



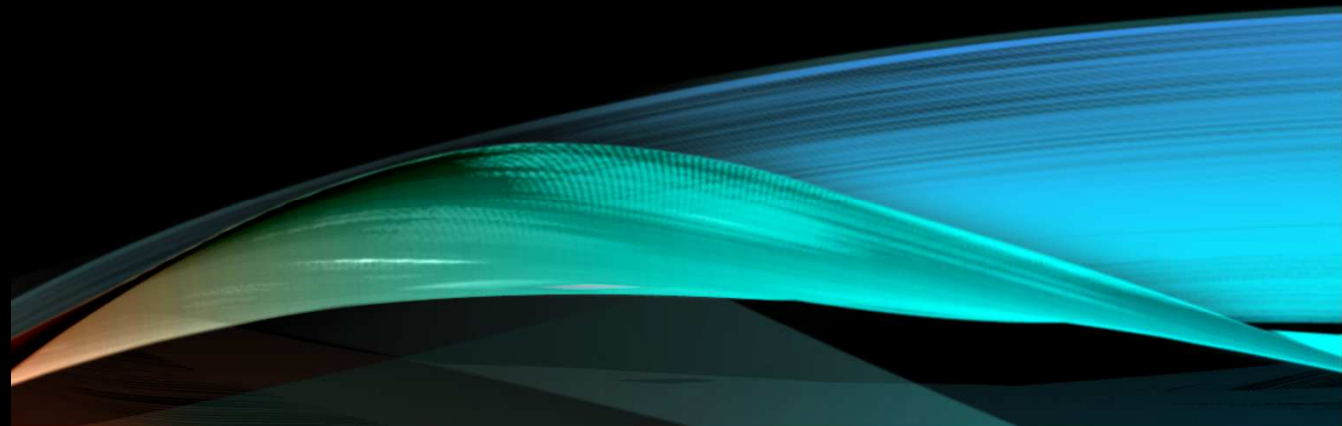
15 de Maio

Dia da Conscientização da
**Síndrome de
Prader-Willi**



SÍNDROME DE PRADER WILLI

PROF^a MARIA TERESINHA O. CARDOSO
CENTRO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS /SES-DF
REGIONAL CENTRO-OESTE/SBGM
UNIVERSIDADE CATÓLICA DE BRASÍLIA



INTRODUÇÃO

- A Síndrome de Prader-Willi foi descrita em 1956 por Prader, Labhart e Willi.
- Caracteriza-se por incessante hiperfagia
- Acompanhada de alterações endócrinas
- Deficit cognitivo
- Anomalias sensoriais
- Dificuldades comportamentais



- 1-Prader A, Labhart A, Willi H. Ein syndrome von adipositas, kleinwuchs, kryptorchismus and oligophrenie nach myotonierartigem zustand imn neugeborenenalter. Schweiz Med Wochen. 1956;86:1260-1261

CARACTERÍSTICAS

- A maioria das crianças com PWS cursam com severa hypotonia
- Resultando em pobre sucção
- Dificuldade de ingestão
- Choro muito fraco seguindo uma gravidez caracterizada por→



Reduzida atividade fetal
Pequeno para idade gestacional
Polihidramnio
Apresentação pélvica
Parto prematuro

- [1-Barbara Y Whitman](#) **Prader-Willi Syndrome: The More We Know, the Less We Know.** Missouri Medicine .2024 ; 121 (3): 235-241

CRITÉRIOS

- **Critério maior/ mais distintiva característica de PW :**
 - Hipotonia central infantil severa (sonda)
 - Atraso de desenvolvimento
 - - Posterior Hiperfagia
 - Depósito de gordura corporal
- **Critério menor :**
 - Atraso de desenvolvimento,
 - Aumento de tolerância a dor ,
 - Apneia central ,disfunção hipotalâmica,
 - Desregulação temperatura ,hipotireoidismo ,
 - Adrenal insuficiência
 - Hipogonadismo hipogonadotrófico
- [Krystal A Irizarry](#) ¹, [Mark Miller](#) ², [Michael Freemark](#) ³, [Andrea M Haqq](#)
- **Prader Willi Syndrome: genetics, metabolomics, hormonal function, and new approaches to therapy** Adv Pediatr. 2016 Aug;63(1):47-77.

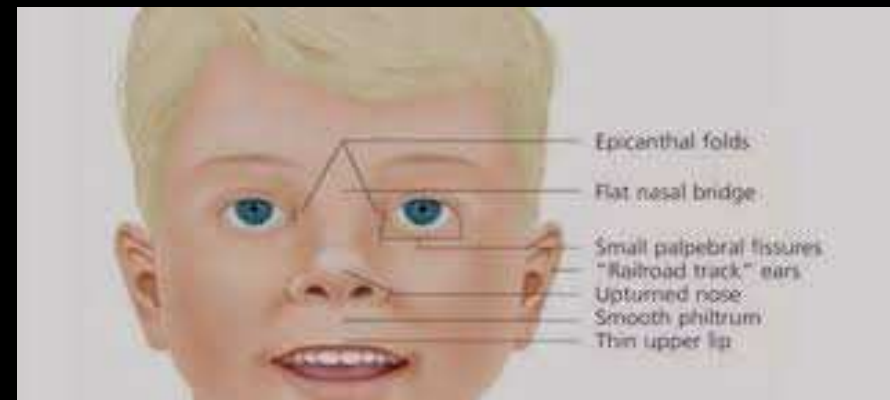


CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS

- A principal característica é a hipotonia durante toda a vida. Suas características físicas são:
- Diâmetro bifrontal estreito, olhos amendoados, ponte nasal estreita, lábio superior fino e voltado para baixo.
- Mãos e pés pequenos. Estrabismo é uma apresentação bastante comum neste grupo,
- Hipopigmentação de pele, face e cabelo pode acometer até um terço dos pacientes ,DELEÇÃO GENE OCA2 em 15q11.2-q13
- Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. Curr Pediatr Rev. 2019;15(4):207-244.



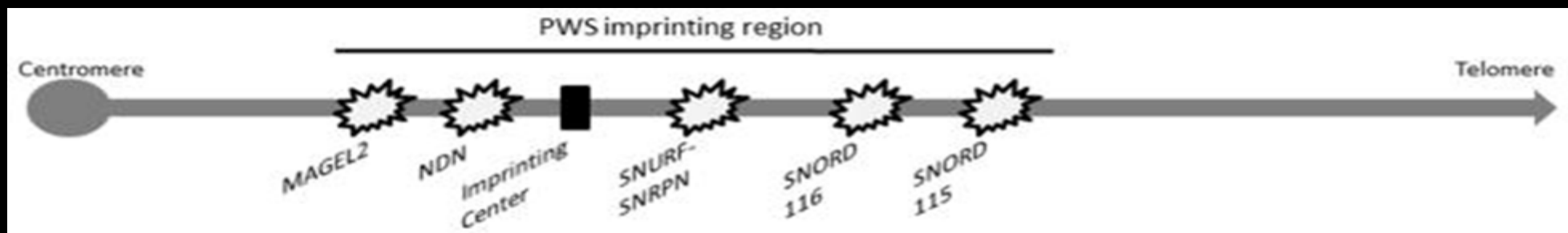
Figure 4: Small hands and feet.



PRINCIPAIS GENES DA REGIÃO IMPRINTADA

- A Síndrome de Prader-Willi é o primeiro exemplo de síndrome decorrente de erro no mecanismo de impressão genômica e a causa síndrome mais frequente de obesidade mórbida com uma prevalência de 1 / 10 000
- Diversos genes podem influenciar os achados clínicos de PW
- Mas dois genes paternos marcados são considerados causativos (SNRPN e MAGEL2)

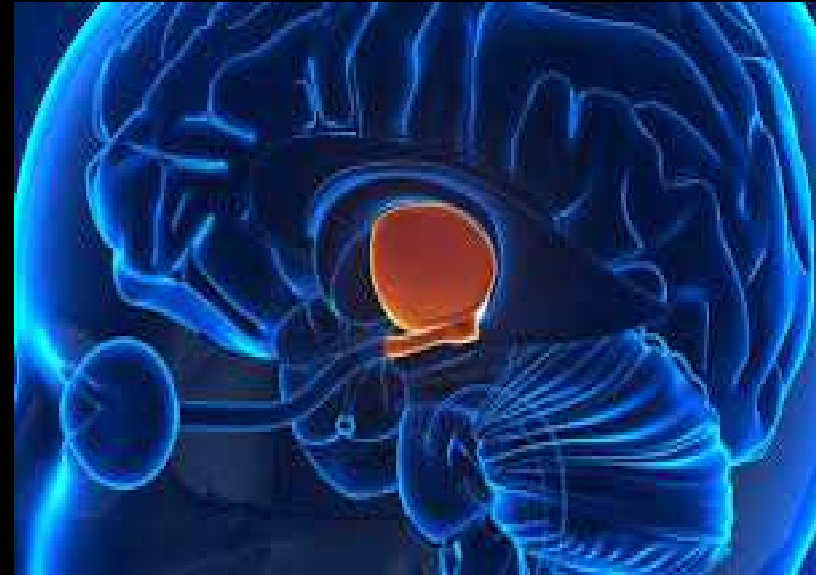
Cromossomo 15 :Esquema do genes paternos deletados



- -Butler, M.G. Imprinting disorders in humans: A review. Curr. Opin. Pediatr. 2020, 32, 719–729.

ALGUNS GENES CAUSAIS

- **NDN**→>**EXPRESSO NO HIPOTALAMO**: APNEIAS + DISFUNÇÃO GONADAL +INTOLERANCIA A DOR
- **MAGEL2**.→.>**EXPRESSO TB NO HIPOTALAMO**:HIPOTONIA+ATRASSO DE CRESCIMENTO INICIAL+ACELERAÇÃO E ADIPOSIDADE POSTERIOR
- **SNURF**→> **SPlicing DE RNA MENSAGEIRO NO CEREBRO** : HIPOTONIA+ ALTERAÇÕES METABOLICAS
- **SNORD 116**-→>**EXPRESSO ALTO NIVEL CENTRO DE CONTROLE APETITE HIPOTALAMO**: ANSIEDADE+HIPOTONIA E DEFICIT DE CRESCIMENTO



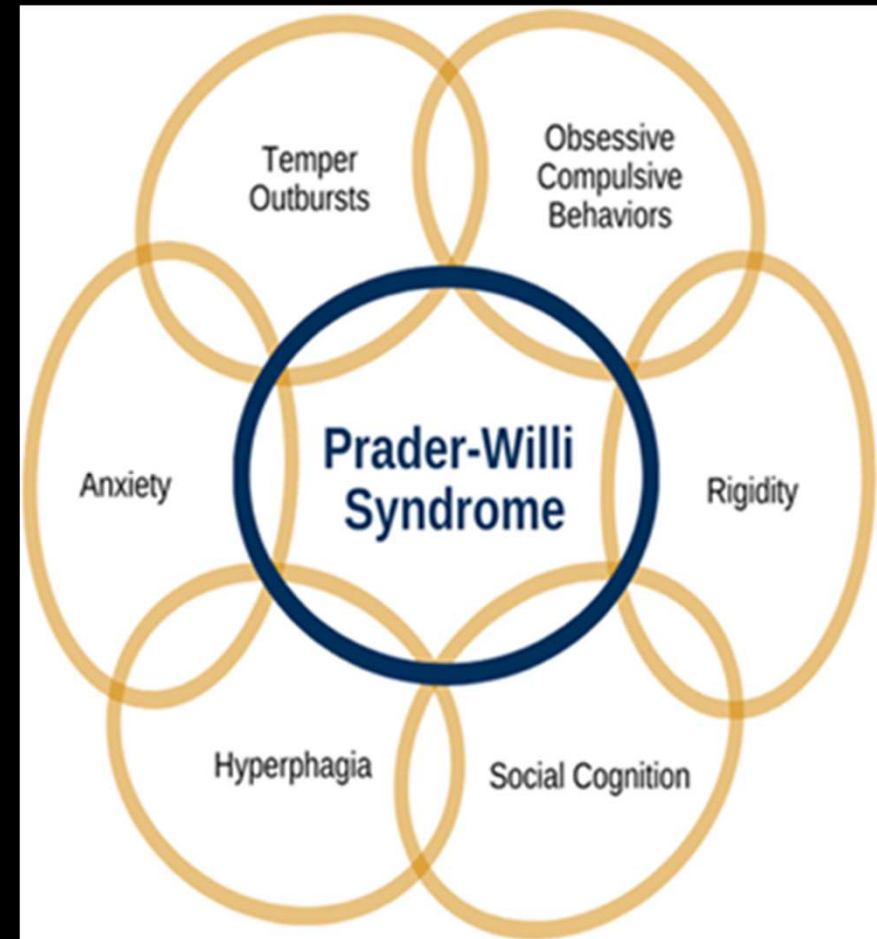
SINDROME COMPLEXA

A Síndrome de Prader-Willi (PWS) é um distúrbio genético complexo do neurodesenvolvimento com impacto multisistêmico e um perfil comportamental específico que exige equipe multiprofissional em centro especializado

PWS representa uma das mais difíceis patologias, afetando o indivíduo e sua família

PWS é a principal causa de obesidade sindrômica com prevalência entre 1:10,000 to 1:30,000, afetando 350,000 to 400,000 pessoas no mundo, sem preferência de sexo

Barbara Y Whitman **Prader-Willi Syndrome: The More We Know, the Less We Know.** Missouri Medicine .2024 ; 121 (3): 235-241



ETAPAS

Do nascimento aos 2 anos: Hipotonia com dificuldade de sucção;

Dos 2 aos 6 anos: Hipotonia com história de dificuldade de sucção; Atraso global do desenvolvimento;

Dos 6 aos 12 anos: Ingesta excessiva de alimentos (hiperfagia; compulsão alimentar) obesidade central se o acesso à comida não for controlado;

Letícia Guida, Gestora do LACIFF :Publicado: 14 Março 2023(FIOCRUZ)



ETAPAS

- A partir dos 12 anos:
- Comprometimento cognitivo (geralmente deficiência intelectual mediana);
- Hiperfagia; compulsão alimentar, com obesidade central se o acesso à comida não for controlado;
- Hipogonadismo hipotalâmico;
- Problemas de comportamento (incluindo explosões de raiva e características obsessivo-compulsivas).
- Essas características não são as únicas na SPW, mas na sua ausência, o diagnóstico da síndrome é bastante improvável.

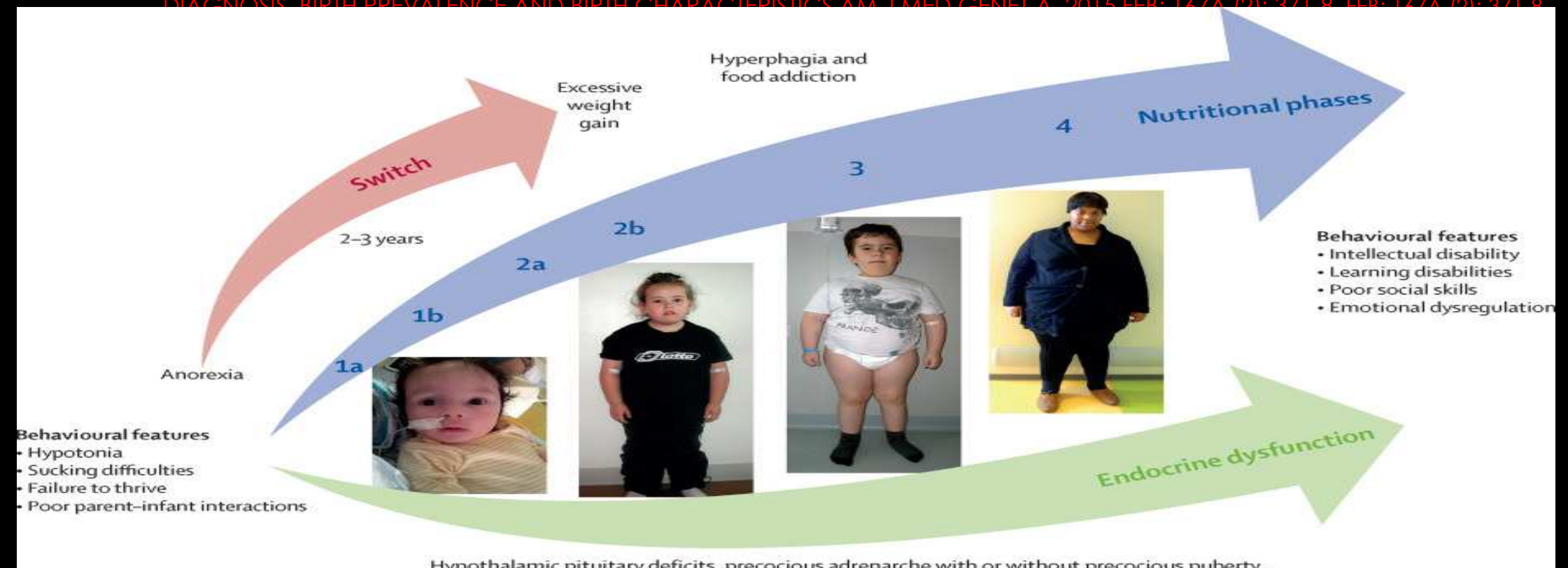
• **Letícia Guida**, Gestora do LACIFF :Publicado: 14 Março 2023(FIOCRUZ)



FASES DO DESENVOLVIMENTO

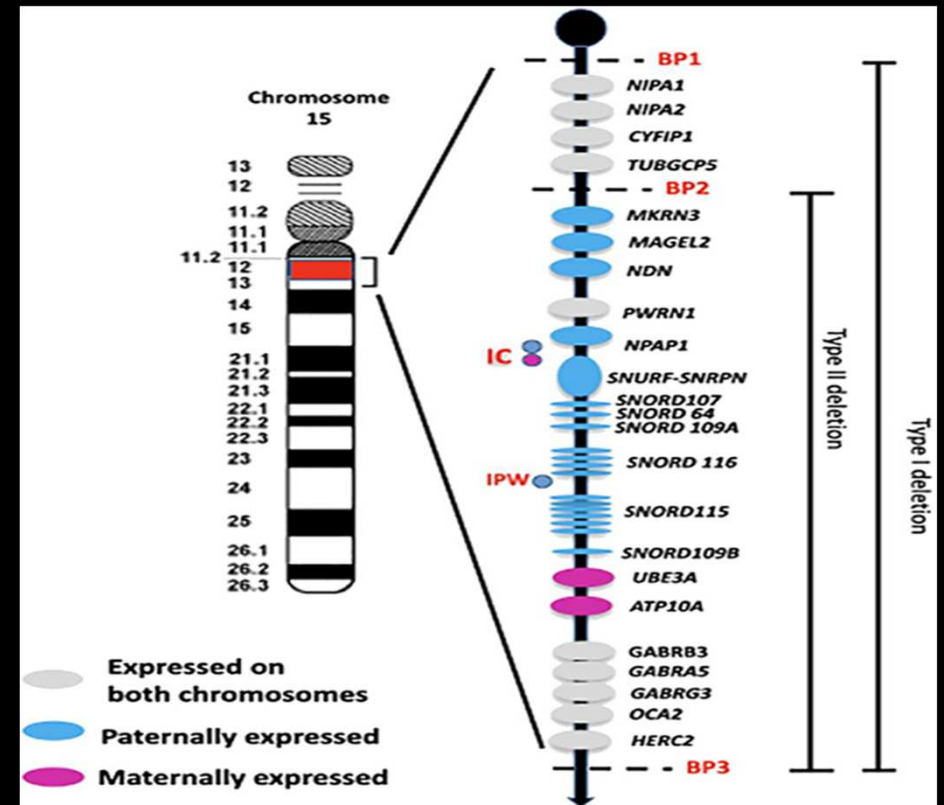
UM QUARTO DAS CRIANÇAS NASCEM PRÉ-TERMO E 53% PEQUENAS PARA A IDADE GESTACIONAL
A MÉDIA DE DIAGNÓSTICO NO BRASIL → 3,8 ANOS DE VIDA .

LIONTI T1, REID SM, WHITE SM, ROWELL MM. A POPULATION-BASED PROFILE OF 160 AUSTRALIANS WITH PRADER-WILLI SYNDROME: TRENDS IN
DIAGNOSIS, BIRTH PREVALENCE AND BIRTH CHARACTERISTICS. AM J MED GENET A. 2015 FEB; 167A (2): 371-8. FEB; 167A (2): 371-8.



MECANISMOS GENETICOS

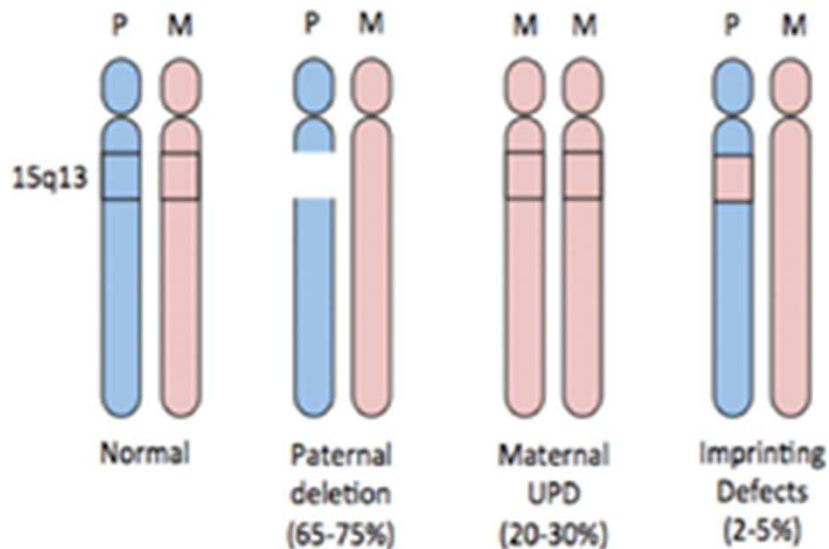
- 60% dos casos trata se de deleções paternas,
- 36% resultam de disomia uniparental,
- 3% de mutacoes no centro de impressão que resultam em expressão dos genes maternos ;
- 1% de microdeleções de SNORD116.
- O gene SNORD116(RNA116) é um RNA pequeno não codificante que se expressa preferentemente no cerebro



- -Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic and endocrine findings. J Endocrinol Invest. 2015;38:1249-63
- -Mendiola AJP, La Salle JM. Epigenetics in Prader-Willi syndrome. Front Genet. 2021;16:624581

MECANISMOS GENETICOS

Prader-Willi syndrome : Genetic mechanisms



<http://www.genetics4medics.com/prader-willi-syndrome.html>

Na uniparental dissomia (UPD) existem 2 cópias do cromossomo 15 materno e completa ausência de um cromossomo paterno (36%)

+

mutação no centro de imprinting (3%) = 39% expressão materna

ACONSELHAMENTO GENÉTICO

- A determinação da etiologia genética da síndrome é importante para aconselhamento genético:
- no caso de defeito de imprinting → o risco 50% de recorrência da síndrome no segundo filho
- nas demais formas de SPW, o risco de recorrência é menor que 1%.

- 1 Butler, M.G.; Lee, P.D.K.; Whitman, B.Y. Management of Prader-Willi Syndrome, 4th ed.; Springer Nature: Cham, Switzerland, 2022
- 2-Hassan, M.; Butler, M.G. Prader-Willi syndrome and atypical submicroscopic 15q11-q13 deletions with or without imprinting defects. Eur. J. Med. Genet. 2016, 59, 584-589.
- Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. Curr Pediatr Rev. 2019;15(4):207-244.

DEFICIENCIA DE GH

- Na PWS → 41% dos recém-nascidos tem peso de nascimento <2.5 kg;
- Baixa estatura esta presente com um ano de idade e continua ao longo da vida .
- A deficiência de hormônio de crescimento (GH) ocorre em 40-100% das crianças portadoras de SPW.
- A causa da baixa estatura decorre da deficiencia de Hormonio de crescimento (GH) e falta do estirao da puberdade. A media de altura de meninos não tratados é 155cm e PWS meninas 145cm

TERAPIA COM GH

A terapia com GH tem efeitos positivos na Estatura e na composição corporal, reduzindo a severidade da obesidade .

rhGHT não deve ser usado em casos de severa obesidade ,apneia obstrutiva, infecção respiratória aguda ,diabetes mellitus não controlada



Caroline de G. B. Passone, Simone Ito, Ruth Rocha Franco e Wanderley Marques Bernardo. SÍNDROME DE PRADER WILLI E TRATAMENTO COM SOMATROPINA. Junho de 2022.

TRATAMENTO

- Os quatro pilares do tratamento da SPW são: atividade física, dieta com intensa restrição energética, abordagem comportamental e uso de hormônio de crescimento (somatropina)
- As crianças com SPW precisam de 50 a 75% menos calorias do que as crianças não SPW da mesma idade
- A quantidade de carboidrato recomendada para estes pacientes também deve ser reduzida a 30% do total de calorias

• I Caroline de G. B. Passone, Simone Ito, Ruth Rocha Franco e Wanderley Marques Bernardo. SÍNDROME DE PRADER WILLI E TRATAMENTO COM SOMATROPINA. Junho de 2022.



TERAPIAS

- RESTRIÇÃO DIETÉTICA + EXERCÍCIO + TERAPIA COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO
 - CIRURGIA BARIÁTRICA + BLOQUEIO DO NERVO VAGO + ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA
 - EQUIPE MÉDICA APROPRIADA : monitorar ganho de peso + dieta restritiva +
 - programa de exercícios,, monitorar comorbidades , problemas psiquiátricos
-
- Incluindo auto agressão , preocupações
 - educacionais.
 - Deficiências hormonais devem ser avaliadas e
 - tratadas com rigoroso controle dietético
-
- Como o Hormônio da Tireoide é essencial para o
 - neurodesenvolvimento nos primeiros 3 anos de vida
 - recomenda-se avaliação aos 3 ,6, e 12 meses de idade e
 - posteriormente anualmente
 - '



OUTRAS INTERCORRENCIAS

- É bastante comum apresentarem: -→explosões emocionais,
- comportamentos inadequados e agressivos em ambientes sociais,
- birras duradouras, e dificuldade concentração nas atividades.
- “**skin picking**” → lesar a própria pele → Dermatotilexomania

Apresentam dificuldade de aprendizado em áreas específicas
Acompanhamento com terapia ocupacional,

Educador especializado em pacientes com necessidades especiais

- e Psicopedagogo são bastante positivos

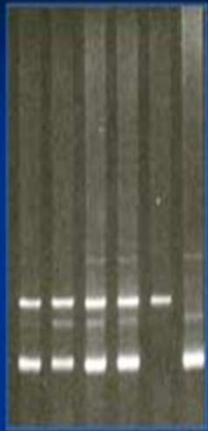


- Caroline de G. B. Passone, Simone Ito, Ruth Rocha Franco e Wanderley Marques Bernardo. SÍNDROME DE PRADER WILLI E TRATAMENTO COM SOMATROPINA. Junho de 2022.



PRINCIPAIS METODOS DIAGNOSTICOS MOLECULARES

Methylation Analysis



Lanes 1 - 4 = normal individuals
Lane 5 = Prader-Willi syndrome
Lane 6 = Angelman syndrome

Expression of the Methyl

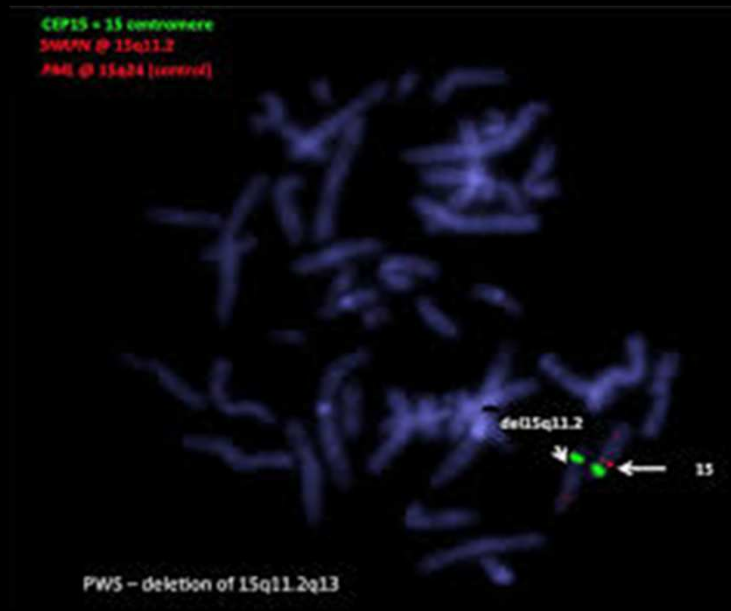
-MLPA/ANÁLISE DE METILAÇÃO

(:PADRÃO OURO--→DETECTA 99% DOS CASOS
DELECOES, DISSOMIA UNI PARENTAL

DEEITOS DE IMPRINTING
(15Q 11.2-Q13)

POLIMORFISMO/MICROSATÉLITE

UDP MATERNA



FISH→DETECTA MCRODELEÇÕES: 65%

CONCLUSÕES

- Síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma doença genética rara, complexa, caracterizada por sintomas neurocomportamentais.
 - A incidência da SPW é de cerca de 1 a cada 15 mil nascimentos, afetando ambos os sexos igualmente e em todas as etnias. A Síndrome é a principal causa de obesidade de origem genética
 - Atualmente no Brasil existem aproximadamente 4.500 portadores da síndrome.
 - O uso do hormônio de crescimento na Síndrome de Prader-Willi melhora a composição corpórea e demonstra aumento da massa muscular e massa óssea com melhora dos níveis lipídicos.
-
- Caroline de G. B. Passone, Simone Ito, Ruth Rocha Franco e Wanderley Marques Bernardo. SÍNDROME DE PRADER WILLI E TRATAMENTO COM SOMATROPINA. Junho de 2022
 - Letícia Guida, Gestora do LACIFF :Publicado: 14 Marzo 2023(FIOCRUZ)

CONCLUSÕES

- Por meio do diagnóstico molecular e da estratégia de triagem neonatal para a SPW desenvolvidos no LACIFF, será possível o diagnóstico precoce
-
- A identificação precoce da SPW será capaz de observar o curso evolutivo do desenvolvimento dos pacientes com a antecipação terapêutica em período neonatal
- **Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz)**

CONCLUSÕES

- A importancia das Associações
- Na luta pelos direitos dos
- Pacientes
- O empoderamento deste setor da Sociedade é fundamental no despertar dos gestores e na elaboração de politicas publicas





OBRIGADA