

SÍNDROME DE PRADER-WILLI: UMA REVISÃO DE LITERATURA

PRADER-WILLI SYNDROME: A LITERATURE REVIEW

SÍNDROME DE PRADER-WILLI: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Ingyrd Eccel Kill¹

Marina Ayumi Simão Arikawa²

Lucas Alberto Athias Salame³

Júlia Azman Moreira⁴

RESUMO: Esta revisão de literatura reuniu livros da medicina e artigos publicados preferencialmente em inglês, espanhol, francês e português nos últimos cinco anos nas base de dados PUBMED e SciELO com o objetivo principal de revisar a Síndrome de Prader-Willi (SPW), indicando seu diagnóstico, manifestações clínicas e manejo. A SPW é uma condição genética rara caracterizada por hipotonia neonatal, seguida de hiperfagia e obesidade. Indivíduos com SPW frequentemente apresentam deficiência intelectual e distúrbios comportamentais. A SPW é causada pela deleção ou inativação de genes paternos no cromossomo 15. O diagnóstico envolve avaliação clínica e testes genéticos. O manejo da SPW requer uma equipe multidisciplinar, com foco em intervenção nutricional, terapia hormonal e comportamental. O acompanhamento médico regular é crucial para o manejo das complicações e otimização da qualidade de vida. Apesar dos desafios, intervenções precoces e suporte adequado permitem que indivíduos com SPW alcancem seu potencial máximo e tenham uma vida plena.

6387

Palavras-chave: Síndrome de Prader-Willi. Sinais e Sintomas. Genética.

ABSTRACT: This literature review gathered medical books and articles published preferably in English, Spanish, French and Portuguese in the last five years in the PUBMED and SciELO databases with the main objective of reviewing Prader-Willi Syndrome (PWS), indicating its diagnosis, clinical manifestations and management. PWS is a rare genetic condition characterized by neonatal hypotonia, followed by hyperphagia and obesity. Individuals with PWS often present intellectual disability and behavioral disorders. PWS is caused by the deletion or inactivation of paternal genes on chromosome 15. Diagnosis involves clinical evaluation and genetic testing. PWS management requires a multidisciplinary team, focusing on nutritional intervention, hormonal and behavioral therapy. Regular medical follow-up is crucial for managing complications and optimizing quality of life. Despite the challenges, early interventions and adequate support allow individuals with PWS to reach their maximum potential and have a full life.

Keywords: Prader-Willi Syndrome. Signs and Symptoms. Genetics.

¹ 11º período de medicina, Faculdade Multivix – Cachoeiro.

² Pós-graduada. Faculdade Educacional de Penápolis – FUNEPE.

³ Pós-graduado. FUNEPE.

⁴ Pós-graduado. FUNEPE.

RESUMEN: Esta revisión de la literatura reunió libros y artículos médicos publicados preferentemente en inglés, español, francés y portugués en los últimos cinco años en las bases de datos PUBMED y SciELO con el objetivo principal de revisar el Síndrome de Prader-Willi (SPW), indicando su diagnóstico clínico, manifestaciones y manejo. El SPW es una enfermedad genética rara caracterizada por hipotonía neonatal, seguida de hiperfagia y obesidad. Las personas con SPW a menudo presentan discapacidades intelectuales y trastornos del comportamiento. El SPW es causado por la eliminación o inactivación de genes paternos en el cromosoma 15. El diagnóstico implica evaluación clínica y pruebas genéticas. El manejo del SPW requiere un equipo multidisciplinario, centrado en la intervención nutricional, la terapia hormonal y conductual. El seguimiento médico periódico es crucial para controlar las complicaciones y optimizar la calidad de vida. A pesar de los desafíos, las intervenciones tempranas y el apoyo adecuado permiten a las personas con SPW alcanzar su máximo potencial y vivir una vida plena.

Palabras clave: Síndrome de Prader-Willi. Signos y Síntomas. Genética.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Prader-Willi (SPW) foi descrita pela primeira vez em 1956 por Andrea Prader, Alexis Labhart e Heinrich Willi, que observaram um grupo de pacientes com hipotonia muscular, baixa estatura, obesidade, mãos e pés pequenos e hipogonadismo. A SPW é uma doença genética complexa que afeta aproximadamente 1 em cada 15.000 nascidos vivos, sem predileção por sexo ou etnia. É causada pela perda da função de genes paternos na região 15q11-q13 do cromossomo 15 (HÖYBYE e TAUBER, 2022; VILAR, 2020).

A SPW apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas que evoluem ao longo da vida do indivíduo. O diagnóstico precoce e o manejo multidisciplinar são essenciais para otimizar o desenvolvimento e a qualidade de vida dos pacientes. Este artigo revisa a etiologia, o diagnóstico, as manifestações clínicas e as abordagens terapêuticas da SPW, com foco na necessidade de uma equipe multidisciplinar para o manejo adequado dessa condição complexa (GUTIERREZ, DALEY e MENDEZ, 2024).

A SPW é causada pela ausência da expressão de genes paternos na região 15q11-q13 do cromossomo 15. Essa ausência de expressão gênica pode ocorrer por três mecanismos principais: deleção, dissomia uniparental materna ou defeitos no centro de impressão (MENDIOLA e LASALLE, 2021).

Cerca de 70% dos casos de SPW são causados por uma deleção de aproximadamente 4 milhões de pares de bases na região 15q11-q13 do cromossomo 15 paterno. Em cerca de 25% dos casos, ambos os cromossomos 15 são herdados da mãe, e nenhum é herdado do pai.

Em uma pequena porcentagem de casos, a SPW é causada por defeitos no centro de impressão, uma região do cromossomo 15 que controla a expressão dos genes na região 15q11-q13.

Os genes afetados na SPW desempenham papéis importantes no desenvolvimento do hipotálamo, uma região do cérebro que controla diversas funções, incluindo apetite, temperatura corporal, sono e comportamento. A perda da função desses genes contribui para as manifestações clínicas da SPW, especialmente a hiperfagia e os distúrbios comportamentais.

Logo, tendo em vista a grande importância desta temática dentro do contexto da saúde, o presente estudo tem como objetivo revisar a SPW, indicando seu diagnóstico, manifestações clínicas e manejo.

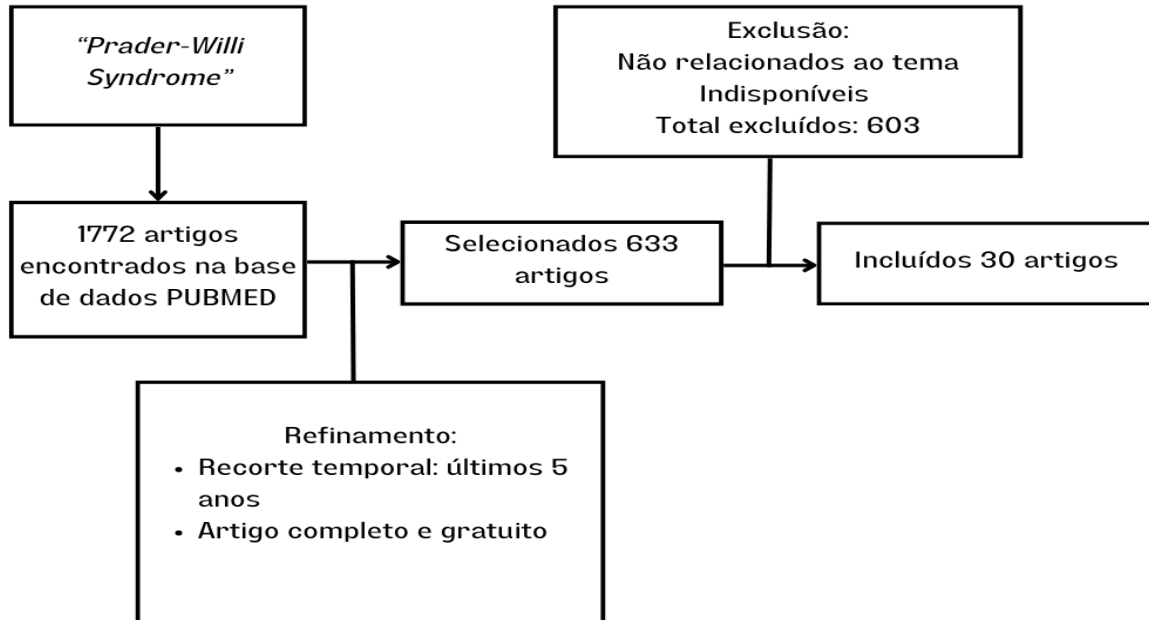
2 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura que utilizou artigos publicados de forma integral e gratuita nas bases de dados *U.S. National Library of Medicine (PUBMED)* e *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*. Deu-se preferência para a bibliografia publicada nas línguas inglesa, portuguesa, espanhola e francesa. O unitermo utilizado para a busca foi “*Prader-Willi Syndrome*”, presente nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Visando uma abordagem mais atual acerca do objetivo almejado, um recorte temporal foi incorporado à filtragem, que incluiu pesquisas publicadas nos últimos cinco anos. No entanto, livros referência da medicina também foram consultados no intuito de melhor conceituar os termos aqui utilizados, trazendo maior assertividade e confiabilidade à pesquisa.

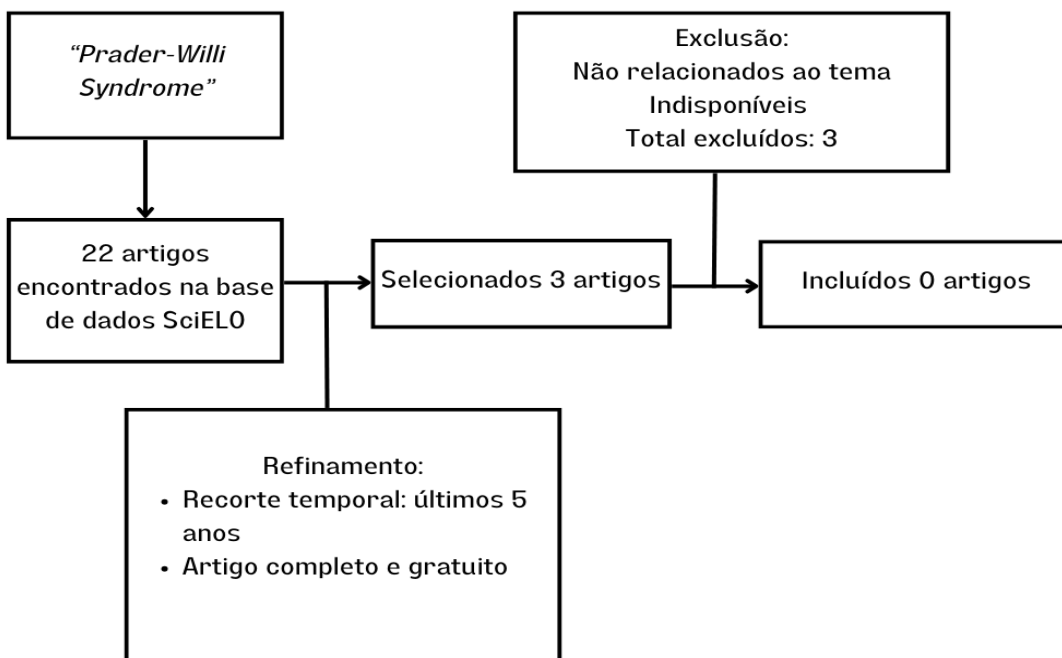
Nos meses de outubro e novembro de 2024, os autores deste trabalho se dedicaram a uma busca minuciosa pelos estudos elegíveis dentre aqueles encontrados. A seleção incluiu a leitura dos títulos dos trabalhos, excluindo aqueles cujo tema não era convergente com o aqui abordado. Posteriormente, realizou-se a leitura integral dos estudos e apenas 30 dos 636 artigos encontrados foram utilizados aqui de alguma forma. As etapas citadas foram descritas na figura a seguir (**Figura 1**)(**Figura 2**):

Figura 1 - Artigos encontrados na PUBMED: metodologia utilizada



Fonte: KILL IE, et al., 2024.

Figura 2 - Artigos encontrados na SciELO: metodologia utilizada



Fonte: KILL IE, et al., 2024.

Ademais, vale ressaltar que esta pesquisa dispensou a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), tendo em vista que não aborda e nem realiza pesquisas clínicas em seres humanos e animais. Por conseguinte, asseguram-se os preceitos dos aspectos de direitos autorais dos autores vigentes previstos na lei (BRASIL, 2013).

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

O diagnóstico da SPW é baseado na combinação de características clínicas e testes genéticos (YAMADA et al., 2023). As características clínicas sugestivas de SPW variam com a idade e podem ser divididas em três fases conforme a figura a seguir (**Figura 3**):

Figura 3 - As três fases da SPW: características clínicas

Fase da SPW	Características Clínicas					
Fase 1 (0-2 anos)	Hipotonia neonatal grave	Dificuldades alimentares com fraca sucção e engasgos frequentes	Letargia e sono excessivo	Hipogonadismo com genitália externa pouco desenvolvida	Fácies característica com olhos amendoados, boca pequena e estreita, e testa estreita	Estrabismo
Fase 2 (2-6 anos)	Melhora da hipotonia	Desenvolvimento da hiperfagia com aumento do apetite e busca constante por comida	Ganho de peso excessivo e obesidade	Atraso no desenvolvimento motor e da linguagem	Dificuldades de aprendizagem	Distúrbios comportamentais como teimosia, acessos de raiva e comportamentos obsessivo-compulsivos
Fase 3 (Após 6 anos)	Obesidade grave se não houver intervenção	Baixa estatura	Puberdade incompleta ou ausente	Problemas de pele como pele seca e propensão a arranhões	Alterações do sono como apneia do sono	Escoliose e osteoporose

Fonte: KILL IE, et al., 2024.

Confirma-se o diagnóstico através de testes genéticos, como a análise de metilação do DNA, que detecta a ausência da expressão dos genes paternos na região 15q11-q13. Outros testes, como a hibridização fluorescente in situ (FISH) e a análise cromossômica por microarray, podem ser utilizados para identificar deleções ou outras alterações cromossômicas.

Já as manifestações clínicas da SPW são variáveis e podem afetar múltiplos sistemas do organismo. As principais características clínicas incluem: hipotonia, hiperfagia e obesidade,

hipogonadismo, deficiência intelectual, distúrbios comportamentais e outras manifestações (ALVES e FRANCO, 2020).

A hipotonia muscular é uma característica marcante da SPW, presente desde o nascimento. A hipotonia pode causar dificuldades alimentares, atraso no desenvolvimento motor e problemas respiratórios no período neonatal. Com o tempo, a hipotonia melhora, mas a força muscular geralmente permanece abaixo do normal.

A hiperfagia, ou seja, a sensação de fome insaciável, é uma característica central da SPW e geralmente se manifesta entre 2 e 8 anos de idade. A hiperfagia, associada a um metabolismo basal diminuído, leva ao ganho de peso excessivo e à obesidade grave se não houver intervenção. A obesidade aumenta o risco de complicações como diabetes tipo 2, doenças cardíacas, apneia do sono e problemas articulares (MUSCOGIURI et al., 2021; TAHMAN, JUFRI e HAMID, 2023).

O hipogonadismo, ou seja, a deficiência na produção de hormônios sexuais, está presente em ambos os sexos. Nos meninos, o hipogonadismo pode causar criptorquidia (testículos que não descem para o escroto), micropênis e infertilidade. Nas meninas, pode causar atraso na puberdade, amenorreia (ausência de menstruação) e infertilidade.

6392

Ademais, a maioria dos indivíduos com SPW apresenta algum grau de deficiência intelectual, que varia de leve a moderada. As dificuldades de aprendizagem são comuns, e o desenvolvimento da linguagem pode ser atrasado. Os distúrbios comportamentais são frequentes na SPW e podem incluir teimosia, acessos de raiva, comportamentos obsessivo-compulsivos, ansiedade, depressão e comportamentos autolesivos, como arrancar a pele.

Outras manifestações clínicas da SPW incluem baixa estatura, alterações do sono, escoliose, osteoporose, problemas de pele, alterações na temperatura corporal, além de dificuldades na regulação emocional (DUIS et al., 2022; INGRAM et al., 2022; ITANI, GILLET e PEREZ, 2023).

O manejo da SPW requer uma abordagem multidisciplinar que envolve uma equipe de profissionais de saúde de diferentes áreas, podendo incluir: médico geneticista, endocrinologista, nutricionista, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, fonoaudiólogo, psicólogo, psiquiatra e educador.

Ressalta-se ainda que a terapêutica deve ser individualizada e adaptada às necessidades de cada paciente. As principais estratégias de tratamento incluem: intervenção nutricional,

terapia hormonal, terapia comportamental, suporte educacional, monitoramento e acompanhamento (BARREA et al., 2022; CALCATERRA et al., 2023; CHUNG et al., 2020).

A intervenção nutricional é crucial para prevenir a obesidade e suas complicações. O plano alimentar deve ser individualizado, com restrição calórica e controle rigoroso da ingestão alimentar. É fundamental estabelecer regras claras e consistentes em relação à alimentação, limitar o acesso à comida e promover hábitos alimentares saudáveis desde a infância.

A terapia hormonal com hormônio do crescimento pode ser utilizada para melhorar o crescimento e a composição corporal em crianças com SPW. A reposição hormonal com testosterona nos meninos e estrogênio nas meninas pode ser necessária para induzir a puberdade e prevenir as consequências do hipogonadismo.

Já a terapia comportamental é essencial para o manejo dos distúrbios comportamentais na SPW. As estratégias de manejo comportamental incluem o reforço positivo, a extinção de comportamentos indesejáveis e o desenvolvimento de habilidades sociais.

Ademais, as crianças com SPW necessitam de um plano educacional individualizado que atenda às suas necessidades específicas. A intervenção precoce com programas de estimulação precoce e educação especial é fundamental para otimizar o desenvolvimento e a aprendizagem. O acompanhamento médico regular é essencial para monitorar o crescimento, o desenvolvimento, o estado nutricional, os distúrbios comportamentais e as complicações da SPW. A equipe multidisciplinar deve trabalhar em conjunto com a família para fornecer suporte e orientação ao longo da vida do paciente.

4 CONCLUSÃO

A Síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma condição genética rara caracterizada por hipotonia neonatal, seguida de hiperfagia e obesidade. Indivíduos com SPW frequentemente apresentam deficiência intelectual e distúrbios comportamentais. A SPW é causada pela deleção ou inativação de genes paternos no cromossomo 15. O diagnóstico envolve avaliação clínica e testes genéticos. O manejo da SPW requer uma equipe multidisciplinar, com foco em intervenção nutricional, terapia hormonal e comportamental. O acompanhamento médico regular é crucial para o manejo das complicações e otimização da qualidade de vida. Apesar dos desafios, intervenções precoces e suporte adequado permitem que indivíduos com SPW alcancem seu potencial máximo e tenham uma vida plena.

REFERÊNCIAS

- ALVES, C.; FRANCO, R.R. Prader-Willi syndrome: endocrine manifestations and management. **Arch Endocrinol Metab**; 2020, 64(3): 223-234.
- BARREA, L. et al. Prader-Willi Syndrome in Adults: An Update On Nutritional Treatment and Pharmacological Approach. **Curr Obes Rep**; 2022, 11(4): 263-276.
- BRASIL. **Lei Nº 12.853**. Brasília: 14 de agosto de 2013.
- CALCATERRA, V. et al. Prader-Willi Syndrome and Weight Gain Control: From Prevention to Surgery-A Narrative Review. **Children (Basel)**; 2023, 10(3): 564.
- CHUNG, M.S. et al. Prader-Willi syndrome: reflections on seminal studies and future therapies. **Open Biol**; 2020, 10(9): 200195.
- DUIS, J. et al. Diagnosis and management of sleep disorders in Prader-Willi syndrome. **J Clin Sleep Med**; 2022, 18(6): 1687-1696.
- GUTIERREZ, M.A.F.; DALEY, S.F.; MENDEZ, M.D. **Prader-Willi Syndrome**. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
- HÖYBYE, C.; TAUBER, M. Approach to the Patient With Prader-Willi Syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**; 2022, 107(6): 1698-1705.
- INGRAM, D.G. et al. Sleep Disorders in Children with Prader Willi Syndrome: Current Perspectives. **Nat Sci Sleep**; 2022, 14:2065-2074.
- ITANI, R.; GILLETT, E.S.; PEREZ, I.A. Sleep Consequences of Prader-Willi Syndrome. **Curr Neurol Neurosci Rep**; 2023, 23(3): 25-32.
- MENDIOLA, A.J.P.; LASALLE, J.M. Epigenetics in Prader-Willi Syndrome. **Front Genet**; 2021, 12:624581.
- MUSCOGIURI, G. et al. Obesity in Prader-Willi syndrome: physiopathological mechanisms, nutritional and pharmacological approaches. **J Endocrinol Invest**; 2021, 44(10): 2057-2070.
- RAHMAN, Q.F.A.; JUFRI, N.F.; HAMID, A. Hyperphagia in Prader-Willi syndrome with obesity: From development to pharmacological treatment. **Intractable Rare Dis Res**; 2023, 12(1): 5-12.
- VILAR, L. **Endocrinologia Clínica**. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020.
- YAMADA, M. et al. Diagnosis of Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome by targeted nanopore long-read sequencing. **Eur J Med Genet**; 2023, 66(2): 104690.