



Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta  
per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare

**RACCOMANDAZIONI**  
**PER LA SINDROME DI PRADER-WILLI**  
*(codice esenzione RN1310)*



Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta  
per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare

## Sommario

1. INTRODUZIONE.....	3
Definizione .....	3
Quadro clinico.....	3
La diagnosi genetica.....	7
Come si trasmette l'anomalia cromosomica?.....	7
Cenni epidemiologici .....	8
2. RACCOMANDAZIONI DIAGNOSTICHE E TERAPEUTICHE .....	9
CRITERI DI ACCESSO AL PERCORSO E INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO.....	10
Criteri di accesso al PDTA.....	10
Inquadramento diagnostico.....	10
PRESA IN CARICO .....	11
GESTIONE TERAPEUTICA.....	13
Terapie farmacologiche.....	13
Approcci non farmacologici .....	13
3 BIBLIOGRAFIA .....	14
4 AGGIORNAMENTI .....	15
5 RETE DEI SERVIZI PER LA PRESA IN CARICO DEI PAZIENTI AFFETTI DA PWS.....	16
6 RUOLO DELLE ASSOCIAZIONI DI PAZIENTI AFFETTI DA PWS.....	16
7 RINGRAZIAMENTI .....	16



Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta  
per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare

## 1. INTRODUZIONE

### Definizione

La sindrome di Prader-Willi (PWS) è una malattia multistematica complessa descritta per la prima volta nel 1956 in 14 pazienti con un quadro clinico caratterizzato da obesità, ipogonadismo, criptorchidismo, ipotonia e ritardo mentale e la cui origine genetica è stata scoperta solo 25 anni dopo. Costituisce un esempio paradigmatico di malattia da difetto dell'imprinting ed interessa in egual misura entrambi i sessi.

Molte delle caratteristiche cliniche della PWS sembrano dovute a una disfunzione della regione ipotalamo-ipofisaria, confermata dall'impiego delle più moderne tecniche neuroradiologiche per immagini. A questo riguardo è frequentemente rilevabile una ipoplasia della ghiandola ipofisaria, mentre da un punto di vista più propriamente anatomico-patologico è stata dimostrata una significativa riduzione dei neuroni ossitocino-secernti del nucleo paraventricolare ipotalamico.

### Quadro clinico

La storia naturale di un paziente affetto da PWS presenta una evoluzione abbastanza tipica. È comunque molto importante ricordare che ciascuna delle caratteristiche che di seguito verranno descritte non costituisce un dato specifico per la diagnosi di PWS; è invece significativa la successione e l'insieme di questi eventi.

Nella naturale evoluzione della sindrome, le caratteristiche distintive si delineano negli anni ed i segni tipici descritti da Prader e coll. nel 1956 sono solo in parte (ipotonia e criptorchidismo) presenti alla nascita. I criteri diagnostici proposti successivamente da Holm nel 1993 fornirono all'epoca una importante sintesi clinica, ma presentano allo stato attuale dei limiti importanti. Nell'ultimo decennio si è infatti stabilito che è la alterazione genetica a costituire l'elemento fondamentale per una corretta diagnosi di PWS.

La sempre maggiore conoscenza della sindrome ha permesso di identificare, a seconda delle fasce di età, alcuni segni/sintomi che sono rilevabili nella quasi totalità dei casi. È da segnalare che sebbene la diagnosi di PWS venga ormai posta nei primissimi anni di vita, può capitare talora di giungere al suo primo inquadramento clinico e genetico dopo i vent'anni (1-2% dei casi).

- **Durante la gestazione** vengono segnalati scarsi e tardivi movimenti fetali ed alterazioni quantitative del liquido amniotico (poli/oligoidramnios), oltreché un ritardo di crescita intrauterina in una percentuale significativa di soggetti; la gravidanza è solitamente a termine, ma sono state descritte alterazioni del timing del parto (pre/postmaturità).
- **Alla nascita:**
  - È caratteristica l'ipotonia, riferita quasi costantemente globale e di tipo centrale con riduzione dei riflessi osteotendinei, responsabile, in gravidanza, dei ridotti movimenti fetali, dell'elevata incidenza di presentazione podalica del feto e della frequente necessità di ricorrere al taglio cesareo. Durante i primi giorni - mesi di vita l'ipotonia è inoltre responsabile della difficoltà di suzione che frequentemente richiede particolari tecniche di alimentazione.
  - L'incidenza di asfissia appare aumentata rispetto a quella attesa (23 vs 1%) e può determinare una depressione respiratoria tale da richiedere talora il ricovero in terapia intensiva e determinare seri problemi diagnostici.
  - Il neonato PWS ha la tendenza a dormire molto, fino a una vera e propria letargia nei casi più gravi; molti neonati appaiono completamente apatici, il pianto è frequentemente flebile o assente.
  - Si rilevano molto spesso testicoli piccoli e ritenuti e pene piccolo nel maschio, ipoplasia clitoridea e delle piccole labbra nella femmina; già nei primi giorni di vita ma più frequentemente nei mesi successivi, si evidenziano caratteristici segni dismorfici quali fronte prominente, strabismo, labbro superiore sottile, mani e piedi tozzi.
  - Nel neonato PWS può essere segnalata un disturbo della termoregolazione (ipertermia o, più frequentemente, ipotermia idiopatica). Tali alterazioni possono essere segnalate anche in altri



Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta  
per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare

- periodi dell'età evolutiva o di quella adulta. L'ipertermia può verificarsi durante banali malattie e durante anestesia; viceversa, la febbre può mancare nonostante la presenza di gravi infezioni.
- La **diagnosi differenziale** della ipotonia va posta con alcune altre patologie quali la sepsi neonatale, la depressione del Sistema Nervoso Centrale, la Distrofia Miotonia Congenita, le miopatie e le neuropatie, nonché con altre cromosomopatie (quali ad es. upXq27.2-ter; del6q16.2; del1p36; del10q26, trisomia 18) ed alcune sindromi (tra cui la sindrome di Angelman e la sindrome dell'X-Fragile). Il riconoscimento della PWS in epoca neonatale è soprattutto importante in quanto evita inappropriate procedure diagnostiche quali l'EMG e la biopsia muscolare.
  - **Dai primi mesi di vita fino all'adolescenza**
    - Possono essere segnalate apnee ostruttive (OSAS: obstructivesleep apnea syndrome) o centrali (CSA). Le prime sono legate alla combinazione della ipotonia e debolezza dei muscoli respiratori con il restringimento del lume faringeo, tipico della sindrome, e possono essere peggiorate dalla scoliosi, quando presente. Le CSA sembrano invece dovute ad un disturbo ipotalamico e vengono successivamente accentuate dalla condizione di obesità. Clinicamente il soggetto è astenico, irritabile, presenta frequente o continua apertura della bocca, respiro russante, posizioni particolari nel sonno, enuresi, cianosi, risvegli notturni, eccessiva sudorazione. Il quadro clinico si complica in presenza di infezioni del tratto respiratorio, frequentemente riportate nei soggetti PWS.
    - È già evidente un ritardo motorio e psichico. Quando l'ipotonia diviene meno pronunciata vengono gradualmente raggiunte le tappe fondamentali dello sviluppo motorio. L'età media (range) per la posizione seduta non supportata e per la deambulazione spontanea avvengono rispettivamente a 12 mesi (6-24) ed a 24 mesi (14-54).
    - Per quanto riguarda lo sviluppo psichico, i soggetti con PWS presentano caratteristiche particolari nella area della intelligenza e del linguaggio ed in quella emotiva. A livello intellettuale, i soggetti affetti presentano di solito un ritardo mentale medio-lieve, ma vengono anche segnalati soggetti con grave ritardo mentale (circa 5% dei casi) ed altri con sviluppo mentale normale (2%). Si verifica disarmonia rispetto alle diverse aree che compongono il quoziente globale: sono buone le capacità che si riferiscono alla memoria a lungo termine, alle abilità meccaniche ed alla acquisizione delle informazioni; al contrario, risultano scarse le capacità della memoria a breve termine, del pensiero astratto e del processo sequenziale. Vengono inoltre segnalate difficoltà nell'articolare la parola, nello scrivere, nel ricordare e negli studi di aritmetica. Ne deriva una notevole difficoltà di "organizzazione" e di "pianificazione". L'alterazione genetica a livello cerebrale viene riconosciuta come la causa principale del ritardo mentale; l'ipotonia dei primi anni di vita impedisce che si realizzino le importanti scoperte delle caratteristiche dell'ambiente e delle proprie capacità mediante esercizi spontanei, motori e sensoriali. Negli anni della II e III infanzia si segnala un peggioramento del ritardo intellettuale e dell'apprendimento.
    - I disturbi emotivi e le reazioni comportamentali anomale sono particolarmente rilevanti nei soggetti con PWS, i quali si caratterizzano per problemi di adattamento sociale (difficoltà di adattamento alle nuove situazioni sociali e nella gestione dei rapporti interpersonali) nel 20% dei bambini nella scuola materna e nel 70% di quelli delle elementari. Le tipiche caratteristiche comportamentali sono il cambiamento di umore, la testardaggine, la ripetitività nelle azioni e nel linguaggio, gli episodi di aggressività e rabbia, l'autolesionismo, la tendenza a rubare e, in particolare, l'iperfagia.
    - I problemi, già possibili negli anni della scuola elementare e media, diventano particolarmente evidenti durante l'adolescenza, quando viene segnalata una tendenza alla psicosi o la presenza di una psicosi franca complessivamente in circa il 30% dei casi.
    - Per tutti questi problemi neurologici e comportamentali, i soggetti PWS devono essere seguiti per tutta l'età evolutiva da equipe costituite da neuropsichiatri infantili, logopedisti, fisiatristi, terapisti della neuropsicomotricità e psicologi.



Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta  
per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare

- L'atteggiamento anomalo verso il cibo è da sempre considerato uno dei tratti peculiari del soggetto con PWS. Dopo i 18-24 mesi di età, il bambino incomincia ad aumentare di peso, anche se una vera e propria iperfagia compare generalmente dopo i 4 anni, determinandosi di conseguenza lo sviluppo di obesità con accumulo di adipe soprattutto al tronco ed al volto (obesità centrale). Diversamente dall'obesità essenziale c'è una notevole riduzione della massa magra, accompagnata da un accumulo significativamente superiore di massa grassa, a parità di Indice di Massa Corporea (BMI). L'impulso ad introdurre cibo è travolgente e porta a mangiare qualunque cosa disponibile anche se scaduta o avariata. L'alimentazione richiede perciò costante attenzione da parte dei genitori o di chi si prende cura del bambino. Per meglio gestire i problemi di comportamento di questi pazienti è consigliabile seguire regole di vita molto precise e routinarie, con rigidi limiti e gratificanti concessioni, sia per quanto riguarda la vita di tutti i giorni che il tempo libero.
- L'eccesso ponderale può essere causa di varie complicanze già a questa età, soprattutto a carico dell'apparato ortopedico, cardiorespiratorio e del metabolismo glicolipidico.
- Già dai primi anni di vita e quasi costantemente in epoca prepuberale-puberale possono già manifestarsi la scoliosi e la cifosi. La prevalenza della scoliosi varia tra il 18% e l'80%, a seconda degli studi e la sua causa sembra risiedere nell'ipotonia della muscolatura vertebrale. In alcuni casi può assumere un tale rilievo da dover ricorrere ad interventi chirurgici impegnativi. I sintomi riportati fanno parte di una problematica muscolo-scheletrica più vasta, caratterizzata anche da lassità legamentosa, displasia dell'anca, instabilità femoro-rotulea, osteoporosi/osteopenia.
- Negli anni della prepubertà e della pubertà si riduce la velocità di crescita e si evidenzia un rallentato sviluppo puberale e sessuale.
  - La bassa statura è presente in oltre il 90% dei soggetti con PWS; questo rilievo clinico ha portato allo studio della secrezione di ormone della crescita (GH) che è risultata ridotta nel 60-100% dei casi pediatrici, a seconda degli Autori. La statura definitiva del PWS adulto è quasi sempre inferiore alle 2 deviazioni standard, e comunque al di sotto del background genetico: in questa fascia d'età il deficit di GH è rilevabile in circa 1/3 dei pazienti.
  - L'ipogonadismo rappresenta una caratteristica della PWS: la comparsa dei fenomeni puberali è generalmente ritardata o incompleta in entrambi i sessi.
    - Nel maschio, i testicoli, al termine dell'accrescimento sono di solito di piccole dimensioni (quasi sempre di dimensioni < 6 ml) ed il pene mantiene un aspetto infantile, come pure lo scroto, che appare caratteristicamente privo, o quasi, di rugosità. Solo eccezionalmente viene segnalato un normale volume testicolare con spontanee erezioni ed eiaculazioni, oltretutto una normale secrezione di testosterone, sebbene la fertilità a tutt'oggi non sia mai stata riportata.
    - Nella femmina la comparsa dei peli pubici ed ascellari avviene solitamente in epoca normale, talora precocemente rispetto alla popolazione generale. Lo sviluppo mammario è fisiologico in circa la metà dei casi e pressoché assente nel 20% dei soggetti. Si osserva una amenorrea primaria in circa 2/3 delle PWS e nelle rimanenti il menarca può spesso insorgere in età adulta, con successiva presenza di oligo/amenorrea secondaria.
- **Nell'adulto:**
  - il ritardo mentale è associato a disturbi comportamentali caratteristici: il difetto psico-intellettuale, a cui consegue, tra gli altri, l'impossibilità a gestire il denaro autonomamente, fa sì che gran parte degli adulti con PWS viva in famiglia, oppure in strutture comunitarie di tipo assistenziale, e che solo pochi di loro vengano impiegati in un'attività lavorativa, generalmente di tipo "protetto". I disturbi comportamentali consistono essenzialmente in comportamenti possessivi e stereotipati, nell'atteggiamento rigido, insistente e/o irragionevole e nella tendenza al furto. Assumono inoltre particolare rilevanza gli accessi di collera e le esplosioni d'ira, preannunciate ed accompagnate da



Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta  
per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare

- abbondante salivazione densa e vischiosa, per lo più in rapporto alla negazione del cibo. Le reazioni violente, rivolte sia verso gli oggetti che le persone, hanno una frequenza variabile e risultano assai meno gestibili rispetto alle età precedenti, tanto da richiedere talora un ricovero ospedaliero in ambito psichiatrico. D'altro canto i disturbi psicotici, da soli od in associazione con quelli dell'umore, sono presenti in circa il 60% dei casi: si possono evidenziare, tra gli altri, allucinazioni uditive e visive, mentre la depressione è meno frequente.
- Nella maggioranza dei casi il PWS adolescente e adulto dedica gran parte della giornata ad elaborare e porre in atto strategie tese a procurarsi del cibo. Questa situazione fa sì che nell'ambito familiare i parenti siano spesso costretti a mettere gli alimenti, ed il denaro per acquistarli, sotto chiave. Anche in relazione al grado per lo più moderato di ritardo mentale, gran parte dei pazienti adulti acquisisce tuttavia un grado di autonomia tale da permettere loro di avere una certa vita sociale, sia gestita autonomamente che in strutture sportive, assistenziali e/o occupazionali. Ne consegue la possibilità di disporre di tempo libero, anche senza sorveglianza, durante il quale si possono osservare furti nei negozi di alimentari, la richiesta di elemosina per comprare cibo o la sua ricerca nei cassonetti dell'immondizia. È inoltre da tenere in considerazione la possibile mercificazione sessuale per ottenere derrate alimentari o il rischio di incongrue cessioni patrimoniali, il che impone talvolta l'interdizione legale.
  - L'obesità è generalmente di grado medio-elevato, più spesso grave, ciò che determina sia un aumento della morbilità che un elevato tasso di mortalità. La condizione di obesità è difficilmente regredibile: ciò è particolarmente vero nell'età adulta, quando la dieta da sola, in assenza di adeguata attività motoria (a sua volta resa difficile dall'obesità), collaborazione della famiglia e supporto socio-assistenziale extrafamiliare, è raramente in grado di ottenere risultati.
  - Le complicanze più spesso associate all'obesità del PWS adulto sono di natura metabolica, cardiovascolare, respiratoria ed ortopedica.
    - Tra le prime è possibile annoverare la elevata frequenza di sindrome metabolica, la cui componente più importante, il diabete mellito tipo 2, ha una prevalenza tra il 7 ed il 40%, a seconda delle casistiche. Le alterazioni del metabolismo glucidico compaiono soprattutto a partire dalla terza decade di vita, ma è già possibile osservarle con una certa frequenza durante l'età adolescenziale. La maggior parte degli studi ha dimostrato che i soggetti PWS sono contraddistinti, se confrontati con gli obesi semplici, da uno stato di relativa ipoinsulinemia ed un minor grado di insulino-resistenza. Le complicanze usualmente associate al diabete sono più rare rispetto a quanto si osserva negli obesi essenziali.
    - Le complicanze di natura cardiovascolare comprendono principalmente lo scompenso cardiaco congestizio, una delle cause più frequenti di exitus, che insorge in una fascia di età compresa tra 30 e 50 anni. È viceversa di rara osservazione l'infarto del miocardio, anche se ciò potrebbe essere dovuto alla ridotta aspettativa di vita del PWS adulto. A tal riguardo sono infatti presenti già nella terza decade di vita dei PWS sia alterazioni dell'assetto lipidico che un incremento dei fattori dell'infiammazione, condizioni entrambe correlate allo sviluppo di cardiopatia ischemica. La prevalenza di ipertensione arteriosa riguarda invece circa 1/3 dei soggetti.
    - I disturbi dell'apparato respiratorio consistono in apnee che, come in età evolutiva, possono essere di tipo ostruttivo, da sole od in associazione con quelle centrali.
    - Da un punto di vista ortopedico è frequente la presenza di piede piatto e genuvalgismo, entrambi aggravati dalla acromicria.
  - Anomalie associate all'ipogonadismo nell'adulto
    - Nel maschio adulto viene segnalata generalmente una tonalità acuta della voce, associata al classico timbro nasale, mentre la distribuzione dell'apparato pilifero è quasi sempre ridotta.



Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta  
per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare

- Le PWS adulte presentano normali peli pubici in circa il 40% delle pazienti, mentre lo sviluppo mammario è fisiologico in circa la metà dei casi e pressoché assente nel 20% dei soggetti. Si osserva una amenorrea primaria in circa 2/3 delle PWS e nelle rimanenti il menarca può spesso insorgere in età adulta, con successiva presenza di oligo/amenorrea secondaria. Nonostante questo ampio spettro di alterazioni, sono stati finora descritti cinque donne con PWS che hanno condotto a termine una gravidanza, il che impone sia una adeguata attività assistenziale che un'azione di controllo di questi soggetti.
- Nei PWS adulti di entrambi i sessi l'ipogonadismo può contribuire, in associazione con altri fattori, alla riduzione della massa e della densità ossea, in particolare per quei pazienti sottoposti a diversione biliopancreatica. Nell'insieme, l'ipogonadismo ed il deficit di GH contribuiscono a determinare la comparsa di osteoporosi.

Nei soggetti con PWS vengono riportati anche altri sintomi, non correlabili ad una particolare età, quali l'ipotiroidismo e l'ipocorticismismo di tipo centrale (o ipotalamo-ipofisario), problemi dentari (carie), lesioni cutanee da grattamento (skinpicking), soprattutto in relazione ai momenti di inattività, e scottature autoprovocate; vengono segnalati infine una elevata soglia del dolore ed un diminuito senso del vomito.

### La diagnosi genetica

La PWS rappresenta il primo esempio di entità clinica causata da un'alterazione di una regione del cromosoma 15 soggetta ad imprinting. L'*imprinting* è un fenomeno determinato da una diversa *metilazione* del DNA nella linea germinale, che determina una diversa espressione del carattere genetico a seconda che sia stato trasmesso l'allele materno o paterno. Le manifestazioni cliniche dipendono dall'assenza di espressione dei geni paterni, normalmente attivi, presenti nella regione critica 11-13 del braccio lungo del cromosoma 15 (15 q11-q13). I meccanismi di alterazione responsabili della PWS consistono in:

- Delezione della regione 15q11-q13, riscontrata in circa 70% dei casi. Il cromosoma che presenta la delezione è sempre quello di origine paterna, per cui, di fatto, verranno a mancare i geni normalmente funzionanti sulla regione 15q11-q13 (quelli materni, infatti sono "spenti").
- Disomiauniparentale (UPD) (circa 25-30% dei casi). Per dei complessi motivi biologici è possibile che entrambi i cromosomi 15 siano di origine materna. Questo fenomeno si chiama disomiauniparentale. Disomia indica che il numero di cromosomi 15 è normale (=2) ma che entrambe le coppie provengono da un solo genitore. In questo caso i pazienti hanno un numero normale di cromosomi e una quantità normale di geni, ma è come se mancassero dei geni presenti nella regione 15q11-q13, in quanto sono attivi solo sul cromosoma 15 di origine paterna. Si può distinguere tra isodisomia, quando le varianti alleliche dei due cromosomi sono identiche, e eterodisomia, situazione in cui gli alleli sui due cromosomi sono diversi tra loro. La patogenesi dell'UPD è da ricercarsi nella maggior parte dei casi nella correzione postzigotica di un errore avvenuto durante la meiosi.
- Difetto del centro di imprinting (mutazione/microdelezione). Questo terzo gruppo di pazienti è molto raro (1-2%). In questo caso l'alterazione è localizzata nella stessa regione del cromosoma 15 e coinvolge esclusivamente un piccolo frammento, chiamato "centro dell'imprinting", che regola l'espressione dei geni circostanti. Il funzionamento corretto di questa regione permette l'espressione dei geni della regione 15q11-q13 di origine paterna. Quando il centro dell'imprinting è alterato, i geni che dovrebbero essere espressi dal cromosoma paterno non lo saranno più, con un effetto finale analogo a quello della delezione o della UPD.
- Anomalie genetiche caratterizzate da riarrangiamenti cromosomici (traslocazioni e duplicazioni), anch'esse molto rare.

Il percorso di laboratorio per la diagnosi genetica di sindrome di Prader è illustrato nella figura 1.

### Come si trasmette l'anomalia cromosomica?

Se il primo figlio ha la delezione classica o la UPD, il rischio di avere un secondo figlio malato non è superiore a quello della popolazione generale. Se il padre è portatore di traslocazione



Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta  
per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare

(15q11-q13/altro cromosoma) o con un difetto dell'imprinting, il rischio di ricorrenza può arrivare fino al 35% e 50% rispettivamente.

#### Cenni epidemiologici

La sua prevalenza varia, a seconda dei lavori, da 1/10000 ad 1/50000 soggetti, ma generalmente viene riportata tra 1/15000-1/30000. Il dato reale si ritiene tuttavia sottostimato, a causa della scarsa conoscenza della sindrome, pur rappresentando la forma più comune di obesità genetica. La maggior parte delle segnalazioni di nuovi casi pediatrici proviene dall'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino.



## 2. RACCOMANDAZIONI DIAGNOSTICHE E TERAPEUTICHE

La gestione clinica dei pazienti affetti da sindrome di Prader Willi si associa ad un numero molto rilevante di manifestazioni cliniche che richiedono l'intervento di numerosi specialisti. Queste caratteristiche determinano due esigenze: da una parte mantenere un aggiornamento continuo sulle possibili novità clinico-diagnostiche e terapeutiche via via evidenziate dalla letteratura, sempre più numerosa in materia, e dall'altra evitare un eccesso di "medicalizzazione".

Queste due esigenze hanno condotto all'elaborazione di un tipo di monitoraggio che si può definire essenziale, basato sulle evidenze della letteratura attualmente disponibile e che negli anni prossimi potrà quindi subire modificazioni. In quest'ottica, l'indicazione è quella di riuscire a compattare il più possibile consulenze ed esami, limitando sia il ricorso ai laboratori periferici che gli accessi in ospedale, questi ultimi volti alle sole esigenze di tipo riabilitativo.

Nella parte della gestione clinica ci si è soffermati principalmente sulla motivazione dei controlli dei vari specialisti e sulla periodicità dei controlli; nella parte diagnostica sugli esami di laboratorio da effettuare e sugli esami strumentali non citati precedentemente; in quella terapeutica sul tipo e la posologia dei farmaci consigliati.

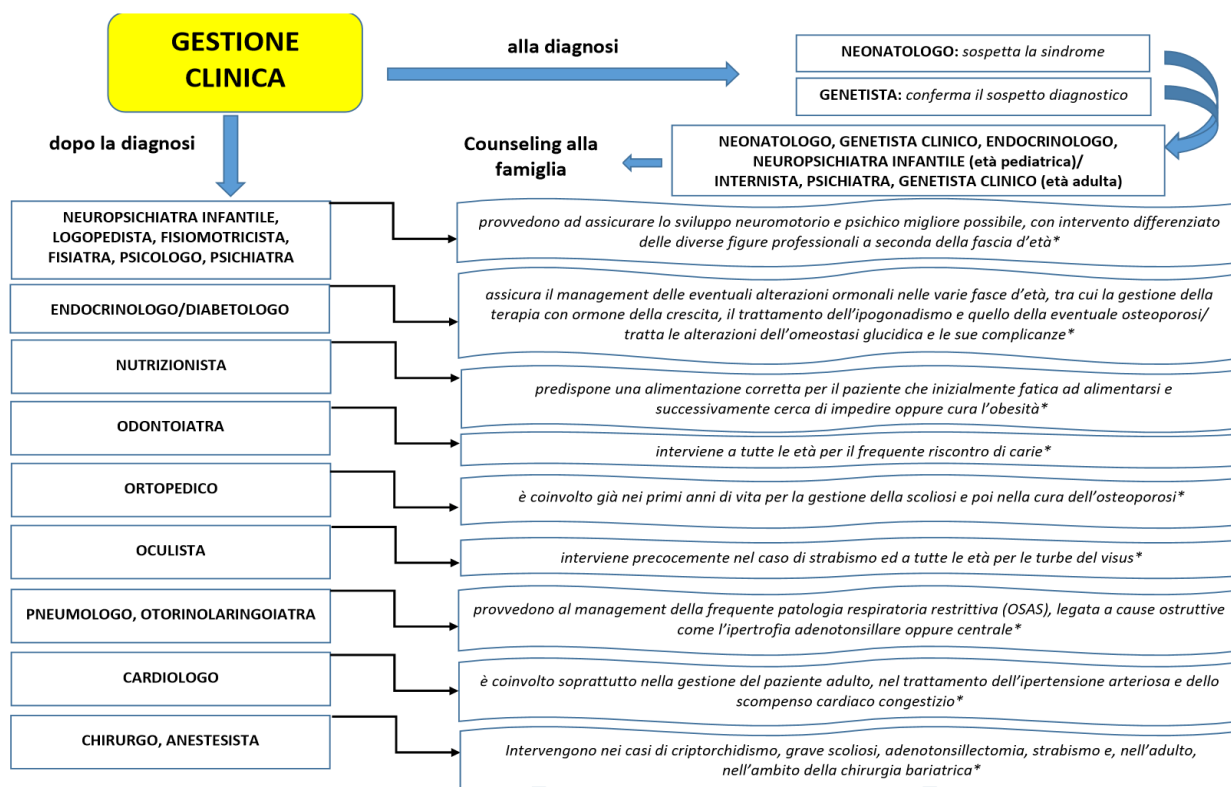


FIGURA 1: descrizione schematica del percorso diagnostico e di presa in carico del paziente PWS



Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta  
per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare

## CRITERI DI ACCESSO AL PERCORSO E INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

### Criteri di accesso al PDTA

**Tabella. 1** – quando porre il sospetto clinico di PWS.

Eta'	Segni e sintomi
Periodo preconcezionale e fetale	Familiarità per sindrome di Prader-Willi, ipotonia fetale
0-2 anni	Ipotonia assiale e suzione ipovalida in assenza di altre cause sospette, ritardo psicomotorio e presenza di crescita ponderale stentata
2-6 anni	Ipotonia con anamnesi di suzione ipovalida, ritardo dello sviluppo neuromotorio, bassa statura associata ad esagerato incremento di peso ed ipogonadismo (in particolare criptorchidismo)
6-12 anni	Iperfagia ed ossessività verso il cibo, sviluppo di obesità centrale (se la dieta non è controllata), associati ad anamnesi di ipotonia (spesso persistente) e di suzione ipovalida, con ritardo dello sviluppo psicomotorio
> 13 anni	Ritardo mentale, disturbi comportamentali tipici, quali l'accesso d'ira e manifestazioni compulsive di vario tipo, iperfagia con obesità centrale (se la dieta non è controllata), ipogonadismo e bassa statura (in relazione al target genetico)

### Inquadramento diagnostico

#### Attori coinvolti nell'inquadramento diagnostico

- Il neonatologo (che ha la funzione di sospettare la sindrome che nella maggior parte dei casi è già riconoscibile alla nascita)
- Il genetista (che ha il compito di confermare il sospetto con i già ricordati esami genetici).

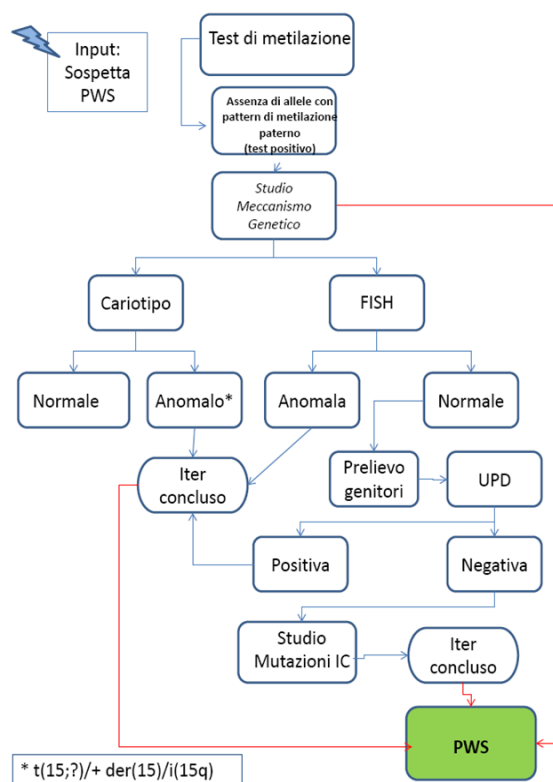
#### Diagnosi genetica

Vedi anche paragrafo sulla diagnosi genetica nell'introduzione.

Nella figura 2 è riportato il percorso di laboratorio per la diagnosi di PWS.

È importante che i genitori con un figlio PWS abbiano una consulenza genetica appropriata. Ciò permette di fornire una consulenza pre-test genetico, ma soprattutto post-test genetico, che accompagna il paziente o il consultando nell'iter della diagnosi genetica, nel correlato clinico del suo risultato e nei rischi di ricorrenza che comporta (cfr. paragrafo sulla genetica nell'introduzione).

Evidenziato il difetto molecolare, è possibile effettuare la diagnosi prenatale ad una successiva



**FIGURA 2:**percorso di laboratorio per la diagnosi genetica di PWS



Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta  
per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare

gravidenza. A questo proposito è importante segnalare che la diagnosi prenatale delle microdelezioni e della UPD è teoricamente possibile. In pratica, allo stato attuale non ci sono i mezzi (economici e tecnici) per applicare questo test indiscriminatamente a tutte le gravidanze. Il test di metilazione, che viene eseguito come primo step postnatale in caso di sospetto clinico, non è del tutto attendibile in fase prenatale. La ricerca della alterazione genetica può essere chiesta comunque in gravidanza in presenza di una sintomatologia evocativa (scarsi movimenti fetali, polidramnios) o in gravidanze successive alla presenza di un riscontro familiare di un figlio affetto. Con la applicazione su vasta scala delle nuove tecnologie genetiche, sarà presto possibile offrire in diagnosi prenatale un pannello di microdelezioni più comuni nella popolazione, PWS inclusa.

È importante precisare che una volta effettuata la diagnosi, bisogna comunicarla ai genitori possibilmente tramite equipe multidisciplinari. Nel caso la diagnosi fosse effettuata in periodo puberale ed adolescenziale, la diagnosi dovrebbe essere comunicata anche al soggetto in esame (previa consultazione con i genitori). Infine, nei rari casi diagnosticati in età adulta, per la comunicazione della diagnosi è auspicabile che il soggetto affetto venga coinvolto, secondo modalità da valutare caso per caso, a seconda del pattern cognitivo, degli aspetti emotivi e comportamentali del paziente, nonché del background familiare.

## PRESA IN CARICO

### Specialisti coinvolti nella presa in carico del paziente

Dopo la diagnosi intervengono numerosi specialisti che hanno il compito di affrontare le diverse manifestazioni cliniche della sindrome (figura 1) e di definire le modalità di presa in carico e di follow-up.

- il **neuropsichiatria infantile** che, unitamente ad altre figure (fisiatra, logopedista, fisiomotricista, psicologo), deve provvedere ad assicurare lo sviluppo neurologico e psichico migliore possibile; questa figura praticamente seguirà il paziente per tutta la età. Nei primi anni di vita le altre figure professionali devono intervenire in base al tono muscolare e alle performances psicomotorie. Nell'età adulta sia il fisiatra che il fisioterapista possono assumere particolare rilevanza per le problematiche di natura ortopedica, richiedenti cicli di sedute terapeutiche con frequenza variabile a seconda del quadro clinico.
- l'**endocrinologo** valuta la lunghezza (nei primi 2 anni) e successivamente l'altezza, il peso, il BMI, lo stadio puberale del soggetto. Compito precipuo dell'endocrinologo è quello di procedere nelle varie fasce di età ad un corretto management delle eventuali alterazioni ormonali presenti, tra cui la gestione della terapia con ormone della crescita, il trattamento dell'ipogonadismo e quello della eventuale osteoporosi.
- il **nutrizionista** ha il duplice scopo di predisporre una alimentazione corretta per il paziente che nelle prime fasi della vita fatica ad alimentarsi per la sua ipotonia e di impedire la insorgenza della obesità (oppure di curare una obesità già insorta).
- lo **pneumologo** unitamente all'**otorinolaringoiatra** ed all'**odontostomatologo** per il frequente riscontro di patologia respiratoria restrittiva (OSAS), legata a cause ostruttive come l'ipertrofia adenotonsillare (che richiede un intervento chirurgico solitamente precoce e, come vedremo nella sezione della terapia, una particolare attenzione durante trattamento con ormone della crescita), o centrale (CSA), come si è precedentemente detto.
- il **diabetologo** o più genericamente lo specialista delle malattie del metabolismo, nel caso gli accertamenti di laboratorio rilevino un'alterazione dell'omeostasi glucidica e/o dell'assetto lipidico. Come detto, il decorso del diabete sembra meno aggressivo rispetto a quello che si osserva negli obesi semplici: una volta instauratosi, tuttavia, occorre controllare nel tempo le possibili alterazioni a livello retinico e renale, oltreché quelle a carico del sistema nervoso e dell'apparato cardiovascolare.
- il **cardiologo** è coinvolto soprattutto nella gestione del PWS adulto, quando si prevedono controlli ogni 2-3 anni, con valutazione ECGrafica ed ecocardiografica, a seconda del quadro clinico. In età evolutiva se ne consiglia il consulto in presenza di rapido aumento ponderale.



Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta  
per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare

- l'**ortopedico** è frequentemente chiamato in causa data l'alta prevalenza di scoliosi nella PWS. La percentuale di deformità del rachide è infatti molto aumentata (>50%) rispetto al resto della popolazione (2-3%). L'ortopedico è frequentemente coinvolto nella gestione della osteoporosi.
- l'**oculista/ortottico** è consigliato in epoca neonatale, con un follow-up per alcuni anni; in epoca adulta interviene per l'elevata frequenza di miopia, con controlli regolari nel tempo.
- il **chirurgo generale** per il criptorchidismo.
- l'**anestesista** con conoscenze specifiche in soggetti con patologia respiratoria, possibile alterata risposta ai farmaci impiegati, rischio di iposurrenalismo centrale, ipotonia, deficit cognitivo, turbe comportamentali, ecc.

#### Esami strumentali:

Oltre agli esami strumentali già riportati nel precedente paragrafo, si ricorda l'esecuzione di:

- **RNM cerebrale**, soprattutto in caso di sintomatologia neurologica e di endocrinopatie;
- **radiografia per la età scheletrica** da effettuare, nei pazienti trattati con GH, dal 1°-2° anno di vita, a 5 anni, all'inizio della pubertà e, successivamente, ogni 2 anni fino alla sospensione della terapia; in quelli trattati dopo i 5 anni all'inizio della terapia e poi con tempistica simile agli altri; nei soggetti non trattati con GH l'esame si effettua in relazione allo sviluppo puberale;
- **ecografia dell'addome superiore** nei soggetti obesi e/o con alterati valori metabolici, in particolare per valutare la possibile presenza di steatosi epatica e coledociti;
- **ecografia genitopelvica** nelle donne con ritardo puberale e/o patologia mestruale.

#### Esami di laboratorio

Gli esami di laboratorio e la loro tempistica di esecuzione vengono riportati in Tab. 2, suddivisi in relazione al tipo di patologia ed alle fasce di età.

<b>Tabella 2: esami di laboratorio da eseguire nel follow-up dei pazienti affetti da sindrome di Prader-Willi</b>	
Esami ematochimici generali	Emocromo, transaminasi, creatininemia, sodiemia, potassiemia ed esame urine: annuale. Calcemia, fosforemia, magnesemia, PTH e 25-idrossi vitamina: in caso di osteoporosi e/o terapia con calcio e vitamina D: ogni 6-12 mesi.
Valutazione del metabolismo glucidico e lipidico	Glicemia ed insulinemia basale (+emoglobina glicata in età adulta): annuale prima della terapia con GH od in sua assenza; semestrale durante la terapia con GH. Curva da carico orale di glucosio (per valutazione di glicemia ed insulinemia): nei casi con BMI>90° centile (età pediatrica) o >30 (adulti) e/o con valore glicemico basale >100 mg/dl ma non ≥126 mg/dl e/o con valori basali alterati di insulina e/o emoglobina glicata; nell'adulto ogni anno se terapia con GH. Colesterolo totale, HDL e trigliceridi: ogni 2 anni (annuale in caso di BMI > 90 centile o > 30); sempre all'inizio della terapia con GH.
Indagini ormonali	Valutazione della secrezione di GH (solo in adolescenti dopo la momentanea sospensione alla pubertà o in adulti): mediante GHRH+arginina o ITT. Funzionalità tiroidea: annuale mediante dosaggio sia di FT4 che di TSH. IGF-I: all'inizio della terapia con GH ed ogni 6 mesi durante il trattamento; negli adulti se sintomi indicativi di deficit di GH (se non trattati) oppure ogni 6 mesi se in terapia. Funzionalità surrenalica: controllo annuale della cortisolemia (in assenza di segni/sintomi sospetti per iposurrenalismo); nei casi con valori di cortisolo ridotto o ai limiti inferiori della norma (<10



Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta  
per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare

	<p>mcg/dl) e/o con segni/sintomi di iposurrenalismo: ACTH test a basse dosi (1 mcg); in ogni caso effettuare un ACTH test a basse dosi ogni 3 anni.</p> <p>Nei soggetti con adrenaemia prematura: valutazione della secrezione di 17OHP e DHEAS mediante ACTH test a dose standard (250 mcg).</p> <p>Funzionalità gonadica: valutazione di LH e FSH, sia basale che dopo LHRH test, testosterone (maschi) o 17 beta estradiolo (femmine) in tutti soggetti con ritardo puberale e/o con lenta evoluzione dei fenomeni puberali, oltrechè nelle femmine con patologia mestruale; in queste ultime dosare anche il progesterone.</p> <p>Nelle donne trattate con estrogeni, eseguire prima della terapia (e 1-2 volte nel primo anno di terapia) screening trombotico; nelle donne trattate per via transdermica dosaggio del 17 beta estradiolo una volta all'anno. Nei maschi trattati o con osteoporosi dosaggio annuale del testosterone.</p>
--	---

## GESTIONE TERAPEUTICA

### Terapie farmacologiche

Vista l'estrema specificità della presa in carico di questa patologia l'uso di specifiche terapie farmacologiche per la cura delle diverse manifestazioni cliniche è demandata agli specialisti coinvolti.

### Approcci non farmacologici

#### Terapia dietetico-nutrizionale:

- 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 (es. gavage), che possono essere protratte per tempi variabili a seconda dell'andamento clinico del paziente. Nel caso sia necessario un allattamento a richiesta si consiglia di utilizzare 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 1° anno di vita è fondamentale raccomandare un regolare monitoraggio del peso per valutare che vi sia un'adeguata crescita. In caso di blocco della crescita ponderale occorre 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 ingravescenza iperfagia 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%). È 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 fornire migliori risultati rispetto a quelle standard. In ogni caso, se la dieta è bene applicata è consigliabile una supplementazione con vitamine ed oligoelementi.



Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta  
per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare

#### **Apnee ostruttive e ventilazione assistita:**

- L'indicazione alla ventiloterapia notturna non si discosta da quanto previsto nei bambini non sindromici.

#### **Interventi chirurgici**

Ove siano necessari interventi chirurgici d'elezione o d'urgenza occorre tener presente l'aumentato rischio anestesiológico.

#### **Terapia riabilitativa:**

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; 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. 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, quali le nozioni temporali, l'astrazione ed il ragionamento deduttivo, i 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 dalle differenti problematiche precedentemente descritte (iperfagia, problematiche della sfera emotivo-comportamentale, autolesionismo, disturbi psicotici).
- Spesso gli aspetti comportamentali devono essere affrontati utilizzando 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 a livello scolastico occorre 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 tali 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: è pertanto necessaria una valutazione clinica e neuropsicologica già 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 e successivamente ogni 12-18 mesi.

### **3 BIBLIOGRAFIA**

1. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL et al. Prader-Willi syndrome. GenetMed 2012; 14: 10-26.
2. Deal CL, Tony M, Höybye C et al. GrowthHormoneResearch Society workshop summary: consensusguidelines for recombinant human growthhormone therapy in Prader-Willi syndrome. J ClinEndocrinolMetab 2013; 98: E1072-1087.
3. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP et al. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. J ClinEndocrinolMetab 2008; 93: 4183-4197.



Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta  
per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare

4. Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S et al. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* 2001; 108: e92.
5. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG et al. Prader-Willi syndrome. Consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993; 91: 398-402.
6. Prader-Willi Syndrome. Hoybye C Ed. Nova Biomedical, New York, 2013; pp. 1-294.

#### 4 AGGIORNAMENTI

Gli aggiornamenti periodici della raccomandazione saranno resi disponibili sul portale della rete interregionale per le malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta - <http://www.malattierarepiemonte.it>





Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta  
per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare

## 5 RETE DEI SERVIZI PER LA PRESA IN CARICO DEI PAZIENTI AFFETTI DA PWS

Allo stato attuale, la diagnosi (dopo il sospetto diagnostico posto nella quasi totalità dei casi nei centri di neonatologia) viene sempre effettuata presso l'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino; anche il follow-up è attualmente coordinato dalla medesima azienda c/o il presidio ospedaliero Regina Margherita.

Per la presa in carico territoriale si fa riferimento ai dipartimenti materno-infantili e in particolare alla Rete Piemontese di Neuropsichiatria Infantile attiva dagli anni 80 e comprendente, oltre ai neuropsichiatri, anche le figure dei logopedisti e psicologi, fondamentali, come si è detto, per una corretta gestione dei soggetti con PWS

Per quanto riguarda i pazienti PWS in età adulta il centro con maggior attività è l'IRCCS Fondazione Istituto Auxologico Italiano di Piancavallo (VB) che garantisce una presa in carico multispecialistica coordinata attualmente dal Dr. Graziano Grugni.

## 6 RUOLO DELLE ASSOCIAZIONI DI PAZIENTI AFFETTI DA PWS

Tutta l'attività di presa in carico dei pazienti affetti da PWS viene attuata in sinergia con l'Associazione per l'aiuto ai soggetti con Sindrome di Prader-Willi e alle loro Famiglie. Tale associazione è stata costituita in Piemonte nel 1997 ed ha sede a Torino in via Madama Cristina 104. La sua importanza è stata ed è tuttora notevole nel creare un interesse verso la patologia, fornendo stimoli sia nel versante medico che sociale. A questo proposito, come viene chiaramente precisato nella definizione della Associazione, il compito dei medici e degli operatori deve essere quello di aiutare sia i soggetti affetti che i genitori, nel momento in cui si trovano di fronte a figli con gli handicap di cui abbiamo trattato.

## 7 RINGRAZIAMENTI

Nella tabella successiva vengono riportati i nominativi delle sedi che hanno partecipato al progetto.

Sede	Affiliazione
Alessandria	S.C. Endocrinologia e Malattie Metaboliche Ospedale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Aosta	Medicina Interna, Unità di Diabetologia ed Endocrinologia , Ospedale Parini
Asti	S.C. Pediatria, Ospedale Cardinal Guglielmo Massaia
Cuneo	S.C. Endocrinologia e Malattie del Ricambio , Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle
Novara	Divisione di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale , Università del Piemonte Orientale , Novara
Torino	Divisione di Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo , Dipartimento di Scienze Mediche , Università di Torino .
Vercelli	S.C. Endocrinologia e Diabetologia, Vercelli

Si ringraziano inoltre il Dr. Graziano Grugni e il Dr. Andrea Corrias per il coordinamento del progetto.