

Genes, Crianças e Pediatras

Mafalda Barbosa⁽¹⁾, Jorge Pinto-Basto⁽¹⁾, Ana Maria Fortuna⁽¹⁾, Margarida Reis Lima⁽¹⁾

Criança do sexo masculino, com 2 anos e 9 meses, enviada à consulta de Genética por ADPM e obesidade. Trata-se do primeiro filho de um casal jovem, saudável e não consanguíneo. Sem antecedentes familiares a destacar.

Gestação vigiada e sem intercorrências. Parto às 35 semanas, tendo sido efectuada cesariana por pelve em primigesta.

Antropometria ao nascimento: peso - 2700g (P75), comprimento - 48cm (P75) e perímetro cefálico - 35,5cm (P>90). Apgar 8/9/10.

No período neonatal apresentava hipotonia muito marcada (Fig. 1) e dificuldades alimentares. Ao 2º dia de vida foi internado por suspeita de sépsis neonatal, tendo tido alta ao 22º dia.

Evolução estatura-ponderal: peso no P50 até aos 12 meses e depois

P>>95; comprimento no P25, perímetro cefálico no P50.

Atraso global do desenvolvimento (controlo cefálico aos 8 meses, sentar aos 12 meses, primeiras palavras aos 2 anos, andar apoiado aos 2 anos e 6 meses, andar sem apoio aos 3 anos e 6 meses). QG aos 3 anos e 2 meses: 55.2.

Os pais referem que é uma criança muito irrequieta, incapaz de se concentrar numa tarefa e que têm dificuldade no controlo da sua alimentação, uma vez que tem um apetite insaciável.

No exame dismorfológico apresenta: pele e cabelo claros; fronte alta, estreitamento bitemporal; pavilhões auriculares baixos, rodados posteriormente e pequenos; estrabismo convergente; criptorquidia; hipogenitalismo; joelhos valgus; e aumento do espaço entre o hallux e o 2º dedo (*sandal gap*) (Fig. 2).

O cariótipo e o estudo metabólico não mostraram alterações. A ecografia renopélvica mostrou duplicidade pielocalicial bilateral; a ecografia abdominal e o ecocardiograma foram normais. A imagiologia cerebral não apresentava alterações relevantes.

RESUMO

Criança do sexo masculino avaliada pela primeira vez na consulta de Genética aos 2 anos e 9 meses, com história de prematuridade (35 semanas), hipotonia grave e dificuldades alimentares no 1º ano de vida, tendo posteriormente desenvolvido obesidade. Apresenta ADPM, alterações do comportamento, dismorfia facial, criptorquidia e hipogenitalismo.

Qual é o seu diagnóstico?



Figura 1



Figura 2

¹ Unidade Consulta – Instituto de Genética Médica

O diagnóstico deste doente é: **Síndrome de Prader-Willi** (SPW), MIM #176270.

A sua prevalência ao nascimento está estimada em 1/15000.

Este síndrome caracteriza-se clinicamente por 2 etapas: durante o primeiro ano de vida destaca-se a hipotonia grave, dificuldades alimentares, hipoplasia genital e mãos e pés pequenos. Por volta dos 12-24 meses surge um apetite insaciável, obesidade grave, AM moderado e alterações do comportamento.

Em termos dismorfológicos apresenta: pele, cabelo e olhos claros, estreitamento bitemporal, fendas palpebrais inclinadas para fora e para cima e em forma de amêndoa, estrabismo, comissuras labiais inclinadas para baixo, mãos e pés pequenos e hipoplasia genital (sendo frequente criptorquidia nos meninos).

A somatometria é habitualmente normal ao nascimento com desaceleração nos primeiros meses de vida devido às dificuldades alimentares. Entre os 12 meses e os 6 anos surge hiperfagia (por ausência de sensação de saciedade) com difícil controlo da alimentação e estabelecimento de obesidade. É também comum haver baixa estatura por produção insuficiente de hormona do crescimento.

O ADPM está praticamente sempre presente. Em 63% dos casos há AM leve, 31% têm AM moderado e os restantes apresentam QI *borderline*.

Estes doentes podem também ter alterações do comportamento (obsessivo-compulsivo, manipulativo, psicose), hipogonadismo hipogonadotrópico (com hipoplasia genital, desenvolvimento pubertário incompleto, infertilidade) e escoliose.

No período neonatal, os diagnósticos diferenciais, tendo em conta a hipotonia, são a sépsis neonatal e doenças neuromusculares congénitas. Já na infância, a associação de ADPM, obesidade e hipogonadismo pode também ser observada na Osteodistrofia de Albright, S. Bardet-Biedl, S. Cohen e S. Borjeson-Forssman-Lehman.

As principais causas de mortalidade do SPW prendem-se com complicações da obesidade, nomeadamente diabetes mellitus tipo 2, síndrome de apneia obstrutiva do sono e insuficiência cardio-respiratória.

No acompanhamento destes doentes é fundamental a avaliação cuidadosa do desenvolvimento e crescimento, com especial atenção ao peso. É também importante o rastreio de défice de hormona de crescimento, anomalias genitais, oftalmológicas, ortopédicas e alterações do comportamento. O doente e a família deverão ser referenciados a uma consulta de Genética Médica para confirmação do diagnóstico e realização de Aconselhamento Genético.

Geneticamente, o SPW é causado por alterações do *imprinting* da região cromossómica 15q11.2-q13. Nesta região encontram-se vários genes cuja expressão é diferencial conforme são herdados do pai ou da mãe. Os alelos que só são expressos quando de origem paterna (os maternos sofrem *imprinting* – estão desactivados) são: SNRPN / SNURF, NDN, MAGEL2 e MKRN3. Todos eles codificam proteínas com funções relevantes nas células cerebrais. Assim, o fenótipo de SPW surge quando a função destes genes é comprometida. Os genes que só são transcritos quanto têm origem materna (os paternos sofrem *imprinting*) são UBE3A e ATP10C. Uma alteração na expressão destes, neste caso, traduz-se no S. Angelman. Nesta região há também um conjunto de genes que não estão sujeitos a *imprinting*, entre os quais se destaca o gene P, cuja haploinsuficiência, nos casos de deleção, é responsável pela hipopigmentação no Síndrome Prader-Willi.

Assim, o SPW resulta da ausência de expressão de uma região crítica no cromossoma 15 paterno (15q11.2-q13), o que pode ser originado por vários mecanismos. Em 70-75% dos doentes resulta de deleção dessa região do cromossoma paterno, em 20-25% deve-se a dissomia uniparental do cromossoma 15 materno, em 1% deve-se a um defeito no centro de *imprinting* e em menos de 1% deve-se a um rearranjo cromossómico envolvendo a região crítica do cromossoma 15.

No caso clínico descrito, foi encontrada uma deleção 15q11-q13 no cromossoma 15 de origem paterna.

A determinação do mecanismo genético que originou o SPW no probando é importante uma vez que tem repercussão no Aconselhamento Genético.

Geralmente os progenitores não são afectados. O risco de recorrência em irmãos da criança afectada é baixo (<1%), excepto nos casos em que se confirme uma mutação no centro de *imprinting* (risco de recorrência de 50%) ou nos casos em que se comprova que há um rearranjo cromossómico equilibrado familiar (risco de recorrência dependente do tipo de rearranjo).

Uma vez detectada a alteração genética no probando, pode ser oferecido o Diagnóstico Pré-Natal específico.

A maioria dos indivíduos com SPW são inférteis. No entanto, já foram publicados 2 casos de mulheres afectadas que se reproduziram. O risco de recorrência (Prader-Willi/Angelman) para a descendência do doente vai variar conforme o sexo e o mecanismo genético do probando.

Nascer e Crescer 2007; 16(1): 46-47

BIBLIOGRAFIA

1. Bittel DC, Kbirjeva N, Sell SM, Strong TV, Butler MG. Whole genome microarray analysis of gene expression in Prader-Willi Syndrome. *Am J Med Genet.* 2007, 143A: 430-442.
2. Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi Syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics*, 2001, 108: 1-5.
3. Schrandt-Stumpel CTRM, Curfs LMG, Sastrowijoto P, Cassidy SB, Shrandt JJP, Fryns JP. Prader-Willi syndrome: causes of death in an international series of 27 cases. *Am J Med Genet.* 2004, 124A:333-338.
4. Torrado M et al. Clinical-etiological correlation in children with Prader-Willi Syndrome: an interdisciplinary study. *Am J Med Genet.* 2007, 143A: 460-468.
5. Cassidy SB, Schwartz S, Prader-Willi Syndrome. In: Genereviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database on-line). University of Washington, Seattle, 1998-2006. Available at <http://www.genetests.org>
6. INSERM 1997. Available at <http://www.orpha.net> Accessed 05 January 2007