



## DOCUMENTO CIENTÍFICO

### DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE ENDOCRINOLOGIA SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

#### USO DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO HUMANO RECOMBINANTE EM PACIENTES COM SÍNDROME DE PRADER-WILLI

Texto divulgado em 05/05/2021

#### Relatores\*

Ruth Rocha Franco

Simone Sakura Ito

Departamento Científico de Endocrinologia da SPSP

#### Introdução

A síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma síndrome genética rara, desencadeada pela falta da expressão paterna dos genes do cromossomo 15q11.2-q13c<sup>1</sup> e é a principal causa de obesidade genética. Essa falha pode ser causada por deleção paterna em 65 a 75% dos casos, dissomia uniparental materna em 20 a 30% e defeito do centro de *imprinting* em 1 a 3%.<sup>2</sup> A síndrome ainda é muitas vezes subdiagnosticada e a prevalência estimada varia entre 1:10.000 e 1:30.000 nascidos vivos, sem predileção por raça ou sexo.<sup>3</sup>

#### Deficiência de hormônio de crescimento nos SPW

Os pacientes com SPW podem desenvolver deficiência de hormônio de crescimento (DGH) em 40 a 100% dos casos.<sup>4,5</sup> A baixa estatura faz parte do fenótipo da síndrome, sendo a média de altura adulta de pacientes sem tratamento de 155 a 160 cm no sexo masculino e 145 a 150 cm no sexo feminino.

A fisiopatologia da DGH na SPW não está totalmente elucidada, mas o principal mecanismo é devido à disfunção hipotalâmica. Inicialmente, a secreção de GH está adequada, porém pode evoluir para DGH ao longo da vida.<sup>6</sup>

O tratamento com hormônio de crescimento humano recombinante (rhGH) em crianças com SPW foi aprovado pela *Federal Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos no ano 2000 e em 2001 pela *European Medicine Agency* (EMA) na Europa. Atualmente também aprovado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), no Brasil



### **Benefícios do uso do rhGH**

Os benefícios do tratamento com rhGH nos pacientes com SPW vão além do crescimento. Além do aumento na velocidade de crescimento, ocorre também melhora na composição corporal, com diminuição da massa gorda e aumento da massa muscular, com consequente aumento do metabolismo basal.<sup>7</sup> Foi evidenciada também a normalização do diâmetro do crânio, além da melhora da densidade mineral óssea, da dislipidemia e do desenvolvimento cognitivo, principalmente quando iniciado antes dos 2 anos de idade. O rhGH também melhora o rendimento físico e a qualidade de vida.<sup>5,8</sup> Existem vários benefícios em se iniciar o rhGH já na primeira infância, mas um dos principais é a melhora da hipotonia grave, que marca o primeiro ano de vida da criança com SPW. Além disso, a melhora da hipotonia proporciona uma melhor sucção que por sua vez diminui a necessidade de dispositivos como sonda nasogástrica ou até mesmo uma gastrostomia.

### **Diagnóstico**

O diagnóstico precoce é fundamental para melhorar a qualidade de vida e mudar o curso da doença, podendo reduzir a morbidade, em particular, a obesidade.

#### *Diagnóstico clínico*

As características clínicas que levam à suspeita da SPW dependem da idade do paciente (Tabela 1). O fenótipo é evolutivo desde o nascimento até a idade adulta e muitas vezes ao nascimento, as características da SPW ainda não estão muito evidentes. Durante a gestação, já se percebe a diminuição dos movimentos fetais. Existe maior probabilidade de o parto evoluir para cesárea devido a apresentação pélvica, assim como parto prematuro e baixo peso ao nascer. A característica marcante dos lactentes com SPW é a hipotonia. A maioria dos bebês necessita de alimentação via sonda nasogástrica ou gastrostomia.<sup>9</sup> Outros fenótipos: presença de lábio superior fino, olhos amendoados, acromicria (mãos e pés pequenos) e hipoplasia genital. Embora os critérios clínicos sejam precisos, o teste genético deve ser sempre realizado.<sup>10</sup> O teste genético também deve ser considerado em adolescentes e adultos com um fenótipo menos marcante, mas com problemas comportamentais e psicológicos, além da hiperfagia, obesidade e maturação sexual atrasada ou incompleta.



**Tabela 1: Achados clínicos para indicar análise DNA**

Idade	Achados clínicos
0 a 2 anos	Hipotonia e sucção débil
2 a 6 anos	Hipotonia com história de sucção débil Atraso global do desenvolvimento Baixa estatura e/ou <i>déficit</i> de crescimento associado a ganho de peso
6 a 12 anos	Hipotonia com história de sucção débil (hipotonia frequentemente se mantém) Atraso global do desenvolvimento Alimentação excessiva (hiperfagia, obsessão por comida) com obesidade central, se não controlada
≥ 13 anos	Problemas cognitivos, usualmente retardo mental moderado a grave Alimentação excessiva (hiperfagia, obsessão por comida) com obesidade central, se não controlada Hipogonadismo hipotalâmico e/ou problemas comportamentais típicos (incluindo birras, comportamento obsessivo-compulsivo)

Fonte: Adaptado de Gunay-Aygun et al.<sup>11</sup>

### *Diagnóstico molecular*

Existem vários métodos para confirmação diagnóstica da SPW e do subtipo genético com diferentes sensibilidades e especificidades: análise de metilação do DNA do gene SNRPN, análise cromossômica de alta resolução, análise de hibridização *in situ* com fluorescência-FISH; genotipagem de marcadores polimórficos do cromossomo 15; *Methylation-Specific – Multiplex ligation-dependent Probe Amplification* (MS-MLPA) e microarranjos (ou *microarray*) de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) cromossômicos de alta resolução.

Contudo, o primeiro exame sugerido no momento da suspeita é o teste de metilação.<sup>12,13</sup> Este teste é mais comumente feito usando metilação do DNA no *locus* SNURF-SNRPN e consegue detectar mais de 99% dos casos. Apesar da sua alta sensibilidade e especificidade, o teste não consegue diferenciar os subtipos genéticos, necessitando de investigação subsequente com outros métodos para aconselhamento genético.<sup>14</sup>



### **Idade de início do rhGH**

Não existe consenso sobre a idade de início do rhGH, embora a maioria dos autores concorde que os benefícios do tratamento são maiores antes do aparecimento da obesidade, que em geral ocorre por volta de 2 anos de idade.

Apesar de não existir nenhuma diretriz internacional, inúmeros estudos demonstram benefícios na cognição e desenvolvimento motor quando a somatropina é iniciada antes dos 12 meses de vida. Recentemente, alguns autores sugerem iniciar o tratamento a partir de 4 a 6 meses.<sup>15-17</sup> Dessa forma, a terapia deve ser iniciada na infância ou no momento do diagnóstico; o mais cedo possível.

### **Exames iniciais pré-tratamento com rhGH**

Os testes de estímulo não são necessários para iniciar o tratamento com rhGH, uma vez que existem benefícios do rhGH também em pacientes com SPW sem DGH. A não realização do teste é uma boa opção principalmente no caso de lactentes que não alcançaram o peso mínimo para realização destes testes. Contudo, a avaliação do IGF-1/IGFBP-3 deve ser realizada como parâmetro inicial; assim como os hormônios hipofisários TSH e ACTH. Esta avaliação inicial pré-tratamento é recomendada para descartar outras alterações hormonais hipotalâmicas e garantir a segurança do tratamento.

A maioria das diretrizes indica a realização de polissonografia antes do início do tratamento com rhGH, porém, devido a dificuldades técnicas e poucos locais que realizam de rotina a polissonografia em crianças, uma avaliação por otorrinolaringologista para hipertrofia de amígdalas e adenoides pode ajudar na segurança no início do rhGH. Em alguns casos, a realização de polissonografia se faz necessária pelos riscos de intensificação de apneia obstrutiva do sono (OSA) como: obesidade (IMC acima de +2DP), idade acima de 5 anos, respiradores bucais ou crianças com sintomas sugestivos de OSA. Os estudos não evidenciam uma correlação entre a terapia com rhGH e o desenvolvimento de escoliose, mas recomenda-se um acompanhamento atento, por sua alta prevalência na SPW, especialmente durante a puberdade, quando apresentam uma taxa de crescimento mais acelerada. Desse modo, uma avaliação ortopédica prévia também é recomendada, principalmente se a criança já apresenta escoliose.

### **Critérios de exclusão**

O rhGH está contraindicado nas seguintes situações: doença aguda grave; obesidade grave, diabetes mellitus não controlado, apneia obstrutiva do sono moderado (índice de apneia/hipopneia > 15 eventos/hora), doenças proliferativas em atividade; hipersensibilidade ao produto e psicose.<sup>18</sup>



## Dose preconizada

O tratamento com somatropina deve ser iniciado com dose inicial de 0,5mg/m<sup>2</sup>/dia de forma subcutânea diária, necessitando de ajuste conforme valores de IGF-1 e IGF-1 livre, colocando-se como meta atingir valores próximos de 1,0 mg/m<sup>2</sup>/dia (0,035 mg/Kg/dia ou 0,245 mg/Kg/semana) num período de 3 a 6 meses (1 mg = 3 UI).<sup>18</sup> A dose deve ser individualizada à medida que a criança cresce e o monitoramento da velocidade de crescimento, da circunferência da cabeça e do IGF1 sérico são importantes para evitar o tratamento excessivo.

## Exames de controle durante tratamento

O monitoramento do tratamento deve ser realizado regularmente a fim de conseguir um correto ajuste de doses e prevenir efeitos indesejáveis. Os exames laboratoriais necessários são:

- IGF-1, IGFBP-3 (semestral ou a cada mudança de dose);
- TSH, T4 livre (anual);
- Polissonografia 3 a 6 meses após o início da terapia e anualmente depois;
- Glicemia de jejum (anual) ou a cada 6 meses, se a criança tem idade maior que 10 anos e apresenta obesidade, a fim de rastrear diabetes mellitus tipo 2.

## Conclusão

O tratamento com rhGH é eficaz e seguro em crianças com SPW. O início precoce, em combinação com um estilo de vida saudável, torna possível mudar o curso clínico da SPW, prevenindo a obesidade e aumentando a sobrevida.

**A Sociedade de Pediatria de São Paulo destaca que diagnósticos e terapêuticas publicados neste documento científico são exclusivamente para ensino e utilização por médicos.**

## Referências

01. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. Genet Med. 2012;14:10-26.
02. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al. GeneReviews [internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
03. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. Genet Med. 2012;14:10-26.
04. Burman P, Ritzen EM, Lindgren AC. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. Endocr Rev. 2001;22:787-99



05. Bakker NE, Lindberg A, Heissler J, Wollmann HA, Camacho-Hübner C, Hokken-Koelega AC; KIGS Steering Committee. Growth Hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: three years of longitudinal data in prepubertal children and adult height data from the KIGS database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:1702-11.
06. Cohen M, Harrington J, Narang I, Hamilton J. Growth hormone secretion decreases with age in paediatric Prader Willi Syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83:212-5.
07. Alves C, Franco RR. Prader-Willi syndrome: endocrine manifestations and management. *Arch Endocrinol Metab.* 2020;64:223-34.
08. Tauber M, Cutfeld W. KIGS highlights: growth hormone treatment in Prader Willi Syndrome. *Horm Res.* 2007;68 Suppl 5:48-50.
09. Singh P, Mahmoud R, Gold JA, Tamura RN, Miller JL, Butler MG, et al. Perinatal complications associated with Prader-Willi syndrome (PWS) – comparison to the general population and among the different genetic subtypes. *Pediatrics.* 2018;142:230.
10. Whittington J, Holland A, Butler JV, Boer H, Webb T, Clarke DJ. Relationship between clinical and genetic diagnosis of Prader-Willi syndrome. *J Med Genet.* 2002;39:926-32.
11. Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The Changing Purpose of Prader-Willi Syndrome Clinical Diagnostic Criteria and Proposed Revised Criteria. *Pediatrics* 2001;108(5):E92. Disponível em: <https://pediatrics.aappublications.org/content/108/5/e92.long>. Acesso em 24/03/2021.
12. Beygo J, Buiting K, Ramsden SC, Ellis R, Clayton-Smith J, Kanber D. Update of the EMQN/ACGS best practice guidelines for molecular analysis of Prader-Willi and Angelman syndromes. *Eur J Hum Genet.* 2019;27:1326-40.
13. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4183-97.
14. Hokken-Koelega A, Lely AJ, Hauffa B, Häusler G, Johannsson G, Maghnie M, et al. Bridging the gap: metabolic and endocrine care of patients during transition. *Endocr Connect.* 2016;5:R44-54.
15. Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega AC. Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infant and toddlers with Prader Willi Syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68:919-26.
16. Myers SE, Whitman BY, Carrel AL, Moerchen V, Bekx MT, Allen DB. Two years of growth hormone therapy in young children with Prader-Willi syndrome: physical and neurodevelopmental benefits. *Am J Med Genet A.* 2007;143A:443-8.
17. Tauber M. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4183-97.



18. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS. Growth hormone in Prader Willi syndrome. Clinical care guidelines workshop participants. Growth hormone research society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:E1072-87.

**Relatores:**

**Ruth Rocha Franco**

Médica assistente da unidade de Endocrinologia do Instituto da Criança-HC FMUSP.  
Membro do Departamento Científico de Endocrinologia da SPSP.

**Simone Sakura Ito**

Médica da unidade de Endocrinologia do Instituto da Criança-HC FMUSP.  
Membro do Departamento Científico de Endocrinologia da SPSP.