadismo, distúrbios do sono e do comportamento, hipotonia na infância e demais características inerentes a síndrome (Figura 1) (HOLM et. all., 1993).

Antes, porém, em 1993, Holm e colaboradores propuseram critérios clínicos maiores e menores para o diagnóstico da síndrome (tabela 1) (HOLM et. all., 1993), com uma sensibilidade que varia entre os critérios maiores de 49% (características faciais) a 98% (retardo mental) e, para os critérios menores, de 37% (apnéia do sono) a 93% (defeitos na articulação de palavras) (GUNAY-AYGUN et. all., 2001).

Entretanto somente em 2001 Gunay-Aygün e colaboradores propuseram uma nova abordagem desses critérios, com a divisão de acordo com as faixas etárias em que podem se manifestar, o que passou a contribuir para a triagem de indivíduos que deveriam realizar o teste genético, quando disponível, frente à alta probabilidade de serem portadores da Síndrome de Prader-Willi (SPW) (tabela 2) (GUNAY-AYGUN et. all., 2001).

É após os quatro anos de idade, que se inicia a hiperfagia, a obesidade e os problemas de saúde (CASSIDY, 1997). Porém a obesidade é a complicação mais séria, tornando-se um fator de risco para o desenvolvimento da intolerância a glicose, doenças vasculares e respiratórias, reduzindo assim a expectativa de vida (GREENSWAG, 1987). Nesse sentido, o aspecto mais importante no tratamento é o controle do ganho excessivo de peso (NELSON et. all., 1981; SELIKOWITZ et. all., 1990; MARINARI et.all., 1996 e SOPER et.all., 1981). A obesidade na SPW é consequência da diminuição de saciedade associada ao comportamento alimentar compulsivo, ambos decorrentes de disfunção hipotalâmica (HOLLAND et. all., 1995).

Além disso, distúrbios endócrinos e metabólicos, tais como deficiência de hormônio de crescimento (GH) e alteração da composição corporal, parecem ter um papel importante na patogênese da obesidade na SPW. O apetite humano é regulado por diversas vias metabólicas complexas, que envolvem desde estruturas centrais até órgãos periféricos, com numerosas

intersecções entre seus ramos. Sabe-se que, centralmente, o apetite tem sua modulação realizada no hipotálamo, sobretudo nos núcleos paraventriculares. As complexidades da fisiologia da regulação do apetite e da saciedade, além da impossibilidade de intervenção em pontos isolados e específicos dessa cascata, dificultam o tratamento farmacológico da obesidade, particularmente na SPW.

Assim, as opções terapêuticas para a abordagem da obesidade na SPW compreendem medidas dietéticas com restrição de alimentos com a finalidade de diminuir as calorias ingeridas; tratamento farmacológico com hormônios e outras drogas que controlam a obesidade; e abordagem cirúrgica. (CARVALHO et. all., 2007).

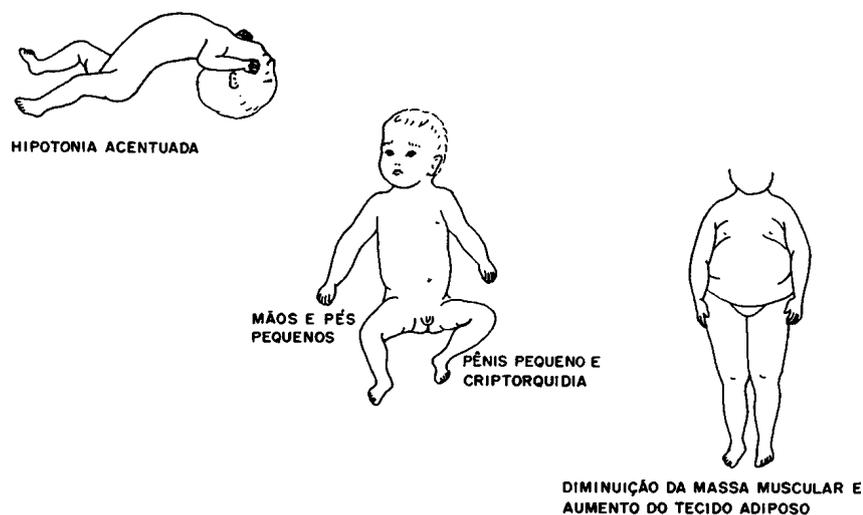


Figura 1. Esquemática das principais alterações da Síndrome de Prader-Willi (KOIFFMAN e GONZALEZ, 1991)

Tabela 1.: Critérios Clínicos da SPW. Critérios diagnósticos: 5 pontos, sendo 4 de critérios maiores em pacientes com idade \leq 3 anos de idade; 8 pontos, sendo 5 de critérios maiores em pacientes com idade \geq 3 anos. (HOLM et. all., 1993)

Critérios maiores (1 Ponto)
Hipotonia neonatal
Dificuldade de alimentação na infância ou retardo do desenvolvimento neuro-psicomotor
Ganho excessivo de peso de 1 ano e 6 meses
Hipogonodismo
Retardo mental e problemas de aprendizado
Hiperfagia, obsessão por comida
Características faciais (olhos amendoados, lábio superior pouco espesso)
Deleção do lócus 15q11-q13 em análise citogenética
Critérios menores (0,5 ponto)
Diminuição dos movimentos fetais
Problemas de comportamento (5 destes: fúria, acessos de violência, obsessivo-compulsivo, argumentativo, rígido, possessivo, teimoso, mentiroso, cleptomania)
Apnéia do sono
Baixa estatura
Cabelos, olhos e pele mais claros
Mãos e pés pequenos
Mãos estreitas
Miopia
Saliva viscosa
Defeito na articulação de palavras
Lesões de pele (auto-agressão)

Tabela 2.: Novos critérios sugeridos para solicitação da análise genética para Síndrome de Prader-Willi. A análise genética esta indicada para os pacientes com suspeita diagnóstica de PSW apresentem todos os critérios correspondentes à sua faixa etária. (HOLM et. all., 1993)

Idade	Critérios
0 a 2 anos	1. Hipertonia com má sucção
2 a 6 anos	1. Hipotonia com histórico de má sucção 2. Atraso global do desenvolvimento
6 a 12 anos	1. História de hipotonia com história de má sucção (a hipotonia geralmente persiste) 2. Atraso global do desenvolvimento 3. Excessiva ingestão alimentar (hiperfagia, obsessão por alimento) com a obesidade central resultante se não controlada
Maiores de 12 anos	1. Funções cognitivas prejudicadas; geralmente retardo mental moderado 2. Excessiva ingestão alimentar (hiperfagia, obsessão por alimento) com a obesidade central resultante se não controlada 3. Hipogonadismo hipogonadotrófico e/ou problemas comportamentais típicos (incluindo transtornos obsessivo-compulsivos e temperamento tântrico)

A causa genética da SPW é a ausência de expressão de alelos paternos da região 15q11-q13 (Centro de estudos do Genoma Humano; HOLM et. all., 1993; VARELA et. all., 2002; VARELA et. all., 2005), ou mais raramente translocações, dissomia materna do cromossomo 15 ou anormalidades do *imprinting* do cromossomo. A região 15q11-q13 é caracterizada pela presença de genes cujo padrão de expressão depende de sua origem ser materna ou

paterna. Então a ativação diferencial de genes dependendo do genitor do qual eles são herdados é conhecida como *imprinting* genômico.

Nesse segmento 15q11-q13, existem genes transcricionalmente ativos apenas no cromossomo herdado da mãe, que são inativos no cromossomo herdado do pai e, similarmente, outros genes que são transcricionalmente ativos apenas no cromossomo herdado do pai e inativos no cromossomo herdado da mãe. No caso de mutações nessa região, os fenótipos serão completamente diferentes dependendo da origem parental da mutação.

Aproximadamente 70% dos afetados pela SPW têm uma deleção (perda de material genético) de 4 Mb no cromossomo 15 de origem paterna. Em 95% das deleções de 15q11-13, dois tipos principais de rearranjos são encontrados: deleção tipo I e deleção tipo II. Essas deleções diferem quanto à localização de seus pontos de quebra proximais no cromossomo 15, tendo em comum o ponto de quebra distal. No restante das deleções (cerca de 5%), assim como nos casos de cromossomo marcador do tipo invdup -15- (cromossomo extra formado por uma seqüência do cromossomo 15 duplicada e invertida) e em algumas duplicações e triplicações de 15q11-q13, outros pontos de quebra ocorrem (Centro de estudos do Genoma Humano; HOLM et. all., 1993; VARELA et. all., 2002; VARELA et. all., 2005).

Na região 15q11-q13, podem ser detectados padrões diferenciais de metilação de DNA entre indivíduos normais, pacientes afetados pela SPW. A análise do padrão de metilação do exon 1 do gene *SNURF-SNRPN* (*exons são os segmentos ou partes da seqüência codificadora de um gene*), mapeado na região, é o melhor teste para o diagnóstico da SPW. O aconselhamento genético para a SPW é complexo porque depende do tipo de alteração do afetado. Na maioria dos casos, os pacientes têm deleções em 15q11-q13 e o risco de recorrência é baixo. Existem aproximadamente 5% de afetados pela SPW sem anormalidades citogenéticas ou moleculares detectáveis, para os quais o mecanismo genético de manifestação é desconhecido, o que torna o aconselhamento genético difícil.

Vários rearranjos cromossômicos envolvendo o cromossomo 15 foram descritos em pacientes com síndrome de Prader-Willi, por isso torna-se necessário o estudo do cariótipo de todos os pacientes (Centro de estudos do Genoma Humano; HOLM et. all., 1993; VARELA et. all., 2002; VARELA et. all., 2005)

CONCLUSÃO

Pode-se concluir, portanto, que a SPW não é uma doença rara de se observar, é uma síndrome que necessita de mais estudos relacionados a análise genética, fisiológica que contribua para a melhoria de sobrevida dos pacientes, tendo em vista que sua maior gravidade decorre da obesidade.

REFERÊNCIAS

PRADER, A.; LABHART, A.; WILLI, H. **Eins Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptochismus und Oligophrenie nach myotoniertgem Zustand im Neugeborenenalter.** Schweiz Med Wochenschr 1956;86:1260-1.

BUTLER, M.G.; THOMPSON, T. **Prader-Willi syndrome:** clinical and genetic findings. Endocrinologist 2000;10:3S-16S.

RANDELL, C. H. & HANSON, J. W. - Overview. In GREENSWAG, L. R. & ALEXANDER, R. C., eds. – **Management of Prader-Willi Syndrome.** N. York, Springer-Verlag, 1988.

04. BITTEL, D.C.; BUTLER, M.G. **Prader-Willi syndrome:** clinical genetics, cytogenetics and molecular biology. Expert Rev Mol Med 2005;7(14):1-20.

ALBANO. L.M.J.. **Importância da genética no serviço público:** relato da instinção de um setor de genética no Município de São Paulo, Brasil. Rev Panam Salud Publica; 2000 7(1): 29-34.

GILLESSEN-KAESBACH, G; GROSS, S; KAYA-WESTERLOH, S; PASSARGE, E; HORSTHEMKE, B. **DNA methylation based testing of 450 patients suspected of having Prader-Willi syndrome.** J Med Genet 1995;32:88-92.

HOLM, V; CASSIDY, S.B.; BUTLER, M.G.; HANCHETT, J.M.; GREENSWAG, L.R.; WHITMANN, B.Y.G.F. **Prader-Willi syndrome:** consensus diagnostic criteria. **Pediatrics** 1993;91:398-402

GUNAY-AYGUN, M; SCHWARTZ, S; HEEGER, S; O'RIORDAN, M.A; CASSIDY, S.B. **The changing purpose of Prader-Willi syndrome:** clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. Pediatrics 2001;108(5):E92.

CASSIDY, SB. **Prader-Willi syndrome.** J Med Genet 1997;34:917-23.

GREENSWAG L. **Adults with Prader-Willi syndrome.** A survey of 232 cases. Dev Med Child Neurol 1987;29:145-52.

NELSON, R.A; HUSE, D.M; HOLMAN, R.T. **Nutrition, metabolism, body composition and response to the Ketogenic diet in Prader-Willi Syndrome.** In: Holm VA, Sulzbacher S, Pipes PL (eds.). Prader-Willi Syndrome, chapt 8. University Baltimore: Park Press, 1981. pp. 105-20.

SELIKOWITZ, M; SUMMAN, J; PENDERGAST, A; WRIGHT, S. Fenfluramine **in Prader-Willi Syndrome:** a double-blind, placebo-controlled trial. Arch Dis Child 1990;65:112-4.

MARINARI, G; GIANELLA, E; ADAMI, G; GANDLLO, P; SCOPINORO, N. **Long-term results of bileopancreatic diversion in subjects with Prader-Willi Syndrome** Obes Surg 1996;6:303-4.

SOPER, R.T; MASON, E.E; PRINTEN, K.J; ZELLWEGER, H. **Surgical treatment of morbid obesity in Prader-Willi Syndrome.** In: Holm VA, Sulzbacher S, Pipes PL (eds). Prader-Willi Syndrome. Baltimore: University Park Press, 1981. pp. 121-31.

HOLLAND, A.J; TREASURE, J; COSKERAN, P; DALLOW, J. **Characteristics of the eating disorder in Prader-Willi syndrome:** implications for treatment. J Intellect Disabil Res 1995;39:373-81.

CARVALHO, D.F.; et all. **Abordagem terapêutica da obesidade na Síndrome de Prader-Willi.** Arq Bras Endocrinol Metab 2007; 51/6 **

KOIFFMAN, C.F; GONZALEZ, C.H **Apresentando uma Síndrome: Síndrome de Prader-Willi.** 1991.

CENTRO DE ESTUDOS DO GENOMA HUMANO. **Síndrome de Prader-Willi,** http://genoma.ib.usp.br/pesquisas/doencas_sindrome-praderwilli.php Acesso 24 de setembro de 2010.

HOLM, V. et all. **Prader-Willi syndrome:** consensus diagnostic criteria. **Pediatrics** 1993;91:398-402

VARELA, M.C; FRIDMAN, C; KOIFFMANN, C.P. **Diagnosis of Patients with Prader-Willi and Angelman syndromes:** the importance of an overall investigation. Genet Mol Biol 25, 1:7-12, 2002.

VARELA, M.C; KOK, F; SETIAN, N; KIM, C.A; KOIFFMANN, C.P. (2005) **Impact of molecular mechanisms, including deletion size, on Prader-Willi syndrome phenotype:** study of 75 patients. Clin Genet 67: 47-52.