



## **CUIDADOS MÉDICOS para a CRIANÇA (idade 3-12 anos) com SÍNDROME DE PRADER-WILLI**

### **Uma visão geral para médicos que cuidam de crianças com SPW**

**Do Conselho Consultivo Científico e Clínico da**

**Organização Internacional da Síndrome de Prader-Willi (IPWSO)**

**Final, fevereiro de 2019**

A síndrome de Prader-Willi (SPW) é um distúrbio genético complexo com manifestações do neurodesenvolvimento e muitas complicações médicas potenciais. O teste genético está disponível e é essencial para confirmar o diagnóstico e definir o genótipo, o que tem implicações clínicas adicionais, especialmente para sintomas psiquiátricos. 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. Embora a maioria das crianças seja diagnosticada como lactentes, qualquer criança com uma história precoce sugestiva, especialmente de hipotonia, ganho de peso excessivo na primeira infância, déficit de saciedade e crescimento linear ruim deve ter avaliação adicional. Um único teste genético, a análise de metilação do DNA, pode conclusivamente fazer o diagnóstico em > 99% dos casos.

Como em qualquer doença crônica, um ambulatório especializado é benéfico para que as crianças com SPW possam estabelecer uma relação de trabalho contínua com os pais e um eixo de comunicação para consulta clínica com especialistas. Alguns países têm a sorte de possuir um ambulatório SPW onde as crianças com SPW são atendidas por especialistas anualmente. Visitas com o médico principal devem ocorrer a cada 4-6 meses. 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 outras diretrizes gerais e de avaliação desta série para crianças com SPW (até 3 anos de idade), crianças com SPW (3-12 anos de idade), adolescentes com SPW (13 anos de idade ou mais) e adultos com SPW.

## Achados Médicos Mais Comuns / Significativos na Infância:

- As crianças com SPW gradualmente demonstram um aumento no interesse pela comida e ganho de peso entre 2-6 anos de idade que é inevitavelmente seguido por um forte e incontrolável impulso biologicamente determinado para buscar e comer alimentos. Como resultado, eles precisarão de restrição calórica e monitoramento cuidadoso para prevenir a obesidade, enquanto mantêm uma ingestão nutricionalmente balanceada com proteínas e gorduras adequadas. O acesso aos alimentos deve ser controlado com mais frequência, trancando armários de alimentos, refrigeradores e / ou freezers ou por supervisão constante. **SEGURANÇA ALIMENTAR** psicológica (saber a programação diária para refeições e lanches, a comida e o tamanho da porção que será servida e a garantia de que o acesso aos alimentos será controlado em todos os outros momentos) diminuirá a ansiedade e o comportamento em torno dos alimentos. Alimentos como presentes, recompensas ou surpresas devem ser evitados, pois cria expectativas que não podem ser cumpridas de forma consistente e resultarão em problemas comportamentais.
- Hipotonia, diminuição da massa muscular e diminuição da atividade física explicam as necessidades de menor caloria. Mesmo que o peso seja normal para a estatura, a relação entre gordura e massa magra é maior do que em crianças típicas.
- Atrasos no desenvolvimento são comuns no andar (tempo médio de começar a andar é de 27 meses), fala, cognição, coordenação motora e habilidades de autoajuda e se beneficiarão dos serviços de intervenção precoce com terapias físicas, fala e linguagem e ocupacionais. A órtese de apoio com órteses tornozelo-pé (AFOs) pode permitir a obtenção antecipada de habilidades de pé e andar. A dispraxia do desenvolvimento (a dificuldade do cérebro em traduzir a intenção em ação, especialmente a integração de movimentos motores complexos usados nas atividades diárias) pode ser vitalícia.
- O exercício diário é essencial para o gasto calórico, desenvolvimento físico e motor, respiração profunda, controle glicêmico e redução do estresse.
- A estimulação motora sensorial (balanço, rotação, salto, natação, vibração, escova, etc.) é essencial em qualquer idade para controlar a fome do sensor que resulta de hipotonia síndrome e déficits no processamento sensorial. Esta deficiência na estimulação sensorial motora durante a infância causa uma dívida sensorial ao longo da vida.
- A deficiência de hormônio de crescimento é comum.
- O hipotireoidismo pode ser visto em até 33% das crianças.
- A insuficiência adrenal central é rara e, na maioria dos casos, é diagnosticada na infância. Mas as crianças que apresentam o novo aparecimento de sinais clínicos, como diminuição do apetite, perda de peso, hipotensão ortostática com tontura e desidratação com perda de sal, precisarão de avaliação. Também as crianças que não prosperam sob estresse extremo de doença ou cirurgia prolongada devem ser avaliadas testando os níveis séricos de cortisol pela manhã. Se o nível de cortisol é baixo, um encaminhamento para endocrinologia para posterior avaliação é indicado.
- Hipogonadismo frequentemente inclui testículos que não desceram (80-90%). O tratamento com gonadotrofina coriônica humana (hCG) na primeira infância pode ser bem-sucedido, mas na maioria das vezes, a cirurgia é necessária e recomendada antes dos 3 anos de idade, ocorrendo de forma ideal entre 6-12 meses de idade.
- A adrenaquia prematura (aparência de pêlos púbicos ou axilares antes dos 8 aos 9 anos) é muito comum; não é uma puberdade real. Está relacionado com a secreção de hormônios pelas glândulas supra-renais e não requer tratamento. Raramente progride para a puberdade precoce.

Comumente, está associada à hiperinsulinemia que responde à restrição de carboidratos, reduzindo a secreção e a resistência à insulina.

- A puberdade precoce é rara e requer avaliação endócrina para tratamento com medicação antigonadotrofina até a adolescência.
- Os problemas do sono são comuns e incluem distúrbios do sono / vigília e distúrbios respiratórios do sono. Os distúrbios do sono / vigília consistem em dificuldade em manter o sono durante a noite e sonolência diurna excessiva. Ocasionalmente, a narcolepsia é suspeita e requer um teste de latência múltipla do sono (MSLT) para confirmar o diagnóstico. Estudos do sono podem revelar apnéia do sono (central e / ou obstrutiva). A apnéia obstrutiva do sono pode ser complicada pelo excesso de peso / obesidade e responde à pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP). A apneia central do sono é tratada com pressão positiva nas vias aéreas em dois níveis (BiPAP) e suplementação com hormônio de crescimento.
- Problemas de acuidade visual, especialmente miopia, são comuns e o diagnóstico precoce e o manejo com lentes corretivas são essenciais para o desempenho escolar. A perturbação do olhar (como o estrabismo) exigirá o encaminhamento para oftalmologia para correção ou cirurgia.
- Cárie dentária é comum devido à salivação reduzida. A dentição saudável requer uma higiene bucal preventiva excepcional e atenção permanente de um dentista pediátrico.
- Os problemas de articulação da fala são comuns e a terapia da fala e da linguagem é recomendada.
- Problemas auditivos devem ser avaliados; hipersensibilidade sonora ocorre em algumas crianças.
- Linguagens pragmáticas ou habilidades de interação social podem ser postergadas e levar à consideração de distúrbios da comunicação social ou do espectro autista. Recomenda-se um encaminhamento para avaliação por um fonoaudiólogo.
- Algumas crianças com SPW são propensas a ingerir substâncias tóxicas, ingerir alimentos não comestíveis, engolir objetos ou inserir objetos nos orifícios corporais. Orientações antecipadas e estratégias de prevenção serão necessárias.
- Problemas de motilidade gastrointestinal ocorrem por todo o intestino e incluem problemas de mastigação e deglutição, dismotilidade esofágica, refluxo, ruminação e asfixia. A constipação crônica é comum e requer tratamento.
- A cascata catastrófica de distensão gástrica, gastroparesia, necrose e ruptura gástrica pode ocorrer. Um estômago distendido pode ser visto após comer demais e com outras condições, como constipação, mudança na dieta, ingestão de bebidas carbonatadas ou gastroenterite. Os sintomas podem ser sutis até muito tarde no curso. Os primeiros sinais são arroto malcheirosos, uma mudança de comportamento, recusa a comer ou problemas respiratórios. Como o vômito raramente ocorre em pessoas com SPW, qualquer vômito, especialmente se malcheirado ou de cor escura, é frequentemente uma indicação de doença intra-abdominal com risco de vida, mesmo na ausência de outros sinais. A avaliação médica de emergência deve incluir exames abdominais, e uma intervenção imediata para descomprimir o estômago usando sonda nasogástrica pode salvar vidas. Para um algoritmo importante sobre essa condição, consulte <https://pwsausa.org/wp-content/uploads/2015/10/PWS-GI-Algorithm-Chart.pdf>.
- Anormalidades respiratórias incluem respiração superficial (volumes correntes são pequenos em repouso e quase inaudíveis pelo estetoscópio), taxa reduzida de respiração, tecido redundante das vias aéreas que predispõe à apnéia e sensibilidade reduzida ao CO<sub>2</sub> que normalmente impulsiona a ventilação.

- As questões cardiovasculares incluem a redução da variabilidade da frequência cardíaca, um sintoma da disfunção do sistema nervoso autônomo subjacente na SPW, que predispõe à doença cardiovascular. Há uma diminuição da resposta da pressão arterial e do pulso ao exercício. A cardiomegalia ocorre com a hipoventilação da obesidade, que pode afetar até mesmo crianças pequenas com obesidade mórbida.
- Deformidades da coluna vertebral incluem escoliose, cifose ou cifo escoliose, e estão presentes em cerca de 40%. Escoliose identificada na infância pode ser tratada com órtese e pode exigir cirurgia. O hormônio do crescimento não é contra-indicado.
- A displasia da bacia está presente em cerca de 10%. Pode ser notado ao nascimento ou aparecer mais tarde na infância como resultado de atraso no desenvolvimento e / ou hipotonia.
- A osteoporose ou osteopenia pode ser observada em crianças, e pode ser prevenida com uma ingestão nutricional adequada de cálcio / vitamina D, atividade física para estimular a renovação óssea e terapia endócrina, se necessário. Monitoramento ao longo da vida é necessário, especialmente em indivíduos que estão imobilizados por qualquer motivo.
- Anormalidades da marcha e deformidades nos pés podem exigir avaliação por fisioterapia (medicina física), podologia ou ortopedia e se beneficiar de órteses ou fisioterapia. Devido à maior tolerância à dor em crianças com SPW e à dificuldade de localizar a origem da dor, qualquer coxear persistente ou queixa de dor nos membros deve ser avaliada, geralmente com uma radiografia.
- A enurese primária é comum na SPW; pode estar relacionada à hipotonia da bexiga, incapacidade de sentir plenitude vesical ou constipação significativa com distensão retal. A apnéia do sono não tratada está associada à enurese noturna. Se houver suspeita de refluxo vesical e / ou redundância uretral congênita, é necessário encaminhamento para urologia para avaliação e possível correção cirúrgica.
- Dermatilomania é comum, mas não universal. Dermatilomania é oportunisticamente local (cutículas, dedos, mãos, braços, rosto, couro cabeludo, dedos dos pés, solas dos pés). Para muitos, é causada pela coceira de uma picada de inseto; irregularidades de unhas, unhas ou cutículas; pele seca ou calos. Para outros, é provocado pela ociosidade ou estresse. Quando grave, pode levar a cicatrizes, desfiguração e infecções potencialmente graves. As incisões cirúrgicas geralmente se tornam o local da escoriação, o que interfere na cicatrização.
- A Dermatilomania retal geralmente começa por causa da constipação, mas é exacerbada pelos altos níveis de estresse. Quando grave, pode levar a sangramento retal, incontinência fecal, anemia e diagnóstico errôneo como colite ou doença inflamatória intestinal.
- Muitos dos comportamentos característicos associados à SPW, como a hiperfagia, surgem ao longo do tempo durante a infância. Estes incluem acessos de raiva, dermatilomania, perguntas e comportamentos repetitivos, fenômenos noturnos ou justos, completando um conjunto, colecionando e acumulando itens preferidos, pensamentos rígidos e dificuldade de fazer transições.
- Problemas de aprendizagem na escola são comuns, especialmente dificuldades de articulação da fala, distúrbio aritmético (discalculia) e deficiência intelectual leve. Déficits neuropsicológicos na função executiva, memória operacional e velocidade de processamento são comuns.
- Movimentos anormais são comuns, como o tremular dos olhos ou o fechamento dos olhos quando se fala, estereotípias de mão a face ou dos dedos, e / ou outros maneirismos, como o movimento do cabelo.
- Problemas de comportamento geralmente interferem no ajustamento escolar. Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), tipo desatento e outros comportamentos disruptivos

são comuns. A apneia do sono não tratada contribui para problemas de atenção. A sonolência diurna pode estar associada a problemas de comportamento.

- Os déficits de habilidades sociais são comuns e, muitas vezes, atribuíveis ao atraso no processamento da linguagem, à baixa inteligibilidade da fala e / ou ao egocentrismo.
- A ansiedade é generalizada durante a infância e pode levar à depressão. Intervenções psicológicas para reduzir o estresse e aumentar as habilidades de enfrentamento são indicadas.
- Psicose e / ou transtorno bipolar podem surgir inesperadamente com o estresse ou como efeito colateral do tratamento medicamentoso com inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) ou de alguns antipsicóticos atípicos. Um aumento gradual no comportamento direcionado por objetivos ou intensificação de comportamentos típicos pode indicar uma mudança de humor. Auto-lesão impulsiva (corte, cinzelamento ou esfaqueamento) é geralmente uma indicação de instabilidade emocional que requer avaliação da saúde mental. Uma mudança repentina de comportamento ou perda de apetite pode indicar doença física ou psiquiátrica que requer avaliação de emergência. O desenvolvimento de experiências mentais anormais deve ser encaminhado para avaliação e tratamento psiquiátrico, tais como crianças que acreditam que suas fantasias são verdadeiras e as praticam, contam mentiras sobre colegas ou cuidadores que as colocam em dificuldades com as autoridades, ou exibem o novo começo. de pensamento confuso com perda de função e instabilidade de humor.

### **Problemas Adicionais:**

- Crianças com SPW podem não conseguir explicar que se sentem doentes. A mudança no nível de atenção ou comportamento pode ser o primeiro indicador de que a criança está doente.
- A regulação da temperatura é imprevisível (hipertermia ou hipotermia) e pode haver falta de resposta febril mesmo com infecção grave. Pode ocorrer hipertermia, provável origem hipotalâmica ou febre de origem desconhecida.
- O limiar de dor é alto em muitas crianças e elas podem não conseguir localizar o local do desconforto. Isso aumenta o risco de subestimar sintomas de condições graves e ignorar doenças e fraturas. No caso de dor torácica ou abdominal, uma radiografia (radiografia) e tomografia computadorizada axial (tomografia computadorizada) do abdome devem ser consideradas precocemente, mesmo que os sintomas observados não pareçam indicar grande preocupação.
- A obesidade severa na infância interfere na progressão do desenvolvimento. As complicações médicas podem incluir diabetes tipo II, hepatomegalia devido a esteatose hepática, hipertensão, linfedema, apnéia obstrutiva do sono, hipercolesterolemia, alterações da pele e úlceras e anormalidades articulares.
- A hipoventilação da obesidade pode ocorrer na infância. Está associada à obesidade mórbida, dispnéia aos pequenos esforços, apnéia obstrutiva do sono com hipoxemia durante o sono e edema não palpante dos membros inferiores. Insuficiência respiratória e cardíaca são descobertas tardias e ameaçadoras. Em casos graves, as crianças são limitadas à cadeira de rodas, confinadas a uma poltrona ou sentadas na cama porque não conseguem recostar devido ao comprometimento respiratório. A inatividade aumenta o risco de tromboembolismo. A traqueostomia complica e prolonga a recuperação; muitas crianças se decodularam. O oxigênio liberado em mais de 1 litro / minuto sem pressão de ar positiva pode suprimir o ritmo respiratório e piorar a hipoxemia devido à diminuição da sensibilidade à hipercapnia na SPW. O tratamento de escolha é o exercício físico e reabilitação física intensiva para mobilizar o

acúmulo de líquido, juntamente com uma dieta poupadora de proteína sob a supervisão de um nutricionista experiente.

- As convulsões febris ocorrem em quase metade das crianças com SPW e são mais prováveis de ocorrer no subtipo de deleção. O risco de vida de uma única apreensão é cerca de cinco vezes maior do que na população típica.

### **Medicação:**

- Muitas crianças terão sido avaliadas quanto à deficiência endócrina antes dos 3 anos de idade e podem já estar recebendo o hormônio do crescimento. Para crianças de 3 a 12 anos que estão iniciando o hormônio do crescimento pela primeira vez, existe a preocupação de que o hormônio do crescimento possa causar hipertrofia adeno-amigdaliana e edema transitório que poderia causar ou exacerbar a apneia obstrutiva do sono. Idealmente, os estudos do sono devem ser realizados antes do início do hormônio do crescimento e repetidos dentro de 3 meses ou antes, se os sinais clínicos de obstrução das vias aéreas ocorrerem. Se os estudos do sono não puderem ser realizados, uma avaliação por um otorrinolaringologista ou uma radiografia lateral do pescoço é recomendada para avaliação do tecido linfático. Os níveis séricos de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) devem ser monitorados durante o tratamento com hormônio de crescimento. Igualmente, a glicose sérica em jejum deve ser obtida antes e durante o recebimento do hormônio do crescimento.
- As crianças diagnosticadas com hipotireoidismo estarão recebendo tiroxina, e os níveis séricos devem ser monitorados.
- Crianças previamente diagnosticadas com insuficiência adrenal central podem necessitar de ajuste da dose de hidrocortisona antes da cirurgia, anestesia e durante doença grave ou crônica.
- Quando as crianças são tratadas com suplementos orais ou medicamentos diários, é importante evitar a possibilidade de envenenamento ou ingestão acidental.
- Devido à redução da massa magra, aumento da massa de gordura e aumento da sensibilidade a drogas de todas as classes, sugere-se uma baixa dose inicial de medicação, principalmente anti-histamínicos e psicotrópicos. Mesmo quando se inicia com uma dose baixa, podem ocorrer efeitos colaterais aos medicamentos.
- Existem considerações especiais para a cirurgia. A supressão respiratória pode resultar do uso de doses padrão de benzodiazepínicos ou anestesia durante a cirurgia. O oxigênio deve ser usado com cautela devido à diminuição da resposta do ritmo respiratório ao CO<sub>2</sub> e ao risco de hipercapnia iatrogênica e narcose por CO<sub>2</sub>. A gastroparesia ocorreu após a cirurgia, porque o intestino pode não "acordar" tão rápido quanto o cérebro.

### **Observações gerais:**

Este documento foi elaborado para abordar os problemas médicos geralmente encontrados em crianças com SPW, em um esforço para reduzir complicações sérias e melhorar a qualidade de vida. Um documento separado do IPWSO aborda o exame e as avaliações realizadas durante visitas médicas regulares.

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/> e SPWA Medical Alert Booklet:

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