

## **CUIDADOS MÉDICOS PARA LACTANTES E CRIANÇAS PEQUENAS (0-3 anos) com SÍNDROME DE PRADER-WILLI**

Avaliação, orientação e uma visão geral para profissionais de saúde

Do Comitê Consultivo Científico e Clínico da Organização Internacional da Síndrome de Prader-Willi (IPWSO) Maio de 2019

A síndrome de Prader-Willi (SPW) é um distúrbio genético complexo com manifestações endócrinas e de neurodesenvolvimento, bem como muitas complicações médicas potenciais. O teste genético está disponível e é essencial para confirmar o diagnóstico e definir o genótipo. Um único teste genético, a análise de metilação do DNA, pode conclusivamente fazer o diagnóstico em > 99% dos casos.

Os primeiros 3 anos são caracterizados por mudanças dinâmicas. No período neonatal há hipotonia grave com dificuldades de sucção e alimentação inadequadas, sendo que a maioria requer alguma forma de alimentação assistida. Mais tarde, na primeira infância, a criança começa a ter fácil ganho de peso, seguida de um aumento do interesse pela comida, o que pode levar a uma alimentação excessiva e ao desenvolvimento gradual da obesidade mórbida, a menos que a alimentação seja controlada externamente. Marcos de desenvolvimento motor e de linguagem são atrasados. O diagnóstico precoce e a subsequente orientação antecipada são cruciais para o desenvolvimento e tratamento ideais do lactente e da criança pequena com SPW. Quanto mais cedo o diagnóstico é feito, os pais e a equipe de tratamento podem ser melhor informados para que intervenções médicas e comportamentais adequadas ao desenvolvimento possam ser implementadas.

O IPWSO reconhece que o acesso a serviços de saúde e especialistas pode variar consideravelmente devido a fatores que incluem grande distância, transporte deficiente, recursos financeiros limitados ou disponibilidade restrita. Este documento resume as principais

necessidades de saúde recomendadas no contexto dos recursos disponíveis. O leitor é direcionado para as outras diretrizes gerais e de avaliação desta série, que inclui Crianças com SPW (3-12 anos de idade), Adolescentes com SPW (13 anos de idade ou mais) e Adultos com SPW. A seguir, estão as observações gerais e diretrizes. Outras considerações podem ser justificadas em alguns casos.

## **Perinatal**

Diminuição dos movimentos fetais e polidrâmnio ou oligidrâmnio frequentemente observados

Relação aumentada da cabeça para a circunferência abdominal na ultrassonografia fetal

Posição anormal de mão e pé frequentemente vista em ultrassonografia fetal e em recém-nascidos

Aumento do parto assistido ou cesariana

Aumento de nascimentos prematuros e pós-maturos

Peso ao nascer tipicamente abaixo da faixa normal e tipicamente menor que os irmãos

Os escores de Apgar geralmente são normais, pois a hipotonia nem sempre é reconhecida inicialmente, mas a hipotonia é tipicamente evidente nos primeiros dias após o nascimento

## **Suspeitando do Diagnóstico**

Deve ser suspeitado em qualquer recém-nascido com hipotonia, deficiência na sucção, choro fraco e falta de apetite

Os recém-nascidos geralmente têm testículos não descendentes e saco escrotal hipoplásico

Meninas recém-nascidas frequentemente apresentam lábios hipoplásicos

O diagnóstico diferencial para SPW na infância é vasto e está além do escopo deste documento

## Estabelecendo o diagnóstico

Comece com a análise de metilação do DNA - irá diagnosticar > 99% do SPW

Um teste positivo para SPW confirma o diagnóstico na grande maioria dos casos, mas não determina a alteração genética subjacente

A determinação da causa genética subjacente é particularmente importante para a determinação do risco de recorrência e pode ajudar no prognóstico e seguimento.

Já que a região SPW do genoma é muito complexa, e como a maioria dos indivíduos com SPW terá uma de três mudanças diferentes (por exemplo, classes moleculares) nessa região como causa para sua SPW (deleção paterna no cromossomo 15, dissomia uniparental materna 15 ou um defeito de impressão), recomenda-se que pelo menos dois testes genéticos diferentes sejam realizados para garantir um diagnóstico preciso

Comece também com um microarray cromossômico (preferencialmente um arranjo de oligo-SNP), que captará a classe e o tamanho da deleção, bem como microdeleções que incluem o *SNORD116* locus e 70% de dissomia uniparental.

FISH, se o microarray cromossômico não estiver disponível, confirmará uma deleção se presente, mas não revelará o tamanho da deleção e não detectará dissomia uniparental 15 ou um defeito de impressão.

Se a metilação do DNA e o microarray forem normais, considerar a análise da mutação *MAGEL2* para a síndrome de Schaaf-Yang, bem como o mosaicism e outras causas de hipotonia congênita

Observe que as análises de metilação do DNA por PCR não são tipicamente quantitativas e podem falhar em condições de mosaico envolvendo o cromossomo 15

Portanto, se o diagnóstico ainda é suspeito, considere o uso de um método mais quantitativo como o MS-MLPA

## Aconselhamento Genético

Determine a classe molecular e subclasse assim que possível - veja GeneReviews PWS em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>

A Medicina Genética deve ser consultada cedo para ajudar a estabelecer o diagnóstico, a classe molecular e iniciar o aconselhamento genético.

Aconselhar sobre o risco de recorrência futuro (normalmente <1%, mas pode ser tão alto quanto 50-100% em casos raros)

Aconselhar que o diagnóstico pré-natal está disponível para futuras gravidezes

## **Fases Nutricionais**

Seis fases nutricionais foram descritas no período pós-natal na SPW

Variabilidade individual vista em cada fase

### **As 3 primeiras fases ocorrem antes dos 3 anos de idade**

Fase 1a - hipotonia com dificuldade de alimentação e diminuição do apetite

Fase 1b - melhor alimentação, apetite e crescimento

Fase 2a - o peso começa a aumentar sem um aumento evidente no apetite ou nas calorias (geralmente começa por volta dos 18-36 meses, mas pode ser tão cedo quanto 12 meses) se em uma dieta típica da criança

As necessidades calóricas na SPW são frequentemente mais baixas do que os bebês e lactentes típicos, devido à menor massa corporal magra e menor atividade motora / movimento, especialmente após os 6-12 meses de idade, quando os bebês típicos se movimentam muito mais

## **Período Neonatal**

Praticamente todos os neonatos com SPW têm dificuldade em se alimentar por via oral e precisam de alimentação assistida

A maioria requer alimentação naso ou orogástrica (NG / OG) nas primeiras semanas até os primeiros meses

Aqueles que podem se alimentar por via oral provavelmente precisarão de bicos especiais e tempo extra para se alimentar.

Limitar a duração da alimentação oral a não mais que 25-30 minutos por alimento para limitar o risco de aspiração

Relutamos em colocar tubos de alimentação por gastrostomia (G), porque então existe uma dependência excessiva de tubos-G para a alimentação, pode haver um aumento do risco de refluxo e uma cicatriz será deixada

A colocação de tubo-G é geralmente recomendada para aqueles que precisam de ajuda por > 3 meses ou por outras razões especiais, como pais que se sentem desconfortáveis e inseguros com um tubo NG.

Existe risco de refluxo e aspiração silenciosa com tubo-G a menos que uma funduplicatura de Nissen também seja feita

Terapia Ocupacional (OT), Física (PT) e Motora Oral devem ser envolvidas precocemente, particularmente com alimentação oral

O peso deve ser medido 2-4 vezes por semana

Objetivo de 20 a 30 gramas de ganho de peso por dia

A maioria dos neonatos necessitará de uma estadia prolongada (semanas, raramente meses) no hospital até tolerar alimentos entéricos e pelo menos alimentos orais limitados

Concentração da fórmula ou fortificação do leite materno pode ser necessária para garantir uma boa nutrição nos primeiros meses de vida

Não deve ter alta hospitalar sem apoio possível de terapia oral e fisioterapia em casa

Famílias selecionadas podem ser ensinadas a fazer alimentação NG em casa caso a caso

A endocrinologia pediátrica deve ser consultada após o diagnóstico para discutir a futura terapia hormonal

Ingestão nutricional adequada deve estar em vigor antes do início da terapia com hormônio de crescimento

Risco de apneia é aumentado. O recém-nascido deve ser monitorado por oximetria de pulso

## **Crescimento, Dieta e Metas de Alimentação**

Precisa de orientação nutricional contínua

Inicialmente meta para 10-25 percentil de peso por comprimento (curva de crescimento da Organização Mundial da Saúde)

Bebês e crianças com SPW têm mais gordura corporal do que crianças com desenvolvimento típico

Necessidades calóricas são variáveis no primeiro ano de vida e devem ser ajustadas conforme necessário seguindo a curva de crescimento

Peso, comprimento, peso por comprimento e perímetro cefálico devem ser seguidos pelo pediatra inicialmente a cada 2-4 semanas após o bebê ter recebido alta hospitalar e depois mensalmente

As necessidades calóricas (em relação às crianças típicas) começam a diminuir normalmente após os 15 meses de idade, mas por vezes mais cedo

Algum tempo após os 15-18 meses de idade, as necessidades calóricas estão tipicamente na faixa de 60-80% da Dose Diária Recomendada (RDA)

À medida que o peso começa a aumentar, diminua as calorias para manter a criança no peso de 25 a 50%

Aconselhamento nutricional é importante para garantir a ingestão adequada de proteínas e micronutrientes

Importante introduzir alimentos de alta qualidade precocemente, mas garantir a quantidade adequada de gorduras para um bom crescimento do cérebro

Evite alimentos de baixa qualidade nutricional (por exemplo, alimentos fritos, carboidratos simples)

Incentivar legumes e frutas com baixo teor de açúcar

Consulta contínua com um nutricionista pediátrico é desejável após um ano de idade

A suplementação de vitamina é essencial com uma dieta de baixa caloria, bem como a priorização de proteínas

Incentivar a alimentação saudável e o exercício em família

## **Medicamentos**

Terapia hormonal do crescimento (GHT) deve começar no primeiro ano de vida, uma vez que a criança tenha um estado nutricional adequado

A dosagem deve ser cuidadosamente monitorada por um endocrinologista

Antes de iniciar o GHT, um estudo do sono modificado de referência deve ser feito, se possível, e depois repetido após aproximadamente 6-8 semanas para avaliar o agravamento da apneia obstrutiva do sono

Considerar o encaminhamento para um otorrinolaringologista antes e depois de iniciar o GHT para avaliar o tecido linfóide na garganta

## **Exame genital**

Tanto homens como mulheres têm hipogonadismo, mas é mais óbvio nos homens

As mulheres freqüentemente apresentam hipoplasia dos grandes lábios, minora e clitóris

A criança geralmente têm saco escrotal hipoplásico e criptorquidia e, freqüentemente, pênis pequeno

Ensaio de gonadotrofina coriônica humana (HCG) em homens sob a supervisão de um endocrinologista pediátrico pode ser benéfico antes da orquidopexia

A orquidopexia deve ser feita entre 6 e 12 meses de idade

## **Laboratórios**

Laboratórios de triagem neonatal por protocolo neonatal padrão

Testes de função tireoidiana (freeT4 e TSH) anualmente e antes do início do GHT

IGF-1 e IGFBP-3 se receberem GHT

Cortisol matinal antes do GHT e qualquer procedimento cirúrgico que requeira anestesia, bem como durante episódios de doença grave

Laboratórios pediátricos de rotina

### **Marcos de desenvolvimento**

Atrasado - o tempo dos marcos individuais é geralmente o dobro de uma criança típica

A criança precisará de intervenções precoces - Terapia Ocupacional, Física e Fonoaudiologia

O uso de órteses de tornozelo-pé (OTP) estabilizará o pé e o tornozelo hipotônicos, permitindo o erguer-se de pé e o caminhar inicial

Os aparelhos podem ser reduzidos ou descontinuados quando a criança já estiver caminhando.

### **Preocupações Ortopédicas**

Escoliose - 40% das crianças com SPW desenvolverão escoliose, e metade delas começará na infância

Não sente as crianças de pé até que elas consigam se sentar sozinhas

Tê-los sentados em uma típica posição abaixado pode ajudar a iniciar uma curva espinhal

As crianças com SPW devem ser rastreadas para escoliose por radiografia sentada, quando puderem-se sentar de maneira independente.

Um exame clínico raramente captura curvas em bebês com SPW na faixa ideal de tratamento

O hormônio de crescimento iniciado de forma precoce pode auxiliar na proteção contra a escoliose grave.

O desenvolvimento do quadril é atrasado em paralelo aos marcos do desenvolvimento e 10% das crianças com SPW têm displasia de quadril.

A displasia de quadril deve ser monitorizada e tratada com aumento de atividade física e suporte de peso, em vez de órtese ou cirurgia, com exceção dos casos sem melhora com crescimento ou subluxação (onde a cabeça femoral escorrega da cavidade).

Obter radiografias da pelve na posição supina anteroposterior e de perna de rã junto as radiografias da coluna vertebral são obtidas.

Muitas crianças com SPW terão pé plano hipotônico (pés planos), tornando a marcha menos eficiente

Um suporte, seja um UCBL (Universidade da Califórnia, Berkeley Laboratories) ou SMO (Supra Malleolar Orthosis), será útil para apoiar os pés, bem como ajudar a manter os pés com crescimento

## **Gestão Comportamental**

Comece a estabelecer limites rigorosos cedo e use elogios verbais para o comportamento apropriado

Tempos regulares para comer e apenas na mesa

Não comer de outros pratos ou petiscos aleatórios

## **Manutenção de rotina da saúde**

Manutenção da saúde e administrações de vacinas - programadas como uma criança pequena típica

Verifique se há estrabismo e trate de acordo

Verniz fluoretado com erupção dos dentes

## **Situações agudas na SPW**

Muitos podem ter infecções (mesmo graves) sem febre

Crianças pequenas com SPW podem ter temperatura corporal elevada, especialmente em clima quente, sem estarem doentes, mas é recomendável um exame médico cuidadoso sempre que a temperatura estiver elevada

A tosse pode ser fraca, especialmente nos mais jovens, e a pneumonia pode ser negligenciada - apenas os sintomas podem ser fraqueza, perda de apetite e taquipnéia

Infecções das vias aéreas são a causa mais comum de mortes em bebês com SPW

A internação hospitalar em caso de pneumonia em uma criança com SPW é garantida para monitorar a saturação de oxigênio e o risco de apnéia prolongada

A maioria das crianças com SPW não consegue vomitar quando tem uma infecção gastrointestinal. A sonda nasogástrica nesses casos pode, às vezes, salvar vidas

Indivíduos com SPW tipicamente apresentam esvaziamento gástrico lento e aumento do limiar de dor. Portanto, qualquer episódio de vômito e / ou dor abdominal deve ser levado a sério e avaliado por um médico.

As crianças mais velhas, em particular, correm o risco de compulsão alimentar e, posteriormente, desenvolvem distensão e necrose gástrica grave

Sinais e sintomas da doença podem ser mais sutis em crianças com desenvolvimento típico. Os pais devem prestar atenção de forma contínua e fornecer informações valiosas quando a criança não está “agindo corretamente”.

## **Observações gerais:**

Este documento foi elaborado para abordar os problemas médicos geralmente encontrados em bebês e crianças pequenas com SPW, em um esforço para reduzir complicações sérias e melhorar a qualidade de vida.

SPW é devido à ausência de informação genética herdada paternalmente no cromossomo 15q11.2-q13 devido a um dos três mecanismos genéticos: deleção, dissomia uniparental materna ou defeito de impressão. Este último pode estar associado ao risco de recorrência familiar. É altamente recomendável que o diagnóstico clínico seja confirmado por meio de testes genéticos. Outras condições podem se sobrepor em sinais e sintomas com SPW. Uma análise de metilação do DNA confirma o diagnóstico em >99% dos casos, mas não fornece o genótipo específico. Um

geneticista pode pedir o teste genético apropriado para determinar o genótipo específico. O IPWSO pode ajudar na identificação de fontes de teste.

Consulte também informações médicas e outras informações, a maioria das quais é escrita para um público leigo, no site da Organização Internacional de Síndrome de Prader-Willi (IPWSO), que inclui informações sobre organizações de apoio à família em mais de 100 países:

<http://www.ipwso.org>.

Fontes de informações detalhadas sobre SPW são:

**Pediatria:** [www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-2820](http://www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-2820)

**GeneReviews:** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>

**PWSA (USA) Medical Alert Booklet:**

<https://www.pwsausa.org/wp-content/uploads/2015/11/newMAbookfinal.pdf>