



**Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA)
per l'età evolutiva relativo a:**

Sindrome di Williams - RN1270

*Denominazione e codice di esenzione della malattia come riportati nella DGR 962/2017 (DPCM 12/01/2017)
vedi: malattierare.toscana.it.*

1. Definizione con descrizione sintetica della patologia

La sindrome di Williams (SW) o sindrome di Williams - Beuren è una rara malattia genetica descritta per la prima volta da Williams e Beuren, due cardiologi pediatrici che, rispettivamente nel 1961 e nel 1962, riportarono parallelamente due quadri clinici complessi, ma molto simili, rivelatisi poi appartenenti alla stessa sindrome.

L'incidenza delle forme tipiche è di 1/7.500 alla nascita ed interessa egualmente ambo i sessi; inoltre, esistono anche forme parziali la cui incidenza non è nota.

Le caratteristiche cliniche che caratterizzano la SW includono: dimorfismi facciali peculiari, scarso accrescimento staturale-ponderale, ipercalcemia idiopatica, cardiopatia congenita (più frequentemente stenosi sopravvalvolare dell'aorta o SVAS), ritardo psico-intellettuale (generalmente di grado lieve/moderato), profilo cognitivo e comportamentale specifico.

La SW è dovuta a una microdelezione cromosomica della regione q11.23 del cromosoma 7. La regione deleta varia da 1,5 a 1,8 Mb e contiene da 26 a 28 geni, tra cui il gene dell'elastina (*ELN*). Tale delezione è, in genere, sporadica (*de novo*) ma gli individui che ne sono affetti hanno una probabilità del 50% di trasmetterla alla prole.

L'aploinsufficienza di *ELN*, gene che codifica per la proteina elastina, importante componente delle fibre elastiche presenti nel tessuto connettivo di vari organi, spiega alcune delle caratteristiche tipiche della SW, quali i dimorfismi facciali, la voce rauca, la possibilità di sviluppare ernie inguinali, diverticoli intestinali e vescicali, problematiche cardiovascolari e ortopediche. Al contrario, la patogenesi di altre caratteristiche, come la disabilità intellettiva, è probabilmente attribuibile alla delezione di geni continui nella stessa regione.

I soggetti con SW presentano varie caratteristiche tipiche: vi sono dei dimorfismi ricorrenti a livello facciale, quali un viso che assume lineamenti grossolani determinando fronte ampia, appiattimento della parte media del viso, guance prominenti, naso corto con narici anteverse, bocca larga con labbra carnose e anteverse e lieve micrognatia, iride "a stella". Tali dimorfismi si modificano con l'età: i neonati presentano frequentemente pieghe epicantali, guance piene e un profilo piatto del viso; al contrario, i bambini più grandi e gli adulti hanno spesso una faccia più "stretta" con un collo lungo. La malocclusione dentale è presente nell'85% dei soggetti; i denti sono tipicamente piccoli e molto distanziati (microdontia) e l'aumentata frequenza di carie può associarsi a ipoplasia localizzata dello smalto; inoltre, si può manifestare anche agenesia dentale o oligodontia.

Dal punto di vista cardiologico, la maggior parte dei bambini con SW presenta anomalie cardiovascolari secondarie al deficit di elastina, con un rischio maggiore di stenosi. Il problema principale è la presenza di una SVAS, condizione che



può peggiorare nel tempo, soprattutto nei primi 5 anni; infatti, la progressione è più probabile se la gravità della stenosi è moderata o grave e si presenta nella prima infanzia. Nel 30% dei soggetti con SVAS è necessario effettuare una correzione chirurgica. Altre problematiche cardiologiche sono rappresentate dalla stenosi polmonare periferica, più comune nell'infanzia, il prolasso della valvola mitrale e l'insufficienza aortica, più frequenti nell'età di transizione e nell'età adulta. Il QTc è prolungato nel 13% degli individui con SW.

Una problematica molto frequente è rappresentata dall'ipertensione arteriosa, presente nel 50% dei soggetti con SW; tale condizione può essere associata anche alla stenosi dell'arteria renale e può verificarsi a qualsiasi età. Inoltre, la rigidità arteriosa può aumentare, anche in età evolutiva, il rischio di ictus. La terapia antiipertensiva controlla con successo l'ipertensione nella maggior parte dei pazienti. È importante ricordare che i pazienti con SW hanno un rischio maggiore di ischemia miocardica, insufficienza cardiaca acuta e morte improvvisa in corso di sedazione e anestesia a causa delle loro anomalie cardiovascolari.

Dal punto di vista auxo-endocrinologico, la presenza di problematiche endocrinologiche è di frequente riscontro e tutti gli assi endocrini possono essere interessati. La microcefalia, altra caratteristica frequentemente riscontrata, è presente in 1/3 degli individui con SW.

La bassa statura è una caratteristica riconosciuta nei maschi e nelle femmine con SW e per questo risulta essenziale una periodica e accurata valutazione auxologica in questi soggetti. Frequente è uno scarso accrescimento prenatale e, soprattutto, postnatale che può essere causato da cardiopatie, problematiche gastroenterologiche, comparsa di malattia celiaca, ipotiroidismo, pubertà anticipata e accelerata. Il deficit di ormone della crescita è raramente descritto. Tipicamente, un deficit di crescita si presenta nel 50% dei soggetti con SW, in particolar modo nei primi anni di vita (*failure to thrive*). Le principali cause comprendono la presenza di difficoltà nell'alimentazione, coliche prolungate e reflusso gastroesofageo, problematiche odontoiatriche, scarso apporto calorico, aumento del fabbisogno metabolico, etc. complessivamente, nel 71-82% dei neonati e lattanti con SW sono stati osservati problemi di alimentazione. In questa fase, quindi, può essere importante instaurare un attento *counseling* nutrizionale.

In questi soggetti, i parametri di crescita devono essere tracciati sui grafici specifici per patologia (vi sono curve per il peso, la lunghezza, l'altezza e la circonferenza cranica), il cui uso può aiutare nella diagnosi di problematiche auxologiche e nella loro gestione.

L'altezza finale media, pur nelle differenze etniche e geografiche, si attese intorno ai 167-168 cm nei maschi, mentre nelle femmine tra 154 e 157 cm.

La comparsa di uno sviluppo puberale precoce/anticipato e la breve durata del periodo accrescitivo puberale, dovuto alla sua accelerazione, possono contribuire alla riduzione dell'altezza finale. Infatti, nei soggetti con SW, la pubertà è spesso anticipata e accelerata (18% delle ragazze), anche se la vera pubertà precoce si verifica raramente. In questi casi, il trattamento con analoghi del GnRH viene impiegato con buoni risultati e senza problematiche di rilievo; tale decisione deve essere valutata anche in considerazione delle caratteristiche cognitive e psicologiche peculiari di questi soggetti e non solo per il miglioramento della statura definitiva.

Una condizione di ipotiroidismo è presente nel 5-10% dei bambini con SW, mentre un ipotiroidismo subclinico interessa circa il 15-30% dei soggetti con SW. Inoltre, appare di frequente riscontro un'ipoplasia ghiandolare, soprattutto a carico del lobo sinistro, spesso associata ai disordini della funzione tiroidea. In letteratura, infatti, sono descritti casi di ipotiroidismo congenito associati potenzialmente ad anomalie morfologiche della ghiandola tiroide.



Nei primi anni di vita è possibile riscontrare anche uno stato di ipercalcemia, in genere idiopatica, che può contribuire alla presenza di irritabilità e determinare vomito, costipazione e crampi muscolari; a questa condizione possono associarsi ipercalcemia e nefrocalcinosi. L'ipercalcemia sintomatica è più frequente nei primi due anni di vita e, di solito, si risolve durante l'infanzia, anche se i soggetti con SW possono presentare livelli di calcio più elevati rispetto ai controlli in tutte le fasce d'età. I genitori dovrebbero essere educati in relazione ai segni e sintomi dell'ipercalcemia, ma i bambini con SW normocalcemici dovrebbero assumere normali quantità di calcio giornaliera nell'alimentazione; al contrario, nei bambini con ipercalcemia una dieta a basso contenuto di calcio associata ad un aumento dell'assunzione di acqua, riesce spesso da sola a ridurre i valori del calcio sierico. Nonostante tutto, il 50% degli individui con SW presenta un'alterazione della mineralizzazione ossea, un'osteopenia od una osteoporosi.

I soggetti con SW, in genere, hanno un ridotto deposito adiposo, anche se l'obesità può diventare un problema soprattutto per adolescenti e adulti: per questo sono necessarie sia delle raccomandazioni nutrizionali che un percorso psicologico. Tale aspetto è importante soprattutto perché una ridotta tolleranza al glucosio fino ad una condizione di diabete di tipo 2 sono significativamente più frequenti nei soggetti con SW. Nonostante lo stato di eccesso ponderale aggravi la disfunzione del metabolismo glicidico, quest'ultima appare indipendentemente dal BMI, riscontrandosi anche in giovane età ed in soggetti normopeso o, addirittura, sottopeso. Il 60-75% dei soggetti adulti presenta un alterato test da carico di glucosio con una maggiore prevalenza di diabete di tipo 2.

Infine, i soggetti con SW non sembrano presentare con maggiore frequenza malattie autoimmuni, oppure positività organo o non organo-specifiche rispetto alla popolazione generale, anche se la malattia celiaca è isolatamente più frequente, forse per le problematiche correlate all'aploinsufficienza dell'elastina in soggetti con una particolare predisposizione HLA.

Dal punto di vista gastroenterologico, i neonati e i bambini piccoli con SW hanno spesso difficoltà nell'alimentazione, quali problematiche nella deglutizione e di suzione, problematiche comportamentali, presenza di reflusso gastroesofageo e coliche, difficoltà a passare ai cibi solidi al momento del divezzamento, tutti aspetti che determinano un deficit accrescitivo, soprattutto ponderale. Un altro problema comune nei soggetti con SW è la presenza di costipazione cronica, che deve essere trattata attraverso un aumento dell'apporto di acqua e fibre nella dieta, oltre a prodotti specifici come lassativi osmotici, soprattutto perché tra le complicanze della stipsi vi sono il prolasso rettale, lo sviluppo di emorroidi e la perforazione intestinale, quest'ultima legata ad una diverticolite, condizione per altro più frequente nei soggetti con SW rispetto alla popolazione generale.

Nel 10% dei soggetti con SW possono essere riscontrate malformazioni del tratto urinario, nel 25% può essere presente una storia di infezioni ricorrenti delle vie urinarie e nel 50% la presenza di diverticoli vescicali. Questi soggetti presentano una ridotta capacità della vescica ed una iperattività del detrusore (quest'ultima nel 60% dei soggetti) con pollachiuria ed enuresi. La continenza urinaria diurna si ottiene in genere entro i 4 anni, mentre il 50% a 10 anni ha anche una continenza notturna (il 2,7% degli adolescenti ha ancora una incontinenza diurna ed il 13,5% una enuresi notturna).

I disturbi del sonno sono comuni (dal 50% al 65%): tra questi vi sono difficoltà di addormentamento e ridotta qualità e continuità del sonno.

Riguardo i deficit visivi ed otorinolaringoiatrici, sono comuni per i soggetti con SW la presenza di ipermetropia, ostruzione del condotto nasolacrimale e strabismo. I soggetti con SW possono soffrire di iperacusia, anche se una



ipoacusia neurosensoriale da lieve a moderata è presente nel 60% dei bambini e nel 90% degli adulti. Inoltre, anche l'otite media ricorrente è di comune riscontro.

Infine, i soggetti con SW possono presentare una serie di problematiche neurologiche, tra cui ipotonia assiale e ipertonìa periferica con aumento dei riflessi tendinei profondi a livello degli arti inferiori. I segni di disfunzione cerebellare, come atassia e tremore, possono aumentare con l'età.

I soggetti con SW presentano una fossa posteriore di dimensioni ridotte che può contribuire alla malformazione di Chiari I, condizione di più frequente riscontro rispetto alla popolazione generale.

Dal punto di vista neuroevolutivo, le tappe dello sviluppo sono acquisite in ritardo ed i bambini dovrebbero essere indirizzati ad un programma di intervento precoce (logopedia, fisioterapia e psicomotricità) per la valutazione ed il trattamento di questi aspetti. Per la presenza di contratture articolari è spesso raccomandata, anche negli adolescenti e adulti, una mirata attività motoria/fisioterapica. La sinostosi radioulnare, riscontrata nel 10% dei bambini con SW, non risponde invece alla fisioterapia. Questi soggetti presentano, inoltre, una frequenza aumentata di problematiche della colonna vertebrale, come cifosi, lordosi aumentate e scoliosi (quest'ultima presente nel 18% dei soggetti).

I soggetti con SW hanno un profilo cognitivo e comportamentale tipico. Un ritardo cognitivo, motorio e del linguaggio è riscontrabile in tutti i pazienti ed il 75% di essi ha una disabilità intellettiva. I bambini dimostrano dei punti di forza nel linguaggio e nella memoria verbale a breve termine, con una significativa debolezza nella costruzione visuo-spaziale.

I problemi comportamentali possono includere ipersensibilità ai suoni, disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) e ansia non sociale. Circa il 50% dei bambini con SW può richiedere un trattamento farmacologico per l'ADHD o per il problema legato all'ansia eccessiva. Sebbene si osservi comunemente un'eccessiva tendenza a fare amicizia e una natura empatica, molte persone con SW hanno difficoltà di regolazione emotiva. Nei bambini più piccoli, che presentano ancora un linguaggio limitato, possono esserci sintomi che si possono sovrapporre ad un disturbo dello spettro autistico, come interessi limitati e comportamenti ripetitivi. Le abilità comportamentali adattive sia nei bambini che negli adulti sono spesso più compromesse di quanto ci si aspetterebbe dal loro QI. Problemi collegati all'ansia sono inoltre riportati nel 25-75% degli adulti.

2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

Nonostante la SW sia conosciuta ormai da alcuni decenni, ad oggi non sono stati definiti criteri rigorosi per porre il sospetto diagnostico ed avviare i test genetici di conferma, se non per l'insieme di caratteristiche fenotipiche peculiari. Certamente la combinazione di tratti somatici tipici, il ritardo di sviluppo psico-motorio/intellettivo, la presenza di SVAS, possono costituire elementi importanti nel porre il sospetto diagnostico. Anche un ritardo di accrescimento staturò-ponderale ed il fenotipo comportamentale specifico rappresentano ulteriori elementi di grande valore.

Al contrario, i dati attuali della letteratura hanno ridimensionato l'importanza diagnostica del riscontro di ipercalcemia neonatale, in passato ritenuto elemento di grande valore diagnostico.



3. Criteri diagnostici

La diagnosi di SW deve comunque essere sempre confermata effettuando i test genetici.

Circa il 98% dei pazienti con SW presenta una microdelezione a livello del braccio lungo del cromosoma 7 (7q11.2) di circa 1,5 Mb che determina la perdita di 26-28 geni (si parla di SWCR, *Williams syndrome critical region*); possono esserci delezioni appena al di sopra di 1,8 Mb che coinvolgono 28 geni. Circa il 2% dei pazienti, invece, presenta delezioni atipiche: in questi casi, il quadro clinico può essere molto simile a quello classico se viene coinvolta la porzione più telomerica di SWCR, mentre nel caso in cui la delezione risparmi quest'ultima, i pazienti presentano un fenotipo più lieve. Anche se storicamente la metodica diagnostica di elezione per le delezioni classiche è sempre stata la FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*), ad oggi, per riuscire con un unico esame a identificare anche le delezioni atipiche, è consigliabile utilizzare l'array-CGH (*Comparative Genomic Hybridization*) come metodologia diagnostica.

La diagnosi genetica dà diritto al paziente di potere usufruire del codice di esenzione per malattia rara (RN1270) secondo il DPCM 12 gennaio 2017.

ELEMENTI CLINICI

I pazienti con SW si presentano con caratteristiche peculiari. Infatti, la diagnosi clinica di SW può essere sospettata in età neonatale/pediatria di fronte a riscontro di:

- peculiari note dismorfiche (Tabella 1 e 2) e ritardo di sviluppo psico-intellettivo;
- cardiopatia congenita (soprattutto SVAS) e ritardo di sviluppo psico-intellettivo (associato o meno a note dismorfiche); peculiari note dismorfiche, scarso accrescimento staturale-ponderale con sviluppo psico-intellettivo borderline.

Caratteristiche somatiche dei pazienti SW		
Facies caratteristica	<ul style="list-style-type: none">- costrizione bi temporale- sopracciglia rade- edema periorbitario- iride dall'aspetto stellato- strabismo- naso corto con punta bulbosa e narici anteverse	<ul style="list-style-type: none">- ipoplasia malare- filtro nasale lungo- macrosomia- labbra carnose- labbro inferiore spesso everso- micrognatia
Nella prima infanzia sono presenti epicanto, guance paffute, denti piccoli e spaziati		

Nell'età adulta il viso e il collo si allungano ed i tratti somatici assumono fattezze più grossolane

Nell'età adulta possono giungere alla diagnosi di SW pazienti in passato non valutati o mal valutati in ottica sindromologica, soprattutto affetti da disabilità intellettiva e note dismorfiche (associati o meno a cardiopatia congenita). In questi casi, data l'evoluzione della fisionomia del viso dei pazienti con SW, può essere di grande



utilità ottenere una documentazione fotografica del paziente in età pediatrica per porre in modo ancor più consistente il sospetto diagnostico.

DATI LABORATORISTICI

I dati laboratoristici possono essere di aiuto per identificare le manifestazioni cliniche della SW sebbene non ci siano indagini di laboratorio che facciano parte dei criteri diagnostici.

In particolare, i test di laboratorio sono utili nella valutazione di alterazioni associate quali ipercalcemia, ipotiroidismo, celiachia, alterazioni del metabolismo glico-insulinemico. Per esempio, appare utile un controllo periodico della calcemia, soprattutto nel primo anno di vita: nel caso di valori aumentati, devono essere controllati anche azotemia, creatinina, 25-idrossivitamina D e 1,25-diidrossivitamina D, ormone paratiroideo intatto, oltre al rapporto calcio/creatinina su singola minzione. Per quanto riguarda lo sviluppo puberale, se precoce/anticipato o accelerato, i dati di laboratorio possono essere di aiuto nella sua caratterizzazione (LH, 17 beta estradiolo o testosterone totale, funzione surrenalica, etc.).

Apparati/organi	Fenotipo	%
Caratteristiche auxologiche		
	<i>Failure to thrive</i> nei primi anni di vita	50-70
	Bassa statura e/o deficit di crescita	50
	Microcefalia	35
	Eccesso ponderale	30
Caratteristiche endocrino/metaboliche		
	Alterazione della densità e dello stato minerale osseo	50
	Ipercalcemia	15-40
	Ipercalciuria	30
	Pubertà anticipata	20
	Diabete mellito	15
	Ipotiroidismo	5-10
Apparato cardiovascolare		
	Stenosi sopravvalvole aortica	75
	Stenosi periferica delle arterie polmonari	50
	Iperensione	50
	Stenosi sopravvalvole polmonare	25
	Altre stenosi arteriose	20
	QT lungo	13
	Difetto del setto interventricolare	10
Cute e tegumenti		
	Cute soffici e lassa	90



Incanutimento precoce	90
Ernia ombelicale	50
Ernia inguinale	40
Apparato osteoarticolare	
Iperlassità articolare	90
Andatura "impacciata"	60
Contratture articolari	50
Lordosi della colonna	40
Cifosi della colonna	20
Sinostosi radioulnare	20
Scoliosi	18
Apparato visivo	
Ipermetropia	50
Strabismo	50
Ostruzione dei dotti lacrimali	10
Apparato gastrointestinale	
Difficoltà di alimentazione	70
Costipazione	50
Diverticoli a carico del colon	30
Prolasso rettale	15
Malattia celiaca	5
Rene e vie urinarie	
Diverticoli vescicali	50
Enuresi	50
Malformazioni renali	5
Nefrocalcinosi	<5
Apparato uditivo	
Iperacusia	90
Ipoacusia progressiva neurosensoriale	65
Otiti medie ricorrenti	50
Cavo orale ed apparato stomatognatico	
Microdontia	95
Malocclusione	85
Caratteristiche neuro-cognitive e psicosociali	
Ritardo nello sviluppo psico-motorio	95
Alterata costruzione visuo-spaziale	95
Iperreflessia	75
Disabilità intellettiva	75
Disturbi di ansia	70



ADHD	65
Disturbi del sonno	65
Ipertono	50
Malformazione di Chiari tipo I	10
Da: Collins RT 2nd <i>et al.</i> , 2018; Morris CA <i>et al.</i> , 2020; Partsch CJ <i>et al.</i> , 2002; Stagi S <i>et al.</i> , 2005; Palacios-Verdù MG <i>et al.</i> , 2015.	

INDAGINI STRUMENTALI

Non vi sono esami strumentali diagnostici per la SW. La diagnostica strumentale supportare l'identificazione di condizioni cliniche associate, come la stenosi sopravalvolare aortica, la stenosi dei vasi renali, la nefrocalcosi, o altre problematiche. Inoltre, può essere utile eseguire un'ecografia tiroidea per la ricerca di una ipoplasia ghiandolare nel caso in cui il soggetto presenti anche un ipotiroidismo subclinico/franco oppure l'esecuzione di una rx età ossea nel caso di un deficit di crescita significativo (rispetto ai parametri auxologici della sindrome) e/o di una ecografia pelvica nel caso di una pubertà precoce/anticipata e/o accelerata femminile. Nei pazienti con SW può essere effettuata anche una RMN della regione cervicale per la maggior frequenza di malformazione di Chiari di tipo I. Nel corso del *follow-up* dei soggetti con SW può essere utile anche la DXA per una valutazione accurata della densità minerale ossea.

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

Il sospetto clinico deve essere seguito dall'indagine genetica per la conferma diagnostica. L'analisi di array-CGH rappresenta il metodo di laboratorio più idoneo per la diagnosi di SW e, se non disponibile, può essere utilizzata la FISH.

CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO (DA NON CERTIFICARE)

Condizioni cliniche che possono essere correlate alla SW comprendono lo scarso accrescimento staturale-ponderale, la presenza di una cardiopatia congenita (più frequentemente stenosi sopravalvolare dell'aorta – SVAS), la presenza di un ritardo psico-intellettuale (generalmente di grado lieve/moderato), la presenza di ipercalcemia neonatale, di ipotiroidismo, di diabete tipo II.

4. Criteri terapeutici

La SW è un disordine genetico multisistemico che, per la complessità e la peculiarità del quadro clinico, richiede spesso interventi in un contesto ospedaliero di III livello ed un percorso multidisciplinare. Per le loro molteplici problematiche, questi pazienti possono necessitare di terapie mediche e chirurgiche, oltre a terapie riabilitative. Di seguito le principali problematiche e le proposte terapeutiche più comunemente effettuate.



TERAPIE MEDICHE

PREMESSA/INTRODUZIONE

Come per tutte le sindromi malformative geneticamente determinate, anche per la SW non esiste alcun trattamento medico e/o chirurgico risolutivo della condizione. Va però impostato un trattamento medico e/o chirurgico delle anomalie maggiori e delle complicanze eventualmente presenti, che non differisce in nessun modo da quanto viene normalmente effettuato nelle medesime condizioni cliniche in un soggetto non sindromico.

Le terapie mediche e/o farmacologiche comprendono principalmente quella con analoghi del GnRH, da effettuarsi in età evolutiva nel caso di uno sviluppo puberale precoce e/o accelerato, oltre ad altre terapie volte al trattamento di varie complicanze frequentemente o raramente riscontrabili nelle persone con SW (ipertensione, diabete mellito, etc.) (Tabella 3).

TERAPIA ANTI-IPERTENSIVA

Circa il 40-50% delle persone con SW può sviluppare, a qualsiasi età, un quadro di ipertensione, spesso grave, e a volte secondaria alla comparsa di una stenosi dell'arteria renale. La terapia antiipertensiva riesce spesso a controllare con successo l'ipertensione nella maggior parte dei pazienti con SW e migliora anche la rigidità vascolare. Uno studio riporta come i calcio-antagonisti siano il farmaco di scelta in questi pazienti. Si raccomanda, comunque, che tale monitoraggio venga effettuato da parte di un cardiologo esperto nel trattamento della SW.

TERAPIA CON ANALOGHI DEL GNRH

La pubertà precoce e/o accelerata può essere trattata con l'utilizzo di analoghi del GnRH, con buoni risultati e senza problematiche di rilievo. Sono aneddotici i casi di effetti indesiderati in corso di terapia con analoghi del GnRH, come per esempio la comparsa di ipertensione arteriosa severa. Il ricorso al trattamento farmacologico deve essere preso in considerazione, oltre che per gli aspetti auxologici, soprattutto per quelli intellettivi, comportamentali e caratteriali delle persone con SW che vanno dalla ridotta autonomia rispetto ai coetanei al rischio aumentato di abuso sessuale nelle femmine con SW.

Tabella 3 – Principali terapie farmacologiche nelle persone con sindrome di Williams			
Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Note
Ipercalcemia	Si utilizzano gli stessi protocolli terapeutici della popolazione generale. Dieta povera di calcio.	Valori di calcemia > 2 DS rispetto all'età	
Analoghi del GnRH	Si utilizzano gli stessi protocolli terapeutici della popolazione generale.	Diagnosi di pubertà precoce maschile o femminile oppure di pubertà accelerata.	Per interrompere la terapia si utilizzano gli stessi criteri della popolazione generale.
Anti- ipertensivi	Si utilizzano gli stessi protocolli terapeutici della popolazione generale. I calcio antagonisti sembrano efficaci nella SW.	Iperensione arteriosa valutata da uno specialista.	-
Antidiabetici	Si utilizzano gli stessi protocolli terapeutici	Importante resistenza insulinica	-



orali, insulina	della popolazione generale.	con intolleranza al glucosio – diabete mellito (dopo valutazione diabetologia).	
Ansiolitici, antidepressivi	Si utilizzano gli stessi protocolli terapeutici della popolazione generale. Il buspirone sembra dare buoni risultati sui problemi d'ansia.	Ansia e depressione valutata da uno specialista.	-

DISTURBI DELL'UMORE

Il *counseling* comportamentale ed i farmaci psicotropi sono spesso stati utilizzati per gestire i problemi comportamentali nella SW, in particolare il disturbo da deficit di attenzione e l'ansia, che richiedono un trattamento farmacologico in circa il 50% dei soggetti.

In generale è riportato che la terapia farmacologica (neurolettici, neurolettici atipici, antidepressivi, stabilizzatori del tono dell'umore, ansiolitici) può essere equivalente a quella per la popolazione generale.

Gli stati ansiosi, paure e fobie sono ben documentati nella SW: il 48% presenta un disturbo d'ansia, in particolare una fobia specifica (rumore, sangue, lesioni, infezioni, etc). D'altra parte, i soggetti con SW hanno una struttura ed una funzione cerebrale "tipica", per cui vi è necessità di trattamenti efficaci e, ove possibile, specifici. Una case series ha mostrato il successo nell'uso di buspirone, un agonista parziale dei recettori della serotonina di tipo 5-HT_{1A}.

TERAPIA DELL'IPERCALCEMIA

L'ipercalemia interessa circa il 10-15% delle persone con SW: per questo, i genitori dovrebbero essere educati riguardo ai segni ed ai sintomi dell'ipercalemia. Mentre i bambini con SW e normocalcemia dovrebbero assumere con la dieta una quantità giornaliera adeguata di calcio, i bambini con ipercalemia, al contrario, possono di solito essere trattati con successo con una dieta a basso apporto di calcio ed un corrispondente aumento dell'assunzione di acqua sotto supervisione nutrizionale e medica.

In generale, preparati multivitaminici contenenti vitamina D dovrebbero essere evitati nei primi anni di vita e l'integrazione di vitamina D dovrebbe essere considerata sotto supervisione specialistica nei bambini più grandi e negli adulti. Nel caso di una ipercalemia refrattaria e severa, possono essere presi in considerazione gli steroidi per os e/o la somministrazione per via endovenosa di bifosfonati.

TERAPIA DEL DIABETE MELLITO

Le persone con SW possono sviluppare, fin dal primo decennio di vita ed anche con un BMI nella norma, un'importante resistenza insulinica con alterazione della tolleranza glucidica. Nell'età adulta uno stato pre-diabetico o un diabete mellito conclamato può essere presente fino al 75% delle persone con SW. In letteratura, non vi sono dati sul trattamento (tipologia di farmaci utilizzati, loro efficacia ed effetti indesiderati rispetto alla popolazione generale), se non sporadiche e generiche descrizioni. Pertanto, in attesa di comprendere i meccanismi collegati a questa alterazione, si assume l'utilizzo degli stessi protocolli terapeutici.



TERAPIA DIETETICA

Dal punto di vista nutrizionale, bambini e adulti con SW possono presentare una grande somiglianza fra loro ma mostrare anche grandi differenze: nello specifico, nei primi mesi di vita possono essere presenti, come già riportato, delle difficoltà di alimentazione (eventualmente associati a problemi di masticazione e deglutizione), con conseguente rallentamento della crescita: la consulenza nutrizionale (facilitare l'introduzione di alimenti morbidi a piccoli pezzi, cibi facilmente masticabili oppure alimenti semiliquidi, etc.) può aiutare a far fronte alle difficoltà nella transizione al cibo solido, eventualmente mediante la collaborazione di uno psicologo o di un logopedista, con enfasi sullo sviluppo delle capacità di suzione, deglutizione e masticazione.

La consulenza nutrizionale può essere utile anche quando viene riscontrata un'ipercalcemia, condizione che deve essere inizialmente trattata mediante una dieta povera di calcio (che dovrebbe essere pari alla metà rispetto a quella raccomandata per quella fascia d'età) e vitamina D, associato ad una corretta idratazione con acqua povera di minerali (tenore di sodio inferiore a 20 mg/l; tenore di calcio inferiore a 50 mg/l), la quale deve essere utilizzata anche per la preparazione dei pasti; inoltre, si può raccomandare l'assunzione di un latte appropriato a basso contenuto di calcio.

Nella prima e seconda infanzia, il dietista può essere di aiuto anche per la comparsa di disturbi del comportamento alimentare, come una eccessiva selettività per il cibo, condizione di frequente riscontro nella SW, o in presenza di altre problematiche, come la costipazione. Successivamente, nelle persone con SW può iniziare a manifestarsi una maggior tendenza all'incremento ponderale: in questi casi, il ruolo del dietista/nutrizionista sarà *in primis* quello di prevenire e, quindi, educare l'intero nucleo familiare ad uno stile di vita attivo, promuovendo l'attuazione di comportamenti atti ad aumentare l'attività fisica ed adottare una corretta alimentazione, aspetto fondamentale anche per la frequente comparsa, in questa fase, dell'ipertensione; in tal caso, una dieta a ridotto contenuto di sodio (consumo giornaliero di sale discrezionale al di sotto di 3-4 g, preferibilmente iodato) può essere un ausilio non farmacologico. L'obesità può diventare un problema per i bambini più grandi e gli adulti, soprattutto per l'associazione con lo sviluppo di alterazioni del metabolismo glico-insulinemico: in questi casi essa deve essere trattata in modo perentorio.

INTERVENTI CHIRURGICI

PREMESSA/INTRODUZIONE

Questi pazienti necessitano spesso di un approccio chirurgico per risolvere o migliorare molte loro problematiche (Tabella 4). Per esempio, circa il 30% dei bambini con SVAS deve essere trattato mediante una correzione chirurgica dell'anomalia. Il tasso di mortalità è del 6% per cardiocirurgia o cateterizzazione (vedi paragrafo 5).

Tipo intervento	Indicazioni
Chirurgia cardiaca e vascolare	Stenosi sopravvalvolare aortica, stenosi sopravvalvolare polmonare, stenosi dei vasi renali
Chirurgia ORL e stomatologica	Adenoidectomia, tonsillectomia, malposizioni dentarie
Chirurgia oftalmologica	Strabismo, stenosi dei dotti lacrimali



Chirurgia urologica	Reflusso vescico-ureterale, diverticoli vescicali
Chirurgia generale/neonatale	Ernia ombelicale, ernia inguinale, diverticoli intestinali
Gastroenterologia	Biopsia intestinale
Neurochirurgia	Chiari tipo I
Chirurgia o apparecchi ortopedici	Scoliosi, cifosi, lordosi

PIANO RIABILITATIVO

PREMESSA/INTRODUZIONE

La maggior parte dei soggetti con SW può trarre beneficio dall'attivazione di un intervento terapeutico mirato a strutturare strategie adattive e migliorare le competenze di sviluppo inficiate dal ritardo dello sviluppo psicomotorio (Tabella 3).

Tale intervento riabilitativo precoce dovrebbe includere la partecipazione di molteplici figure professionali (ad es., fisioterapisti, psicomotricisti e logopedisti, Neuropsichiatri Infantili, Psicologi, Assistenti Sociali, etc). Tale percorso deve essere intrapreso tempestivamente fin dal momento della diagnosi. Gli interventi riabilitativi presentano quindi natura tipicamente multiprofessionale e multidisciplinare ed estrema complessità di gestione con coinvolgimento di figure collocate nei molteplici contesti di vita del paziente e della sua famiglia (ad es., la scuola, il contesto sociale, le strutture sanitarie). Si rende pertanto necessaria una stretta integrazione degli interventi tra i presidi afferenti al Registro Toscano Malattie rare e le strutture territoriali presso le quali i pazienti vengono presi in carico durante l'intero ciclo di vita. Tali strutture territoriali coinvolgeranno in età evolutiva in prima battuta le SOC di Pediatria e le UFSMIA dei territori di riferimento, e sin da subito ma anche in età successive le altre strutture afferenti ai Dipartimenti Materno Infantile, di Salute Mentale, dei Servizi sociali, etc. Il coinvolgimento di un così ampio numero di figure tra l'altro eterogenee sul piano professionale rende pertanto necessaria sin dalle prime fasi di presa in carico clinica e psicosociale, quindi a ridosso della iniziale fase diagnostica, una strettissima collaborazione ed un efficiente livello di comunicazione tra i diversi Centri al fine di concordare le strategie e le modalità attuative dei piani di intervento e trattamento. Tale collaborazione tra Centri è strategica e necessaria al fine di effettuare interventi terapeutici e riabilitativi che siano condivisi sul piano clinico dai diversi attori del progetto di trattamento e che siano sostenibili sul piano delle risorse in modo da garantire stabilità di alleanza terapeutica con le famiglie per l'intero ciclo di vita ed evitare la dispersione verso il privato o verso interventi posti su aspettative scientificamente non valide. Le necessita del paziente dovranno essere valutate nel tempo e gestite con PTRI (Piani Terapeutici Riabilitativi Individuali) e verifiche periodiche che ne modifichino di volta in volta gli obiettivi e le strategie.

Per esempio, nel primo anno di vita possono sorgere problemi di masticazione e deglutizione, per cui può apparire necessario l'ausilio di un logopedista per favorire l'alimentazione.

I bambini con SW possono avere problemi di equilibrio ed un ridotto tono muscolare: per questo, dovrà essere posta grande attenzione alla promozione di una corretta e costante attività fisica e, ove possibile, sportiva per lo sviluppo delle capacità motorie e per la prevenzione, ma soprattutto il miglioramento, dell'evoluzione delle contratture articolari.



Le problematiche muscolo-scheletriche dei soggetti con SW ostacolano le funzioni motorie (ad es., motricità fine e grossolana) - con difficoltà nelle attività della vita quotidiana e ridotte capacità adattive - e le funzioni fonatorie (linguaggio e motricità oro-motoria). Le persone con SW hanno inoltre spesso deficit visuo-spaziali.

Un'altra caratteristica è il ritardo nell'inizio del linguaggio (anche per i problemi di articolazione influenzati dall'alterato tono muscolare) e, una volta acquisito, possono manifestarsi difficoltà nell'elaborazione delle informazioni: per questo appare importante il ruolo del logopedista. La terapia riabilitativa dovrebbe quindi essere fornita da personale formato e a conoscenza delle specificità di sviluppo tipiche della SW.

Nella tarda adolescenza e nell'età adulta, inoltre, i pazienti con SW diventano meno attivi, divenendo particolarmente sedentari: in queste persone l'identificazione delle risorse terapeutiche diventa sempre più impegnativa per la difficoltà di accesso alle cure (anche per la dipendenza dai supporti sociali per gli spostamenti oppure per l'accesso a palestre o altre strutture), legata anche alla loro ridotta indipendenza.

La fisioterapia può agire anche riducendo i problemi di allineamento come una pronazione o flessione eccessive, gravi ipertonicità o spasticità, problematiche della colonna vertebrale, etc., tutte condizioni frequenti nelle persone con SW.

Tipo intervento	Indicazioni
Fisioterapico	Miglioramento del tono muscolare e delle contratture, miglioramento delle problematiche ortopediche
Riabilitazione neuro-psicomotoria	Miglioramento del tono muscolare, dell'equilibrio, delle contratture, della motricità grossolana e fine, del deficit visuo-spaziale
Logopedico	Miglioramento della deglutizione e masticazione, miglioramento del linguaggio
Neuropsicologico	Trattamento neuropsicologico orientato alla peculiarità dello sviluppo cognitivo; supporti psico-educativi; cure dell'integrazione del bambino, adolescente e adulto nei diversi contesti di vita
Motorio/sportivo	Miglioramento dell'equilibrio, delle contratture, della motricità grossolana, del deficit visuo-spaziale, maggiore indipendenza

5. Aspetti assistenziali

CERTIFICAZIONE DI MALATTIA RARA

In relazione alle forme di tutela previste per i pazienti affetti da una malattia rara (allegato 1 al DM N° 279/2001 e s.m.i.), ed in particolare in riferimento alla SW, vi è il diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo per le prestazioni di assistenza sanitaria necessarie alla diagnosi, al trattamento, al monitoraggio ed alla prevenzione degli ulteriori



aggravamenti della specifica malattia rara. Tale diritto viene garantito attraverso il rilascio della Certificazione di Malattia Rara.

INVALIDITÀ CIVILE ED HANDICAP

Dal 4 marzo 2019¹ le persone con SW devono essere valutate, ai fini di invalidità civile ed handicap, secondo i seguenti criteri: il minore con SW necessita di assistenza continua per compiere gli atti quotidiani della vita, per cui le Linee Guida prevedono il riconoscimento del diritto all'indennità di accompagnamento; riguardo all'età adulta, esse richiamano ad un'attenta valutazione del quadro clinico al fine di riconoscere il diritto all'indennità di accompagnamento quando ne ricorrano i presupposti. La Commissione Medica Superiore INPS ha comunque ritenuto che la costellazione dei segni e sintomi della SW comporti un impegno terapeutico, riabilitativo ed assistenziale tale da configurare le condizioni previste, in ogni età, dall'art. 2 comma 3 della Legge 104/1992; inoltre, tale Commissione, per le revisioni, ha consigliato di applicare le raccomandazioni contenute nelle Linee Guida delle Malattie Rare in tema di previsione e di rivedibilità: nella fattispecie, la Commissione consiglia di evitare previsioni di rivedibilità fino ai 18 anni.

ASSISTENZA INFERMIERISTICA

Le persone con una malattia rara, oltre ai loro familiari, affrontano in genere un percorso complesso che richiede una presa in carico globale, coinvolgendo gruppi multidisciplinari che lavorino in modo integrato ed organizzato. Tale assistenza, per essere appropriata, richiede una molteplicità di competenze, interventi e prestazioni erogate in setting assistenziali differenti. In questi contesti di cura, il contributo dell'infermiere si esprime in tutte le fasi ed è parimenti importante (vedi algoritmo del percorso clinico-assistenziale del paziente con sindrome di Williams). Appare perciò fondamentale da un lato aumentare, tra il personale sanitario, la consapevolezza dell'esistenza e la conoscenza sulla sindrome di Williams, sulle sue necessità assistenziali, oltre ad incrementare la conoscenza degli strumenti per seguire al meglio questi pazienti (rete dei centri specialistici, linee guida, associazioni), favorendo l'acquisizione di competenze specifiche in modo da migliorare in maniera significativa il percorso assistenziale globale del paziente.

MANAGEMENT ANESTESIOLOGICO PRE-INTERVENTO CHIRURGICO O PRE-PROCEDURA INTERVENTISTICA

La *care* delle persone con SW richiede un'attenzione particolare anche dal punto di vista anestesio-logico. In varie occasioni, infatti, è stata riportata la comparsa di un arresto cardiaco durante un'anestesia generale, probabilmente a causa di una ridotta perfusione miocardica in presenza di una grave ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro.

Pertanto, prima di un intervento chirurgico o di una procedura interventistica che prevedano una sedazione, appare fondamentale identificare la presenza di comorbidità cardiovascolari in questi soggetti. Inoltre, c'è da tenere in considerazione anche la variabilità fenotipica della SW (sono possibili difetti cardiaci in forma meno grave), e la possibilità di presentare, in associazione, una arteriopatia diffusa (legata all'aploinsufficienza del gene dell'elastina, soprattutto a carico dei tronchi sopra-aortici) ed un coinvolgimento nefrovascolare con ipertensione arteriosa, spesso grave e ad esordio precoce.

¹ Nota INPS n. 0015.04/03/2019.0001061 "Comunicazione tecnico scientifica: la Sindrome di Williams. Aspetti clinici e valutazione medico legale in ambito assistenziale"



Anche la presenza di vie aeree “ostiche” può essere un’ulteriore motivo di attenzione; infatti, le caratteristiche anatomiche delle persone con SW (per esempio l’ipoplasia mandibolare, le anomalie dentali ed un profilo mascellare appiattito), potrebbero rendere difficile sia l’intubazione che la ventilazione. Ad oggi, si ritiene che l’aploinsufficienza dell’elastina potrebbe influire sulle caratteristiche delle corde vocali, determinando più facilmente la comparsa di stridore laringeo; anche la lassità articolare e la debolezza muscolare, comunemente riportate nella SW, potrebbero avere un ruolo nello sviluppo di complicanze in corso di anestesia generale e per questo è stata raccomandata cautela nell’uso di agenti bloccanti neuromuscolari. Infine, la presenza di anomalie endocrine, come ipotiroidismo ed ipercalcemia, dovrebbe essere a sua volta esclusa e/o valutata con attenzione.

Per tutti gli aspetti sopra descritti, si raccomanda uno screening preoperatorio sistematico, attraverso una revisione dettagliata dell’anamnesi, una valutazione preoperatoria accurata (che comprenda la misurazione della pressione arteriosa ai 4 arti, un ECG ed un ecocardiogramma, esami ematici di inquadramento, etc.), in modo da identificare i soggetti maggiormente a rischio di un possibile evento avverso.

6. Controlli/monitoraggio

Bambini, adolescenti, giovani adulti e adulti con SW possono presentare numerose complicanze mediche per le quali è importante prevedere uno stretto monitoraggio clinico.

Follow-up in età evolutiva

Innanzitutto, deve essere posta attenzione alla regolarità della crescita staturale-ponderale sin dalla nascita, soprattutto nei primi due anni di vita (utilizzando le curve di crescita specifiche per la SW). Non vi sono indicazioni specifiche per l’esecuzione di esami endocrinologici di routine per monitorizzare la crescita durante il *follow-up*, anche se i bambini con SW effettuano periodicamente lo *screening* della funzione tiroidea sin dalla nascita e lo *screening* per la diagnosi precoce di malattia celiaca a partire dai 6 mesi di vita (Tabella 6). Nel caso in cui il bambino presenti una *failure to thrive* legata a difficoltà nell’alimentazione, reflusso gastroesofageo, etc., assieme agli interventi specialistici necessari, potrebbe essere utile effettuare esami ematici e strumentali di approfondimento. Nei bambini più grandi, in presenza di un’anomala deflessione della curva di crescita, è stata descritta l’associazione con un deficit parziale di ormone della crescita (GH) e, in questi casi, dovrebbe essere effettuato il percorso proprio anche dei bambini non affetti da SW.

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

Tabella 6 – Esami e procedure in bambini, adolescenti e adulti con sindrome di Williams	
1. Esame/procedura	Indicazioni
Counseling di genetica clinica (età evolutiva ed età di transizione) - alla diagnosi e poi ove necessario (da effettuare di nuovo in età adulta) <ul style="list-style-type: none">• valutazione genetica medica complessiva, <i>counseling</i> genetico per la famiglia, <i>counseling</i> genetico per l’individuo con SW	
Visita pediatrica completa ed auxoendocrinologica (età evolutiva ed età di transizione) - ogni volta (in genere ogni 3-4 mesi nei primi 2 anni di vita) - ogni 6 mesi successivamente (o diversamente a seconda delle problematiche diagnosticate e del <i>follow-up</i> necessario) <ul style="list-style-type: none">• valutazione complessiva dello stato di salute e coordinamento delle attività previste dal PDTA*	



- valutazione della evoluzione delle tappe dello sviluppo neuromotorio;
- promozione di uno stile di vita attivo e sano
- valutazione della crescita su curve di crescita specifiche ad ogni visita in età evolutiva;
- valutazione dello sviluppo puberale e sua progressione;
- diagnosi ed eventuale trattamento dello sviluppo puberale precoce (se presente) e suo *follow-up*;
- diagnosi, eventuale trattamento e *follow-up* della ipercalcemia;
- diagnosi, eventuale trattamento e *follow-up* delle tireopatie;
- prevenzione, diagnosi e trattamento dell'eccesso ponderale, delle alterazioni del metabolismo glicidico e della eventuale sindrome metabolica;
- diagnosi, *follow-up* ed eventuale trattamento delle altre problematiche endocrinologiche;
- rilevazione periodica della pressione arteriosa;

Visita endocrinologica (età di transizione)

- ogni 6-12 mesi (o diversamente a seconda delle problematiche diagnosticate e del *follow-up* necessario)

- valutazione complessiva dello stato di salute e coordinamento delle attività previste dal PDTA°
- diagnosi, eventuale trattamento e *follow-up* della ipercalcemia;
- diagnosi, eventuale trattamento e *follow-up* delle tireopatie;
- prevenzione, diagnosi e trattamento dell'eccesso ponderale, delle alterazioni del metabolismo glicidico e della eventuale sindrome metabolica;
- diagnosi, *follow-up* ed eventuale trattamento delle altre problematiche endocrinologiche;

Valutazione cardiologica (età evolutiva ed età di transizione)

- alla diagnosi

- ogni 3 mesi fino ad 1 anno di età (o diversamente a seconda delle problematiche diagnosticate e del *follow-up* necessario)

- ogni anno fino ai 5 anni di età (o diversamente a seconda delle problematiche diagnosticate e del *follow-up* necessario)

- ogni 2 anni dai 5 anni di età in poi (o diversamente a seconda delle problematiche diagnosticate e del *follow-up* necessario)

- diagnosi e *follow-up* delle cardiopatie congenite; diagnosi e *follow-up* delle complicanze;
- diagnosi, eventuale trattamento e *follow-up* della ipertensione arteriosa;

Valutazione oculistica° ed oftalmologica^ (età evolutiva ed età di transizione)

- alla diagnosi ed ogni anno (o diversamente a seconda delle problematiche diagnosticate e del *follow-up* necessario)°

- alla diagnosi e poi ove necessario^

- diagnosi e *follow-up* dei problemi di refrazione o della presenza di ostruzione dei dotti lacrimali;
- diagnosi, eventuale trattamento e *follow-up* degli strabismi;

Valutazione audiometrica (età evolutiva ed età di transizione)

- ogni anno (o diversamente a seconda delle problematiche diagnosticate, del *follow-up* necessario) in età evolutiva

- ogni 5 anni (o diversamente a seconda delle problematiche diagnosticate, del *follow-up* necessario) in età adulta

Valutazione ortopedica (età evolutiva ed età di transizione)

- sulla base delle problematiche diagnosticate e del *follow-up* necessario

valutazione, diagnosi e *follow-up* delle problematiche di pertinenza ortopedica (cifosi, lordosi, scoliosi, contratture, etc.)

Valutazione odontoiatrica° ed ortodontica^ (età evolutiva ed età di transizione)

- alla diagnosi (dopo i 2 anni di età) e poi periodicamente sulla base delle necessità sia della famiglia che del soggetto relative al percorso: in genere ogni 4-6 mesi (o diversamente a seconda delle problematiche diagnosticate e del *follow-up* necessario)°

- alla diagnosi e dopo i 6 anni di età (o diversamente a seconda delle problematiche diagnosticate e del *follow-up* necessario)^

- igiene dentale (prevenzione, diagnosi, trattamento e *follow-up* delle problematiche odontoiatriche);
- diagnosi, trattamento e *follow-up* delle malocclusioni;

Valutazione psicologica (età evolutiva ed età di transizione)

- alla diagnosi e poi periodicamente (sulla base delle necessità e delle problematiche riscontrate)

- *counseling* multidisciplinare alla famiglia alla diagnosi e durante le tappe del *follow-up*;
- *counseling* durante la diagnosi di complicanze o problematiche nuove, nuovi trattamenti, etc.;
- *counseling* psicologico alla famiglia (su richiesta), *counseling* psicologico all'individuo con SW (su richiesta);

Valutazione nutrizionale (età evolutiva ed età di transizione)



<p>- alla diagnosi ed ogni 3-6 mesi nel primo anno di vita, quindi annualmente</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>counseling</i> delle difficoltà alimentari del neonato, del lattante e del soggetto in età evolutiva con SW (compreso lo svezzamento); • <i>counseling</i> alimentare nella gestione della costipazione e della diverticolosi; • <i>counseling</i> alimentare nella prevenzione e <i>follow-up</i> dell'eccesso ponderale; • <i>counseling</i> nutrizionale nella gestione del paziente con disregolazione del metabolismo glico-insulinemico;
<p>Valutazione neuropsichiatrica (età evolutiva° ed età di transizione)</p> <p>- alla diagnosi, 1 anno di vita ed ogni 3 anni (o diversamente a seconda delle problematiche diagnosticate e del <i>follow-up</i> necessario) °</p> <p>- a seconda delle problematiche diagnosticate e del <i>follow-up</i> necessario^</p> <ul style="list-style-type: none"> • valutazione dello sviluppo neuromotorio e della acquisizione delle tappe dello stesso; • valutazione, diagnosi, eventuale trattamento e <i>follow-up</i> di disturbi come ADHD e disturbi d'ansia;
<p>Valutazione fisioterapia, fisiatrica, logopedica e di psicomotricità° (età evolutiva ed età di transizione)</p> <p>- alla diagnosi e quindi periodicamente (sulla base dei Piani Educativi Individualizzati, delle problematiche diagnosticate e del <i>follow-up</i> necessario)</p> <p>- a partire dall'anno di vita e quindi periodicamente (sulla base dei Piani Educativi Individualizzati, delle problematiche diagnosticate e del <i>follow-up</i> necessario)</p> <ul style="list-style-type: none"> • valutazione e definizione delle problematiche motorie, fonatorie e deglutitorie del soggetto con SW; • rieducazione funzionale motoria, di logopedia, di terapia occupazionale (addestramento alle abilità manuali), di psicomotricità (attività motorie comportanti coinvolgimento psicologico ed emotivo), di terapia neuropsicologica (esercizi finalizzati alla stimolazione di alcune funzioni corticali superiori); • miglioramento della qualità di vita sul piano fisico, funzionale, emozionale e sociale;
<p>Valutazione gastroenterologica (età evolutiva ed età di transizione)</p> <p>- ove necessario</p> <ul style="list-style-type: none"> • diagnosi, trattamento ed eventuale <i>follow-up</i> dei relativi a reflusso gastro-esofageo, costipazione; • <i>counseling</i> relativamente alla diagnosi e <i>follow-up</i> della malattia celiaca;
<p>Valutazione anestesilogica (età evolutiva ed età di transizione)</p> <p>- sulla base delle problematiche diagnosticate e della necessità di effettuare una anestesia generale per la loro valutazione/risoluzione</p> <ul style="list-style-type: none"> • valutazione pre-interventi chirurgici e/o pre-procedure che comportino la necessità di una anestesia generale; <i>follow-up</i> anestesilogico durante l'intervento e la procedura;
<p>Valutazione oncologica (età di transizione)</p> <ul style="list-style-type: none"> • screening routinario come per la popolazione generale (mammografia, screening per Ca prostatico, del colon e testicolare)

*°la visita generale dovrebbe vertere sempre anche sulla valutazione della presenza di ernie, su una valutazione neurologica generale e sullo screening della presenza di problematiche a carico dell'apparato muscolo-scheletrico, sulla presenza di disturbi del sonno, costipazione, difficoltà nutrizionali e quanto previsti dal PDTA relativamente alle problematiche potenzialmente sviluppabili per la sindrome alle varie età.

2. Indagini di laboratorio/strumentali	Indicazioni
FT4 e TSH	Alla diagnosi, ogni 6-12 mesi in età evolutiva ed ogni 12 in età adulta (diversamente ove necessario)
Calcemia e profilo metabolismo calcio/fosforo	Alla diagnosi, ogni 3 mesi (nel primo anno di vita), ogni 6 mesi nel secondo anno, quindi ogni 12 mesi
Rapporto calciuria/creatininuria (su urine)	Alla diagnosi, ogni 3 mesi (nel primo anno di vita), quindi ogni 6-12 mesi
Funzione renale (azotemia, creatininemia)	Alla diagnosi, quindi periodicamente (ogni 6-12 mesi o diversamente a



	seconda del quadro clinico)
Esame urine	Alla diagnosi, quindi periodicamente (ogni 6-12 mesi o diversamente a seconda del quadro clinico)
Glicemia a digiuno (OGTT se il valore si conferma anormale con glicata "inappropriata")	Alla diagnosi e quindi periodicamente (ogni 6-12 mesi a partire dai 6 anni di età o diversamente a seconda del quadro clinico)
Hb glicata	A partire dalla pubertà (ogni 12 mesi o diversamente a seconda del quadro clinico), eventualmente associata alla insulinemia
Screening della malattia celiaca	A partire dai 6 mesi di vita periodicamente (ogni 12 mesi o diversamente a seconda del quadro clinico)
Ecografia addominale	Alla diagnosi, ad 1 anno di vita e quindi ogni 3-5 anni (o diversamente a seconda del quadro clinico)
Ecodoppler dei vasi renali	A partire dai 6 anni di vita periodicamente (ogni 3-5 anni o diversamente a seconda del quadro clinico)
Ecografia tiroidea	Alla diagnosi e quindi periodicamente (ogni 3-5 anni o diversamente a seconda del quadro clinico)
Elettro- ed ecocardiogramma	Alla diagnosi e quindi periodicamente (ogni 12 mesi o diversamente a seconda del quadro clinico)
Holter pressorio	A partire dagli 8 anni di vita periodicamente (ogni 3-5 anni o diversamente a seconda del quadro clinico)
Rx età ossea	Secondo indicazione clinica
* in questa lista non sono inseriti i normali esami di screening come transaminasi, emocromo, etc.	

Nei bambini ed adolescenti con SW, la volumetria e struttura della ghiandola tiroide, ma soprattutto la sua funzionalità, devono essere periodicamente valutate: nello specifico, l'ecografia tiroidea viene effettuata alla diagnosi ed ogni 3-5 anni mentre la funzione viene valutata alla diagnosi ed ogni 6-12 mesi. Nei primi anni di vita, non è infrequente il riscontro di ipotiroidismo subclinico (aumento del TSH con FT₄ nella norma) spesso accompagnato da una ipoplasia dimensionale della ghiandola tiroidea. Rispetto alla popolazione generale, appaiono meno frequenti le diagnosi di malattie tiroidee autoimmuni, come la tiroidite di Hashimoto.

Nel caso si presenti una pubertà precoce e/o accelerata, tipicamente a genesi centrale, indipendentemente dalla necessità di un trattamento farmacologico, dovranno essere effettuati tutti gli approfondimenti in genere utilizzati nella popolazione generale per lo stesso problema (LH di base o GnRH test, dosaggio del 17 beta estradiolo o del testosterone totale, valutazione della funzione surrenalica, rx età ossea, ecografia pelvica (per le bambine)). In questi casi può essere utile effettuare una RMN cranio-encefalo (vista anche la possibile presenza di una malformazione di Chiari tipo I, più frequente nella SW, e potenzialmente associata ad una pubertà anticipata/accelerata).

La presenza di ipercalcemia ed ipercalciuria va sempre tenuta presente, soprattutto nei primi anni di vita: per una diagnosi precoce, è necessario effettuare un *follow-up* con determinazioni della calcemia ogni 3 mesi nel primo anno, 6 mesi nel secondo anno e quindi 1 volta/anno, ed ogni volta che si sospetta clinicamente un'ipercalcemia. In questi pazienti devono essere effettuati anche periodici controlli di azotemia, creatinina, 25-idrossivitamina D, 1,25-diidrossivitamina D e dell'ormone paratiroideo intatto, così come il rapporto tra calcio urinario/creatinina urinaria su uno spot casuale di urina.



Se si riscontra ipercalciuria, si deve valutare anche stato di idratazione, la concentrazione sierica di calcio, l'assunzione di calcio nella dieta e è indicato eseguire l'ecografia renale per valutare l'eventuale presenza di nefrocalcinosi.

Vista la maggior frequenza, anche nei bambini, di alterazioni del metabolismo glico-insulinemico (in particolare in presenza di obesità), a partire dai 6 anni d'età dovrebbe essere valutata periodicamente la glicemia e, se alterata, dovrebbero essere effettuati degli approfondimenti eventualmente comprensivi di un test da carico orale di glucosio (OGTT). A partire dalla pubertà, dovrebbe essere effettuato anche il dosaggio della Hb glicata (ogni 12 mesi o diversamente a seconda del quadro clinico), eventualmente associata alla insulinemia.

Nel corso degli anni si è progressivamente evidenziata e confermata la necessità di monitorare con attenzione la possibile insorgenza di celiachia: in questo caso appare importante il dosaggio delle IgA totali (la prima volta) e degli anticorpi antitransglutaminasi (tTG). In questi pazienti potrebbe essere utile lo studio della predisposizione HLA comprensivo non solamente degli aplotipi DQ2 e DQ8 ma anche del DQA1*0505, che appare più frequente nei soggetti con SW.

Nei bambini con SW dovrebbe essere valutata, se possibile da un cardiologo pediatrico con esperienza nel trattamento della sindrome, la potenziale insorgenza di una stenosi sopravvalvolare aortica polmonare, oltre che di ipertensione arteriosa. La misurazione della pressione arteriosa in entrambe le braccia è raccomandata durante le visite dei bambini con l'uso di un bracciale manuale alla fine della visita per ridurre al minimo l'ansia. In quest'ottica l'esecuzione del monitoraggio delle 24 ore della pressione arteriosa stessa può rappresentare un buon sistema di diagnosi precoce di un'iniziale ipertensione arteriosa. La valutazione cardiologica iniziale dovrebbe includere il monitoraggio della pressione in 3 sedi (2 braccia ed 1 gamba), l'esecuzione di un ecocardiogramma (compresa la valutazione Doppler) e l'elettrocardiogramma. Il follow-up cardiologico dovrebbe avvenire frequentemente (ogni 3 mesi) nel primo anno di vita e almeno una volta all'anno nei primi anni di vita, con intervalli successivi dettati dalla natura e dalla gravità delle malattie cardiovascolari. I bambini che presentano delle alterazioni potrebbero richiedere ulteriori studi di *imaging*, come una tomografia computerizzata, una risonanza magnetica o una cateterizzazione cardiaca.

A causa dell'aumentato rischio di gravi complicanze cardiovascolari correlate alle procedure che richiedono l'anestesia (ischemia miocardica, deterioramento emodinamico acuto e morte improvvisa dovuta alle anomalie cardiovascolari), si raccomanda un'attenta pianificazione perioperatoria con visita anestesiológica e valutazione cardiologica (vedi paragrafo 5).

Per la maggior frequenza di infezioni delle vie urinarie ed enuresi nella prima e seconda infanzia e di nefrocalcinosi e diverticolosi vescicale a partire dalla età adolescenziale/giovane adulta, appare importante effettuare uno *screening* della funzione renale ed un *follow-up* ecografico addominale nei soggetti con SW.

Relativamente alla difficoltà a mantenere una corretta igiene dentale con aumentato rischio di carie, è importante uno stretto follow-up odontoiatrico a partire dall'anno di vita, con interventi di igiene dentale ogni 4 mesi. Se le procedure richiedono l'anestesia, devono essere seguite le raccomandazioni per questa procedura. In presenza di malocclusione dentale deve essere avviato un trattamento ortodontico che, comunque, è una parte importante del *follow-up* di questi pazienti.

Nelle persone con SW vi sono vari problemi neuro-motori, come ipotonia assiale e ipertonìa periferica, con aumento dei riflessi tendinei profondi negli arti inferiori, segni di disfunzione cerebellare come atassia e tremore, etc. Vi è anche un ritardo nell'acquisizione delle tappe dello sviluppo neuro-motorio e del linguaggio, oltre ad altre caratteristiche che abbiamo visto precedentemente. Questi elementi evidenziano la necessità di un *follow-up* neuropsichiatrico infantile e



neuropsicologico, ma anche, fin dai primi mesi di vita, di un intervento fisioterapico, quindi successivamente occupazionale e/o logopedico. Il *follow-up* fisioterapico, che dovrebbe essere continuato anche oltre l'età evolutiva, è importante per la tendenza allo sviluppo di contratture articolari e difficoltà di movimento. Il *follow-up* neuropsichiatrico infantile o psichiatrico può essere attivato anche per la comparsa di deficit di attenzione/iperattività e problematiche d'ansia e/o depressione, che possono richiedere un trattamento farmacologico.

Appare importante, infine, che il *Care Team* strutturi dei contatti, durante il *follow-up*, con le strutture territoriali, compresi pedagogisti, educatori ed insegnanti che seguono il paziente sul territorio ed effettui formazione continua a queste figure professionali, in modo da migliorare la qualità di vita del bambino e adolescente con SW e della sua famiglia.

SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

Dati anamnestici e di base
Familiarità per tireopatia, alterazioni metabolismo glico-lipidico, celiachia, ipertensione; decorso del periodo perinatale, crescita e sviluppo in età pediatrica; attività fisica, sintomi specifici inerenti alle singole possibili complicanze.
Dati legati al singolo controllo clinico
Esame obiettivo completo con specifica attenzione a: valutazione antropometrica, valutazione puberale (stadio di Tanner), misurazione PA, valutazione colonna vertebrale.

ELENCO INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO

Per la descrizione della gestione clinica, diagnostica e terapeutica del paziente con SW si vedano i paragrafi precedenti del documento e l'algoritmo successivo. Si sottolineano a questo proposito due concetti fondamentali:

- i pazienti devono afferire subito dopo la diagnosi al Centro per la SW;
- per ogni soggetto occorre identificare il "Case Manager", nell'ambito dell'intervento multidisciplinare integrato, che generalmente risulta essere il pediatra endocrinologo o il pediatra.

Al momento della transizione, il centro specialistico pediatrico di riferimento provvede a mettere in atto le procedure già concordate con il Centro per la SW per l'età adulta competente.

Anche per il management clinico, diagnostico e terapeutico in tale fascia d'età si fa riferimento ai paragrafi precedenti.

INDICATORI DI PROCESSO

INDICATORE	STANDARD	REFERENTE
Percentuale di persone seguite presso i Centri di riferimento	> 90% delle persone con SW	Neonatologo del punto nascita; Pediatra di libera scelta; Genetista; Medico di famiglia



Tempo medio di attesa fra invio da parte del Pediatra/Medico di Famiglia ed accesso al Centro per la <i>care</i> della SW (persone già diagnosticate)	< 30 giorni	Centro per la <i>care</i> della SW
Percentuale di diagnosi nei primi 6 anni di vita	> 90% delle diagnosi di SW	Neonatologo del punto nascita; Pediatra di libera scelta; Genetista Clinico; Medico di famiglia; Centro per la <i>care</i> della SW
Controlli clinici, di laboratorio e strumentali erogati dai Centri per la <i>care</i> della SW	> 80% dei controlli previsti secondo la tempistica delle raccomandazioni cliniche	Centro per la <i>care</i> della SW
Presenza in carico da parte dello psicologo clinico	> 90% delle persone con SW	Centro per la <i>care</i> della SW
Presenza in carico da parte del neuropsichiatra infantile	> 90% delle persone con SW	Centro per la <i>care</i> della SW
Numero di transizioni ai Centri per la <i>care</i> della SW per adulti	> 90% delle transizioni a 18 ± 1 anno	Centro per la <i>care</i> della SW pediatrico

INDICATORI DI ESITO

Referente per tutti gli indicatori di esito è l'équipe multidisciplinare del Centro per la *care* della SW

INDICATORE	STANDARD
Treatmento riabilitativo	- fisioterapia/psicomotricità iniziata entro i primi 2 anni di vita 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
Prevenzione/trattamento dell'obesità	- mantenimento del BMI < 1 SDS nel 90% a 10 anni di età - riduzione del BMI SDS nel 50% dei casi con BMI SDS > 1 a 10 anni di età
Prevenzione/trattamento del diabete	- test di valutazione del metabolismo glico-insulinemico > 90% a 10 anni di età - riduzione della progressione da IGT a T2DM nel 30% dei pazienti a 18 anni di età
<i>Counseling</i> dietetico	- miglioramento della qualità della alimentazione ed aderenza al <i>counseling</i> > 30% dei pazienti
<i>Counseling</i> psicologico	- miglioramento della risposta ai test valutativi standardizzati sulla qualità di vita
Treatmento con L-tiroxina	- raggiungimento e mantenimento dei livelli di fT4 nel range della norma
Treatmento con analoghi del GnRH	- soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi > 95% dei trattati
Treatmento psicoterapeutico/educativo	- inserimento soddisfacente nell'ambiente scolastico ed extrascolastico e raggiungimento di obiettivi educativi concordati nel 60% dei pazienti
Treatmento con psicofarmaci	- riduzione del 50% dei disturbi comportamentali nel 70% dei pazienti che necessitano di un trattamento





7. Ulteriori informazioni

CRR o Ambulatori dedicati specifici per la patologia presenti nelle Aziende

- **SOC DIABETOLOGIA ED ENDOCRINOLOGIA – AUXOENDOCRINOLOGIA, AOU MEYER**

<https://malattierare.toscana.it/percorso-del-paziente/presidio/228/>

Day Hospital centralizzato Medico-Chirurgico.

Il Servizio per le Malattie Rare Auxo-endocrinologiche della S.C. DIABETOLOGIA ED ENDOCRINOLOGIA della AOU Meyer offre agli utenti la possibilità di una specifica presa in carico e cure ad opera di specialisti pediatri endocrinologi.

Gli appuntamenti per la prima visita di valutazione possono essere prenotati telefonicamente presso il CUP della AOU Meyer chiedendo un appuntamento per Visita Endocrinologica Pediatrica.

Durante la prima visita verrà eseguita una valutazione del paziente, esaminata l'eventuale documentazione clinica, programmata, se necessaria, una successiva valutazione clinico-strumentale e avviato il percorso diagnostico-terapeutico e di follow-up come descritto nel PDTA.

Nel caso di visite urgenti il Medico curante del paziente o i Servizi territoriali possono contattare direttamente il Centro.

Ogni altra informazione utile potrà essere desunta dal portale internet della Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer: elenco consulenti e strutture appartenenti al Centro o ad esso strettamente collegati.

La SOC DIABETOLOGIA ED ENDOCRINOLOGIA ha una attività di Day Hospital, Day Service e di Ambulatorio all'interno dei quali è possibile effettuare tutte le indagini richieste dal PDTA. La SOC ha a disposizione i Consulenti e Servizi per ogni problematica in età pediatrica, per un approccio globale al piccolo paziente.

- **UO PEDIATRIA UNIVERSITARIA – AMBULATORIO ENDOCRINOLOGIA, AOU PISANA**

<https://malattierare.toscana.it/percorso-del-paziente/presidio/350/>

Centro di Riferimento Regionale di Endocrinologia Pediatrica (DGRT n. 1276 del 15-11-1999) (attività di ambulatorio, day hospital e ricovero dedicate).

Il Centro offre agli utenti la possibilità di una specifica presa in carico e cure ad opera di specialisti pediatri endocrinologi e diabetologi per tutte le problematiche ad interesse endocrinologico in età evolutiva.

Gli appuntamenti per una prima visita di valutazione ed inquadramento devono essere prenotati telefonicamente presso il CUP-2.0 di Area Vasta Nord-ovest in "open-access" chiedendo un appuntamento per Visita Endocrinologica Pediatrica presso UO Pediatria Universitaria. In alternativa, può essere utilizzato 24/24 ore il portale <https://prenota.sanita.toscana.it> della Regione Toscana.

Durante la prima visita verrà eseguita una valutazione anamnestica e clinica del paziente, esaminata l'eventuale documentazione clinica. Nella stessa occasione, sarà programmata, se necessaria, una successiva valutazione clinico-strumentale e avviato il percorso diagnostico-terapeutico e di follow-up come descritto nel PDTA.

Nel caso di visite urgenti il Curante del paziente può contattare direttamente il Centro.

Ogni altra informazione utile potrà essere desunta dal portale internet della AOUP dove sono riportati consulenti e strutture appartenenti al Centro o ad esso strettamente collegati.



- **DIPARTIMENTO DELLA DONNA E DEI BAMBINI – UOC PEDIATRIA, AOU SENESE**

<https://malattierare.toscana.it/percorso-del-paziente/presidio/88/>

La UOC Pediatria ha attività di ricovero ed ambulatoriale.

Gli appuntamenti per la prima visita ed i controlli possono essere prenotati telefonicamente presso il CUP della AOU Senese chiedendo un appuntamento per Visita Endocrinologica Pediatrica. Ogni altra informazione utile potrà essere desunta dal portale internet della Azienda AOU Senese.

All'interno della attività ambulatoriale vi è la possibilità di una specifica presa in carico ad opera di specialisti pediatri endocrinologi. Durante la prima visita verrà eseguita una valutazione del paziente, esaminata l'eventuale documentazione clinica, programmata, se necessaria, una successiva valutazione clinico-strumentale e avviato il percorso diagnostico-terapeutico e di follow-up.

- **SOTTORETE CLINICA - NEUROLOGIA PEDIATRICA**

Neurologia Pediatrica, AOU Meyer (Decreto RT n. 25364 del 01.12.2023)

<https://malattierare.toscana.it/percorso/presidio/43/>

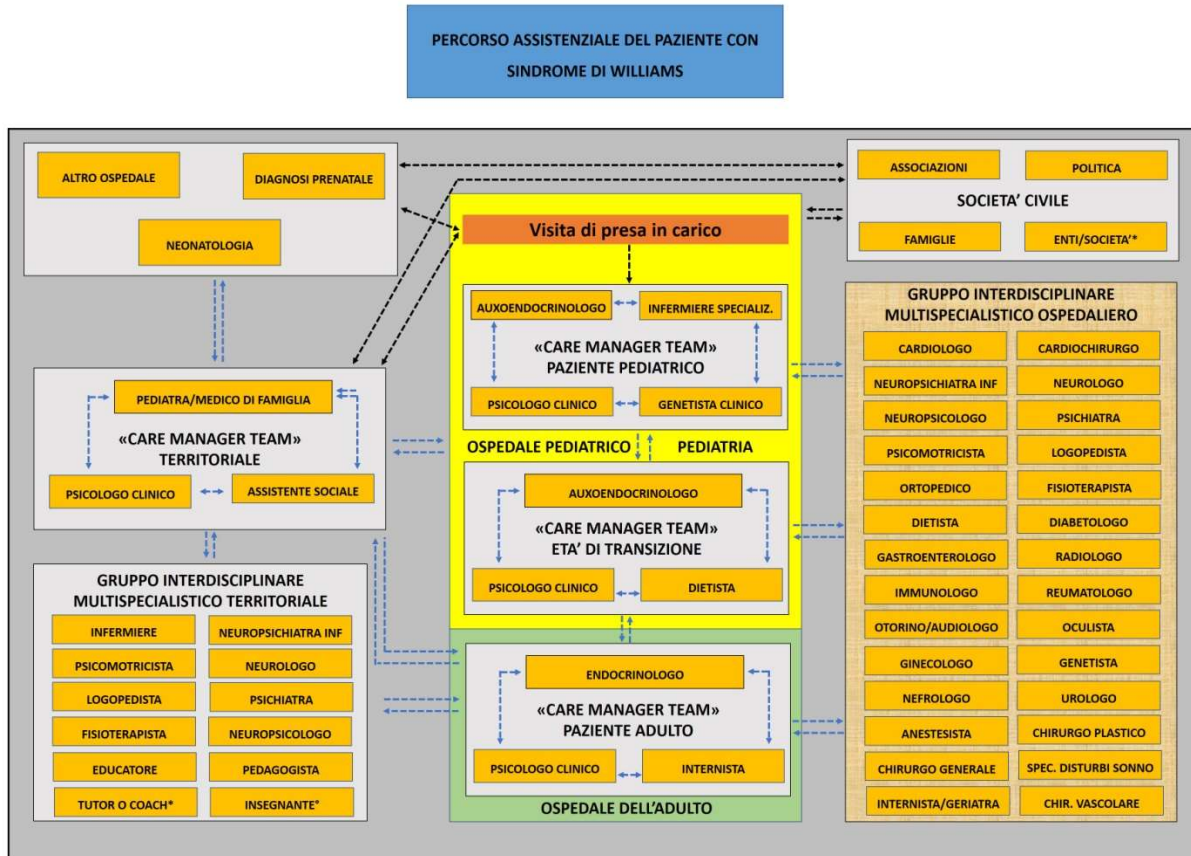
- **CENTRO DI COORDINAMENTO MALATTIE RARE - MALFORMAZIONI CONGENITE E DISABILITÀ INTELLETTIVE**

Genetica Medica, AOU Senese (Decreto RT n. 25364 del 01.12.2023)

<https://malattierare.toscana.it/percorso/presidio/80/>



8. Algoritmo



Rappresentazione del percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti con sindrome di Williams.