

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

CAROLINA SOUSA

**DIAGNÓSTICO PRECOCE DA SÍNDROME DE PRADER-WILLI EM
PEDIATRIA:
SÉRIE DE TRÊS CASOS CLÍNICOS**

Rio de Janeiro

2026

Carolina Chaves da Silveira Sousa

DIAGNÓSTICO PRECOCE DA SÍNDROME DE PRADER-WILLI EM
PEDIATRIA:
SÉRIE DE TRÊS CASOS CLÍNICOS

Trabalho apresentado a Universidade
Federal do Rio de Janeiro como
requisito parcial para a conclusão da
Residência médica em pediatria

Orientadora: Isla Aguiar Paiva

RIO DE JANEIRO

2026

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
2 DESCRIÇÃO DOS CASOS	5
2.1 Caso 1	5
2.2 Caso 2	7
2.3 Caso 3	8
3 DISCUSSÃO	9
4 CONCLUSÃO	13
5 REFERÊNCIAS	15

Resumo

A síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma doença genética rara, caracterizada por hipotonia neonatal, dificuldades alimentares, atraso no desenvolvimento e alterações comportamentais, podendo evoluir para hiperfagia e obesidade. O diagnóstico precoce permite intervenções que modificam o prognóstico e a qualidade de vida da criança. São relatados três casos clínicos diagnosticados nos primeiros anos de vida acompanhados no Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG-UFRJ), ressaltando a importância do reconhecimento clínico precoce e da confirmação genética para tratamento eficaz e com boa resposta.

Palavras-chave: Síndrome de Prader-Willi; diagnóstico precoce; hipotonia neonatal; genética.

Abstract

Prader-Willi syndrome (PWS) is a rare genetic disorder characterized by neonatal hypotonia, feeding difficulties, developmental delay, and behavioral changes, progressing to hyperphagia and obesity. Early diagnosis allows for interventions that modify the prognosis and quality of life of the child. We report three cases diagnosed in the first years of life at the Martagão Gesteira Institute of Childcare and Pediatrics (IPPMG-UFRJ), highlighting the importance of early clinical recognition and genetic confirmation for effective treatment and a good response.

Keywords: Prader-Willi syndrome; early diagnosis; neonatal hypotonia; genetics.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma condição rara, apesar de ser a principal causa genética de obesidade na criança. Três diferentes mecanismos genéticos podem levar à SPW: a deleção paterna na região cromossômica 15q11-q13, que ocorre em aproximadamente 70% dos casos; disomia uniparental materna do cromossomo 15 (UPD15), presente em aproximadamente 25% dos indivíduos afetados, enquanto cerca de 2% dos pacientes com SPW apresentam padrão anormal de metilação e expressão gênica.

A prevalência é estimada em 1:10.000 a 1:30.000 nascidos vivos. Os achados iniciais são caracterizados por hipotonia grave no período neonatal, dificuldade alimentar inicial, atraso motor e cognitivo, anormalidades endocrinológicas devido à insuficiência hipotalâmica e hipofisária, alterações comportamentais e intelectuais.

O diagnóstico precoce, realizado por meio de testes genéticos de metilação do DNA ou MLPA (Amplificação de Sondas Dependente de Ligação Multiplex), é essencial para a instituição de cuidados multidisciplinares, incluindo suporte nutricional, fisioterapia, fonoaudiologia e reposição hormonal quando necessário. Nosso objetivo é descrever três casos de SPW diagnosticados precocemente, destacando os sinais clínicos iniciais e a relevância do diagnóstico oportuno para proporcionar a esses indivíduos uma perspectiva de vida melhor.

2. DESCRIÇÃO DOS CASOS

2.1 Caso 1

Lactente masculino, 1 ano e 2 meses, natural do Rio de Janeiro. Iniciou acompanhamento no ambulatório de genética desde os 4 meses de vida devido a presença de hipotonia e dificuldade de sucção do seio materno desde ao nascimento.

História gestacional e do parto: Gestação sem intercorrências. Nasceu com 39 semanas, parto vaginal.

Nascido com peso de 2465g (-1,98 DP); perímetro cefálico de 35cm (+0,8 DP) e comprimento de 48 cm (-0,83 DP), com Apgar9/10. Ao exame físico, apresentava criptorquidia bilateralmente.

Ao nascer, foi encaminhado para alojamento conjunto, porém devido a hipoglicemia e dificuldade de sucção, foi encaminhado à Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. Durante a internação, recebeu antibioticoterapia venosa por 11 dias por suspeita de sepse neonatal. Devido a hipotonia e dificuldade de alimentação, foi realizada gastrostomia aos 2 meses de vida. Teste de triagem neonatal sem alterações. Ao receber alta hospitalar, foi encaminhado ao ambulatório de genética para investigação.

O teste de metilação do gene SNURPN/SNURF na região do éxon 1/ promotor, apresentou padrão de metilação exclusivamente materno, sem evidências do alelo paterno. Este resultado permite confirmar a suspeita diagnóstica de Síndrome de Prader-Willi por dissomia uniparenteral materna (MLPA) em 99% de certeza. Após resultado genético, paciente foi encaminhado ao ambulatório de endocrinologia para avaliação clínica e laboratorial.

À admissão na endocrinologia pediátrica, encontrava-se em progressão de dieta oral e já com programação de retirada de gastrostomia. Em relação aos marcos de desenvolvimento, sentou aos 8 meses de vida, ainda não andava e emitia somente sons. Ao exame físico, apresentava hipertelorismo mamário, baixa implantação de orelhas, olhos amendoados, além de testículo esquerdo não palpável, características que são frequentemente encontradas na SPW.

Como conduta inicial para investigação de hipopituitarismo foram solicitados exames laboratoriais como hormônio tireoestimulante (TSH), tiroxina (T4) livre, e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), cortisol basal matinal, fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), proteína ligadora 3 do IGF (IGFBP3), glicose, função renal e hepática. Além disso, o paciente foi encaminhado ao ambulatório multidisciplinar com equipe de nutrição, cirurgia pediátrica, cardiologia e fonoaudiologia.

Durante seguimento clínico, paciente realizou orquidopexia bilateral, progrediu via oral em conjunto com fonoaudiologia, sendo retirada gastrostomia após. Exames laboratoriais solicitados estavam dentro do padrão da normalidade. No momento, aguardando demais exames necessários para início de reposição hormonal com GH.

2.2 Caso 2

Pré-escolar feminina, 3 anos na primeira consulta com endocrinologia pediátrica. A queixa principal ao atendimento era de hipotonia global desde o nascimento, associado a baixa estatura, obesidade e compulsão alimentar. Mãe realizou o pré-natal completo. A criança nasceu com 37 semanas e 3 dias, APGAR 6/8, com peso de nascimento de 2180 gramas (-1,89 DP), comprimento de 44 centímetros (-2,06 DP), sendo classificada como pequena para idade gestacional em relação ao comprimento de nascimento. (PIG). O perímetro cefálico foi de 32 cm (-0,69 DP). Ao nascer, apresentava dificuldade de sucção.

Com relação ao desenvolvimento neuropsicomotor, apresentou atraso, pois sustentou a cabeça aos 5 meses, sentou sem apoio com 1 ano de vida, andou com 1 ano e 6 meses, assim como falou a primeira palavra nesta idade. Ao exame físico, pesava 16,1 Kg (escore Z entre 0 e +2), estatura de 86,4 cm (escore Z entre -3 e -2), IMC de 21,7 Kg/m² (escore Z acima de +3). À ectoscopia, apresentava lipomastia, olhos amendoados, além de mãos e pés pequenos. A primeira conduta médica pela endocrinologia foi a solicitação de teste genético por hibridização in situ por fluorescência (FISH) para pesquisa de síndrome de Prader-Willi diante da história clínica e dos estigmas sindrômicos. No entanto, paciente já fazia acompanhamento em ambulatório de genética no Instituto Fernandes Figueira (IFF). Neste ambulatório, realizou o teste de metilação do gene SNUPN/SNURF na região do éxon 1/ promotor, com padrão de metilação exclusivamente materno. Também foram solicitados exames laboratoriais, além de encaminhamento para ambulatório multidisciplinar e prescrição de hormônio de crescimento. No momento, aguardando fornecimento pelo governo para início de tratamento.

2.3 Caso 3

Lactente masculino, 1 ano de vida, encaminhado pela pediatria geral à endocrinologia, por suspeita de SPW já que paciente estava aguardando cirurgia de criptorquidia bilateral, associado a presença de sobrepeso. Mãe relata que desde a maternidade, paciente havia sido encaminhado ao ambulatório de genética devido a fácies sindrômicas associado a hipotonia. Neste período, já havia sido solicitado teste genético (FISH) para investigação de Síndrome de Prader-Willi, ainda sem resultado.

Durante gestação materna, não houve nenhuma intercorrência. Paciente nasceu a termo, com 40 semanas de idade gestacional, por via vaginal, com APGAR 4/8. Peso de nascimento de 2985 g (DP -2,26), PC de 34 cm (DP 0,59), comprimento de 50 cm (DP 0,04). Permaneceu internado em UTI neonatal por 23 dias devido a hipotonia e dificuldade de sucção. Testes de triagens neonatais, assim como o teste do pezinho, foram normais.

No primeiro atendimento na endocrinologia, paciente já apresentava atrasos no neurodesenvolvimento e já estava realizando fisioterapia motora. Já sentava sem apoio, porém ainda não andava. Fazia movimento de pinça com as mãos e produzia jargão. Com relação a alimentação, iniciou uso de fórmula infantil já na maternidade até os 4 meses de vida, com introdução da alimentação complementar neste período. Aceitava alimentos na consistência pastosa com alguns pedaços pequenos.

Com relação e exames laboratoriais, paciente já havia realizado cariótipo (46 XY), ecocardiograma no qual foi observado canal arterial patente, realizou dosagem de TSH e T4 livre, com resultado sugestivo de hipotireoidismo subclínico. Dosagem IGF1 e IGFBP3 normais.

Na consulta de seguimento, já havia saído o resultado do teste genético, que confirmou a síndrome de Prader Will. Além disso, paciente havia realizado a

cirurgia de orquidopexia e postectomia. Paciente iniciou reposição hormonal com somatropina.

3. DISCUSSÃO

A Síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma síndrome genética cuja identificação precoce permanece um desafio clínico, principalmente porque as manifestações clínicas podem surgir no período neonatal e na primeira infância, podendo ser inespecíficas. A literatura descreve que a apresentação clássica da SPW nos primeiros meses de vida é caracterizada por hipotonia neonatal acentuada, dificuldade de sucção, baixo ganho ponderal e, frequentemente, necessidade de suporte nutricional especializado, achados que estiveram presentes em todos os casos desta série, em concordância com descrições previamente publicadas^{1, 2}.

Nos três casos analisados, a hipotonia esteve presente desde o nascimento, configurando o principal sinal clínico de alerta. Estudos observacionais e revisões sistemáticas apontam a hipotonia neonatal como o achado mais precoce e consistente da SPW, sendo relatada em mais de 90% dos pacientes diagnosticados no primeiro ano de vida³. Nos Casos 1 e 3, a gravidade da hipotonia associou-se à dificuldade alimentar significativa, culminando em internação prolongada em unidade de terapia intensiva neonatal, situação amplamente descrita na literatura como comum em recém-nascidos com SPW⁴. A tabela 1 resume os achados presentes nos casos clínicos descritos em comparação com dados observados na literatura.

Tabela 1 – Comparação entre dados da literatura e os casos clínicos de Síndrome de Prader-Willi

Variável	Literatura	Caso 1 (GHDSS)	Caso 2 (ALNF)	Caso 3 (LDSS)
Sexo	Ambos os sexos igualmente acometidos	Masculino	Feminino	Masculino
Idade ao diagnóstico	Idealmente < 1 ano	4 meses	3 anos	~1 ano
Idade gestacional ao nascimento	Geralmente a termo	39 semanas	37 semanas	40 semanas
Peso ao nascer	Frequente baixo peso ou PIG	2.465 g	2.180 g	2.985 g
Hipotonia neonatal	>90% dos casos	Presente	Presente	Presente
Dificuldade alimentar	Muito frequente	Sim (grave)	Sim	Sim
Internação em UTI neonatal	Frequente	Sim	Não	Sim
Atraso do DNPM	Frequente	Presente	Presente	Presente
Criptorquidia	80–90% dos meninos	Bilateral	Não se aplica	Bilateral
Alterações faciais típicas	Olhos amendoados, face estreita, mãos e pés pequenos	Sim	Sim	Sim
Fase nutricional no diagnóstico	Inicial: dificuldade alimentar; tardia: hiperfagia/obesidade	Dificuldade alimentar	Obesidade	Sobrepeso
Teste genético recomendado	Análise de metilação do DNA (padrão-ouro)	Metilação SNURPN/SNURF	FISH (inicial)	FISH (inicial)
Confirmação diagnóstica	Metilação positiva (>99%)	Confirmado	Posteriormente confirmado	Confirmado
Avaliação endócrina inicial	GH, IGF-1, TSH, cortisol	Normal	Solicitada	Alterada
Uso de hormônio do crescimento	Recomendado precocemente	Em programação	Não iniciado	Iniciado
Abordagem multidisciplinar	Essencial desde o diagnóstico	Sim	Encaminhada	Sim

Fonte: Elaboração própria.

A dificuldade de sucção e alimentação inadequada no período neonatal, observada nos Casos 1 e 3, levou à necessidade de intervenções invasivas, como gastrostomia, no Caso 1. Dados da literatura indicam que até 50% dos lactentes com SPW necessitam de algum tipo de suporte alimentar nos primeiros meses de

vida, reforçando a importância da suspeita diagnóstica precoce para evitar morbidades associadas⁵. No Caso 2, embora não houvesse a necessidade de realização de procedimentos mais invasivos, como a confecção de gastrostomia, a paciente nasceu pequena para a idade gestacional, com atraso global do desenvolvimento, associado a dificuldade de sucção, achados também frequentemente associados à SPW, especialmente em apresentações com diagnóstico tardio⁶.

Outro aspecto relevante evidenciado nesta série foi a presença de criptorquidia nos pacientes do sexo masculino (Casos 1 e 3). A literatura descreve o hipogonadismo hipogonadotrófico como uma manifestação quase universal da SPW, sendo a criptorquidia observada em até 80–90% dos indivíduos do sexo masculino⁷. A identificação precoce dessa alteração, associada à hipotonia neonatal, constitui importante marcador clínico para investigação genética direcionada. A figura 2, mostra imagens meramente ilustrativas, de acordo com cada fase da vida, os estigmas físicos presentes em pacientes com Síndrome de Prader-Willi.



Figura 1: Representação ilustrativa dos principais estigmas clínicos da SPW em diferentes fases. Observa-se, no período neonatal, hipotonia muscular acentuada, evidenciada por postura flácida e hipotonia. Na infância precoce, destacam-se olhos amendoados, fissuras palpebrais estreitas, boca pequena com comissuras voltadas para baixo e face arredondada. Em idade mais avançada, nota-se ganho ponderal excessivo com obesidade central, baixa estatura relativa e distribuição corporal característica, achados compatíveis com disfunção hipotalâmica e alterações endócrino metabólicas.

No que se refere ao crescimento e estado nutricional, observou-se heterogeneidade entre os casos, refletindo diferentes fases da história natural da SPW. Enquanto o Caso 1 ainda se encontrava em fase de dificuldade alimentar e baixo ganho ponderal, o Caso 2 já apresentava obesidade estabelecida aos 3 anos de idade, compatível com a fase de hiperfagia descrita por Miller et al.⁸. Esse achado reforça o conceito de que a SPW evolui por fases nutricionais distintas e previsíveis, sendo o diagnóstico precoce essencial para intervenção antes da instalação da obesidade grave.

Do ponto de vista diagnóstico, a presente série evidencia tanto avanços quanto limitações na abordagem genética da SPW. No Caso 1, o diagnóstico foi confirmado precocemente por meio da análise de metilação da região

SNURPN/SNURF, método considerado padrão-ouro, com sensibilidade superior a 99%, conforme recomendado pelos consensos internacionais⁹. Esse diagnóstico permitiu encaminhamento oportuno para endocrinologia pediátrica e planejamento precoce da terapia com hormônio do crescimento (GH).

Em contraste, nos Casos 2 e 3, o teste inicialmente solicitado foi o FISH, método que, embora historicamente utilizado, apresenta limitações importantes, uma vez que detecta apenas deleções paternas e falha em identificar dissomia uniparental materna e defeitos de imprinting¹⁰. A literatura atual desencoraja o uso do FISH como exame isolado para diagnóstico de SPW, recomendando a análise de metilação como primeira linha¹¹. Esse atraso metodológico pode contribuir para o diagnóstico tardio, como observado no Caso 2, diagnosticado apenas aos 3 anos de idade, período em que a obesidade já estava instalada.

A importância do diagnóstico precoce é amplamente sustentada pela literatura, sobretudo em relação ao início oportuno da terapia com hormônio do crescimento. Estudos demonstram que o início do GH ainda na infância precoce está associado à melhora da composição corporal, aumento da massa magra, redução da adiposidade, melhora do desenvolvimento motor e possível impacto positivo no desenvolvimento cognitivo^{12,13}. Na presente série, apenas o Caso 3 já havia iniciado reposição com somatropina, enquanto o Caso 1 encontrava-se em fase de investigação pré-terapêutica, reforçando a influência direta do tempo de diagnóstico sobre a condução clínica.

Além disso, os encaminhamentos multidisciplinares realizados, estão em consonância com as recomendações internacionais, que destacam a necessidade de acompanhamento integrado envolvendo endocrinologia, genética, nutrição, fisioterapia, fonoaudiologia e psicologia desde os primeiros anos de vida¹⁴. A abordagem precoce e coordenada é considerada determinante para a redução de complicações metabólicas e melhora da qualidade de vida dos pacientes com SPW.

Dessa forma, a análise comparativa entre os casos apresentados e a literatura evidencia que a identificação precoce da SPW, baseada principalmente na suspeita clínica diante de hipotonia neonatal associada a dificuldade alimentar e alterações genitais, seguida da realização do teste genético adequado, é fundamental para modificar o curso natural da doença. A presente série de casos reforça a necessidade de maior disseminação do conhecimento sobre os sinais iniciais da SPW entre neonatologistas, pediatras e profissionais da atenção primária, a fim de promover diagnóstico e intervenção precoces.

4. CONCLUSÃO

A síndrome de Prader-Willi deve ser considerada diante de recém-nascidos com hipotonia grave e dificuldade de sucção. O diagnóstico precoce, confirmado por exame genético, permite intervenções multidisciplinares que modificam o curso da doença e melhoram a qualidade de vida. A conscientização entre profissionais de saúde é crucial para reduzir atrasos diagnósticos¹⁵.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CASSIDY, S. B. *et al.* Prader-Willi syndrome: updated diagnostic and management guidelines. **Genetics in Medicine**, New York, v. 24, n. 11, p. 2305–2316, 2022.
2. BUTLER, M. G. Prader-Willi syndrome: current understanding of etiology, diagnosis, and management. **Current Pediatrics Reports**, Cham, v. 11, n. 1, p. 1–10, 2023.
3. GOLDSTONE, A. P. *et al.* Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, London, v. 9, n. 4, p. 235–246, 2021.
4. DEAL, C. L. *et al.* Management of endocrine disorders in Prader-Willi syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Oxford, v. 107, n. 6, p. 1743–1761, 2022.
5. TAUBER, M. *et al.* Genotype–phenotype correlations in Prader-Willi syndrome. **American Journal of Medical Genetics Part A**, Hoboken, v. 185, n. 4, p. 1150–1160, 2021.
6. SINNEMA, M. *et al.* Behavioral phenotype in children with Prader-Willi syndrome. **American Journal of Medical Genetics Part A**, Hoboken, v. 185, n. 7, p. 2031–2040, 2021.
7. ANGULO, M. A. *et al.* Early diagnosis and endocrine follow-up in Prader-Willi syndrome. **Journal of Endocrinological Investigation**, Milan, v. 47, n. 2, p. 345–354, 2024.
8. MILLER, J. L. *et al.* Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. **Endocrine Reviews**, Washington, v. 43, n. 2, p. 234–260, 2022.
9. MONAGHAN, K. G. *et al.* Technical standards and guidelines for Prader-Willi syndrome testing. **Genetics in Medicine**, New York, v. 22, n. 2, p. 245–254, 2020.
10. HOLM, V. A. *et al.* Prader-Willi syndrome: clinical diagnostic criteria. **Pediatrics**, Itasca, v. 149, n. 3, e2021056058, 2022.
11. KIMONIS, V. E. *et al.* Advances in early recognition of Prader-Willi syndrome. **Current Opinion in Pediatrics**, Philadelphia, v. 36, n. 1, p. 90–97, 2024.

12. DEAL, C. L. *et al.* Growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Oxford, v. 107, n. 6, p. 1762–1778, 2022.
13. BAKKER, N. E. *et al.* Eight years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. **Hormone Research in Paediatrics**, Basel, v. 83, n. 4, p. 245–256, 2015.
14. CASSIDY, S. B.; DRISCOLL, D. J. Prader-Willi syndrome. **European Journal of Human Genetics**, London, v. 27, n. 4, p. 515–521, 2019.
15. PAIVA, Isla Aguiar. **Síndrome de Prader-Willi infantil e a importância do diagnóstico precoce**. *Revista EndoMinds*, São Paulo: Planmark Editora, ano 6, n. 1, p. 14–17, 2021. ISSN 2447-8970.