



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

RENATO FELIPE BITTENCOURT FANCA MASCARENHAS

**MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA A SÍNDROME DE SCHAAF-YANG:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR - BA

2023

RENATO FELIPE BITTENCOURT FANCA MASCARENHAS

**MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA A SÍNDROME DE SCHAAF-YANG:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito para aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Orientador(a): Ramon de Almeida Kruschewsky, Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal da Bahia.

SALVADOR

2023

Dedico esse trabalho à minha família, especialmente à minha irmã, que foi a primeira paciente diagnosticada com a síndrome de Schaaf-Yang no Brasil.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, por me prestarem todo apoio necessário durante a minha vida, tanto na parte pessoal, quanto na parte acadêmica e sempre acreditarem no meu potencial.

Ao meu orientador, Ramon de Almeida Kruschewsky, por todo apoio na elaboração desse trabalho.

A minha professora de Metodologia de Pesquisa, prof. Cristina Salles, por todas as colaborações na elaboração desse trabalho.

RESUMO

Introdução A síndrome de Schaaf-Yang é uma alteração genética rara que afeta o desenvolvimento neuropsicomotor e possui muitas manifestações clínicas em comum com a Síndrome de Prader-Willi. Essa condição ocorre devido a mutações no alelo paterno do gene MAGEL2. Devido à dificuldade para concretizar o diagnóstico, acredita-se que essa síndrome é subnotificada.

Objetivo Avaliar os métodos diagnósticos mais eficientes para concretizar o diagnóstico para a Síndrome de Schaaf-Yang. **Metodologia** As buscas realizadas nas fontes de dados eletrônicas MEDLINE/Pubmed e The Cochrane Library foram realizadas via uma combinação de descritores, os termos utilizados na busca estavam relacionados ao nome de registro da síndrome: schaa-fyang[All Fields], ao termo "síndrome": ("syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields]) e aos métodos diagnósticos utilizados: ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms]). Algumas referências presentes nos artigos selecionados foram incluídas após uma busca manual dos artigos inicialmente selecionados.

Resultados Após aplicar o protocolo PRISMA, o estudo se tornou restrito à 13 artigos que respondiam à pergunta da revisão sistemática. O tamanho da amostra total foi de 53 pacientes (n=53), após a análise, foi observado que o método mais prevalente para concretizar o diagnóstico dos casos analisados foi o sequenciamento do exoma completo, não sendo encontrado fator etário ou sexual que influenciasse o resultado. Em relação às manifestações clínicas, as mais encontradas na amostra foram: atraso no neurodesenvolvimento, hipotonia, baixa estatura, apneia obstrutiva do sono, problemas respiratórios e facilidade de ganho ponderal. **Conclusão** Essa revisão sistemática concluiu que o Exoma é o método mais eficiente para concretizar o diagnóstico para a Síndrome de Schaaf-Yang.

Palavras-chave: Síndrome. Schaaf-Yang. Diagnóstico.

ABSTRACT

Introduction Schaaf-Yang Syndrome (SYS) is a rare genetic alteration that affects neuropsychomotor development and has many characteristics in common with Prader-Willi Syndrome. This condition occurs due to truncating point mutations of the paternal allele of MAGEL2. The most common manifestations are sleep apnea, neurodevelopmental delay, endocrine disorders and breathing problems after birth. **Objective** Identify the most efficient method to diagnose the Schaaf-Yang Syndrome. **Materials and Methods** Searches carried out in MEDLINE/Pubmed and The Cochrane Library data sources were performed via a combination of descriptors. The terms used for the search were related to the registered name of the syndrome: `schaaf-yang[All Fields]`, the term "syndrome": `("syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields])` and the diagnosis methods `("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms])`. Some references present in the selected articles were also consulted to search for additional information about the work. **Results** After applying the PRISMA protocol, the study became restricted to 13 articles that answered the systematic review question. The total sample size was 53 patients (n=53), after the analysis, it was observed that the majority of patients were diagnosed by whole exome sequencing (WES), no age or sexual factor was found that would influence this result. About the clinical manifestations, the most prevalent were: neurodevelopmental delay, hypotonia, short stature, sleep apnea, respiratory dysfunctions and easy weight gain. **Conclusions** After this systematic review, it was concluded that the WES is the most effective method to diagnose the SYS.

Keywords: Syndrome. Schaaf-Yang. Diagnosis.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. OBJETIVO.....	9
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	10
3.1 Apresentação da Síndrome de Schaaf-Yang (SYS).....	10
3.2 Epidemiologia das manifestações clínicas da SYS.....	10
3.3 Causa genética da SYS.....	10
3.4 Métodos diagnósticos para a SYS.....	10
3.5 Relação entre a SYS e manifestações endócrinas.....	11
3.6 Expectativa/Qualidade de vida do paciente com SYS.....	11
3.7 Dificuldades para concretizar o diagnóstico.....	11
4. METODOLOGIA.....	12
4.1 Estratégia de busca.....	12
4.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	12
4.3 Identificação e seleção dos dados.....	12
4.4 Extração de dados.....	12
5. RESULTADOS.....	13
6. DISCUSSÃO.....	22
7. CONCLUSÃO.....	24
REFERÊNCIAS.....	25
ANEXOS.....	27

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Schaaf-Yang (SYS) é uma alteração genética raríssima que afeta o desenvolvimento neuropsicomotor e possui muitas características em comum com a Síndrome de Prader-Willi. Dentre as manifestações mais comuns, temos comprometimento da função respiratória pós-natal, atraso no neurodesenvolvimento, hipotonia e apneia do sono. Essa condição ocorre devido a uma mutação genética no locus 15q11.2 do gene MAGEL2 e sua manifestação clínica inicia-se imediatamente após o nascimento¹.

A SYS foi catalogada em 2013, pelo médico Christian P Schaaf, esse diagnóstico foi observado via identificação da patogênia heterozigótica nos testes genéticos moleculares². Desde então, a ciência tem o conhecimento de cerca de 250 casos diagnosticados ao redor do mundo¹. Pela similaridade das manifestações clínicas e laboratoriais com outras síndromes que acometem o desenvolvimento neuropsicomotor e o desconhecimento da SYS por grande parte dos profissionais de saúde, acredita-se que esse número esteja significativamente subnotificado.

O vigente estudo teve por objetivo central reunir e apontar os métodos diagnósticos que se apresentaram mais eficientes para concretizar o diagnóstico o mais precocemente possível no paciente, avaliando, principalmente, a disponibilidade e o investimento financeiro necessário de cada um.

2 OBJETIVO GERAL

Avaliar os métodos diagnósticos mais eficientes para concretizar o diagnóstico para a Síndrome de Schaaf-Yang.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Apresentação da Síndrome de Schaaf-Yang

A Síndrome de Schaaf-Yang (SYS) é uma alteração genética com acometimento neuropsicomotor que compartilha múltiplas características clínicas com a síndrome de Prader-Willi. Descoberta em 2013, sua incidência é considerada raríssima. Na maioria dos pacientes afetados, as manifestações iniciam-se ao nascer, com hipotonia muscular nas partes articulares distais.

3.2 Epidemiologia das manifestações clínicas da SYS

A partir da sua base de dados, o médico Christian P Schaaf, que catalogou a SYS conseguiu estimar a prevalência das manifestações clínicas adversas nos pacientes diagnosticados com a Síndrome¹. Problemas gastrointestinais e de alimentação podem ocorrer na infância em cerca de 95% dos portadores da SYS, tendo potencial de evolução para hiperfagia e obesidade na vida adulta (presente em entre 30% e 40% dos portadores).

Problemas respiratórios são presentes em muitos casos logo após o nascimento, em que metade dos pacientes possuem a necessidade de intubação e ventilação mecânica e aproximadamente 20% desses necessitam de uma traqueostomia posteriormente.

Complicações osteomusculares como escoliose, contraturas articulares, baixa estatura e baixa densidade mineral óssea são frequentemente observadas nos portadores da SYS, presente em cerca de 50%-60% dos pacientes do banco de dados analisado.

Em relação a parte neurológica, todos os indivíduos diagnosticados possuem um atraso evidente na cognição, o que resulta em desabilitação intelectual em graus variados. Outras manifestações possíveis podem ser: convulsões, anomalias oculares e hipogonadismo, presentes em cerca de 15% dos pacientes do banco de dados¹.

3.3 Causa genética da SYS

A SYS, geneticamente, é causada por uma variação patológica no locus 15q11.2 do gene MAGEL2. Seu diagnóstico ocorre após o nascimento, identificado pelo quadro clínico de hipotonia e dificuldades alimentares. Não temos registro de casos de diagnósticos realizados antes do parto. Durante a gravidez, os únicos sinais observáveis são polidrâmio e atenuação dos movimentos fetais (55%), entretanto, são sinais bastante inespecíficos ². Hoje, a ciência tem o conhecimento de 250 casos diagnosticados ¹.

3.4 Métodos Diagnósticos para a SYS

Para realizar o diagnóstico da SYS, uma das opções é a realização do Teste do Gene Único. Nesse método, é possível realizar uma análise sequencial do gene *MAGEL2* para identificar variantes patogênicas de um único nucleotídeo ou pequenas deleções/inserções intragênicas no derivado paterno. Entretanto, mutações maiores por deleção/duplicação podem não aparecer nesse exame, a depender do método sequencial utilizado.

Além desse, existem dois exames que podem ser conclusivos para a confirmação do diagnóstico da SYS, o exame do sequenciamento genético (Exoma) e o exame de genoma. Por serem mais complexos e detalhados, podem indicar o diagnóstico adequado para pacientes que possuem sintomas comuns entre múltiplas síndromes neurocomportamentais distintas.

3.5 Relação entre a SYS e manifestações endócrinas

Existem evidências que essa Síndrome pode estar associada a endocrinopatias. As deficiências hormonais mais comuns registradas nesses pacientes são na secreção de GH, TSH, ADH e gonadotropinas. Além disso, os pacientes também podem apresentar anormalidades no metabolismo da glicose, como hipoglicemia causada por hiperinsulinemia, o que facilita o desenvolvimento de diabetes e obesidade nesses pacientes ³.

3.6 Expectativa/Qualidade de vida do paciente com SYS

A expectativa de vida dos pacientes portadores da SYS é reduzida devido à um maior risco de desenvolvimento de complicações fatais, mais recorrentes durante a infância, por conta de problemas respiratórios e/ou apneia. Enfatiza-se a importância em monitorar o sono, a oximetria e irregularidades respiratórias em indivíduos portadores da SYS ². Entretanto, não temos evidência suficiente para estimar uma expectativa de vida para os pacientes, visto que o paciente diagnosticado com idade mais avançada tem 36 anos ¹.

3.7 Dificuldades para concretizar o diagnóstico

Os pontos principais que motivam o ofuscamento dessa condição genética é o seu quadro clínico similar à Síndrome de Prader-Willi e de pacientes com Transtorno do Espectro Autista. Entretanto, as manifestações vão depender do local específico da mutação genética e da associação genótipo-fenótipo do portador ⁴. Por apresentar um quadro clínico vasto de manifestações possíveis, o tratamento para indivíduos portadores da SYS é elaborado de forma individual e personalizada, com o intuito de atenuar as complicações decorrentes das manifestações particulares apresentadas por cada um³.

O objetivo principal desse trabalho foi analisar os sinais clínicos mais prevalentes na SYS e os métodos mais eficazes para concretizar esse diagnóstico da forma mais precoce possível, dessa forma, possibilitando a prevenção das complicações esperadas para esses pacientes, a fim de ofertar uma melhor qualidade de vida a eles ⁴.

4 METODOLOGIA

4.1 Estratégia de busca

As buscas realizadas nas fontes de dados eletrônicas MEDLINE/Pubmed e The Cochrane Library foram realizadas via uma combinação de descritores, foram utilizados os termos “síndrome”, “Schaaf-Yang” e “diagnóstico”. O protocolo PRISMA foi utilizado para a seleção dos artigos a serem analisados na revisão. O estudo, devido ao baixo número de artigos disponíveis, se restringiu à trabalhos elaborados em inglês.

Os termos utilizados para a busca estavam relacionados ao nome de registro da síndrome: `schaaf-yang[All Fields]`, ao termo “síndrome”: `("syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields])` e aos métodos diagnósticos utilizados: `("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms])`.

Algumas referências presentes nos artigos selecionados foram incluídas após uma busca manual dos artigos inicialmente selecionados.

4.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão foram: Ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos, relatos de caso, estudos observacionais e estudos de caso-controle que relatam manifestações, sintomas, vias de tratamento e os métodos diagnósticos eficazes para a Síndrome de Schaaf-Yang.

Os critérios de exclusão foram: Trabalhos que não se adequavam aos critérios de inclusão.

4.3 Identificação e seleção dos estudos

Uma dupla de autores fez separadamente a leitura e a análise dos artigos pré-definidos a fim de selecionar os estudos que se adequassem perfeitamente aos critérios de inclusão da revisão. As divergências entre os autores foram apresentadas à um terceiro autor imparcial a fim de concretizar uma decisão sem vieses. Foi utilizado o critério STROBE para descrever a qualidade dos estudos analisados.

4.4 Extração de dados

A extração de dados foi realizada elencando como ponto principal a ser discutido os métodos de diagnóstico genético existentes na atualidade. Além disso, também foram extraídas informações sobre a manifestação dos sinais clínicos e como eles podem auxiliar na concretização da suspeita diagnóstica.

5 RESULTADOS

Do total de 62 trabalhos encontrados na busca textual do PubMed, 2 eram duplicados, obtendo-se 60 estudos. Desses, 38 foram descartados após leitura do resumo, por não apresentarem relevância para este trabalho (3 foram realizados em animais, 1 era uma revisão sistemática e 34 não apresentavam relação direta com o tema).

Dos 22 que restaram, 9 foram descartados após a leitura completa do artigo, por não serem compatíveis com o objetivo do estudo, no fim, restaram 13 artigos a serem analisados nessa revisão sistemática (Figura 1).

Durante a leitura dos artigos selecionados para a revisão, foi incluído outro trabalho encontrado nas referências dos artigos escolhidos.

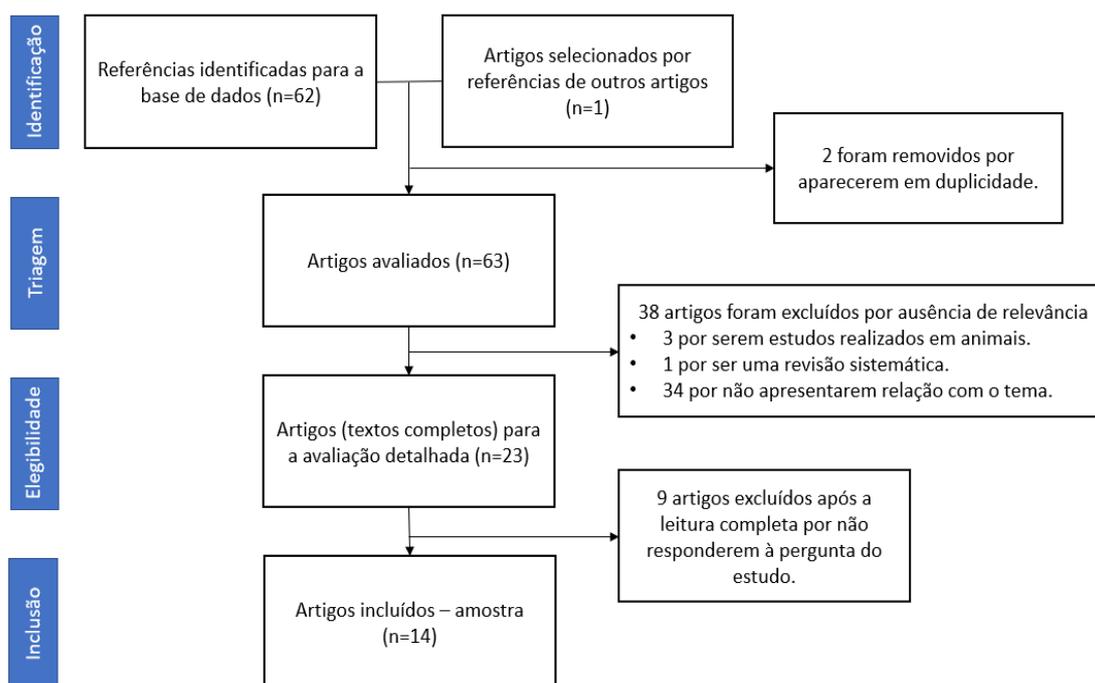


Figura 1: Fluxograma de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão de estudos na revisão sistemática.

Entre os estudos analisados, encontram-se estudos observacionais, relatos de caso e ensaios clínicos, as características gerais de cada estudo encontram-se resumidas na tabela 1.

Tong et al. buscaram medir a efetividade do sequenciamento genético via Exoma no diagnóstico e tratamento de crianças com transtornos relacionados ao atraso no desenvolvimento neurológico e à apneia obstrutiva do sono, dentre essas condições, encontramos pacientes com a Síndrome de Schaaf-Yang em 2 dos 31 pacientes da amostra.

Nunes et al. é um relato de caso brasileiro de uma paciente que teve diagnóstico de doença de Crohn na nona semana de gestação. Entretanto, depois do tratamento farmacológico o filho não apresentou alterações no ecocardiograma e à ultrassonografia na semana 23 apresentou apenas pés tortos bilateralmente, mas sem alterações anatômicas relevantes. A partir da 28ª semana apresentou um quadro de polidrâmnio, mas sem redução dos movimentos fetais. A criança nasceu com 46 semanas com 3kg, Apgar 8/8/10 e via cesárea. Após apresentar hipotonia e atraso no desenvolvimento neurológico, foi submetido ao Exoma, que confirmou o diagnóstico de SYS.

Negishi et al. é um estudo que mostra as similaridades na apresentação clínica na síndrome de Schaaf-Yang e a de Prader-Willi durante a infância. No artigo, dos 105 pacientes examinados e submetidos aos testes genéticos, 6 receberam o diagnóstico de SYS. A grande maioria dos sintomas ocorrem em ambas as síndromes, apenas artrogripose, que foi observado apenas na SYS.

Chen et al. é um relato de dois casos ocorridos na China. O primeiro é de uma criança (2º filho do casal), portadora da SYS (Exoma), que apresentou hipotonia, pés curvados, pescoço curto, orelhas largas, boca grande e mãos pequenas, mas faleceu no 20º dia de vida devido às complicações respiratórias. Já o segundo caso, a paciente nasceu com 3400g e 51cm, apresentou atraso no desenvolvimento neurológico, cianose, hipotonia, problemas respiratórios (necessitou de ventilação mecânica nos 3 primeiros dias de vida) e disfagia (alimentação via tubo gástrico nos primeiros 27 dias). Com 78 dias, ela desenvolveu uma pneumonia por refluxo gastroesofágico, evoluiu com edema cerebral e falência respiratória, falecendo com 98 dias.

Ahn et al. é um estudo coreano que submeteu 460 crianças com hipotonia e atraso no desenvolvimento ao teste via Exoma. Dessa amostra, 4 (0,9%) apresentaram SYS. A maioria apresentou contraturas (100%), dismorfia facial (100%), hipotonia (75%), necessidade de ventilação mecânica (75%), apneia obstrutiva do sono (50%) e espectro autista (50%).

Fountain et al. é um artigo que apresenta 18 novos casos de SYS à comunidade científica. Nesse trabalho, vemos 3 famílias que possuem mais de um portador da SYS, inclusive uma com 3 indivíduos afetados. Dos 14 indivíduos diagnosticados 12 foram via Exoma e 2 pelo sequenciamento de Sanger. Nesse artigo, os sintomas mais comuns apresentados foram: atraso no desenvolvimento, hipotonia, dismorfia facial, dificuldades para alimentação, contraturas, mãos pequenas e apneia obstrutiva do sono.

McCarthy et al. é um estudo que realiza a comparação da parte metabólica, hormonal e esquelética entre portadores de SYS e Prader-Willi. Para isso, foi

realizada uma investigação nos níveis circulantes de glicose, IGF-1, FSH, LH, TSH, T4, grelina (hormônio da fome), testosterona (apenas em homens), ácido úrico e um mapeamento do perfil lipídico desses pacientes após uma noite de sono (>6 horas). A maioria apresentou anormalidades nos valores de IGF-1. 6 apresentaram glicose normal, 2 com valores pré-diabéticos e 1 com diabetes. Todos apresentaram a grelina elevada. Em relação ao perfil lipídico, 2 apresentaram colesterol elevado, 1 apresentou triglicérides elevados, 2 apresentaram LDL alto e 1 o HDL alto. Todos apresentaram FSH normal, 5 apresentaram o LH reduzido e todos os homens apresentaram níveis de testosterona dentro da normalidade. Apenas 2 pacientes apresentaram TSH elevado. Todos apresentaram T4 dentro da normalidade. Apenas um apresentou ácido úrico elevado (testado pois pacientes com PWS normalmente apresentam ácido úrico elevado).

Matuszewska et al. é um relato de caso de dois pacientes pediátricos portadores da SYS nascidos na Polônia. O primeiro caso é de uma menina de 5 anos, nascida a termo com hipotonia, reflexos atenuados, dificuldade para respirar e apneia obstrutiva do sono, sendo necessário a terapia com oxigênio periodicamente. Ela também possuía dificuldade em mamar e deglutir alimentos, teve a necessidade de alimentação via tubo gástrico até os 7 meses. Ao fim do estudo ela se encontrava em bom estado geral, não tem mais necessidade de ventilação mecânica. O caso 2 também é uma menina, que ao nascer, apresentou dificuldades respiratórias, apneia obstrutiva do sono e hipotonia. No momento do fim do estudo ela tinha 9 meses e ainda realizava ventilação mecânica via traqueostomia. Ambos os diagnósticos foram concretizados pelo método Sanger de sequenciamento do DNA.

Xu et al. apresenta um relato de 3 famílias que chegaram ao diagnóstico pré-natal com o Teste Genético Pré-Implantacional em casais que utilizam a fertilização in vitro. O estudo demonstra a importância desse modelo de testagem, por ser uma alternativa que famílias com histórico de Schaaf-Yang podem realizar para evitar a transmissão da condição para outros descendentes, via extração e deleção do DNA com a mutação no embrião antes da implantação na parede uterina da mãe.

Kleinedorst et al. apresenta um caso com enfoque na letalidade proveniente da combinação entre hipotonia, complicações pulmonares, apneia obstrutiva do sono e obesidade na SYS. Esse estudo relata o caso de uma paciente, que na gestação não apresentou complicações, apenas movimentos fetais diminuídos, entretanto, logo após o nascimento foi observado um quadro de artrogripose, hipotonia e problemas para alimentar-se, necessitando de uma sonda gástrica durante a primeira semana de vida. Com 22 meses, ela foi internada decorrente de uma broncopneumonia, no hospital, foi observado uma baixa saturação de oxigênio e um quadro de apneia obstrutiva do sono, o que culminou no seu falecimento, aos 23 meses.

Yanjie et al. é um estudo que documenta o caso de um paciente com 16 anos, portador da SYS que possui como alterações: ganho ponderal acentuado,

dificuldade para andar, genital atrofiada, atraso no neurodesenvolvimento, hipotonia e dificuldades para se alimentar durante a infância.

Schaaf et al. é o primeiro artigo da literatura que traz o registro de pacientes com a mutação truncada do gene *MAGEL2*, que causa uma condição clínica com características da Síndrome de Prader-Willi e do autismo. Nesse trabalho, o autor conta com 4 portadores da síndrome, em que ele enxerga uma maior prevalência dos seguintes sintomas: Hipotonia, problemas em se alimentar na infância, ganho de peso excessivo, atraso no neurodesenvolvimento, espectro autista e hipogonadismo.

Os dois últimos artigos da tabela 1 não possuem maiores informações por não se tratar de estudos com pacientes. Fountain et al é um trabalho que visa estabelecer as diferenças genéticas e da sintomatologia entre a SYS e a síndrome de Prader-Willi, já Schaaf et al é o trabalho em que o médico Christian P Schaaf realiza a catalogação da síndrome para a comunidade científica.

Tabela 1 – Características gerais dos estudos revisados

Referências	País	Ano	Tamanho da amostra	Média da idade	Gênero	Idade do diagnóstico
Tong, W.	China	2018	31 (2)	2.6 anos	18M:13F	NR
Nunes, S.	Brasil	2021	1	4 anos	M	Primeiro mês de vida
Negishi, Y.	Japão	2019	6	9 meses	5M:1F	NR
Chen, X.	China	2020	2	NR	F	Primeiro mês de vida
Ahn, H.	Coréia do Sul	2020	4	2.5 anos	3M:1F	5 meses
Fountain, M.	EUA	2017	18	NR	NR	NR
McCarthy, J.	EUA	2018	9	10.3 anos	4M:5F	NR
Matuszewska, K.	Polônia	2018	2	2.87 anos	F	NR

Xu, N.	China	2023	11	NR	8M:3F	NR
Kleinendorst, L.	Holanda	2018	1	23 meses	F	NR
Yanjie, D.	China	2021	1	16 anos	M	NR
Schaaf, C.	EUA	2013	4	NR	4M	11 anos
Fountain, M.	EUA	2016	NR	NR	NR	NR
Schaaf, C.	EUA	2021	NR	NR	NR	NR

Entre os estudos supracitados, na tabela 2 é possível ver a expressão de sintomas característicos observados em cada um dos casos (excluindo os dois últimos da tabela 1, que não possuem pacientes).

Tabela 2 – Sintomatologias apresentadas em cada estudo.

Referências	Tamanho da amostra	Apneia do sono	Prob. Respiratórios	Fácil ganho de peso	Hipotonia	Baixa estatura	Atraso no desenvolvimento
Tong, W.	2	1	1	0	2	0	2
Nunes, S.	1	0	0	0	1	0	1
Negishi, Y.	6	1	0	3	6	5	6
Chen, X.	2	0	2	0	2	2	2
Ahn, H.	4	2	3	1	3	0	4
Fountain, M.	18	9/13	NR	5/13	13/13	10/16	14/14

McCarthy, J.	9	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Matuszewska, K.	2	2	2	0	2	0	0
Xu, N.	3	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Kleinendorst, L.	1	1	1	1	1	0	1
Yanjie, D.	1	0	0	1	1	1	1
Schaaf, C	4	2	NR	3	NR	2	4

Ao analisar como os dados extraídos dos estudos apresentados na tabela 2, focando nas sintomatologias mais comumente apresentadas, a porcentagem da revalência de cada uma delas é exibida no gráfico 1.

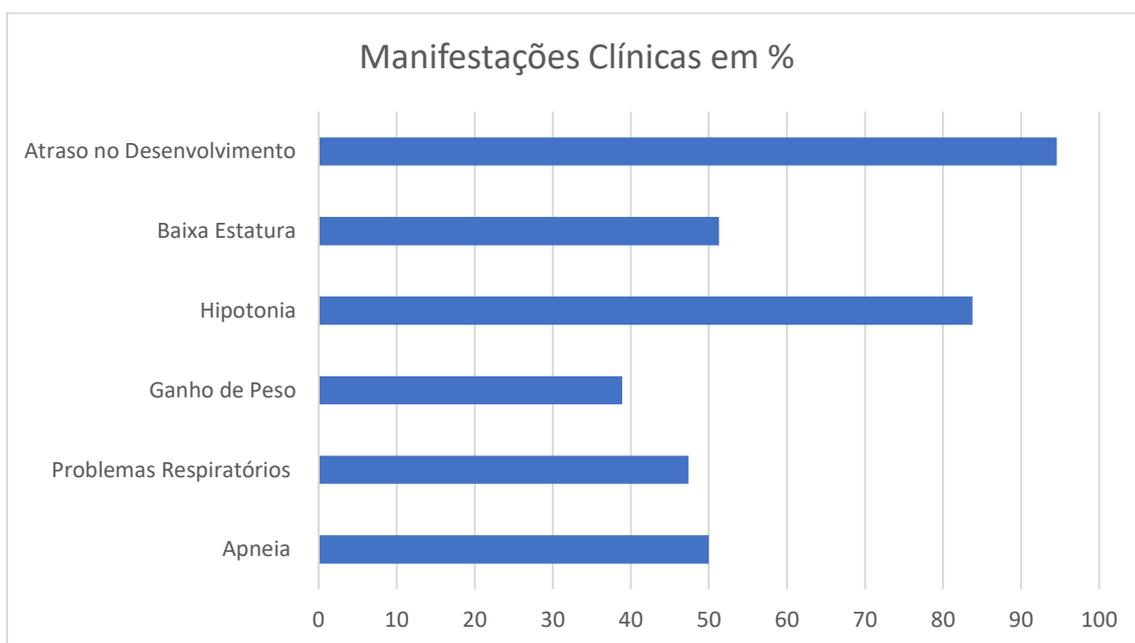


Gráfico 1: Frequência das manifestações clínicas nos pacientes com SYS.

Após essa análise inicial, é realizada outra análise, verificando a porcentagem da prevalência das sintomatologias de forma isolada em cada um dos artigos analisados no estudo, visto nos gráficos abaixo (2, 3, 4, 5, 6 e 7).

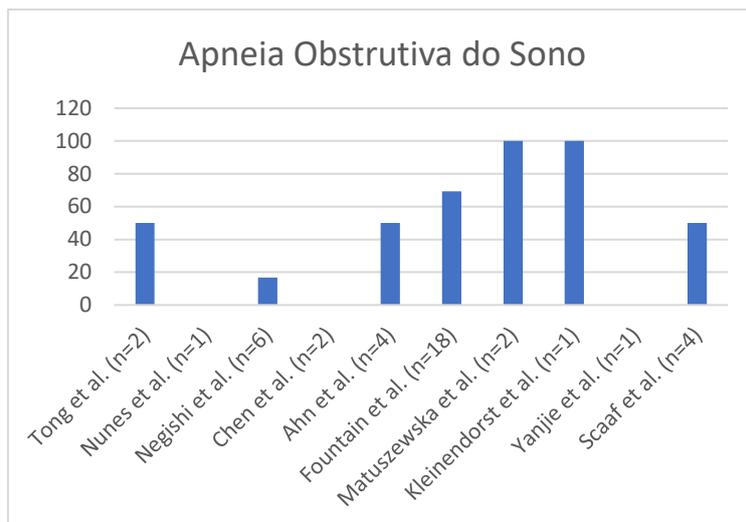


Gráfico 2: Prevalência de apneia obstrutiva do sono por artigo analisado.

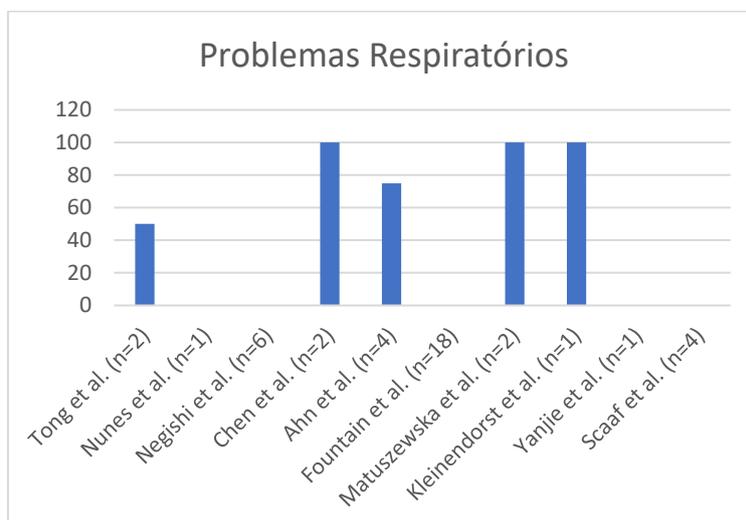


Gráfico 3: Prevalência de problemas respiratórios por artigo analisado.

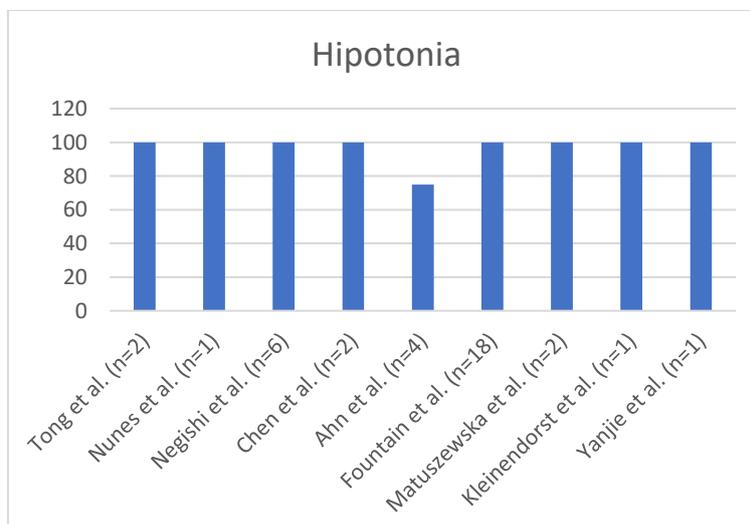


Gráfico 4: Prevalência de hipotonia por artigo analisado.

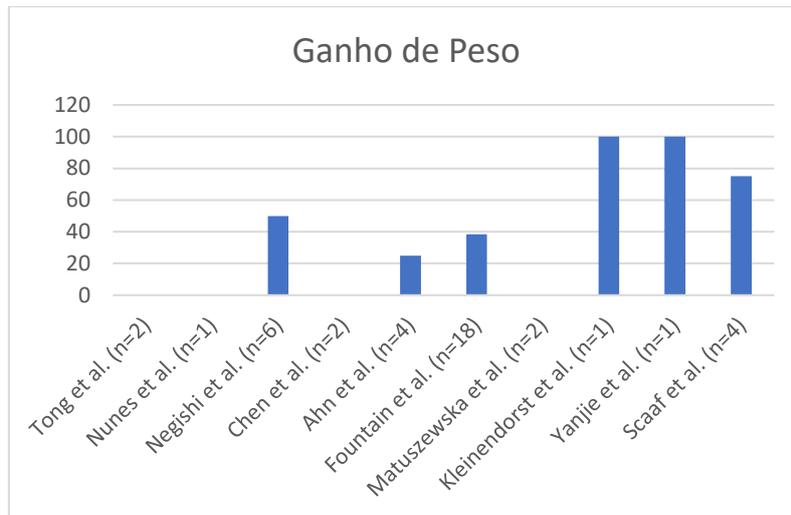


Gráfico 5: Prevalência de ganho de peso por artigo analisado.

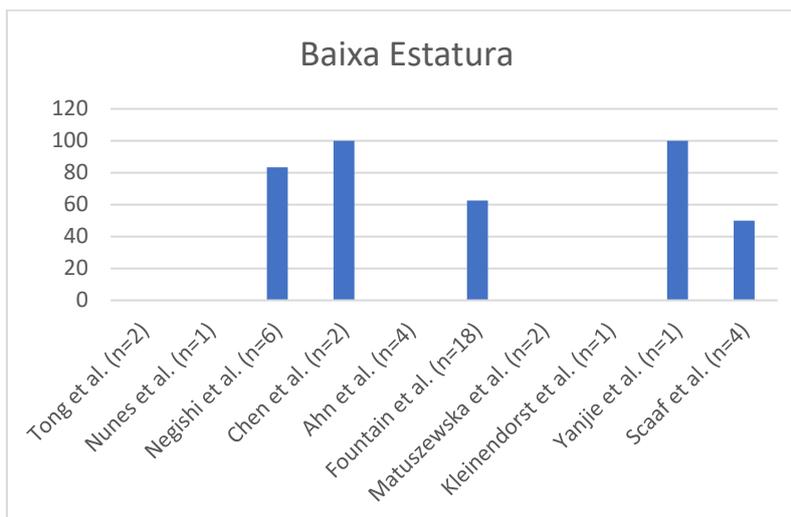


Gráfico 6: Prevalência de baixa estatura por artigo analisado.



Gráfico 7: Prevalência de atraso no desenvolvimento por artigo analisado.

Foi realizada uma análise qualitativa de todos os artigos científicos utilizados para a elaboração dessa revisão sistemática de acordo com o checklist STROBE para análise da qualidade de trabalhos científicos.

Tópicos:	Item	Tong et al.	Nunes et al.	Ahn et al.	Fountain et al	Negeshi et al.	Chen et al.	McCarthy et al.
Título e Resumo	1	●	●	●	●	●	●	●
Introdução								
Contexto/Justificativa	2	●	●	●	●	●	●	●
Objetivos	3	●	●	●	●	●	●	●
Métodos:								
Desenho do estudo	4	●	●	●	●	●	●	●
Contexto (setting)	5	●	●	●	●	●	●	●
Participantes	6	●	●	●	●	●	●	●
Variáveis	7	●	●	●	●	●	●	●
Fontes de dados/Mensuração	8	●	●	●	●	●	●	●
Viés	9	●	○	○	●	●	○	●
Tamanho do estudo	10	●	●	●	●	●	●	●
Variáveis Quantitativas	11	●	●	●	●	●	●	●
Métodos Estatísticos	12	○	●	○	●	●	●	●
Resultados:								
Participantes	13	●	●	●	●	●	●	●
Dados descritivos	14	●	●	●	●	●	●	●
Desfecho	15	●	●	●	●	●	●	●
Resultados principais	16	●	●	●	●	●	●	●
Outras Análises	17	●	●	●	●	●	●	●
Discussão:								
Resultados principais	18	●	●	●	●	●	●	●
Limitações	19	●	○	●	●	○	●	●
Interpretação	20	●	●	●	●	●	●	●
Generalização	21	●	●	●	●	●	●	●
Outras Informações:								
Financiamento	22	●	○	○	●	●	○	●

Tabela 3 – Avaliação da qualidade dos artigos via método STROBE.

6 DISCUSSÃO

Através dessa revisão sistemática, que analisou 13 estudos, totalizando 53 pacientes, com o intuito comparativo entre os diferentes métodos de diagnóstico, para a Síndrome de Schaaf-Yang. Foi observado que o Exoma é o método mais eficaz para diagnosticar a Síndrome de Schaaf-Yang. Isso ocorre porque o Exoma pode detectar uma ampla gama de variantes genéticas, incluindo aquelas que não são conhecidas por causar a síndrome. Isso significa que o Exoma é capaz de diagnosticar a síndrome em casos em que o teste direcionado pode não ser capaz de concretizar o diagnóstico.

No estudo de Schaaf et al. (2021), que catalogou a síndrome de Schaaf-Yang, é destacada a importância de avaliar a conformação genética específica do paciente ao escolher o método diagnóstico. Nesse estudo, o teste direcionado de genes é sugerido como uma alternativa viável para o diagnóstico, exame que consiste em analisar múltiplas mutações específicas em uma amostra simples e pré-selecionada do material genético. No caso da SYS, o exame visa identificar genes específicos conhecidos por estarem associados à síndrome em questão, como o MAGEL2. Isso pode ser particularmente relevante em casos em que a apresentação clínica fornece pistas sobre quais genes podem estar envolvidos.

Já em relação à sensibilidade e especificidade do Exoma, no estudo de Chang et al. (2017) é realizada uma análise direta desses dois pontos, comparando-o diretamente com outros testes genéticos. O estudo chega valores de 72,70% para a sensibilidade e 96,27% para a especificidade do sequenciamento do Exoma completo como método diagnóstico para síndromes genéticas. Ainda é constatado que o Exoma é capaz de diagnosticar cerca de 85% das síndromes genéticas conhecidas pela medicina moderna, enfatizando a confiabilidade desse exame.

Comparando os resultados desse trabalho com o estudo Fountain et al. (2016), observa-se que ambos os estudos demonstram de maneira independente e consistente que a análise abrangente dos éxons, responsáveis pela codificação de proteínas, oferece uma abordagem altamente sensível e específica para a identificação de mutações genéticas associadas à síndrome.

Em resumo, a congruência entre os resultados desse estudo com o estudo de Fountain, de Schaaf e de Chang solidifica o papel do sequenciamento do exoma como a melhor via de diagnóstico para a síndrome em questão. Além disso, a consistência nos resultados entre os estudos fornece uma base confiável para a adoção do sequenciamento do exoma como parte integrante do protocolo de diagnóstico para a SYS. A replicação dos resultados em diferentes contextos e por pesquisadores independentes destaca a confiabilidade e a relevância clínica dessa abordagem.

É importante notar, no entanto, que enquanto o sequenciamento do Exoma emerge como o método de escolha, é sempre prudente manter uma abordagem personalizada em cada caso. Fatores individuais, como a disponibilidade de

recursos, a complexidade da síndrome e a necessidade de resultados rápidos, podem influenciar a decisão final sobre o método de diagnóstico a ser empregado. Uma abordagem personalizada e criteriosa é essencial para garantir um diagnóstico preciso e um plano de cuidados eficaz para os pacientes com SYS.

Em relação a sintomatologia da SYS, que também é abordada nesse estudo, foi possível observar uma maior prevalência das manifestações relacionadas ao atraso no neurodesenvolvimento (94,6%), hipotonia (83,8%), baixa estatura (51,3%), apneia obstrutiva do sono (50%), problemas respiratórios (47,4%) e ganho excessivo de peso (38,9%).

Os dados obtidos através dessa revisão sistemática entram em consonância com o estudo de Schaaf et al. Entretanto, é observado uma pequena variação na porcentagem de expressão desses sintomas clínicos: atraso no neurodesenvolvimento (100%), hipotonia (95%), baixa estatura (60%), apneia obstrutiva do sono (70%), problemas respiratórios (65%) e ganho excessivo de peso (30%). Provavelmente, essa diferença é resultado do número inferior de indivíduos analisados no estudo supracitado.

A congruência dos sintomas identificados nesse estudo com os apresentados na pesquisa de catalogação da SYS (Schaaf et al.) é um achado de significativa relevância. Esta concordância reforça a robustez da caracterização inicial da síndrome, demonstrando que os sintomas originalmente descritos se mantêm consistentes ao longo do tempo e através de diferentes investigações, o que pode fornecer sinais para que se inicie uma investigação genética que diagnostique a SYS.

Como limitações do estudo, por conter artigos com número de pacientes baixo ou relato de caso, ocorre o risco da presença de vieses.

7 CONCLUSÃO

Esta pesquisa teve como objetivo avaliar o método diagnóstico mais apropriado para a síndrome de Schaaf-Yang (SYS), com base em uma análise criteriosa de evidências científicas. Conclui-se que o sequenciamento do Exoma emerge como a abordagem mais eficaz para o diagnóstico da SYS. A presente revisão sistemática fornece evidências do papel preponderante do sequenciamento do Exoma nesta aplicação diagnóstica.

Nesse estudo, também foi possível analisar as sintomatologias mais comuns em pacientes portadores da SYS. Essas foram: atraso no neurodesenvolvimento, hipotonia, baixa estatura, apneia obstrutiva do sono, problemas respiratórios (principalmente logo após o nascimento) e ganho excessivo de peso.

REFERÊNCIAS

- 1- Schaaf CP, Marbach F. Schaaf-Yang Syndrome. 2021 Feb 11 [updated 2021 Nov 4]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 33570896.
- 2- Fountain MD, Schaaf CP. Prader-Willi Syndrome and Schaaf-Yang Syndrome: Neurodevelopmental Diseases Intersecting at the *MAGEL2* Gene. *Diseases*. 2016 Jan 13;4(1):2. doi: 10.3390/diseases4010002. PMID: 28933382; PMCID: PMC5456300.
- 3- Tong W, Wang Y, Lu Y, Ye T, Song C, Xu Y, Li M, Ding J, Duan Y, Zhang L, Gu W, Zhao X, Yang XA, Jin D. Whole-exome Sequencing Helps the Diagnosis and Treatment in Children with Neurodevelopmental Delay Accompanied Unexplained Dyspnea. *Sci Rep*. 2018 Mar 26;8(1):5214. doi: 10.1038/s41598-018-23503-2. PMID: 29581464; PMCID: PMC5980106.
- 4- Nunes S, Xavier M, Lourenço C, Melo M, Godinho C. Schaaf-Yang Syndrome: A Real Challenge for Prenatal Diagnosis. *Cureus*. 2021 Dec 14;13(12):e20414. doi: 10.7759/cureus.20414. PMID: 35047255; PMCID: PMC8757634.
- 5- Negishi Y, Ieda D, Hori I, Nozaki Y, Yamagata T, Komaki H, Tohyama J, Nagasaki K, Tada H, Saitoh S. Schaaf-Yang syndrome shows a Prader-Willi syndrome-like phenotype during infancy. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Dec 2;14(1):277. doi: 10.1186/s13023-019-1249-4. PMID: 31791363; PMCID: PMC6888944.
- 6- Chen X, Ma X, Zou C. Phenotypic spectrum and genetic analysis in the fatal cases of Schaaf-Yang syndrome: Two case reports and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jul 17;99(29):e20574. doi: 10.1097/MD.00000000000020574. PMID: 32702813; PMCID: PMC7373511.
- 7- Ahn H, Seo GH, Oh A, Lee Y, Keum C, Heo SH, Kim T, Choi J, Kim GH, Ko TS, Yum MS, Lee BH, Choi IH. Diagnosis of Schaaf-Yang syndrome in Korean children with developmental delay and hypotonia. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Dec 18;99(51):e23864. doi: 10.1097/MD.00000000000023864. PMID: 33371171; PMCID: PMC7748310.
- 8- Fountain MD, Aten E, Cho MT, Juusola J, Walkiewicz MA, Ray JW, Xia F, Yang Y, Graham BH, Bacino CA, Potocki L, van Haeringen A, Ruivenkamp CA, Mancias P, Northrup H, Kukulich MK, Weiss MM, van Ravenswaaij-Arts CM, Mathijssen IB, Levesque S, Meeks N, Rosenfeld JA, Lemke D, Hamosh A, Lewis SK, Race S, Stewart LL, Hay B, Lewis AM, Guerreiro

- RL, Bras JT, Martins MP, Derksen-Lubsen G, Peeters E, Stumpel C, Stegmann S, Bok LA, Santen GW, Schaaf CP. The phenotypic spectrum of Schaaf-Yang syndrome: 18 new affected individuals from 14 families. *Genet Med*. 2017 Jan;19(1):45-52. doi: 10.1038/gim.2016.53. Epub 2016 May 19. Erratum in: *Genet Med*. 2016 Oct;18(10):1066. PMID: 27195816; PMCID: PMC5116288.
- 9-** McCarthy JM, McCann-Crosby BM, Rech ME, Yin J, Chen CA, Ali MA, Nguyen HN, Miller JL, Schaaf CP. Hormonal, metabolic and skeletal phenotype of Schaaf-Yang syndrome: a comparison to Prader-Willi syndrome. *J Med Genet*. 2018 May;55(5):307-315. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-105024. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29496979.
- 10-** Matuszewska KE, Badura-Stronka M, Śmigiel R, Cabała M, Biernacka A, Kosinska J, Rydzanicz M, Winczewska-Wiktor A, Sasiadek M, Latos-Bieleńska A, Żemojtel T, Płoski R. Phenotype of two Polish patients with Schaaf-Yang syndrome confirmed by identifying mutation in *MAGEL2* gene. *Clin Dysmorphol*. 2018 Apr;27(2):49-52. doi: 10.1097/MCD.0000000000000212. PMID: 29389715.
- 11-** Xu N, Shi W, Cao X, Zhou X, Huang H, Chen S, Xu C. Preimplantation Genetic Testing (PGT) and Prenatal Diagnosis of Schaaf-Yang Syndrome: A Report of Three Families and a Research on Genotype-Phenotype Correlations. *J Clin Med*. 2023 Feb 20;12(4):1688. doi: 10.3390/jcm12041688. PMID: 36836222; PMCID: PMC9962152.
- 12-** Kleinendorst L, Pi Castán G, Caro-Llopis A, Boon EMJ, van Haelst MM. The role of obesity in the fatal outcome of Schaaf-Yang syndrome: Early onset morbid obesity in a patient with a *MAGEL2* mutation. *Am J Med Genet A*. 2018 Nov;176(11):2456-2459. doi: 10.1002/ajmg.a.40486. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30238631.
- 13-** Duan Y, Liu L, Zhang X, Jiang X, Xu J, Guan Q. Phenotypic spectrum and mechanism analysis of Schaff Yang syndrome: A case report on new mutation of *MAGEL2* gene. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jun 18;100(24):e26309. doi: 10.1097/MD.00000000000026309. PMID: 34128869; PMCID: PMC8213290.
- 14-** Chang YS, Huang HD, Yeh KT, Chang JG. Evaluation of whole exome sequencing by targeted gene sequencing and Sanger sequencing. *Clin Chim Acta*. 2017 Aug;471:222-232. doi: 10.1016/j.cca.2017.06.015. Epub 2017 Jun 15. PMID: 28624499.

ANEXOS

Orçamento:

Item	Valor p/ Unidade	Quantidade	Total
Notebook Daten DCM3B-4	R\$ 2800,00	1	R\$ 2800,00
Plano de internet	R\$ 150,00/mês	12	R\$ 1800,00
Energia elétrica	R\$ 80,00/mês	12	R\$ 960,00
Artigos utilizados	R\$ 60	13	R\$ 780,00
Total investido:			R\$ 6340,00

Abstract de um trabalho elaborado com o mesmo banco de dados aprovado no World Sleep Congress:

WS2023: 893

Prevalence of Sleep Apnea in Schaaf-Yang Syndrom: A sistematic review.

R. Mascarenhas¹, R. Kruschewsky²

¹Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Brazil, ²Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil

Topic: Sleep Health

Secondary topic: Sleep Breathing Disorders

Text: Introduction: Schaaf-Yang Syndrome (SYS) is a very rare genetic alteration that affects neuropsychomotor development and has many characteristics in common with Prader-Willi Syndrome. This condition occurs due to truncating point mutations of the paternal allele of MAGEL2. The most common manifestations are sleep apnea, neurodevelopmental delay, endocrine disorders and breathing problems after birth.

Materials and Methods: Searches carried out in MEDLINE/Pubmed data source were performed via a combination of descriptors. The PRISMA protocol was applied for the selection of articles to be analyzed in the review. The terms used for the search were related to the registered name of the syndrome: schaa-f-yang[All Fields], the term "syndrome": ("syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields]) and to the symptoms related to sleep apnea used: ("sleep apnea"[All Fields] OR "sleep apnea"[MeSH Terms]). Some references present in the selected articles were also consulted to search for additional information about the work.

Results: After applying the PRISMA protocol, the study became restricted to 10 articles that answered the systematic review question. The article with the largest sample size (n=13), of 13 patients analyzed, 9 reported having sleep apnea. Combining the result of all articles analyzed, we get a sample size of 36 patients who have the syndrome, of those, 18 reported having sleep apnea. Analyzing the numbers, we have a prevalence of 50% of people with the SYS have sleep apnea characteristic symptoms.

Conclusions: After this analysis, it's become clear the strong relationship between the SYS and Sleep Apnea. However, the difficulty of making this diagnosis is still very high, due to the rarity of the syndrome, the few methods capable of diagnosing it and the similarity with the Prader-Willi Syndrome.

Acknowledgements: Special thanks to Ramon Kruschewsky, my advisor in writing this article and my family, especially my sister, who is diagnosed with the SYS.

1. I confirm that the abstract and that all information is correct: Yes

2. I confirm that the abstract constitutes consent to publication: Yes

3. I confirm that I submit this abstract on behalf of all authors: Yes

I understand that the presenting author MUST register for the congress: Yes