

RELATO DE CASO

Insuficiência respiratória grave na síndrome de Prader-Willi: Relato de caso

Severe respiratory insufficiency in Prader-Willi syndrome: A case report

Lislânia Machado Pereira Lopes¹, Ronald de Melo Costa², Nathanael Machado Coelho Neto¹, Júlia Duarte Costa³, Paula Leite de Araújo¹, Thamires Campos de Oliveira Gomes¹, Carlos Júnior Machado Lopes⁴, Cássio Victor Machado Lopes⁴

Palavras-chave:

insuficiência
respiratória,
pneumonia,
síndrome de
Prader-Willi.

Resumo

Os autores descrevem o caso de uma criança do sexo feminino, 6 anos, diagnosticada no período neonatal com síndrome de Prader-Willi (SPW) que evoluiu para insuficiência respiratória grave, devido à pneumonia adquirida na comunidade. Paciente obesa, necessitou de ventilação invasiva prolongada e cuidados intensivos. A SPW é uma desordem genética resultante da ausência de expressão dos genes paternos no cromossomo número 15. Tem como sintomas comportamentais a hiperfagia e a compulsão alimentar, constituindo a causa genética mais comum de obesidade. Este estudo tem por objetivo chamar a atenção para a SPW, sua complicação e os riscos maiores da mortalidade das crianças com essa síndrome: a insuficiência respiratória consequente da hipotonia muscular e a obesidade característica nesses pacientes. Por fim, o artigo permite a discussão de suas manifestações clínicas e a abordagem deste importante fator de risco.

Keywords:

pneumonia,
Prader-Willi syndrome,
respiratory insufficiency.

Abstract

The authors describe the case of a female child, 6 years, diagnosed in the neonatal period with Prader-Willi syndrome (PWS) that evolved to severe respiratory failure due to community-acquired pneumonia. Patient obese, required prolonged invasive ventilation and intensive care. PWS is a genetic disorder resulting from the absence of expression of paternal genes on chromosome number 15 whose behavioral symptoms to hyperphagia and binge eating, being the most common genetic cause of obesity. This study aims to draw attention to PWS and its complications with increased risk in mortality of children with this syndrome: respiratory failure resulting muscle hypotonia and obesity characteristic of these patients. Finally, the article provides a discussion of its clinical manifestations and the approach of this important risk factor.

¹ Médico - Residente de Pediatria, Governador Valadares, MG, Brasil.

² Médico especialista em Pediatria. Preceptor da residência de pediatria do Hospital Municipal de Governador Valadares, Governador Valadares, MG, Brasil.

³ Acadêmica de Medicina, Governador Valadares, MG, Brasil.

⁴ Médico, Governador Valadares, MG, Brasil.

Endereço para correspondência:

Lislânia Machado Pereira Lopes.

Hospital Municipal de Governador Valadares. Rua Afonso Pena, nº 1669, Apt 101, Bairro Esplanada, Governador Valadares - MG, Brasil. CEP: 35020-010. E-mail: lislania@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Em 1956, Prader, Labhar e Willi descreveram uma condição com fenótipo constituído por baixa estatura, obesidade, hipogonadismo, retardo mental e hipotonia na infância, denominada síndrome de Prader-Willi (SPW). A prevalência da SPW é de aproximadamente 1 para cada 10.000 a 30.000 nascimentos, acometendo igualmente ambos os sexos. É uma doença complexa, multissistêmica, com disfunção endócrina-hipotalâmica.

Caracteriza-se por duas fases distintas: na primeira, o recém-nascido apresenta hipotonia, dificuldade na alimentação com pouca ou nenhuma sucção, hipogonadismo, características peculiares como olhos amendoados, diâmetro bifrontal diminuído, cantos da boca para baixo e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. A hipotonia não é progressiva e tende a melhorar entre 8 e 11 meses de idade. A seguir, tem início a segunda fase, na qual a hiperfagia e obesidade predominam¹.

Em relação ao tratamento da SPW, um interesse crescente tem sido demonstrado no manejo de condições associadas a um prognóstico desfavorável, sobretudo a obesidade². A insuficiência ventilatória parece ser uma causa frequente de morte, mais comumente por apneia obstrutiva³.

RELATO DE CASO

Paciente K.K.G.B., sexo feminino, 6 anos, 62 kg, natural de Boston (EUA), residente em Galiléia, MG, admitida no Pronto Socorro infantil do Hospital Municipal de Governador Valadares (HMGV), MG, no dia 14 de fevereiro de 2016, com quadro de insuficiência respiratória. Na admissão, encontrava-se com cianose central e dispneia. A mãe relatava febre baixa não aferida e tosse produtiva, há 2 dias. Sem outras queixas.

Ao exame, apresentava agitação, que intercalava com períodos de sonolência, verbalização, sudorese, afebril. Aparelho cardiovascular: ritmo cardíaco regular em dois tempos, com bulhas normofonéticas sem sopros. Frequência cardíaca: 134 bpm. Pressão arterial: 130/50 mmHg; Aparelho respiratório: roncos de transmissão e sibilos esparsos. Frequência respiratória: 53 irpm. Saturação de oxigênio de 87% em ar ambiente. Abdome: globoso, normotenso, sem visceromegalias. Aparelho gênito-urinário: genitália externa feminina, sem alterações.

Foi instalada oxigenoterapia, através de máscara facial com reservatório, com melhora da saturação de oxigênio para 93%. Solicitada radiografia de tórax em pósterio-anterior, que evidenciou infiltrações alveolares difusas bilaterais, e exames laboratoriais com os seguintes resultados: hemoglobina 14,0 g/dl, hematócrito 43%, leucócitos 29.300/mm³, bastonetes 23%, segmentados 68%, linfócitos 10%, plaquetas 260.000/mm³, proteína C reativa (PCR) 140,7 mg/dL, potássio 5,7 mmol/L, sódio 143 mmol/L, triglicerídeos 95 mg/dL, cálcio 10,1 mg/dL, colesterol total 226 mg/dL, gama glutamil transferase 120 U/L, ureia 18 mg/dL e creatinina de 0,6 mg/dL.

Admitida com diagnóstico de pneumonia comunitária e iniciada a aplicação de amoxicilina com clavulanato endovenoso.

História Patológica Progressiva

Criança portadora de SPW diagnosticada no período neonatal. Internada na unidade de terapia intensiva (UTI) por 2 meses. Recebeu oxigenoterapia domiciliar até os 2 anos de vida por apneia e fez acompanhamento com a Neurologia e Endocrinologia até os 6 anos. Portadora de epilepsia. Em uso de Puran T4 50 mcg/dia e fenobarbital 100 mg/dia.

No segundo dia de internação, foi instituída ventilação mecânica invasiva, devido à piora do padrão respiratório e radiológico, sendo feito o diagnóstico de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (Figura 1). Exames mostrando leucocitose importante com desvio e elevação do PCR. Iniciados levofloxacina e clindamicina. Manteve-se estável hemodinamicamente, sedada e com medicações de uso crônico. Encaminhada à UTI pediátrica, onde permaneceu por 23 dias, necessitando de parâmetros ventilatórios elevados (pressão inspiratória: 34; PEEP: 10; FIO₂: 0,7; volume: 200 ml).

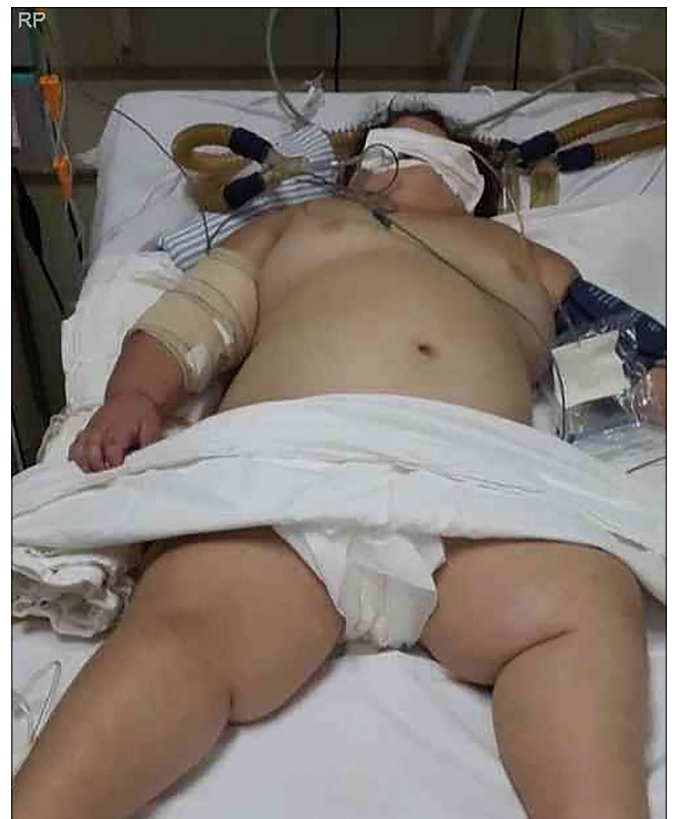


Figura 1. Criança portadora da síndrome de Prader-Willi, com obesidade mórbida, em ventilação mecânica, devido à insuficiência respiratória grave.

À admissão na UTI, apresentou piora radiológica, laboratorial e febre. Iniciou tratamento para sepse por pneumonia associada à ventilação mecânica (VM) com meropenem e polimixina, mantidos por 10 dias. Evoluiu com

melhora progressiva. Extubada, permaneceu em ventilação não invasiva (VNI) por poucas horas e desde então em cateter nasal a 1-2 L/m.

Como intercorrências durante internação, apresentou monilíase em região de fralda e em região cervical, sendo iniciada nistatina tópica. Apresentou piora das lesões, com disseminação para dorso. Iniciada fluconazol 150 mg. Em acompanhamento com a Endocrinologia para controle do apetite, fez uso de topiramato 50 mg/dia.

Criança encaminhada à enfermaria. Estável clinicamente, após o 26º dia de internação. Recebeu alta hospitalar, com acompanhamento ambulatorial e medicações de uso contínuo.

Os principais resultados de exames laboratoriais durante a internação hospitalar estão na Tabela 1.

Tabela 1. Principais resultados de exames laboratoriais durante a internação hospitalar.

Exames Laboratoriais	Dias de internação						
	1º	4º	5º	8º	11º	14º	25º
Leucócitos Totais (x 10 ³ /mm ³)	29,3	15,7	-	-	-	24,0	13,0
Bastonetes (%)	23	19	-	-	-	10	7
Segmentados (%)	68	54	-	-	-	60	50
Linfócitos (%)	10	17	-	-	-	25	35
Hemoglobina (g/dL)	14,0	11,6	-	-	-	10,0	12,4
Hematócrito (%)	43	35,7	-	-	-	32	-
Plaquetas (x 10 ³ /mm ³)	260	245	-	-	-	-	41.5
Proteína C Reativa (mg/dL)	140,7	88,5	-	46,4	-	160	17,7
Gasometria Arterial							
pH			7,33	7,42	7,44		
pO ₂ (mmHg)			72	68	81		
pCO ₂ (mmHg)	-	-	47,4	38	30,8	-	-
Bicarbonato (mEq/L)			23	24,8	22,4		
Base Excess			0,8	0,4	3		

DISCUSSÃO

Dados recentes indicam que a principal causa de mortalidade na SPW é a insuficiência respiratória ou insuficiência cardiorrespiratória. Em muitos casos, a morte parece ser desencadeada por infecção pulmonar aguda (pneumonia) e, como fator contribuinte, a diminuição do

esforço respiratório e reflexos compensatórios pela hipotonia da síndrome⁴. Indivíduos com SPW têm uma taxa de mortalidade de 3% ao ano. Em relação a indivíduos com atraso de desenvolvimento neuropsicomotor ou obesidade devido a outras causas, o risco relativo de morte é seis vezes maior⁵.

Sua etiologia decorre de três mecanismos diferentes: deleção, dissomia uniparental (20 a 25%) e defeito no centro de *imprinting* (1 a 2%). Aproximadamente 75% dos casos apresentam microdeleção na região 15q11.2-q13 de origem paterna, passível de ser detectada apenas por estudos citogenéticos de alta resolução ou pela hibridização *in situ* por fluorescência (FISH)^{6,7}.

O diagnóstico é feito, em 99% dos afetados, pelo teste de metilação do gene SNRPN/SNURE, capaz de demonstrar a deleção, a dissomia uniparental e defeitos no centro de *imprinting*, na região crítica do cromossomo 15. Contudo, para se conhecer o mecanismo exato dessa síndrome, há necessidade de se realizar um estudo de marcadores polimórficos, que é capaz de identificar os três mecanismos citados^{6,7}.

Os critérios de diagnósticos clínicos foram estabelecidos por Holm et al.⁸ (1993), sendo, para crianças menores de 3 anos, um total de cinco pontos (três critérios necessariamente maiores) e para crianças maiores de 3 anos, a soma de oito pontos (quatro critérios maiores). Critérios maiores (um ponto cada): hipotonia central, dificuldade alimentar, obesidade precoce, face característica, hipogonadismo, retardo mental. Critérios menores (meio ponto cada): diminuição dos movimentos fetais, distúrbio típico do comportamento, apneia do sono, baixa estatura, hipopigmentação, mãos e pés pequenos, exotropia, miopia, saliva espessa, problemas na articulação da fala, hábito de beliscar a pele. Critérios de suporte (nenhum ponto): alto limiar a dor e vômitos, instabilidade térmica, escoliose e/ou cifose, adrenaquia precoce, osteoporose, habilidade especial para quebra-cabeças, estudos neuromusculares normais⁶.

A hipotonia grave é observada de forma consistente no nascimento e durante o período neonatal, por conseguinte devem ser considerados SPW todos os casos inexplicáveis. O peso de nascimento, o comprimento e o índice de massa corporal dessas crianças são 15-20% menores que seus irmãos não afetados (embora muitas vezes ainda na faixa normal), indicando que o crescimento é anormal, no pré-natal. A hipotonia pré-natal, geralmente, resulta em diminuição da movimentação fetal, no aumento da incidência da posição fetal anormal e na necessidade de assistência ao parto vaginal ou cesariana⁹.

Como o diagnóstico, em geral, é estabelecido após o início da obesidade, deve-se pensar na requisição do teste genético em neonatos e lactentes com hipotonia e dificuldade na sucção e algumas das características fenotípicas da síndrome. Isso poderá contribuir para o diagnóstico precoce, diminuindo a utilização de recursos invasivos e às vezes de difícil interpretação, como a eletroneuromiografia e a biópsia muscular¹.

Sendo a causa genética mais comum de obesidade e de difícil controle, pode haver, a longo prazo, distúrbios do sistema cardiovascular (hipertensão arterial, tromboflebitas, edema crônico de membros inferiores, arteriosclerose precoce), diabetes melito tipo II, além de apneias do sono e insuficiência cardiorrespiratória¹⁰. Assim, a paciente em questão desenvolveu insuficiência respiratória, após infecção pulmonar, tendo como fatores agravantes as comorbidades associadas da síndrome.

Indivíduos com SPW têm distúrbios respiratórios importantes, incluindo apneia central e obstrutiva do sono, anormal excitação, ritmo circadiano alterado, durante o sono REM e redução de sua latência, resposta anormal à hipercapnia, bem como sonolência diurna excessiva^{3,8}.

A hipoventilação central, normalmente, causa problemas com sonolência diurna e, se significativa, pode desencadear a hipertensão pulmonar. Indivíduos com SPW podem correr esse risco, devido à diminuição do tônus muscular, obesidade excessiva e, possivelmente, diminuição da ativação neural para respirar. O caso clínico apresentado demonstra que, após o quadro de SDR, a criança teve dificuldade de assumir parâmetros respiratórios, tendo a obesidade como um fator complicador e a diminuição do tônus muscular. A mesma permaneceu em período prolongado em VM¹¹.

A apneia obstrutiva do sono é bem conhecida por ocorrer na SPW em 50-100% dos casos, bem como em outras síndromes com hipotonia, tais como a síndrome de Down. Isto acontece quando há dificuldade na entrada de ar aos pulmões, devido à obstrução das vias aéreas, levando a uma hipoventilação alveolar. Estes indivíduos, geralmente, têm respiração ruidosa e ronco associado com períodos de calma, onde nenhuma circulação de ar é notada. A apneia obstrutiva não tratada pode ter complicações graves, incluindo a morte^{11,12}.

Portanto, a patogênese dos problemas respiratórios na SPW parece ser de origem multifatorial, indo além da hipotonia muscular, contribuindo também para a desordem e a alteração do controle respiratório, com baixa resposta à elevação do CO₂ (hipoventilação), a cifoescoliose (15%) e o diâmetro reduzido das vias aéreas superiores, causando obstrução, seja ela pelo dismorfismo facial (como exemplo o retrognatismo) e/ou hiperplasia tonsilar, dentre outros¹².

Outros problemas associados a dificuldades respiratórias no paciente são o refluxo gástrico crônico e a aspiração. O refluxo deve ser investigado em crianças com problemas respiratórios crônicos, sobretudo os que possuem apneia obstrutiva¹¹.

Os casos de infecção pulmonar, devido ao refluxo e à aspiração broncopulmonar, são comuns, justificando sua ocorrência pela fisiopatologia e fatores associados. Identificar as possíveis etiologias nos orienta ao uso adequado do antibiótico.

Infelizmente, nenhum medicamento ou tratamento cirúrgico tem mostrado eficácia, em longo prazo. A prevenção

da obesidade e suas complicações constitui um dos maiores desafios dessa síndrome, preconizando-se um controle dietético rigoroso e a prática precoce de atividade física. O uso do hormônio de crescimento tem se demonstrado benéfico, mas ainda é controverso⁶.

Devido a preocupações com morte súbita por piora, agravamento da obstrução respiratória, no início do crescimento, após o tratamento hormonal com GH, foi proposto por Eiholzer et al.^{4,11} que os exames de polissonografia e a avaliação para hipertrofia de amígdalas e adenoides fossem realizados anteriormente e após 6 a 12 semanas do seu início.

Diante da complexidade de fatores envolvidos na SPW, desde físicos a alterações mentais, um acompanhamento multiprofissional deve ser proposto, visando o bem-estar do paciente e de sua família. Em conjunto, os programas de imunizações deverão estar inclusos, prevenindo, assim, as principais complicações, que são as infecções respiratórias.

REFERÊNCIAS

1. Fridman C, Kok F, Koiffmann CP. Hypotonic infants and the Prader-Willi Syndrome. *J Pediatr (Rio J)*. 2000;76(3):246-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.66>
2. Carvalho DF, Cercato C, Almeida MQ, Mancini MC, Halpem A. Abordagem terapêutica da obesidade na Síndrome de Prader-Willi. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(6):913-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302007000600004>
3. Smith IE, King MA, Siklos PW, Shneerson JM. Treatment of ventilatory failure in the Prader-Willi syndrome. *Eur Respir J*. 1998;11(5):1150-2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.98.11051150>
4. Eiholzer U, Lee PDK. Medical Considerations in Prader-Willi Syndrome. In: Butler MG, Lee PDK, Whitman BY, eds. *Management of Prader-Willi Syndrome*. 3rd ed. New York: Springer; 2006. p. 97-152
5. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012;14(1):10-26.
6. Kim CA, Albano LMJ, Bertola DR. Síndromes com obesidade. In: Kim CA, Albano LMJ, Bertola DB. *Genética na Prática Pediátrica*. Barueri: Manole; 2010. p. 351-7.
7. McCandless SE; Committee on Genetics. Clinical report-health supervision for children with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics*. 2011;127(1):195-204. PMID: 21187304 DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-2820>
8. Holm V, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, Greenberg F. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*. 1993;91:398-402
9. Miller JL. Approach to the child with prader-willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):3837-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-2543>
10. Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(1):3-13.
11. Loker J. Respiratory Problems in Prader-Willi Syndrome. *Prader-Willi syndrome Association*. 2006. [citado 2017 Fev 23]. Disponível em: <http://pwsaofwi.org/wp-content/uploads/2013/03/Apnea-by-Dorn-and-Loker.pdf>
12. Eiholzer U. Deaths in children with Prader-Willi syndrome. A contribution to the debate about the safety of growth hormone treatment in children with PWS. *Horm Res*. 2005;63(1):33-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000082745>