

## LA SINDROME DI PRADER-WILLI



Domenica Taruscio<sup>1</sup>, Yilka Kodra<sup>1</sup>, Federica Censi<sup>1</sup>, Sergio Bernasconi<sup>2</sup>, Antonio Crinò<sup>2</sup>, Luigi Gargantini<sup>2</sup>, Graziano Grugni<sup>2</sup>, Lorenzo Iughetti<sup>2</sup>, Letizia Ragusa<sup>2</sup> e Anna Maria Ricci<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centro Nazionale Malattie Rare, Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, ISS

<sup>2</sup>Gruppo di studio sulle Obesità Genetiche,

Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP)\*

<sup>3</sup>Federazione fra le Associazioni per l'aiuto ai soggetti con Sindrome di Prader-Willi e alle loro famiglie

\*Vedi nota a fine articolo

**RIASSUNTO** - Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) svolge attività di ricerca scientifica e di sanità pubblica nel settore delle malattie rare, a livello nazionale e internazionale. La proficua collaborazione con le Associazioni dei pazienti ha evidenziato la presenza di molti "bisogni" inevasi a livello socio-sanitario. Una delle risposte possibili a questi bisogni è rappresentata dalla elaborazione di schede informative per operatori sanitari circa l'epidemiologia, la clinica, la diagnosi e la terapia di specifiche malattie rare. In particolare, viene qui presentata la Scheda sulla Sindrome di Prader-Willi, un esempio di patologia rara per cui la poca informazione causa ritardi nella diagnosi e, di conseguenza, nel trattamento precoce. Tale Scheda è stata realizzata grazie alla collaborazione del CNMR con un gruppo multidisciplinare di ricercatori e clinici e con la Federazione fra le Associazioni per l'aiuto ai soggetti con Sindrome di Prader-Willi e alle loro famiglie.

**Parole chiave:** Sindrome di Prader-Willi, epidemiologia, diagnosi, genetica

**SUMMARY (Prader-Willi Syndrome)** - The National Centre Rare Diseases of the Italian National Institute of Health is involved in research and public health activities related to rare diseases at national and international level. The close collaboration with patients' associations was instrumental in pointing out social and health care un-met needs of patients with rare diseases. Among others the lack of information on rare diseases and the poor knowledge by health care workers were specifically identified. In order to respond to these needs, the National Centre Rare Diseases developed an information schedule for health professionals including epidemiological, clinical, diagnostic and treatment aspects of the Prader-Willi Syndrome. The schedule was developed by a multidisciplinary team of researchers and clinicians and in collaboration with the Italian Patients' Associations of Prader-Willi.

**Key words:** Prader-Willi Syndrome, epidemiology, diagnosis, genetics

domenica.taruscio@iss.it

**I**l Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di Sanità svolge attività di ricerca scientifica e di sanità pubblica nel settore delle malattie rare (MR), a livello nazionale e internazionale. Nell'ambito di queste attività, è stato attivato il Registro Nazionale Malattie Rare, un importante strumento di ricerca e sorveglianza che permette di raccogliere le informazioni necessarie alla definizione di strategie di sanità pubblica. Il CNMR è anche impegnato in diverse attività

di ricerca con l'obiettivo di sviluppare e diffondere conoscenze scientifiche su selezionate MR. Inoltre, la stretta collaborazione realizzata e rafforzata negli ultimi anni, con le Associazioni dei pazienti ha evidenziato l'importanza del loro ruolo nella definizione dei bisogni e ha anche incentivato il coinvolgimento attivo delle Associazioni stesse nell'affrontare e rispondere alle problematiche legate alle MR (per tutte le attività del CNMR si invita a visitare il sito dedicato: [www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr)) (1).

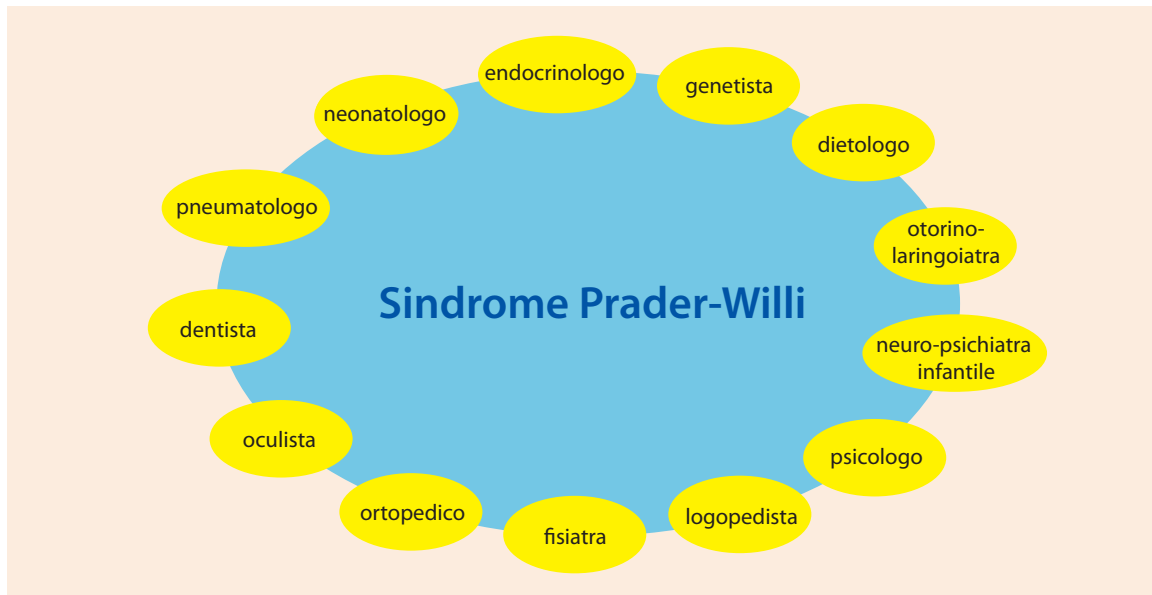


Figura - Assistenza multidisciplinare nei pazienti con Sindrome di Prader-Willi

Nell'ambito delle MR, la Sindrome di Prader-Willi (SPW) rappresenta la forma più frequente di obesità genetica, con un'incidenza di 1 caso ogni 10.000-25.000 nati vivi (2), e che richiede un approccio multidisciplinare protratto nel tempo (Figura). La prognosi della malattia è fortemente condizionata dalla gravità dell'eccesso ponderale.

Nonostante si sia osservato un notevole progresso nelle capacità diagnostiche, grazie all'acquisizione di nuove tecniche di citogenetica e genetica molecolare, esiste a oggi un ritardo diagnostico e una non soddisfacente attenzione dal punto di vista clinico verso questi pazienti. Per questo la "Federazione fra le Associazioni per l'aiuto ai soggetti con Sindrome di Prader-Willi e alle loro famiglie" ha evidenziato l'esigenza di diffondere agli operatori sanitari una Scheda tecnico-scientifica sulla SPW, atta a illustrare le principali caratteristiche diagnostico-cliniche della sindrome. L'obiettivo è di contribuire alla diffusione delle conoscenze cliniche di questa patologia principalmente fra i neonatologi, i pediatri, i medici di medicina generale e tutti i potenziali operatori per facilitarne la diagnosi precoce e un intervento tempestivo e appropriato. La precocità della diagnosi permette nei soggetti più giovani terapie più efficaci e l'impostazione di programmi di follow-up atti a prevenire o limitare le manifestazioni cliniche della sindrome (3).

A tale scopo, il CNMR unitamente al Gruppo di Studio sulle Obesità Genetiche della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) e alla Federazione fra le Associazioni per

l'aiuto ai soggetti con Sindrome di Prader-Willi ha elaborato la Scheda riportata di seguito. Tale Scheda è stata elaborata in modo da fornire a tutti gli operatori sanitari del territorio (neonatologi, pediatri, medici di medicina generale, ecc.) essenziali informazioni epidemiologiche, cliniche, diagnostiche e terapeutiche sulla SPW (4, 5). ■

#### Riferimenti bibliografici

1. Taruscio D, Falbo V, Salvatore M, et al. Attività del Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità. *Not Ist Super Sanità* 2006;19(10):3-10.
2. Vogels A, Van Den Ende J, Keymolen K, et al. Minimum prevalence, birth incidence and cause of death for Prader-Willi syndrome in Flanders. *Eur J Hum Genet* 2004;12(3):238-40.
3. Iughetti L, Bernasconi S (Ed.). *L'obesità in età evolutiva*. Milano: McGraw-Hill Co; 2005. 365 p.
4. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993;91(2):398-402.
5. Cassidy SB, Dykens E, Williams CA. Prader-Willi and Angelman syndromes: sister imprinted disorders [Review]. *Am J Med Genet* 2000;97(2):136-46.

(\*) Del Gruppo di Studio sulla Obesità Genetiche della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) hanno contribuito: Giulina Trifirò (Milano), Luciano Beccaria (Lecco), Laura Bosio (Milano), Gabriella Caselli (Reggio Emilia), Giuseppe Chiumello (Milano), Andrea Corrias (Torino), Antonino Crinò (Roma), Teresa De Toni (Genova), Adriana Franzese (Napoli), Luigi Gargantini (Treviglio), Nella Greggio (Padova), Chiara Livieri (Pavia), Giovan Battista Pozzan (Mestre), Letizia Ragusa (Troina), Graziano Grugni (Verbania), Alessandro Salvatoni (Varese), Margherita Wasniewska (Messina), Alba Pilotta (Brescia), Beatrice Moro (Padova), Marilicia Faienza (Bari).

## Sindrome di Prader-Willi

Questa Scheda è stata elaborata dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con il Gruppo di Studio Obesità Genetiche (SIEDP) e la Federazione fra le Associazioni per l'aiuto ai soggetti con Sindrome di Prader-Willi e alle loro famiglie

### Descrizione della malattia

La Sindrome di Prader-Willi (SPW) è una malattia genetica, causata dall'assenza o alterazione di una regione del cromosoma 15 di origine paterna (15q11-q13).

Colpisce entrambi i sessi con la stessa frequenza e ha un'incidenza tra 1/10.000 e 1/25.000 nati vivi.

#### Le cause genetiche della malattia

**Prader-Willi è una sindrome complessa di origine genetica, raramente ereditaria**

L'anomalia genetica più comune, presente in circa il 70% delle persone con SPW, è la **delezione *de novo*** della regione 15q11-q13 paterna. Il tratto cromosomico mancante contiene vari geni, alcuni dei quali sono stati messi in correlazione con la funzionalità dell'ipotalamo, struttura deputata al controllo del sistema endocrino e del comportamento.

Un'altra forma di anomalia genetica è conosciuta come ***disomia materna*** ed è presente in circa il 25% dei casi. Questa si verifica quando due cromosomi 15 vengono ereditati dalla madre e manca totalmente il contributo del cromosoma paterno.

In casi molto rari (< 5%), si hanno **mutazioni del centro dell'*imprinting***. In questo caso l'alterazione è localizzata nella stessa regione del cromosoma 15 ma interessa una porzione più piccola e coinvolge il centro dell'*imprinting*. Questa regola l'espressione dei geni circostanti; se mutato, i geni che dovrebbero essere espressi dal cromosoma paterno non lo saranno più, con un effetto finale analogo a quello della delezione o della disomia uniparentale materna.

Circa l'1% dei casi è dovuto a traslocazioni che interessano il cromosoma 15 nella regione 15q11-q13.

#### Quadro clinico

**La storia naturale di un paziente affetto da SPW segue, almeno nelle prime fasi, un'evoluzione abbastanza tipica**

Durante la **gestazione** viene segnalata l'ipotonìa fetale che si esprime con una riduzione dei movimenti fetali.

Il **timing del parto** è spesso alterato.

Alla **nascita** sono presenti ipotonia generalizzata più o meno rilevante, torpore e una ridotta capacità di suzione, tanto da dover ricorrere a particolari tecniche di alimentazione. Spesso è possibile rilevare alcuni segni dismorfici quali fronte prominente, occhi a mandorla, labbro superiore sottile, micrognazia, testicoli ritenuti nel maschio, ipoplasia clitoridea nella femmina.

Nei **primi mesi** è evidente un ritardo psicomotorio e, dopo il sesto-dodicesimo mese, il bambino diventa iperfagico.

Durante il **secondo-terzo anno** di vita aumenta il desiderio per il cibo e il paziente diventa obeso con accumulo di adipe soprattutto al tronco e al volto.

Negli anni della **seconda** e della **terza infanzia** è presente un ritardo intellettivo e dell'apprendimento di grado variabile. Vengono segnalate difficoltà nell'articolare la parola, nello scrivere, nel ricordare e negli studi di aritmetica. La fame diventa insaziabile.

Negli anni della **prepubertà** e della **pubertà** si riduce la velocità di crescita e si evidenzia un rallentato sviluppo puberale e sessuale.

Nell'**adolescenza** si evidenzia una bassa statura (in media i maschi raggiungono una altezza definitiva intorno ai 155 cm, le femmine intorno ai 145 cm), si accentua l'obesità e diventano rilevanti i disturbi comportamentali che impediscono ai soggetti affetti dalla SPW, ancor più delle carenze intellettive, il raggiungimento di risultati scolastici soddisfacenti.

In **età adulta** vanno incontro a malattie metaboliche, soprattutto diabete mellito di tipo II, compromissioni cardio-polmonari e ortopediche.

I soggetti con la SPW presentano **caratteristiche psicologiche** particolari nella sfera intellettuale, del linguaggio ed emotiva, con problemi di adattamento sociale (difficoltà nella gestione dei rapporti interpersonali). I disturbi comportamentali sono essenzialmente di tipo ossessivo-compulsivo.

### Segni clinici

#### Vita prenatale

Riduzione dei movimenti fetali

#### 0-1 anno

Ipotonia e iperattività  
Pianto flebile o assente  
Ipogenitalismo

#### 1-2 anni

Dismorfismi del viso  
Ritardo neuromotorio  
(deficit cognitivi, motori e del linguaggio)  
Ritardo mentale

#### 2-4 anni

Obesità ingravescente  
Instabilità della temperatura corporea  
Elevazione della soglia del dolore  
Saliva densa e vischiosa  
Acromicria  
Disturbi del sonno  
Problemi ortopedici: scoliosi, lordosi, cifosi

#### Adolescenza

Ipogenitalismo  
Bassa statura  
Ritardo mentale associato a disturbi comportamentali caratteristici

Si va dall'atteggiamento rigido, insistente e/o irragionevole, ai comportamenti possessivi e stereotipati, dal rubare cibo, oppure soldi per procurarsene, alla negoziazione del furto. Frequente è lo *skinpicking* (graffiare la pelle), gli eccessi di collera e le esplosioni d'ira.

### Diagnosi

**È molto importante la diagnosi precoce affinché la gestione dell'alimentazione e del comportamento diventino da subito parte integrante della vita del bambino**

La diagnosi della SPW è inizialmente clinica e si basa sui criteri clinico-anamnestici di Holm *et al.* (1993).

Tale criteri sono stati suddivisi in:

- **criteri maggiori:** ipotonia neonatale, problemi alimentari, tratti somatici caratteristici, ipogonadismo, deficit mentale e ritardo dello sviluppo psicomotorio, obesità, problemi comportamentali connessi con l'alimentazione;
- **criteri minori:** bassa statura, ipopigmentazione, saliva densa e viscosa, disturbi del sonno e lesioni cutanee;
- **criteri aggiuntivi:** elevata soglia del dolore, alterazione della termoregolazione, scoliosi, adrenarca precoce.

Nel 2000 Cassidy *et al.* hanno proposto una revisione di tali criteri e l'indicazione attuale è quella di **indagare geneticamente:**

- tutti i neonati ipotonicici con storia di difficoltà alla suzione;
- i bambini tra 2 e 6 anni con ipotonia, ritardo neuromotorio, storia di difficoltà alla suzione;
- i pazienti tra i 6 e 12 anni in presenza di ipotonia o storia di ipotonia, ritardo neuromotorio e iperfagia con obesità centrale;

- sopra i 13 anni le caratteristiche rilevanti sono: difficoltà cognitive, problemi comportamentali, comportamento ossessivo-compulsivo, iperfagia con obesità centrale, ipogonadismo.

**In ogni caso di sospetto clinico di SPW è necessario effettuare accertamenti genetici per confermare la diagnosi**

Le indagini genetiche sono:

il **test di metilazione**, la cui negatività esclude la SPW mentre risulta positivo nel 99% dei casi di SPW; esso però non è in grado di distinguere i pazienti con delezione da quelli con disomia materna o difetto dell'*imprinting*.

Quando il test di metilazione risulta positivo, si approfondisce l'indagine con la **tecnica di citogenetica molecolare FISH** per la ricerca della delezione del cromosoma 15.

L'assenza della delezione in un paziente con il test di metilazione positivo suggerisce la presenza di un caso di disomia uniparentale o mutazione del centro dell'*imprinting*. La conferma con la **tecnica della PCR** è in grado di distinguere tra i due casi.

**Il test di metilazione** risulta positivo nel 99% dei casi ma non è in grado di distinguere i pazienti con delezione da quelli con disomia materna o mutazione del centro dell'*imprinting*

La **FISH** identifica la delezione

La **PCR** è in grado di distinguere tra i casi di disomia uniparentale e quelli con mutazione del centro dell'*imprinting*

## Come seguire una persona con SPW

La gestione delle persone con la SPW, per le molteplici esigenze di tipo medico, comportamentale e sociale, richiede un **approccio multidisciplinare** protratto nel tempo.

Il **trattamento deve modificarsi** con l'età del paziente e con la severità delle manifestazioni cliniche della sindrome.

Dal momento della diagnosi devono essere coinvolti molti specialisti: i **genetisti** per il counselling genetico; i **fisioterapisti** per la rieducazione motoria; i **nutrizionisti** per impostare un programma dietetico finalizzato a prevenire l'obesità; gli **endocrinologi** per la terapia con hGH volta sia alla correzione del deficit staturale sia a modificare la composizione corporea; i **neurologi** per i problemi legati al sonno; gli **ortopedici** per i problemi legati in special modo alla scoliosi.

La **situazione emotiva** è il fattore che ha maggiori ripercussioni negative sulla qualità della vita di questi soggetti e dei loro familiari.

Le **alterazioni comportamentali e il disturbo psichico** sono ritenuti il risultato della vulnerabilità emotiva dei pazienti con la SPW.

Una **valutazione neuropsichiatrica** è fondamentale, in particolare con l'avanzare dell'età del paziente; inoltre, è molto importante dare **supporto psicologico** all'intero nucleo familiare.

È importante sottolineare che una precoce diagnosi e un corretto approccio medico e psicologico modificano positivamente la qualità della vita di questi pazienti; inoltre, ogni operatore, che venga a contatto con le persone con la SPW, non dovrebbe operare in modo isolato bensì in collaborazione con altri specialisti.

**I soggetti con SPW necessitano di un approccio terapeutico multidisciplinare**