

SINDROME DI PRADER-WILLI – GUIDA 2001

Moris A. Angulo, Medico presso il Winthrop University Hospital, New York

Cos'è la sindrome di Prader-Willi (PWS)?

PWS è una condizione genetica descritta per la prima volta nel 1956 da 3 medici svizzeri, Prader, Labhart e Willi. Essi descrissero un piccolo gruppo di bambini con obesità, bassa statura, mancata discesa dei testicoli (criptorchidismo) e ritardo mentale con storia di ipotonia (tono muscolare ridotto) nel periodo neonatale. Molte altre caratteristiche della PWS sono state descritte da allora. La comprensione di questa condizione è notevolmente aumentata grazie ai criteri di diagnosi clinica sviluppati dal Dr. Holm nel 1993 ed ai progressi nella biologia molecolare. Oggi, la PWS è considerata come la più frequente causa di obesità genetica con prevalenza di 1:10.000 - 15.000 nati. Questa sindrome si verifica con la stessa frequenza sia nei maschi che nelle femmine in ogni razza. Ciascuna delle persone affette da PWS presenta alcuni ma non tutti i sintomi e le caratteristiche della sindrome. Si pensa che molte caratteristiche siano dovute ad una disfunzione di una regione del cervello, l'ipotalamo. Oltre a svolgere il ruolo di controllare l'appetito e la sazietà, l'ipotalamo controlla la secrezione di una serie di ormoni dalla ghiandola ipofisi anteriore: ormone della crescita (GH), gonadotropine (FSH/LH), ormoni stimolante la tiroide o tireotropina (TSH), prolattina e ormone adrenocorticotropo (ACTH) (figura 1)

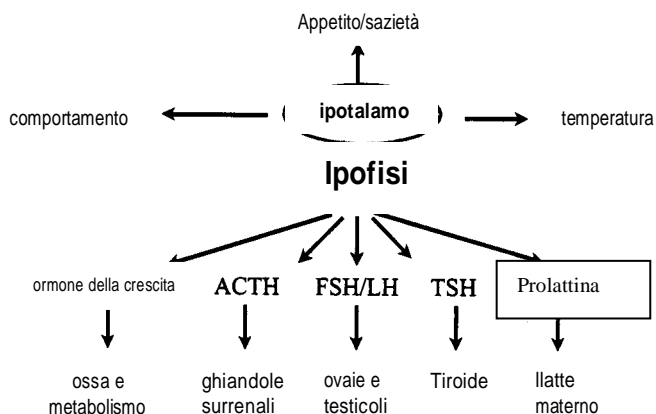


Figura 1. Le funzioni dell'ipotalamo e le sue connessioni alla funzione ipofisaria.

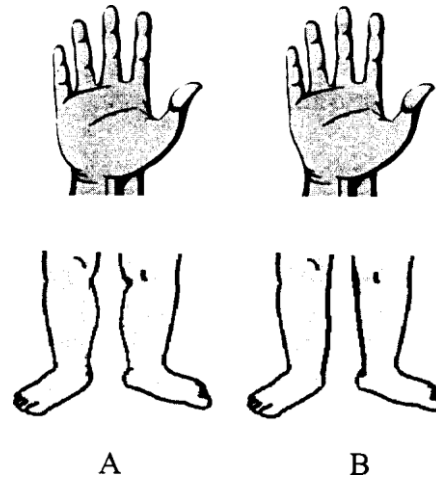


Figura 2. Confronto delle forme delle mani e delle gambe in individui normali (A) e affetti da PWS (B)

Quali sono le caratteristiche comuni?

Generalmente gli individui affetti da PWS hanno alcune caratteristiche simili ma il numero e la gravità delle stesse può variare. Il quadro clinico si modifica con l'età.

Periodo neonatale: I neonati con PWS sono descritti come "flosci", con un pianto debole o assente. Questa ipotonia neonatale sembra una caratteristica pressoché universale. I neonati hanno poche espressioni facciali e l'ipotono muscolare comporta difficoltà ad alimentarsi che durano per settimane o mesi e che spesso richiedono un'assistenza speciale. Questa ipotonia si manifesta anche prima della nascita con diminuzione dei movimenti fetali (80-90%) e ciò può spiegare l'elevato numero di parti podalici (20-30%) associati alla sindrome. Altre caratteristiche neonatali della PWS possono includere un aumento del rapporto tra la circonferenza della testa e quella del torace, la fronte stretta, gli occhi a mandorla e le labbra superiori sottili con gli angoli della bocca rivolti verso il basso, saliva spessa e appiccicosa, pene piccolo con testicoli non scesi nonché dimensioni ridotte (ipoplasia) del clitoride e delle labbra minori nei neonati femmine. Benché le mani e i piedi possano avere dimensioni normali, i bordi

ulnari delle mani e la parte interna delle gambe sono solitamente diritti (fig. 2)

Periodo della prima infanzia: Molte delle caratteristiche cliniche descritte sopra sono più facili da riconoscere durante questo periodo. L'ipotonia migliora fino al punto che la nutrizione assistita (gavage o sondino gastrico) può non essere più necessaria nella maggioranza dei bambini. Aumenta l'attività motoria ma lo sviluppo neuro-motorio è ritardato rispetto ai bambini normali. Le difficoltà con l'articolazione dei suoni ed il linguaggio espressivo provocano un ritardo nel linguaggio e una voce di tonalità acuta.

Periodo della seconda infanzia: Inizia tra i 2 e 3 anni di età ed è caratterizzato da un aumento dell'appetito e da un eccessivo aumento di peso. I bambini possono cominciare a parlare durante questo periodo e iniziano a mostrare problemi comportamentali con scoppi d'ira in risposta alle frustrazioni, per lo più concentrate sul costante insaziabile appetito. I bambini affetti da PWS hanno una quantità eccessiva di adipe (grassi corporei) ed hanno invece una scarsa massa muscolare, indipendentemente dal loro peso. I problemi connessi all'articolazione della parola possono persistere ed un esiguo numero di questi bambini può presentare una personalità autistica. Durante questo periodo possono manifestarsi una sonnolenza non giustificata, una scarsa sensibilità al dolore, l'abitudine di pizzicarsi la pelle e un rallentamento della crescita in statura.

Benché il 5% dei bambini affetti da PWS possano frequentare regolarmente la scuola fino alle medie, sono quasi sempre presenti disfunzioni cognitive. Sono frequenti le difficoltà di apprendimento in aritmetica, nella scrittura, nell'analisi dei collegamenti e nella memoria a breve termine, mentre la lettura e le attitudini artistiche sono considerate punti di forza.

Adolescenza e età Adulta: L'inattività associata all'obesità provoca disfunzioni del sonno e della respirazione, quali l'ipoventilazione e la desaturazione di ossigeno. Questi problemi possono essere rilevati dall'infanzia fino all'età adulta. I problemi comportamentali, le difficoltà di apprendimento e gli eccessi d'ira possono diventare più importanti negli anni dell'adolescenza. Lo scatto puberale di crescita e lo sviluppo sessuale completo sono assenti nella maggior parte di questi individui perché la produzione di ormoni sessuali è insufficiente. L'altezza definitiva dei maschi adulti affetti da PWS è di circa 155 cm (61,3 pollici); quella delle femmine è intorno ai 148 cm (58,5 pollici). Il deficit di ormone della crescita è stato dimostrato recentemente nella maggior parte dei bambini affetti da PWS e una terapia prolungata a base di ormone della crescita può far sì che venga

superata l'altezza definitiva finora prevista in età adulta. Altre caratteristiche comprendono un'elevata incidenza di scoliosi (40-80 %) che sembra peggiorare con l'età, dall'infanzia all'età adulta. Indipendentemente dal loro QI, questi individui hanno comunque bisogno di un controllo stretto di 24 ore per l'assunzione calorica. La continua ricerca di cibo e il difetto cognitivo possono precludere una normale vita indipendente da adulto.

I soggetti affetti da PWS, ed in particolar modo quelli che hanno un notevole calo di peso, possono essere predisposti alla osteoporosi e ad un maggiore rischio di fratture.

Chi dovrebbe essere indagato perché è possibile che si tratti di PWS?

Qualsiasi bambino con un' ipotonia inspiegabile e tutti i bambini con obesità associata a bassa statura, infantilismo sessuale e ritardo mentale dovrebbero essere sottoposti ad esami per verificare la possibilità di PWS. L'obesità è la caratteristica saliente nella PWS durante l'infanzia e diventa il problema di salute più importante durante l'età adulta. L'obesità secondaria ad un aumento dell'assunzione calorica (obesità esogena) in un bambino normale è comunemente associata alla statura alta o normale. Invece i bambini obesi con bassa statura e con ritardo intellettuale necessitano di una valutazione completa genetica ed endocrina. Non è insolita una sovrapposizione tra le malattie genetiche ed endocrine. Il seguente schema (fig. 3) può aiutare i genitori e i medici nella valutazione iniziale del bambino obeso.

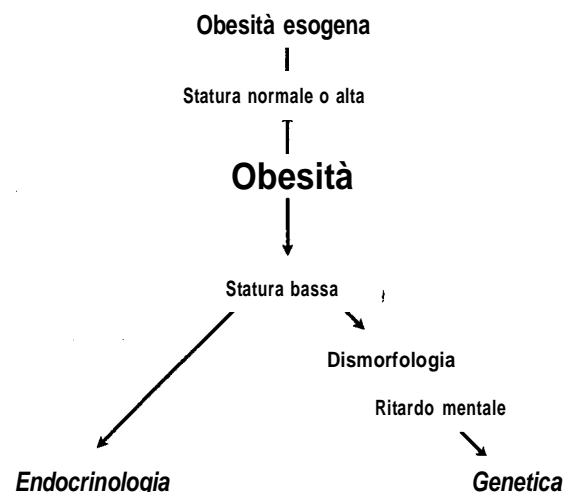


Figura 3: valutazione clinica di un soggetto obeso durante l'infanzia.

Indagini genetiche e diagnostiche per la PWS

La PWS risulta dalla mancanza di espressione dei geni nella regione PWS di derivazione paterna del cromosoma 15q11-q13 a causa di uno dei diversi meccanismi genetici. La PWS è stata una delle prime anomalie genetiche umane attribuibile ad una microdelezione e ad associarsi con l'imprinting genomico.

Rischio per i familiari.

E' noto che la maggior parte dei casi di PWS si verifica sporadicamente. Tuttavia, i rischi per i neonati e per i familiari di un bambino affetto da PWS dipendono dal meccanismo genetico che causa la perdita della regione PWS di provenienza paterna.

Tabella 1: rischi per fratelli o sorelle di pazienti PWS, basati sul meccanismo genetico

| % di pazienti | Meccanismo Genetico | Rischio |
|---------------|--------------------------------------|--|
| 70% | Delezione della regione PWS/AS | < 1 % |
| 25% | Disomia uniparentale (UPD) | <1 % |
| <5% | Difetto di imprinting | Fino al 50%* |
| <1% | Traslocazione cromosomica bilanciata | Fino al 25% per PWS Fino al 25% per altri difetti |

*se il genitore sano è portatore della mutazione di imprinting.

Nel 1980, l'avvento della analisi cromosomica ad alta risoluzione ha fornito un metodo in grado di rilevare piccole delezioni interstiziali de-novo nel braccio lungo del cromosoma 15q11-q13 nel 50-60% degli individui affetti da PWS. Successivamente è stato scoperto che nella PWS la microdelezione avviene solo sul cromosoma 15 ereditato dal padre e che il 25% dei casi ha ricevuto entrambe le copie dei cromosomi 15 dalla madre (disomia uniparentale 15) e nessuno dal padre. Un piccolissimo numero di casi di PWS sono causati da altri meccanismi, quali un difetto nella regione PWS/AS ereditata dal padre che interferisce nel processo di imprinting, nonché traslocazioni cromosomiche riguardanti la regione PWS sul cromosoma 15q11-q13 (fig. 4).

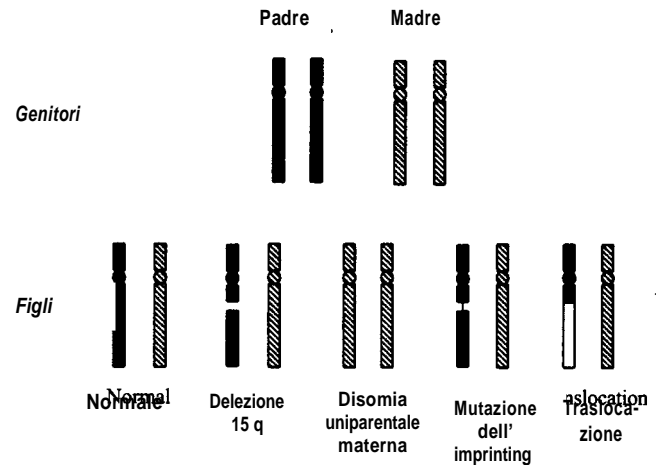


Figura 4: Anormalità del cromosoma 15 che provocano la sindrome di Prader-Willi.

E' stato mappato un numero di geni entro la normale regione PWS/AS: *SNRPN*, *ZNF127*, *IPW*, *PAR1*, *PAR5*, *P*, *GARBR3*, *GARBR5*, *UBE3A* e diversi geni sottoposti ad imprinting identificati di recente con funzione sconosciuta. Gli unici prodotti proteici identificati sono quelli dei geni *SNRPN* (piccola ribonucleoproteina nucleare N; in inglese Small Nuclear Ribonucleoprotein N) e *ZNF 127* (digitazioni zincate; in inglese zinc-finger). Molti dei loci dei geni e dei prodotti di trascrizione nella regione PWS/AS, compresi *SNRPN*, *ZNF127*, *IPW*, *PAR1* e *PAR5* sono sottoposti a imprinting genomico.

I geni sono le unità fondamentali dell'eredità e consistono in DNA (Acido Deossiribonucleico). I geni appartenenti a ciascuna cellula sono disposti sui cromosomi che sono semplici molecole giganti di DNA. La molecola di DNA porta le copie originali dell'informazione genetica ma usa l'RNA (Acido Ribonucleico) sotto forma di RNA messaggero (mRNA) per trasferire le informazioni genetiche per la sintesi proteica (Fig. 5).

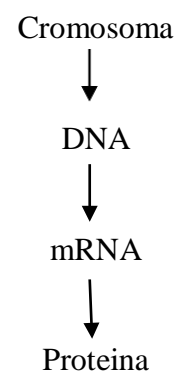


Fig. 5: Sintesi proteica

L'assenza o la modificazione di DNA attivo, nota come mutazione, altererà la normale cascata da DNA a RNA e a proteina. E' noto che la metilazione del DNA (sovrametilazione) nella porzione iniziale del gene interferisce con l'espressione genica in circostanze normali. La sovrametilazione nelle cellule germinali della madre oppure la sottometilazione in quelle del padre modificherà diversi geni nella regione PWS attraverso l'imprinting genomico durante la gametogenesi.

Questo imprinting porterà all'attivazione di geni nella regione PWS/AS di tutti gli spermatozoi, mentre i geni materni nella stessa regione saranno inattivi in tutte le cellule germinali mature. Si prevede quindi che ogni bambino nasca con una regione PWS attiva e una inattiva nei cromosomi 15q11-q13 ereditati rispettivamente dal padre e dalla madre. La presenza della regione PWS paterna sarà pertanto necessaria per evitare la PWS.

Test Diagnostici

1. Negli anni 80 l'analisi cromosomica ad alta risoluzione (HRCA) ha fornito un metodo in grado di dimostrare che in molti pazienti affetti da PWS (50-60 %) esisteva una piccola delezione de-novo entro il cromosoma 15q11-q13. Tuttavia, le tecniche di analisi molecolari sviluppate più recentemente hanno dimostrato che con questa tecnica si possono avere sia risultati falsamente negativi che falsamente positivi.

2. La tecnica di ibridazione in situ con fluorescenza (FISH) è stata sviluppata più tardi, dopo avere clonato diversi geni nella regione PWS del cromosoma 15q11-q13. Questa tecnica impiega un campione marcato con fluoroforo per rilevare la presenza di un gene (DNA) sul cromosoma 15. La FISH è scientificamente e clinicamente valida per rilevare la delezione 15q11-q13 trovata nel 70% delle persone affette da PWS tipica.

3. Metilazione del DNA. Questa tecnica impiega sostanze digerenti con enzimi sensibili al metile, quali *HpaII* e *HpaI* e analizza mediante la metodica del Southern blot diversi campioni genomici e cDNA (ad es. campioni *SNRPN* e *PW71B*). La metilazione varia secondo il genitore d'origine, ulteriore prova dell'associazione di metilazione ed imprinting genomico. L'analisi della metilazione del DNA in un individuo normale rivelerà frammenti di DNA metilato e non metilato rispettivamente di origine materna e paterna.

La presenza di soli frammenti di DNA metilato (caratteristica materna) indica l'inattività dei geni che potrebbero essere dovuti a delezione paterna, disomia uniparentale materna o un difetto nel centro di imprinting PWS. Oggi, la metilazione del DNA è considerata il metodo di analisi di riferimento per la PWS (Fig. 6).

Espressione del RNA. Questa tecnica impiega la trascrittasi inversa e la reazione a catena della polimerasi (RT-PCR) per rilevare la presenza o l'assenza di espressione di geni quali *SNRPN* o altri nella regione PWS.

Basandosi sul fatto che la metilazione del DNA inattiva i geni e la loro espressione, l'assenza di espressione *SNRPN* indica inattività dei geni che potrebbe risultare da una delezione paterna, da disomia uniparentale materna o da un difetto nel centro di imprinting PWS.

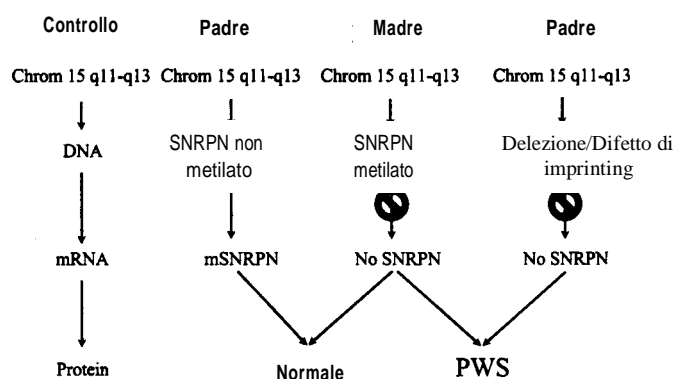


Figura 6: Metilazione e Espressione Genetica impiegando campioni *SNRPN*. La presenza di solo DNA-*SNRPN* metilato o l'assenza di espressione RNA-*SNRPN* conferma la diagnosi di PWS.

Sia l'analisi della metilazione del DNA, sia quella dell'espressione RNA rilevano tutti i casi di PWS provocati da delezioni, disomia uniparentale (UPD) e difetti di imprinting, i meccanismi molecolari che causano il 99% dei casi di PWS. Tuttavia, la metilazione del DNA o l'espressione RNA non possono distinguere la classe molecolare di mutazione. Le delezioni possono essere dimostrate con la FISH con il campione *SNRPN*. L'analisi cromosomica può essere necessaria in pazienti con caratteristiche cliniche di PWS ed eredità biparentale normale della regione PWS al test di metilazione.

Esiste una cura o un qualsiasi trattamento delle persone affette da PWS?

La sindrome di Prader-Willi è una disfunzione multisistemica per la quale non esiste attualmente una cura. Ciononostante, la diagnosi e gli interventi precoci possono migliorare la prognosi. I neonati ipotonicici sono ora valutati non solo dal neonatologo e dal neurologo ma anche dai genetisti. Grazie a quest'approccio di squadra si prevede di diagnosticare un maggior numero di individui affetti da PWS nei primi periodi della loro vita e prevenire le successive complicanze dell'obesità adulta.

Ipotonia. L'ipotonia neonatale rende difficile succhiare e spesso bisogna ricorrere a metodi speciali di alimentazione, quali il gavage (introduzione di un tubo nello stomaco attraverso la bocca) durante i primi giorni di vita. Il ridotto apporto calorico risultante dalle difficoltà nutrizionali può portare ad un mancato aumento di peso. Per mantenere un peso adeguato potrebbe essere necessaria la consulenza di un nutrizionista o di un dietologo che conoscano la sindrome. E' fortemente raccomandata una fisioterapia per migliorare il tono muscolare.

In una bambina di 5 mesi la grave ipotonia era stata attribuita inizialmente ad una miopatia mitocondriale da difetto del Complesso III, confermata mediante biopsia muscolare. A 7,5 mesi iniziò la supplementazione con coenzima Q10 ottenendo un miglioramento dello sviluppo motorio. Sulla base del peso eccessivo e di altre caratteristiche cliniche, all'età di 2 anni fu diagnosticata la sindrome di Prader-Willi dovuta a UPD. Da allora viene seguita nel mio studio e all'età di 4 anni ha ancora una ipotonia lieve-moderata. In base a questo e ad altri casi isolati alcuni genitori somministrano il coenzima Q10 ai propri figli senza controllo medico ottenendo risultati variabili. Benché questa sia un'osservazione provocatoria, sono necessari altri studi per verificare se questo difetto mitocondriale faccia parte del complesso della sindrome di Prader-Willi oppure se si tratti di un'associazione casuale, nonché per verificare l'efficacia del coenzima Q10.

Ipogonadismo. I segni di sviluppo sessuale incompleto possono essere presenti alla nascita e caratteristicamente il maschietto potrebbe avere un pene piccolo e lo scroto vuoto per incompleta discesa dei testicoli, mentre la femminuccia potrebbe presentare clitoride e labbra vaginali piccole. Si pensa che l'ipogonadismo sia dovuto ad una disfunzione dell'ipotalamo. L'ipotalamo è la regione del cervello che controlla la produzione ipofisaria di gonadotropine (FSH e LH) che stimolano le gonadi (ovaie e testicoli). Le gonadotropine regolano il funzionamento delle gonadi, compresa la formazione delle cellule germinali nei maschi, il ciclo ovarico nelle femmine, e la produzione di steroidi (androgeni, estrogeni e progesterone) e di peptidi gonadici (activina e inibina) in entrambi i sessi.

L'incidenza di criptorchidismo nei neonati sani a termine è di circa il 3,4 % e scende allo 0,7 % nei bambini dopo 1 anno di età e negli adulti., mentre nei maschi con PWS è dell'88 %. E' poco probabile che i testicoli scendano spontaneamente una volta raggiunto l'anno di età sia nei bambini affetti da PWS sia in quelli non affetti. I pazienti con criptorchidismo intra-addominale non trattato o quelli sottoposti a correzione chirurgica tardivamente, durante la pubertà o dopo, corrono maggiori rischi di sviluppare tumori testicolari. Le gonadotropine sono importanti durante il terzo trimestre di gravidanza per la discesa dei testicoli e per la produzione di ormoni sessuali che inducono un aumento delle dimensioni del pene. Una bassa concentrazione di gonadotropine può spiegare la mancata discesa dei testicoli e i genitali piccoli degli individui affetti da PWS. Il trattamento ormonale con gonadotropina corionica umana (hCG) o con LH-RH (ormone ipotalamico che regola l' LH) può essere efficace nel 30% circa dei bambini con testicoli non scesi. Il trattamento medico non sempre sostituisce l'intervento chirurgico ma un ciclo di hCG potrebbe facilitare l'intervento chirurgico per i testicoli non scesi e la circoncisione. La concentrazione di testosterone aumenta in seguito al trattamento con hCG e può contribuire ad aumentare le dimensioni del pene e dello scroto nonché a migliorare l' ipotonia e la massa muscolare. Pare che la terapia farmacologica prima dell'intervento chirurgico sia la pratica più appropriata nei bambini PWS con criptorchidismo (fig. 7)

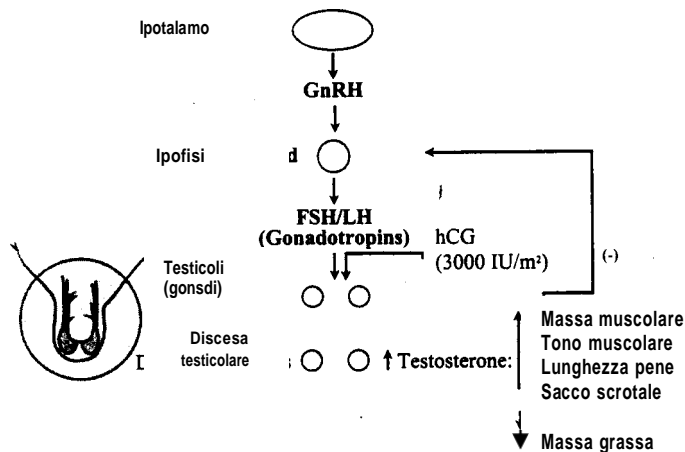


Fig. 7. Asse ipotalamo- ipofisi -gonadi ed effetti di hCG sui testicoli non scesi

La somministrazione di testosterone con il controllo di un endocrinologo può anche essere utile per il trattamento dei maschi con infantilismo sessuale.

La sterilità è una delle caratteristiche dei soggetti con PWS. Tuttavia, il resoconto verso la fine del secolo, di una gravidanza e parto di una femmina con PWS, ha causato dubbi e preoccupazioni sul tipo di consigli da dare ai genitori e ai loro figli. Lo sviluppo spontaneo di caratteristiche sessuali secondarie, compreso il seno, i peli ascellari e pubici nonché cicli mestruali normali in una femmina affetta da PWS, dovrebbero essere considerati come segnali del funzionamento normale dell'asse ipotalamo – ipofisi - gonade e quindi di rischio di gravidanza.

L'azione degli estrogeni è importante per la normale formazione e mineralizzazione delle ossa sia negli uomini sia nelle donne. Specialmente nelle femmine adulte PWS che hanno ottenuto un notevole calo di peso, potrebbe essere necessaria la somministrazione di estrogeni, per evitare l'osteoporosi.

Obesità. A meno che l'assunzione di cibo sia controllata, la maggior parte dei bambini inizia ad aumentare rapidamente di peso all'età di 2-5 anni. I bambini PWS hanno un basso ritmo metabolico ed uno scarso consumo energetico; quindi hanno bisogno di meno calorie dei bambini normali per mantenere un peso normale rispetto alla statura. Per assicurare una nutrizione adeguata, le restrizioni dietetiche dovrebbero basarsi su una dieta ipocalorica equilibrata.

L'obiettivo è di prevenire l'obesità e le sue complicanze, quali il diabete, le cardiopatie ed i problemi respiratori. I bambini che hanno perso peso devono essere mantenuti ad un'assunzione calorica media del 60% di quella normale per la loro età, per poter mantenere il peso ridotto. Con 8-9 Kcal/cm di altezza si può indurre una lenta ed adeguata perdita di peso, mentre 10-11 Kcal/cm di altezza sono sufficienti a mantenere il peso invariato.

La Leptina, una proteina prodotta dalle cellule adipose, scoperta alla metà degli anni 90, ha rappresentato una grande speranza per i ricercatori. Una razza di topi enormemente obesi che non avevano questa proteina per un difetto genetico, una volta trattati con leptina hanno perso l'appetito e sono calati di peso fino a raggiungere, in un breve periodo di tempo, un peso normale. Negli uomini obesi, con o senza PWS, i livelli di Leptina sono aumentati in proporzione al grasso corporeo. Gli studi sull'obesità umana dimostrano che la Leptina non funziona come inibitore

dell'appetito e come sostanza dimagrante. Oggi possiamo dichiarare che la Leptina non è un mezzo per perdere peso ma un indice della quantità di tessuto adiposo del corpo.

Le sostanze che inibiscono l'appetito, quali il Diethylpropione (Tenuate), la Phendimetrazina (Melflat) e la Sibutramina (Meridia) sono state utilizzate in rari casi di obesità estrema ma funzionano solo parzialmente per brevi periodi di tempo e non sono raccomandati prima dei 12 anni di età. Un'altra categoria di farmaci anti-obesità comprende lo Xenical (Orlistat) che interferisce con la funzione della lipasi, diminuendo del 30% l'assorbimento intestinale dei grassi. Questa classe di farmaci, nota come bloccanti dei grassi, può causare effetti collaterali negativi quali l'urgenza di andare in bagno e la deficienza di vitamine solubili.

Sonnolenza. La sonnolenza durante il giorno e pisolini frequenti sono caratteristiche comuni della PWS. Studi recenti suggeriscono una forte connessione tra questi sintomi diurni e la qualità del sonno.

Tra le disfunzioni del sonno già descritte nella PWS ci sono: disturbi del ciclo sonno-veglia, apnea ostruttiva durante il sonno, sindromi da ipoventilazione e narcolessia. Benché i pazienti affetti da PWS si addormentino abbastanza velocemente, la struttura del loro sonno è molto irregolare con frequenti risvegli e anomalie delle fasi di sonno con movimenti rapidi degli occhi (REM). L'apnea ostruttiva durante il sonno si verifica per un aumento della resistenza delle vie aeree superiori, o perché le tonsille e le adenoidi sono ingrossate, o perché la muscolatura delle vie aeree superiori è rilassata, oppure per anomalie strutturali delle vie aeree.

In questi pazienti è stata descritta anche la narcolessia, ossia episodi in cui attacchi di sonno e perdita del tono muscolare sono indotti da forti emozioni. La sindrome di ipoventilazione, in cui l'ossigenazione scende eccessivamente durante il sonno, è fortemente correlata al grado di obesità. I pazienti sottovalutano l'incidenza e la gravità di questi sintomi e non li riferiscono spontaneamente. La diagnosi viene effettuata con gli studi del sonno, ossia la polisonnografia notturna e gli studi diurni, i cosiddetti Test Multipli di Latenza del Sonno (MSLT). I disturbi della respirazione durante il sonno, caratterizzati da ipoventilazione ostruttiva o episodi di apnea che si verificano soprattutto durante il sonno REM, possono migliorare con la riduzione del peso.

Un buon numero di individui affetti da PWS ha una persistente sonnolenza durante il giorno nonostante la riduzione di peso e ciò suggerisce un disturbo primario del sonno. Sono disponibili varie terapie per il trattamento dei problemi relativi al sonno e sono individualizzate per rispondere alle esigenze del singolo paziente. Nella PWS, si raccomanda di diagnosticare e trattare precocemente i disturbi respiratori relativi al sonno.-

Sviluppo Intellettuale / Comportamento. Il ritardo nel raggiungere i primi traguardi dello sviluppo è comune nella PWS. Il QI medio (65) degli individui affetti da PWS è indicativo di un lieve ritardo, ma la variabilità è molto ampia dal grave ritardo a livelli nella norma, con il 40% dei soggetti che dimostrano un ritardo-limite (border-line) ossia un'intelligenza normale bassa. Indipendentemente dal QI la maggior parte dei bambini presenteranno molte e gravi difficoltà di apprendimento, e conseguiranno risultati scolastici scarsi in relazione alle loro possibilità mentali.

I bambini affetti da PWS presentano spesso alcune tipiche anomalie comportamentali (70-100 %) in relazione alle frustrazioni associate alla sindrome. Questi comportamenti possono iniziare già a 2 anni di età.

Possono manifestare una varietà di comportamenti devianti nel cibarsi, quali procurarsi cibo con ogni mezzo, consumare in segreto grandi quantità di cibo ed altri espedienti per mangiare in continuazione. Altri problemi consistono in aggressività verbale e fisica come mentire, rubare, graffiare e pizzicare la pelle.

Collera e eccessi d'ira non motivati sono comuni tra i bambini e i giovani con PWS; per lo più sono di breve durata ma violenti. La gestione del comportamento dei bambini con PWS dovrebbe essere parte integrante del piano educativo individuale del bambino (IEP). Tutte le persone che entrano in contatto con il bambino dovrebbero conoscere le tecniche per aiutare a gestire i comportamenti che interferiscono con l'apprendimento o con il piacere di attività a scuola o a casa. I problemi comportamentali possono peggiorare nell'adolescenza e nell'età adulta.

Nessun farmaco si è dimostrato efficace nella gestione comportamentale di tutti i pazienti affetti da PWS. Ciononostante, sono stati impiegati in molti pazienti gli inibitori del re-uptake della serotonina e il Buspirone per gestire i problemi comportamentali, con risultati variabili. In genere, gli individui adulti richiedono un ambiente

lavorativo protetto. Si dovrebbero valutare le problematiche connesse con tutela, testamento, custodia e protezione.

Bassa statura. Anche la bassa statura è una caratteristica comune per gli individui PWS (80-100%), mentre la lunghezza alla nascita di solito è normale. I bambini affetti da PWS hanno tipicamente una velocità di crescita staturale decrescente a partire dalla prima infanzia e la maggior parte degli adulti sono significativamente più bassi dell'altezza media dei loro genitori. Inizialmente non si conosceva la causa della bassa statura degli individui affetti da PWS. Studi clinici effettuati nei primi anni 70 indicavano già che questi bambini potevano presentare un deficit della secrezione del GH (Ormone della Crescita). Tuttavia, l'associazione nota tra obesità e bassi livelli di GH complicava l'interpretazione di questi risultati. Successivamente, un gran numero di lavori scientifici indicò che anche la secrezione di GH, nonché di altre proteine GH-dipendenti, quali il Fattore di crescita simil-insulinico (IGF-1), la Globulina legante il Fattore di crescita simil-Insulinico (IGF-BP3) e la globulina legante il GH (GHBG) erano basse nei bambini PWS indipendentemente dal loro peso. Soprattutto, il quadro clinico, la composizione corporea e i marcatori biochimici sembrano essere simili a quelli dei bambini con un deficit isolato di GH (IGHD). Vedere la tabella 2

| | Obesità semplice | Deficit GH | PWS |
|----------------------|-------------------------|-------------------|-------------|
| Velocità di crescita | Normale o ↑ | ↓ | ↓ |
| Maturazione ossea | ↑ | ↓ | ↓ |
| IGF-I | ↑ | ↓ | ↓ |
| GH-BP | ↑ | Normale o ↓ | Normale o ↓ |
| Grasso corporeo (%) | ↑ | ↑ | ↑ |
| Sviluppo sessuale | Normale o ↑ | ↓ | ↓ |
| Secrezione GH | ↓ | ↓ | ↓ |

Tabella 2. Confronto tra bambini PWS e bambini obesi e con deficit isolato di GH (IGHD).

Questi dati indicano che la minore secrezione di GH nei bambini PWS non è secondaria alla loro obesità ma al reale deficit di GH dovuto alla disfunzione ipotalamica.

Sono stati condotti molti studi USA e internazionali sulla terapia sostitutiva con GH nei bambini con PWS e con deficienza di GH documentata con i consueti test. I bambini con un deficit isolato di GH (IGHD) ed i bambini con PWS con deficienza documentata di GH hanno una velocità di crescita simile dopo quattro anni di terapia con GH (fig. 8)

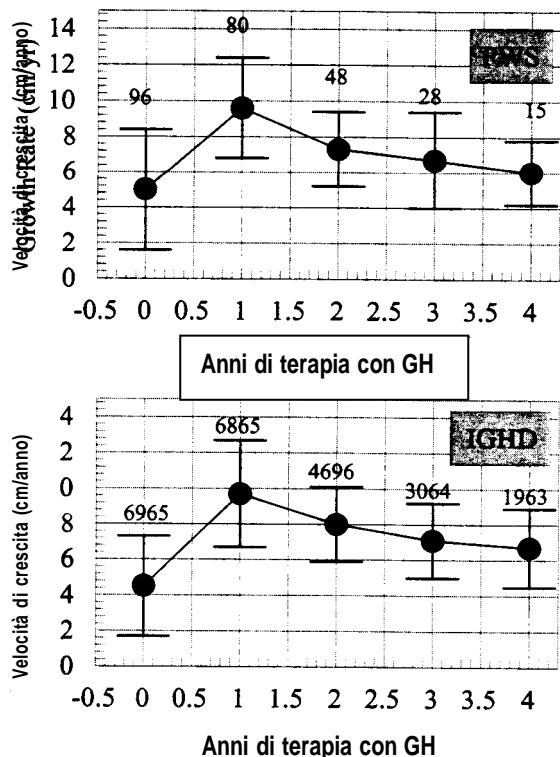


Figura 8, Velocità di crescita nei bambini PWS e con deficienza isolata dell'ormone della crescita (IGHD)

Nella letteratura sono state riferite altre azioni anaboliche dell'ormone della crescita, quali il miglioramento della massa muscolare, della forza muscolare, del dispendio energetico, della densità minerale ossea e dello sviluppo sessuale, oltre ad una diminuzione della massa grassa corporea.

I cambiamenti fisici e corporei variano in ogni bambino, tuttavia i cambiamenti più significativi avvengono durante i primi due anni di terapia con GH. La figura 9 mostra il cambiamento fisico e di composizione corporea in un ragazzo di 9 anni con PWS prima e dopo 2 anni di terapia con GH.

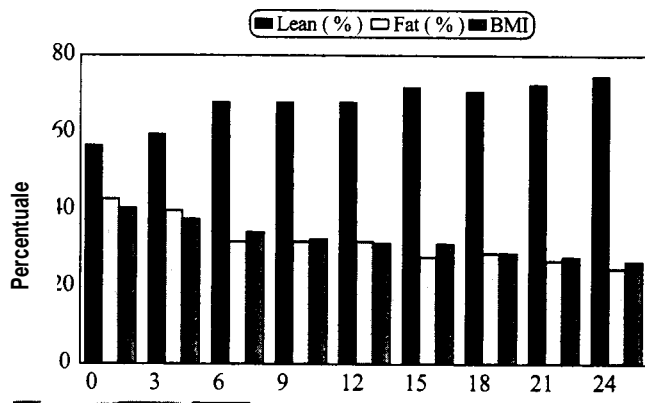


Figura 9: Trattamento con ormone della crescita (mesi)

I risultati preliminari in 15 bambini su 16 che hanno completato la terapia con GH, hanno rivelato un'altezza finale da adulti concordante con la crescita degli individui normali. Tuttavia, per trarre delle conclusioni relative all'altezza finale in età adulta sarà necessario uno studio su più vasta scala.

Al momento sono allo studio i possibili effetti collaterali del trattamento con GH nei bambini con PWS. Si crede che la PWS sia associata ad un maggiore rischio di scoliosi, in parte per l'ipotonìa muscolare, ed è noto che la scoliosi si aggrava con la crescita rapida in bambini senza PWS, indipendentemente dai livelli di GH o dal trattamento. Quindi, tutti i bambini con PWS dovrebbero essere attentamente controllati per la scoliosi, indipendentemente dal trattamento con GH.

E' noto che il trattamento con GH diminuisce la sensibilità all'insulina e ciò potrebbe ulteriormente aumentare il rischio di diabete mellito non insulino-dipendente (NIDDM), già elevato negli individui obesi. Anche se la PWS non sembra essere *di per se* associata al NIDDM, in tutti i bambini con PWS e obesità dovrebbero essere controllati periodicamente la glicemia ed i livelli di insulina, indipendentemente dal trattamento con GH.

In base alle attuali conoscenze che suggeriscono che il deficit di GH sia praticamente costante nella PWS, il 20 Giugno 2000 la FDA ha approvato l'impiego del trattamento con GH nei bambini PWS con bassa statura senza il bisogno di dimostrare un deficit di GH.

