

Síndrome de Prader-Willi: relato de caso

Prader-Willi Syndrome: case report

Pammella Costa da Penha¹, Fernanda Coutinho Retondaro Barbosa^{2*}

¹Graduado em Ciências Biológicas. Universidade Estácio de Sá;

²Professor Mestre em Química Biológica. Universidade Estácio de Sá.

Resumo

Introdução: A síndrome de Prader-Willi é um tipo de desordem cromossômica que pode afetar de forma aleatória qualquer grupo étnico independentemente do sexo, comumente de forma não hereditária. É associada na maioria dos casos à deleção da porção proximal do braço longo do cromossomo 15 (15q11-13) herdado paternalmente, além de dissomia uniparental materna e imprinting genômico. É uma doença rara, atingindo aproximadamente 1 para cada 15 mil nascimentos, constituindo uma das causas genéticas mais comuns de obesidade mórbida. **Objetivo:** Relatar e discutir a evolução de um caso da Síndrome de Prader-Willi. **Metodologia:** A pesquisa foi realizada através de estudo de caso de um portador da Síndrome de Prader-Willi a partir de entrevistas concedidas pela genitora e fundamentado em dados da literatura científica. **Conclusão:** O diagnóstico precoce da doença e o acompanhamento de uma equipe multidisciplinar de profissionais da área de saúde são essenciais para melhora da assistência e qualidade de vida dos portadores e sua família.

Palavras-chave: Síndrome de Prader-Willi. Hiperfagia. Obesidade.

Abstract

Background: Prader-Willi Syndrome is a chromosomal disorder, which can randomly affect any ethnic group regardless of sex, and usually is not inherited. It is associated in most of cases to deletion of the proximal long arm of chromosome 15 (15q11-13) paternally expressed, or maternal uniparental disomy, or genomic imprinting mutations. Although it is a rare disorder, one for each fifteen thousand births, is one of the most common genetic cause of morbid obesity. **Objective:** To report and discuss the evolution of a case of Prader-Willi syndrome. **Methodology:** The research was conducted through a case study of a patient with Prader-Willi Syndrome from interviews given by mother and based on data from the scientific literature. **Conclusion:** Early diagnosis of disease and monitoring of a multidisciplinary team of health professionals is essential to improving care and quality of life of patients and their families.

Keywords: Prader Willi Syndrome. Hyperphagia. Obesity.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Prader-Willi é uma doença resultante de alteração genética, com origem na porção proximal do braço longo do cromossomo 15 de origem paterna (15q11-q13). A principal causa associada ao desenvolvimento dessa desordem compreende, em cerca de 70% dos casos, a ocorrência de deleção; a dissomia uniparental materna é observada em aproximadamente 25% dos indivíduos acometidos; cerca de 2% apresentam mutação de *imprinting* e 3% dos casos diagnosticados se devem a fatores não determinados^{1,2}. Esta região proximal do cromossomo 15 herdado matematicamente que contém um número de genes imprintados é regulada por um centro de *imprinting*, em que os códons de iniciação para transcrição gênica sofrem metilação do DNA permanecendo inativos^{3,4}.

Embora seja uma das causas genéticas mais comuns de obesidade mórbida e a primeira doença humana reconhecida causada por uma desordem envolvendo o

imprinting genômico, o que determina a sua importância dentre as descobertas genéticas⁵, a prevalência da doença é rara, aproximadamente de um a cada 15000 recém-nascidos. Sua incidência ocorre, na maioria dos casos, de forma esporádica, não hereditária, independente de sexo ou grupo étnico^{6,7}. Por se tratar de uma desordem genética sem cura, o tratamento tem sido realizado por meio de terapias que controlem principalmente o ganho de peso e proporcionem melhor qualidade de vida ao portador.

A obesidade tem sido o maior fator de risco, uma vez que alterações secundárias relacionadas à condição, como problemas cardiovasculares e respiratórios estão constantemente presentes, além de patologias osteoarticulares, resistência à insulina, *diabetes mellitus* tipo 2 e dislipidemias, sendo as causas mais comuns de mortalidade em pacientes sindrômicos, os quais possuem em média uma expectativa de vida de 20 a 30 anos⁵⁻⁷.

Atualmente no Brasil são escassas as pesquisas relacionadas à Síndrome de Prader-Willi. A raridade e as características peculiares de portadores sindrômicos aumenta a importância de casos diagnosticados no Brasil, para aprofundamento de conhecimento sobre a desor-

Correspondência / Correspondence: *Fernanda Coutinho Retondaro Barbosa, Rua Aureliano Coutinho, 49/405 – Centro – CEP: 25.625-000, Petrópolis –RJ, Brasil – E-mail: fretondaro@gmail.com

dem, de tal modo que relatos de casos têm se mostrado essenciais nesse processo.

O presente trabalho apresenta um relato de caso de paciente sindrômica, fundamentado em informações cedidas por sua mãe, respeitando-se o sigilo e a confidencialidade da informação, de acordo com as normas que regem as pesquisas em seres humanos. O estudo representa uma contribuição ao conhecimento da síndrome oferecendo aos profissionais da área de saúde subsídios sobre a importância de medidas terapêuticas no aumento da qualidade de vida dos portadores.

RELATO DE CASO

A genitora relatou que deu à luz a uma menina aparentemente saudável, sem nenhuma alteração detectada nos exames realizados logo após seu nascimento. Descreve que a percepção sobre a sua gravidez foi absolutamente normal, sem nenhuma modificação notada na atividade fetal. Durante o pré-natal, nenhuma alteração foi também percebida pelo profissional responsável pelo acompanhamento da evolução gestacional. Conforme estudos, não há relatos de anormalidade na placenta, cordão umbilical, ou ainda no volume/ composição do fluido amniótico, ou durante o trabalho de parto⁸, em contrapartida, pode ser observado diminuição da movimentação fetal e posição fetal atípica^{5, 6}.

Por volta das trinta e duas semanas após seu nascimento, cerca de oito meses de idade, a mãe passou a notar a ausência de firmeza muscular, principalmente na região do pescoço, o que pode ter relação direta com o quadro de hipotonia apresentada por portadores da síndrome em fase neonatal, em que se exhibe baixo tônus muscular^{5,6}. Diante de tal observação, a mãe decidiu procurar um neurologista para que avaliasse sua filha, e este a acompanhou até os dois anos de idade. A menina começou a desenvolver a fala e a dar os primeiros passos já com dois anos, iniciando nesse momento o acompanhamento por fisioterapeutas.

De acordo com estudos sobre o desenvolvimento dos portadores acometidos por esta desordem, o quadro de hipotonia severa não é progressivo⁹, regredindo geralmente por volta do primeiro ano de vida, no qual é possível observar certo progresso nas habilidades do paciente^{5,6}. Mesmo com essas intervenções profissionais iniciais, até então não tinha sido identificada o tipo de doença que acometera a criança e que apresentava crises epilêpticas constantes, gerando como consequência lesões cerebrais. Aos oito anos ela já não mais andava e nem falava. Nessa mesma época, passou a apresentar um apetite insaciável, o que deu início ao ganho de peso.

A genitora narrou que por diversas ocasiões os profissionais que atuavam no processo da doença de sua filha creditavam o grande apetite como resposta aos medicamentos que ela fazia uso, por conta das crises epilêpticas. Aos quatorze anos a paciente pesava 175 quilos. Diante do peso exibido e pelas dificuldades consequentes desta condição, a genitora procurou outros especialistas. Os

gastroenterologistas que examinaram a paciente atribuíram o estado de obesidade mórbida (Figura 1) à falta de cuidados da mãe.



Figura 1 – Quadro de obesidade apresentado pela paciente na adolescência

Fonte: Arquivo pessoal cedido pela família da paciente.

Foi descrito um comportamento fortemente agressivo por parte da adolescente, por vezes até mesmo com agressão física a sua família quando lhe era negada algum tipo de alimento. Crises temperamentais são absolutamente comuns nesses portadores, uma vez que, entre as peculiares características apresentadas por estes, têm-se os distúrbios comportamentais¹⁰.

Aos dezessete anos a paciente já pesava cerca de 225 quilos. Um dos gastroenterologistas previamente consultados pela genitora aconselhou a realização de uma cirurgia para redução de peso, uma vez que a sua filha começava a desenvolver apneia obstrutiva do sono e o risco de ir a óbito era crescente. Obesos mórbidos sofrem maior risco de desenvolver a apneia obstrutiva do sono, o que influencia diretamente nos índices de mortalidade¹¹. Com a falta de recursos financeiros da família, houve a necessidade de intervenção judiciária para que o procedimento pudesse ser realizado, de forma a ser custeado pelo governo.

Ainda naquele momento, os médicos que atuavam diretamente no acompanhamento da doença, continuavam sem o conhecimento claro da etiologia do quadro clínico apresentado pela paciente, assim como a sua família. A genitora expôs que somente após uma viagem de estudos aos Estados Unidos, feita pelo médico que aconselhara

a realização da cirurgia, onde já haviam pesquisas sobre a Síndrome de Prader-Willi amplamente disseminadas entre os profissionais de saúde, foi possível a identificação dos sinais e sintomas apresentados por sua filha. Segundo ela, o médico teria afirmado que a sua filha seria a quarta criança brasileira notificada com a Síndrome de Prader-Willi.

Aos 17 anos a paciente realizou procedimento cirúrgico em que foi retirada grande parte do intestino delgado, por enterectomia. Após a cirurgia a jovem teve uma expressiva redução de peso, chegando a atingir 75 quilos. Entretanto, pouco tempo após a realização do procedimento, passou a desenvolver bulimia. A hiperfagia característica da síndrome aliada à deficiência mental apresentada pela mesma, era a condição determinante da falta de controle dos impulsos, o que acarretava um grande mal estar e levava a paciente a forçar vômitos no intuito de não sentir dores ocasionadas pelo excesso de ingestão de comida, muito além da quantidade que seu organismo passou a suportar após o procedimento cirúrgico. O processo de bulimia teve como resultado o aparecimento de uma grave desnutrição. Esse processo culminou com o falecimento da paciente, aos 21 anos de idade.

Ainda segundo a mãe, a paciente foi diagnosticada somente com base no diagnóstico clínico, levando em consideração o conjunto de sinais e sintomas manifestados que evidenciaram o seu acometimento pela Síndrome de Prader-Willi, não sendo realizado nenhum tipo de exame genético para o diagnóstico.

Durante todo o processo da doença, a paciente não frequentou nenhuma unidade escolar, principalmente devido às muitas crises epilépticas diárias, o que exigia um cuidado permanente. A dificuldade era gerada não somente pela quantidade de crises que apresentava, mas também pelo peso que inevitavelmente restringia a sua locomoção. Mesmo diante de tais dificuldades, teve o acompanhamento de alguns profissionais, como nutricionista, fisioterapeuta e fonoaudiólogo, além da atuação indireta do neurologista que teve o primeiro contato com a portadora quando sua mãe percebera as primeiras alterações. Segundo ela, sua filha ainda precisava tomar certa quantidade de medicamentos prescritos por vários médicos, entretanto não soube descrever ao certo quais os tipos de fármacos administrados.

Com base no depoimento da genitora, a paciente não apresentava *diabetes mellitus*, ou ainda colesterol alto, que conforme descrito na literatura, é comumente diagnosticado em portadores da síndrome de Prader-Willi¹².

DISCUSSÃO

A paciente descrita apresentava as características gerais da Síndrome de Prader-Willi referidas na literatura, tais como: hiperfagia, atraso cognitivo, hipotonia, comportamento agressivo e obesidade mórbida.^{6,10}

A maior parte dos estudos publicados sobre a Síndrome de Prader-Willi indica como possível causa de sua

manifestação, a perda de expressão de genes presentes na região proximal do braço longo do cromossomo 15 paterno (15q11-q13), por cerca de três eventos comumente identificados em portadores sindrômicos: deleção, dissomia uniparental materna e alteração do padrão de *imprinting*.

A paciente aqui apresentada não foi submetida a testes genéticos para avaliação laboratorial comprobatória da Síndrome de Prader-Willi, contudo diversos aspectos clínicos apresentados permitiram seu diagnóstico tardio.

Em estudo realizado para detectar a frequência com que cada mecanismo genético se apresenta, foi confirmada a síndrome em apenas 18 (dezoito) das 28 amostras iniciais diagnosticadas previamente pelo fenótipo, sendo evidenciada a presença de deleção em 14 portadores e dissomia uniparental materna nos outros 4¹³. O referido estudo, além de demonstrar a forma mais comumente encontrada de tipo genético que leva a síndrome, que é a deleção, mostra a fragilidade do diagnóstico somente clínico da doença, pela possibilidade do resultado falso positivo.

Considera-se a Síndrome de Prader-Willi como uma desordem de genes contíguos, fato este que tem estimulado pesquisas que analisem a referida região crítica desta alteração cromossômica (cromossomo 15q11q13) para identificação dos genes ali dispostos. Em um estudo foi analisado o padrão de *imprinting* da Síndrome de Prader-Willi e observado RNAs contínuos incomuns que são expressos apenas pelo alelo paterno da região crítica da síndrome, além de vários pequenos RNAs nucleolar¹⁴. Acredita-se que alguns desses pequenos RNAs nucleolar (snoRNAs) estejam relacionados a sinalização de *splicing* alternativo¹⁷, e que cerca de 95% dos éxons dos genes humanos sofram esse processo, agindo diretamente sobre a expressão de genes, uma vez que se torna essencial no processamento do pré-RNA mensageiro.

Embora alguns genes já tenham sido identificados, não se tem muitos estudos diretos sobre a atuação de cada um deles na expressão dos fenótipos exibidos por esses pacientes, incluindo a questão comportamental. Apesar disso, parece haver um consenso geral entre os autores que a caracterização e desenvolvimento da Síndrome de Prader-Willi resulta de um acúmulo de ausência de expressão de diversos genes, além de perda de pequenos RNAs nucleolar (snoRNAs)^{14,15}. As regiões cromossômicas em que são localizados genes "imprintados" tornam-se altamente suscetíveis a mutações, devido a existência de um único alelo funcional, associado ao fato da proximidade existente entre estes genes, normalmente agrupados em *clusters*, conferindo-lhes um controle em conjunto pelo centro de *imprinting*, de forma que apenas uma alteração influencia no funcionamento de vários genes¹⁵.

A complexidade apresentada pelas características sindrômicas, a apresentação de vulnerabilidade fenotípico-comportamental, bem como a baixa frequência com que essa desordem se apresenta e/ou tem sido identificada, evidencia a necessidade de um diagnóstico precoce. No

presente estudo, conforme relato da genitora, a paciente começou a apresentar hipotonia por volta de trinta e duas semanas após seu nascimento, e passou a ter o acompanhamento de um neurologista, contudo ainda não havia sido diagnosticada com a Síndrome de Prader-Willi.

Um diagnóstico antes da manifestação dos sintomas principais tem se mostrado eficiente na melhora da qualidade de vida desses portadores. Entretanto, um diagnóstico precoce deve ser precedido de informações sobre os aspectos da síndrome, o que ainda se encontra bastante superficial, uma vez que muitos profissionais da área de saúde não detêm conhecimentos, principalmente se situados longe dos principais centros de estudos genéticos.

A partir dos oito anos de idade a paciente começou a apresentar um apetite insaciável e compulsão alimentar, que a levaram ao quadro de obesidade mórbida no início da adolescência e posteriormente foi submetida à cirurgia para redução de peso. A falta do diagnóstico precoce pode estar associada à evolução negativa do caso e comprometimento da qualidade de vida da portadora.

Pela não compreensão da etiologia e do conjunto de alguns sintomas apresentados, muitas medidas inicialmente tomadas podem tornar-se insuficientes e serem inapropriadas, tendo como consequência a ausência de tratamento correto. Este ponto de vista é corroborado pelo relato apresentado pela genitora.

-Algumas intervenções mais invasivas, como cirurgias para o tratamento da obesidade e uso de medicamentos mostram-se insuficientes em diversos estudos, principalmente quando realizadas de forma isolada. Poucos são os estudos que exibem sucesso de intervenções somente cirúrgicas em portadores da Síndrome de Prader-Willi¹⁶. Ainda assim, os procedimentos cirúrgicos devem ser muito bem analisados e continuamente acompanhados, pois ainda que o órgão seja em grande parte removido, e não comporte quantidades maiores de alimentos, o caráter de compulsão alimentar presente nesses portadores permanece de difícil controle.

Estes pressupostos foram confirmados no caso apresentado, pois mesmo após a cirurgia para redução de peso, a portadora desenvolveu bulimia, um transtorno alimentar associado à hiperfagia e a deficiência mental características da Síndrome de Prader-Willi. O transtorno alimentar levou a paciente a um quadro de desnutrição severa, o que acarretou sua morte aos 21 anos de idade.

Pesquisas realizadas sugerem ainda o uso de hormônios para o tratamento de pacientes acometidos pela síndrome, como a ocitocina¹⁷, o hormônio de crescimento^{10,18}, e a relação entre os níveis de grelina e os portadores síndrômicos^{19,20}.

Apesar da complexidade do aconselhamento genético para o núcleo familiar em que ocorre um caso da Síndrome de Prader-Willi, é de significativa importância que um profissional com conhecimentos amplos sobre a desordem, tanto nos seus aspectos genéticos quanto clínicos, ofereça um suporte durante a evolução do quadro síndrômico do portador, além de uma comunicação

direta com os familiares, permitindo assim que o portador da síndrome, bem como sua família, cuidadores e outros profissionais que atuem direta ou indiretamente no caso possam obter um melhor padrão de vida relacionado ao processo da doença.

CONCLUSÃO

O relato de caso apresentado demonstra a dificuldade apresentada pelos profissionais de saúde ao se depararem com condições adversas relacionadas a doenças não muito conhecidas. Ainda que o caso tenha ocorrido em uma família com poucos recursos financeiros, em um município que não possui um centro de estudos genéticos, a falta de conhecimento dos profissionais pode ter dificultado algumas intervenções bem-sucedidas, além do próprio apoio específico à família, com esclarecimentos contínuos e sucessivos, que possivelmente ajudariam a sustentar a base psicológica dessa família diante do grande desafio que é lidar com esse novo membro familiar, com características absolutamente peculiares.

A análise da evolução deste caso síndrômico, de acordo com os critérios clínicos principais da Síndrome de Prader-Willi, exhibe a complexidade do quadro de sinais e sintomas apresentado caracteristicamente pelos pacientes acometidos pela síndrome. Ainda que não tenham sido realizados testes genéticos na paciente, vários critérios clínicos principais apresentados permitiram assegurar o diagnóstico da Síndrome de Prader-Willi.

De certo modo é consistente que o desconhecimento sobre doenças genéticas raras possa influenciar na falta de diagnóstico, ainda que somente clínico, de outros pacientes síndrômicos em algumas regiões com pouco acesso a estas informações, influenciando deste modo, no pequeno número de casos identificados.

Agradecimentos:

À colaboração da mãe da paciente relatada neste caso clínico.

REFERÊNCIAS

1. REPETTO, G. M. Genomic imprinting and human chromosome 15. *Biol. res.*, Santiago, v. 34, n. 2, p. 141-145, 2001.
2. GLENN, C. C. et al. Genomic imprinting: potential function and mechanisms revealed by the Prader-Willi and Angelman syndromes. *Mol. hum. reprod.*, Oxford, v. 3, n. 4, p. 321-332, 1997.
3. HORSTHEMKE, B.; WAGZTAFF, J. Mechanisms of Imprinting of the Prader-Willi/Angelman Region. *Am. j. med. genet.*, Hoboken, v. 146A, n. 16, p.2041-2052, 2008.
4. FRIDMAN, C.; KOIFFMANN, C. P. Genomic imprinting: genetic mechanisms and phenotypic consequences in Prader-Willi and Angelman syndromes. *Genet. mol. biol.*, São Paulo, v. 23, n. 4, p. 715-724, 2000.
5. CASSIDY, S. B. et al. Prader-Willi syndrome. *Genet. med.*, Cleveland, v. 14, n. 1, p. 10-26, 2012.
6. ROSÁRIO, D. C., et al. Aspectos genéticos e clínicos da Síndrome de Prader-Willi: revisão da literatura. *Revista Biociências*, Taubaté, v. 3, n. 3-4, p. 127-133, 2007.

7. BUITING, K. Prader Willi Syndrome and Angelman Syndrome. **Am. j. med. genet. C**, Hoboken, v. 154C, n. 3, p. 365-376, 2010.
8. EIHOLZER, U.; BLUM, W. F.; MOLINARI, L. Body fat determined by skinfold measurements is elevated despite underweight in infants with Prader-Willi syndrome. **J. pediatr.**, St. Louis, v. 134, n. 2, p. 222-225, 1999..
9. BOTTURA, A. P.; ACCACIO, L.M.P.; MAZZITELLI, C. Efeitos de um programa de cinesioterapia e fisioterapia aquática no desenvolvimento neuropsicomotor em um caso de síndrome de Prader-Willi. **Fisioter. pesqui.**, São Paulo, v. 13, n. 3, p. 67-75, 2006.
10. DAMIANI, D. Uso de Hormônio de Crescimento na Síndrome de Prader-Willi. **Arq. bras. endocrinol. metab.**, São Paulo, v. 52, n. 5, p. 833-838, 2008.
11. MANCINI, M.; ALOE, F.; TAVARES, S. Apneia do sono em obesos. **Arq. bras. endocrinol metab.**, São Paulo, v. 44, n. 1, p. 81-90, fev. 2000.
12. CHAN, N.; FEHER, M.; BRIDGES, N. Metformin therapy for diabetes in Prader Willi syndrome. **J. R. Soc. Med.**, London, v. 91, n. 11, p. 528, 1998.
13. 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.**, São Paulo, v. 25, n. 1, p. 7-12, 2002.
14. MEGURO, M. et al. Large-scale evaluation of imprinting status in the Prader Willi syndrome region: an imprinted direct repeat cluster resembling small nucleolar RNA genes. **Hum. mol. genet.**, Oxford, v. 10, n. 4, p. 383-394, 2001.
15. BILIYA, S.; BULLA, L. A. Genomic imprinting: the influence of differential methylation in the two sexes. **Exp. biol. med.**, Maywood, v. 235, n. 2, p. 139-147, 2010.
16. BRAGUETTO, I. Síndrome Prader-Willi asociado a obesidade mórbida: tratamento quirúrgico. **Rev. méd. Chile.**, Santiago, v. 131, n. 4, p.427-431, 2003.
17. TAUBER, M. et al. Oxytocin may be useful to increase trust in others and decrease disruptive behaviours in patients with Prader-Willi syndrome: a randomised placebo-controlled trial in 24 patients. **Orphanet j. rare dis.**, London, v. 47, n. 6, 2011.
18. LEE, P. D. K. Growth hormone and mortality in Prader Willi Syndrome. **Growth Genet. Horm.**, New York, v. 22, n. 2, p. 17-23, 2006.
19. HAQQ, A. M. et al. Ghrelin concentrations in Prader Willi Syndrome (PWS) infants and children: changes during development. **Clin. endocrinol.**, Oxford, v. 69, n. 6, p. 911-920, 2008.
20. FEIGERLOVÁ, E. et al. Hyperghrelinemia Precedes Obesity in Prader-Willi Syndrome. **J. clin. endocrinol. metab.**, Springfield, v. 93, n. 7, p. 2800-2805, 2008.

Submetido em: 21.11.2014

Aceito em: 14.01.2015