

# SÍNDROME DE PRADER-WILLI: HORMÔNIO DO CRESCIMENTO (GH) E SEUS EFEITOS ADVERSOS

## PRADER-WILLI SYNDROME: GROWTH HORMONE (GH) AND ITS ADVERSE EFFECTS

<sup>1</sup>SENHORINI, Nathália Brunieri; <sup>1</sup>VENERANDO, Roberto

<sup>1</sup>Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos-Unifio/FEMM

### RESUMO

A síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma doença genética rara com estimativa de 1 em 20.000 nascimentos. Caracterizada pela perda da expressão gênica no cromossomo paterno 15q11-q13, em cerca de 70% dos casos, anormalidades no *imprinting* cromossômico, em cerca de 2% ou, dissomia materna do cromossomo 15, presente em cerca de 25% dos indivíduos afetados. Caracterizada por hipotonia, deficiência mental, baixa estatura, hipogonadismo, distúrbios do sono, déficit do hormônio do crescimento, hiperfagia e a obesidade sendo a principal causa de morte. O diagnóstico é por meio da análise de metilação do DNA, seguido da técnica da Hibridização Fluorescente *in situ* (FISH). O tratamento é por meio da terapia com o Hormônio do Crescimento (GH), permitindo uma melhora na qualidade de vida dos portadores, porém, apresentando alguns efeitos adversos como a piora da apneia do sono. Este trabalho de revisão bibliográfica descritiva, utilizou artigos científicos na língua inglesa e portuguesa, sem horizonte de tempo. Foram utilizadas as bases de dados *SciELO* e *PubMed* a partir dos descritores: Síndrome de Prader-Willi, Hormônio do Crescimento Efeitos adversos e Somatropina. Os critérios de inclusão foram artigos disponíveis na íntegra e pertinentes ao tema deste trabalho. Objetiva-se com este trabalho abordar os eventos adversos ocorridos durante a terapêutica com Hormônio do crescimento para maior conhecimento dos profissionais de saúde e famílias dos acometidos. A terapia com o hormônio do crescimento se mostrou seguro na maioria dos portadores de SPW, com os efeitos benéficos superando a taxa dos efeitos adversos. Ainda assim, é necessário continuar com o acompanhamento especializado dada a complexidade da SPW.

**Palavras-chave:** Síndrome de Prader-Willi; Hormônio do Crescimento; Efeitos adversos; Somatropina.

### ABSTRACT

Prader-Willi syndrome (PWS) is a rare genetic disease estimated to occur in 1 in 20,000 births. Characterized by the loss of gene expression on the paternal chromosome 15q11-q13, in around 70% of cases, abnormalities in chromosomal imprinting, in around 2% or, maternal disomy of chromosome 15, present in around 25% of affected individuals. Characterized by hypotonia, mental deficiency, short stature, hypogonadism, sleep disorders, growth hormone deficiency, hyperphagia and obesity being the main cause of death. Diagnosis is through DNA methylation analysis, followed by the Fluorescent in situ Hybridization (FISH) technique. Treatment is through Growth Hormone (GH) therapy, allowing an improvement in the quality of life of sufferers, however, presenting some adverse effects such as worsening sleep apnea. This descriptive bibliographic review work used scientific articles in English and Portuguese, without a time horizon. The *SciELO* and *PubMed* databases were used based on the descriptors: Prader-Willi Syndrome, Growth Hormone Adverse Effects and Somatropin. The inclusion criteria were articles available in full and relevant to the theme of this work. The aim of this work is to address adverse events occurring during Growth Hormone therapy to provide greater knowledge for health professionals and families of those affected. Growth hormone therapy has been shown to be safe in the majority of PWS patients, with the beneficial effects outweighing the rate of adverse effects. Still, it is necessary to continue specialized monitoring given the complexity of PWS.

**Keywords:** Prader-Willi Syndrome; Growing Hormone; Adverse Effects; Somatropin.

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma doença genética rara, foi descrita em 1956 por Prader, Willi e Labhart. (KUO *et al.*, 2007). Caracterizada pela perda da expressão gênica no cromossomo paterno 15q11-q13, que ocorre em cerca de 70% dos casos ou, anomalias no imprinting cromossômico, ocorrendo em cerca de 2% ou, dissomia materna do cromossomo 15, presente em cerca de 25% dos indivíduos afetados (PASSONE *et al.*, 2018). A incidência estimada é de 1 em 20.000 nascimentos (HOYBYE; TAUBER, 2022).

O quadro clínico desses indivíduos se caracteriza em deficiência mental, hipotonia muscular, obesidade, excesso de apetite, baixa estatura, hipogonadismo, distúrbios do sono e do comportamento. Muitos destes sinais podem estar relacionados ao déficit do hormônio do crescimento (GH), e a terapia de reposição proporciona uma melhora no crescimento, nos atributos físicos e na composição corporal. A obesidade é a complicação mais séria pois desencadeia doenças vasculares e respiratórias, reduzindo a expectativa de vida. (KUO *et al.*, 2007).

Com o avanço da ciência, é possível obter-se um diagnóstico precoce com 6 a 8 semanas de vida, porém a média é em torno de 3 a 9 anos. Algumas características para se levar em conta a solicitação do teste de DNA são: hipotonia com sucção débil abaixo de 2 anos de idade, hipotonia com história de sucção débil e atraso no desenvolvimento entre 2 e 6 anos de idade e hiperfagia e o comprometimento cognitivo após os 6 anos de idade. A análise da metilação é muito utilizada na rotina de pacientes com a síndrome de Prader-Willi por não necessitar de amostras parenterais e por permitir o diagnóstico de 99% dos pacientes (PASSONE *et al.*, 2018).

As pesquisas têm mostrado que a maioria dos portadores produz níveis insuficientes de hormônio do crescimento, e a terapia com o GH pode ajudar estes a desenvolverem uma composição corporal mais próxima do normal, com mais força muscular, maior chance de alcançar a altura ideal esperada e melhoria na qualidade de vida. (DAMIANI, 2008).

Por conta disto, o objetivo deste trabalho foi abordar a terapêutica com o hormônio do crescimento (GH) em portadores da SPW, devido às reações adversas desencadeadas pelo tratamento.

## METODOLOGIA

Para a construção desse trabalho foi empregado o método de revisão bibliográfica descritiva. Para tanto, serão utilizados artigos científicos na língua Inglesa e Portuguesa, sem horizonte de tempo, pesquisados nas bases de dados *SciELO* e *PubMed* por meio dos descritores: Síndrome de Prader-Willi, Hormônio do Crescimento Efeitos adversos e Somatropina. Os critérios de inclusão serão os artigos disponíveis na íntegra e pertinentes ao tema deste trabalho.

## DESENVOLVIMENTO

A SPW tem suas primeiras manifestações já na fase pré-natal, como é o caso da hipotonia. A criança terá um atraso no desenvolvimento, hiperfagia seguida de obesidade, distúrbios comportamentais e psiquiátricos, hipogonadismo, baixa estatura, deficiência do hormônio do crescimento (GH) e características dismórficas (CASSIDY *et al.*, 2012).

A confirmação do diagnóstico requer a presença das manifestações clínicas juntamente com testes genéticos moleculares. A análise da metilação do DNA é a maneira mais eficiente de iniciar a investigação genética se houver suspeita clínica de SPW. Com a análise da metilação do DNA não é possível distinguir a classe molecular da SPW (ou seja, deleção, dissomia uniparental (DUP) materna ou defeitos de imprinting (DI). Uma análise cromossômica com hibridização fluorescente *in situ* (FISH) identificará a deleção típica 15q11-q13 que é a causa mais comum. Se a análise de metilação do DNA for positiva (ou seja, impressão somente materna) mas não mostrar nenhuma deleção 15q11-q13 visível, se faz a genotipagem com marcadores de DNA polimórficos do cromossomo 15 para distinguir entre uma DUP materna e DI. Se o polimorfismo revelar herança biparental do cromossomo 15, provavelmente é uma DI (CASSIDY *et al.*, 2012; BUTLER; MILLER; FORSTER, 2019).

Portadores de SPW apresentam uma redução da massa magra e crescimento estatural reduzido, sendo comprovado que a maioria possui deficiência de produção do GH. Por aumentar a massa magra e diminuir a massa gorda, o hormônio do crescimento (GH) foi aceito como forma de tratamento para SPW. Estudos apontam que o tratamento tem sido recomendado de forma precoce, por volta do segundo ano de vida ou mesmo antes (DAMIANI, 2008). Estudos preliminares sugerem que o GH pode melhorar o desenvolvimento cognitivo em lactentes com SPW no início da vida,

dentre os efeitos benéficos tem-se melhora da massa óssea e do perfil lipídico, melhora cognitiva, linguagem, desempenho motor e agilidade. Melhora a aparência facial, diminui a massa gorda e aumenta a massa magra, dificultando a obesidade juntamente com hábitos saudáveis. (WOLFGRAM; CARREL; ALLEN, 2013).

A terapia com o GH tem uma taxa global de eventos adversos de 6% a 7%. Um deles refere-se a escoliose, estudos mostram que com a terapia hormonal há uma tendência de sua progressão. Há casos de óbitos em crianças e jovens portadores de SPW logo no início da terapia hormonal. Pode ocorrer hipertensão intracraniana, diabetes melito tipo 2, hipertrofia adenoamigdaliana que pode piorar o quadro de apneia do sono, dor nas articulações, risco de edema periférico, dor de cabeça, náuseas e morte súbita. A SPW tem sido associada à morte súbita mesmo naqueles que nunca receberam GH (BAMBA; SHANKAR, 2022). A terapia com GH potencialmente piora os distúrbios respiratórios do sono porque o aumento dos níveis de IGF-1 leva à hiperplasia linfoide (VOGT; EMERICK, 2015).

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia com o hormônio do crescimento se mostrou seguro na maioria dos portadores de SPW, com os efeitos benéficos superando a taxa dos efeitos adversos. Ainda assim, é necessário continuar com o acompanhamento especializado dada a complexidade da SPW.

### REFERÊNCIAS

- BAMBA, V. SHANKAR, R. K. Safety of growth hormone replacement in children and adolescents. **The journal of clinical endocrinology e metabolism**. v. 107, n. 3, p. 847-861, 2022.
- BUTLER, M. G. MILLER, J. L. FORSTER, J. L. Prader-Willi syndrome – clinical genetics, diagnosis and treatment approaches: an update. **Current Pediatric Reviews**. v. 15, n. 4, p. 207-244, 2019.
- CASSIDY, S. B. *et al.* Prader-Willi syndrome. **Genetics in Medicine**. v. 14, n. 1, p. 10-26, 2012.
- DAMIANI, D. Uso de Hormônio de Crescimento na Síndrome de Pader-Willi. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. v. 52, n. 5, p. 833-838, 2008.
- HOYBYE, C. TAUBER, M. Approach to the patient with Prader-Willi Syndrome. **The journal of clinical endocrinology e metabolism**. v. 107, n. 6, p. 1698-1705, 2022.

KUO, J. Y. *et al.* Síndrome de Prader-Willi: aspectos metabólicos associados ao tratamento com hormônio de crescimento. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. v. 51, n. 1, p. 92-98, 2007.

PASSONE, C. B. G. *et al.* Síndrome de Prader-Willi: o que o pediatra geral deve fazer – uma revisão. **Revista Paulista de Pediatria**. v. 36, n. 03, p. 345-352, 2018.

BAMBA, V. SHANKAR, R. K. Safety of growth hormone replacement in children and adolescents. **The journal of clinical endocrinology e metabolism**. v. 107, n. 3, p. 847-861, 2022.

VOGT, K. S. EMERICK, J. E. Growth Hormone Therapy in Adults with Prader-Willi Syndrome. **Diseases**. v. 3, p. 56-67, 2015.

WOLFGRAM, P. M. CARREL, A. L. ALLEN, D. B. Long-term effects of recombinant human growth hormone therapy in children with Prader-Willi syndrome. **Current Opinion in Pediatrics**. v. 25, n. 4, p. 509-514, 2013.