

LA SINDROME DI PRADER WILLI



Che cos'è la **Sindrome di Prader-Willi**

E' una **malattia genetica** molto complessa causata da varie alterazioni in una regione specifica del **cromosoma 15**.

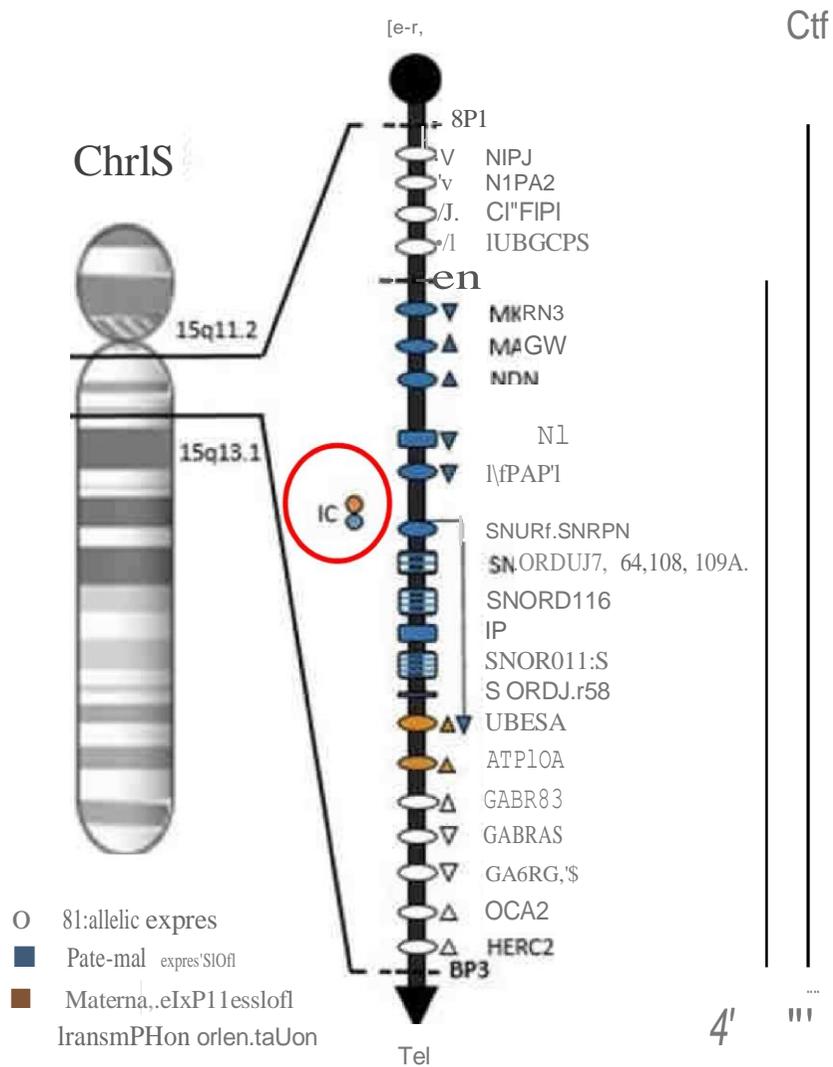
Colpisce in eguale misura entrambi i sessi ed ha una prevalenza media di casi nella popolazione generale di 1 su 50.000 persone e una incidenza fra 1:15.000 e 1:25.000 nuovi nati

Il **sospetto diagnostico** è essenzialmente clinico, ma deve essere sempre confermato dalle indagini genetiche



Che cos'è la Sindrome di Prader-Willi

- **E' una malattia da difetto dell'imprinting**, intendendo con questo termine quel fenomeno di espressione differenziale dei geni a seconda della loro origine parentale, per il quale il gene viene espresso solo se localizzato sul cromosoma paterno oppure su quello materno. Le basi genetiche della PWS risiedono infatti essenzialmente nell'assenza di espressione dei geni paterni, normalmente attivi, presenti nella regione critica 11-13 del braccio lungo del cromosoma 15 (15q11.2-q13)



Meccanismi molecolari responsabili della PWS

1. **Delezioni (DEL15) (65-75%)**: una delezione de novo a carico della regione 15q11.2-q13, del cromosoma di origine paterna con mancata espressione di un numero più o meno elevato di geni (rischio di ricorrenza < 1%)
2. **Disomia uniparentale materna (UPD15) (20-30%)**: presenza di due cromosomi 15 di origine materna, con perdita completa del contributo genetico di origine paterna (rischio di ricorrenza < 1%)
3. **Difetti del Centro dell'Imprinting (IC) (1-3%)**: i geni paterni sono presenti ma non vengono espressi. Si tratta in questo caso di un difetto (mutazione epigenetica o microdelezione) che coinvolge il gene SNRPN, identificato come componente critico dell'IC, responsabile della regolazione dell'espressione dei geni di questa regione cromosomica. (rischio di ricorrenza normalmente < 1% ma aumenta al 50% se microdelezione paterna)
4. **Anomalie strutturali (Traslocazioni bilanciate o riarrangiamenti cromosomici)** della regione 15q11-13 (rischio di ricorrenza 25-50%)

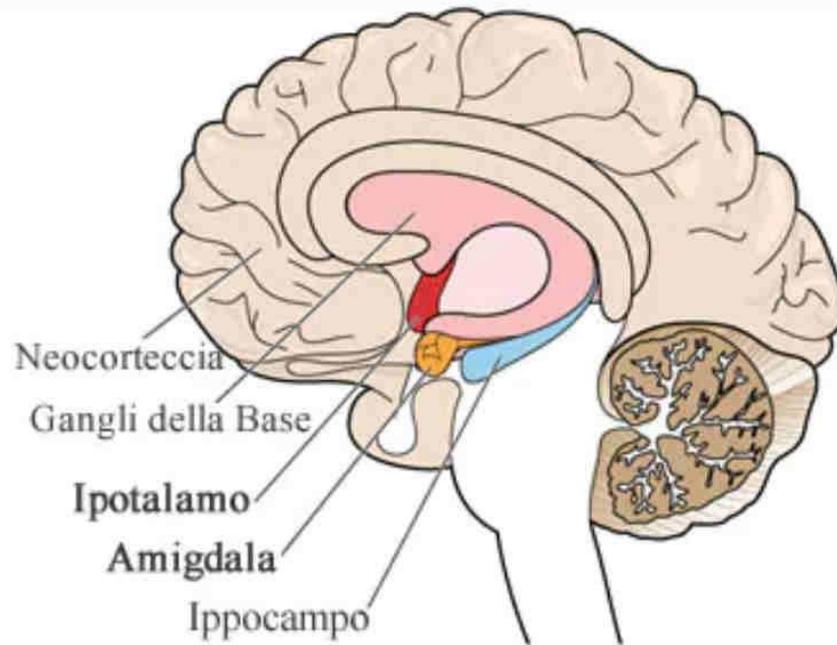
Associazione Genotipo-Fenotipo

Non esiste una correlazione specifica fra alterazione genetica e quadro clinico, ma con una sintomatologia più frequente o severa

- Delezione del DNA paterno : più frequente disturbo dell'alimentazione e del sonno, ipopigmentazione e disturbi del linguaggio
- UPD: più frequente parto post termine, capacità verbale maggiore, più frequenti psicosi e disturbi dello spettro autistico

Complessità del Fenotipo

- **Disfunzione ipotalamica** che determina:
 - Ipogonadismo –Ipotiroidismo- Iposurrenalismo
 - Grave disturbo del senso di sazietà – Iperfagia-Obesita
 - Difficoltà del controllo emozionale
- Ipotonia
- Ritardo neuropsicomotorio
- Scarsa crescita staturale con statura finale a -2DS (nel 90% dei soggetti)



- L'ipotalamo ha il compito di provvedere al **mantenimento dell'omeostasi corporea**; cioè il raggiungimento di una condizione di stabilità/equilibrio, sia per quanto concerne la sfera biochimica e fisica sia per quanto riguarda la sfera comportamentale. Costituisce l'elemento anatomico di connessione tra il [sistema nervoso](#) e il [sistema endocrino](#).

- Regolare la **temperatura del corpo** attraverso il processo di sudorazione

Funzioni dell Ipotalamo

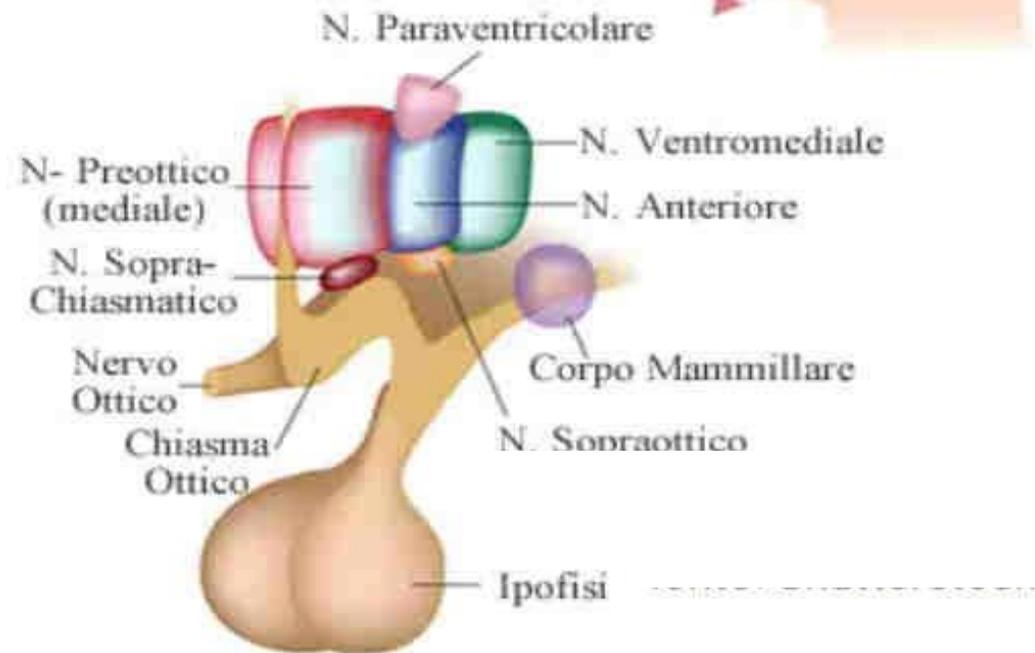
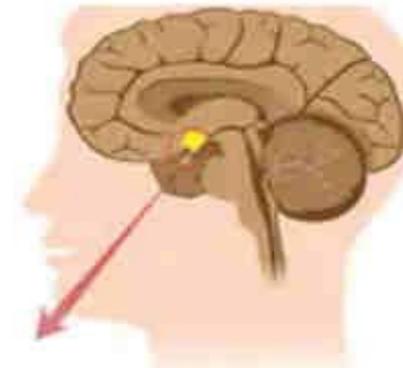


- Regolare il senso di sete attraverso un controllo dei livelli di acqua presenti nel corpo;
- Regolare l'appetito e il **senso di sazietà**;
- Regolare la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca;
- Regolare il ritmo circadiano sonno-veglia.

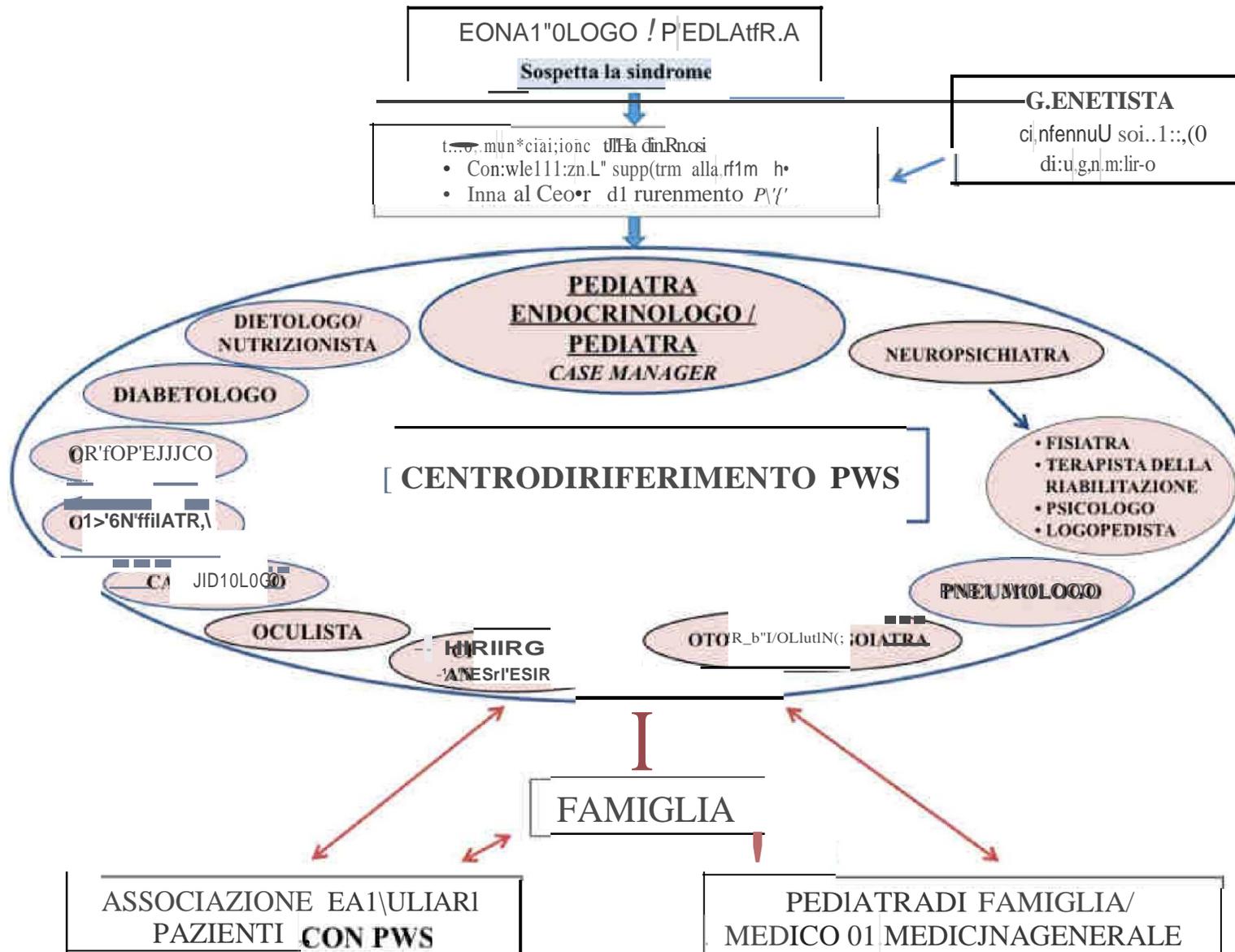
- Deficit di neuroni che producono **Ossitocina** a livello del nucleo paraventricolare dell'ipotalamo.

Trial in corso: minori comportamenti distruttivi e minore conflittualità con gli altri

- Deficit dei recettori della **Ghrelin**a a livello del nucleo ventromediale dell'ipotalamo e del nucleo arcuato
 Giocano un ruolo importante nell' adattamento cognitivo, ambientale e nel processo di apprendimento.



Età	Sintomatologia
EPOCA	SINTOMI SUFFICIENTI
Nascita → 2 anni	Ipotonia muscolare, suzione ipovalida, crescita ponderale stentata, pianto flebile, criptorchidismo (<i>nel maschio</i>)
2 → 6 anni	Ipotonia +Anamnesi positiva per suzione ipovalida, pianto flebile +Ritardo globale di sviluppo neuromotorio, criptorchidismo (<i>nel maschio</i>), Bassa statura con accelerato incremento ponderale
6 →12 anni	Alterazioni del sonno con risvegli , respirazione rumorosa e apnee Alterazioni dello sviluppo scheletrico fino a severe scoliosi +Ritardo globale di sviluppo psicomotorio +Iperfagia e ossessività verso il cibo con obesità centrale (se non controllata)
13 anni → età adulta	Deficit cognitivo (solitamente ritardo mentale di grado lieve-moderato) + Iperfagia con obesità centrale (se non controllata) + Ipogonadismo e ritardo puberale (a volte nelle femmine puberta precoce) + Disturbi comportamentali tipici (<i>accessi d'ira e manifestazioni compulsive di vario tipo</i>)



Percorso diagnostico terapeutico (PDTA)

Efficacia del PDTA

Indicatori di processo

INDICATORE	STANDARD	REFERENTE
Percentuale di diagnosi in epoca neonatale	>90% nel 1° mese di vita	Neonatologo del punto nascita
Tempo medio di attesa fra invio da parte del Pediatra di Famiglia/ Medico di Medicina Generale e accesso ai Centri di riferimento PWS	< 30 giorni	Centro di riferimento PWS
Controlli clinici, di laboratorio e strumentali erogati dai Centri di riferimento PWS	> 80% dei controlli previsti secondo la tempistica delle raccomandazioni cliniche	Centro di riferimento PWS

Indicatore	Standard	Referente
Inizio terapia con GH	Entro i 6 mesi di vita (<i>in assenza di controindicazioni</i>) in >80% dei soggetti e comunque entro il primo anno di vita	Centro di riferimento PWS
Presenza in carico da parte del neuropsichiatria infantile	Entro i 3 mesi di vita nel 90% dei soggetti	Centro di riferimento PWS
Numero di transizioni ai Centri di riferimento PWS per adulti	> 90% delle transizioni a 18±2 anni	Centro di riferimento PWS pediatrico

Percorso diagnostico terapeutico (PDTA) **Indicatori di Esito**

Trattamento riabilitativo	<ul style="list-style-type: none">- fisioterapia nei primi 2 anni di vita con raggiungimento della deambulazione autonoma entro i 2 anni nel 95% dei pazienti- logopedia: risposta ai test valutativi standardizzati sul linguaggio costante o migliorata- psicomotricità: risposta ai test valutativi standardizzati sullo sviluppo costante o migliorata- utilizzo presidi ortopedici tali da non richiedere intervento per scoliosi prima dei 18 anni nel 90% dei pazienti
Prevenzione/trattamento dell'obesità	<ul style="list-style-type: none">- nei soggetti con diagnosi neonatale: mantenimento del BMI <2 SDS dopo i 2 anni di età- nei soggetti con diagnosi tardiva (<i>già obesi</i>): riduzione del BMI SDS nell'80% dei casi- chirurgia bariatrica secondo le linee guida
Trattamento con GH	<ul style="list-style-type: none">- incremento della velocità di crescita- miglioramento della composizione corporea

Percorso diagnostico terapeutico (PDTA)

Trattamento con farmaci per asse ipotalamo-ipofisi-tiroide	- raggiungimento e mantenimento dei livelli di fT4 nel range della norma
Trattamento con farmaci per asse ipotalamo-ipofisi-surrene	- non sintomi o segni di insufficienza surrenalica
Trattamento farmacologico e chirurgico per asse ipotalamo-ipofisi-gonadi	- mineralizzazione ossea e composizione corporea nei limiti di norma - caratteristiche sessuali secondarie tipiche per l'età prima dei 16 anni - trattamento del criptorchidismo entro i 2 anni di età
Presenza in carico NPI	- assicurare il miglior sviluppo neuropsichico
Trattamento psicoterapeutico/educativo	- inserimento soddisfacente nell'ambiente scolastico ed extrascolastico e raggiungimento di obiettivi educativi concordati
Trattamento con psicofarmaci	- riduzione del 50% dei disturbi comportamentali (<i>scatti d'ira e degli atteggiamenti ossessivo-compulsivo ecc.</i>)
Prevenzione/trattamento delle lesioni da grattamento (<i>skin-picking</i>)	- riduzione di >50% delle lesioni

Difficoltà del controllo emozionale

- Difficoltà nel gestire i sentimenti e ad esternare le proprie emozioni con conseguenti **comportamenti disadattivi**
- Fattori precipitanti sono in genere il CIBO e i CAMBIAMENTI che possono determinare modificazioni non gestite e quindi esagerate del comportamento quali ansia, frustrazione, rabbia

Carico di ospedalizzazione del bambino

- Visite al Centro di riferimento : ogni 6 mesi
 - visita endocrinologica – esami ematici
 - visita dietistica
 - visita fisiatrica
 - Valutazione NPI e psicologica
- Visite presso la Struttura riabilitativa di riferimento (frequenza varia)
- Annualmente
 - visita ORL – ortopedica -odontoiatrica -oculistica
 - Polisonnografia (se disturbi respiratori e del sonno)

Conclusioni

1. Diagnosi precocissima per terapia precoce
2. Sensibilizzazione dei Neonatologi e dei Pediatri di base alla diagnosi di questa sindrome
3. Presa in carico specialistica multidisciplinare competente ed efficiente
4. Sensibilizzazione delle autorità politico-sanitarie competenti per fornire un adeguato supporto alle Strutture deputate alla presa in carico di questi pazienti