

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

MANIFESTAÇÕES ORAIS ASSOCIADAS À SÍNDROME PRADER-WILLI

Trabalho submetido por
Erika Elizabeth Machuca Carrera
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

julho de 2024

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

MANIFESTAÇÕES ORAIS ASSOCIADAS À SÍNDROME PRADER-WILLI

Trabalho submetido por
Erika Elizabeth Machuca Carrera
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária
Trabalho orientado por
Prof. Doutor José Manuel Bértolo Furtado

julho de 2024

DEDICATÓRIA

Aos meus filhos Jorge, Valeria e Liam que são a razão de todos meus esforços e conquistas que me impulsionam a seguir em frente. Vocês me ensinam diariamente o verdadeiro significado do amor incondicional e da perseverança.

A meu esposo Diego, pela parceira inabalável, pelo apoio contínuo e por acreditar em mim em todos os momentos. Sua paciência, compreensão e encorajamento foram fundamentais para realizar este desafio e cuidar de nossos filhos na minha ausência.

À minha Família, em especial à minha mãe Adriana à minha irmã Patty e Dona Deysi, pelo apoio diário que me deram para me encorajar e culminar deste sonho, pelos momentos compartilhados.

Para o meu filho mais velho Jorge; não houve um único dia em que ele não parasse de me dizer “ mãe, tu consegues fazer tudo “.

Esta tese é para vós, meus filhos, que amo com todo o meu coração.

AGRADECIMENTOS

A minha profunda gratidão e agradecimento ao meu orientador de tese, Professor Doutor José Furtado, pela sua orientação, paciência e incansável apoio ao longo do desenvolvimento desta tese. As suas valiosas sugestões, conselhos e dedicação foram essenciais para a conclusão deste trabalho,

A todos os professores da Universidade Egas Moniz que contribuíram para a minha formação ao longo deste percurso. Cada lição, cada conselho e cada desafio dado foram essenciais para moldar o meu percurso académico.

O meu mais sincero agradecimento a todos os meus colegas de turma, partilhar este percurso convosco tornou cada desafio mais suportável, a amizade e colaboração em que construímos memórias e aprendizagens que levarei comigo para toda a vida.

RESUMO

A Síndrome de Prader-Willi (SPW), (OMIM #176270), é uma doença genética esporádica, resultante de uma anomalia cromossômica de microdeleção/dissomia ou por defeito de *imprinting*, com uma prevalência entre 1/10.000 e 1/30.000. As características da SPW são variáveis, observáveis em diferentes períodos e, para além da hipotonia grave, caracterizam-se por dificuldades alimentares no início da infância (0-2 anos), seguidos de ingestão excessiva de alimentos, obesidade mórbida e atraso mental (geralmente moderado) no final da infância. Outras alterações são a baixa estatura e a ausência de desenvolvimento pubertário. A face é caracterizada por um diâmetro bifrontal estreito, olhos amendoados (muitas vezes em posição levemente inclinada para cima), estrabismo, bochechas cheias e atividade mímica diminuída devido à hipotonia muscular. Os pacientes com SPW podem apresentar possíveis alterações orais, exibindo frequentemente más oclusões dentárias, como mordida aberta, sobre mordida ou mordida cruzada. A *micrognathia*, que se caracteriza por uma mandíbula inferior subdesenvolvida, é uma característica facial comum em pessoas com SPW e pode contribuir para problemas de oclusão. A xerostomia, também é comum em pessoas com SPW.

O objetivo deste estudo foi verificar na literatura científica mais recente publicada no âmbito da SPW, quais as manifestações orais mais predominantes (peri e pós-natal), assim como investigar quais as melhores práticas de tratamento e seguimento destes doentes. Enfatizamos a necessidade não só do diagnóstico precoce da condição, mas também da necessidade de intervenção rápida nos diferentes domínios incluindo a Medicina Oral, o que pressupõe a existência e a colaboração de uma equipa multidisciplinar, incluindo dentistas, pediatras, geneticistas, entre outras especialidades médicas.

Palavras-chave: Síndrome de Prader Willi, obesidade, manifestações orais, má oclusão

ABSTRACT

Prader-Willi Syndrome (PWS) (OMIM #176270) is a sporadic genetic disease resulting from a chromosomal anomaly of microdeletion/disomy or an imprinting defect, with a prevalence between 1/10,000 and 1/30,000. The characteristics of PWS are variable and observable at different periods. In addition to severe hypotonia, they are characterized by eating difficulties in early childhood (0-2 years), followed by excessive food intake, morbid obesity, and mental retardation (generally moderate) in late childhood. Other changes are short stature and lack of pubertal development. A narrow bifrontal diameter, almond-shaped eyes (often slightly tilted), strabismus, full cheeks, and decreased mimicry activity due to muscular hypotonia characterize the face. Patients with PWS may present possible oral changes, frequently exhibiting dental malocclusions, such as open bite, overbite, or crossbite. Micrognathia, characterized by an underdeveloped lower jaw, is a common facial feature in people with PWS and can contribute to occlusion problems. Xerostomia, or dry mouth, is common in people with PWS. The objective of this study was to verify in the most recent scientific literature published within the scope of PWS which are the most predominant oral manifestations (peri and post-natal), as well as to investigate the best practices for treating and following these patients. We emphasize the need not only for early diagnosis of the condition but also for rapid intervention in different areas, including Oral Medicine, which presupposes the existence and collaboration of a multidisciplinary team, including dentists, pediatricians, and geneticists, among other specialties.

Keywords: Prader-Willi Syndrome, obesity, oral manifestations, malocclusion

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Baixa Estatura Observada numa criança com SPW. (Adaptado de Einfe (2008).	18
Figura 2 - Obesidade de SPW em (a) menina de 2 anos e meio e (b) homem de 21 anos. De notar a aparência facial característica. Na menina podem observar-se lesões ativas na pele. Do homem observa-se a presença duma pseudo ginecomastia e genus valgus (Adaptado de Cassidy SB, 2009).....	22
Figura 3 - Diversas classes Moleculares de PWS.....	23
Figura 4 - DUP do cromossoma 15, que resulta numa SPW: dois cromossomas 15 de origem materna e nenhum de origem paterna. 'Adaptado de hnp://freewebs.com/thinspirations/prader-willisyndrome.html , 2009]	26
Figura 5 - Exemplo de execução de Amniocentese e Biópsia das Vilosidades Coriónicas (Adaptado de Unidos pela Hemofilia – Disponível em < http://unidospelahefomia.pt >)30	

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Manifestações major e minor da SPW	19
Tabela 2 - Resumo das alterações relacionadas com Medicina Dentária, encontradas em pacientes com SPW (Shapiro Larry J, 1994).....	34

LISTA DE SIGLAS

ACTH - Adrenocorticotropic hormone

AS-SRO – Região Crítica da AS

CNV – Variante de número de cópias

DNA – Ácido Desorrixibonucleico

DUP – Dissomia Uniparental

FISH – Fluorescent in situ hybridization

FMZ – Flumanezil

FSH/LH – Follicle-stimulating hormone/ Luteinizing hormone

GH – Hormona do Crescimento

HRCa – High-Resolution Chromosome Analysis

IC -- Centro de Imprinting

IMC – Índice de Massa Corpórea

MAGEL2 – Melanoma Antigen, Family L, 2

MKRN3 – Makorin, Ring Finger Protein, 3

NDN – Necdin MAGE Family Member

OCA2 – Melanosomal Transmembrane Protein

OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man

OMS – Organização Mundial da Saúde

PWS-SRO – Região Crítica da SPW

RNA – Ácido Ribonucleico

SA – Síndrome de Angelman

SNRP – Small nuclear Ribonucleoprotein Polypeptide N.

SPW – Síndrome de Prader-Willi

TSH - Thyroid-stimulating hormone

I. INTRODUÇÃO

A síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma doença genética com deficiência intelectual, multissistêmica e complexa. É causada pela perda ou inativação de genes paternos na região 15q11.2-q13 do cromossoma 15 (Cassidy SB, 2012), incluindo deleção intersticial paterna, dissomia uniparental paterna e defeitos de *imprinting* (Yanagita et al., 2011). A sua incidência é 1:10 000-30 000 recém-nascidos (Driscoll et al., 1998) .

A SPW tem manifestações características, embora haja uma grande variabilidade na apresentação de cada pessoa afetada. Durante os primeiros meses de vida, são comuns as dificuldades de sucção devido a hipotonia, a letargia excessiva e a falta de crescimento. Mais tarde surgem outras manifestações, como atrasos no desenvolvimento, dificuldades de aprendizagem e perturbações comportamentais, como atitudes obsessivas e baixa tolerância à frustração. A SPW está associada a uma hiperfagia acentuada e a uma falta de controlo da ingestão, acompanhada de outras perturbações endócrinas, levando a uma obesidade significativa com complicações que conduzem a uma deterioração da qualidade de vida e a um aumento da mortalidade (Emerick & Vogt, 2013).

Neste trabalho, analisaremos as particularidades da síndrome de Prader-Willi (SPW) desde a concepção, abordando-as desde as fases iniciais da vida (pré-natal, natal e infantil), tendo depois especial atenção às manifestações gerais e orais, tomando como base a pesquisa exhaustiva da evidência científica publicada recentemente sobre esta síndrome.

Posteriormente, enfatizaremos a importância dos cuidados dentários precoces e contínuos para estes pacientes, com especial atenção na deteção e no tratamento precoces dos problemas orais específicos e a necessária colaboração interdisciplinar entre dentistas, pediatras e geneticistas, que é essencial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

A consulta de odontopediatria destes pacientes relata como suas principais manifestações orais, como a diminuição dos reflexos de deglutição e sucção e também a saliva espessa nas comissuras labiais. Também se pode verificar insensibilidade à dor e micrognatia, esta última característica pode contribuir para problemas de oclusão e a xerostomia que pode potencializar o risco de cáries e dificuldade em deglutição. Verifica-se por vezes, também, a incidência de bruxismo.

DESENVOLVIMENTO

1. A SÍNDROME PRADER-WILLI

As primeiras referências ao tema remontam ao século XVII, com a pintura barroca do espanhol Juan Carreño de Miranda (1616-1685), que retratou em Madrid, uma menina de seis anos que pesava 60 quilos, representada nua e também vestida. Esta obesidade foi o motivo da sua transferência para a corte, pois era exibida como uma "aberração da natureza" nas festas realizadas nos salões do rei Carlos II. Por este motivo, foi-lhe atribuída a alcunha de "O Monstro". Os retratos pertenciam a Dona Eugenia Martínez Vallejo, natural de Bárcenas, na província de Burgos, onde nasceu em 1674. (B. Butler 2010) e estas pinturas podem ser vistas no Museu do Prado, em Madrid.

Três séculos mais tarde, a Dra. Andrea Prader reconheceu imediatamente características fenotípicas consistentes com a SPW nestas pinturas. O nu, num estilo mitológico remanescente de um Baco infantil, mostra a generalização da obesidade, com mãos pequenas, dedos afilados e um lábio superior levantado no centro, com uma imagem triangular, características desta doença que foram discutidas mais tarde. No entanto, não se sabe se a criança tinha a doença. Apesar disso, a sua descrição fiel permitiu-nos manter esta forte suposição. Estas pinturas foram desde então consideradas como a primeira ilustração da síndrome (B. Butler, 2010).

Na década de 1950, a Professora Andrea Prader, que na altura era o diretora principal do Hospital Pediátrico de Zurique, reparou que via repetidamente crianças apresentando sintomas semelhantes: tinham excesso de peso, baixa estatura, frequentemente mãos e pés pequenos e um baixo nível de inteligência. Em 1956, o Dr. Heinrich Willi e o Dr. Alexis Labhart, investigadores da síndrome de Prader, foram os primeiros a descrever numa publicação científica a síndrome de Labhart/Prader/Willi, hoje geralmente designada por síndrome de Prader-Willi. Esta doença também tem sido chamada HHHO, um acrónimo proposto por Zellweger e Shneider em 1961, devido às suas principais características: Hipotonia (fraqueza do tônus muscular), Hiposiquismo (atraso mental), Hipogonadismo (órgãos genitais não desenvolvidos) e Obesidade (Zellweger, 1968). Há registos de que nos primeiros doze anos após 1961 foram notificados cerca de setenta casos. O número continuou a crescer até à década de 1970, quando surgiu a primeira clínica de Prader-Willi na Universidade de Washington, em Seattle, sob a direção de (Holm, 1993).

Até 1981, as causas da síndrome eram desconhecidas. O diagnóstico era feito com base no fenótipo, como a baixa estatura e a obesidade. No entanto, já nessa altura, os médicos

repararam que alguns casos se enquadravam exatamente na descrição de Labhart/Prader/Willi, enquanto noutros o diagnóstico não era tão óbvio. A explicação para o facto de a gravidade dos sintomas encontrados variar tanto ainda não foi esclarecida. Muitas outras características da SPW foram, entretanto, descritas. O conhecimento sobre a doença aumentou substancialmente graças aos critérios de diagnóstico desenvolvidos pelo Dr. Holm em 1993 e aos avanços na biologia molecular; estes critérios são, até a data, a forma clínica mais completa para este diagnóstico (Bello-Ulloa, 2016).

O Professor Swaab, de Amesterdão, demonstrou uma redução significativa dos neurónios produtores da hormona libertadora da Hormona do Crescimento (referida pela sigla *GH-growth hormone*) no hipotálamo e da oxitocina, pelo que são necessárias quantidades mais elevadas de açúcar no sangue para que ocorra sensação de saciedade. Existem também evidências que sugerem que os genes envolvidos no cromossoma 15, podem estar relacionados com o comportamento alimentar compulsivo através da alteração da síntese, libertação, metabolismo, transporte, atividade intrínseca ou religação de neurotransmissores específicos (Bello-Ulloa, 2016).

A SPW, (OMIM #176270), é, sabemos hoje, uma doença genética causada por deleção ou disrupção de um ou mais genes no braço longo proximal do cromossoma 15 paterno, ou por dissomia uniparental 15 materna, ou se o gene ou genes no cromossoma 15 materno forem virtualmente inativados por imprinting (Buiting, 2003). É a causa síndrómica mais comum de obesidade humana. As características clínicas são variadas e podem ser observadas em diferentes alturas. No período pré-natal, os obstetras são frequentemente incapazes de detetar uma diminuição da atividade fetal nas ecografias de rotina e as mães com experiência anterior de gravidezes normais referem um atraso na mobilidade fetal e uma mobilidade reduzida em comparação com gravidezes anteriores (Prader A, 1956).

No período pré-natal, as anomalias orais associadas à SPW podem ser difíceis de identificar, mas existem algumas características que foram observadas em estudos e relatórios clínicos, sendo uma das mais relevantes as características faciais distintivas, embora não sejam anomalias orais específicas, como uma testa alta e proeminente, diâmetro bifrontal estreito, micrognatia e orelhas displásicas (Stephenson, 2008a).

No período perinatal, os recém-nascidos são profundamente hipotónicos, resultando frequentemente em asfíxia, atraso ligeiro do crescimento pré-natal e um peso médio à nascença de cerca de 2,8 kg em partos de termo (Öiglane-Shlik, 2006). Algumas crianças têm também um palato alto e arqueado e mãos pequenas com dedos delicados e afilados

(aracnodactilia). O criptorquidismo apresenta-se com hipoplasia do pênis e do escroto nos rapazes e hipoplasia dos lábios nas raparigas (Stephenson, 2008b). Na maioria dos bebês, observa-se um atraso no crescimento. Durante a infância, as características observadas no período perinatal podem continuar a ser observadas, tais como aracnodactilia e pés pequenos (acromiocrania) que, embora proporcionais, não são adequados à idade. No entanto, os doentes com estatura normal têm frequentemente mãos de tamanho normal (Hudgins, 1991).

Durante a infância, as alterações da face conduzem frequentemente a uma diminuição dos reflexos de deglutição e sucção (má alimentação). Em muitos casos, a criança necessita de alimentação entérica contínua através de uma bomba de infusão e/ou de um tubo inserido por via oral ou nasogástrica durante cerca de 3 a 4 meses. Uma característica frequente (e muitas vezes negligenciada) é a saliva espessa à volta das comissuras labiais. Os doentes tendem a ser relativamente insensíveis à dor (incluindo a dor causada pela colheita de sangue (Prader, 1991).

Os pacientes com SPW podem apresentar possíveis distúrbios orais, muitas vezes exibindo más oclusões dentárias, como mordida aberta, sobre mordida ou mordida cruzada. A micrognatia, que se caracteriza por um maxilar inferior subdesenvolvido, é uma característica facial comum nas pessoas com SPW e pode contribuir para problemas de oclusão.

A xerostomia também é comum nas pessoas com SPW, o que pode aumentar o risco de cáries dentárias. Esta pode ser causada por deglutição descoordenada e diminuição da produção de saliva. Para além do acima referido, o bruxismo é outro problema comum que pode levar ao desgaste dos dentes (Whittington, 2004).

A SPW é assim, concomitantemente, uma doença neuro comportamental de origem genética, causada pela ausência de expressão de um conjunto de genes, localizados, no cromossoma 15, de origem paterna. Na maioria dos casos de SPW, a sua origem pode ser claramente definida, embora surja esporadicamente e não seja hereditária.

1.1. Características clínicas

Os indivíduos afetados pela SPW têm traços faciais caracterizados por olhos amendoados, testa estreita, lábio superior fino e boca virada para baixo, mãos e pés muito pequenos. Devido a anomalias hipotálamo-hipofisárias, os indivíduos com SPW têm hipotonia grave nos primeiros anos de vida, que é agravada ao longo do tempo pela hiperfagia, resultando

numa composição corporal atípica com fraco desenvolvimento muscular e aumento da massa gorda (Butler, 2017).

A SPW é a causa mais comum de obesidade de origem genética (Butler, 2018). Este facto, por si só, está associado a riscos para a saúde, o que torna o quadro clínico mais complexo para os doentes que não conseguem controlar o apetite (hiperfagia) e, consequentemente, o consumo alimentar excede o limite do necessário, o que em muitos casos tem impacto no estilo de vida dos doentes. O nível de controlo e cuidado que os pais ou tutores impõem aos jovens pode traduzir-se desde um tamanho de peso próximo do normal, até extremos como a obesidade mórbida, um sintoma que está diretamente relacionado com muitas doenças crónicas degenerativas. Os doentes com SPW estreiam-se com obesidade na fase infantil ou pré-escolar, mas no final da fase pré-escolar esta é exacerbada pela hiperfagia, que corresponde a uma ausência de saciedade de origem hipotalâmica (Rodríguez, 2018). Um doente com SPW é frequentemente classificado como tendo obesidade mórbida e/ou central, uma mais arriscada que a outra. No entanto, ambas são doenças crónicas. (Purtell L, 2017). Algumas características que podem prevalecer em casos de SPW:

- **Hipogonadismo.**

O excesso de peso provoca várias alterações no sistema reprodutor. A relação entre a obesidade e a disfunção gonadal é multifatorial e pode envolver tanto fatores centrais como periféricos. No entanto, a disfunção gonadal associada à SPW parece ser mediada por mecanismos diferentes dos associados à obesidade (Driscoll & Migeon, 1990) , uma vez que as manifestações morfológicas são geralmente mais graves.

Em ambos os sexos, o hipogonadismo manifesta-se por hipoplasia genital ao longo da vida, desenvolvimento pubertário incompleto e infertilidade na grande maioria. No sexo masculino, o pénis pode ser pequeno, mas o mais característico é um escroto pequeno, hipoplásico, mais áspero e pouco pigmentado. A criptorquidia unilateral ou bilateral está presente em 80-90%. No sexo feminino, os lábios e o clítoris são normalmente hipoplásicos. A fase pubertária é tardia e incompleta. O hipogonadismo é de origem hipotalâmica e existe normalmente o hipogonadotropismo com diminuição da testosterona ou dos estrogénios e diminuição das hormonas folículo-estimulantes e luteinizantes em ambos os sexos (Bakker et al. 2015) .

- **Hipotonia e função neurológica.**

A hipotonia tem início pré-natal e geralmente se manifesta como diminuição do movimento fetal, posição fetal anormal ao nascimento e aumento da necessidade de parto assistido ou cesariana. Na infância, há diminuição do movimento e letargia com diminuição da excitação espontânea, choro fraco e reflexos fracos, incluindo sucção

deficiente, levando a dificuldades de alimentação precoce e ganho de peso lento. Os reflexos tendinosos profundos são frequentemente poupados. A alimentação assistida através de sonda de alimentação e/ou bicos especiais com tempos de alimentação aumentados é invariavelmente necessária. A hipotonia é de origem central e, seja leve ou moderada, persiste ao longo da vida (Mejlachowicz, 2015).

- **Atraso cognitivo.**

O grau de disfunção cognitiva varia muito de criança para criança. Está associada a problemas de aprendizagem, fala e desenvolvimento da linguagem; que são ainda agravados por problemas psicológicos e comportamentais. (Prader, 1956).

Pessoas com SPW são descritas como teimosas, astutas, manipuladoras, irritáveis, de humor instável, raivosas, propensas a explosões temperamentais e acessos de raiva que podem incluir agressão a si mesmas e aos outros, perseverantes, egocêntricas e exigentes. Mentir e roubar também são comuns, juntamente com possíveis dificuldades emocionais e interpessoais. Esses sintomas podem ser complicados por alterações psicopatológicas mais graves. O fenótipo endomórfico apresenta diferentes graus de gravidade dependendo dos sujeitos. Suas habilidades podem variar desde inteligência normal em 5% até deficiência mental profunda em 6% dos indivíduos. Diferentes aspetos do meio ambiente, da cultura e do meio ambiente também condicionam a evolução diferenciada destes sujeitos, o que explica, em parte, a existência de uma grande disparidade entre cada um destes povos, que apesar disso apresentam numerosos traços comuns (Lourdes et al., 2010).

A síndrome de Prader-Willi é considerada, assim também, uma doença neuro comportamental rara, cujo diagnóstico de presunção se baseia em critérios clínicos, sendo necessário confirmá-lo através da realização de estudos genéticos, que demonstrem a perda funcional de genes expressos nos pais. A clínica desta patologia é complexa, uma vez que diversas características se alteram com a idade e podem estar, também, presentes noutras síndromes. A partir destas alterações, é habitual o diagnóstico utilizar critérios major e minor (Tabela 1).

As alterações major, poderão ocorrer a nível endócrino, neurológico, cognitivo e comportamental. Entre este tipo de alterações, incluem-se a letargia infantil e a hipotonia, a dificuldade precoce de deglutição, obesidade tardia a partir da primeira infância (devido a hiperfagia), alteração do desenvolvimento global, hipogonadismo (genitália externa de pequenas dimensões e insuficiência pubertal), baixa estatura e características faciais específicas.

Em relação aos critérios *minor*, encontramos alguns distúrbios comportamentais, apneias, perturbações do sono, mãos e pés pequenos e algumas alterações oro faciais/dentárias. A maioria destas alterações pode ser atribuída a uma disfunção hipotalâmica, apesar de nunca ter sido confirmado nenhum defeito estrutural a nível do hipotálamo, através da realização de exames pós-morte. Assim sendo, o defeito parece ser funcional, apesar da sua etiologia ainda se manter desconhecida.' A síndrome foi descrita com duas fases distintas na sua evolução e, que englobam critérios major e minor de diagnóstico clínico. No decorrer da primeira fase, observam-se diversos graus de hipotonia no período neonatal e na primeira infância (94%). A hipotonia não é, geralmente, progressiva e observam-se melhorias, em média, entre os 8 e os 11 meses de idade. Nesta fase, ocorrem também episódios de hipo ou hipertermia sem causa aparente, hipogenitalismo (95%), dificuldade de sucção (93%), mãos e pés pequenos e pequenas anomalias faciais. Alguns autores constataram, também, que estas crianças raramente vomitam.'

A segunda fase tem início, geralmente, entre 1 e 6 anos de idade, com média aos 2 anos, coincidindo com uma melhora da hipotonia e a criança começando a ficar desperta, o que leva a um aumento do apetite e, conseqüentemente, a um ganho de peso. Esta fase caracteriza-se por um vincado atraso do desenvolvimento neuro psicomotor (98%), dificuldades para se sentar e andar e, também, na aquisição da fala. Outras características presentes nesta fase são, por ordem decrescente de ocorrência, a hiperfagia (acompanhada de obesidade), baixa estatura, mãos e pés pequenos, diminuição da atividade física, diminuição da sensibilidade à dor, hipopigmentação do cabelo, pele e retina, problemas de aprendizagem e algumas características faciais específicas, tais como face estreita, olhos amendoados e estrabismo. Alguns das Crianças com SPW podem desenvolver, entre os 3 e os 5 anos de idade, alterações de personalidade, tais como depressão, irritação, episódios de violência, mudanças repentinas de humor, pouca interação com outras pessoas, imaturidade e comportamento social inadequado."

- **Baixa Estatura**

A baixa estatura (< 2 D.P da média) presente nas crianças com SPW tem múltiplas causas e em cerca de 80% dos casos corresponde a uma variante da normalidade, geralmente de origem familiar, acompanhada na maior parte das vezes, de atraso global do crescimento. Assim, estes indivíduos apresentam, em média, na idade adulta uma altura de, aproximadamente, 155 cm no sexo masculino e 148 cm no sexo feminino. Uma vez que se trata de pacientes que apresentam uma baixa estatura, no quadro da síndrome, o seu

desenvolvimento deverá ser observado à luz das curvas de crescimento específicas da SPW.

Apesar do referido por Cassidy em 2009, ao observar as curvas-padrão de crescimento para pacientes portadores de SPW, é possível concluir que a discrepância entre a altura destes pacientes e a da população normal se inicia por volta dos 11/12 anos, no início da puberdade. Isto se deve, provavelmente, à diminuição da hormona do crescimento. (Figura 4)



Figura 1 - Baixa Estatura Observada numa criança com SPW.
(Adaptado de Einfe (2008).

Tabela 1 - Manifestações major e minor da SPW

Características <i>Major</i>	Características <i>Minor</i>
Hipotonia Neonatal	Diminuição do desenvolvimento mental
Dificuldades precoces de deglutição	Apneia
Obesidade a partir de 1 ano e meio de idade	Distúrbios do sono
Perturbações do desenvolvimento global	Mãos e pés pequenos
Hipogonadismo: • Homens - hipoplasia escrotal, criptorquidia, pênis pequeno e falta de mudança de voz; • Mulheres - hipoplasia dos pequenos lábios vaginais e/ou do clítoris; * Ambos os sexos - pelos axilares e púbicos diminuídos.	Alterações a nível orofacial/dentárias
Alteração das Características Faciais	Alteração a nível da regulação e percepção da saciedade
Letargia Infantil	Osteopenia/Osteoporose, que surge geralmente apenas em pacientes adultos
Baixa Estatura	Estrabismo
Hipo pigmentação	Acuidade visual diminuída: miopia ou hipermetropia
Deficiência Mental	Escoliose
	Diabetes <i>Mellitus</i>
	Distúrbios comportamentais
	Lesões de pele (por automutilação)

- **Obesidade**

De forma sucinta, é possível definir obesidade como sendo o excesso de tecido adiposo associado ao aumento de peso, e é considerada uma doença crônica pelo Consenso Internacional para a Obesidade, desde o ano de 1997. Em crianças, a obesidade não pode ser definida como uma doença em si, mas sim como um conjunto de sinais e sintomas que estão associados, a longo prazo, com a obesidade adulta do indivíduo em questão (Odent, 2008). Foi recentemente recomendado pela OMS o Índice de Massa Corporal ($IMC = \text{peso} / \text{estatura}$), como um método simples e acessível para o cálculo da obesidade. Em pediatria, o IMC é expresso através de curvas de percentuais, (Bird, 2007) sendo que, em pacientes com patologias específicas associadas à obesidade, tal como a SPW, devem ser consideradas curvas diretamente formuladas para cada caso individualmente (Odent, 2008).

O controlo do apetite/saciedade, da ingestão de alimentos e, conseqüentemente, do peso, ocorre através de diversos mecanismos endógenos. Estes mecanismos passam, não só, por um sistema neuro endócrino de retorno, como também, pela atuação de diversas hormonas (grelina e leptina). Estas hormonas vão atuar a nível do sistema nervoso central, onde existem recetores que controlam a estimulação e/ou a inibição do apetite.

A região ventral mediana do hipotálamo (centro da “saciedade”), em conjunto com a região lateral (centro da “fome”), está comprovadamente implicada na regulação da captação de energia e com a alimentação normal do ser humano. O hipotálamo é apenas um dos diversos centros cerebrais envolvidos nos comportamentos alimentares (Key & Dykens, 2008). Na SPW, existe alteração da função hipotalâmica, que conduz a apetite compulsivo, levando, em muitos casos, a obesidade (Goodman & Gorlin 1979).

A identificação do efeito de desregulação dos genes modificados na SPW, no que diz respeito ao desenvolvimento e função craniana, é o principal objetivo dos estudos relacionados com hiperfagia que estão atualmente em curso.

Foi já demonstrando que, em pacientes com SPW, ocorre uma desregulação do circuito neural diretamente relacionado com a alimentação.

Outros estudos referem, também, que, durante os períodos de fome destes indivíduos, há uma maior resposta de hiperexcitação perante comida rica em calorias, quando comparados com indivíduos com níveis de Q.I. considerados normais e sujeitos á mesma situação. Isto sugere que, os mecanismos neurológicos relacionados com a hiperfagia em

pacientes com SPW se estendem de uma simples “híper-resposta”, a nível do circuito neurológico; não podem ser explicados através das diferenças existentes a nível da função cognitiva destes indivíduos.

Num estudo realizado recorrendo a tomografias de emissão de positrões, foi documentada uma elevada atividade nos lobos pré-frontal e temporal, durante um período de jejum, em 16 crianças com SPW (14 casos de deleção e 2 de DU P) e uma reduzida afinidade do fármaco Flumazenil (FMZ) para os recetores GABA-A nas regiões pré-frontal e temporal do córtex, em seis adultos com SPW (com deleção). Estes estudos demonstram a evidência de uma função cerebral anormal, relacionada com os circuitos cerebrais que controlam a fome. (Goodman, Gorlin; 1977). Diversos investigadores sugeriram a reavaliação dos diferentes fenótipos destes pacientes, relacionando-os com os diversos tipos genéticos de SPW, uma vez que se acredita existir uma ligação, mesmo que subtil, entre os comportamentos destes indivíduos e a variabilidade dos mecanismos genéticos e da ação específica dos genes, que dão origem à patologia. (Goodman & Gorlin 1979).

Segundo diversos autores, é possível afirmar que tanto a hiperfagia, como outras alterações alimentares são características da SPW (Van den Berg-Emons et al., 2008). A obesidade é uma das maiores causas de morbilidade e mortalidade em pacientes com SPW (Goodman & Gorlin 1979). Estes sintomas têm, geralmente, início por volta dos 2 anos de idade. Nesta idade, a hipotonia começa a melhorar, bem como a capacidade de sucção, logo, de alimentação destas crianças.

Os sintomas relacionados com distúrbios alimentares passíveis de ser encontrados, em pacientes com SPW são, principalmente, fome persistente e obsessão/compulsão relacionadas com alimentos. Todos estes sintomas, tal como a hipotonia, podem levar a um aumento do grau de obesidade (Key & Dykens, 2008).

Além disso, segundo (Van den Berg-Emons et al., 2008), a inatividade física está na base da obesidade mórbida a que estes pacientes se encontram quase sempre sujeitos. Um menor desenvolvimento da força e da coordenação musculares estão na base da inatividade física. Estes fatores, em conjunto com a escoliose, os distúrbios do sono e o atraso mental de que estes pacientes geralmente padecem, influenciam a inatividade física que lhes é característica (Goodman y Gorlin 1979)



Figura 2 - Obesidade de SPW em (a) menina de 2 anos e meio e (b) homem de 21 anos. De notar a aparência facial característica. Na menina podem observar-se lesões ativas na pele. Do homem observa-se a presença duma pseudo ginecomastia e genus valgus (Adaptado de Cassidy SB, 2009).

Em suma, a obesidade nestes indivíduos deve-se a diversos fatores, nomeadamente aos baixos níveis de atividade física e aos distúrbios alimentares, como hiperfagia, com origem em alterações hipotalâmicas.

2. Etiologia

A SPW foi a primeira perturbação a nível do *imprinting* genómico humano a ser reconhecida e a primeira síndrome que se comprovou estar relacionada com uma dissomia uniparental, embora independente da idade dos progenitores (Foundation of Prader-Will Research). O *imprinting* genómico, que também pode ser designado *imprinting* parental, define uma característica genética, na qual certos alelos se expressam de acordo com a origem parental dos mesmos. Assim, o alelo (ativo) herdado por um dos progenitores é expresso e o outro, (inativo) herdado do outro progenitor não se expressa devido a um processo de metilação. É considerado um processo epigenético, ou seja, trata-se de uma modificação da expressão génica, que é estável ao longo de diversas divisões celulares, mas que não envolve mudanças na sequência de DNA (Couto FFS, 2014). A PWS surge, então, na sequência de uma anomalia deste fenómeno

de *imprinting* por quatro mecanismos possíveis. O mais prevalente consiste numa microdeleção no cromossoma 15 de origem materna (na região q11.2-q13).

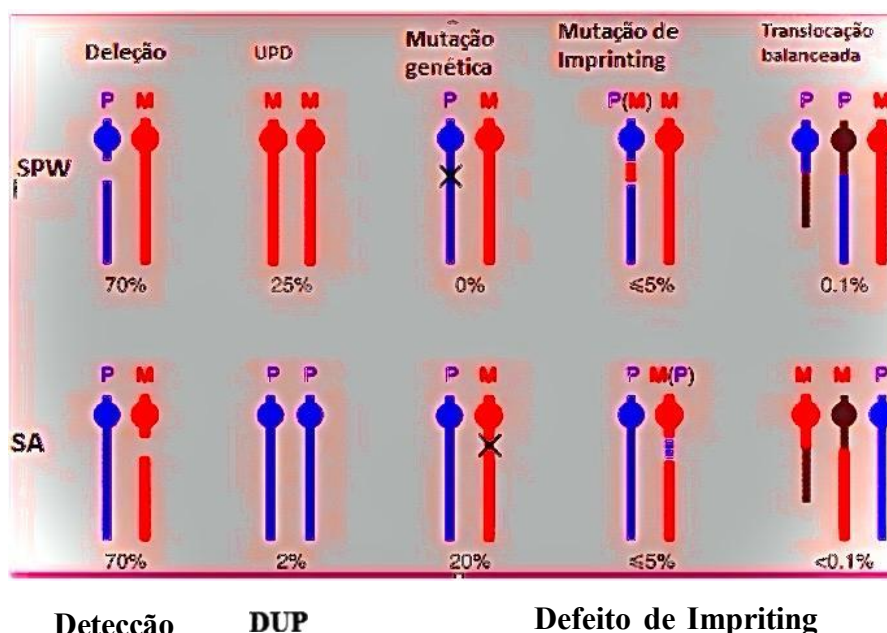


Figura 3 - Diversas classes Moleculares de PWS

A SPW assim como a SA resultam frequentemente da perda ou falha na expressão de uma cópia parental do cromossoma 15, na região q11-q13. (Otto, 2013). Uma análise genética molecular individual de pacientes que apresentem características fenotípicas de SPW ou SA, comprova a existência de múltiplas etiologias genéticas ou epigenéticas para cada uma destas síndromes, o que conduziu à formulação de diversas hipóteses relativamente a fenómenos de *imprinting* genómico na região 15q11-q13. Tal como na SPW, aproximadamente 70 % dos pacientes com AS dizem respeito as deleções na região de 15q 11- q13, mas em indivíduos com AS, estas deleções de novo ocorrem no cromossoma 15 de origem materna, ao contrário da SPW, em ocorrem no cromossoma de origem paterna (Foundation for Prader-Willi Research).

A SPW é o exemplo real de uma síndrome genética que resulta de modificação a nível de elementos associados à cromatina (fenómeno epigenético), e não propriamente de uma mutação na sequência de DNA. Esta síndrome resulta da falha na expressão de genes paternos que estão, normalmente, ativos no segmento cromossómico 15q11-q13; os alelos maternos herdados encontram-se, geralmente, inativos como consequência do mecanismo de imprinting genómico. Assim na PWS ocorre uma ausência funcional de genes paternos

no segmento 15q11.21-q13. Nessa região situa-se um número de genes que são exclusivamente expressos pelo cromossoma 15 de origem paterna (*Rare Disease Advisor*, 2024).

Estes genes incluem o MKRN3 (Makorin, Ring Finger Protein, 3), MAGEL2 (Melanoma Antigen, Family L, 2), NDN (Necdin MAGE Family Member), SNRPN (SNRPN - Small nuclear Ribonucleoprotein Polypeptide N).

Diferentes mecanismos estão envolvidos na PWS: 75% dos casos de PWS apresentam microdeleção na região 15q11- q13 de origem paterna; 20-25% dos casos apresentam dissomia uniparental (DUP) materna (herança de dois cromossomas 15 maternos); aproximadamente 5% dos casos de PWS apresentam translocação, ou outra anomalia cromossômica estrutural, envolvendo o cromossoma 15; cerca de 1% dos pacientes, incluindo famílias estudadas com recorrência de PWS, não apresentam deleção ou dissomia uniparental materna, mas, assim, uma mutação no centro controlador do *imprinting*, denominado centro de *imprinting* (IC), localizado no segmento 15q11- q13.

2.1. Anomalia cromossômica

As translocações são anomalias cromossômicas que envolvem a transferência de material entre dois cromossomas e ocorrem quando um segmento de um deles (que sofre uma quebra) se separa e se liga a um segmento de outro cromossoma não homólogo que por sua vez também sofreu uma quebra. Esta troca pode ou não ocorrer de forma recíproca entre os cromossomas envolvidos, o que configura, assim, translocações equilibradas (quando a quantidade total de material genético permanece intacta) ou desequilibradas (quando a troca de material imaterial resulta numa perda ou ganho de material genético). Em geral, as translocações têm uma frequência de 1:500 nados-vivos humanos. Podem ter dois tipos de origem: herdada de um progenitor ou são de novo, quando acontecem alterações na gametogênese.

As translocações podem ser ainda Robertsonianas, quando envolvem dois cromossomas acrocêntricos e ocorre por fusão dos respectivos centrômeros e perda dos braços curtos. De tal, resulta um total de 45 cromossomas, mas; geralmente, não se conhecem efeitos deletérios, uma vez que a quantidade total de material eucromático permanece intacta. Embora os portadores de uma translocação Robertsoniana tenham geralmente um

fenótipo convencional, existe um risco acrescido de aborto espontâneo ou de descendência anormal. Contudo, se este tipo de translocação ocorrer de forma desequilibrada, pode resultar alterações fenotípicas como dismorfia, malformações cardíacas, défice intelectual, entre outros. De acordo com um estudo, nos casos de SPW com origem numa translocação, os cariótipos dos pais são geralmente normais (Odent, 2008).

Quando a SPW tem origem numa translocação, (percentagem muito pequena de pessoas), em geral as características clínicas mais pronunciadas e de pior prognóstico do que a SPW devida a uma deleção intersticial. Geralmente, no caso de uma translocação, o fenótipo destes indivíduos tende a ser mais grave, onde é possível observar um maior grau de deficiência intelectual, dismorfia ou de anomalias congénitas, do que seria de esperar na SPW clássica. Isto deve-se provavelmente ao grande número de deleções que envolvem a região crítica da SPW e que são acompanhadas por uma duplicação ou deleção em outro autossoma, ou ambas simultaneamente, que estão na base da translocação (Odent, 2008). Estas translocações ocorrem quando o cromossoma 15 se quebra e o segmento ou os segmentos se ligam novamente a outros cromossomas, incluindo os cromossomas 6, 11, 13, 14 e 19, para formar rearranjos cromossómicos (Klein, 2004). As translocações podem ser classificadas como equilibradas ou desequilibradas, e ambos os tipos têm sido raramente relatados em casos de SPW (Klein, 2004).

2.2. Dissomia uniparental

A Dissomia Uniparental (DUP) ocorre quando ambos os cromossomas de um par foram herdados de um único progenitor, num indivíduo que tem o número normal de cromossomas (Machado, 2012). Em 20-25% dos casos de SPW, foi detetada DUP de origem materna no cromossoma 15 (Foundation for Prader-Willi Research).

A DUP pode ser de dos tipos:

- Isodissomia – ambos os cromossomas são iguais, pois provêm de um mesmo cromossoma parental;
- Heterodissomia – os dois cromossomas são membros dum par de cromossomas do mesmo indivíduo.

O resultado fenotípico da DUP varia consoante o cromossoma envolvido, o progenitor que forneceu os cromossomas e se o caso se trata de uma Isodissomia

ou de uma heterodissomia. Existem dois tipos de efeitos fenotípicos possíveis numa DUP:

- Efeitos relacionados com o imprinting genético; ou seja, a ausência de expressão de um gene quando herdado de um único progenitor. Estes efeitos fenotípicos parecem afetar principalmente a placenta, a viabilidade, o crescimento e o comportamento do feto;
- Efeitos relacionados com doenças autossómicas recessivas.

Nos casos em que a SPW surge devido à DPU, é comum observar-se hipopigmentação, alterações faciais e níveis de QI mais elevado (capacidade de criar puzzles, por exemplo) do que noutros doentes com SPW, com maior capacidade expressiva e problemas comportamentais mais atenuados. No entanto, a psicose e o autismo são muito frequentes nos doentes com DPU (Cassidy & Driscoll, 2009).

Comparando as características clínicas dos doentes com SPW por DUP ou por deleção, alguns autores referem que as crianças com DUP eram geralmente mais baixas à nascença e começavam a andar mais cedo, enquanto os doentes com deleção tinham uma incidência muito maior de complicações. Em termos das principais manifestações da SPW, não foram detetadas diferenças estatisticamente significativas entre os doentes com DUP ou deleção (Machado, 2012).

Por outro lado, outros estudos (Machado 2012, Gutierrez et al. 2024), chegaram também à importante conclusão de que, nos casos de DUP, a idade materna era mais elevada do que nos casos em que os doentes tinham a deleção.

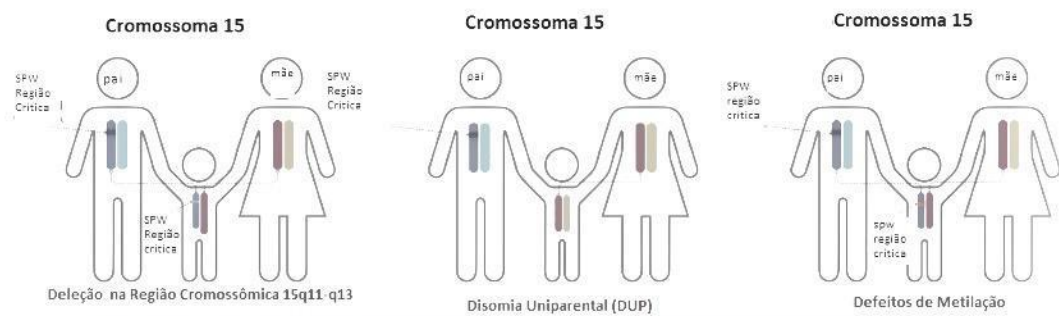


Figura 4 - DUP do cromossoma 15, que resulta numa SPW: dois cromossomas 15 de origem materna e nenhum de origem paterna. 'Adaptado de <http://freewebs.com/thinspirations/prader-willisynndrome.html>, 2009]

2.3. Imprinting

No cromossoma 15, o IC (15q11-q13) está localizado a montante do gene *Small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N* (SNRPN). Este centro ocupa aproximadamente 35 kb de DNA genómico e contém duas regiões funcionais distintas:

- PWS-SRO (região crítica da PWS)
- AS-SRO (região crítica da AS).

A maioria dos defeitos de imprinting presentes nesta doença começam como epimutações primárias. Este tipo de defeito epigenético resulta da herança de uma mutação ao nível do centro de imprinting, que está associada a um risco de recorrência de aproximadamente 50%.

Os indivíduos afetados têm herança biparental do cromossoma 15, mas apresentam alterações no padrão de metilação e, consequentemente, na expressão genética da região. Assim, o cromossoma 15 paterno está presente, mas os seus genes não são expressos.

O modelo materno de modificações epigenéticas e expressão génica é considerado o padrão para a expressão do 15q11-q13. Por esta razão, a região PWS-SRO é crítica para que um cromossoma apresente um padrão patogénico de modificações epigenéticas e de expressão génica (Wang W, 2009).

Nestes indivíduos em que ocorre este subtipo relativamente raro da SPW, a herança biparental foi evidenciada por meio de resultados anormais de análise de *microarrays* de DNA cromossómico. Nesse contexto, as sondas de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) e as variantes de número de cópias (CNV) não revelaram anomalias. Além disso, não foi possível identificar deleções paternas ou perda extensa de heterozigotia, que seriam indicativas de dissomia materna (Mayordomo MG, 2019).

Na SPW, devido a defeitos no centro de imprinting, alterações genéticas como microdeleções ou epimutações do *centro de imprinting* inativam genes na cópia paterna do cromossoma 15. Essas alterações epigenéticas afetam a expressão génica sem modificar a sequência de DNA, resultando em características clínicas associadas à SPW. (Driscoll et al., 1998, atualizado em 2023), (Ramon-Krauel, 2018).

3. Genes específicos associados aos sintomas da SPW

A perda de dois agrupamentos de genes na região impressa do cromossoma 15 (SNORD115 - *Small Nucleolar RNA, C/D box 115-1* e especialmente SNORD116 - *Small Nucleolar RNA, C/D Box 116-1*) tem sido implicada na patogénese da SPW. Esses

agrupamentos de genes codificam pequenos ácidos ribonucleicos nucleolares (snoRNAs), que estão envolvidos em uma variedade de funções celulares que podem contribuir para as características clínicas da SPW, embora o mecanismo exato seja desconhecido (Rare Disease Advisor, 2024; Falaleeva et al., 2015).

Foi identificada uma sobreposição de 23 genes entre a super expressão do gene SNORD116 e a expressão anormal no hipotálamo disfuncional de pessoas com SPW (Manzardo et al., 2018). A mutação do gene OCA2, (Melanosomal Transmembrane Protein) localizado em um segmento específico do cromossoma 15, causa hipopigmentação em algumas pessoas com SPW; no entanto, esse gene não explica outros sinais e sintomas da SPW. As pessoas afetadas têm pele, olhos e cor de cabelo muito diferentes de seus parentes. Outros genes foram atribuídos à região 15q11.2 - q13 do cromossoma 15 (Medscape, 2023), gene SNRPN, que causa albinismo oculo cutâneo tipo II:

- Gene UBE3A, que codifica uma ubiquitina-proteína ligase envolvida na renovação de proteínas intracelulares; Mutações maternas de UBE3A causam a síndrome de Angelman.
- Gene NDN (necdina), que codifica uma proteína nuclear expressa exclusivamente em cérebro diferenciado de rato.

4. Diagnóstico

4.1. Diagnóstico Pré-Natal

Durante muitos anos, a suspeita de uma situação de SPW em crianças do sexo masculino poderia ocorrer pouco tempo após o nascimento e nas do sexo feminino, apenas a partir do primeiro ano de idade. Entretanto, nos nossos dias esta situação alterou-se e pode ocorrer suspeita de SPW desde o período gestacional, por fatores como a diminuição dos movimentos fetais, por exemplo. Por outro lado, é importante referir que muitas vezes os obstetras não conseguem detetar atividade fetal diminuída, mesmo recorrendo à ecografia. Embora se possa suspeitar da presença de SPW, mesmo antes do nascimento, ainda não é possível realizar um diagnóstico clínico pré-natal da doença (Driscoll et al., 2009).

Porém, poderá ser proposta a realização de diagnóstico pré-natal, pelo estudo genético nas seguintes situações:

- Famílias com portadores de rearranjos cromossômicos que envolvam o cromossoma 15;
- Criança anterior com a síndrome;
- Idade paterna elevada (50 anos ou mais);
- Criança anterior falecida com alterações múltiplas sem diagnóstico;
- História de perdas gestacionais repetidas;
- História de infertilidade prévia do casal;
- Ansiedade materna ou paterna excessiva.

A nível de diagnóstico genético passíveis de ser realizados para detecção pré-natal, tal como no pós-natal, de SPW existem 3 níveis de atuação:

- 1º -Análise citogenética, em que há pesquisa de anomalias cromossômicas na origem duma deleção, envolvendo, em especial o cromossoma 15:
 - Análise citogenética convencional (cariótipo com bandas G);
 - Análise citogenética molecular (FISH – pesquisa de microdeleção da região 15q11.2-q13, com sondas de sequência única);
- 2º – Análise da metilação de DNA;
- 3º - O estudo de marcadores polimórficos (do DNA) para DUP.

O primeiro nível de atuação constitui a base ou o 1º nível de diagnóstico; na ausência de deleção passa-se para o 2º nível e, na ausência de alteração de metilação, avança-se para o 3º nível.

Estes testes deverão ser realizados em material fetal obtido por amniocentese ou por biópsia coriônica. Somente a análise da metilação de DNA poderá detetar defeitos de imprinting.

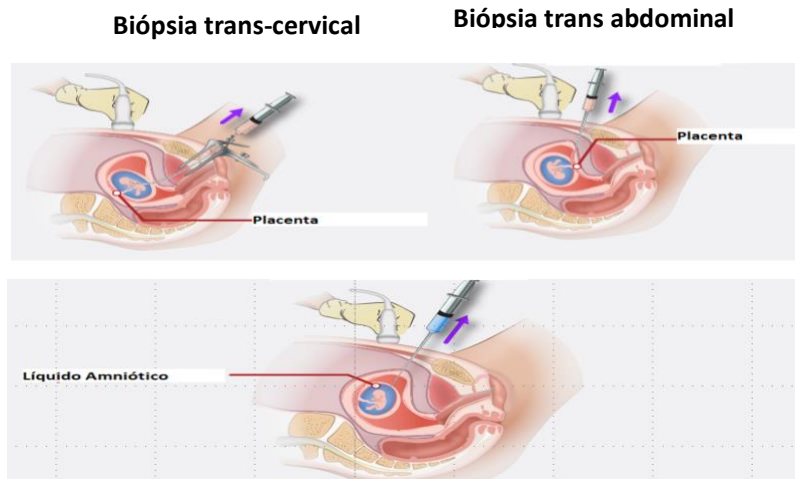


Figura 5 - Exemplo de execução de Amniocentese e Biópsia das Vilosidades Coriônicas (Adaptado de Unidos pela Hemofilia – Disponível em <<http://unidospelahemofilia.pt>>)

4.2. Diagnóstico Pós-natal

De forma correta, todo o processo que envolve o diagnóstico e acompanhamento de SPW deverá seguir uma sequência padrão, que muitas vezes acaba por não acontecer, ocorrendo, assim, diagnósticos incorretos da síndrome e, consequentemente, um mau acompanhamento dos doentes.

Inicialmente, perante uma obesidade que o clínico suspeite não ser idiopática e se encontre associada a uma patologia de origem genética, deverá encaminhar o doente para o Serviço de Genética, onde este será acompanhado por uma equipa médica multidisciplinar.

Na Consulta de Genética, através da observação do doente e de uma correta história clínica, proceder-se-á à realização de um diagnóstico clínico de presunção de PWS, que deverá ter em conta a exclusão de diversas outras hipóteses através de um correto diagnóstico diferencial (Tabela 2).

De seguida, deverá proceder-se a um diagnóstico laboratorial da patologia. A confirmação, em laboratório, da suspeita clínica é a única forma definitiva de diagnóstico de PWS.

No final deste procedimento, os pais do paciente com SPW deverão receber um correto Conselho Genético e, se for o caso, ter a hipótese de proceder à realização de um diagnóstico pré-natal.

O diagnóstico pós-natal de SPW requer atenção para efeitos deletérios advindos de processos como dificuldades no desenvolvimento de tônus muscular, na sucção, nas capacidades cognitivas e motoras a serem desenvolvidos na primeira infância (Driscoll et al., 2009). O apetite desregulado e o ganho de peso excessivo podem ser métodos de medida para o diagnóstico, bem como alterações no metabolismo, no controle em relação aos hábitos alimentares e a problemas na dieta desses indivíduos. Se não tratada corretamente, a combinação de problemas, pode levar, ocasionalmente, a obesidade mórbida e várias complicações. Outros problemas, como a capacidade psicomotora comprometida, déficit hormonal e deficiência no desenvolvimento da estatura, do tamanho das mãos e pés, problemas como escoliose e distúrbios no sono (todos esses sintomas são relatados no site da Foundation for Prader-Will Research). Os desafios acerca da cognição são elementos que exigem tratamento e avaliação periódica por parte dos profissionais que acompanharão estes pacientes (Driscoll et al, 2009).

5. Diagnóstico Laboratorial

As técnicas de diagnóstico mais utilizadas são: a análise cromossômica de alta resolução (HRCA – *High Resolution Chromosome Analysis*), com detecção em cerca de 50-60% dos casos; a hibridação *in situ* por fluorescência (FISH – *Fluorescent in situ hybridisation*), que consegue detetar 70% dos indivíduos com SPW; a análise do padrão de metilação do DNA e da expressão do RNA (Ácido Ribonucleico), ambas com uma taxa de detecção de 98% dos afetados. Apesar de todas estas descobertas, ainda é pouco conhecido o modo como os defeitos genéticos conduzem aos sintomas da síndrome.

6. Aconselhamento Genético

A SPW é causada por três etiologias diferentes, tal como já anteriormente referido (Eiholzer, 2006)

O risco de recorrência depende do mecanismo causal. As duas primeiras causas têm um baixo risco de recorrência na família, cerca de 1%. A terceira causa, em metade dos casos, tem um risco elevado de recorrência (50%). A incidência aproximada da doença é de 1:10 000-30 000 recém-nascidos (Driscoll et al., 1998). Ocorre igualmente em homens e mulheres e pode ser encontrada em indivíduos de qualquer raça.

Em geral, numa família em que uma criança nasce com alterações congénitas e em que é diagnosticado um distúrbio genético, o diálogo entre o geneticista clínico e o casal é imprescindível. Dar a uma família uma notícia menos agradável é sempre difícil e, muitas vezes, a linguagem pode ser demasiado técnica. Porém, é extremamente importante fornecer à família todas as informações possíveis, de modo que esta possa tomar decisões coerentes e esclarecidas.

A nível de Conselho Genético em PWS, é fundamental começar por referir que o risco de recorrência, em cada indivíduo, encontra-se dependente do mecanismo genético que está na base desta patologia (Driscoll et al., 2009).

Uma deleção na região 15q11.2-q13 ocorre esporadicamente, apresentando uma recorrência inferior a 1%. A exceção a estes casos dá-se quando, raramente, está presente um rearranjo cromossómico (translocação ou inversão) no material genético de origem paterna. Aos pais de crianças que apresentem deleção, deverão ser efetuadas análise cromossómica e FISH da região 15q11.2-q13.4

A DUP de origem materna ocorre, tipicamente, de novo, exceto nos casos em que se encontra presente uma translocação Robertsoniana num dos progenitores. Este tipo de transmissão apresenta uma recorrência de menos de 1% e, nestes casos, está indicada a realização de análise cromossómica ao progenitor e, se necessário, aos familiares a risco (Butler et al., 2019).

Um determinado número de portadores de PWS que apresentam defeitos de *imprinting*, apresentando uma microdeleção a nível do respetivo centro. Acredita-se que estes casos possam ter na origem uma componente familiar e apresentar um risco de cerca de 50%. Contudo, a maioria dos casos de falhas a nível de *imprinting*, têm origem numa alteração epigenética e o risco de recorrência deste grupo situa-se abaixo de 1%.

Os testes genéticos como a FISH, o estudo dos marcadores polimórficos para DUP e análise da metilação do DNA são, comprovadamente, úteis para a realização dum diagnóstico pré-natal, a partir do líquido amniótico ou das vilosidades coriônicas. Estes três tipos de testes estão disponíveis a nível laboratorial.

7. Manifestações orais

As descrições de características intraorais ou dentárias são raras e estão, geralmente, limitadas a casos particulares. Os achados orais incluem a presença de esmalte hipoplásico (mais visível a nível da dentição decídua), cáries rampantes, baixos níveis de

secreção salivar, erupção dentária retardada e excessivo desgaste dentário. A nível da cavidade oral podem observar-se também sinais como microdontia, arco palatino de grandes dimensões e mucosa oral seca. Entende-se, facilmente, que um determinado número de problemas médicos e oro faciais, com interesse a nível da Medicina Dentária, podem ser observados mais frequentemente em pacientes com SPW, do que na população em geral. Frequentemente, são reportados, nestes pacientes, casos de cáries rampantes, que foram associadas à preferência pela alimentação rica em hidratos de carbono, à pobre higiene oral e ao reduzido fluxo salivar que os portadores de SPW apresentam com frequência.

A saliva nestes indivíduos, em termos de quantidade, é apenas 20% do normal, e bastante pobre em água, o que faz com que apresente consistência muito espessa. A saliva nestes indivíduos apresenta uma diminuta capacidade de remineralizar o esmalte, o que foi recentemente associado ao excessivo e precoce desgaste dentário observado em muitos destes indivíduos (Odent, 2008).

Foram reportadas muitas mais anomalias a nível dentário em pacientes com SPW, tais como atraso na cronologia da erupção dentária, presença de dentes supranumerários e doença periodontal (Shapiro, 1994). Na tabela 1, podem observar-se diversos achados a nível da cavidade oral descritos no estudo de Bailleul-Forestier e colaboradores, acerca do fenótipo oro-dentário de 15 pacientes com SPW.

Tabela 2 - Resumo das alterações relacionadas com Medicina Dentária, encontradas em pacientes com SPW (Shapiro Larry J, 1994).

Paciente #	Idade (em anos)	Idade de Diagnóstico	Idade de início do follow-up multidisciplinar	Q.I.	IMC	Terapia com GH	Idade dentária/Idade Cronológica	Volume de Saliva (mil/min)	Erosão Dentária	Bebidas Doces (1)	Bebidas Ácidas (2)
1	3	Neonatal	Neonatal	-	16	-	-	-	0	0	0
2	4	Neonatal	Neonatal	-	16,6	-	-	-	0	-	-
3	5	Neonatal	Neonatal	-	24,9 obesidade	-	-	-	0	+	+
4	6	Neonatal	Neonatal	-	16	sim	-	-	0	+	0
5	6	Neonatal	Neonatal	81	17	sim	1,5	-	0	+	+
6	7	-	-	-	25 obesidade	-	0	0	0	0	+
7	9	Neonatal	Neonatal	60	27,3 obesidade	sim	0	0	+	+	+
8	9	6 meses	6 meses	83	20,8	sim	2,5	0,14	+	+	+
9	11	1 ano	1 ano	89	16,3	sim	1,9	0	0	+	+
10	11	1 ano	1 ano	56	20,5	sim	2,5	0,18	0	0	+
11	12	Neonatal	Neonatal	55	16,9	sim	2	0	+	0	++
2	18	6 meses	6 meses	74	42,6 obesidade	sim	-	0,24	0	-	-
13	23	Neonatal	Neonatal	78	26,2	sim	-	0,16	+	0	+
14	32	2 anos	20 anos	94	29,4	-	-	0,44	-	0	+
15	35	8 anos	19 anos	47	34,1 obesidade	-	-	-	-	-	-

Uma explicação credível para o esmalte hipoplásico que, muitas vezes, os pacientes com SPW apresentam, passaria pelas carências nutricionais dos recém-nascidos com SPW. Antes, o diagnóstico de SPW era feito muito tarde, mas, atualmente, com o desenvolvimento da Medicina e das técnicas laboratoriais o diagnóstico é efetuado cada vez mais precocemente. Assim sendo, torna-se muito mais fácil estabelecer um regime alimentar equilibrado nos primeiros meses de vida, podendo assim, vir a contribuir para uma diminuição dos casos com esmalte hipoplásico.

Estudos recentes reportam que as crianças sem SPW que apresentam obesidade apresentam um maior índice de cáries, do que crianças saudáveis não obesas. Este facto pode ser explicado pelos maus hábitos alimentares que estes pacientes geralmente apresentam. Tudo isto pode explicar o baixo nível de cáries encontrado em pacientes obesos com SPW, em que a alimentação seja precocemente controlada e assim apresentem hábitos alimentares saudáveis.

Uma outra possível explicação avançada neste estudo para o baixo nível de cáries dos seus pacientes foi a composição da sua saliva. Segundo estudos anteriores, a saliva de pacientes com SPW apresenta um maior número de iões (F, Ca²⁺, P, Cl⁻, Na⁺) e proteínas do que a dos indivíduos considerados normais. Os níveis dos iões cálcio e flúor são duas vezes mais elevados na saliva destes indivíduos. Tudo isto pode explicar a rápida remineralização do esmalte e, consequentemente, o baixo nível de cáries que os pacientes com SPW apresentam (Driscoll et al., 2009).

A erosão dentária observada nestes pacientes pode ser de origem intrínseca (refluxo gastroesofágico) ou extrínseca (alimentos ácidos, nomeadamente bebidas). Esta erosão poderá ser explicada pelo baixo fluxo salivar que estes pacientes apresentam, em conjugação com bebidas ácidas que muitas vezes ingerem. Comprovou-se que os pacientes que recebiam tratamento de substituição com GH apresentavam uma maturação dentária acelerada (Driscoll et al, 2009).

A investigação de Bailleul-Forestier e colaboradores demonstra claramente a grande necessidade de integração de um Odontopediatria numa equipa médica multidisciplinar de acompanhamento dos pacientes com SPW.

III. REVISÃO DA LITERATURA

1. Características Clínicas Gerais

Os indivíduos portadores de SPW tem como características gerais possuem características físicas como obesidade, baixa estatura, baixa coordenação motora, dificuldades na capacidade de aprendizagem e de desenvolvimento intelectual, além de atrofiamento dos órgãos genitais, que não se desenvolvem na fase adulta (Gunay-Aygun et al., 2001) e tal como já amplamente discutido anteriormente.

(Poyatos et al., 2009) conduziram o acompanhamento de um paciente durante um intervalo de 10 anos: dos 10 anos de idade até completar 20 anos, o paciente iniciou o tratamento dental e foi observado o processo levando em consideração todas as condições que o paciente apresentava. Estas características eram, na anamnese e no exame físico, as basilares da SPW, alterações como miopia, estrabismo, baixa estatura, lábio superior fino, comissura labial, mãos pequenas, hipo pigmentação capilar da pele e olhos, além do problema geral que se interpunha: a obesidade, que sugeria inclusive cirurgia bariátrica. Para avaliar o neuro comportamento do paciente, o estudo teve como base a aplicação de um questionário com algumas etapas: uma etapa sobre sono, outra sobre a compreensão de situações, e outro para avaliar a ansiedade do paciente, estimulando reações à situações que podem gerar um grau maior de ansiedade; por fim, houve aplicação de um questionário sobre o impacto da saúde oral e da qualidade de vida (Oral Health Impact Profile-14) - uma lista composta de 14 questões que abordam o estado de saúde física e mental dos pacientes em relação com a saúde ortodôntica (Michels et al, 2021). O procedimento consistiu em exame extra e intraoral, com avaliação da face, dos dentes e dos tecidos (gengiva, boca, etc). Dentre os problemas notados, a partir do DMFT Index (*Index of Decayde, Missing or Filled Teeth*), a erosão dentária, a fluorose, a mineralização, hipo mineralização do incisivo molar, hipoplasia, bruxismo, trauma dentário e dentes cariados pela arcada dentária foram notados. Na análise periodontal, foi observado o índice de placa, hemorragia e gengivite (Michels et al, 2021). Oclusão dental e problemas tempero mandibulares também foram registrados, culminando, afinal, na conclusão da necessidade premente de atenção ao tratamento dentário para este paciente (Poyatos et al., 2009)

O paciente observado no estudo de Michels et al., 2021 aqui discutido, ao contrário de corresponder à caracterização comum dos problemas neuro comportamentais causados pela SPW, apresenta dados que contradizem essa noção. O teste cognitivo cujo resultado foi mais baixo deste paciente, paradoxalmente apresentou habilidades matemáticas; apenas nesse campo é que a performance do paciente foi bem baixa. Outros dados foram relativos à própria qualidade de vida do paciente, considerada boa, sem incidências maiores de ansiedade ou *borderline*, e com boa qualidade de sono, de modo que nem mesmo os problemas orais impactavam negativamente a qualidade de vida. Os momentos de ansiedade que o paciente apresentou estavam geralmente relacionados com a obesidade severa, que motivou alterações devido à dieta. (Poyatos et al., 2009)

(Yanagita et al., 2011) comenta sobre casos de aparição de cáries, atraso no desenvolvimento, e outras consequências comuns da SPW na saúde bucal. Entretanto, o único caso sobre periodontite conhecido na literatura inglesa a respeito (até então), era o do início precoce de uma periodontite em uma criança de 12 anos com SPW. O autor comenta, portanto, sobre os novos diagnósticos e tratamentos disponíveis não apenas para periodontite, mas também para enfrentar os problemas dentários dos indivíduos com SPW. Preconiza-se tratamentos prolongados como a cirurgia periodontal com anestesia local, ou o maior cuidado com uma limpeza atenta dos dentes, com escovação interdental, aplicação de flúor, e a própria higiene oral, exigindo maior atenção tanto dos profissionais quanto da família do indivíduo com SPW (Yanagita et al., 2011).

No geral, os casos aqui arrolados, o do paciente relatado o estudo de Yanagita et al. 2011, com artigos escritos num intervalo de dez anos entre um e outro, não parecem trazer informações diferentes ou raras para quem estuda os tratamentos e os casos de SPW. Entretanto, a conclusão que se pode chegar é a de que um tratamento que lentamente acompanhe o paciente com vias de atenção a todos os aspetos cognitivos, comportamentais e sociais destes, pode revelar mais avanços para o tratamento e também para a própria forma da ciência lidar com estes casos.

2. Características da cavidade oral

Experiências observadas em pacientes com SPW avaliam frequentemente não apenas uma reduzida quantidade de saliva com consistência baixa, mas um reduzido PH e pouca capacidade de deglutição, associadas com o surgimento, consequente, de cáries dentárias. Alterações físicas e químicas na saliva podem contribuir com um maior risco de

comprometimento do esmalte dos dentes, causando erosão. A experiência em autores que contribuíram para a literatura sobre SPW dão conta que, anomalias a nível emocional e comportamental podem causar problemas que advêm da ansiedade nesses pacientes, como o bruxismo, as mordidas no lábio, ou outros hábitos para funcionais oclusivos. Isso termina no comprometimento da mucosa oral e o atrito entre os dentes (Witt et al., 2011). Exames intraorais revelam, em pacientes com SPW, cálculos denta, gengivite, lesões na mucosa oral, ulceração baixa nos lábios, além das cáries e severo comprometimento na zona cervical de todos os dentes, comprometendo também a mastigação por traumas nos maxilares e molares, causando atritos também na base dos incisores e em toda região oral/palatal (Witt et al., 2011). Esse tipo de trauma na cavidade oral de pacientes com SPW ainda pode ser agravado por bactérias e microrganismos como *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* e *Candida albicans* (Witt et al., 2011). Na pesquisa dos autores citados, um exame na saliva de um paciente com 13 anos revelou presença dessas bactérias, além de uma incapacidade de estimulação salivar. O caso aqui presente é o retrato de um cenário maior, onde vários casos se parecem com este (Saeves et al., 2012). No estudo de (Saeves et al., 2012) um grupo maior de analisados, demonstra que há diversos problemas de cálculos dentais, lacerações, bruxismo e outros sintomas que auxiliam na montagem de um panorama de como funciona a dentição de pacientes com SPW.

3. Em especial na Medicina Dentária

Os estudos em torno das consequências na dentição em pacientes com SPW tem, atualmente, avançado em torno de conclusões sobre os melhores modos de tratamento e o melhor atendimento em comunhão com as famílias dos pacientes (Munné-Miralvés et al., 2020). A orientação dental ou por parte dos médicos especializados, uso tópico de fluorídrico, os recorrentes *check-ups* e medidas preventivas, desde a primeira erupção dentária nos pacientes, ainda na primeira infância, o tratamento dentário contínuo, com higiene oral supervisionada por parentes ou tutores (de acordo com as limitações cognitivas de cada paciente) são essenciais para o sucesso do acompanhamento médico (Vita-Batim et al, 2019).

IV. DISCUSSÃO

Apenas em 2007 (Bailleul-Forestier et al., 2007), em pesquisa de longo período conduzida com quinze pacientes com diagnóstico de SPW, percebeu que a hipoplasia do esmalte não era tão prevalente quanto os tratamentos anteriores relatavam. O estudo, conduzido com 11 crianças e 4 adultos, com distribuição de idade de 3 a 35 anos, com divisão de gênero entre 10 homens e 5 mulheres. A aparição de cáries, assim como a hipoplasia, não foi tão comum quanto sugerido do que se acreditava acontecer nos pacientes de SPW: a hipótese é de que o tratamento com esses pacientes era feito de modo tardio, anteriormente sem acompanhamento de dentistas; o acompanhamento multidisciplinar precoce prevenia o surgimento desses problemas. A erosão dentária observada nos pacientes analisados pode ter sido causada pelo baixo fluxo de saliva combinado com um consumo de bebidas de conteúdo mais ácido, parte integrante da dieta de redução de hidratos de carbono que foi aplicada. Apenas um dos pacientes acompanhados foi diagnosticado no período neonatal e recebeu uma alimentação equilibrada, com dieta restritiva acompanhada de modo específico durante os primeiros dias de vida. Em 2007, ano da pesquisa de (Bailleul-Forestier et al., 2007), estudos recentes já retratavam que crianças obesas saudáveis (ou seja, não diagnosticadas com SPW) apresentavam prevalência alta de cáries acima daqueles indivíduos com controle do peso, possivelmente devido às suas alimentações irregulares, com alimentos não-saudáveis. A baixa prevalência de cáries nos pacientes com SPW, que apresentam alimentação regular e saudável, tende a confirmar a hipótese: o problema não seria, de início, biológico, mas relacionado aos hábitos da criança. Desse modo, há mais um chamado para o cuidado multidisciplinar (Bailleul-Forestier et al., 2007).

A conclusão do estudo foi de que o odontopediatra deve ser parte essencial do tratamento multidisciplinar com crianças com SPW (Bailleul-Forestier et al., 2007). O autor recomenda, expressamente e como conclusão do trabalho, que o primeiro exame oral dos pacientes deva ser marcado após a erupção dos primeiros dentes, que o direcionamento da dieta deva ser desenvolvido por médicos e pelos médicos dentistas, tendo em atenção às necessidades nutricionais aos cuidados com a dentição dessas crianças, segundo um programa oral preventivo e compreensivo que deve ser iniciado incluindo também tratamentos tópicos com flúor e higienização diária oral com auxílio dos pais ou pelo próprio paciente (se competente). O acompanhamento periódico do paciente, com

regulares adaptações para solicitações individuais, é primordial para um melhor e mais efetivo tratamento (Baillleul-Forestier et al., 2007).

Em 2014, outro estudo, conduzido por Gadens et al, traz informações a partir da observação da dentição de uma criança de 10 anos com SPW. Nesta criança, observou-se a baixa insalivação, observada pela mucosa seca da criança. Apesar da estimulação salivar, a produção de saliva era muito baixa (hipo salivação) (Gadens et al., 2014). Inicia-se essa discussão a partir do relato de caso de (Baillleul-Forestier et al., 2007) pioneiro no campo dos estudos da medicina dentária em SPW, para se ter uma noção temporal do tipo de discussão iniciada recentemente e com muitos avanços, desde já no campo do tratamento multidisciplinar para esta síndrome.

Os artigos reunidos para esta pesquisa dão conta de uma gama de tratamentos para pessoas com Síndrome de Prader-Willi que passam, principalmente, pela relação entre um diagnóstico com acompanhamento completo, com avaliação neuro comportamental da obesidade e de outras características da SPW. Diversos estudos, como por exemplo o conduzido por (Baillleul-Forestier et al., 2007), citado anteriormente, enfatizam a importância do cuidado preventivo, desde cedo, e de forma multidisciplinar, para prevenir complicações advindas da SPW. A equipe de médicos dentistas deve estar familiarizada com fatores que predis põem o contágio por bactérias orais, infecções orais ou fúngicas, como lesões advindas de herpes, etc (Setti, 2012). A ênfase numa preparação da equipe para situações multidisciplinares, com atenção para questões que atingem o paciente em todo o quadro, é importante para um melhor e maior suporte às pessoas com SPW (principalmente na infância, posto que o acompanhamento precoce é importante).

Os estudos de caso discutidos ao longo desse trabalho dão conta de manifestações orais distintas (como as erosões dentárias, mas também a presença de bactérias) que são respostas, de algum modo, à própria condição das crianças com SPW. Crianças com SPW requerem direcionamento multidisciplinar, o que significa que um trabalho cooperativo concentrado que reúna diferente especialistas médicos é crucial quando os aspetos médicos, psicológicos e dentários da síndrome são considerados (Witt et al., 2011).

V. CONCLUSÃO

Embora a SPW seja uma patologia reportada pela primeira vez há cerca de 50 anos, só recentemente é que foi conhecida a sua etiologia, devido ao grande desenvolvimento da biologia molecular. O seu conhecimento é cada vez mais profundo e, caminha-se rapidamente no sentido de encontrar uma adequada terapêutica de controlo e um diagnóstico cada vez mais precoce, de forma a prevenir algumas das complicações que se encontram associadas a esta grave patologia.

A terapêutica da SPW passa por diversas fases e pode ser dividida segundo as várias manifestações clínicas que esta patologia apresenta. A administração de GH é fundamental, não só por auxiliar no controlo do crescimento, como também por fornecer a estes indivíduos uma melhor imagem de si próprios, melhorando consideravelmente a sua autoestima e evitando algumas possíveis alterações de comportamento.

A hiperfagia é a manifestação clínica mais preocupante, uma vez que conduz à obesidade e a todas as complicações a si associadas, o que na maioria dos casos diminui em muito a esperança destes indivíduos. Assim sendo, a prevenção e controlo da hiperfagia, e consequentemente, da obesidade, encontram-se na primeira linha de intervenção clínica a nível de tratamento desta patologia.

A equipe de profissionais de saúde na ajuda a estes pacientes deve ser multidisciplinar e podem incluir endocrinologistas, especialistas comportamentais, nutricionistas, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, profissionais da área da saúde mental, geneticistas e outros, consoante o necessário. Devem chegar a um consenso quanto ao tipo de tratamento adequado, que efetivamente melhore a qualidade de vida do paciente. Algumas intervenções comuns incluem nutrição correta para bebês com dificuldades de alimentação devido à diminuição do tônus muscular. Outros tratamentos respondem às terapias com hormona humana de crescimento e melhorar o tônus muscular e, em muitos casos, tratamentos com hormonas sexuais podem ser propostos para substituir estes baixos níveis hormonais, sem negligenciar o controle do peso através de uma dieta saudável e atividade física.

A integração do profissional de saúde oral em equipas médicas multidisciplinares, que realizem terapêutica de controlo de SPW, é, assim, também fundamental. Para além das diversas manifestações que esta patologia apresenta a nível oral, tais como diminuição do fluxo salivar ou alterações a nível da maturação das estruturas dentárias, existem também diversos tipos de interações entre fármacos utilizados na terapêutica de controlo da SPW

e a cavidade oral. Torna-se fundamental que o clínico conheça a patologia e as alterações comportamentais que lhe estão associadas, uma vez que estas poderão ser um verdadeiro entrave à realização de um tratamento dentário adequado.

VI. BIBLIOGRAFIA

- Angulo, M. A., Butler, M. G., & Cataletto, M. E. (2015). Prader-Willi syndrome: A review of clinical, genetic, and endocrine findings. *Journal of Endocrinological Investigation*, 38(12), 1249–1263. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0312-9>
- Bailleul-Forestier, I., Verhaeghe, V., Fryns, J.-P., Vinckier, F., Declerck, D., & Vogels, A. (2007). The oro-dental phenotype in Prader–Willi syndrome: A survey of 15 patients. *International Journal of Paediatric Dentistry*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2007.00857.x>
- Bakker, N. E., Wolffenbuttel, K. P., Looijenga, L. H., & Hokken-Koelega, A. C. (2015). Testes in infants with Prader-Willi syndrome: Human chorionic gonadotropin treatment, surgery and histology. *The Journal of Urology*, 193(1), 291–298. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.07.113>
- Bello-Ulloa, L., Román-García, M., & Arnaiz-Paez, Y. (2016). Consideraciones históricas del Síndrome Prader–Willi: La atención educativa de este síndrome. *Educación y Sociedad*, 14(2), 27–40. Recuperado de <https://revistas.unica.cu/index.php/edusoc/article/view/256>
- Buiting, K., Gross, S., Lich, C., Gillessen-Kaesbach, G., el-Maarri, O., & Horsthemke, B. (2003). Epimutations in Prader-Willi and Angelman syndromes: A molecular study of 136 patients with an imprinting defect. *American Journal of Human Genetics*, 72(3), 571–577. <https://doi.org/10.1086/367926>
- Butler, G., Dykens, E. M., & Bober, M. B. (2010). Management of Prader-Willi syndrome. Springer. Recuperado de <https://treat.stanfordchildrens.org/prader-willi/syndrome>
- Butler, M. G., Kimonis, V., Dykens, E., Gold, J. A., Miller, J., Tamura, R., & Driscoll, D. J. (2018). Prader-Willi syndrome and early-onset morbid obesity NIH rare disease consortium: A review of natural history study. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 176(2), 368–375. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38582>
- Butler, M. G., Miller, J. L., & Forster, J. L. (2019). Prader-Willi syndrome: Clinical genetics, diagnosis, and treatment approaches: An update. *Current Pediatric Reviews*, 15(4), 207–244. <https://doi.org/10.2174/1573396315666190716120925>
- Cassidy, S., & Driscoll, D. (2009). Prader–Willi syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 17(1), 3–13. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.165>

- Cassidy, S. B., Schwartz, S., Miller, J. L., & Driscoll, D. J. (2012). Prader-Willi syndrome. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 14(1), 10–26. <https://doi.org/10.1038/gim.0b013e31822bead0>
- Couto, F. F. S., Nascimento, A. K., Garcia, G. E., Colenghi, R. S., & Pogue, R. (2014). Imprinting: Expressão gênica desigual. *Revista de Medicina e Saúde de Brasília*, 4(1), 15–23.
- Driscoll, D. J., & Migeon, B. R. (1990). Sex difference in methylation of single-copy genes in human meiotic germ cells: implications for X chromosome inactivation, parental imprinting, and origin of CpG mutations. *Somatic cell and molecular genetics*, 16(3), 267–282. <https://doi.org/10.1007/BF01233363>
- Driscoll, D. J., Miller, J. L., & Cassidy, S. B. (1998). Prader-Willi Syndrome. In M. P. Adam (Eds.) et. al., *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle.
- Driscoll, D. J., Miller, J. L., & Cassidy, S. B. (1998). Prader-Willi syndrome. In Adam, M. P., Feldman, J., Mirzaa, G. M., et al. (Eds.), *GeneReviews®* [Internet]. Seattle, WA: University of Washington, Seattle. Updated 2023 Nov 2. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>
- Eiholzer, U. (2006). *Ei Síndrome De Prader-Willi* (ed. ilustrada). Karger Medical and Scientific Publishers.
- Emerick, J. E., & Vogt, K. S. (2013). Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *International Journal of Pediatric Endocrinology*, 2013(1), 14. <https://doi.org/10.1186/1687-9856-2013-14>
- Falaleeva, M., Surface, J., Shen, M., de la Grange, P., & Stamm, S. (2015). SNORD116 and SNORD115 change expression of multiple genes and modify each other's activity. *Gene*, 572(2), 266–273. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.07.023>
- Fermin Gutierrez, M. A., Daley, S. F., & Mendez, M. D. (2024). Prader-Willi Syndrome.
- Gadens, M. E., Kowalski, O. A., Begnini, G. J., Torres, M. F., Brancher, J. A., & Fregoneze, A. P. (2014). Prader-Willi syndrome: Clinical case report. *RSBO (Online)*, 11(3). <https://doi.org/10.17648/rsbo.v11i3.372>
- Goodman, R. M., & Gorlin, R. J. (1979). *Atlas of the face in genetic disorders* (2nd ed.). St. Louis: C.V. Mosby, 1977, 586 pp., (1979). [Review of the book *Atlas of the face in genetic*

disorders (2nd ed.]. Clinical Pediatrics, 18(6), 339.
<https://doi.org/10.1177/000992287901800604>

Gunay-Aygun, M., Schwartz, S., Heeger, S., O’Riordan, M. A., & Cassidy, S. B. (2001). The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics*, 108(5), e92. <https://doi.org/10.1542/peds.108.5.e92>

Holm, V. A., Cassidy, S. B., Butler, M. G., Hanchett, J. M., Greenswag, L. R., Whitman, B. Y., & Greenberg, F. (1993). Prader-Willi syndrome: Consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*, 91(2), 398–402.

Hudgins, L., & Cassidy, S. B. (1991). Hand and foot length in Prader-Willi syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 41(1), 5–9.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.1320410103>

Key, A. P. F., & Dykens, E. M. (2008). ‘Hungry eyes’: Visual processing of food images in adults with Prader-Willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 52(6), 536–546. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2008.01062.x>

Klein, O., & Passarge, E. (2004). Síndrome de Prader-Willi resultante de una translocación desequilibrada: Caracterización mediante hibridación genómica comparativa de matrices. *Clinical Genetics*, 66(5), 429–435. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2004.00303.x>

Lourdes, M. P., Jorge, M.-R., & Emilio, G. G. (2010). El síndrome de Prader-Willi: Características cognitivas e implicaciones educativas. *Revista de Psicología Educativa*, 16(1), 41–50. <https://doi.org/10.5093/ed2010v16n1a4>

Machado, F. B. (2012). Dissomia uniparental e mosaicismo somático como mecanismos de alterações epigenéticas do imprinting genômico (Tese de doutorado). Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. Recuperado de <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17135/tde-29102014-161056/>

Manzardo, A. M., Weisensel, N., Ayala, S., Hossain, W., & Butler, M. G. (2018). Prader-Willi syndrome genetic subtypes and clinical neuropsychiatric diagnoses in residential care adults. *Clinical Genetics*, 93(3), 622–631. <https://doi.org/10.1111/cge.13142>

Mejlachowicz, D., Nolent, F., Maluenda, J., Ranjatoelina-Randrianaivo, H., Giuliano, F., Gut, I., Sternberg, D., Laquerrière, A., & Melki, J. (2015). Truncating mutations of MAGEL2, a gene within the Prader-Willi locus, are responsible for severe arthrogryposis.

American Journal of Human Genetics, 97(4), 616–620.
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.08.010>

Munné-Miralvés, C., Brunet-Llobet, L., Cahuana-Cárdenas, A., Torné-Durán, S., Miranda-Rius, J., & Rivera-Baró, A. (2020). Oral disorders in children with Prader-Willi syndrome: A case control study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15(1).
<https://doi.org/10.1186/s13023-020-1326-8>

Odent, T., Accadbled, F., Koureas, G., Cournot, M., Moine, A., Diene, G., Molinas, C., Pinto, G., Tauber, M., Gomes, B., de Gauzy, J. S., & Glorion, C. (2008). Scoliosis in patients with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics*, 122(2), e499–e503.
<https://doi.org/10.1542/peds.2007-3487>

Oiglane-Shlik, E., Zordania, R., Varendi, H., Antson, A., Mägi, M. L., Tasa, G., Bartsch, O., Talvik, T., & Ounap, K. (2006). The neonatal phenotype of Prader-Willi syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 140(11), 1241–1244.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31223>

Poyatos, D., Camprubí, C., Gabau, E., Nosas, R., Villatoro, S., Coll, M. D., & Guitart, M. (2009). Síndrome de Prader Willi: Estudio de 77 pacientes. *Medicina Clínica*, 133(17), 649–656. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2009.04.051>

Prader, A. (1956). Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myatonieartigem Zustand im Neugeborenenalter. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 86, 1260–1261.

Prader-Willi Syndrome Care Team - Rare Disease Advisor. (n.d.). Prader-Willi syndrome care team. Retrieved March 7, 2024, from <https://www.rarediseaseadvisor.com/hcp-resource/prader-willi-syndrome-care-team/>

Rare Disease Advisor. (n.d.). Prader-Willi syndrome care team. Retrieved March 7, 2024, from <https://www.rarediseaseadvisor.com/hcp-resource/prader-willi-syndrome-care-team/>

Rodriguez, J. A., & Zigman, J. M. (2018). Hypothalamic loss of Snord116 and Prader-Willi syndrome hyperphagia: The buck stops here? *The Journal of Clinical Investigation*, 128(3), 900–902. <https://doi.org/10.1172/JCI99725>

- Saeves, R., Espelid, I., Storhaug, K., Sandvik, L., & Nordgarden, H. (2012). Severe tooth wear in Prader-Willi syndrome: A case-control study. *BMC Oral Health*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/1472-6831-12-12>
- Setti, J. S., Pinto, S. F., Gaetti-Jardim, E. C., Manrique, G. R., & Mendonça, J. C. (2012). Multidisciplinary care in the intensive care unit for a patient with Prader-Willi syndrome: A dental approach. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 24(1), 106–110.
- Shapiro, L. J. (1994). A base molecular dos distúrbios genéticos. In M. R. Borges-Osório & W. M. Robinson (Eds.), *Genética humana* (2nd ed., pp. [páginas]). São Paulo, Brasil: Editora Artmed
- Stephenson, J. B. P. (2008a). Prader-Willi syndrome: Neonatal presentation and later development. *Developmental Medicine & Child Neurology*.
- Stephenson, J. B. P. (2008b). Prader-Willi syndrome: Neonatal presentation and later development. *Developmental Medicine & Child Neurology*.
- Tolosa, A. (2015, noviembre 28). Dos ARNs nucleolares pequeños identificados como ARN supresores de tumores. *Genética Médica News*. Recuperado de https://genotipia.com/genetica_medica_news/arn-nucleolares-supresores-tumores/
- Van den Berg-Emons, R., Festen, D., Hokken-Koelega, A., Bussmann, J., & Stam, H. (2008). Everyday physical activity and adiposity in Prader-Willi syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 21(11), 1041–1052. <https://doi.org/10.1515/jpem.2008.21.11.1041>
- Wang, W., Law, H. Y., & Chong, S. S. (2009). Detection and discrimination between deletional and non-deletional Prader-Willi and Angelman syndromes by methylation-specific PCR and quantitative melting curve analysis. *The Journal of Molecular Diagnostics: JMD*, 11(5), 446–449. <https://doi.org/10.2353/jmoldx.2009.090015>
- Whittington, J., Holland, A., Webb, T., Butler, J., Clarke, D., & Boer, H. (2004). Academic underachievement by people with Prader-Willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research: JIDR*, 48(Pt 2), 188–200. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2004.00473.x>
- Yanagita, M., Hirano, H., Kobashi, M., Nozaki, T., Yamada, S., Kitamura, M., & Murakami, S. (2011). Periodontal disease in a patient with Prader-Willi syndrome: A case report. *Journal of Medical Case Reports*, 5, 329. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-329>

Zellweger, H., & Schneider, H. J. (1968). Syndrome of hypotonia-hypomentia-hypogonadism-obesity (HHHO) or Prader-Willi syndrome. *American Journal of Diseases of Children* (1960), 115(5), 588–598.
<https://doi.org/10.1001/archpedi.1968.02100010590009>