



Regione Lombardia
Sanità

Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare ai sensi del d.m. 18 maggio 2001, n. 279

Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

PRADER-WILLI SINDROME DI

Codice di esenzione RN1310

Definizione

La sindrome di Prader-Willi (PWS) è una patologia multisistemica congenita che colpisce in eguale misura entrambi i sessi, con un'incidenza di circa 1:30.000 nuovi nati ed una prevalenza nella popolazione generale attorno ad 1:50.000. Rappresenta la causa più frequente di obesità genetica e costituisce un esempio paradigmatico di malattia da difetto dell'imprinting. Le sue basi genetiche risiedono infatti essenzialmente nell'assenza di espressione dei geni paterni, normalmente attivi, presenti nella regione critica 11-13 del braccio lungo del cromosoma 15 (15 q11-13). Il meccanismo patogenetico responsabile risiede principalmente nell'alterazione di numerose funzioni a livello ipotalamico.

La PWS si caratterizza per un quadro clinico notevolmente complesso, poiché i segni e sintomi che la contraddistinguono presentano da un lato una diversa evoluzione nel tempo e dall'altro una particolare cronologia nell'epoca di comparsa. Inoltre ciascun sintomo può avere una gravità variabile, a parità di alterazione genetica e ciò non sembra influenzare l'entità delle altre manifestazioni cliniche.

Tenendo conto della sua peculiare modalità di presentazione, si possono riconoscere stadi cronologici distinti della sindrome e cioè la fase fetale e neonatale, quella della prima infanzia, del bambino, dell'adolescente e dell'adulto.

In epoca fetale si osserva una riduzione dei movimenti fetali, secondaria ad una ipotonia muscolare che caratterizzerà il periodo neonatale e la prima infanzia, determinando, tra gli altri, una difficoltà di suzione con iniziale scarso accrescimento e la ritardata acquisizione delle principali tappe dello sviluppo psicomotorio, nonché l'evoluzione delle manifestazioni scoliotiche.

Solitamente tra il secondo e il quarto anno di vita si assiste, accanto al miglioramento dell'ipotonia, alla comparsa di una iperfagia ingravescente, secondaria ad un assente senso di sazietà, che conduce ad un rapido incremento di peso. Quest'ultimo viene favorito inoltre dal basso dispendio energetico dovuto alla riduzione della massa magra. In pochi anni, in assenza di adeguato trattamento, si instaura così un'obesità di grado elevato, particolarmente resistente al trattamento dietetico e farmacologico. Durante l'infanzia le tipiche note dismorfiche (alterazioni della facies ed acromicria) si fanno via via più evidenti e molti pazienti mostrano ipopigmentazione cutanea, capelli biondi e lisci ed occhi azzurri. E' inoltre segnalata con una certa frequenza la presenza di convulsioni febbrili o, più raramente, di vere e proprie manifestazioni epilettiche (prevalentemente di tipo generalizzato).

Nelle età successive si manifestano le complicanze più gravi dell'eccesso ponderale, prevalentemente di natura cardiorespiratoria e metabolica, tra cui le apnee notturne di tipo ostruttivo, aggravate dalla presenza concomitante di apnee centrali, l'ipertensione arteriosa ed il diabete mellito di tipo 2.

Da un punto di vista endocrino è pressoché costante il rilievo di un ridotto pattern di crescita staturale, riconducibile nella maggior parte dei casi ad una disfunzione dell'asse GH/IGF-I, accanto alla presenza di ipogonadismo, tra le cui conseguenze vi è lo sviluppo di osteoporosi precoce. E' stata inoltre dimostrata, con

una frequenza variabile, la presenza di iposurrenalismo centrale.

Nel soggetto adulto la prognosi peggiora ulteriormente a causa dell'accentuazione delle problematiche comportamentali (disturbi ossessivo-compulsivi, atteggiamenti rigidi, insistenti ed irragionevoli; tendenza alla menzogna ed al furto, bruschi mutamenti d'umore, esplosioni d'ira con talora reazioni violente ed atti di autolesionismo), già comparse a partire dall'età scolare, che insieme al deficit cognitivo condizionano negativamente le relazioni sociali e la possibilità di condurre una vita indipendente.

Popolazione a cui rivolgersi (criteri d'ingresso)

Fascia di età 0-2 anni:

- ipotonia muscolare e suzione ipovalida
- ipogonadismo (in particolare criptorchidismo)

Fascia di età 2-6 anni:

- ipotonia muscolare con anamnesi positiva per suzione ipovalida
- ritardo neuropsicomotorio e/o turbe del comportamento
- ipogonadismo (in particolare criptorchidismo)

Fascia di età 6-12 anni:

- anamnesi positiva per ipotonia muscolare e suzione ipovalida (l'ipotonia spesso persiste)
- ritardo neuropsicomotorio globale
- iperfagia con obesità centrale se non adeguatamente controllata
- ipogonadismo (in particolare criptorchidismo)

Fascia di età 13 anni-età adulta

- ritardo mentale lieve-moderato
- iperfagia con obesità centrale se non adeguatamente controllata
- turbe del comportamento
- ipogonadismo
- bassa statura per il background genetico

Criteri diagnostici

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

ELEMENTI CLINICI

Non applicabile

DATI LABORATORISTICI

Non applicabile

ELEMENTI STRUMENTALI

Non applicabile

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

La diagnosi di certezza è esclusivamente genetica: nei casi in cui si sospetta la presenza della sindrome di Prader-Willi si applica il codice R99 per l'esecuzione dei seguenti esami:

- test di metilazione;
- solo nel caso in cui il test di metilazione risulti negativo ma vi sia un forte sospetto clinico, in accordo con i criteri suddetti: cariotipo standard.

Una volta confermata la diagnosi si prevede l'esecuzione di ulteriori indagini di citogenetica e biologia molecolare atti ad identificare l'esatta alterazione genetica (delezione del cromosoma 15, disomia uniparentale materna (UPD) per il cromosoma 15, alterazione del centro dell'imprinting) ed a valutare il rischio di ricorrenza all'interno della famiglia. Si ricorda a tal proposito che l'esecuzione dei test genetici deve essere mediata da un colloquio pre-test.

Flow-chart diagnostica presentata in Appendice I.

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare di origine genetica consulta il documento: **"L'attività di genetica medica e la diagnosi di malattia rara"**.

ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

Non applicabile

CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO DA NON CERTIFICARE

Non applicabile

Criteria terapeutici

*Per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici, consultare le specifiche disposizioni regionali in materia: **clicca qui**.*

TERAPIE MEDICHE

Ormone della crescita (GH)

- ETA' PEDIATRICA

Indicazioni alla terapia: tutti i pazienti in assenza di controindicazioni respiratorie e/o metaboliche.

Inizio della terapia: al momento della diagnosi e possibilmente entro l'anno di vita.

Dosaggio da utilizzare: 0,01-0,03 mg/kg/die, modulato sui livelli di IGF-I, che non devono superare le + 2 DS (deviazioni standard),

Benefici di salute attesi:

- incremento staturale
- miglioramento della composizione corporea
- miglioramento della funzione respiratoria
- miglioramento della forza e delle performances muscolari
- miglioramento degli aspetti psicologici
- miglioramento degli aspetti psicomotori

Controindicazioni:

- iperlipidemia a digiuno o ridotta tolleranza glucidica
- disturbi respiratori: in caso di riscontro di apnee ostruttive con desaturazioni patologiche associate ad ipertrofia delle adenoidi/tonsille la terapia con GH verrà iniziata solo dopo risoluzione del quadro ostruttivo

(terapia medica/intervento chirurgico ORL) e normalizzazione della polisonnografia. In caso di presenza di apnee centrali l'inizio della terapia con GH è indicata.

MONITORAGGIO DURANTE LA TERAPIA:

1. Esami pre-GH

Esami ematochimici:

- Funzionalità tiroidea: TSH, FT4
- Metabolismo glucidico: emoglobina glicosilata, glicemia ed insulinemia pre- e post-colazione o test da carico orale di glucosio
- IGF1
- Esami biochimici generali: emocromo, AST, ALT, creatinina, esame urine, elettroliti, colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi

Visite specialistiche ed esami strumentali:

- Visita ortopedica
- Visita otorinolaringoiatrica (ORL) con fibroscopio e polisonnografia
- Visita cardiologica ed ecocardiogramma
- Ecografia addome completo
- Risonanza magnetica nucleare (RMN) encefalo: da valutare da caso a caso; da programmare solo se in anamnesi gravi problemi neonatali e/o clinica compatibile con alterazioni encefaliche

2. Esami durante la terapia con GH

Dopo i primi 3 mesi dall'inizio della terapia

Esami ematochimici:

- IGF1, funzionalità tiroidea, metabolismo glucidico (emoglobina glicata, glicemia ed insulina basali e post carico orale)
- Esami biochimici generali: emocromo, AST, ALT, creatinina, esame urine, sodio, potassio, calcio, colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi

Visita ORL con fibroscopia

Ogni 3 mesi: follow-up clinico

Ogni 6-12 mesi

Esami ematochimici:

- IGF1, funzionalità tiroidea, metabolismo glucidico (emoglobina glicata, glicemia ed insulina basali e post carico orale)
- Esami biochimici generali: emocromo, AST, ALT, creatinina, esame urine, sodio, potassio, calcio, colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi

Visita ORL con fibroscopia

Ogni anno

Visite specialistiche ed esami strumentali:

- Ecografia addome completo
- Visita ortopedica
- Rx mano-polso sinistro per età ossea

Nota bene 1: l'esame polisunnografico deve esser effettuato dopo 6 settimane, 6 mesi, 12 mesi dall'inizio

della terapia.

Nota bene 2: tali controlli dopo due anni dall'inizio della terapia possono esser dilazionati.

Fine terapia: saldatura delle cartilagini di accrescimento e velocità di crescita 2 cm/anno.

- ETA' DELLA TRANSIZIONE ED ETA' ADULTA

Indicazioni alla terapia: tutti i pazienti in assenza di controindicazioni.

Inizio della terapia: al momento della diagnosi oppure, se già trattato in età pediatrica, dopo 1-2 mesi di wash out.

Dosaggio da utilizzare: 0,2 mg/die, modulato sui livelli di IGF-I, che non devono superare le + 2 DS.

Benefici di salute attesi:

- a. miglioramento della composizione corporea
- b. miglioramento della funzione respiratoria
- c. miglioramento della forza e delle performances muscolari
- d. miglioramento degli aspetti psicologici e della qualità di vita

Controindicazioni:

- a. diabete mellito scompensato
- b. apnee ostruttive: non controindicano, a differenza dell'età pediatrica, la terapia con l'ormone di crescita. La presenza di una sindrome delle apnee ostruttive costituisce infatti indicazione a ventilazione assistita, che di per sé è in grado di compensare il deficit respiratorio anche durante trattamento. In quest'ultimo caso è tuttavia diversa la tempistica del monitoraggio della funzione respiratoria, come riportato nell'apposito paragrafo.
- c. neoplasie in fase attiva
- d. cardiopatia grave: cardiomiopatia ipertrofica, miocardite o endocardite in fase attiva.

ESAMI PRE-TERAPIA E MONITORAGGIO DURANTE LA TERAPIA:

1. Esami pre-terapia con GH

Esami ematochimici:

- Funzionalità tiroidea: TSH, FT4
- Metabolismo glucidico: emoglobina glicata, test da carico orale di glucosio con dosaggio di glicemia ed insulinemia
- IGF1
- Esami biochimici generali: emocromo, ferritina, VES, proteina C reattiva, quadro lipidico, elettroliti sierici, funzionalità epatica e renale

Visite specialistiche ed esami strumentali:

- Visita pneumologica ed eventuale spirometria (se il paziente è collaborante)
- Polisonnografia
- Visita cardiologica, elettrocardiogramma (ECG) ed ecocardiogramma

2. Esami durante la terapia con GH

Entro 3 mesi: saturimetria notturna

Ogni 6 mesi:

- Esami ematochimici: IGF1, funzionalità tiroidea, glicemia, insulinemia, emoglobina glicata, esami biochimici generali (vedi sopra)

Ogni anno:

- Test da carico orale di glucosio con dosaggio di glicemia ed insulinemia
- Visita pneumologica e saturimetria notturna
- Visita cardiologica ed ECG

Ogni 2 anni:

- Spirometria (se il paziente è collaborante)
- Ecocardiogramma

Nota bene: può rendersi necessaria la ripetizione nel tempo della polisonnografia, in funzione dell'evoluzione del quadro clinico e dei risultati della saturimetria notturna.

Fine terapia: insorgenza di diabete mellito scompensato, neoplasie, gravi disturbi cardiorespiratori (si veda controindicazioni).

Terapia dell'ipotiroidismo

La prevalenza di ipotiroidismo nei soggetti con PWS è di circa il 2% ed i principi di terapia sostitutiva con l-tiroxina sono quelli validi per la popolazione generale. In una minoranza di casi si riscontra una riduzione degli ormoni tiroidei liberi con livelli normali o ridotti di TSH (da ricondurre alla disfunzione ipotalamica); in tal caso si impone la necessità di monitorare la congruità della posologia della l-tiroxina sia mediante dosaggio della fT4 che del TSH. E' inoltre utile conoscere i livelli della fT3, così da evitare condizioni di sovradosaggio.

Terapia del criptorchidismo

Nei soggetti con PWS il criptorchidismo dovrebbe essere trattato come nella popolazione generale. La diagnosi non deve quindi essere posta prima dei 6 mesi di vita per la possibile discesa spontanea dei testicoli in questa fascia di età. In questo periodo il pediatra deve solo verificare la sede della ritenzione (addominale, inguinale, prescrotale) e le eventuali modifiche del quadro clinico.

Il trattamento medico e/o chirurgico andrà effettuato dopo i primi 6 mesi di vita ed entro il 1°- 2° anno, compatibilmente con le condizioni generali del bambino ed altre esigenze di salute, o al momento della prima osservazione nelle età successive. La scelta del trattamento da effettuare, se medico o chirurgico, potrà avvenire sulla base della posizione delle gonadi: quelle ritenute in posizione alta (addominale, alta inguinale) hanno meno probabilità di discendere nello scroto con la terapia medica (Pyorala S et al., J Clin Endocrinol Metab. 80(9):2795-9, 1995) e quindi sarà più opportuno procedere ad orchidopessi.

Il trattamento medico andrà effettuato con gonadotropina corionica (HCG), mentre è sconsigliato l'utilizzo della gonadorelina. Poichè l'HCG è un ormone estrattivo ed esiste un potenziale rischio di contaminazione con fattori biologici, in caso di prescrizione è necessario ottenere un consenso informato da parte dei genitori. A questo riguardo è da segnalare che esiste un HCG ricombinante, il cui uso è da considerare seguendo le indicazioni previste per i farmaci off-label, non essendo attualmente autorizzato per il trattamento del criptorchidismo.

Lo schema di terapia è il seguente:

- Bambini 2 anni: 500 UI/settimana per 6 settimane im o sc
- Bambini 2-6 anni: 1000 UI/settimana per 6 settimane im o sc

Durante il trattamento si effettuerà il dosaggio dell'HCG e del testosterone, per convenzione 48 ore dopo la somministrazione della 3a o 4a fiala di HCG. Un'elevazione del testosterone potrà rappresentare un criterio predittivo della risposta gonadica all'HCG utilizzato successivamente per l'induzione della pubertà.

Il trattamento con HCG, oltre a indurre una possibile discesa delle gonadi, ha lo scopo di provocare un aumento di volume delle borse scrotali (di solito piccole ed ipoplasiche nel PWS), creando quindi uno spazio maggiore anche per le gonadi che venissero poi posizionate chirurgicamente nello scroto.

In caso di successo della terapia ormonale con HCG è necessario un follow-up a cadenza semestrale per il rischio di successiva risalita delle gonadi. In quest'ultima evenienza si procederà all'intervento chirurgico, senza ripetere un secondo ciclo di terapia, come viene suggerito in bambini criptorchidi non PWS, al fine di guadagnare tempo. Invece in caso di insuccesso del trattamento con HCG si procederà all'intervento chirurgico. L'orchidopessi dovrà essere effettuata il più precocemente possibile perché l'obesità ingravescente e l'accentuazione dell'ipogonadismo nel PWS possono rendere molto ardue le manovre chirurgiche e richiedere più interventi.

Farmaci da impiegare per l'induzione della pubertà e terapia dell'ipogonadismo nel maschio con PWS

Lo scopo principale della terapia è quello di potenziare molti dei benefici di salute attesi con la terapia con GH (vedi sezione GH). In particolare permettere un'adeguata mineralizzazione ossea e l'acquisizione di una normale massa muscolare, con relativo aumento della massa magra e riduzione della massa grassa. Si vuole inoltre indurre un aumento di volume delle borse scrotali, per creare maggiore spazio per le gonadi (specie nei criptorchidi sottoposti ad orchidopessi) e provocare una normale virilizzazione, pur evitando la comparsa o l'accentuazione di aggressività e di eccessive (ancorché incontrollabili) pulsioni sessuali. La terapia per l'assenza di sviluppo puberale dovrebbe iniziare all'età cronologica, e possibilmente anche ossea, di 13 anni, previa diagnosi di ipogonadismo. Le possibilità terapeutiche consistono in:

- gonadotropine ad azione LH ed FSH simile: si tratta principalmente dell'HCG estrattivo o in alternativa dell'HCG ricombinante, di cui però non vi è esperienza clinica documentata. La scelta di questo farmaco è motivata dal fatto che il ritardo puberale nel paziente PWS è più frequentemente di origine ipotalamo-ipofisaria; inoltre anche nei casi in cui coesista un danno gonadico, questo è a carico della parte tubulare e delle cellule di Sertoli, mentre non sono state dimostrate alterazioni delle cellule di Leydig (che quindi possono rispondere alla stimolazione dell'HCG). La terapia con HCG provoca un lento e graduale aumento del testosterone, ed è quindi da preferirsi alla terapia con testosterone depot. La posologia prevede di iniziare con un dosaggio di 500 UI x 2/sett. per via i.m. Dopo 6-12 mesi passare a 1000 UI x 2/sett. i.m., da aumentare eventualmente dopo 6-12 mesi fino ad un max di 1500 UI x 2/sett. I valori ematici del testosterone dovrebbero salire dai valori prepuberi fino a valori di testosterone che comunque non dovranno superare i limiti inferiori del range di normalità per l'età adulta. Il raggiungimento di tali valori andrà ottenuto lentamente nei primi 2 anni di trattamento. Il monitoraggio della terapia prevede un controllo clinico ed ormonale trimestrale nel primo anno e poi a cadenza semestrale: occorrerà valutare gli stadi puberali ed il volume testicolare e procedere a prelievo per dosaggio di HCG e di testosterone. Quest'ultimo andrà effettuato 48 ore dopo un'iniezione di HCG (momento in cui si ha il picco massimo di testosterone). La terapia con gonadotropine ad azione FSH-simile (HMG o FSH ricombinante), invece, non è strettamente necessaria nel paziente PWS, poiché questo trattamento viene prescritto principalmente per l'induzione della spermatogenesi.

- prodotti a base di testosterone sia per uso topico che per via generale. Questa terapia andrà prescritta in prima istanza quando è presente danno gonadico interessante anche la parte leydigiana del testicolo, con valori di LH elevati o mancata risalita del testosterone durante somministrazione di HCG, oppure quando la terapia con HCG non è più accettata dal paziente per l'elevata frequenza di iniezioni, come di solito avviene dopo alcuni anni di trattamento. Le varie modalità di trattamento comprendono:

- testosterone enantato: iniziare con 25 mg/mese i.m. per 6 mesi e successivamente (se ben tollerato e se non ha arrecato effetti collaterali) passare a 25 mg x 2 volte al mese (cioè ogni 15 giorni) per un anno. In seguito aumentare la dose a 50 mg x 2/mese fino ad un max di 100 mg/mese, se ben tollerato e privo di effetti negativi. Il monitoraggio della terapia andrà fatto mediante dosaggio del testosterone e della proteina

legante (SHBG) il giorno prima della successiva iniezione di testosterone, da effettuarsi ogni 6 mesi. Saranno considerati appropriati valori ematici di testosterone superiori al range prepubere ma al di sotto del range di normalità dell'adulto.

- cerotti transdermici: da utilizzare in età adulta e dopo i primi 3-4 anni di terapia, cioè una volta ottenuta la maturazione sessuale completa, dato che non sono divisibili ed il dosaggio sarebbe troppo alto per l'età adolescenziale.
- testosterone gel: il suo uso è sconsigliato perché questi prodotti richiedono una grande compliance da parte del paziente.
- testosterone undecanoato (long-acting trimestrale): non abbiamo ancora esperienza sufficiente per raccomandarne l'impiego nella PWS.

Farmaci da impiegare per l'induzione della pubertà e terapia dell'ipogonadismo nella femmina con PWS

Anche in questo caso lo scopo principale della terapia è quello di potenziare molti dei benefici di salute attesi con la terapia con GH (vedi sezione GH). In particolare permettere un'adeguata mineralizzazione ossea e un miglioramento degli aspetti psicologici e della qualità di vita. Il trattamento dovrebbe essere intrapreso se vi è assenza di sviluppo puberale, in corrispondenza di un'età cronologica, e possibilmente anche ossea, di 12-13 anni, previa diagnosi di ipogonadismo. Le modalità di induzione della pubertà e la terapia di mantenimento prevedono:

Induzione dello sviluppo puberale

Estrogeni per os o per via transdermica:

- Etinilestradiolo (0,01mg) : da 1/4 di cp a 1 cp/die per 6 mesi continuativamente
- 17beta-estradiolo 25 mcg: da 1/4 a 1/2 cerotto a 1 cerotto da cambiare ogni 3 giorni e 1/2 per 6 mesi.

Terapia di mantenimento

Estrogeni per os o per via transdermica:

- Etinilestradiolo (0,01mg) : da 1 cp a 2 cp/die per 21 giorni
- 17beta-estradiolo: 1 cerotto da 25 mcg o 50 mcg da cambiare ogni 3 giorni e 1/2 per 21 giorni (ad esempio lunedì mattina e giovedì sera).

Progestinici per os:

- Medrossiprogesterone acetato (10 mg): da 1/2 a 1 cp/die per 12 giorni al mese, dal 10° al 21° giorno di terapia estrogenica

Si effettuano cicli di 21 giorni di terapia con sospensione totale per una settimana durante la quale comparirà il flusso ematico.

Accertamenti diagnostici pre-trattamento comprendono:

- dosaggio delle gonadotropine FSH ed LH, sia basali che dopo stimolo con GnRH e dell'estradiolo
- ecografia pelvica
- esami ematochimici di routine (comunque già previsti per la terapia con GH)
- ricerca di eventuale stato trombofilico: Proteina C, Proteina S, APC resistenza, Omocisteina, Fattore V di Leiden, Fattore II Protrombinico, MTHFR, Fattore VIII, LAC.

Monitoraggio durante trattamento:

- ogni 6 mesi: esami ematochimici di routine, dosaggio Proteina C e Proteina S, Omocisteina, Antitrombina III, tempo di protrombina (PT), tempo di tromboplastina parziale (PTT) e Fibrinogeno;

- ogni 12 mesi: dosaggio dell'estradiolo (se la terapia di scelta è quella per via transdermica) ed esecuzione di ecografia pelvica.

Terapia dell'iposurrenalismo

Dall'evidenza clinica di morti improvvise nei bambini più piccoli in corso di infezioni (gastroenteriti acute, flogosi respiratorie) e dal riscontro in alcuni pazienti di ghiandole surrenaliche ipoplasiche, si è ipotizzato un aumentato rischio nella PWS di insufficienza surrenalica centrale in corso di malattie infettive acute. Anche se tale ipotesi è stata finora dimostrata in letteratura solo su piccole casistiche, viene oggi raccomandato un approccio terapeutico interventista soprattutto nei bambini più piccoli e più a rischio. La cura dei pazienti PWS non è differente da quella proposta per i soggetti non PWS, sia per quanto attiene al trattamento da instaurare in via preventiva quando l'evento infiammatorio rischia di determinare l'insufficienza surrenalica, sia per ciò che riguarda la terapia della fase acuta vera e propria dell'iposurrenalismo.

Terapia dell'epilessia

Si rimanda ai protocolli comunemente in uso nella popolazione generale.

Terapia psicofarmacologica

- Età pediatrica: il trattamento farmacologico dei disturbi psicopatologici della PWS in età pediatrica deve essere impostato seguendo i criteri comunemente usati nella prescrizione farmacologica per i disturbi psicopatologici in età evolutiva. In particolare il trattamento delle problematiche comportamentali, dei disturbi dell'umore, del disturbo ossessivo-compulsivo e dei franchi quadri psicotici non può limitarsi ad una semplice prescrizione farmacologica, a maggior ragione in età evolutiva, dove il farmaco deve essere somministrato solo in casi di effettivo bisogno e necessariamente inserirsi all'interno di una presa in carico globale del bambino e della sua famiglia che preveda una serie di interventi specialistici integrati e che consideri la possibilità di agire anche sull'ambiente oltre che sull'individuo affetto.

E' necessario in ogni caso fare alcune premesse generali in caso di pazienti con PWS:

- per molti pazienti è sufficiente un dosaggio ridotto del farmaco (da metà ad un quarto della dose solitamente usata), mentre è possibile che a dosaggio pieno compaiano con più facilità effetti collaterali (tale aspetto può essere in parte spiegato dal ridotto metabolismo da parte di alcuni componenti del citocromo 450, anomalia presente in circa 1/3 dei soggetti PWS).

- i soggetti con UPD hanno una più alta incidenza di patologia psichiatrica, un maggior numero di episodi e una possibile minor risposta positiva al farmaco con una maggior incidenza di effetti collaterali.

- nella scelta del trattamento farmacologico può essere utile considerare che i disturbi ossessivo-compulsivi e l'autoaggressività sono più severi nei pazienti con delezione rispetto a quelli con UPD.

Molti psicofarmaci hanno come effetto collaterale l'aumento di peso, che deve invece essere accuratamente evitato nei pazienti PWS.

Per tale motivo, tra i farmaci in uso per il disturbo ossessivo-compulsivo e i sintomi depressivi, inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), la fluoxetina è quella che presenta minor rischio di causare aumento di peso (sebbene sia presente in letteratura una segnalazione di psicosi associata all'assunzione di fluoxetina in un soggetto PWS) mentre tra gli antipsicotici atipici è il risperidone il più usato. Per quanto riguarda il risperidone esso è indicato per il trattamento sintomatico a breve termine (fino a 6 settimane) dell'aggressività persistente nel disturbo della condotta in bambini dall'età di 5 anni e adolescenti con funzionamento intellettuale al di sotto della media o con ritardo mentale, diagnosticati in accordo ai criteri del DSM-IV, nei quali la gravità dei comportamenti aggressivi o di altri comportamenti dirompenti richieda un trattamento farmacologico. La scheda tecnica del farmaco indica esplicitamente che il trattamento

farmacologico deve essere parte integrante di un programma terapeutico più completo, che comprenda un intervento psicosociale ed educativo e raccomanda la prescrizione di risperidone da parte di specialisti in neurologia infantile ed in psichiatria infantile e adolescenziale, o da parte di medici esperti nel trattamento del disturbo della condotta in bambini e adolescenti.

Un farmaco antipsicotico che non causa aumento di peso è l'aripirazolo, ma è utilizzabile in Italia solo a partire dai 15 anni e ha come unica indicazione mutabile (con piano terapeutico) la diagnosi di schizofrenia. Per quanto riguarda la fluoxetina bisogna ricordare che in Italia è prescrivibile in età pediatrica solo sopra agli 8 anni, la sertalina a partire dai 6 anni. E' da ricordare che l'assunzione di SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina) può portare al rilascio di gonadotropine, condizione ormonale che favorisce lo stato di gravidanza.

Da considerare la segnalazione che in pazienti trattati con stabilizzatori del tono dell'umore (carbamazepina, valproato di sodio) è più facile osservare ricorrenza di episodi psicotici acuti rispetto a quelli trattati con antipsicotici o antidepressivi.

Recentemente è stato segnalato un effetto positivo sui sintomi di autoaggressività (skin picking) nei soggetti PWS del topiramato, antiepilettico che può contribuire anche alla riduzione, a volte significativa, del peso corporeo.

Si espongono nella tabella seguente le posologie dei farmaci per i quali è segnalata una efficacia terapeutica. Le dosi vanno definite con gradualità e personalizzate al singolo paziente, considerando la probabilità che in alcuni casi i preparati possano essere metabolizzati in forma ridotta.

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Risperidone	0,5-2 mg 1-2 volte/die	Psicosi	/
Aripirazolo	15-30 mg 1 volta/die	Psicosi	/
Topiramato	25-75 mg 2 volte/die	Autoaggressività Iperfagia	/
Valproato di Sodio	10-30 mg/Kg 1-2 volte/die	Instabilità del tono dell'umore	/
Carbamazepina	10-25 mg/Kg 2 volte/die		
Fluoxetina	20-30 mg 1 volta/die	Disturbo ossessivo	/
Sertralina	50 mg 1 volta/die	compulsivo	

- Età della transizione ed età adulta

L'uso di farmaci psicotropi e neurolettici ha da un lato lo scopo di supportare le strategie di contenimento dei disturbi del comportamento, e dall'altro quello di prevenire le reazioni violente e di trattare le psicosi eventualmente associate. Da un punto di vista generale vale il principio per cui a parità di espressione sintomatologica le molecole comunemente utilizzate hanno una efficacia estremamente variabile da individuo a individuo, indipendentemente dal tipo di alterazione genetica. In tutti i casi occorre iniziare il trattamento con basse dosi, a causa di una possibile iperresponsività o di effetti paradossi indotti dalle posologie comunemente impiegate, per poi aumentare gradualmente le quantità a seconda degli effetti clinici ottenuti. I farmaci più comunemente impiegati sono le benzodiazepine (alprazolam, bromazepam, diazepam), gli antipsicotici classici (aloperidolo, perfenazina, promazina) e quelli atipici (risperidone), gli stabilizzatori dell'umore (sodio valproato, lamotrigina) e gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (fluoxetina). Nella scelta della terapia si cerca di privilegiare quelle molecole sprovviste di azione oressigena, o comunque con minore capacità di indurre un aumento dell'appetito, quali il risperidone e la fluoxetina. Per quanto riguarda l'autoaggressività, è stata descritta la possibile azione positiva del topiramato sul fenomeno dello "skin picking".

E' in ogni caso da tenere in considerazione la possibilità di risposte prolungate ed esagerate, come pure di effetti paradossi.

Terapia del diabete mellito, delle alterazioni del metabolismo lipidico e dell'iperuricemia

Si rimanda ai protocolli comunemente in uso.

Terapia dell'ipertensione arteriosa

Si rimanda ai protocolli comunemente in uso, tenendo in considerazione la possibilità di reazioni insolite ai farmaci.

Terapia dell'osteoporosi

Si rimanda ai protocolli comunemente in uso; per l'uso dei bifosfonati occorre tuttavia sottolineare la necessità di adeguata igiene orale, allo scopo di prevenire l'osteonecrosi della mandibola, situazione che può rimanere più facilmente misconosciuta nella PWS, a causa della ridotta sensibilità al dolore.

Presidi medici non farmacologici

- Terapia dietetico-nutrizionale: come sottolineato precedentemente la caratteristica principale dei neonati/lattanti con PWS è la marcata ipotonia che, in associazione alla difficoltà di suzione, determinano uno scarso accrescimento. Pertanto, ai fini di ottenere una buona crescita, è fondamentale fornire un adeguato introito calorico giornaliero, assicurandone almeno il 70%, di quello di un lattante non-PWS di uguale peso ed età. Solo in un secondo tempo, quando si noterà il progressivo aumento di peso, l'introito calorico andrà regolato sulla base dell'incremento.

Nel neonato è spesso necessario ricorrere a tecniche di alimentazione artificiale (ad esempio gavage/sondino naso gastrico), che possono essere protratte per tempi variabili a seconda dell'andamento clinico del paziente. Si consiglia inoltre di effettuare un allattamento a richiesta mediante biberon con tettarelle speciali, con foro più largo, al fine di facilitare la suzione. È importante ricordare come, compatibilmente con le capacità di alimentarsi del bambino, sia opportuno effettuare un regolare svezzamento, avendo cura di "non far conoscere" al piccolo molti sapori (evitare l'utilizzo di biscotti, proporre cibi non zuccherini né particolarmente salati).

Nel primo anno di vita è fondamentale raccomandare un regolare monitoraggio del peso dal pediatra curante (almeno mensile), per valutare che vi sia un'adeguata crescita. In caso di blocco della crescita ponderale è necessario valutare attentamente l'introito calorico giornaliero e, se apparentemente adeguato, escludere le più comuni cause organiche di scarso accrescimento nei lattanti.

Quando si assiste alla comparsa della ingravescente iperfagia, generalmente tra i 18 mesi ed i 3 anni, è necessario contrastare fin da subito l'eccessivo incremento ponderale. Ciò è reso possibile da un apporto calorico di 10-14 Kcal/cm per mantenere stabile il peso corporeo e di circa 7-8 Kcal/cm per ottenere una sua riduzione. Stando a queste stime, per un bambino in età scolare sarà sufficiente un'alimentazione che fornisca circa 600-800 kcal/die.

Per quanto riguarda le età successive, sia gli adolescenti che gli adulti non dovrebbero introdurre più di 1000-1200 kcal/die per mantenere stabile l'assetto ponderale e si ritiene che non occorrono più di 800-1000 Kcal/die per riuscire a perdere peso. La restrizione dietetica ottimale prevede una riduzione calorica di tipo "bilanciato", che mantenga cioè la fisiologica ripartizione tra carboidrati, proteine e grassi (rispettivamente 60%, 15% e 25%). E' inoltre da preferire il consumo di carboidrati complessi a lento assorbimento, a basso indice glicemico, piuttosto che l'utilizzo di zuccheri semplici. L'utilizzo nei PWS di diete ad elevato contenuto proteico, mirate a preservare la massa magra, non sembra viceversa fornire migliori risultati rispetto a quelle standard. In ogni caso, se la dieta è bene applicata è consigliabile procedere ad una supplementazione con vitamine ed oligoelementi.

- Scoliosi: la percentuale di deformità del rachide è molto aumentata (> 50%) rispetto al resto della popolazione (2-3%); la curva destro-convessa dorsale associata ad una sinistro-convessa lombare è il tipo di curva maggiormente rappresentato, similmente ai soggetti normali. L'evoluitività della scoliosi nei pazienti PWS (definita come un aumento dei valori della curva scoliotica maggiore o uguale a 5°, in due controlli radiografici consecutivi) è aumentata (> 80%), soprattutto tra i 9 e 16 anni. La progressione delle scoliosi può anche risultare resistente a terapia conservativa. La terapia con GH ha un effetto positivo sul tono muscolare dei pazienti, con un aumento della massa magra rispetto a quella grassa: questi effetti positivi creano delle situazioni favorevoli, sia per il trattamento con corsetto, sia nel caso di un trattamento chirurgico. C'è un'aumentata percentuale di scoliosi su base malformativa (circa 8%), rispetto alla popolazione normale (0,1%).

Stante la sua importanza e l'impatto sulla qualità di vita dei pazienti e della loro famiglia, la visita ortopedica è da programmare sulla base della presenza o assenza di scoliosi, con attenzione posta in caso di concomitante assunzione di GH. Si consiglia:

- a) visita clinica ogni 6 mesi
- b) nel caso di sospetto clinico di deformità al rachide, eseguire radiografia del rachide in toto, con follow-up radiografico ogni 12 mesi
- c) se il paziente è clinicamente silente, eseguire una radiografia del rachide in toto, con follow-up radiografico ogni 3 anni (spesso l'abbondante adiposità "nasconde" una scoliosi esistente)
- d) a 3 anni eseguire radiografia del rachide in toto, stante l'elevata presenza di scoliosi su base malformativa

- Sindrome delle apnee ostruttive e ventilazione assistita:

Età pediatrica: l'indicazione alla ventiloterapia notturna non si discosta da quanto previsto nei bambini non sindromici e perciò la terapia con C-PAP o B-PAP può essere presa in considerazione nei casi resistenti alla adenotonsillectomia ed al trattamento farmacologico con persistenza di quadro ostruttivo (indice di apnea-ipopnea [AHI] >7 nella prima seconda infanzia, >10 successivamente e >15 nell'adolescente, con picchi di pCO₂ > 55 o > 50 in più del 50% del sonno e con desaturazioni inferiori al 80%).

Età della transizione ed età adulta: in analogia con l'età pediatrica l'indicazione alla ventiloterapia notturna è simile a quanto previsto nei soggetti non sindromici, per cui si adotta quale cut off per l'instaurazione di terapia con C-PAP o B-PAP un AHI > 20/h.

INTERVENTI CHIRURGICI

Orchipessi, correzione dello strabismo, correzione della scoliosi: si rimanda alle comuni metodiche in uso, tenendo tuttavia presente l'aumentato rischio anestesilogico, da correlare alla possibilità di avere reazioni abnormi con l'uso degli anestetici comunemente impiegati, a dosaggi standard, piuttosto che all'insorgenza di disturbi della termoregolazione.

PIANO RIABILITATIVO

Il percorso riabilitativo del paziente affetto da PWS deve tenere conto del peculiare fenotipo neurologico e cognitivo-comportamentale che come in altre sindromi genetiche è età correlato.

In prima infanzia il problema rilevante è l'ipotonia muscolare con il conseguente ritardo dello sviluppo motorio e richiede un trattamento riabilitativo specifico; l'ipotonia muscolare che è rilevante nel periodo neonatale e che sicuramente rappresenta la problematica più significativa nei primi mesi di vita ha comunque un'evoluzione migliorativa nel tempo.

Il ritardo mentale è elemento caratterizzante la sindrome, essendo presente nella maggioranza dei pazienti. L'entità del ritardo è molto variabile: circa il 40% degli affetti presenta un ritardo mentale lieve, mentre il 35%

moderato, il 5% severo. Sono anche stati descritti pazienti con quoziente intellettivo borderline (20%) e soggetti con intelligenza normale (2%). Sono state identificate aree di miglior funzionamento (discriminazione visuo-motoria, attenzione visiva, processamento visivo, memoria a lungo termine) e aree di debolezza (discriminazione uditivo verbale, attenzione uditiva, processamento uditivo, memoria a breve termine), di cui è necessario tenere conto per l'impostazione del trattamento riabilitativo. Durante la scolarizzazione spesso si evidenziano difficoltà di apprendimento in diverse aree: difficoltà nelle nozioni temporali, difficoltà di astrazione e ragionamento deduttivo, deficit visuoperceptivi e visuomotori. In merito al comportamento adattivo, le prestazioni adattive sono in genere scarse rispetto a quanto atteso per il relativo quoziente intellettivo, mentre un punto di forza viene riscontrato nell'ambito delle abilità della vita quotidiana in particolare rispetto al pulire e al cucinare.

Anche il fenotipo comportamentale è età correlato e caratterizzato da differenti problematiche:

- iperfagia: fra i 3 e i 15 anni si presentano i disturbi comportamentali legati all'iperfagia: ricerca ossessiva del cibo con condotte etero aggressive. È in questa fase necessario programmare con le famiglie incontri di educazione alimentare, atti a suggerire strategie comportamentali relative all'alimentazione.
- problematiche della sfera emotivo-comportamentale: dai 3 a i 5 anni si manifestano le prime alterazioni: i bambini si mostrano tendenzialmente estroversi affettuosi e collaborativi ma durante l'infanzia si assiste a una progressiva "escalation" dei problemi comportamentali, con la comparsa di comportamenti maladattivi: presentano instabilità del tono dell'umore, accessi di rabbia e aggressività, crisi di ansia, hanno uno scarso controllo degli impulsi, presentano reazioni negative ai cambiamenti nelle routine.
- caratteristiche ossessivo-compulsive: intolleranza dell'imperfezione, bisogno di parlare e chiedere insistentemente e di riordinare oggetti in maniera precisa
- autolesionismo: frequente in adolescenza (circa il 70% dei casi) caratterizzato fondamentale dallo "skin picking" in particolare su gambe e braccia, ma anche da altre condotte autolesive quali spezzarsi le unghie e graffiarsi.
- disturbi psicotici: si manifestano in una minoranza non trascurabile di pazienti (circa il 15%) ad insorgenza in genere adolescenziale. È rilevata una correlazione con genotipo di UPD o anomalie del centro dell'imprinting.

Spesso gli aspetti comportamentali necessitano di un trattamento farmacologico che è sostanzialmente sintomatico. Naturalmente devono essere utilizzate anche strategie educative ed interventi comportamentali, che comprendano un ambiente di vita strutturato e una rete integrata fra famiglia, scuola, referente neuropsichiatra infantile. In particolare è necessario a livello scolastico allestire contesti-classe poco numerosi e tranquilli, con un buon rapporto educatore-bambino per controllare la disattenzione e per evitare la competizione per l'attenzione dell'adulto. L'offerta di compiti cognitivi deve essere all'altezza della capacità del soggetto tale da portare al successo e non al fallimento. È inoltre importante utilizzare suggerimenti visivi per guidare i pazienti nello svolgimento di "multistep task", sfruttando ad esempio l'attitudine ai puzzle, così come strutturare le attività e i cambi di attività minimizzando l'effetto novità e preparando i cambiamenti.

Il percorso riabilitativo deve essere intrapreso tempestivamente fin dal momento della diagnosi. È pertanto necessaria una valutazione clinica e neuropsicologica al tempo della diagnosi che definisca il profilo cognitivo e comportamentale del paziente. La valutazione neuropsicologica longitudinale deve essere effettuata ogni 8-12 mesi nei primi tre anni di vita, successivamente ogni 12-18 mesi.

In prima infanzia il trattamento è essenzialmente di tipo psicomotorio, mentre in epoca pre-scolare può essere integrato un trattamento di tipo logopedico. In epoca scolare è necessario un approccio globale che integri la valutazione dei deficit cognitivi con le problematiche comportamentali, al fine di definire un programma educativo individualizzato. In considerazione del disturbo comportamentale è consigliabile un

supporto psicologico sia al paziente che al nucleo familiare.

Aspetti assistenziali

Prevista invalidità civile (età adulta)

Prevista indennità integrativa (età pediatrica)

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare consulta il documento: "**Tutele sociali per i pazienti affetti da malattia rara**".

Monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

In considerazione delle caratteristiche della sindrome di Prader-Willi, con i peculiari aspetti clinici e comportamentali che la contraddistinguono, l'ambito più consono per l'esecuzione dell'attività di monitoraggio risulta quello del Day Hospital. Il monitoraggio clinico-strumentale è differenziato a seconda delle diverse fasce d'età, come di seguito riportato:

Neonato/lattante:

- nutrizionista, valutazione abilità all'alimentazione (considerare necessità di gavage)
- endocrinologo (ogni 3 mesi)
- pediatra di base (regolare follow-up accrescimento, almeno mensile)
- screening e vaccinazioni come previsto
- fisioterapista (programmi mirati e giornalieri)
- valutazione neuropsichiatrica infantile (NPI)
- consulenza psicologica (alla famiglia)

Dopo i 6 mesi di vita:

- programmare gli accertamenti necessari pre-GH e valutare la possibilità di inizio della terapia
- valutazione ortopedica

1-3 anni:

- visita endocrinologica (ogni 3 mesi)
- esami ematochimici ed esami strumentali (vedi le precedenti indicazioni relative alla terapia con GH)
- visita oculistica (strabismo, disturbi acuità visiva)
- visita ortopedica (per valutazione scoliosi)
- visita otorinolaringoiatrica ed esame con fibroscopio una volta/anno
- valutazione dietologica o con il nutrizionista
- visita con neuropsichiatra infantile: regolare follow-up
- trattamento riabilitativo di tipo psicomotorio
- consulenza psicologica

Dopo i 3 anni:

- visita endocrinologica (ogni 3-4 mesi).
- esami ematochimici ed esami strumentali (vedi le precedenti indicazioni relative alla terapia con GH)
- visita oculistica (strabismo, disturbi acuità visiva)
- visita ortopedica (per valutazione scoliosi)
- visita otorinolaringoiatrica ed esame con fibroscopio una volta/anno
- valutazione dietologica o con il nutrizionista
- visita con neuropsichiatra infantile: regolare follow-up (valutazione neuropsicologica longitudinale)
- trattamento riabilitativo: psicomotorio/logopedico/psicoeducativo
- attività fisica regolare (nuoto, sport)
- consulenza psicologica
- visita odontoiatrica

Età puberale (pre-trattamento):

Maschio

- dosaggio gonadotropine basali e dopo stimolo, testosterone
- ecografia testicoli

Femmina

- esami ematici di routine, dosaggio gonadotropine basali e dopo stimolo, estradiolo
- screening trombofilico: proteina C, proteina S, APC resistenza, omocisteina, antitrombina III, PT, PTT e fibrinogeno
- ecografia pelvica

Durante il trattamento sostitutivo:

Maschio

- dosaggio testosterone e HCG se terapia con HCG (ogni 3 mesi nel primo anno di terapia, quindi semestrale)
- dosaggio testosterone e SHBG se terapia con testosterone (ogni 6 mesi)
- ecografia testicoli

Femmina

- esami ematici di routine, determinazione proteina C, proteina S, omocisteina, Antitrombina III, PT, PTT e fibrinogeno ogni 6 mesi
- ecografia pelvica (e dosaggio estradiolo se terapia transdermica) ogni 12 mesi

Età della transizione ed età adulta:

- esami biochimici generali, IGF-I, funzionalità tiroidea, glicemia, insulinemia, emoglobina glicata (ogni anno; ogni 6 mesi se in corso terapia con GH)
- test da carico orale di glucosio (ogni 2 anni; ogni anno se in corso terapia con GH)
- visita endocrinologica (ogni anno; ogni 6 mesi se in corso terapia con GH)
- visita diabetologica e delle complicanze associate (a seconda del quadro clinico)
- visita dietologica (ogni 3 mesi)
- visita psichiatrica (a seconda del quadro clinico; ogni 1-2 anni se buon compenso in assenza di terapia)
- consulenza psicologica (a seconda del quadro clinico)
- visita pneumologica (ogni 2 anni; ogni anno se in terapia con GH o se rapido aumento di peso)

- saturimetria notturna (ogni 2 anni; ogni anno se terapia con GH o se rapido aumento di peso)
- spirometria (ogni 2 anni; ogni anno se terapia con GH o se rapido aumento di peso)
- polisonnografia (in funzione dell'evoluzione del quadro clinico, dell'eventuale terapia con GH e dei risultati della saturimetria notturna)
- visita cardiologica ed ECG (ogni 2 anni; ogni anno se terapia con GH o se rapido aumento di peso)
- ecocardiogramma (ogni 2 anni; ogni anno se rapido aumento di peso)
- densitometria assiale a raggi X (DEXA) vertebro-femorale (ogni 2 anni se osteopenia/osteoporosi; ogni 4 anni in caso di normalità)
- ecografia addominale (ogni 2 anni; ogni anno se litiasi biliare)
- visita odontoiatrica (a seconda del quadro clinico)
- visita reumatologica/ortopedica (se osteoporosi grave)

FLOW-CHART DIAGNOSTICA

Clicca qui:

Bibliografia essenziale

Camprubi C, Coll MD, Gabau E, Guitart M. Prader-Willi and Angelman syndromes: genetic counselling. *Eur J Hum Genet* 2010; 18:154-56.

Eldar-Geva T, Hirsch HJ, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V. Hypogonadism in females with Prader-Willi syndrome from infancy to adulthood: variable combinations of a primary gonadal defect and hypothalamic dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 377-84.

Fan Z, Greenwood R, Fisher A, Pendyal S, Powell CM. Characteristics and frequency of seizure disorders in 56 patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2009; 149: 1581-1584.

Cassidy SB, Driscoll D. Prader Willi syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 3-13.

Crinò A, Di Giorgio G, Livieri C, Grugni G, Beccaria L, Bosio L, et al. A survey on Prader-Willi syndrome in the Italian population: prevalence of historical and clinical signs. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22(10): 883-893.

Calounova G, Hedvicakova P, Silhanova E, Kreckova G, Sedlacek Z. Molecular and clinical characterization of two patients with Prader-Willi syndrome and atypical deletions of proximal chromosome 15q. *Am J Med Genet A* 2008; 146: 1955-1962.

Goldstone AP, Beales PL. Genetic obesity syndrome. *Front Horm Res* 2008; 36: 37-60.

Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4183-97.

Sahoo T, del Gaudio D, German JR, Shinawi M, Peters SU, Person RE, et al. Prader-Willi phenotype caused by paternal deficiency for the HBII85 C/D box small nucleolar RNA cluster. *Nat Genet* 2008; 40: 719-721.

De Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, Festen DA, Joosten KF, de Jong FH, Sweep FC, et al. High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1649-1654.

Grugni G, Crinò A, Bosio L, Corrias A, Cuttini M, De Toni T, et al. The Italian National Survey for Prader-Willi syndrome: an epidemiologic study. *Am J Med Genet A* 2008; 146: 861-872.

Benarroch F, Hirsch HJ, Genstil L, Landau YE, Gross-Tsur V. Prader-Willi syndrome: medical prevention and behavioral challenges. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2007; 16: 695-708.

Eiholzer U, Grieser J, Schlumpf M, l'Allemand D. Clinical effects of treatment for hypogonadism in male adolescents with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Horm Res* 2007; 68: 178-84.

Schrander-Stumpel CTRM, Sinnema M, Van Den Hout L, Maaskant MA, Van Schrojenstein Lantman-De Valk HMJ, Wagemans A, et al. Healthcare transition in persons with intellectual disabilities: general issues, the Maastricht Model, and Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet C* 2007; 145: 241-247.

- Soni S, Whittington J, Holland AJ, Webb T, Maina EN, Boer H, et al. The course and outcome of psychiatric illness in people with Prader-Willi syndrome: implications for management and treatment. *J Intellect Disabil Res* 2007; 51: 32-42.
- Hergüner S, Mukaddes NM. Psychosis associated with fluoxetine in Prader-Willi syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 944-5.
- Eiholzer U, l'Allemand D, Rousson V, Schlumpf M, Gasser T, Girard J, et al. Hypothalamic and gonadal components of hypogonadism in boys with Prader-Labhart-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 892-8.
- Bittel DC, Butler MG. Prader-Willi syndrome. Clinical genetics, cytogenetics and molecular biology. *Expert Rev Mol Med* 2005; 7: 1-20.
- Hoybye C. Endocrine and metabolic aspects of adult Prader-Willi syndrome with special emphasis on the effect of growth hormone treatment. *Growth Horm & IGF Res* 2004; 14: 1-15.
- Eiholzer U, Whitman B. A comprehensive team approach to the management of patients with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 1153-1175.
- Zipf WB. Prader-Willi syndrome: the care and treatment of infants, children, and adults. *Adv Pediatr* 2004; 51: 409-434.
- Crinò A, Schiaffini R, Ciampalini P, Spera S, Beccaria L, Benzi F, et al. and Genetic Obesity Study Group of Italian Society of Pediatric endocrinology and diabetology (SIEDP). Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 2003; 162(5): 327-33.
- Smathers SA, Wilson JG, Nigro MA. Topiramate effectiveness in Prader-Willi syndrome. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 130-3.
- 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.
- 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: e92.
- Whittington JE, Holland AJ, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H. Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region. *J Med Genet* 2001; 38: 792-798.
- Lee PDK, Allen DB, Angulo MA, Cappa M, Carrel AL, Castro-Magana M, et al. Consensus Statement - Prader-Willi syndrome: Growth Hormone (GH)/Insulin-like Growth Factor axis deficiency and GH treatment. *The Endocrinologist* 10 (suppl. 1 to no. 4) 2000; 71S-74S.
- Durst R, Rubin-Jabotinsky K, Raskin S, Katz G, Zislin J. Risperidone in treating behavioural disturbances of Prader-Willi syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102: 461-5.
- Conroy JM, Grebe TA, Becker LA, Tsuchiya K, Nicholls RD, Buiting K, et al. Balanced translocation

46,XY,t(2;15)(q37.2;q11.2) associated with atypical Prader-Willi syndrome. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 388-94.

Schulze A, Hansen C, Skakkebaek NE, Brøndum-Nielsen K, Ledbeter DH, Tommerup N. Exclusion of SNRPN as a major determinant of Prader-Willi syndrome by a translocation breakpoint. *Nat Genet* 1996; 12: 452-4.

Sun Y, Nicholls RD, Butler MG, Saitoh S, Hainline BE, Palmer CG. Breakage in the SNRPN locus in a balanced 46,XY,t(15;19) Prader-Willi syndrome patient. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 517-24.

Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, et al. Prader-Willi syndrome: Consensus Diagnostic Criteria. *Pediatrics* 1993; 1: 398-402.

Hoffman CJ, Aultman D, Pipes P. A nutrition survey of and recommendations for individuals with Prader-Willi syndrome who live in group homes. *J Am Diet Assoc.* 1992; 92: 823-30, 833.

Butler MG, Lee PDK, Whitman BY eds. *Management of Prader-Willi syndrome*. 3rd ed. New York: Springer. 2006.

Il presente documento è stato prodotto nell'ambito del progetto: Sviluppi della rete regionale per le malattie rare in Lombardia - d.g.r. n. VII-9459 del 20/05/2009

**Redazione a cura degli specialisti dei Presidi di Rete
Contenuti aggiornati a Dicembre 2010**

**Ulteriori revisioni:
03-2018**

*Per l'elenco completo dei partecipanti al progetto consulta il documento
"Composizione del gruppo di lavoro"*

Per ulteriori informazioni:

*Web: <http://malattierare.marionegri.it> - E-mail: raredis@marionegri.it
Telefono: 035-4535304*

Riferimenti bibliografici

*I contenuti del presente documento possono essere utilizzati citando la fonte originale:
Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:
PRADER-WILLI SINDROME DI - codice esenzione RN1310
A cura degli specialisti della Rete Regionale per le Malattie Rare - Lombardia
Contenuti aggiornati a Dicembre 2010
Ulteriori revisioni:
03-2018
<http://malattierare.marionegri.it/content/view/111/107>*

Stampato il: 16/05/2018



*Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle
malattie rare ai sensi del d.m. 18 maggio 2001, n. 279*