

Aspectos genéticos e clínicos da Síndrome de Prader-Willi: revisão da literatura

GENETIC AND CLINICAL ASPECTS OF PRADER-WILLI SYNDROME- REVIEW

Débora C. Rosário
Departamento de Medicina - UNITAU
Susana P. Risso
Juliana B. Matsumoto
Bruna S. Vicente
Agnes Barbério
Débora Pallos

RESUMO

A Síndrome de Prader-Willi é caracterizada pela ausência da expressão de genes paternos na região 15q11-q13. Isso pode ocorrer por deleção, dissomia uniparental materna, translocações ou anormalidades cromossômicas ou por mutações no centro de imprinting do cromossomo 15. Suas características clínicas dividem-se em dois períodos distintos. O primeiro que vai do nascimento até dois anos de idade é representado basicamente por grave hipotonia muscular. Já no segundo período o portador apresenta obesidade e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor com problemas relacionados à conduta que se intensificam com a idade. O diagnóstico é predominantemente clínico e por meio de testes de DNA. No entanto, na maioria dos casos, a síndrome só é detectada após o aparecimento da obesidade mais ou menos aos dois anos de idade. É importante que seja feito um diagnóstico precoce para criar condições que minimizem os efeitos relacionados às condições associadas como doenças respiratórias, diabetes, hipertensão, além de fornecer apoio psicológico e familiar.

PALAVRAS-CHAVE

Cromossomo 15. Hipotonia muscular. Retardo neuropsicomotor. Síndrome de Prader-Willi.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Prader-Willi é uma doença hereditária incomum caracterizada por retardo mental, decréscimo do tônus muscular, baixa estatura, instabilidade emocional e um apetite incontrolável, o que torna os pacientes obesos.

De acordo com Smith (1998), é possível que essa doença tenha sido descrita pela primeira vez, na obra "The Peckwich Papers", de Charles Dickens, pela descrição de um menino gordo, de rosto vermelho em estado de sonolência, chamando-o de "jovem hidrópico" e "jovem consumidor" por causa de sua obesidade, sonolência e do seu apetite voraz.

Essa síndrome deve seu nome aos médicos Prader, Willi e Labhart, que descreveram esse conjunto de anomalias em nove crianças, no ano de 1956. Nessa época, essa doença era rara e praticamente desconhecida na sociedade (Smith, 1998).

Atualmente, a incidência varia de 1:10000 a 1:25000 casos no mundo, porém muitos portadores ainda não foram diagnosticados. É uma síndrome sem predileção por gênero, grupos raciais, classes socioeconômicas e regiões geográficas (Wattendorf e Muenke, 2005; Kuo et al, 2006).

Trata-se de uma anomalia no cromossomo 15 em 70% dos portadores, mas que ainda não pode ser considerada como uma condição absolutamente hereditária (Bittel e Butler, 2005).

Estudos de DNA têm demonstrado que o cromossomo 15 alterado é sempre de origem paterna, sugerindo que a presença do gene desse cromossomo é necessária para evitar a síndrome. É causada pela ausência na expressão de genes paternos na região

15q11-q13 (Gunay-Aygun et al., 2001). O risco de repetição numa mesma família é baixo, menor que 0,1% (Bittel e Butler, 2005), verificando-se que invariavelmente só há um membro da família afetado, e os irmãos e irmãs não transmitem a doença.

Em vista de ser uma doença rara, a proposta desse estudo é de, por meio da revisão de literatura, abordar os aspectos clínicos e genéticos da Síndrome de Prader-Willi.

REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Características Clínicas

De acordo com Bittel e Butler (2005), a síndrome pode ser dividida em dois períodos clínicos distintos: do nascimento até um ou dois anos de idade, representado por hipotonia muscular, dificuldades de alimentação (necessitando de um suporte alimentar) e evolução com dificuldade e; após os dois anos de idade com interesse anormal de alimentação que resulta em uma obesidade e retardo psicomotor.

O diagnóstico é feito no primeiro mês de vida por meio de critérios clínicos e teste de DNA proporcionando aos pais e familiares uma adaptação e controle da abordagem dessa síndrome (Gunay-Aygun et al., 2001).

Durante o período fetal já pode ser diagnosticada uma redução da atividade fetal (Smith, 1998). Devido a uma hipotonia generalizada, o bebê tem pouca mobilidade e, freqüentemente, é necessária a realização de uma cesária (Stephenson, 1980). Assim que nascem, apresentam uma profunda hipotonia muscular central e não progressiva que começa a melhorar entre 8 e 11 meses (Gunay-Aygun et al., 2001). Devido a esse fraco tônus muscular, o reflexo de sucção fica prejudicado, dificultando a deglutição, o que atrapalha a alimentação, causando um baixo ganho de peso, além de ser responsável pela ausência de reflexos e ou reações naturais (Smith, 1998).

2.2 Desenvolvimento Sexual

O desenvolvimento sexual é incompleto. Os meninos com Síndrome de Prader-Willi têm os genitais pouco desenvolvidos (hipogonadismo e micropênis) e os testículos podem não ter descido à bolsa escrotal (criptorquidia). Quando adolescentes, a virilização ainda continua incompleta apresentando uma redução no tamanho do pênis e testículos, porém eles podem responder bem ao tratamento hormonal com testosterona. Enquanto as meninas também apresentam

um hipogonadismo, observando ainda uma redução do tamanho dos pequenos lábios e do clitóris.

2.3 Desenvolvimento Físico

Com a melhora da hipotonia (1º período da síndrome), a alimentação passa a ser melhor. Aos poucos, o apetite aumenta e começa a ocorrer um ganho de peso rápido o que passa a caracterizar o 2º período da síndrome, que além da obesidade é caracterizado também pelo atraso no desenvolvimento neuropsicomotor – as crianças começam a engatinhar, em média, ao 16 meses, a andar aos 28 meses e a falar aos 39 meses (Koiffman e Gonzalez, 1991).

Apresentam um padrão de crescimento que parece ser típico. A estrutura óssea é prejudicada o que define a sua baixa estatura para a idade e para a tendência da família de origem. Têm mãos e pés pequenos e dedos das mãos em formato de cone. Há uma desaceleração do crescimento ao nascimento que persiste nos primeiros meses de vida, depois há um ganho mais ou menos estável durante a infância e uma lentificação na adolescência (Wattendorf e Muenke, 2005).

A estatura média das mulheres é de 147 cm e dos homens 155 cm. Porém, há alguns casos em que foram observadas alturas normais ou, até mesmo, acima da média, assim, tais dados não podem, por si só, alterar o diagnóstico. Estudos revelam que a baixa estatura pode ser consequência da deficiência do hormônio de crescimento (Burman, Ritzen, Lindgren, 2001; Kuo et al, 2006), portanto por apresentarem um nível baixo desse hormônio, um tratamento hormonal com o mesmo seria capaz de aumentar a massa muscular, podendo ajudar no desenvolvimento dos músculos (Kuo, 2006). Além de fisioterapia e terapia ocupacional ajudarem a promover o desenvolvimento muscular e melhorar a coordenação motora.

A face apresenta características marcantes com diâmetro bi-frontal diminuído, olhos amendoados e com estrabismo, boca pequena com lábio superior fino e inclinação para baixo dos cantos da boca e o crânio é, geralmente, dolicocefalo (Wattendorf e Muenke, 2005).

2.4 Conduta (Desenvolvimento neurológico)

Segundo Wattendorf et al. (2005), a maioria dos indivíduos apresenta um rebaixamento mental de leve a moderado. Em 3% dos casos existem variações nos níveis de intelectualidade com QI normal ou limitrofe.

Disfunções na área cognitiva que resultam em dificuldades na aritmética e escrita, problemas de aprendizagem e dificuldades para pensamentos e conceitos abstratos. Porém na leitura e educação artística contam com bons resultados (Whittington et al., 2004).

Segundo Bittel e Butler (2005), os problemas relacionados à conduta (que se incrementam com a idade) são predominantemente irritabilidade, alguns episódios de agressividade, hiperatividade, sonolência e o hábito de mexer em feridas cutâneas. Comumente, a irritabilidade se manifesta quando o paciente tenta de qualquer maneira obter alimento. Mesmo assim, de modo geral, os pacientes são amigáveis, sociáveis, crianças alegres e de boa índole (Smith, 1998).

Eles apresentam relativa autonomia, podendo realizar diversas atividades em uma comunidade, além de trabalhar e, até mesmo viver, fora da casa dos pais, mas necessitam de ajuda como apoio educativo, terapia ocupacional (principalmente aqueles em idade escolar), fisioterapia e um controle principalmente em relação à supervisão da alimentação, o mais importante, já que no passado muitos morriam na adolescência ou no início da idade adulta por problemas relacionados à obesidade.

Os adolescentes e adultos afetados necessitam de apoio especial para aprender, adquirir responsabilidade e ter uma boa relação com os demais na comunidade, no lar, e no trabalho (Hanchett e Greenswag, 2007).

2.5 Condições Associadas

Existem algumas condições associadas como hipopigmentação de pele, de cabelos e de olhos, sendo mais claros do que se espera pelas características familiares. Problemas ósseos (escoliose), dentais (cáries e hipoplasia de esmalte), distúrbios visuais como estrabismo, nistagmo e miopia (Greydanus e Pratt, 2005); além de uma pressão arterial elevada e Diabetes Mellitus. Um apetite voraz decorrente de alteração no centro da saciedade que é como se o centro não existisse, e uma saciedade apenas em relação à água (Bittel e Butler, 2005).

Associando problemas dentários à fala, há visível atraso no desenvolvimento da linguagem nos pacientes afetados, juntamente com problemas na dicção. Além disso, observa-se como morbidade transtornos respiratórios ou apnéia do sono, manifestações convulsivas, hiper mobilidade articular, clinodactilia,

sindactilia e outros sinais menos comuns (Greydanus e Pratt, 2005).

2.6 Obesidade

A obesidade é a característica marcante e o maior problema de saúde. É resultado de uma hiperfagia e constante sensação de fome e interesse por comida. Apresenta um apetite insaciável e uma obsessão por comida. Estes relacionados com alterações no hipotálamo; região do cérebro que regula a fome e a saciedade (Wattendorf et al., 2005). Dessa forma, não conseguem controlar a ingestão da comida (Bittel e Butler, 2005).

Segundo Smith (1998), além disso, eles ingerem cerca de 80% das calorias que é recomendável para as pessoas normais, mas como apresentam hábitos alimentares diferentes e surtos de voracidade, a quantidade calórica deveria ser menor, cerca de 60%, tentando assim deter a obesidade. Além da alimentação inadequada, ele está associado ao sedentarismo físico, o que colabora para o ganho de peso. Observa-se que o grau de obesidade é responsável pelo aumento dos níveis sanguíneos de insulina e diminuição da resposta à administração de hormônio de crescimento, o que prejudica a tentativa de melhorar o desenvolvimento físico do paciente. Pode provocar ainda hipertensão, dificuldades respiratórias, diabetes, osteoporose e outros problemas graves que são responsáveis pela diminuição da longevidade das pessoas com Prader-Willi (Kuo et al, 2006; Wattendorf et al., 2005). A dificuldade de perda de peso e o uso de medicamentos como moderadores de apetite, anorexígenos e estimuladores da saciedade que deveriam ajudar a reduzir o apetite, não apresentam resultados satisfatórios. Portanto o controle deve ser feito com dieta hipocalórica balanceada, distribuída entre o número de refeições diárias; o tamanho das porções deve ser ajustado de acordo com as necessidades de cada faixa etária, para o que necessitam de supervisão e assistência mesmo quando adulto (Hanchett e Greenswag, 2007).

2.8. Diagnóstico Clínico

De acordo com Gunay-Aygun et al. (2001) e Wattendorf et al. (2005), ainda não se dispõe de um marcador biológico que possa ser usado como diagnóstico em todos os casos da síndrome, sendo que este acaba sendo eminentemente clínico. Um critério de pontuação é utilizado e varia de acordo com a idade. Em crianças com menos de três anos, por exemplo,

cinco pontos já são suficientes para se diagnosticar a doença, porém desses pontos, quatro deverão pertencer à categoria de critérios maiores para diagnóstico da síndrome. A maioria destes critérios se aplica a todas as crianças mais velhas e aos adultos, daí a recomendação da observação deles para efeito de diagnóstico (Gunay-Aygun, 2001; Wattendorf et al., 2005).

2.9 Critérios Maiores para diagnóstico da Síndrome de Prader-Willi

A) Hipotonia no período neonatal e infância com sucção comprometida e que melhora com a idade. Koiffman e Gonzalez (1991) atentam para a preocupação de diferenciar a Síndrome de Prader-Willi das miopatias congênitas, atrofia muscular espinal ou doença de Werdnig-Hoffman de início pré-natal, miastenia neonatal, distrofia muscular congênita grave, atrofia muscular peroneal ou doença de Charcot-Marie-Tooth, doença de Pompe ou glicogenose neuromuscular. Fazem parte também do diagnóstico diferencial dessa fase, as lesões de medula ocasionadas por partos traumáticos, hemorragias intracranianas, mal-formações cerebrais e até mesmo a Síndrome de Zellweger e Síndrome de Down (Gunay-Aygun, 2001; Wattendorf et al., 2005);

B) Problemas com alimentação na infância e pequeno ganho de peso, com a necessidade de utilização de técnicas especiais destinadas à melhora.

C) Ganho de peso muito rápido ou excessivo após os 12 meses e antes dos seis anos de idade com obesidade na ausência de algum tipo de intervenção. Porém, nesse momento, é preciso diferenciá-la da Síndrome de Bardet-Biedl, Síndrome de Summit e Síndrome de Alstron. Destaca-se ainda a presença de tumores ou lesões inflamatórias do eixo hipotálamo-hipofisário como meio de diagnóstico diferencial.

D) Características faciais como dolicocefalia, face estreita com diminuição do diâmetro bi-frontal, olhos amendoados, boca parecendo pequena com lábio superior fino e cantos da boca inclinados para baixo.

E) Hipogonadismo com qualquer das seguintes características, dependendo da idade: hipoplasia genital (no caso dos meninos, hipoplasia escrotal, criptorquidia, testículos e/ou pênis pequenos; nas meninas, ausência ou hipoplasia acentuada dos pequenos lábios e/ou clitoris); maturação gonadal retardada ou incompleta com retardo nos sinais pubertários (na ausência de intervenção) após 16 anos de idade (meninos apresentam gônadas pequenas, poucos pêlos no corpo

e na face, ausência de mudança de voz etc.; meninas apresentam amenorréia ou oligomenorréia).

F) Retardo global no desenvolvimento em crianças com menos de seis anos de idade, retardo mental leve ou moderado ou problemas de aprendizagem escolar em crianças mais velhas.

2.10 Critérios menores de diagnóstico para a Síndrome de Prader-Willi

A) Diminuição dos movimentos fetais, letargia ou choro débil na infância, melhorando com a idade.

B) Problemas comportamentais únicos e distintos, já que, outras doenças ou síndromes associadas à obesidade não apresentam certas características como: crises de birra, crises de violência, comportamentos obsessivos ou compulsivos, tendência a discussões, atitudes oposicionais, rigidez, manipulação, teimosia, tendência a roubos e mentiras etc. (destaca-se a necessidade da presença de cinco ou mais destes sintomas).

C) Distúrbios do sono ou apnéia do sono.

D) Baixa estatura em torno dos 15 anos de idade quando não administrado hormônio do crescimento.

E) Hipopigmentação (pele e cabelos claros).

F) Mãos e/ou pés pequenos para a idade.

G) Mãos estreitas com bordos ulnares retificados.

H) Anormalidades oculares.

I) Saliva espessa e viscosa com a formação de crostas na comissura bucal.

J) Defeitos fono-articulatórios (Wattendorf et al., 2005; Gunay-Aygun, 2001).

2.12. Outras Considerações Clínicas

Hanchett e Greenswag (2007) apresentaram algumas considerações importantes e relevantes em relação aos portadores. Podem apresentar um estado de estresse por ter seu "EU" enfraquecido. Isso porque a necessidade de um constante acompanhamento especializado faz com que os pais da criança a tratem exclusivamente como um doente, levando-a a ter verdadeiras crises de humor. Além disso, muitos portadores, por preconceito, vivem afastados do convívio com crianças comuns, levando-os a conviver com adultos e, assim, deparam-se antecipadamente com as situações complexas cotidianas, contribuindo para a necessidade de seu contínuo tratamento médico e psicológico. Dessa maneira, observa-se a necessidade de um bom equilíbrio familiar para um relativo sucesso no tratamento. O contato físico é um dos melhores

remédios para a ampliação de sua sociabilidade, já que crianças com SPW são muito afetuosas gostando muito de acarinhar as pessoas (Bittel e Butler, 2005; Hanchett e Greenswag, 2007).

2.13. Estudo Genético

Segundo Varela et al. (2002), a síndrome de Prader-Willi é causada pela ausência de expressão de genes que são ativos no cromossomo 15 de origem paterna. A falta de expressão desses genes pode ser causada por diferentes mecanismos genéticos:

1) 70% dos afetados pela SPW têm uma deleção (perda de material genético) de 4 Mb no cromossomo 15 de origem paterna. Em 95% das deleções de 15q11-13, dois tipos principais de rearranjos são encontrados: deleção tipo I e deleção tipo II. Essas deleções diferem quanto à localização de seus pontos de quebra proximais no cromossomo 15, tendo em comum o ponto de quebra distal. No restante das deleções (cerca de 5%), assim como nos casos de cromossomo marcador do tipo invdup (15) (cromossomo extra formado por uma seqüência do cromossomo 15 duplicada e invertida) e em algumas duplicações e triplicações de 15q11-q13, outros pontos de quebra ocorrem;

2) 20 a 25% dos casos têm como causa a dissomia uniparental materna do cromossomo 15 (UPD15 materna: existem dois cromossomos 15 íntegros, mas os dois foram herdados da mãe), o que leva à ausência de alelos paternos;

3) aproximadamente 5% dos afetados têm translocações ou outras anomalias estruturais do cromossomo 15, que resultam em deleção paterna ou UPD15 materna;

4) 1 a 5% dos pacientes têm mutações em um segmento genômico chamado de centro de imprinting (região que controla o processo de imprinting em 15q11-q13), resultando em um padrão de expressão gênica anormal. Apresentam herança bi parental do 15, mas exibem alterações no padrão de metilação e expressão gênica da região, o cromossomo 15 paterno está presente, mas seus genes não se expressam.

O mecanismo pelo qual o imprinting é realizado é a adição de um radical metila a uma citosina do respectivo nucleotídeo no gene que deverá ser silenciado (metilação), sendo a metilase a enzima responsável por todo o processo. Portanto, nesse caso, gene metilado é

um gene inativo. Pode se dizer ainda que esse é um processo epigenético, pois apesar de haver alteração da expressão de um gene, a estrutura do DNA (seqüência de nucleotídeos) não é alterada, e vale a pena salientar que esse é um evento normal das células humanas (Cortés et al., 2005).

O imprinting, assim como outros mecanismos genéticos, é passível de erros. Há atualmente síndromes relacionadas a erros do imprinting que se tornaram objeto de estudo intensivo, como a síndrome de Prader-Willi (SPW), que dentro da região 15q11-q13 do cromossomo 15, possui vários genes que são transcricionalmente ativos apenas no cromossomo herdado do pai, enquanto outros são ativos apenas no cromossomo herdado da mãe.

Assim, existem vários genes nessa região que são ativos em apenas um dos cromossomos e se a única cópia ativa for perdida por uma deleção cromossômica nenhum produto gênico será gerado, resultando em doença. Ou seja, na síndrome de Prader-Willi, os genes maternos estão imprintados, e a informação genética que deveria ser expressa pelos alelos paternos, está ausente, assim, não há transcrição (Cortés et al., 2005).

2.14 Diagnóstico Laboratorial

De acordo com Fridman et al. (2000), o diagnóstico de SPW foi estabelecido por meio da análise do padrão de metilação do exon 1 do gene SNRPN, localizado na região crítica para as síndromes de Prader-Willi e Angelman, pela técnica de Southern blot. O mecanismo genético foi determinado pela análise do padrão de segregação de microssatélites do cromossomo 15, usando a técnica de PCR, cariótipo com bandamento G e hibridação in situ fluorescente (FISH).

O achado do padrão normal de metilação afasta o diagnóstico com 95% de certeza, sendo que o cariótipo raramente define o diagnóstico de SPW.

Para estabelecimento do diagnóstico molecular para SPW, a M-PCR é usada conjuntamente com outra técnica baseada na perda de heterozigidade para três marcadores genético de 15q11-q13 (D15S11, D15S113 e GABR b 3) (Varela et al., 2002).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo Fridman et al. (2000), muitos dos efeitos adversos de todos os sintomas podem ser amenizados com diagnóstico precoce, na medida em que dá aos pais a oportunidade de administrar dietas apropriadas e desde logo estimular hábitos de alimentação e de

atividade física adequados, a fim de diminuir os problemas relacionados com a obesidade, como diabetes, hipertensão e problemas respiratórios, que são as principais causas de morte desses indivíduos na adolescência. Além disso, crianças e adolescentes com a síndrome apresentam atraso de desenvolvimento em diversas áreas e o diagnóstico precoce alerta os pais para a procura de ajuda profissional com professores, pedagogos, fisioterapeutas e fonoaudiólogos.

De acordo com Hanchett (2007), atualmente o diagnóstico pode ser feito em função dos critérios clínicos e testes de DNA, disponíveis em vários países. No entanto, na maioria dos casos a síndrome é detectada após o aparecimento da obesidade mais ou menos aos dois anos de idade. A partir de então o ganho de peso se instala rapidamente, sendo extremamente difícil sua redução por isso é necessário um controle alimentar rígido devendo ser mantido por toda a vida.

CONCLUSÕES

O impacto de qualquer anomalia, em qualquer criança ao nascer, abala o grupo familiar, pois poucas famílias têm condições psicológicas e ou financeiras para sustentar esse desafio do novo membro familiar. O diagnóstico precoce e o aconselhamento genético podem ser considerados de fundamental importância para um direcionamento familiar, já que eles têm de ser preparados para receber a criança com Prader-Willi.

Com o diagnóstico precoce da SPW, os pais terão a oportunidade de administrar dietas apropriadas e estimular hábitos de alimentação e de atividade física adequados, a fim de diminuir os problemas respiratórios e a obesidade que são as principais causas de morte, favorecendo assim uma maior expectativa de vida e melhor bem-estar da criança.

Apesar da recorrência da doença ser extremamente rara, o aconselhamento genético para uma família que apresenta um caso de Prader-Willi tem uma grande validade, principalmente para uma orientação pré-natal sobre o risco de recorrência. O casal deve ser direcionado para um centro de genética clínica e molecular para determinar com exames de diagnóstico o tipo de mecanismo do erro genético que aconteceu e dependendo do tipo de ocorrência diferentes riscos devem ser considerados.

ABSTRACT

The Prader-Willi Syndrome is characterized by the absence of the expression of paternal genes in the region 15q11-q13. This can occur for deletion, uniparental disomy maternal, chromosomal translocation or abnormalities or for mutations in the center of imprinting of chromosome 15. Its clinical characteristics are divided into two distinct periods. The first period which goes from birth up to two years of age and it is basically represented by serious muscular hypotonia. During the second period the carrier presents obesity and delay in the neuropsychomotor development with problems related to behavior which intensify as the child grows. The diagnosis is predominantly clinical and by means of DNA tests. However, in the majority of cases the syndrome is only detected after the appearance of obesity when the child is about two years of age. It is important that a precocious diagnosis is done to create conditions which minimize the effects related to respiratory illnesses, diabetes and hypertension, beyond supplying psychological and familiar support.

KEY-WORDS

Chromosome 15. Muscular hypotonia. Retardation neuropsychomotor. Prader-Willi syndrome.

REFERÊNCIAS

BITTEL, D.C., Butler MG. Prader-Willi syndrome: clinical genetics, cytogenetics and molecular biology. *Expert Rev Mol Med*, London, v.7, n. 14, p. 1-20, jul.2005.

BURMAN. P., RITZEN, E.M.; LINDGREN, A.C. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocr Rev*, Mariland, v. 22, p. 787-99, 2001.

CORTES M.F. et al. Clinical, genetic and molecular features in 45 patients with Prader-Willi Syndrome. *Rev. Méd. Chile*, v.76, n. 3, p. 256-50, 2000

FRIDMAN C, KOIFFMANN C.P.; KOK F. Hypotonic infants and the Prader-Willi Syndrome; *J Pediatr*, S. Louis, v. 76, n. 3, p. 246-50, 2000.

GREYDANUS, D.E., PRATT, H.D. Syndromes and disorders associated with mental retardation. Indian J Pediatr. Calcutta, v. 72, n. 10, p. 859-64, Oct. 2005.

GUNAY-AYGUN M. et al. The Changing Purpose of Prader-Willi Syndrome. Disponível: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/108/5/e92>. Acesso em: 22 jun, 2008.

HANCHETT, J.; GREENSWAG, L.R.N. Health care guidelines for individuals with Prader-Willi Syndrome. Disponível: <http://www.pwsausa.org/postion/HCGuide/HCG.htm#title> Acessado em 28 jul. de 2007.

KOIFFMAN, C.F.; GONZALEZ, C.H. Apresentando uma Síndrome – Síndrome de Prader Willi - Revista Pediatria (São Paulo), São Paulo, . 13, p. 74-76, 1991.

KUO J.Y. et al. Síndrome de Prader-Willi: aspectos metabólicos associados ao tratamento com hormônios de crescimento. Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo, v. 51, n. 1, p. 92-98, Feb. 2007.

SMITH, D.W. Síndrome de Prader-Willi. In: _____. Síndromes de malformações congênitas. 3.ed. São Paulo: Monole, 1998. cap.1, p. 160.

STEPHENSON, J. B. P. Prader-Willi syndrome: neonatal presentation and later development. Dev. Med. Child Neurol. London, v. 22, n. 6, p. 792-795, Feb. 1980

VARELA M.C., FRIDMAN C.; KOIFFMANN C.P. Diagnosis of Patients with Prader-Willi and Angelman syndromes: the importance of an overall investigation. Genet Mol Biol, Ribeirão Preto, v. 25, n. 1, p. 7-12, 2002.

WATTENDORF D.J., MUENKE M. Prader-Willi syndrome. Am Fam Physician, Kansas, v. 72, n. 5, p. 827-30, Sept. 2005.

WHITTINGTON, J. et al. Academic underachievement by people with Prader-Willi syndrome. J Intellect Disabil Res, Oxford, v. 48, p. 188-200, Fev. 2004.

Débora C. Rosário
Av. Inglaterra, n° 471, apto811
Jardim das Nações
CEP - 12030-450
e-mail: deboracrosario@hotmail.com

TRAMITAÇÃO

Artigo recebido em: 06/02/2007
Aceito para publicação em: 24/04/2008