

Caso Clínico

Tratamento Endócrino na Síndrome de Prader-Willi: Caso Clínico de Dois Gémeos Monozigóticos



Vânia Gomes^{a,*}, Florbela Ferreira^a, Maria João Bugalho^a

^aServiço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo / Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2019-08-08

Accepted/Aceite: 2020-01-12

Online: 2020-07-08

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020.

Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2020.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

Palavras-chave:

Enantato de Testosterona;

Gémeos Monozigóticos;

Síndrome de Prader-Willi/tratamento.

Keywords:

Prader-Willi Syndrome/therapy;

Testosterone Enanthate;

Twins, Monozygotic.

R E S U M O

Introdução: A síndrome de Prader-Willi é uma doença genética associada a deleção ou inativação de parte do cromossoma 15, com manifestações físicas e neurocomportamentais.

Caso Clínico: Dois gémeos monozigóticos, género masculino, 23 anos, gravidez espontânea, com síndrome de Prader-Willi diagnosticada aos 14 meses de idade. A partir dos 4 anos, apresentaram aumento progressivo do peso, com compulsão alimentar, e atraso no crescimento estatural. Os primeiros sinais de puberdade não evolutiva manifestaram-se aos 12 anos. Aos 16 anos foi iniciada terapêutica com somatotropina e aos 17 anos com enantato de testosterona. Contudo, ambos desenvolveram insulinoresistência, obesidade mórbida, apneia obstrutiva do sono e alterações comportamentais com agravamento progressivo, o que levou à suspensão de ambos os fármacos.

Conclusão: Estes 2 casos ilustram a ocorrência da síndrome de Prader-Willi em gémeos monozigóticos e a exacerbação de distúrbios comportamentais e de outras comorbilidades na sequência do tratamento endócrino.

Endocrine Treatment in Prader-Willi Syndrome: Two Monozygotic Twins

A B S T R A C T

Introduction: Prader-Willi syndrome is a genetic disease associated with the deletion or inactivation of part of chromosome 15, with physical and neurobehavioral manifestations.

Case Report: We report two cases of monozygotic twins, spontaneous pregnancy, male gender, 23-year-old, affected by Prader-Willi syndrome diagnosed at 14 months of age. From 4 years of age onwards they presented progressively increasing weight gain associated with binge-eating, and delayed height growth. Puberty started at 12 years but was non progressive. At 16-year-old, treatment with somatotropin was started and at 17-year-old they initiated testosterone enanthate. However, both twins developed insulin resistance, morbid obesity, obstructive sleep apnea and behavioral problems, which ultimately led to the cessation of treatment.

Conclusion: This two cases illustrates the occurrence of Prader-Willi syndrome in monozygotic twins. Endocrine treatments can origin exacerbation of behavioral problems and other comorbid conditions.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: vania.rodrigues.gomes@gmail.com (Vânia Gomes)

Av. Prof Egas Moniz, 1649-028 Lisboa, Portugal

Introdução

A síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma doença de etiologia genética, complexa e multissistêmica descrita pela primeira vez em 1956 pelos médicos Prader, Labhart e Willi.¹ Esta síndrome resulta da alteração da expressão de genes, localizados na região 15q11.2-q13 do cromossoma 15 de origem paterna, conhecida como a região crítica do SPW.² Cerca de 70% dos casos devem-se a uma deleção desta região; 20% - 30% são causados por dissomia uniparental materna do cromossoma 15 e 1% - 3% dos casos estão relacionados com defeitos de *imprinting*.³ É a forma mais comum de obesidade síndrômica, afetando cerca de 1:10 000–1:30 000 indivíduos, com frequência semelhante entre os géneros.⁴

A SPW caracteriza-se por marcada hipotonia neonatal com dificuldade de sucção, alterações comportamentais, défice cognitivo, características dismórficas (olhos amendoados, boca pequena com cantos voltados inferiormente, lábio superior fino, mãos e pés pequenos, escoliose, baixa estatura), hiperfagia precoce com desenvolvimento progressivo de obesidade grave e alterações endócrinas múltiplas (hipogonadismo, défice de hormona de crescimento - DHC, hipotiroidismo e insuficiência suprarrenal central).^{1,5} Perante a suspeita clínica de SPW é essencial efetuar a análise de metilação do DNA para confirmação do diagnóstico.²

A disfunção hipotalâmica é a alteração endócrina primordial e tem sido implicada em várias manifestações da SPW como a hiperfagia (resultando em obesidade), alterações da termorregulação, aumento do limiar de dor, alterações da respiração durante o sono e disfunção endócrina hipofisária.^{6,7} A obesidade e as complicações associadas como a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), a hipertensão pulmonar e a diabetes tipo 2 são as principais causas de morbilidade e mortalidade nestes doentes.⁸

O hipogonadismo é um achado frequente, estando presente em ambos os géneros e manifestando-se por hipoplasia genital, desenvolvimento pubertário incompleto e infertilidade na maioria dos casos. Geralmente tem origem central, porém em alguns doentes, sobretudo do género masculino, pode ocorrer hipogonadismo primário.⁴ A hipoplasia genital pode ser evidente ao nascimento e mantém-se ao longo da vida. Nos recém-nascidos, pode manifestar-se como hipoplasia ou ausência dos pequenos lábios ou clitóris no género feminino e criptorquidismo e micropénis no género masculino.⁷ Embora o tamanho do pénis possa estar dentro da faixa normal ao nascimento e no início da infância, ao longo do tempo pode tornar-se até 2 desvios-padrão menor, comparativamente aos indivíduos saudáveis.⁷ O criptorquidismo uni ou bilateral surge em 80% - 90% dos homens.⁸ A puberdade pode ter início na idade prevista ou existir atraso.⁷ O desenvolvimento sexual é incompleto, verificando-se, amenorreia primária na maioria das raparigas, enquanto que os rapazes podem ter pénis e testículos diminuídos, escroto hipoplásico, pouco enrugado e pigmentado.⁷ Assim, na idade adulta, os homens, apresentam níveis de testosterona reduzidos, hipoplasia genital e infertilidade.⁷ De modo semelhante, as mulheres têm níveis de estrogénio diminuídos e geralmente são inférteis, embora tenham sido reportados alguns casos de gravidez.⁷

O hipotiroidismo ocorre em cerca de 20% - 30% dos casos e, à semelhança das outras endocrinopatias características da síndrome, parece ter origem central.²

Em resultado da disfunção hipotalâmica global, os indivíduos com SPW estão em risco de desenvolver insuficiência suprarrenal central.² Deste modo, os cuidadores dos doentes com SPW devem ser educados para os sintomas sugestivos de insuficiência suprarrenal, em particular casos de stress agudo e, em caso de dúvida,

dever-se-á medicar os doentes com hidrocortisona em doses de stress adequadas.⁴

O SPW cursa com um quadro clínico semelhante ao do DHC, caracterizando-se por alteração da composição corporal (aumento da massa gorda, diminuição da massa magra e baixa densidade mineral óssea).⁹ Neste contexto, a terapêutica com hormona de crescimento (HC) está recomendada, mesmo que não se verifique DHC, tendo em conta o seu efeito benéfico no crescimento e melhoria da composição corporal.⁹

Apresentam-se os casos clínicos de dois gémeos monozigóticos com SPW, pela sua raridade e por documentarem as dificuldades da abordagem e tratamento endócrino destes doentes.

Caso Clínico

Descrevem-se os casos de dois gémeos monozigóticos, do género masculino, com 23 anos de idade, afetados por SPW, concebidos sem recurso a técnicas de procriação medicamente assistida (PMA) e filhos de pais não consanguíneos. O nascimento ocorreu às 34 semanas de gestação por parto eutócico hospitalar, sendo a somatometria dos recém-nascidos apropriada para a idade gestacional [gémeo 1 - peso 2410 g (percentil 50-90), comprimento 48 cm (percentil 50-90); gémeo 2 - peso 2080 g (percentil 10-50), comprimento 47 cm (percentil 50-90)]. No período neonatal verificou-se hipotonia e dificuldade na sucção com necessidade de internamento hospitalar. Posteriormente, aos 14 meses de idade, os gémeos foram referenciados a consulta de doenças metabólicas para investigação de atraso psicomotor (não mantinham equilíbrio sentados, não gatinhavam, não compreendiam ordens simples). Ao exame físico, destacava-se fâcies característico (olhos amendoados e boca pequena) e criptorquidia. Perante a suspeita de SPW foi solicitado teste genético que confirmou dissomia uniparental materna do cromossoma 15.

Apesar do acompanhamento dietético implementado, a partir dos 4 anos de idade apresentaram evolução ponderal em perfil ascendente associada a padrão de compulsão alimentar. Contudo, verificou-se atraso no crescimento estatural (Figs 1 e 2). O índice de massa corporal (IMC) evoluiu acima do percentil 95, a partir dos 5 anos (Fig. 3), em ambos os doentes.

Aos 5 anos, foi realizada orquidopexia. Durante o seguimento, ambos apresentaram volume testicular diminuído. A puberdade teve início espontâneo aos 12 anos (gémeo 1 - estadios de Tanner II, volume testicular 4 mL; gémeo 2- estadios de Tanner II, volume testicular 5 mL), mas sem progressão, pelo que aos 17 anos foi iniciada terapêutica com enantato de testosterona, injeção intramuscular, 100 mg a cada 28 dias.

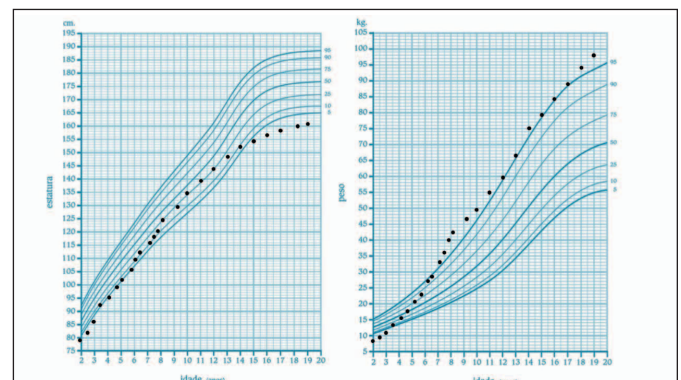


Figura 1. Curvas de estatura e peso, gémeo 1.

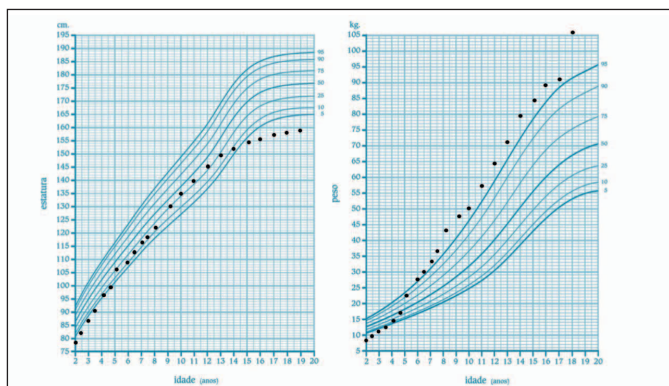


Figura 2. Curvas de estatura e peso, gémeo 2.

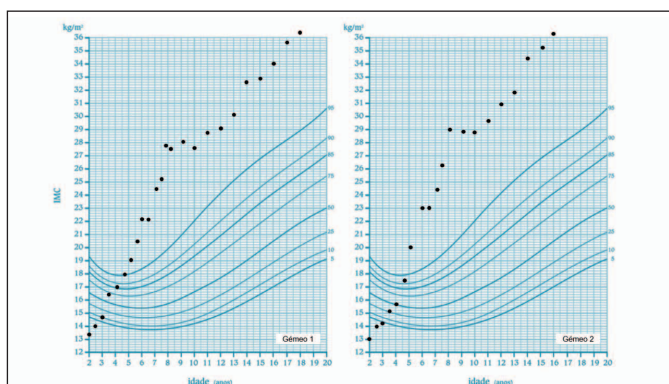


Figura 3. Curva de Índice de Massa Corporal (IMC) do gémeo 1 e gémeo 2.

Aos 15 anos foi diagnosticada SAOS com necessidade de terapêutica com *continue positive airway pressure* (CPAP). Em 2012 (aos 16 anos), na sequência da autorização de comparticipação do tratamento com somatropina na SPW em Portugal, foi iniciada esta terapêutica, com titulação de dose até um máximo de 1,2 mg/dia (correspondendo a uma dose de 0,63 mg/m²/dia para ambos os doentes). Na altura da transição para a consulta de Endocrinologia de adultos (aos 19 anos de idade) estavam medicados com 0,9 mg/dia (gémeo 1: 0,45 mg/m²/dia; gémeo 2: 0,42 mg/m²/dia). Nas avaliações laboratoriais realizadas, não se documentaram outros défices hormonais (Tabela 1). Os doentes mantiveram hiperfagia

Tabela 1. Avaliação analítica prévia à instituição da terapêutica com enantato de testosterona e somatropina (outubro de 2012).

Parâmetro	Gémeo 1	Gémeo 2	Intervalo de referência
TSH (μU/mL)	0,83	1,02	0,51 – 4,94
FT4 (ng/dL)	1,01	1,05	0,83 – 1,43
FSH (U/L)	3,6	2,8	1,2 – 7,8
LH (U/L)	3,69	2,58	1,5 – 9,3
Testosterona total (ng/dL)	69,7	38,5	188 – 882
IGF-1 (ng/mL)	342	202	116 – 358
HbA1c (%)	5,9	5,8	4 – 5,7
Cortisol matinal (μg/dL)	16,1	15,7	4,3 – 23 (8:00h)
Insulina (mU/L)	16,3	21,6	3 – 25
Sódio (mmol/L)	140	143	135 – 145
Potássio (mmol/L)	4,8	5	3,5 – 5,1

marcada e apesar das tentativas de implementação de medidas dietéticas, verificou-se agravamento da insulinoresistência e desenvolvimento de obesidade grau 3. Em julho 2016, apresentavam um IMC de 44 kg/m² (gémeo 1) e 49,8 kg/m² (gémeo 2). Apesar do seguimento em consulta de Pedopsiquiatria e instituição de terapêutica com ácido valpróico e metilfenidato, houve agravamento das alterações de comportamento (oposição, impulsividade e agressividade significativas), o que conduziu à suspensão da terapêutica com enantato de testosterona em janeiro de 2016 (aos 20 anos de idade). A terapêutica com somatropina em fase de transição foi mantida até julho de 2016, tendo sido suspensa devido ao agravamento marcado da obesidade e SAOS.

Discussão

Os casos apresentados realçam dois pontos importantes. Em primeiro lugar, tratam-se de gémeos, monozigóticos, concebidos naturalmente, ambos afetados por SPW. A frequência de gémeos na população com SPW, concebidos sem recurso a técnicas de PMA, parece ser semelhante à da população em geral.¹⁰ No entanto, de acordo com o nosso conhecimento, os casos de gémeos ambos afetados pela síndrome, descritos na literatura, são raros.¹¹⁻¹⁴

Em segundo lugar, permite refletir sobre a dificuldade da abordagem desta síndrome, particularmente no que se refere à terapêutica endócrina.

O SPW é uma patologia complexa que necessita de uma abordagem global, que tenha em conta as suas questões médicas, psiquiátricas, nutricionais e sociais que só pode ser alcançada através de equipas multidisciplinares.¹⁵ Ao Endocrinologista cabe a gestão da obesidade e das complicações metabólicas associadas, bem como a avaliação e reposição dos múltiplos défices endócrinos, nomeadamente o hipotiroidismo, hipogonadismo, hipocortisolismo e DHC. Nos casos descritos, os gémeos apresentavam hipogonadismo, atraso de crescimento e alteração da composição corporal.

Na SPW a terapêutica com HC está recomendada para otimizar a estatura final e a composição corporal.^{9,16} Ademais, a terapêutica com HC parece ter efeitos positivos nas capacidades cognitivas, comunicativas, linguagem, desenvolvimento motor e na qualidade de vida.⁷ Os benefícios deste tratamento favorecem a continuação do tratamento também durante a fase de transição e idade adulta.¹⁷ Em Portugal esta terapêutica começou a ser comparticipada em 2012, na idade pediátrica e fase de transição. Está recomendado que a terapêutica seja instituída logo que possível após o diagnóstico.⁷ Não obstante, existem algumas contraindicações para a terapêutica com HC, nomeadamente a obesidade grave, SAOS não tratada, neoplasia ativa, psicose ativa, diabetes não controlada e escoliose grave (> 60°).¹⁸ A terapêutica deve ser suspensa perante obesidade incontrolável (aumento anual do IMC ≥ 0,5 desvio-padrão), agravamento do controlo glicémico, da SAOS ou da escoliose.⁹ Nos casos clínicos apresentados, o agravamento da obesidade e SAOS ditou a suspensão da terapêutica.

O hipogonadismo é um achado clínico frequente nos doentes com SPW. A terapêutica hormonal tem inúmeros benefícios, particularmente o aumento da densidade óssea e massa muscular, melhoria da imagem corporal e da qualidade de vida.¹⁹ O enantato de testosterona é habitualmente a opção escolhida por questões de conveniência e custo.⁴ Esta terapêutica está preconizada quando ocorre atraso ou estagnação do desenvolvimento pubertário, com início por volta 14-16 anos.⁷ A dose inicial deve ser 25% - 50% da dose recomendada para os homens adultos, ou seja, 50-100 mg a cada 28 dias, sendo gradualmente aumentada até se alcançar as

doses habituais recomendadas para o adulto (200-250 mg) e visando níveis de testosterona no limite inferior do normal.⁴ Embora ainda não tenha sido claramente demonstrado, pensa-se que o tratamento com testosterona possa potenciar um aumento da agressividade.⁴ O agravamento das perturbações de comportamento que os doentes demonstraram, apesar da instituição de terapêutica com psicofármacos e o acompanhamento em consulta de Pedopsiquiatria, conduziu à suspensão do enantato de testosterona.

Nos doentes com SPW os tratamentos hormonais podem ser controversos tendo em conta a possível exacerbação de distúrbios comportamentais e outras patologias associadas à síndrome, nomeadamente a obesidade e SAOS.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

- Goralska M, Bednarczuk T, Roslon M, Libura M, Szalecki M, Hilezer M et al. Management of Prader-Willi Syndrome (PWS) in adults - what an endocrinologist needs to know. Recommendations of the Polish Society of Endocrinology and the Polish Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology. *Endokrynol Pol.* 2018; 69. doi: 10.5603/EP.2018.0047.
- Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, Cassidy SB. Prader-Willi Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle: University of Washington, Seattle; 1993-2019. [consultado Agosto 2019] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>.
- Butler MG, Manzardo AM, Forster JL. Prader-Willi syndrome: clinical genetics and diagnostic aspects with treatment approaches. *Curr Pediatr Rev.* 2016; 12: 136-66.
- Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest.* 2015; 38: 1249-63. doi: 10.1007/s11154-019-09502-2.
- Crino A, Fintini D, Bocchini S, Grugni G. Obesity management in Prader-Willi syndrome: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2018; 11: 579-93. doi: 10.2147/DMSO.S141352.
- Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M, speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 4183-97.
- Muscogiuri G, Formoso G, Pugliese G, Ruggeri RM, Scarano E, Colao A. Prader-Willi syndrome: An uptodate on endocrine and metabolic complications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019; 20: 239-50. doi: 10.1007/s11154-019-09502-2.
- Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med.* 2012; 14: 10-26.
- Comissão Nacional para a Normalização da Hormona de Crescimento. Normas da Comissão Nacional para a Normalização da Hormona de Crescimento (CNNHC). Lisboa: CNNHC; 2018.
- Gold JA, Ruth C, Osann K, Flodman P, McManus B, Lee HS, et al. Frequency of Prader-Willi syndrome in births conceived via assisted reproductive technology. *Genet Med.* 2014; 16: 164-9. doi: 10.1038/gim.2013.97.
- Jehee FS, de Oliveira VT, Gurgel-Giannetti J, Pietra RX, Rubatino FV, Carobin NV, et al. Dual molecular diagnosis contributes to atypical Prader-Willi phenotype in monozygotic twins. *Am J Med Genet A.* 2017; 173: 2451-5. doi: 10.1002/ajmg.a.38315.
- Trevisan C, Saia A, Schergna E, Mantero F. The Prader-Willi syndrome: neuroendocrine study of identical twins. *Ital J Neurol Sci.* 1983; 4: 79-83.
- Brissenden JE, Levy EP. Prader-Willi syndrome in infant monozygotic twins. *Am J Dis Child.* 1973; 126: 110-2.
- Ikeda K, Asaka A, Inouye E, Kaihara H, Kinoshita K. Monozygotic twins concordant for Prader Willi syndrome. *Jinrui Idengaku Zasshi.* 1973; 18: 220-5.
- Paepegaey AC, Coupaye M, Jaziri A, Ménesguen F, Dubern B, Polak M, et al. Impact of transitional care on endocrine and anthropometric parameters in Prader-Willi syndrome. *Endocr Connect.* 2018; 7: 663-72. doi: 10.1530/EC-18-0089.
- Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016; 86: 361-97. doi: 10.1159/000452150.
- Grugni G, Marzullo P. Diagnosis and treatment of GH deficiency in Prader-Willi syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016; 30: 785-94. doi: 10.1016/j.beem.2016.11.003.
- Passone CB, Pasqualucci PL, Franco RR, Ito SS, Mattar LB, Koiffmann CP, et al. Prader-willi syndrome: what is the general pediatrician supposed to do? - a review. *Rev Paul Pediatr.* 2018;36:345-52. doi: 10.1590/1984-0462/2018;36;3;00003.
- Basaria S. Male hypogonadism. *Lancet.* 2014; 383: 1250-63. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61126-5.