

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
ESPECIALIZAÇÃO EM ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

JACKELINE ALVES GALDINO

**PERFIL CLÍNICO E GENOTÍPICO DE PACIENTES COM SÍNDROME DE
PRADER-WILLI ATENDIDOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO NO
MUNICÍPIO DE BELO HORIZONTE**

BELO HORIZONTE

2017

JACKELINE ALVES GALDINO

**PERFIL CLÍNICO E GENOTÍPICO DE PACIENTES COM SÍNDROME DE
PRADER-WILLI ATENDIDOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO NO
MUNICÍPIO DE BELO HORIZONTE**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Endocrinologia Pediátrica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais para obtenção do título de Especialista em Endocrinologia Pediátrica.

Orientador: Prof. Rafael Machado Mantovani

BELO HORIZONTE

2017

À minha mãe, Rita Alves de Souza (*in memoriam*), que faleceu durante as minhas provas para Residência Médica de Pediatria e não teve a oportunidade, em vida, de me ver profissional pediatra nem ingressar neste curso de Especialização.

AGRADECIMENTOS

À Deus por ser minha força, meu melhor amigo e por ter me dado a oportunidade de ser médica.

À minha avó-mãe, Tereza Alves de Souza, pela dedicação e amor, por acreditar nos meus sonhos, ser presente mesmo à distância e tornar a minha vida mais leve.

Ao meu irmão, Jonathan Alves Galdino, por ser meu principal incentivador, meu amigo e um presente deixado pela minha mãe.

À minha tia, Maria Aparecida Alves de Souza pelo carinho, amor e por auxiliar diretamente a minha educação desde a infância.

À professora Ivani Novato Silva por acreditar em mim desde a nossa primeira conversa sobre a ingressão nesta especialização, pelos conselhos e por ser mais do que mestre.

Ao professor Rafael Machado Mantovani pela orientação durante a elaboração deste trabalho e pelo ensino diário.

A todos os demais professores da Especialização em Endocrinologia Pediátrica que de maneira singular deixaram seus ensinamentos.

Aos meus amigos de Manaus, amigos de longa data, os quais vibraram comigo a cada conquista e sabem exatamente o valor de cada uma delas. Seria difícil citar cada nome, mas estão gravados no meu coração.

Aos meus amigos de Minas Gerais que ofereceram tanto carinho em meio à saudade da família e fizeram desse Estado tão especial para mim.

Às amigas de especialização por cada troca de aprendizado, pelo companheirismo e compreensão.

RESUMO

A Síndrome de Prader-Willi (SPW) ocorre devido à deleção do cromossomo 15q11-q13 ou, de forma mais rara, pela dissomia uniparental materna ou defeitos do *imprinting*. A prevalência estimada da SPW é de 1:10.000 – 1:30.000, acometendo igualmente ambos os sexos. **Objetivo:** Realizar uma revisão de literatura sobre as características genóticas e fenotípicas da SPW e investigar as mais comumente apresentadas pelos pacientes atendidos no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG do ano 2000 a 2016. **Metodologia:** Foram analisados 14 prontuários de crianças e adolescentes (idade média de $11,8 \pm 5,96$ anos) com diagnóstico clínico e citogenético-molecular da síndrome, sendo obtidas as variáveis: idade, sexo, idade ao diagnóstico, diagnóstico genético-clínico, fonte de encaminhamento, IMC, presença de hipotonia, sucção débil, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, baixo peso ao nascer, criptorquidia, hipogonadismo, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial sistêmica, deficiência e uso de GH. **Resultados:** Dos prontuários analisados, 64,28% (n = 9) eram do sexo masculino. A média da idade ao diagnóstico foi de 4 anos ($\pm 4,55$), sendo o resultado genético mais frequente a deleção do cromossomo 15 q11-13 (53,84%). A dissomia uniparental materna esteve presente em 30,77% dos pacientes e a deleção de *imprinting* em 7,69%. Obesidade e sobrepeso foram observados em 50% dos casos, baixo peso ao nascer em 78,57% e hipotonia/sucção débil em 85,71% das crianças. Dos indivíduos obesos, 60% apresentaram hipertensão arterial sistêmica e 80% diabetes *mellitus* tipo 2. Todos os pacientes apresentaram atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e um fazia uso de GH com boa resposta. A estatura dos pacientes foi baixa em 57,14% dos casos. A altura final média dos meninos foi de 147 ± 4 cm (n = 2) e de $143,3 \pm 5,24$ cm nas meninas (n = 3). Dois pacientes apresentaram hipogonadismo com níveis baixos de gonadotrofinas. **Conclusão:** Sinais clínicos como hipotonia e déficit de sucção em crianças, especialmente naquelas que evoluem com posterior sobrepeso, baixa estatura e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor,

devem ser valorizados pela alta probabilidade de diagnóstico da SPW. Nesses casos, deve-se realizar preferencialmente a confirmação genética pela análise de metilação do DNA.

Palavras – chave: Síndrome de Prader – Willi; Obesidade; Hipotonia.

ABSTRACT

Prader-Willi syndrome (PWS) is a disorder caused by lack of expression of genes on the paternally inherited chromosome 15q11-q13 or more rarely, region maternal uniparental disomy or imprinting defect. The estimated prevalence of PWS is 1:10.000 - 1:30.000, affecting both sexes equally. **Objective:** Develop a review of the literature on the genotypic and phenotypic characteristics of PWS and investigated the most commonly presented patients treated at the Pediatric Endocrinology outpatient clinic of Hospital das Clínicas of UFMG from 2000 to 2016. **Methodology:** Were analyzed 14 medical records of children and adolescents (mean age 11.8 ± 5.96 years) with clinical and cytogenetic-molecular diagnosis of the syndrome. The following variables were obtained: age, sex, age at diagnosis, genetic-clinical diagnosis, referral source, BMI, presence of hypotonia, weak suction, delayed neuropsychomotor development, low birth weight, cryptorchidism, hypogonadism, diabetes mellitus, systemic arterial hypertension, deficiency and use of GH. **Results:** Of the medical records analyzed, 64.28% ($n = 9$) were male. The mean age at diagnosis was 4 years (± 4.55), the most frequent genetic result being the deletion of chromosome 15 q11-13 (53.84%). The maternal uniparental disomy was present in 30.77% of the patients and the imprinting deletion was 7.69%. Obesity and overweight were observed in 50% of the cases, low birth weight in 78.57% and hypotonia / weak suction in 85.71% of the children. Of the obese individuals, 60% had systemic arterial hypertension and 80% had diabetes Mellitus type 2. All patients presented delayed neuropsychomotor development and one used GH with good response. The patients stature was low in 57.14% of the cases. The mean final height of the boys was 147 ± 4 cm ($n = 2$) and 143.3 ± 5.24 cm in the girls ($n = 3$). Two patients presented hypogonadism with low levels of gonadotrophins. **Conclusion:** Clinical signs as hypotonia and sucking deficit in children, especially those that develop with later overweight, short stature and delayed neuropsychomotor development, should be valued for the high probability of diagnosis of SPW. In such cases, genetic confirmation should preferably be performed by DNA methylation analysis.

Key words: Prader-Willi syndrome; Obesity; Hypotonia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1. Fluxograma de testes genéticos para estabelecer o mecanismo de um indivíduo com SPW	18
---	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Sumário dos testes usados na Síndrome de Prader-Willi	17
TABELA 2. Características genóticas dos pacientes estudados	32
TABELA 3. Características fenóticas dos pacientes estudados	33

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
1. OBJETIVOS	12
1.1 Objetivo geral	12
1.2 Objetivos específicos	12
2. REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 Características genótípicas e fenótípicas da SPW	13
2.1.1 Hipotonia muscular	14
2.1.2 Hiperfagia, obesidade e compulsão alimentar	14
2.1.3 Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor	15
2.1.4 Hipogonadismo	15
2.1.5 Retardo do Crescimento	16
2.2 Diagnóstico laboratorial	16
2.3 Tratamento com hormônio do crescimento	19
3. METODOLOGIA	22
4. RESULTADOS	23
5. DISCUSSÃO	24
6. CONCLUSÃO	27
7. REFERÊNCIAS	28

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Prader-Willi (SPW) foi a primeira desordem genética descrita relacionada a obesidade em 1956⁴. De acordo com suas características genéticas, a SPW é uma doença que ocorre devido à deleção da porção proximal do braço longo do cromossomo 15 paterno (15q11-q13) ou, ainda de forma mais rara, através de translocações, dissomia materna do cromossomo 15 ou anormalidades do *imprinting* cromossômico^{1,17}. A prevalência estimada da SPW é de 1:10.000 – 1:30.000, acometendo igualmente ambos os sexos¹.

Do ponto de vista clínico, a SPW afeta múltiplos sistemas do corpo e se manifesta apresentando diversas características, como: compulsão alimentar, obesidade, hipotonia muscular, hiperfagia, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, hipogonadismo, retardo do crescimento, dentre outros^{14,15}.

Para se ter um diagnóstico preciso da síndrome, é necessária uma interação entre as características clínicas, moleculares e citogenéticas. Algumas características clínicas não são específicas da SPW (principalmente no início do desenvolvimento), sendo necessário lançar mão do diagnóstico laboratorial para garantir a confirmação e indicar a intervenção clínica adequada²³.

Um dado relevante em relação à SPW é que suas características metabólicas lembram a deficiência de hormônio do crescimento (GH), como redução da massa magra, diminuição da concentração do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) e crescimento linear reduzido. Portanto, a utilização do GH como forma de tratamento para a SPW visando corrigir alterações metabólicas, pode ser uma alternativa considerável¹¹. Apesar dos estudos publicados na literatura a respeito dos benefícios trazidos ao paciente para tratamento da SPW com o GH, faz-se necessária a continuação de acompanhamento e monitoramento dos indivíduos que o utilizam para divulgação de novas informações.

1. OBJETIVOS

1.1 Objetivo Geral

Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre características genóticas e fenóticas da Síndrome de Prader-Willi (SPW), além dos efeitos do tratamento com hormônio de crescimento humano recombinante (GH).

1.2 Objetivos específicos

- Investigar as características clínicas mais comumente apresentadas pelos pacientes do serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG.
- Relatar a prevalência e características da confirmação diagnóstica por biologia molecular desses pacientes.
- Sugerir recomendações de investigação, seguimento e tratamento de crianças e adolescentes com a SPW.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Características genotípicas e fenotípicas da SPW

Em 1956, os médicos A. Prader, H. Willi e A. Labhart descreveram pela primeira vez a SPW²⁶, caracterizada por uma alteração neurogenética ocasionada, na maioria das vezes, por um *crossing over* desigual no processo da meiose entre sequências repetidas proximais e distais a essa região²⁵. A síndrome não se deve a uma alteração sequencial específica do DNA⁷. Em geral há deleção da porção proximal do braço longo do cromossomo 15 paterno (15 q11-13) ou, em casos raros, translocações de dissomia materna do cromossomo 15 ou anormalidades do *imprinting* cromossômico¹¹.

Além das alterações neurogenéticas, características fenotípicas se manifestam nos indivíduos com a síndrome, as quais variam de acordo com a faixa etária⁶. O estudo desenvolvido por Hall & Smith, em 1972, descreveu a grave hipotonia muscular, obesidade, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, hiperfagia, compulsão alimentar devido à disfunção hipotalâmica, hipogonadismo, dismorfismo facial, hipopigmentação, face (ou diâmetro bifrontal) estreita, dolicocefalia, fendas palpebrais amendoadas e voltadas para cima, boca pequena com lábio superior fino e lateral voltada para baixo, mãos e pés pequenos¹⁶.

Visando colaborar com a identificação da SPW, alguns autores desenvolveram critérios para diagnóstico da doença, de acordo com a idade do paciente. Desde o nascimento até os 2 anos de idade, a criança apresenta grave hipotonia e deficiência na sucção. Dos 2 aos 6 anos, o indivíduo permanece com hipotonia e deficiente sucção, além de atraso global do desenvolvimento, baixa estatura e/ou atraso na velocidade do crescimento e hipoplasia genital. Dos 6 aos 12 anos, além das características citadas anteriormente, observa-se ainda excessiva ingestão alimentar (hiperfagia) e hipogonadismo. A partir dos 13 anos até a idade adulta, funções cognitivas prejudicadas (retardo mental moderado), problemas comportamentais (incluindo transtornos obsessivos compulsivos e temperamento tântrico), mãos e pés pequenos^{1,15}.

2.1.1 Hipotonia muscular

A hipotonia muscular pode ser observada no período pré-natal através de movimentos fetais reduzidos e/ou pela posição anormal do feto durante o parto⁷. Durante a infância, constata-se redução dos movimentos e letargia com redução da excitação espontânea, além de má sucção e choro fraco. Afim de auxiliar à alimentação da criança, pode-se utilizar dispositivos artificiais como mamilos especiais⁸.

Apesar de haver melhoras com o passar do tempo, os adultos ainda permanecem com ligeira hipotonia e diminuição da massa muscular⁸. Visando melhorar o desenvolvimento do indivíduo, recomenda-se atividade aeróbia com moderada intensidade por pelo menos três vezes na semana²².

2.1.2 Hiperfagia, obesidade e compulsão alimentar

A hiperfagia se dá por um distúrbio hipotalâmico levando à falta de saciedade⁶. Mecanismos neurobiológicos subjacentes à hiperfagia não são totalmente compreendidos. Hipoplasia de adeno-hipófise, ausência do hipersinal da neuro-hipófise e hipóxia hipofisária foram encontradas em adultos com SPW, bem como uma redução da altura da hipófise em crianças com a síndrome, o que pode contribuir para a disfunção endócrina. Uma resposta funcional aumentada do hipotálamo aos estímulos alimentares foi encontrada em estudos de imagem cerebral funcional em adultos. Estes resultados, combinados com estudos mostrando anormalidades estruturais do hipotálamo na SPW, sugerem que um hipotálamo disfuncional pode estar subjacente à regulação da saciedade anormal²⁰.

A obesidade é uma associação entre a diminuição da saciedade e o comportamento alimentar compulsivo⁵. Os pacientes com SPW apresentam padrão elevado de ingestão quando comparados a indivíduos normais¹⁹. Além disso, a proporção entre massa gorda e massa magra é alta em pacientes portadores da síndrome, devido à hipotonia e subsequente diminuição do volume muscular⁶.

A combinação de uma alta ingestão alimentar e escassa atividade física contribuem para o desenvolvimento de doenças como diabetes *mellitus*,

problemas cardiovasculares e respiratórios que surgem na adolescência e/ou idade adulta. A taxa de mortalidade média anual para pessoas com SPW é estimada em 3% no geral e cerca de 7% naqueles com mais de 30 anos²⁷. Com o objetivo de auxiliar os pacientes, deve-se propor uma dieta com baixo teor calórico, realização de atividades físicas regulares e aconselhamento psicológico e comportamental para o paciente e família¹³.

2.1.3 Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor

O atraso no desenvolvimento neuropsicomotor em pacientes com SPW se dá por conta principalmente de três fatores: obesidade, deficiência cognitiva e hipotonia. A obesidade resulta na dificuldade da criança em explorar o ambiente. A deficiência cognitiva pode ocorrer pela apatia de algumas crianças ou pela dificuldade motora para a realização de atividades. Por último, a hipotonia traz uma fragilidade articular dificultando o desenvolvimento motor¹².

A partir da idade escolar, a deficiência cognitiva se torna evidente, observando-se retardo mental limítrofe ou inteligência baixa em 40% dos casos e retardo moderado em 20%. Independente do grau de atraso apresentado pelo paciente, a maioria dos indivíduos com a SPW apresentam múltiplas dificuldades de aprendizagem e baixo desempenho acadêmico⁷.

2.1.4 Hipogonadismo

O hipogonadismo na SPW ocorre devido ao comprometimento hipotalâmico resultante da alteração cromossômica da síndrome. Os pacientes geralmente apresentam níveis basais do hormônio LH (hormônio luteinizante) e FSH (hormônio folículo estimulante) diminuídos³.

Essa característica clínica torna-se evidente após o nascimento, uma vez que se observa a hipoplasia genital. Em crianças do sexo masculino pode ocorrer a criptorquidia e por vezes micropênis. Já em crianças do sexo feminino, lábios e clítoris menores podem ser observados. Ocasionalmente, homens na fase adulta manifestam alterações na voz e no corpo. Nas mulheres, geralmente ocorre amenorréia ou oligomenorréia. Em ambos os gêneros, a atividade sexual é rara e a infertilidade é comum⁶.

Em geral, o desenvolvimento puberal na SPW é caracterizado por adrenerca normal, puberdade lenta e hipogonadismo devido a combinações variáveis de um único defeito gonadal primário e disfunção hipotalâmica⁹.

2.1.5 Retardo do Crescimento

Um moderado retardo do crescimento pré-natal está presente em 41% dos casos na SPW. A baixa estatura está quase sempre presente na segunda década de vida, devido à deficiência do GH e à falta do estirão puberal¹³. A altura média para homens e mulheres adultos é de 155 cm e 148 cm, respectivamente⁷.

2.2 Diagnóstico laboratorial

Basear-se apenas em características clínicas do indivíduo com suspeita da síndrome não é certeza de um diagnóstico conclusivo, sendo necessária uma confirmação precisa através de exames laboratoriais. Leva-se em conta a associação direta entre características clínicas, citogenéticas e moleculares. A confirmação do diagnóstico genético é importante para se determinar a intervenção clínica adequada, assim como para o auxílio no aconselhamento genético, com a definição do risco de recorrência familiar²³.

A maioria dos indivíduos com SPW têm uma deleção em um cromossomo 15 envolvendo bandas 15 q11-q13, o que pode ser detectado usando testes de hibridação *in situ* fluorescente (FISH) e testes de metilação como a análise da região do gene *SNRPN* por *methylation-specific polymerase chain reaction* (MSP) ou *methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification* (MS-MLPA), uma variação da reação em cadeia da polimerase.

O teste mais indicado para se iniciar o processo diagnóstico da SPW é a análise da metilação do DNA devido à sua alta sensibilidade para a doença¹¹. Esse método possibilita detectar a síndrome em três classes moleculares (deleção paterna, dissomia uniparental materna ou defeito de *imprinting*), levando a um diagnóstico consistente, ainda que não estabeleça a causa molecular⁸. É, portanto, suficiente para o diagnóstico clínico, mas não para o aconselhamento genético, o que requer a identificação do mecanismo genético

subjacente (Tabela 1). Tal análise é importante não só para o aconselhamento genético, mas para a correlação genótipo-fenótipo⁸.

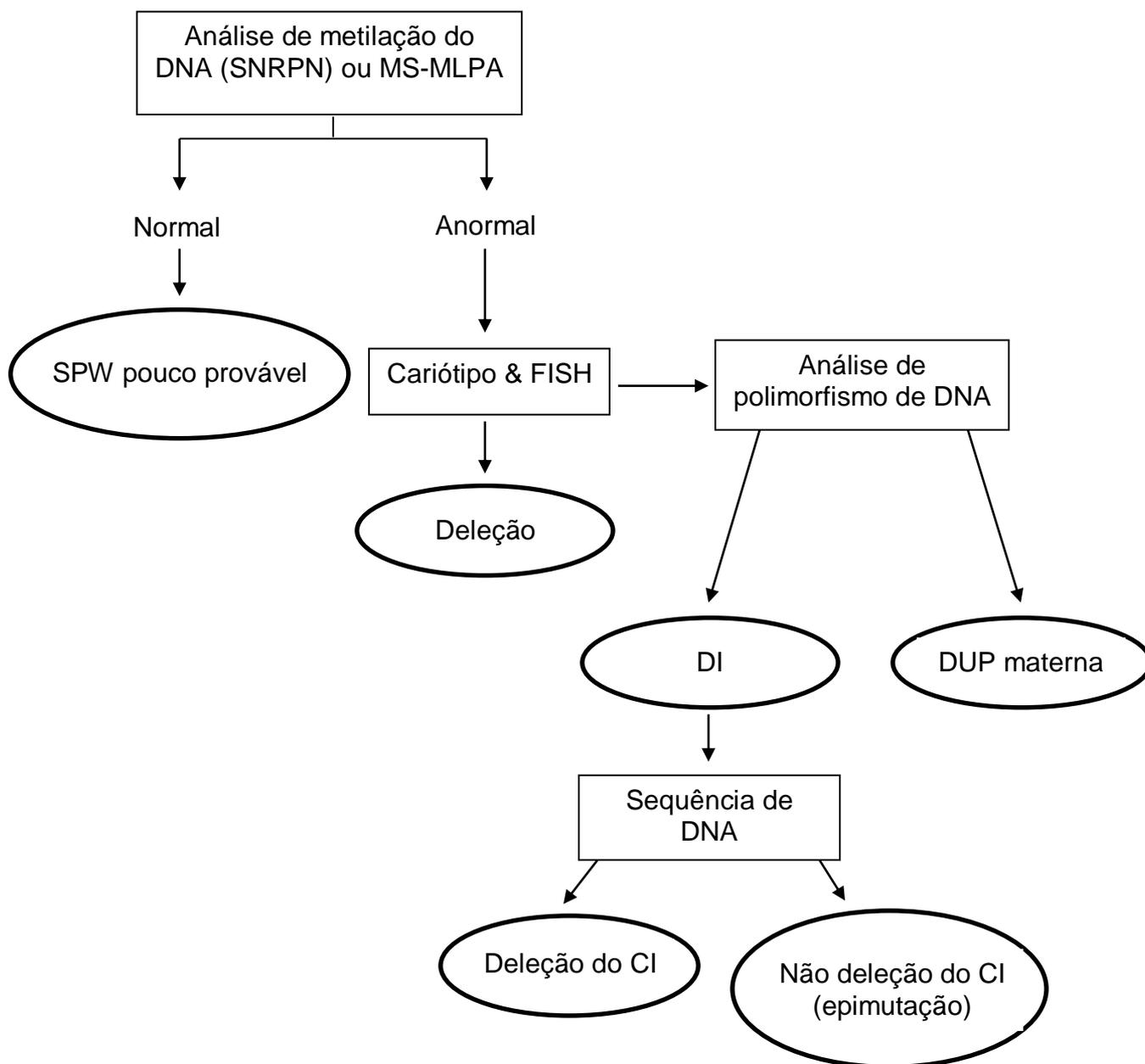
Tabela 1 – Sumário dos testes usados na Síndrome de Prader-Willi (Pagon RA et al, 1993-2017)

Teste	Mecanismos genéticos detectados	Proporção de SPW detectados pelo teste
Metilação de DNA	Deleções, DUP & DI	>99%
MS-MLPA	Deleções, DUP & DI	>99%
FISH	Deleções	65%-75%
Polimorfismo de DNA	DUP e DI	20%-30%
Sequência de DNA	DI com deleção de CI	<1%

MS-MLPA = methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification; DUP = dissomia uniparental; DI = defeito de *imprinting*; CI = centro de *imprinting*

Estudos citogenéticos simultâneos, como FISH e cariótipo, permitem a detecção de uma translocação ou outra anomalia envolvendo 15q proximal. Caso o teste de FISH exclua a deleção, deve ser pesquisada a presença de dissomia uniparental materna, por meio da análise de polimorfismos do DNA. Caso não haja dissomia uniparental (DUP), devem-se pesquisar então mutações no centro controlador da impressão genômica²⁹. O FISH não é utilizado para detectar DUP e não distingue entre as deleções da Síndrome de Prader Willi e Síndrome de Angelman²⁸.

A análise de metilação do DNA mais amplamente utilizada visa apenas a ilha 5' CpG do locus SNRPN e irá diagnosticar corretamente SPW em mais de 99% dos casos, mas não pode distinguir entre uma deleção, DUP ou defeito de imprinting (DI). A MS-MLPA é mais informativa e determinará o estado de metilação utilizando 5 a 6 sondas no locus SNRPN e outros genes impressos próximos para confirmar o diagnóstico de SPW, bem como cerca de 30 sondas dentro da região 15 q11-q13 que são utilizadas com referência (Figura 1)¹.



MS-MLPA = methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification; DUP = dissomia uniparental; DI = defeito de *imprinting*; CI = centro de *imprinting*

Figura 1 – Fluxograma de testes genéticos para estabelecer o mecanismo de um indivíduo com SPW (adaptado de Pagon RA *et al*, 1993-2017)

2.3 Tratamento com hormônio do crescimento

A função do hormônio do crescimento (GH) não é exclusivamente atuar no crescimento do indivíduo, uma vez que possui funções metabólicas como alteração da composição corpórea, aumentando a massa magra e reduzindo a massa gorda, sendo esta a razão mais importante para sua aplicação e aceitação no tratamento SPW¹¹.

Algumas indicações do uso do GH aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA), incluem a deficiência de GH, Síndrome de Turner, a criança nascida pequena para a idade gestacional sem recuperação do crescimento e a baixa estatura idiopática¹¹. Do mesmo modo, o uso do hormônio para melhora do perfil metabólico do paciente, também aprovadas pela FDA, são utilizadas para SPW⁴.

Com o objetivo de se estudar os efeitos do tratamento com GH na composição corpórea de crianças e adolescentes portadores de SPW, Kuo e colaboradores desenvolveram um estudo longitudinal na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no qual avaliaram 7 pacientes (4 do sexo masculino e 3 do sexo feminino) durante um período de dois anos. Previamente ao estudo, determinou-se para cada indivíduo o peso, altura, espessura das pregas cutâneas, IMC, velocidade do crescimento e a concentração de IGF-1. Após o início do tratamento com a somatropina (0,1 U/Kg/dia – 6 vezes por semana durante 2 anos), aferiram-se novamente os dados com 12 e 24 meses. Ao final do período de acompanhamento, os autores puderam concluir que a SPW pode apresentar uma possível irregularidade neurosecretória do GH e o tratamento melhorou a composição corpórea, diminuiu a massa adiposa e aumentou a massa magra e óssea. Além disso, estabilizou o IMC, aumentou a velocidade de crescimento, principalmente no primeiro ano do tratamento, com correspondente avanço da maturação óssea e elevação dos níveis de IGF-1¹⁷.

O estudo clínico randomizado realizado por um período de 2 anos por Myers em 2007 teve como objetivo determinar os efeitos da terapia precoce com GH em lactentes e crianças diagnosticadas com SPW e seus achados físicos e do neurodesenvolvimento. Foram incluídos no estudo 25 pacientes com idade variando de 4 a 37 meses. As crianças foram divididas em terapia

com GH (Genotropin® 1 mg/m²/dia) e grupo controle (placebo ou uso do GH durante o primeiro ano do estudo). Dados como altura, peso, relação altura/peso, níveis de glicose, insulina, lipídeos, hormônio da tireóide, IGF-1, além das funções cognitivas e de linguagem foram obtidas e repetidas a cada 12 meses. Após análise estatística dos dados avaliados, os autores observaram que os pacientes diagnosticados com SPW e tratados com GH precocemente apresentaram normalização da relação altura/peso após 1 ano com o tratamento do hormônio. Além disso, houve aumento dos níveis de IGF-1, bem como um aumento significativo do perímetro cefálico quando comparados aos pacientes não tratados, gerando uma melhora das funções cognitivas e de linguagem. O único efeito adverso potencial relatado no estudo foi a progressão da escoliose. Dessa forma, concluiu-se que há um maior benefício às crianças com SPW tratadas precocemente com GH²¹.

Um estudo de coorte prospectivo realizado por Colmenares em 2011 teve como objetivo avaliar os efeitos do GH em 36 pacientes com SPW, de 1 a 15 anos. O grupo de estudo recebeu GH (0,033 ± 0,006 mg/kg/dia) durante 36 meses. No início do tratamento e a cada 12 meses, foram avaliados IGF-1, composição corporal, densidade mineral óssea, níveis de glicose, lipídeos e radiografias da coluna. Após a análise estatística dos dados, os autores observaram ganho de altura dos pacientes, aumento da massa corporal magra e redução da gordura corporal. Os níveis de IGF-1 e a resistência à insulina aumentaram e o perfil lipídico dos pacientes apresentou melhora. Um efeito adverso observado foi o aumento da escoliose nos indivíduos. Com isso, os autores puderam concluir que o tratamento com GH em crianças com SPW apresenta efeitos benéficos tanto para o crescimento quanto para a composição corporal¹⁰.

Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado e acompanhado por 2 anos desenvolvido por Kuppens em 2016 teve como objetivo investigar o efeito do GH sobre a saúde metabólica de adultos jovens com SPW que foram tratados com GH durante a infância. Para a realização do estudo, 28 adultos jovens foram selecionados e estratificados de acordo com o sexo e IMC. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo controle

(placebo) e grupo experimental (GH na dose de 0,67 mg/m²/dia). Após a análise dos dados, o estudo observou que após 1 ano de tratamento com GH, não houve efeitos adversos metabólicos. A pressão arterial e o perfil lipídico permaneceram estáveis. Deste modo, adultos jovens diagnosticados com SPW e tratados com GH atingem altura média compatível à sua idade e se beneficiam do tratamento sem preocupações em relação à saúde metabólica¹⁸.

Um estudo multicêntrico envolvendo 4 estados americanos (Kansas, Florida, Tennessee e Califórnia) foi realizado com o objetivo de se desenvolver uma curva de crescimento para a SPW de pacientes tratados com GH com idade entre 0 a 18 anos. Medidas como peso, altura, comprimento e perímetro cefálico foram obtidas de 171 pacientes (78 do sexo masculino e 93 do sexo feminino) com diagnóstico genético prévio de SPW. As curvas de crescimento padronizadas para SPW foram desenvolvidas para os intervalos de 7 percentis utilizando os valores de peso, altura, perímetro cefálico, peso/comprimento e IMC, juntamente com os percentis normativos 3^o, 50^o e 97^o plotados usando dados de controle da literatura e bancos de dados de crescimento. Os autores observaram que o tratamento com GH parece normalizar a estatura e melhora acentuadamente o peso em pacientes com SPW em comparação com curvas padronizadas para indivíduos com SPW não tratados com GH⁴.

Com o objetivo de melhor compreender a fisiopatologia da secreção do GH e o efeito terapêutico de GH em pacientes com a SPW, Grugni em 2016 realizou uma revisão de literatura sobre o assunto. As bases de dados *PubMed*, *Medline* e *Google Scholar* foram utilizadas para a pesquisa. Os descritores utilizados foram: GH, somatotropina, somatotrofina, somatropina, SPW, osso, densidade mineral óssea, osteoporose, osteopenia, genótipo. Após leitura e análise dos artigos encontrados, os autores puderam concluir que evidências científicas suportam o tratamento com GH de pacientes com SPW, pois pode-se observar um efeito benéfico nos aspectos físicos, cognitivos, fenotípicos tanto em pacientes pediátricos quanto em pacientes adultos. Entretanto, a revisão sugeriu a realização de novos estudos que possam avaliar o papel da terapia com GH ao longo da vida desses pacientes¹⁴.

3. METODOLOGIA

Trata-se de estudo descritivo, retrospectivo, com amostra de conveniência. Descreve-se uma série de 14 crianças e adolescentes com diagnóstico clínico e citogenético-molecular da SPW acompanhados no Hospital das Clínicas da UFMG, Belo Horizonte – MG, do ano 2000 a 2016. Os critérios de inclusão foram: confirmação em prontuário do diagnóstico clínico e citogenético-molecular da SPW e idade inferior a 21 anos.

Os seguintes dados foram obtidos dos prontuários médicos no período de junho a novembro de 2016: idade, sexo, idade ao diagnóstico, diagnóstico genético-clínico, fonte de encaminhamento, IMC, presença de hipotonia, sucção débil, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, baixo peso ao nascer, criptorquidia, hipogonadismo, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial sistêmica, deficiência e uso de GH.

O IMC foi calculado por meio da fórmula: peso (em Kg) dividido pela estatura (em metro) elevada ao quadrado (Kg/m^2). Os percentis e escores-z do IMC específicos para a idade e gênero de pacientes foram calculados a partir dos gráficos de crescimento do CDC 2000. O sobrepeso foi definido como percentil de IMC ≥ 85 e obesidade como percentil de IMC ≥ 95 . Para os adultos, o sobrepeso foi definido como IMC entre 25 e 30 kg/m^2 e para obesidade IMC acima de 30 kg/m^2 .

Para avaliação do hipogonadismo foi considerada como idade padrão crianças masculinas maiores que 14 anos e/ou femininas maiores que 13 anos.

Os testes genéticos realizados pelos pacientes foram: cariótipo, FISH, MSP e/ou MS-MLPA.

Após coleta dos dados, o resultado foi analisado por método descritivo e os valores obtidos apresentados por médias e percentuais.

4. RESULTADOS

Nas Tabelas 2 e 3 estão sumarizados os dados dos pacientes em relação às características genóticas e fenotípicas respectivamente. Dos 14 prontuários avaliados, 9 pacientes (64,28%) são do sexo masculino e 5 pacientes (35,72%) do sexo feminino. A idade cronológica variou de 2 a 21 anos, com uma média de 11,8 (\pm 5,96). A média para a idade de diagnóstico foi de 4 anos (\pm 4,55). No presente estudo, 8 pacientes submeteram-se ao teste de FISH, o qual confirmou a síndrome em 6 pacientes. Dois pacientes apresentaram resultados normais. Dos 14 pacientes estudados, portanto, 13 possuem o diagnóstico genético e 53,84% destes ($n = 7$) possuem a deleção do cromossomo 15. A dissomia uniparental materna esteve presente em 4 pacientes (30,77%) que obtiveram a confirmação utilizando técnicas como MS-MLPA e PCR sensível à metilação. 1 paciente (7,69%) possui defeito de *imprinting* (realizou testes de FISH e metilação com resultados normais) e aguarda sequenciamento da região promotora de *imprinting*. Outro paciente (7,69%) realizou MSP não confirmando a deleção, tratando-se, porém, de uma dissomia uniparental materna ou defeito de *imprinting* (Tabela 2).

Observou-se que 5 pacientes se encontravam obesos (35,72%), 2 com sobrepeso (14,28%) e 7 eutróficos (50%). Os dados sobre as características neonatais prevalentes foram: 12 pacientes (85,71%) apresentaram hipotonia e sucção débil; 11 indivíduos (78,57%) nasceram com baixo peso (destes, 1 paciente foi pré-termo) e todos os pacientes avaliados apresentaram atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.

Na avaliação do hipogonadismo, apenas 5 pacientes apresentavam idade padrão. Destas, apenas 1 do sexo masculino e 1 do sexo feminino apresentaram hipogonadismo com níveis baixos de gonadotrofinas. Observou-se ainda que duas meninas apresentaram puberdade espontânea e em apenas uma a menarca foi tardia. O micropênis foi prevalente em 44,44% ($n = 4$) e a criptorquidia em 77,78% dos pacientes ($n = 7$), sendo a orquipexia realizada com idade média de 3 anos e 4 meses na maioria (66,7%) dos pacientes (Tabela 3).

Do total de pacientes, 4 possuem diabetes *mellitus* tipo 2 e 3 pacientes possuem hipertensão arterial sistêmica. Todos os pacientes hipertensos e

diabéticos são obesos. Com relação às características endocrinológicas: 8 pacientes possuem baixa estatura (equivalente a 57,14%); apenas 1 paciente fazia uso de GH (iniciou aos 7 anos de idade) mantendo-se atualmente no percentil 50 conforme o gráfico de crescimento do CDC 2000; 3 pacientes solicitaram ao Estado a medicação, mas ainda não iniciaram o tratamento (Tabela 3). Cinco pacientes com idade cronológica entre 15 e 21 anos e que não fizeram o uso de GH apresentam altura final média de 147 ± 4 cm nos meninos ($n = 2$) e $143,3 \pm 5,24$ cm nas meninas ($n = 3$). Os demais pacientes não fizeram uso do hormônio devido diagnóstico tardio da síndrome, idade óssea avançada ou por não conseguirem polissonografia em tempo hábil.

5. DISCUSSÃO

A SPW é uma síndrome genética relacionada a uma deleção cromossômica e descrita como uma alteração que acomete de forma semelhante ambos os sexos¹. Para os pacientes deste estudo, houve uma maior prevalência do sexo masculino, podendo também ser observado no estudo de Kuo *et al*¹⁷. Entretanto, o estudo multicêntrico desenvolvido nos Estados Unidos ($n = 171$) apresentou um maior acometimento do gênero feminino⁴.

O diagnóstico laboratorial tem como desafio a complexa base genética da SPW, envolvendo mecanismos diferentes que, para serem identificados, muitas vezes, precisam da aplicação de mais de um método para a obtenção de um resultado mais preciso²³. Na análise dos dados deste estudo, 50% dos pacientes submeteram-se a um exame mais detalhado para confirmação do diagnóstico. Testes específicos de metilação de DNA são importantes para se confirmar o diagnóstico de SPW em todos os indivíduos. Lança-se mão desta técnica porque ela é a mais utilizada e que apresenta maior sensibilidade para a determinação diagnóstica. Em contrapartida, uma análise suplementar, utilizando outras técnicas, se faz necessária para identificar especificamente a alteração genética, como: hibridação *in situ* fluorescente (FISH) e estudos cromossômicos de alta resolução.

Propõe-se como estratégia diagnóstica, o estudo citogenético para descartar outra alteração cromossômica. Quando o quadro clínico sugere a

doença, a análise de metilação é o método molecular de primeira escolha por ser simples, de baixo custo e possuir maior perfil de detecção de pacientes afetados quando comparadas a outras metodologias²³. Neste estudo, mais da metade dos pacientes (53,84%) apresentaram a deleção do cromossomo 15 como principal diagnóstico genético, seguido da dissomia uniparental materna (30,77%), estando de acordo com Ângulo *et al.* que relatou os três principais subtipos genéticos na SPW: deleção paterna 15 q11-q13 (65-75% dos casos), dissomia uniparental materna (20-30%) e defeito de imprinting (1-3% dos casos)¹.

A obesidade é uma associação entre a diminuição da saciedade e o comportamento alimentar compulsivo⁵ e esta alteração está diretamente relacionada à síndrome⁴. Os resultados deste estudo apresentaram-se divergentes aos dados da literatura, já que 7 pacientes se apresentaram eutróficos. Porém, a relação entre diabetes *mellitus*, hipertensão arterial sistêmica e obesidade está de acordo com a pesquisa desenvolvida por Sinnema e colaboradores, na qual observaram que a combinação entre alta ingestão alimentar e escassa atividade física, contribui para o desenvolvimento de doenças como diabetes *mellitus*, problemas cardiovasculares e respiratórios²⁷.

De acordo com os critérios de diagnóstico da síndrome, a presença de sucção débil e hipotonia na infância é uma característica marcante¹⁵. No presente trabalho, 85,71% dos pacientes avaliados apresentaram essas características, estando de acordo com o que foi relatado no estudo de Cassidy e colaboradores⁸. Além disso, todos os pacientes deste estudo apresentaram atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, estando de acordo com a literatura⁷.

O hipogonadismo na SPW é caracterizado geralmente pelos níveis basais do hormônio LH (hormônio luteinizante) e FSH (hormônio folículo estimulante) diminuídos². Neste estudo, foram avaliadas as crianças masculinas maiores que 14 anos e/ou femininas maiores que 13 anos e apenas 2 pacientes apresentaram esse distúrbio. Apesar da baixa prevalência, essa alteração está de acordo com estudos descritos na literatura^{6,16}. Existe a prevalência de adrenarca precoce em SPW (20-30%), comumente associada com pelos

pubianos e/ou axilares, confirmando a necessidade de uma avaliação cuidadosa do aumento testicular e estágio de Tanner das mamas como primeiro sinal de puberdade em meninos e meninas, respectivamente¹.

A baixa estatura é uma característica principal dos indivíduos com SPW. Este trabalho apresentou 5 pacientes com uma altura final média de 147 ± 4 cm para o sexo masculino e $143,3 \pm 5,24$ cm para o sexo feminino. De acordo com o que é apresentado na literatura, crianças com SPW não conseguem atingir o estirão de crescimento observado na puberdade e a altura final média sem tratamento é de 148 cm nas meninas e 155 cm nos meninos. As crianças obesas que não possuem a síndrome têm diminuição da secreção de GH enquanto mantêm os níveis séricos do IGF-1 e altura normais; já as crianças com SPW têm baixa estatura com níveis séricos de GH e IGF-1 diminuídos, sendo considerada uma deficiência de GH verdadeira¹.

O hormônio do crescimento pode ser utilizado para uma melhor distribuição corporal e crescimento longitudinal⁴. Entretanto, dos 14 pacientes deste estudo, apenas 1 fazia uso do hormônio e 3 pretendem iniciar o tratamento em breve. No Brasil, infelizmente não há programas públicos que incluam crianças e adolescentes com a SPW para o tratamento com GH. Sendo assim, torna-se uma alternativa muito limitada. Neste trabalho, apenas 1 paciente de 12 anos faz uso do hormônio de crescimento (pelo período de 5 anos). É uma criança do sexo masculino, com diagnóstico molecular confirmado para SPW aos 2 meses de idade, ressonância nuclear magnética de sela túrcica aos 6 anos de idade evidenciando hipoplasia hipofisária e do terço médio do infundíbulo. A criança é eutrófica e mantém sua estatura no percentil 50 para idade (referência CDC 2000). Estudos descritos na literatura indicam um efeito benéfico nos aspectos físicos, cognitivos, fenotípicos tanto em pacientes pediátricos quanto em pacientes adultos^{14,18}.

As limitações deste estudo encontram-se no impedimento da avaliação dos efeitos do GH e na dificuldade do acesso ao exame de polissonografia para avaliação de vias aéreas através do Sistema Único de Saúde (SUS) pelos pacientes, retardando o início do tratamento com o hormônio. Com isso, torna-se necessária a continuidade do acompanhamento e monitoramento dos aspectos físicos, cognitivos e fenotípicos desses indivíduos para o desenvolvimento de um novo estudo apresentando novos dados.

Dos 14 pacientes avaliados, 9 (64,28%) foram encaminhados pelo serviço de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG, sendo os demais oriundos do município de Diamantina – MG, Nova Lima – MG e setores de Cirurgia Pediátrica, Psiquiatria e Neurometabólica do Hospital das Clínicas da UFMG. O encaminhamento precoce para a Endocrinologia possibilita a prevenção do desenvolvimento de alterações clínicas, dentre elas a obesidade, principal causa de morbidade e mortalidade na SPW. A instituição de medidas preventivas para obesidade, bem como o uso do hormônio do crescimento acarreta em melhor qualidade de vida ao paciente.

6. CONCLUSÃO

Após realizada a revisão de literatura e análise dos dados de uma amostra de conveniência, pode-se concluir que a SPW apresenta maior prevalência em pacientes do sexo masculino.

Outra característica que pôde ser observada no estudo, foi a alta prevalência de obesidade/sobrepeso e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, fatores diretamente associados à síndrome.

A aplicação de medidas preventivas de tratamento para obesidade entre os pacientes tem mostrado resultados positivos.

Em relação ao diagnóstico genético, a maioria dos casos apresentou deleção na região 15 q11-13 seguido pela dissomia uniparental materna.

A análise dos efeitos do GH na SPW não pôde ser realizada pela amostra própria devido a utilização por uma parcela mínima de pacientes deste estudo. Os benefícios do GH apresentados pela literatura indicam o acompanhamento dos pacientes antes e após a utilização, avaliando-se as alterações ocorridas ao longo do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. **Journal of Endocrinological Investigation**. v. 38, p. 1249-1263, 2015.
2. Bottura, AP Accasio, LMP, Mazzitelli C. Effects of a kinesio therapy and aquatic physiotherapy program onto the neurophysicomotor development of a patient with Prader-Willi Syndrome. **Physical Therapy & Research**, v. 13, p. 67-75, 2006.
4. Butler MG, Lee J, Cox DM, Manzardo AM, Gold JA, Miller JL, Roof E, Dykens E, Kimonis V, Driscoll DJ. Growth Charts for Prader-Willi Syndrome During Growth Hormone Treatment. **Clinical Pediatrics**, v. 55, p. 957–974, 2016.
5. Butler JV, Whittington JE, Hollamd AJ, Boer H, Clarke D, Webb T. Prevalence of, and reisk factors for, physical ill-health in people with Prader-Willi Syndrome: a population based study. **Developmental medicine & Child neurology**, v.44, p. 248-55, 2002.
6. Cassidy SB. Prader-Willi Syndrome. **Journal of Medical Genetics**. v. 34, p. 917-923, 1997.
7. Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader-Willi Syndrome. **European Journal of Human Genetics**. v. 17, p. 3-13, 2009.
8. Cassidy, SB, Schwart S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. **Genetics in Medicine**. v. 14, n.1, p. 10 – 26, 2012.
9. Cataletto M, Angulo M, Hertz G, Whitman B. **Prader-Willi syndrome: A primer for clinicians**. International Journal of Pediatric Endocrinology, 2011.
10. Colmenares A, Pinto G, Taupi P, Giuseppe A, Odent T, Trivin C, Laborde K, Souberbielle JC, Polak M. Effects on Growth and Metabolism of Growth Hormone Treatment for 3 Years in 36 Children with Prader-Willi Syndrome. **Hormone Researche in Pediatrics**. v. 15, n.2, 2011.

11. Damiani, D. Growth hormone usage in Prader-Willi Syndrome. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v.52, n.5, p.833-838, 2008.
12. Diament AJ, Cypel S. **Neurologia infantil**. Atheneu, v.1, p.403-06, 2005.
13. Goldstone AP. Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment. **TRENDS in Endocrinology and Metabolism**, v. 15, p. 12-20, 2004.
14. Grugni G, Sartorio A, Crinò A. Growth hormone therapy for Prader–willi syndrome: challenges and solutions. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v.12, p.873-881, 2016.
15. Gunay – Aygun M, Schwartz S, O’Riordan MA, Cassidy S. The changing purpose of Prader-Willi Syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. **Pediatrics**. v. 108, n. 5, p. 1- 5, 2001.
16. Hall BD, Smith DW. Prader-Willi Syndrome: A resume of 32 cases including and instance of affected first cousins one of whom is of normal stature and intelligence. **Journal of Pediatric**, v. 81,p. 286-293, 1972.
17. Kuo JK, Ditchekenian V, Manna TD, Kuperman H, Damiani D, Setian N. Síndrome de Prader-Willi: aspectos metabólicos associados ao tratamento com hormônio de crescimento. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, 51/1:92-98, 2007.
18. Kuppens RJ, Bakker NE, Siemensma EPC, Tummers-de Lind van Wijngaarden RFA, Donze SH, Festen DAM, van Alfen-van der Velden JAEM, Stijnen T, Hokken-Koelega ACS. Beneficial Effects of GH in Young Adults With Prader-Willi Syndrome: A 2-Year Crossover Trial. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 101, 4110-4116, 2016.
19. Lindgren A, Hagenas L, Muller J, Blichfeldt S, Roseborg M, Brismar T, Ritzen EM. Growth hormone treatment of children with Prader-Willi Syndrome affects linear growth and body composition favourable. **ACTA Paediatric**, v. 87, p. 28-31, 1998.

20. Lukoshe A, van Dijk SE, van den Bosch GE, van der Lugt A, White T, Hokken-Koelega AC. Altered functional resting-state hypothalamic connectivity and abnormal pituitary morphology in children with Prader-Willi syndrome. **Journal of Neurodevelopmental Disorder**, 2017.
21. Myers, SE, Whitman, BY, Carrel, AL, Moerchen V, Bekx MT, Allen DB. Two Years of Growth Hormone Therapy in Young Children With Prader–Willi Syndrome: Physical and Neurodevelopmental Benefits. **American Journal of Medical Genetics**, Part A 143A:443–448, 2007.
22. Nativio DG. The Genetics, Diagnosis, and Management of Prader-Willi Syndrome. **Journal of Pediatric Health Care**. 16, p.298-303, 2002.
23. Oliveira B, Veber LC, Felix TM, Riegel M, da Silva ICB, Streit C, Leistner – Segal S. Comparative analysis of methylation-specific PCR (MSP), southern blot (SB) and Fish in molecular genetic diagnosis of patients with clinical picture suggestive of Prader - Willi or Angelman syndromes. **Clinical & Biomedical Research**. v. 36, n. 2, p. 71-79, 2016.
24. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. **GeneReviews®** [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.
25. Pereira GCF, Pereira GS, da Mata MC, Alves MBR, Lincoln – de - Carvalho CR. Síndrome de Prader-Willi nos gêneros feminino e masculino: relato de dois casos. **Revista Seciliana**. v.1, n.2, p.71-75, 2009.
26. Prader A, Labhart A, Willi H. Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenienach myotonieartigem Zustand im Neugeborenenalter. **Schweiz Med Wochenschr** 1956; 86: 1260-1.
27. Sinnema M, Maasqant MA, Lantman-de-Valk HMJVS, Nieuwpoort ICV, Drent ML, Curfs LMGI. Physical health problems in adults with Prader-Willi Syndrome. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 155, p. 2112-124, 2011.

28. Smith A, Hung D. The dilemma of diagnostic testing for Prader-Willi syndrome. **Translational Pediatrics**, v. 6, p. 46-46, 2017
29. Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro (SOPERJ). Síndrome de Prader-Willi (SPW). Rio de Janeiro/RJ, 2014. Disponível em: [http://www.soperj.org.br/novo/secal_detalhes.asp?s=61&id=246/](http://www.soperj.org.br/novo/secal_detalhes.asp?s=61&id=246)Acesso em: 06 de novembro de 2016.
30. Sperling, Mark A. **Endocrinologia Pediátrica**, 4ª edição, Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

Tabela 2 – Características genotípicas dos pacientes estudados

Paciente	Sexo	Idade atual	Idade ao diagnóstico	Teste genético	Diagnóstico
1	M	21 anos	5 anos	46 XY, FISH del (15) (q11;q13)	Deleção
2	M	4 anos	7 meses	45 XY, -15, t(15,19) (?q15; q13.3) e exame molecular positivo	Deleção
3	F	2 anos e 10 meses	1 ano e 4 meses	MS-MLPA	DUP
4	M	12 anos e 4 meses	2 meses	46 XY, inv (9) (qh) / PCR com metilação	DUP
5	M	11 anos e 3 meses	8 anos	46 XY / FISH del (15) (q11-q13) (SNRPN/IC-)	Deleção
6	M	10 anos e 3 meses	1 ano e 1 mês	46, XY / FISH: ISH del (15) (q11.2q11.2) / PCR com metilação	Deleção
7	M	15 anos e 9 meses	1 ano	PCR com metilação	DUP ou DI
8	M	3 anos e 8 meses	6 meses	46 XY, del (15) (q11;q13), exame molecular ausência de banda paterna	Deleção
9	M	9 anos e 8 meses	5 anos e 10 meses	Fora dos critérios de inclusão	
10	F	18 anos e 5 meses	12 anos e 8 meses	PCR com estudo de metilação	DUP
11	F	20 anos e 6 meses	14 anos e 2 meses	46, XX / FISH ISH del (15) (q11;q13) (SNRPN/IC-) / PCR com metilação	Deleção
12	F	6 anos e 4 meses	9 meses	PCR com metilação	DUP
13	M	13 anos e 6 meses	4 anos e 1 mês	FISH e teste de metilação normais. Solicitado sequenciamento de <i>imprinting</i> .	DI
14	F	16 anos e 11 meses	8 meses	46, XX del (15) q12 / FISH del (15) (q11.q13) (SNRPN-)	Deleção

DUP: dissomia uniparental materna; DI: defeito de *imprinting*

Tabela 3 – Características fenotípicas dos pacientes estudados

Paciente	IMC	Sucção débil	Hipotonia	DM	HA	Criptorquidia	Hipogonadismo	BP ao nascimento	Baixa Estatura	Deficiência de GH
1	51,92	S	NR	S	S	S	S	S	S	S
2	14,60	S	S	N	N	S	NA	S	S	S
3	18,76	S	S	N	N	NA	NA	S	N	N
4	20,39	S	S	N	N	S	N	S	N	S
5	22,0	S	S	N	N	N	N	S	N	N
6	17,2	S	S	N	N	S	N	S	N	N
7	22,45	S	S	N	N	S	N	N	S	S
8	15,9	S	S	N	N	S	NA	S	S	N
9	34,14	NR	S	N	N	N	NA	RNPT	N	N
10	23,4	S	S	N	N	NA	S	N	S	S
11	35,9	NR	NR	S	S	NA	N	S	S	N
12	16,5	S	S	N	N	NA	NA	S	S	N
13	45,5	S	S	S	N	S	N	S	S	N
14	45,1	S	S	S	S	NA	N	N	N	N

F: Feminino; M: Masculino; IMC: Índice de Massa Corporal; DM: Diabetes *Mellitus*; HA: Hipertensão Arterial; NR: Não relatado; N: Não; S: Sim; NA: Não se aplica; BP: Baixo peso; GH: Hormônio do crescimento; RNPT: recém-nascido pré-termo



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

UFMG

CURSO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

ATA DA DEFESA DA MONOGRAFIA DA ALUNA JACKELINE ALVES GALDINO

Realizou-se, no dia 21 de fevereiro de 2017, às 14:00 horas, Hospital das Clínicas, 6º andar, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de monografia, intitulada "*Perfil clínico e genotípico de um grupo de pacientes com Síndrome de Prader-Willi atendidos em um Hospital Universitário no Município de Belo Horizonte*", apresentada por JACKELINE ALVES GALDINO, número de registro 2016670260, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do certificado de Especialista em ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA, à seguinte Comissão Examinadora: Prof. Rafael Machado Mantovani - Orientador (UFMG), Profa. Vera Maria Alves Dias (UFMG), Profa. Cristina Botelho Barra (UFMG).

A Comissão considerou a monografia:

Aprovada

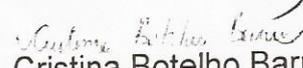
Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 21 de fevereiro de 2017.


Prof. Rafael Machado Mantovani


Profa. Vera Maria Alves Dias


Profa. Cristina Botelho Barra