



SCHEDA A

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

Sindrome di Prader-Willi - RN1310

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

PROPONENTE: MEDICO RESPONSABILE DEL PDTA

Stefano Stagi, SOC Diabetologia e Endocrinologia, AOU Meyer IRCCS

Estensori del documento

Stefano Stagi, SOC Diabetologia e Endocrinologia, AOU Meyer IRCCS

Sonia Toni, SOC Diabetologia e Endocrinologia, AOU Meyer IRCCS

Elena Andreucci, Genetica Medica, AOU Meyer IRCCS

Maria Amina Sammarco, UP Dietetica, AOU Meyer IRCCS

Alessandra Bettini, Psicologia Ospedaliera Pediatrica, AOU Meyer IRCCS

Diego Peroni, U.O. Pediatria Universitaria, AOU Pisana

Silvano Bertelloni, U.O. Pediatria Universitaria, AOU Pisana

Salvatore Grosso, U.O. Pediatria Universitaria, AOU Senese

Giulia Rastrelli, Andrologia, endocrinologia femminile e incongruenza di genere, AOU Careggi

Linda Vignozzi, Andrologia, endocrinologia femminile e incongruenza di genere, AOU Careggi

Stefania Bargagna, UOC Neurologia dello Sviluppo - Area dei disturbi cognitivi e neuropsicologici complessi, IRCCS
Fondazione Stella Maris

Csilla Krausz, Andrologia, endocrinologia femminile e incongruenza di genere, AOU Careggi, Coordinatore CCMR

Associazioni coinvolte

FEDERAZIONE ITALIANA PRADER-WILLI: Sezione Regione Toscana

E-mail: toscana@praderwilli.it

UNIAMO FIMR ONLUS: Federazione Italiana Malattie Rare

Numero Verde 800 66 25 41

E-mail: segreteria@uniamo.org

PEC: uniamofimronlus@pec.uniamo.org

VALENZA IN AMBITO PEDIATRICO: SI

VALENZA IN AMBITO ONCOLOGICO: NO



1. Definizione con descrizione sintetica della patologia

La sindrome di Prader-Willi (Prader-Willi Syndrome o PWS) è una patologia genetica multisistemica congenita, descritta per la prima volta nel 1956 da Andrea Prader, Alexis Labhart, e Heinrich Willi, medici allo Zurich Children's Hospital, in una serie di pazienti presentanti obesità, bassa statura, mani e piedi piccoli, deficit cognitivo e ipogonadismo.

La PWS colpisce in eguale misura entrambi i sessi, le diverse etnie, ed ha un'incidenza che varia da circa 1:15.000 a 1:25.000 nuovi nati, con una prevalenza nella popolazione generale attorno ad 1:50.000 persone.

La PWS rappresenta la causa più frequente di obesità genetica e costituisce un esempio paradigmatico di malattia da difetto dell'imprinting. Alla base della sindrome vi possono essere differenti meccanismi genetici che portano all'assenza di espressione dei geni paterni, normalmente attivi, presenti nella regione del cromosoma 15 (15q11-13). Il rischio di ricorrenza nelle successive gravidanze di genitori con figli affetti da PWS è generalmente inferiore all'1%, ad eccezione dei casi dovuti a mutazioni ereditate del centro dell'imprinting (fino al 50%) e a traslocazioni ereditate con punto di rottura nella regione 15q11.2-q13 (fino al 25%).

Il quadro clinico, alla cui base sembra esservi una disfunzione ipotalamica, presenta una notevole complessità e variabilità tra i diversi pazienti e anche nel corso della vita stessa del soggetto. I caratteristici segni e sintomi presentano, infatti, una diversa evoluzione temporale ed una particolare cronologia nell'epoca di comparsa. Inoltre, ciascun sintomo può avere una gravità variabile, a parità di alterazione genetica. Tenendo conto della sua peculiare modalità di presentazione, nella PWS si possono riconoscere vari stadi cronologici distinti: la fase gestazionale, la nascita e l'epoca neonatale, quella dell'infanzia, dell'adolescente ed infine quella dell'adulto.

Fase gestazionale: durante la gestazione sono spesso 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 arriva solitamente a termine, ma sono state descritte alterazioni del *timing* del parto (pre/postmaturità).

Nascita ed età neonatale: in questa fase è caratteristica l'ipotonia, globale e di tipo centrale, con riduzione dei riflessi osteo-tendinei, responsabile, durante la 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 responsabile della difficoltà/impossibilità di suzione, che impone particolari tecniche di alimentazione. Alla nascita, l'incidenza di asfissia appare aumentata rispetto a quella attesa (23% vs 1%) e può determinare una depressione respiratoria tale da richiedere il ricovero in terapia intensiva e difficoltà nella diagnosi differenziale.

Il neonato PWS ha la tendenza a dormire molto, fino ad una vera e propria letargia nei casi più gravi; molti neonati appaiono completamente apatici, il pianto è flebile o assente. Si rilevano molto spesso testicoli 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 piccoli.

Può essere segnalato un disturbo della termoregolazione (ipertermia oppure, più frequentemente, ipotermia) e tale alterazione può riscontrarsi anche in altri 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 dell'ipotonia va posta con la sepsi neonatale, la depressione del Sistema Nervoso Centrale, la Distrofia Miotonica Congenita, le miopatie e le neuropatie, nonché con altre rare cromosomopatie (quali ad es.



upXq27.2-ter; del 6q16.2; del 1p36; del 10q26, 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 importante in quanto evita inappropriate procedure diagnostiche invasive quali EMG e biopsia muscolare e consente di iniziare un idoneo trattamento precoce con ormone della crescita (GH).

Fin dai primi mesi di vita si possono verificare apnee ostruttive (OSAS: *obstructive sleep apnea syndrome*) o centrali (CSA: *central sleep apnea*). Le prime sono legate alla combinazione dell'ipotonia e debolezza dei muscoli respiratori con il restringimento del lume faringeo, tipico della sindrome.

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, cianosi, risvegli notturni, eccessiva sudorazione. Il quadro clinico si complica in presenza di infezioni del tratto respiratorio.

Infanzia: tipicamente, tra il secondo e il quarto anno di vita, si assiste al progressivo miglioramento dell'ipotonia muscolare con la comparsa di iperfagia ingravescente, secondaria ad un mancato senso di sazietà. Tale condizione porta ad un rapido incremento ponderale, aggravato da un ridotto dispendio energetico, generalmente dovuto alla riduzione della massa magra. In assenza di adeguato trattamento si instaura un'obesità tipicamente di grado elevato e particolarmente resistente ai trattamenti.

Infine, durante l'infanzia si rendono sempre più chiaramente evidenzabili le tipiche note dismorfiche; inoltre, molti pazienti mostrano ipopigmentazione cutanea, capelli biondi e lisci ed occhi azzurri. È inoltre segnalata con una certa frequenza la presenza di convulsioni febbrili oppure, sebbene più raramente, di manifestazioni epilettiche (prevalentemente di tipo generalizzato).

Peri-pubertà ed età di transizione: in questa fase tendono a manifestarsi le complicanze dell'eccesso ponderale, soprattutto quelle di natura cardio-respiratoria e metabolica, tra cui le apnee notturne di tipo ostruttivo, aggravate dalla presenza di apnee centrali, l'ipertensione arteriosa ed il diabete mellito di tipo II. In particolare, i pazienti adolescenti e adulti affetti da PWS sono predisposti allo sviluppo o ad un peggioramento delle OSAS ed all'Ipoventilazione Centrale conseguente ad una ridotta risposta ventilatoria a stimoli ipossici ed ipercapnici. In questa fascia di età, inoltre, sono di frequente riscontro ipogonadismo, fenotipicamente variabile da forme lievi (sia centrale, sia periferico) o più moderato-gravi, ovvero il mancato sviluppo puberale.

In generale, tra le problematiche più importanti della PWS sono da annoverare quelle auxoendocrino-metaboliche. La bassa statura è presente in oltre il 90% dei soggetti; la secrezione del GH è ridotta nel 60-100% dei soggetti in età evolutiva. La statura definitiva degli adulti con PWS è quasi sempre inferiore alle -2 deviazioni standard, e comunque al di sotto del target genetico.

La comparsa dei fenomeni puberali è generalmente ritardata e incompleta in entrambi i sessi.

Nel maschio, i testicoli, al termine della pubertà sono di piccole dimensioni (quasi sempre di volume < 6 ml) ed il pene mantiene un aspetto infantile, come pure lo scroto, che appare quasi sempre privo di rugosità. Solo eccezionalmente viene segnalato un normale volume testicolare con spontanee erezioni ed eiaculazioni. Non vi sono dati sulla fertilità maschile. Nel maschio adulto viene segnalata generalmente una tonalità acuta della voce, associata al classico timbro nasale. La distribuzione dell'apparato pilifero è quasi sempre ridotta.

Nella femmina la comparsa dei peli pubici ed ascellari avviene solitamente in epoca normale, talora precocemente rispetto alla popolazione generale. Le donne adulte con PWS presentano normali peli pubici in circa il 40% dei casi,



mentre lo sviluppo mammario è fisiologico in circa il 50% e pressoché assente nel 20% dei soggetti. Si osserva un'amenorrea primaria in 2/3 delle donne con PWS e nelle rimanenti il menarca può insorgere in età adulta, con successiva presenza di oligo/amenorrea secondaria. Nonostante quest'ampio spettro di alterazioni, sono state descritte alcune donne con PWS che hanno condotto a termine una gravidanza, il che impone sia un'adeguata attività educativa-assistenziale che un'azione di controllo. Sono stati inoltre riportati rari casi di pubertà precoce di origine centrale.

Soprattutto nei soggetti 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 bilio-pancreatica. L'ipogonadismo ed il deficit di GH concorrono a determinare la comparsa di osteopenia/osteoporosi. Nei soggetti con PWS vengono riportati anche: ipotiroidismo, insufficienza surrenalica di origine centrale (o ipotalamo-ipofisaria), problemi dentari (carie), lesioni cutanee da grattamento (*skin-picking*), soprattutto in relazione ai momenti di inattività, un'elevata soglia del dolore e un diminuito senso del vomito.

L'atteggiamento anomalo verso il cibo è da sempre considerato uno dei tratti peculiari del soggetto con PWS e, di conseguenza, la gestione dell'obesità e delle sue complicanze. Dopo i 18-24 mesi di età, il bambino comincia ad aumentare di peso, anche se la vera e propria iperfagia compare generalmente dopo i 3-4 anni, determinando di conseguenza un aumento dell'adipe soprattutto al tronco ed al volto; diversamente dall'obesità essenziale vi è una riduzione della massa magra, con un accumulo della 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 soggetto con PWS.

L'eccesso ponderale può essere causa di varie complicanze già a questa età, soprattutto a carico dell'apparato muscolo-scheletrico e cardiorespiratorio e del metabolismo glico-lipidico. 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 e questa situazione fa sì che nell'ambito familiare i parenti siano costretti a sorvegliare continuamente il paziente per impedirgli di mangiare eccessivamente.

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 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 comportamenti disfunzionali atti a procurare cibo che possono anche esitare in situazione di rischio sociale e legale.

La condizione di obesità è difficilmente regredibile: ciò è particolarmente vero nell'età adulta, quando la restrizione alimentare da sola, in assenza di adeguata attività motoria (a sua volta resa difficile dall'obesità), di collaborazione della famiglia e del supporto socio-assistenziale extrafamiliare, è raramente in grado di ottenere risultati. L'obesità è generalmente di grado medio-elevato, più spesso grave, e determina sia un aumento della morbilità che un elevato tasso di mortalità.

Le complicanze più spesso associate nell'adulto sono di natura metabolica, cardiovascolare, respiratoria ed ortopedica. Tra le prime è possibile annoverare la 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 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 di natura cardiovascolare comprendono principalmente lo scompenso cardiaco congestizio, una delle cause più frequenti di exitus, generalmente 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 imputabile 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. L'ipertensione arteriosa è invece presente in circa 1/3 dei soggetti.

Per quanto riguarda lo sviluppo psicomotorio, cognitivo ed emotivo, il ritardo motorio e cognitivo è evidente già dai primi mesi di vita; si osserva una graduale riduzione dell'ipotonia gradualmente parallelamente al raggiungimento delle tappe fondamentali dello sviluppo motorio. L'età media (range) per la posizione seduta non supportata e per la deambulazione spontanea sono rispettivamente di 12 mesi (6-24) e di 24 mesi (14-54); l'ipotonia ed il ritardo posturomotorio dei primi anni di vita impedisce che si realizzino le scoperte delle caratteristiche dell'ambiente e delle proprie capacità mediante esercizi spontanei, motori e sensoriali. Il ritardo cognitivo è di grado variabile, solitamente medio-lieve, ma vengono segnalati soggetti con ritardo grave ed altri con sviluppo normale. Il profilo cognitivo è caratterizzato da disarmonia, con particolare compromissione anche in età adolescenziale del ragionamento astratto, della memoria a breve termine, dell'attenzione visiva e uditiva, livello del funzionamento verbale. Le caratteristiche neurocognitive associate alla sindrome portano ad una notevole difficoltà di "organizzazione" e di "pianificazione" dei compiti che inficiano il funzionamento scolastico e sociale. Alcuni studi hanno evidenziato un effetto positivo del trattamento con GH, soprattutto se iniziato precocemente, anche se i dati non sono stati confermati in studi a lungo termine. Inoltre, la terapia con GH si è dimostrata capace di aumentare la forza muscolare e migliorare lo sviluppo motorio.

Il fenotipo comportamentale tipico consiste essenzialmente in instabilità emotiva (con accessi di collera ed esplosioni d'ira, spesso in rapporto alla negazione del cibo), atteggiamento rigido, insistente e/o irragionevole, comportamenti ossessivi e stereotipati (legati anche alla sintomatologia ansiosa emergente) e sintomatologia depressiva. I disturbi emotivi e le reazioni comportamentali anomale sono particolarmente rilevanti e presenti fin dall'infanzia, con tendenza al peggioramento nel corso della crescita, fino al possibile sviluppo di problematiche psichiatriche. I disturbi psicotici, da soli o in associazione con quelli dell'umore, sono presenti in circa il 60% dei casi. In molti casi questi comportamenti sono resistenti ai classici trattamenti comportamentali e psicofarmacologici, determinando importanti difficoltà non solo nella vita familiare, ma anche in quella di comunità e lavorativa.

I soggetti con PWS presentano inoltre disturbi respiratori del sonno, collegati alla presenza di deficit della funzione neurocognitiva, tra cui scarsa attenzione, eccessiva sonnolenza diurna ed irritabilità. Molti soggetti con PWS presentano caratteristiche polisinnografiche tipiche dei disturbi respiratori del sonno, comprese forme ostruttive, centrali e miste. In questi soggetti, la compresenza di anomalie cerebrali, dismorfismi cranio-facciali, ipotonia, obesità e deformità della parete toracica è stata associata sia alla comparsa che al grado di severità di questi disturbi. A seguito di una rivalutazione meta-analitica della letteratura, Sedky *et al.* hanno concluso che, mentre le apnee ostruttive del sonno (OSA) erano strettamente correlate all'obesità nei bambini non PWS, le apnee centrali erano più comuni nei neonati con la sindrome. La narcolessia sintomatica, con o senza cataplessia, è stata inoltre riportata fino al 35,7% dei bambini con PWS; un'eccessiva sonnolenza diurna (EDS) è evidenziabile, invece, fino al 70-100% degli adulti con la sindrome.



L'utilizzo del GH nella gestione clinica dei soggetti con PWS in età evolutiva, da un lato ha dimostrato (durante la veglia) di poter determinare dei miglioramenti nella meccanica respiratoria e ventilatoria, oltre che (durante il sonno) una migliore ossigenazione e funzione cardiovascolare; studi di *follow-up* in corso di terapia con GH, però, hanno anche dimostrato la possibilità di sviluppo di OSA tali da determinare la sospensione della terapia, con una correlazione tra i livelli di IGF-I e l'ipertrofia adenoidea e tonsillare. Anche per questo, la valutazione otorinolaringoiatrica e dei disturbi respiratori del sonno rappresentano un elemento cardine del *follow-up* dei soggetti con PWS.

Infine, da un punto di vista ortopedico è frequente la presenza di piede piatto e genuvalgismo, entrambi aggravati dalla acromicria. Già dai primi anni di vita e quasi costantemente in epoca prepuberale-puberale possono manifestarsi gradi variabili di scoliosi e di cifosi, che necessitano spesso di correzione con corsetto ortopedico. La prevalenza della scoliosi varia tra il 18% e l'80% e la causa sembra imputabile all'ipotonia della muscolatura vertebrale. In alcuni casi può assumere una tale gravità da richiedere interventi chirurgici impegnativi.

2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure diagnostico-terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi. Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99.

Nella Sindrome di Prader Willi i sintomi e segni clinici sono molto variabili, soprattutto in base all'età del paziente. I criteri utilizzati in passato per porre diagnosi clinica di PWS sono stati quelli di Holm & Cassidy del 1993 (Tabella 1), dai quali Gunay-Aygun *et al.* hanno identificato nel 2001 quelli ritenuti indispensabili per l'effettuazione delle indagini genetiche (Tabella 2).

Al percorso accederanno, inoltre, quei pazienti che presenteranno una diagnosi prenatale di PWS (analisi genetica positiva, in associazione con le caratteristiche fenotipiche tipiche della sindrome: vedi il punto 3 del PDTA: criteri diagnostici).

Criteri maggiori	Criteri minori	Criteri di supporto
Tratti somatici caratteristici (dolicocefalia, rime palpebrali a mandorla, bocca rivolta verso il basso con labbro superiore sottile, strabismo).	Diminuzione dei movimenti fetali, letargia, pianto flebile, in miglioramento con l'età.	Soglia del dolore elevata.
Ritardo dello sviluppo in un bambino <6 anni di età/disabilità intellettiva da lieve a moderata/difetti dell'apprendimento in un bambino con una età maggiore.	Problemi comportamentali tipici: collera, scatti violenti e comportamento ossessivo-compulsivo; tendenza ad essere polemico, oppositivo, rigido, manipolativo, possessivo e testardo; tendente a rubare e mentire (sono richiesti 5 o più di questi aspetti).	Instabilità della temperatura nella prima infanzia o alterata sensibilità alla temperatura nei bambini più grandi e negli adulti.
Iperfagia, ricerca del cibo, ossessione per il cibo.	Disturbi del sonno/apnee notturne.	Scoliosi e/o cifosi.
Ipogonadismo (criptorchidismo, ipogonadismo, ipoplasia dello scroto, ipoplasia delle piccole labbra); pubertà tarda ed incompleta; infertilità.	Bassa statura (anche in relazione alla statura familiare) dai 15 anni in assenza di terapie con GH.	Diminuzione della capacità a vomitare.
Ipotonia di origine centrale neonatale ed infantile	Ipopigmentazione con cute e capelli chiari	Osteoporosi.



con difficoltà nella suzione, che migliora con l'età.	rispetto alla famiglia.	
Problemi alimentari nell'infanzia nel primo anno di vita con necessità di tecniche di supporto e scarso accrescimento ponderale.	Mani (<25° centile) e piedi (<10° centile) piccoli per l'età.	Adrenarca precoce.
Eccessivo o rapido aumento ponderale sulle curve di crescita (definito come il salto di 2 "canali" centilici) dopo 12 mesi ma prima dei 6 anni di età, con obesità centrale in assenza di alcun intervento.	Mani strette con bordo ulnare dritto.	Abilità insolita con i puzzle.
Delezione 15q11-13 con tecniche ad alta risoluzione o altra anomalia molecolare citogenetica della regione cromosomica Prader-Willi, inclusa la disomia materna.	Anomalie oculari come esotropia e miopia.	Studi neuromuscolari normali (ad es. biopsia muscolare, EMG, NCV).
	Saliva densa e viscosa con croste agli angoli della bocca.	
	Difetti dell'articolazione della parola.	
	<i>Skin-picking.</i>	
<i>da Holm VA et al., 1993 modificata.</i>		

Tabella 2. Criteri d'ingresso per il sospetto diagnostico di PWS	
Epoca	Criteri di ingresso
Nascita - 2 anni	Ipotonia neonatale, suzione ipovalida, crescita ponderale stentata, pianto flebile, criptorchidismo <i>nel maschio</i> .
2 - 6 anni	Ipotonia + anamnesi positiva per suzione ipovalida, pianto flebile; + ritardo globale di sviluppo neuromotorio; + criptorchidismo <i>nel maschio</i> , bassa statura con accelerato incremento ponderale;
6 - 12 anni	Anamnesi di ipotonia (che spesso persiste) e suzione debole + ritardo globale di sviluppo neuromotorio; + iperfagia e ossessività verso il cibo con obesità centrale (se non controllata);
13 anni - età adulta	Deficit cognitivo (solitamente ritardo mentale di grado lieve-moderato) + iperfagia con obesità centrale (se non controllata); + ipogonadismo e ritardo puberale; + disturbi comportamentali tipici (accessi d'ira e manifestazioni compulsive di vario tipo); + anamnesi positiva per ipotonia, suzione ipovalida, pianto flebile.
<i>da Gunay-Aygun M et al., 2001 modificata.</i>	



3. Criteri diagnostici

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

I meccanismi molecolari responsabili della PWS sono rappresentati da:

1. Delezioni (DEL15): una delezione *de novo* a carico della regione 15q11.2-q13, del cromosoma di origine paterna; ciò comporta la perdita di una regione cromosomica di dimensioni variabili, con la mancata espressione di un numero più o meno elevato di geni.
2. Disomia uniparentale materna (UPD15): in questo sottotipo genetico l'individuo possiede due cromosomi 15 di origine materna, perdendo quindi completamente il contributo genetico di origine paterna. La patogenesi dell'UPD15 è da ricercarsi nella maggior parte dei casi nella correzione post-zigotica di un errore avvenuto durante la meiosi.
3. Difetti del Centro dell'*Imprinting* (IC): il gene *SNRPN* è stato identificato come componente critico dell'IC, responsabile della regolazione dell'espressione dei geni di questa regione cromosomica. Nella maggior parte dei casi si rileva una mutazione epigenetica dell'IC, mentre in una minoranza di soggetti si riscontra una sua delezione, più o meno estesa, ma che in ogni caso coinvolge la regione dell'esone 1 del promotore di *SNURF-SNRPN*.
Nella regione 15q11.2-q13 ci sono geni che si esprimono indipendentemente dalla loro sede nell'allele materno o paterno (espressione biallelica), altri che si esprimono esclusivamente se ereditati per via paterna e presenti nell'allele paterno (espressione monoallelica paterna), oppure se ereditati per via materna e presenti nell'allele materno (espressione monoallelica materna).
L'espressione monoallelica di un gene corrisponde al fenomeno definito *imprinting* genico ed è regolato dal cosiddetto "centro dell'*imprinting*". Il funzionamento corretto di questa regione permette l'espressione dei geni della regione 15q11-q13 di origine paterna.
Quando il centro dell'*imprinting* è mutato, i geni che dovrebbero essere espressi dal cromosoma paterno non lo saranno più, venendo a mancare il contributo paterno; si avranno quindi una serie di disturbi derivati dalla mancanza della/e proteina/e da esso derivanti.
4. Traslocazioni bilanciate o riarrangiamenti cromosomici della regione 15q11-13.

DIAGNOSI PRENATALE

La diagnosi prenatale mediante tecniche invasive (villocentesi alla 11^a settimana o amniocentesi tra la 16^a e la 18^a settimana di gestazione) può essere offerta in gravidanze con rischio aumentato: il rischio di avere un secondo bambino affetto da PWS è, per esempio, inferiore all'1% per la tipica delezione 15q11-q13 o per la disomia materna del cromosoma 15, mentre può arrivare fino al 50% nel caso di riarrangiamenti cromosomici che coinvolgono la regione critica PWS di uno dei due genitori e nel caso di un difetto dell'*imprinting*.

Possibili indicatori (aspecifici) in epoca prenatale di una PWS possono essere rappresentati da: posizione podalica (circa 85%), polidramnios (50%), ritardo di crescita intrauterino (IUGR, 40%), riduzione dei movimenti fetali (30%), dimorfismi facciali (30%), gambe/piedi estesi con dita flesse (30%), ridotta circonferenza addominale (25%), ridotta lunghezza femorale (25%), ipogenitalismo (18%), ridotta circonferenza cranica (12%).

I test genetici eseguiti in epoca prenatale per la diagnosi di PWS negli ultimi 25 anni possono essere ricondotti a test in grado di evidenziare la presenza di una delezione 15q11-q13 o di altre anomalie cromosomiche correlate, come



traslocazioni od anomalie a carico del cromosoma 15. Ad oggi la metodica utilizzata per la diagnosi prenatale dipende dal meccanismo che ha causato la PWS nel caso indice quando vi è un aumentato rischio di ricorrenza.

È tecnicamente possibile effettuare in epoca prenatale anche l'analisi MS-MLPA, ma è necessario tener conto del fatto che il pattern di metilazione fetale si compie e stabilizza dopo la 13^a settimana: questo tipo di analisi deve essere condotta nei tempi idonei a renderla significativa. In caso di gravidanze in cui il sospetto emerga in assenza di precedenti per la presenza dei sopra citati segni aspecifici, il test di primo livello è rappresentato comunque da un CGH-array o SNP+CGH-array che, nel sospetto specifico può essere associato ad una analisi dei microsatelliti o, se in epoca adeguata, ad una MS-MLPA.

L'eventuale diagnosi deve poi essere discussa con i genitori attraverso una équipe multidisciplinare.

ELEMENTI CLINICI

La presenza di una ipotonia grave è costantemente osservata alla nascita e durante il periodo neonatale; pertanto, la diagnosi di PWS dovrebbe essere considerata in tutti i casi di ipotonia neonatale inspiegabile. Altre caratteristiche importanti da considerare nel porre il sospetto diagnostico di PWS sono la presenza, durante il periodo neonatale, di letargia, difficoltà di alimentazione, saliva densa ed aumento del rapporto tra la circonferenza cranica e quella toracica, la presenza di ipogenitalismo (in entrambi i sessi) e di criptorchidismo (nei maschi) (Tabella 3).

Classicamente vi sono due fasi distinte nello sviluppo nutrizionale dei soggetti con PWS: una fase 1, in cui l'individuo mostra difficoltà nell'alimentazione ed ipotonia, ed una fase 2, caratterizzata da iperfagia e tendenza all'eccesso ponderale fino all'obesità (Tabella 3).

Nei bambini più grandi, il sospetto diagnostico può sopravvenire per la presenza di obesità di difficile trattamento, iperfagia, bassa statura, dimorfismi faciali tipici (diametro bifrontale stretto, fessure palpebrali a mandorla, un labbro superiore sottile con la bocca rivolta verso il basso, mani e piedi piccoli, etc.). Per porre un sospetto diagnostico basato sulle caratteristiche cliniche ed effettuare una diagnosi genetica mirata, sono stati definiti dei criteri clinici (vedi paragrafo 2 e Tabella 1).

DATI LABORATORISTICI

I dati laboratoristici possono essere di aiuto nell'identificare le manifestazioni cliniche della PWS, sebbene non vi siano indagini di laboratorio che facciano parte di criteri diagnostici.

In particolare, nella valutazione della bassa statura, le indagini di laboratorio (emocromo, funzione renale ed epatica, indici di flogosi, esame urine, screening celiachia e funzione tiroidea, IGF-1) sono utili per escludere altre cause possibili di scarsa crescita.

Per quanto riguarda l'obesità, i dati di laboratorio possono aiutare ad escludere cause secondarie di eccesso ponderale eventualmente associate.

Lo stesso per quanto riguarda le altre endocrinopatie ed alterazioni associate, come l'ipogonadismo ipogonadotropo, le alterazioni del metabolismo calcio-fosforo, l'ipotiroidismo, l'iposurrenalismo, le alterazioni del metabolismo glicidico e gli esami associati ad una eventuale sindrome metabolica.



ELEMENTI STRUMENTALI

Come riportato per gli esami laboratoristici, non ci sono esami strumentali diagnostici per PWS, anche se la diagnostica strumentale può essere utile per identificare condizioni cliniche associate con la sindrome. L'ecografia addominale può verificare la presenza di steatosi ed essere di ausilio nella diagnosi di criptorchidismo. La diagnostica cranio-encefalica può essere utile per valutare la presenza di una eventuale ipoplasia ipofisaria, la DEXA è essenziale per una corretta valutazione della densità minerale ossea e la bioimpedenziometria del rapporto tra massa magra e massa grassa.

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

La diagnosi di certezza di PWS è esclusivamente genetica. Pertanto, nei casi in cui sulla base dei segni e sintomi caratteristici, si sospetta la presenza della sindrome, si applica il codice R99 per l'esecuzione degli esami genetici.

Il test di metilazione (MS-MLPA) rappresenta l'esame *gold standard* per la conferma della diagnosi di PWS ed è il primo esame genetico da richiedere nel caso di sospetto clinico; infatti, in caso di normalità del test, la diagnosi può essere esclusa nel 99% dei casi.

L'MS-MLPA permette di evidenziare sia il difetto di metilazione della regione critica PWS (che caratterizza tutti i 3 meccanismi molecolari principali alla base della sindrome) sia la microdelezione dell'allele paterno, consentendo anche di caratterizzarla. Nella maggior parte dei casi le delezioni appartengono a due classi principali: tipo I (T1D, più estesa) e tipo II (T2D, più ristretta); al contrario, le delezioni atipiche sono piuttosto rare. Nel caso in cui il test MS-MLPA risulti alterato ma in assenza di microdelezione, è possibile sospettare una disomia uniparentale materna o una mutazione del centro dell'*imprinting*.

L'analisi dei microsatelliti si esegue, invece, effettuando il prelievo anche ai genitori, quando il test MS-MLPA non abbia evidenziato delezioni nella regione critica PWS, ma solo l'assenza dell'allele paterno all'analisi della metilazione. Il test consente di evidenziare la disomia uniparentale materna e, nello specifico, determinare se si tratti di una eterodisomia (presenza di due alleli materni diversi tra di loro) o di isodisomia (presenza di due alleli materni uguali tra di loro). Nel caso in cui questa analisi dimostri un pattern biparentale (presenza di un allele paterno ed un allele materno), la PWS potrebbe essere causata da mutazioni puntiformi o piccole delezioni del centro dell'*imprinting* che andranno pertanto ricercate.

L'esame array-CGH (o SNP+CGH-array) si associa sempre all'analisi MS-MLPA per documentare se sia presente un marcatore sovrannumerario originario dal cromosoma 15, una traslocazione bilanciata o riarrangiamenti cromosomici con punto di rottura all'interno della regione critica PWS.

Dopo l'effettuazione della diagnosi, la stessa deve essere comunicata e discussa con i genitori da un *team* multidisciplinare; nel caso, invece, essa venga effettuata durante l'adolescenza, la diagnosi dovrà essere comunicata e discussa anche col soggetto in esame (previa naturale consultazione dei genitori).



Tabella 3. I più comuni segni clinici e patologie d'organo nei pazienti con sindrome di Prader Willi

Apparati/organi	Fenotipo	%
Caratteristiche auxologiche ed endocrino/metaboliche		
	Prematurità	15-20
	<i>Small for gestational age</i>	15-45
	Ipotonia	90-100
	<i>Failure to thrive</i> nel primo anno di vita	50
	Bassa statura	95-100
	Criptorchidismo (mono- o bilaterale)	80-90
	Microrchidia	70-80
	Ipoplasia scrotale o ipoplasia delle piccole labbra	50-75
	Ipogenitalismo ed ipoplasia clitoridea	50-80
	Amenorrea primaria	50-60
	Eccesso ponderale ed obesità	75-98
	Iperfagia	70-75
	Pubarca prematuro	10-15
	Pubertà precoce	3-5
	Deficit di GH	20-50
	Ipotiroidismo (sia centrale che periferico)	25-30
	Iposurrenalismo (sia centrale che periferico)	5-60
	Ipogonadismo (sia centrale che periferico)	75-100
	Osteopenia/osteoporosi	60-80
	Alterata tolleranza al glucosio e diabete mellito tipo II	15-25
	Dislipidemia e sindrome metabolica	20-40
Problematiche mediche generali		
	Russamento	70-90
	Apnee ostruttive del sonno	70-80
	Narcolessia (con o senza cataplessia)	30-40
	Ipertrofia adenotonsillare	70-80
	Asma bronchiale	5-10
	Infezioni (per esempio polmoniti)	15-20
	Edema cronico degli arti inferiori	0-5
	Ipertensione arteriosa	20-30
	Scopenso cardiaco	0-5
	Ernie inguinali	5-10
Apparato gastrointestinale		
	Disturbi dell'alimentazione	20-25
	Reflusso gastro-esofageo	7-50



	Costipazione/diarrea	15-35
Cute e tegumenti		
	Albinismo oculocutaneo	30-50
	Lesioni da grattamento	75-90
	Erisipela/impetigine	15-20
Apparato osteoarticolare		
	Displasia dell'anca	15-30
	Scoliosi	30-50
	Fratture/distorsioni	25-35
	Ginocchio valgo/varo	70-80
	Piede torto/piatto	45-55
Apparato visivo		
	Difetti di refrazione	40-50
	Strabismo	40-50
	Ambliopia	25
Caratteristiche neurologiche, neuro-cognitive e psicosociali		
	Convulsioni	25-30
	Disabilità cognitiva	60-70
	Ritardo dello sviluppo motorio	90-100
	Ritardo del linguaggio	90-100
	Difetto di attenzione/iperattività	10-20
	Disturbi ossessivo-compulsivi	70-90
	Tratti autistici	15-20
	Psicosi	10-20
	Discuria	Frequente
	Abuso sessuale/problemi sessualità	Frequente
	Disturbi dell'umore e comportamentali	60-80
Adattata da: Whittington J <i>et al.</i> , 2002; Kroonen LT <i>et al.</i> , 2006; Sinnema M <i>et al.</i> , 2011; Cassidy SB <i>et al.</i> , 2012.		

Infine, nei rarissimi casi diagnosticati in età adulta, è auspicabile che il soggetto affetto venga coinvolto nella comunicazione e discussione, secondo comunque delle modalità che dovranno essere adattate al pattern cognitivo, agli aspetti emotivi e comportamentali del soggetto con PWS, nonché del background familiare.

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

Bassa statura, criptorchidismo, ipogonadismo, ipotiroidismo, iposurrenalismo, deficit di GH, pubertà precoce, ridotta tolleranza glucidica/diabete mellito di tipo II, dislipidemia, disturbi Respiratori nel Sonno (DRS) come la Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS) ed ipoventilazione centrale, scoliosi, obesità, diabete, osteoporosi, psicosi, ipersensibilità ad alcune categorie di farmaci, strabismo, linfedema, sindrome metabolica.



ELENCO STRUTTURE COINVOLTE NEL PERCORSO DIAGNOSTICO
Vedi SCHEDA B

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE ABILITATE AL RUOLO DI CERTIFICAZIONE PER ESENZIONE IN RTMR
Vedi SCHEDA B

4. Criteri terapeutici

Le persone con PWS devono spesso sottoporsi ad una serie di interventi, sia medici che chirurgici e riabilitativi, legati alla loro condizione di base. Di seguito le principali problematiche e le proposte terapeutiche più comuni.

TERAPIE MEDICHE

PREMESSA/INTRODUZIONE

Le terapie mediche e/o farmacologiche comprendono principalmente quella con GH - da effettuarsi in età evolutiva per permettere di ottenere una migliore prognosi staturale e, soprattutto, per i suoi effetti metabolici, oltre a quelle per l'ipogonadismo, l'ipotiroidismo o l'iposurrenalismo, ed altre terapie volte al trattamento di varie complicanze frequentemente o raramente riscontrabili nelle persone con PWS (ipertensione, dislipidemia, diabete mellito, osteoporosi, etc.).

Terapia con ormone della crescita (GH)

In età evolutiva, la terapia con GH dovrebbe essere iniziata il più precocemente possibile, poiché è stata dimostrata una sua efficacia su vari *items* clinici:

- incremento staturale;
- miglioramento della composizione corporea;
- miglioramento della funzione respiratoria;
- miglioramento del tono, della forza e delle performances muscolari;
- miglioramento degli aspetti psicologici;
- miglioramento degli aspetti psicomotori.

Indipendentemente dalla presenza o meno di una patologica secrezione di GH, i pazienti con PWS possono essere sottoposti a terapia con GH biosintetico (*Determinazione n. 390/2021 modifica alla Nota AIFA 39 - Ormone della crescita (somatotropina) - di cui alla determinazione del 06 aprile 2021; GU 12 aprile 2021, n. 87*).

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Università, Aziende Ospedaliere, Aziende Sanitarie, IRCCS, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:

- soggetti affetti dalla sindrome di Prader Willi, geneticamente dimostrata, normale funzione respiratoria e non affetti da obesità severa (definita con BMI >95° centile), diabete mellito non controllato, sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno esclusa mediante polisonnografia, tumore in fase attiva o psicosi attiva;

- al raggiungimento della statura definitiva (età di transizione, la terapia con GH può essere proseguita senza ulteriori rivalutazioni nelle seguenti patologie: panipopituitarismo congenito o acquisito organico; oppure tre deficit ante-



ipofisari associati; oppure se dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con GH si ottiene una risposta di GH <6 ng/ml dopo un test dell'ipoglicemia insulinica (ITT). Se controindicato l'ITT, effettuare una valutazione del BMI ed eseguire un test di stimolo combinato con GHRH + arginina, e riprendere la terapia con GH se:

- 1. BMI <25: picco di GH <11,5 ng/ml;*
- 2. BMI 25-30: picco di GH <8 ng/ml;*
- 3. BMI >30: picco di GH <4,1 ng/ml.*

Appare comunque sempre importante effettuare un inquadramento endocrinologico estensivo e, se le condizioni (e l'età) possono fare ipotizzare un quadro disfunzionale dell'asse GH-IGF-I, esso dovrebbe essere opportunamente indagato. Inoltre, in tutti i soggetti con PWS dovrebbero comunque essere effettuati una serie di approfondimenti precedenti l'inizio della terapia con GH (Tabella 4), come una valutazione approfondita polisonnografica ed ORL, una RX rachide (se non effettuata precedentemente, generalmente comunque dopo l'anno di età), dosaggio di glicemia e insulinemia basale, HbA1c e, a giudizio del medico, glicemia ed insulinemia dopo carico orale di glucosio (in età pubere ed in presenza di alterazioni confermate di glicemia, HbA1c e/o insulinemia), dosaggio di FT₄ e TSH (per escludere una disfunzione tiroidea primitiva o centrale), cortisolo ed ACTH (per escludere una disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene), IGF-1 ed IGFBP-3 (per lo studio dell'asse GH-IGF-I). Dovrebbe essere anche effettuata una stima periodica della massa grassa (attraverso la plicometria e/o la bioimpedenziometria) e/o la densitometria (DEXA) *total body* ed una approfondita valutazione antropometrica.

Durante il trattamento con GH i soggetti con PWS dovrebbero essere attentamente seguiti e monitorizzati, attraverso l'esecuzione di una serie di accertamenti (Vedi Paragrafo 6):

- una attenta valutazione antropometrica ogni 3-6 mesi (a seconda dell'età anagrafica);
- polisonnografia (dopo 4-6 mesi dall'inizio della terapia e successivamente ogni anno);
- Rx rachide (in età evolutiva: annuale, se scoliosi preesistente o in caso di comparsa di segni clinici di scoliosi);
- valutazione del metabolismo glicidico (ogni 6 mesi);
- IGF-1 ogni 6 mesi, FT₄ e TSH ogni 6 mesi in età evolutiva ed ogni 6-12 mesi in età adulta;
- Stima della massa grassa (plicometria e/o BIA e/o DEXA total body) ogni 12 mesi circa;

Può essere consigliabile sospendere temporaneamente la terapia con GH in corso di patologie respiratorie acute importanti, mentre si deve valutare l'opportunità di sospendere il trattamento con GH in caso di comparsa di intolleranza glucidica e/o di apnee ostruttive.

In presenza di scoliosi grave è utile una particolare cautela nel trattamento, con follow-up ortopedico più ravvicinato. Da alcuni studi si evince che l'utilizzo del GH possa alterare la risposta respiratoria in questi pazienti e quindi essere causa sia di DRS che di peggioramento di una forma di OSAS preesistente.

In casi estremi sono stati segnalati casi di morte improvvisa ed inattesa in bambini con PWS in trattamento con GH, nella maggioranza dei casi, attribuibili a cause respiratorie.

L'aumento di peso o la comparsa di sintomi riconducibili a DRS (es. russamento, apnea nel sonno) non sono predittivi né della presenza di OSAS né della sua gravità; da ciò deriva l'importanza dell'esecuzione di una polisonnografia in tutti i pazienti con PWS prima di iniziare la terapia con GH, indipendentemente dalla presenza di sintomatologia respiratoria.

In caso di polisonnografia negativa o in presenza di OSA lieve in paziente asintomatico è possibile iniziare la terapia con GH entro 1 anno dall'esecuzione dello studio del sonno.



Una polisonnografia completa deve essere ripetuta a distanza di 6-8 settimane dall'inizio della terapia che verrà proseguita solo se l'assenza di OSAS sarà confermata.

In caso di presenza di OSAS lieve in paziente sintomatico, OSAS moderata o severa la terapia del DRS (adenotonsillectomia, ventilazione non invasiva/NIV) dovrà essere prioritaria rispetto all'inizio della terapia con GH che potrà avvenire solo dopo la normalizzazione del quadro respiratorio.

Inoltre, in considerazione del fatto che le infezioni delle vie respiratorie superiori possono essere causa di eventi acuti, riteniamo utile che i pazienti con PWS in terapia con GH vengano dotati a domicilio di un saturimetro da utilizzare in caso di infezioni delle vie aeree superiori o qualora vi sia un peggioramento della sintomatologia respiratoria (Figura 1).

Tabella 4. Caratteristiche fondamentali della terapia con GH nella PWS in età evolutiva, età di transizione ed età adulta	
Età evolutiva	
Indicazioni alla terapia	Tutti i pazienti in assenza di controindicazioni respiratorie e/o metaboliche.
Inizio della terapia	Al momento della diagnosi e, possibilmente, entro il primo anno di vita.
Dosaggio da utilizzare	0.021-0.035 mg/kg/die (0,15-0,25 mg/kg/settimana) modulato sui livelli di IGF-I, che non devono superare le +2 DS (deviazioni standard). È indicato iniziare la terapia con dosaggio di circa 1/3 della dose raccomandata.
Controindicazioni relative	Iperglicemia a digiuno o ridotta tolleranza glucidica; Disturbi respiratori: in caso di riscontro però di apnee ostruttive con desaturazioni patologiche associate ad ipertrofia delle adenoidi/tonsille la terapia con GH verrà iniziata solo dopo risoluzione del quadro ostruttivo (terapia medica/intervento chirurgico ORL) e normalizzazione della polisonnografia. In caso di presenza di apnee centrali, l'inizio della terapia con GH non è indicato.
Criteri di sospensione della terapia	Comparsa di effetti collaterali (vedi controindicazioni), crescita staturale <2 cm/anno (fanno eccezione pazienti previsti da nota 39 per età di transizione: vedi nota)
Età di transizione ed età adulta	
Indicazioni alla terapia	Miglioramento della composizione corporea; miglioramento della funzione respiratoria; miglioramento della forza e delle performances muscolari; miglioramento degli aspetti psicologici e della qualità di vita
Inizio della terapia	Al momento della diagnosi oppure, se già trattato in età pediatrica, dopo 1-2 mesi di wash out (vedi nota 39)
Dosaggio da utilizzare	0,2 mg/die, modulato sui livelli di IGF-I, che non devono superare le +2 DS.
Controindicazioni	Diabete mellito scompensato, psicosi attiva, neoplasie e gravi disturbi cardiorespiratori.
Fine terapia	Comparsa di controindicazioni.

Nella fase della transizione (cioè tra il completamento della crescita staturale e l'età di 25 anni) e nella fascia adulta (dopo i 25 anni di età) la terapia con GH nei pazienti con PWS può essere proseguita a carico del Sistema Sanitario Nazionale, secondo quanto previsto dall'ultima versione della nota AIFA 39.

In questi soggetti è indicato utilizzare uno schema di trattamento che non tiene conto del peso, iniziando con una dose standard di 0.2 mg al dì, da modificare in base ai livelli di IGF-1, da monitorare inizialmente ogni 3 mesi e



successivamente ogni 6 mesi: lo scopo è quello di somministrare la dose minima di GH capace di portare i valori di IGF-1 tra 0 e 2 DS.

Sia prima di iniziare che durante il trattamento con GH è necessario procedere a periodico monitoraggio del metabolismo glucidico e della funzione tiroidea (semestrale), nonché della funzione respiratoria e cardiovascolare (annuale).

La terapia con GH in età adulta è indicata sulla base dei criteri previsti dalla nota 39 e della valutazione clinica complessiva del paziente mediante corretto inquadramento del rapporto rischi/benefici.

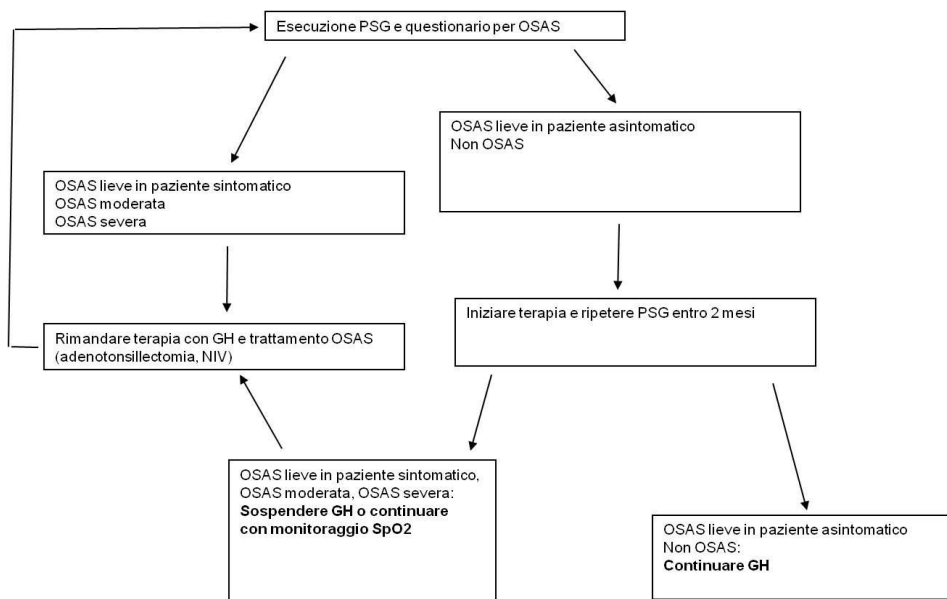


Figura 1. Flow-chart del percorso dei disturbi del sonno nella PWS.

ULTERIORI TERAPIE

Ulteriori terapie mediche potranno essere utilizzate sulla base di complicanze cliniche della patologia di base (vedi anche tabella 3).

Terapia dell'ipotiroidismo

La prevalenza di ipotiroidismo nei soggetti con PWS è di circa il 2%. In bambini e adulti con PWS è stato segnalato un ipotiroidismo sia di origine centrale (ipotalamo-ipofisario) che periferico, la cui epoca di insorgenza può essere anche precoce. È quindi necessario controllare periodicamente i livelli sierici di TSH e FT₄ in questi pazienti (Tabella 10). In particolare, tali dosaggi dovranno essere effettuati alla nascita e, successivamente, ogni anno (oppure ogni sei mesi nei pazienti in trattamento con GH). I principi di terapia sostitutiva con L-tiroxina sono quelli validi per la popolazione generale. Nei casi di ipotiroidismo primitivo il dosaggio deve essere adattato in base ai valori di FT₄ e TSH.

Nel caso di ipotiroidismo centrale la congruità della posologia della L-tiroxina deve essere valutata mediante dosaggio della sola FT₄.



Terapia dell'iposurrenalismo

Nei pazienti affetti da PWS sono state descritte crisi di iposurrenalismo in condizioni di stress in generale ed in corso di patologia respiratoria o gastroenterologica acuta in particolare. Il test di elezione per la diagnosi di insufficienza surrenalica centrale è rappresentato dall'ipoglicemia insulinica: per la sua scarsa maneggevolezza è preferibile comunque utilizzare il test con ACTH a basse dosi (1 µg/ev). Pazienti che hanno presentato una ridotta risposta del cortisolo al test con ACTH a basse dosi (valore normale ≥ 18 µg/ml) possono dunque presentare, in occasione di stress importanti, una sintomatologia caratteristica della crisi surrenalica. Tali pazienti durante lo stress vanno trattati con idrocortisone al dosaggio di 50-100 mg/m² o 1-2 mg/kg endovena (come bolo iniziale), seguito da 50-100 mg/m²/die endovena suddiviso ad intervalli di 6 ore. È utile ricontrollare periodicamente i pazienti, per la possibile insorgenza dell'iposurrenalismo centrale con il trascorrere degli anni.

Terapia del criptorchidismo

Nei soggetti con PWS il criptorchidismo dovrebbe essere trattato come nella popolazione generale; quindi, la diagnosi non deve essere posta prima dei 6 mesi di vita (per la possibile discesa spontanea dei testicoli), ed il pediatra deve solo verificare la sede della ritenzione (addominale, inguinale, pre-scrotale) e le eventuali modifiche del quadro clinico. In questi casi, il trattamento medico e/o chirurgico andrà effettuato dopo i primi 6 mesi di vita ed entro il 1°- 2° anno, compatibilmente con le condizioni generali del bambino o al momento della prima osservazione nelle età successive.

In generale, oggi si preferisce effettuare un trattamento chirurgico (orchidopessi), anche se può essere scelta in prima battuta (soprattutto nel caso di gonadi posizionate in sede "bassa") una terapia medica con gonadotropina corionica (hCG) per 6 settimane IM o SC: 500 UI/settimana nei bambini <2 anni oppure 1000 UI/settimana nei bambini 2-6 anni; nel caso di un insuccesso della terapia ormonale o successiva risalita delle gonadi, si procederà all'intervento chirurgico.

Induzione della pubertà e terapia dell'ipogonadismo nel maschio con PWS

I pazienti con PWS possono presentare ipogonadismo dovuto a diverse cause:

- Ipogonadismo ipogonadotropinico (origine centrale);
- Ipogonadismo primitivo (danno testicolare);
- Ipogonadismo combinato (di origine testicolare, per l'asse FSH-inibina B, e centrale, per l'asse LH-testosterone).

La terapia viene utilizzata per aumentare lo sviluppo delle caratteristiche sessuali secondarie e migliorare la densità minerale ossea, condizioni correlate all'ipogonadismo. La terapia in assenza di sviluppo puberale dovrebbe iniziare all'età cronologica, e possibilmente anche ossea, di 12-13 anni (nella maniera più possibile simile a quella della popolazione non PWS di riferimento) (Tabella 5).



Via di somministrazione	Principio Attivo	Dose iniziale	Dose adulto
Intramuscolare	Testosterone enantato	50 mg/4 sett. con incrementi ogni 6-12 mesi di 50 mg; al raggiungimento del dosaggio 100-150 mg/mese si può valutare riduzione dell'intervallo a 2-3 settimane fino al dosaggio dell'adulto	200-250 mg/2-3 sett.
	Testosterone propionato	50 mg/4 sett. con incrementi semestrali di 50 mg fino al dosaggio dell'adulto	100 mg 2-3 vv a sett.
Orale	Testosterone undecanoato	40 mg 1 cp al giorno	120-160 mg/die
Transdermica	Gel 2%	10 mg/die di testosterone con incrementi semestrali di 10 mg	50 mg/de

Adattata da: Dunkel L & Quinton R, 2014.

Le possibilità terapeutiche sono diverse a seconda del tipo di ipogonadismo diagnosticato. In ogni caso è consigliabile una induzione puberale lenta, monitorizzando gli aspetti psicologici oltre ai dati clinico-laboratoristici.

Nel caso di ipogonadismo primitivo è necessario eseguire terapia con preparati a base di testosterone; nel caso di deficit centrale (ipogonadismo ipogonadotropinico) è possibile eseguire terapia con gonadotropine al fine di indurre la pubertà e, successivamente, passare alla terapia con testosterone oppure eseguire direttamente la terapia con testosterone. In questi casi, attenzione dovrebbe essere posta al potenziale impatto del trattamento sul comportamento.

Per quanto concerne la terapia di induzione con gonadotropine esistono diversi protocolli terapeutici che prevedono la somministrazione di HCG isolata oppure in combinazione con FSH. Non esistono al momento linee guida specifiche, pertanto, si rimanda all'utilizzo di dosaggi comunemente utilizzati nella pratica clinica.

Induzione della pubertà e terapia dell'ipogonadismo nella femmina con PWS

Il trattamento dovrebbe essere intrapreso se vi è assenza di sviluppo puberale, in corrispondenza di un'età cronologica, e possibilmente anche ossea, di 12-13 anni, previa diagnosi di ipogonadismo (Tabella 6).

Anche nelle femmine, la terapia viene utilizzata per aumentare lo sviluppo delle caratteristiche sessuali secondarie e migliorare la densità minerale ossea, condizioni collegabili all'ipogonadismo. Anche per la terapia estrogenica, il trattamento deve essere iniziato a basse dosi ed aumentato lentamente nel tempo per imitare lo sviluppo puberale e minimizzare i potenziali effetti avversi.



Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Terapia con estrogeni e progestinici	E2 Transdermico secondo il seguente schema: Telarca assente 0.05-0.07 mcg/kg Telarca iniziale 0.08-0.12 mcg/kg Dopo 9-12 mesi 0.13-0.15 mcg/kg Dopo 6-9 mesi 0.18-0.21 mcg/kg Dopo 6 mesi 25 mcg/die Successivamente progressivi incrementi su base della risposta individuale monitorizzata ecograficamente ogni 6 mesi fino al raggiungimento del dosaggio da adulto (75-100 mcg/die) in circa 2 anni; Progestinico da aggiungere alla comparsa delle mestruazioni o dopo 2 anni dall'inizio della terapia estrogenica per 10 giorni al mese.	Mancato inizio puberale dopo i 12 anni di età cronologica oppure inizio senza progressione	Età della paziente intorno alla menopausa fisiologica (da decidere in base alla singola paziente)

ALTRI TIPI DI TERAPIA

Per la terapia del diabete mellito, delle alterazioni del metabolismo lipidico e dell'iperuricemia si rimanda ai protocolli comunemente in uso. Una menzione particolare si deve alla terapia con agonisti del recettore del peptide 1 (GLP-1) (GLP-1RA), come exenatide e liraglutide, inizialmente introdotti per il trattamento del diabete di tipo II. I farmaci della classe GLP1RA sono capaci di promuovere la perdita di peso e frenare l'appetito e sono stati proposti per il trattamento dell'iperfagia e dell'obesità; inoltre, i GLP1R riducono lo svuotamento gastrico, esercitando effetti centrali sull'appetito, e riducono la grelina circolante. I dati disponibili hanno permesso di evidenziare come il loro uso nei pazienti con PWS determini una diminuzione dell'appetito, abbia effetti anti-diabetogenici e permetta di migliorare l'indice di massa corporea, soprattutto nei primi 12 mesi di terapia.

Al momento non è possibile affermare lo stesso per l'uso di agonisti del recettore 4 della melanocortina (MC4R) come la setmelanotide, mentre promettenti sembrano i risultati parziali sull'uso degli analoghi della grelina non acilati, il cui uso ha mostrato una riduzione dell'appetito, della ricerca del cibo e della circonferenza della vita.

Anche per la terapia dell'epilessia e dell'ipertensione arteriosa si rimanda ai protocolli comunemente in uso, tenendo in considerazione la possibilità di reazioni insolite ai farmaci.

Riguardo alla terapia dell'osteoporosi si rimanda ai protocolli comunemente in uso; per l'uso dei bifosfonati occorre tuttavia sottolineare la necessità di adeguata igiene orale, allo scopo di prevenire l'osteonecrosi della mandibola, situazione che può facilmente restare misconosciuta nella PWS, a causa della ridotta sensibilità al dolore.

Terapia dietetica

La PWS, in passato, veniva descritta come avente due distinte fasi nutrizionali: una *fase 1* in cui l'individuo presentava ipotonia con difficoltà di alimentazione e scarsa crescita; una *fase 2* caratterizzata da un'ingravescente iperfagia, secondaria ad un mancato senso di sazietà, che portava a quadri di obesità grave resistente ai trattamenti. Successivamente, invece, alcuni autori, in uno studio collaborativo, hanno rilevato che vi sarebbero sette diverse fasi nutrizionali attraverso le quali la maggior parte dei soggetti con PWS progrediscono (Tabella 7).



Con il progredire dell'età, nei soggetti con PWS l'impulso ad introdurre cibo diventa travolgente e incontrollabile: pertanto, per meglio gestire i problemi comportamentali, è necessario 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'intervento del dietista/nutrizionista in questi bambini è molto complesso e richiede il coinvolgimento attivo di tutta la famiglia, in particolare dei genitori che devono affrontare una sfida quotidiana relativa alla gestione dell'assunzione di cibo e che, quindi, dovranno essere rassicurati e supportati.

Tabella 7: Fasi nutrizionali nella sindrome di Prader-Willi.

Fasi	Età media	Caratteristiche cliniche
0	Dalla fase pre-natale alla nascita	Ridotti movimenti fetali e basso peso alla nascita.
1	0-9 mesi	Ipotonia con difficoltà nell'alimentazione e riduzione dell'appetito.
1b	9-25 mesi	Miglioramenti dell'alimentazione e dell'appetito e crescita appropriata.
2	2.1-4.5 anni	Peso crescente senza aumento dell'appetito o eccesso di calorie.
2b	4.5-8 anni	Aumento dell'appetito e delle calorie, ma riesce a sentirsi pieno.
3	Da 8 anni all'età adulta	Iperfagico, si sente raramente pieno.
4	Età adulta	Appetito non più saziabile.

I programmi di gestione del peso devono includere strategie di controllo ambientale per aumentare i livelli di attività fisica e/o ridurre l'inattività, migliorare il comportamento alimentare mediante un severo controllo, restrizione dell'accesso al cibo, istituzione precoce di una dieta ipocalorica e ben bilanciata.

Prima di tutto, il dietista/nutrizionista deve elaborare un programma alimentare adeguato, che aiuti i genitori a monitorare l'assunzione di cibo e rassicuri il bambino sul fatto che il cibo sarà sempre disponibile: rappresenta, quindi, l'inizio per abituarlo a mangiare sano, controllandone il consumo.

La terapia dietetico-comportamentale deve essere comunque adattata e modulata in base alle possibili nuove necessità emergenti nel corso della crescita dell'individuo.

Nei neonati/lattanti, il ruolo del dietista/nutrizionista è quello di valutare le abilità alimentari e fornire un adeguato introito calorico giornaliero (ricorrendo anche a tecniche di alimentazione artificiale, se necessario), assicurandone almeno il 70% di quello di un lattante non-PWS di ugual peso ed età.

Solo in un secondo tempo, quando si assiste al miglioramento dell'alimentazione, è necessario contrastare fin da subito l'eccessivo incremento ponderale fornendo un apporto calorico adeguato a mantenere stabile e/o ridurre il peso corporeo.

Fra i 3 e i 10 anni, l'introito calorico dovrà essere pari al 60-70% di quello normale per l'età, ricorrendo ad alimenti a basso contenuto calorico se già si è instaurata l'iperfagia, pur mantenendo la fisiologica ripartizione tra carboidrati, proteine e grassi (rispettivamente 60%, 15% e 25%). Se si presentano già i disturbi comportamentali legati al cibo, è necessario programmare con le famiglie incontri di educazione alimentare, atti a suggerire strategie comportamentali relative all'alimentazione e adottando programmi di attività fisica.



Per quanto riguarda le età successive, anche in epoca adolescenziale l'introito calorico giornaliero verrà modulato sulla base dell'assetto ponderale. Nell'età adulta, invece, la condizione di obesità è difficilmente regredibile: infatti, in questa fase, la restrizione alimentare da sola, in assenza di adeguata attività motoria (a sua volta resa difficile dall'obesità), di collaborazione della famiglia e del supporto socio-assistenziale extrafamiliare, è raramente in grado di ottenere risultati.

Supporto psicologico

I soggetti affetti da PWS affrontano nel corso della loro vita diversi shift comportamentali di cui il primo ai 3 anni circa, con la comparsa dell'iperfagia, ai 7-8 anni e poi all'adolescenza, con progressiva escalation di problematiche e irrigidimento, quali la difficoltà a tollerare le frustrazioni, tendenze oppositive, instabilità del tono dell'umore, difficoltà con le transizioni tra stati emotivi ed attività, alle volte deficit dell'attenzione e quasi sempre comportamenti inadeguati legati alla ricerca ossessiva di cibo. La sintomatologia ansiosa diviene evidente nella seconda infanzia, cronicizzandosi poi nel corso dell'adolescenza.

Risulta pertanto utile l'intervento psicologico da espletarsi attraverso il coinvolgimento dell'intera famiglia nell'affrontare le problematiche dovute alla sindrome e che si configuri sia come supporto per le difficoltà presenti al momento, sia lavorando in ottica futura e preventiva. Lo psicologo si occupa, altresì, di individuare quelle caratteristiche individuali e contestuali che rappresentano fattori di rischio e protezione per la crescita dell'individuo, al fine di mettere in atto interventi mirati e individualizzati.

Nel periodo neonatale lo psicologo si occupa di supportare i genitori nelle prime fasi di vita del bambino affetto dalla sindrome, esplorando il vissuto emotivo relativo alla diagnosi, alle terapie e alle manifestazioni comportamentali presenti, come l'ipotonia, la difficoltà di suzione e lo scarso accrescimento, che potrebbero attivare comportamenti disfunzionali e non complianti da parte dei familiari nella gestione dell'alimentazione.

Successivamente, lo psicologo può rappresentare un punto di riferimento per la famiglia nell'affrontare le difficoltà emotive e comportamentali tipiche di ogni fase di vita, individuando con la famiglia stessa le specifiche necessità terapeutiche dell'individuo al fine di favorire un miglior funzionamento emotivo e sociale.

Infine, il supporto psicologico può essere di ausilio alla terapia farmacologica nella gestione dei problemi comportamentali ed emotivi nella PWS.

Terapia psicofarmacologica

Il trattamento farmacologico dei disturbi psicopatologici della PWS in età evolutiva deve essere impostato seguendo i criteri comunemente usati nella prescrizione farmacologica per tali disturbi. Tuttavia, il trattamento delle problematiche comportamentali, dei disturbi dell'umore, del disturbo ossessivo-compulsivo e dei franchi quadri psicotici non deve limitarsi ad una semplice prescrizione farmacologica, ma il farmaco deve essere somministrato solo in casi di effettivo bisogno ed all'interno di una presa in carico globale del bambino e della sua famiglia, prevedendo una serie di interventi specialistici integrati.

In ogni caso, è necessario premettere che per molti pazienti con PWS potrebbe essere sufficiente un dosaggio ridotto del farmaco (da metà ad un quarto della dose solitamente usata), vista la possibilità, al dosaggio convenzionale, di comparsa di effetti collaterali.



C'è da tenere in considerazione, comunque, che i soggetti con UPD hanno una più alta incidenza di patologia psichiatrica (con un numero maggiore di episodi e una minor risposta alla terapia farmacologica, con una maggior incidenza di effetti collaterali), che se i disturbi ossessivo-compulsivi e l'auto-aggressività sono più severi nei pazienti con delezione.

Infine, appare essenziale ricordare che molti psicofarmaci determinano, come effetto collaterale, un aumento di peso, aspetto di rilevante importanza che deve essere invece assolutamente evitato o contenuto. Per tale motivo, tra i farmaci in uso per il disturbo ossessivo-compulsivo e i sintomi depressivi, la fluoxetina è quella che presenta un minor rischio di causare un aumento del peso.

In età giovane adulta e adulta, l'uso di farmaci psicotropi e neurolettici ha da un lato lo scopo di supportare le strategie di contenimento dei disturbi del comportamento, e dall'altro quello di prevenire le reazioni violente e di trattare le psicosi eventualmente associate.

Da un punto di vista generale vale il principio per cui a parità di espressione sintomatologica le molecole comunemente utilizzate hanno una efficacia estremamente variabile da individuo a individuo, indipendentemente dal tipo di alterazione genetica. In tutti i casi, anche in età adulta occorre iniziare il trattamento con basse dosi, a causa di una possibile iperresponsività o di effetti paradossi indotti dalle posologie comunemente impiegate, per poi aumentare gradualmente le quantità a seconda degli effetti clinici ottenuti.

Nella scelta della terapia si cerca di privilegiare quelle molecole sprovviste di azione oreosigena o comunque con minore capacità di indurre un aumento dell'appetito, quali il risperidone e la fluoxetina. Per quanto riguarda l'autoaggressività, è stata descritta la possibile azione positiva del topiramato sul fenomeno dello "*skin picking*". È in ogni caso da tenere in considerazione la possibilità di risposte prolungate ed esagerate, come pure di effetti paradossi.

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE ABILITATE AL RUOLO TERAPIA PER INSERIMENTO PIANO TERAPEUTICO IN RTMR
Vedi SCHEDA B

INTERVENTI CHIRURGICI

PREMESSA/INTRODUZIONE

Bambini, adolescenti e adulti con PWS, oltre a terapie mediche, possono aver necessità di sottoporsi a terapie chirurgiche o procedure interventistiche, per esempio per problematiche otorinolaringoiatriche (adenoidectomia, tonsillectomia), oculistiche (strabismo), ortopediche (scoliosi) o urologiche (criptorchidismo); inoltre, questi soggetti possono essere sottoposti, per la loro condizione di obesità grave, anche ad interventi di chirurgia bariatrica (Tabella 8).

Tra le principali, e di più frequente riscontro, problematiche vi sono quelle ortopediche ed urologiche, oltre alla chirurgia bariatrica. I problemi ortopedici principali possono comprendere lo sviluppo di una displasia o sublussazione dell'anca (circa il 10% dei soggetti con PWS) e la scoliosi (oltre il 70% dei pazienti); la maggior parte degli individui con PWS presenta curve lombari o toraco-lombari che, per la loro gravità, possono necessitare anche di una correzione chirurgica.



Tabella 8. Principali interventi chirurgici nei soggetti con PWS	
Tipo di intervento	Indicazioni
Orchidopessi	Criptorchidismo
Adenotonsillectomia	Per la riduzione del rischio di OSAS in presenza di ipertrofia adenotonsillare significativa
Correzione dello strabismo	Su indicazione specialistica
Correzione della scoliosi	Su indicazione specialistica
Correzione frattura	Su indicazione specialistica
Chirurgia orale ed odontostomatologia	Carie e correzione di mal posizioni
Chirurgia bariatrica	Obesità severa con complicanze su indicazione specialistica

Un'altra problematica che può necessitare di intervento chirurgico è rappresentata dal criptorchidismo, di riscontro molto frequente nei soggetti maschi con PWS; nel caso di una mancata discesa testicolare, sarà opportuno procedere ad una orchidopessi, che dovrà essere effettuata il più precocemente possibile perché l'obesità ingravescente e l'accentuazione dell'ipogonadismo nel PWS possono rendere molto ardue le manovre chirurgiche e richiedere più interventi.

Infine, visto il difficile controllo della obesità nei soggetti con PWS, numerosi studi hanno preso in considerazione le varie tecniche di chirurgia bariatrica in questa sindrome. Nonostante nel breve periodo i risultati siano spesso incoraggianti, con riduzioni in termini di peso anche molto significative, un recentissimo studio longitudinale su un periodo di osservazione di 10 anni ha confermato che non vi sono risultati stabilmente positivi nel lungo periodo sia sul versante della perdita di peso che su quello della riduzione delle comorbidità [Liu SY *et al.*, 2020]; per questo, il ricorso a tale procedura deve essere sempre attentamente valutato da un team multidisciplinare che conosce il paziente, anche alla luce dei rischi anestesiológicos di questi soggetti.

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE NEL PERCORSO CHIRURGICO

AZIENDA	PRESIDIO
AOU MEYER IRCCS	SOC OTORINOLARINGOIATRIA
AOU MEYER IRCCS	SOSA ODONTOSTOMATOLOGIA SPECIALE
AOU MEYER IRCCS	SOC OFTALMOLOGIA PEDIATRICA
AOU MEYER IRCCS	SOC ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA PEDIATRICA
AOU MEYER IRCCS	SOC GASTROENTEROLOGIA E NUTRIZIONE
AOU MEYER IRCCS	SOC UROLOGIA PEDIATRICA
AOU MEYER IRCCS	SOC CHIRURGIA PEDIATRICA
AOU PISANA	SOD CHIRURGIA PEDIATRICA E DELL'ADOLESCENZA



AOU PISANA	UO ODONTOSTOMATOLOGIA E CHIRURGIA DEL CAVO ORALE
AOU PISANA	OSTETRICIA E GINECOLOGIA 1

PIANO RIABILITATIVO

PREMESSA/INTRODUZIONE

Nei soggetti con PWS la componente riabilitativa è estremamente importante ed un *work-up* complessivo dovrebbe includere la partecipazione di fisioterapisti, psicomotricisti e logopedisti, Neuropsichiatri Infantili, Psicologi, Dietisti, Assistenti Sociali, etc.; tale percorso deve essere intrapreso tempestivamente fin dal momento della diagnosi (Tabella 9). Tali interventi riabilitativi presentano quindi natura tipicamente multiprofessionale e multidisciplinare ed estrema complessità di gestione con coinvolgimento di figure collocate in molteplici contesti di vita del paziente e della sua famiglia (ad es., la scuola, il contesto sociale, le attività 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, di Medicina Fisica e Riabilitazione, di Assistenza Infermieristica, delle Professioni Tecnico Sanitarie, 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 necessità del paziente dovranno quindi 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. Tali strategie implicheranno trattamenti precoci volti innanzitutto a favorire lo sviluppo psicomotorio, inizialmente caratterizzato da marcata ipotonia. Nei primi anni di vita, il problema rilevante è l'ipotonia muscolare con il conseguente ritardo nell'acquisizione delle tappe di sviluppo (Tabella 9).

Tabella 9 – Principali interventi riabilitativi nelle persone con sindrome di Prader Willi	
Tipo intervento	Indicazioni
Fisioterapico	Ipotonia e delle problematiche motorie ed ortopediche
Riabilitativo neuro-psicomotorio	Disturbi della mobilità articolare, della motricità fine, del deficit visuo-spaziale
Logopedico	Miglioramento del linguaggio
Neuropsicologico e pedagogico-educativo	Trattamento neuropsicologico orientato alla peculiarità dello sviluppo cognitivo; supporti psico-educativi ove necessari; cure dell'integrazione



	del bambino, adolescente e adulto nei diversi contesti di vita, ove necessario
--	--

Successivamente emergono più chiaramente problematiche di tipo cognitivo, linguistico-comunicativo e talora psicopatologico che richiedono un adattamento dell'intervento e una forte integrazione con la scuola e gli altri servizi incluso il sociale. La terapia riabilitativa può essere utile anche nella gestione di alcune problematiche internistiche, come il linfedema, condizione che può richiedere l'uso di calze a compressione.

Sindrome delle apnee ostruttive e ventilazione assistita

In età evolutiva, vi è l'indicazione alla ventilazione non invasiva notturna che non si discosta da quanto previsto nei bambini non sindromici e perciò la terapia con C-PAP o B-PAP può essere presa in considerazione nei casi resistenti alla adenotonsillectomia ed al trattamento farmacologico con persistenza di quadro ostruttivo (indice di apnea-ipopnea [AHI] >7 nella prima seconda infanzia, >10 successivamente e >15 nell'adolescente, con picchi di pCO₂ >55 o >50 in più del 50% del sonno e con desaturazioni <80%). Inoltre, nell'età della transizione, in analogia con l'età pediatrica, l'indicazione alla ventiloterapia notturna è simile a quanto previsto nei soggetti non sindromici, per cui si adotta quale cut off per l'instaurazione di terapia con C-PAP o B-PAP un AHI >20/h.

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE NEL PIANO RIABILITATIVO

AZIENDA	PRESIDIO
AOU MEYER IRCCS	SOS ASSISTENZA TECNICO SANITARIA - UP RIABILITAZIONE
AOU MEYER IRCCS	SOC OTORINOLARINGOIATRIA - DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO – SIDS
IRCCS STELLA MARIS	UO COMPLESSA - NEUROLOGIA DELLO SVILUPPO
AOU PISANA	UO PEDIATRIA UNIVERSITARIA - AMB. BRONCOPNEUMOLOGIA
AOU PISANA	UO PEDIATRIA UNIVERSITARIA - AMB. NEUROLOGIA PEDIATRICA

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 PWS, 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

Per la PWS si devono considerare le normative che regolano l'invalidità civile (si vedano Legge 30 marzo 1971, n. 118 e Legge 5 febbraio 1992, n. 104). C'è da tenere in considerazione che, dato che i soggetti con PWS possono



presentare manifestazioni cliniche molto differenti, non è possibile dare un'indicazione univoca. Per questo, la normativa andrà applicata in relazione alle manifestazioni cliniche del singolo soggetto.

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 Prader Willi). Appare perciò fondamentale da un lato aumentare, tra il personale sanitario, la consapevolezza dell'esistenza e la conoscenza sulla sindrome di Prader Willi, 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.

Profilo neuro-cognitivo, caratteristiche psicologiche e relazionali

Nei soggetti con PWS il ritardo cognitivo presenta notevole variabilità: è solitamente di grado medio-lieve (QI fra 70-75 e 55-60) o moderato (fra 55-60 e 40-45), ma vengono segnalati soggetti con grave ritardo (circa 5% dei casi) ed altri con sviluppo normale (2%).

Vi è disarmonia rispetto alle diverse aree che compongono il profilo cognitivo globale: le capacità che si riferiscono alla memoria a lungo termine sono migliori rispetto a quelle della memoria a breve termine, vi è maggior abilità nella discriminazione visuo-motoria rispetto a quella uditivo-verbale, nell'integrazione degli stimoli spaziali rispetto a quelli verbali, nella processazione simultanea rispetto a quella sequenziale e nell'acquisizione di informazioni in modo meccanico, con difficoltà per quanto riguarda il pensiero astratto. Si evidenzia un'impossibilità a mobilitare le funzioni esecutive ed utilizzare memoria, capacità visuo-motorie, linguaggio e capacità di giudizio in modo concertato, al fine di risolvere problemi multisfaccettati.

Vengono inoltre segnalate varie difficoltà nell'articolazione della parola, con pronuncia tendenzialmente acuta e nasale. Tali difficoltà possono portare ad una scarsa intelligibilità e sarebbero dovute, almeno in parte, all'ipotonia ed alla presenza di saliva densa e viscosa. Infine, vengono descritte anche difficoltà nella scrittura e nelle capacità aritmetiche. Le problematiche emotive e la presenza di comportamenti anomali sono particolarmente rilevanti e portano a difficoltà nell'adattamento sociale (in particolare difficoltà di adattamento alle situazioni sociali nuove e nella gestione dei rapporti interpersonali).

Le tipiche caratteristiche comportamentali sono rappresentate da instabilità emotiva, pensiero rigido e talora irrazionale, comportamenti ossessivi (ripetitività nelle azioni e nel linguaggio), episodi di aggressività e rabbia, l'autolesionismo e iperfagia, fulcro centrale di molti comportamenti problematici.

Tali problematiche si rilevano nel 20% dei bambini nella scuola materna e nel 70% di quelli delle elementari. Intorno ai 7-8 anni avviene uno shift comportamentale con peggioramento dei pattern precedenti, irrigidimento comportamentale e l'emergere della sintomatologia ansiosa. I comportamenti includono il rimanere bloccati su un pensiero o una domanda, maggior evidenza di deficit dell'attenzione, peggioramento delle preoccupazioni riguardanti problemi reali o immaginati, minor risposta al reindirizzamento e ai tentativi di calmare gli accessi emotivi e maggior bisogno di stabilità routinaria, con importante reattività ai cambiamenti nella sua struttura.



Successivamente, nel corso dell'adolescenza, i problemi comportamentali diventano di ancor più complessa gestione, l'ansia cronica diviene evidente, assieme alla possibile sintomatologia depressiva, e circa il 70% dei soggetti soffre di "skin picking" su gambe e braccia, o di altre condotte autolesive quali graffiarsi o spezzarsi le unghie. In questo periodo in circa il 30% dei soggetti è possibile l'instaurarsi di una psicosi franca.

Il difetto intellettuale, a cui consegue una difficoltà nelle autonomie, tra cui 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 soltanto pochi individui vengano impiegati in un'attività lavorativa, generalmente di tipo "protetto".

Appare importante sottolineare che tratti e caratteristiche (il fenotipo comportamentale, detto anche "personalità Prader-Willi"), sebbene comuni alla maggior parte degli individui affetti, possono differire per quanto riguarda la severità sia nello stesso individuo nei diversi tempi di vita, sia tra individui diversi in base alla specifica origine della PSW, alla comprensione e alle capacità di approcciarsi ai problemi da parte della famiglia, all'ambiente di vita (sociale e culturale), al livello di stress e alla completezza degli interventi a cui l'individuo è sottoposto [Whitman & Jackson, 2006]. Al pari dei coetanei non affetti dalla sindrome, gli individui con PWS mostrano un ampio range di tratti di personalità, talenti, interessi, punti di forza e di debolezza. Tra i punti di forza, troviamo ad esempio caratteristiche di socialità, amichevolezza, gentilezza e premura nei confronti degli altri.

Rischio anestesilogico

I pazienti con PWS sono da considerare a rischio anestesilogico elevato. Tale considerazione è legata alla possibile risposta esagerata ai farmaci (l'uso di farmaci rilassanti neuromuscolari depolarizzanti, come la succinilcolina, dovrebbe essere evitato se non assolutamente necessario), difficoltà di ventilazione per la conformazione dismorfica facciale, la tendenza alla ipossia, le problematiche respiratorie e quelle del controllo termoregolatorio. I fenomeni descritti sono più frequenti e severi nei pazienti obesi che possono presentare anche apnee ostruttive, ipertrofia ventricolare destra ed insufficienza per ipertensione polmonare. Perciò, in seguito ad interventi e procedure chirurgiche, i pazienti dovrebbero essere inviati in una unità di terapia intensiva ed il medico intensivista dovrebbe tenere in considerazione che questi soggetti presentano una alta soglia del dolore, i disordini della termoregolazione, salivazione densa (che potrebbe ridurre il "calibro utile" delle vie aeree, soprattutto durante l'estubazione, ed infine l'ipotonia (che riduce il riflesso della tosse).

Metabolismo dei farmaci

I test genetici per la farmacogenetica e il suo ruolo nella selezione e gestione dei farmaci sono utilizzati come approccio medico personalizzato in ambito clinico. La farmacogenetica è lo studio delle differenze genetiche ereditarie nei percorsi metabolici dei farmaci in termini di effetto terapeutico e di esiti avversi. I ruoli di geni specifici che codificano per le proteine che influiscono sui farmaci oppure i loro inibitori e induttori si riferiscono al campo della farmacogenetica e alla funzione degli enzimi epatici del citocromo (CYP) p450 per la scomposizione dei farmaci. Tali fattori potrebbero spiegare la risposta ai farmaci psicotropi nei soggetti con PWS (tale aspetto può essere in parte spiegato dal ridotto metabolismo da parte di alcuni componenti del citocromo 450, anomalia presente in circa 1/3 dei soggetti PWS); per questo un attento *counseling* farmacologico deve essere sempre attivato in questi soggetti ove sia necessario un trattamento specifico.



Transizione dal percorso pediatrico a quello dell'adulto

Per transizione si intende il processo programmato, strutturato e condiviso mediante il quale si trasferisce la presa in carico del singolo paziente dal team di cure pediatriche al team di cure per l'adulto. È importante costruire percorsi di transizione efficienti e praticabili per ciascuna malattia che tengano presente le specificità del singolo paziente. In particolare, avere a che fare con adolescenti affetti da malattie rare comporta il dover tenere conto di diversi elementi: la complessa natura dell'adolescenza e la dimensione soggettiva dei cambiamenti adolescenziali, l'opportunità di dotarsi di un sistema di protezione assistenziale in grado di prevedere l'integrazione di aspetti medici e psico-educativi.

La transizione, quindi, è un percorso delicato, una sorta di adozione graduale, che deve avvenire in modo progressivo, condiviso sia con il paziente che con la sua famiglia e soprattutto programmato, preparato per tempo, codificato, guidato e coordinato.

Il percorso che viene proposto ai pazienti con PWS prevede l'accoglienza del bambino in età di transizione da parte di un team multidisciplinare in ambito pediatrico comprensivo di endocrinologo, andrologo, ginecologo, psicologo e nutrizionista che accompagna e sostiene i ragazzi durante la fase di passaggio dalla gestione dell'endocrinologo pediatra a quella dell'endocrinologo dell'adulto.

In particolare, gli obiettivi dell'ambulatorio di transizione sono:

- facilitare la continuità di cura riconciliando la modalità di gestione clinica del pediatra con quelle del medico dell'adulto;
- migliorare la qualità della vita dell'adolescente affetto e dei suoi familiari, favorendo anche l'autonomizzazione e la presa di coscienza e la maggior aderenza alle terapie, con l'intento di formare pazienti il più possibile consapevoli ed esperti nei limiti delle possibilità del singolo;
- aumentare le conoscenze relative alla storia naturale delle malattie rare, sulla base di evidenze specifiche ricavate dal follow-up longitudinale che avrà un impatto sulla tempestività della diagnosi, sullo sviluppo di competenze età-specifiche e sul miglioramento degli approcci terapeutici;
- coinvolgere e valorizzare le associazioni di pazienti.

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

AZIENDA	PRESIDIO
AOU MEYER IRCCS	SOC DIABETOLOGIA E ENDOCRINOLOGIA
AOU MEYER IRCCS	PSICHIATRIA DELL'INFANZIA E ADOLESCENZA E NEURORIABILITAZIONE
AOU MEYER IRCCS	SOSA SERVIZIO PSICOLOGIA OSPEDALIERA PEDIATRICA
AOU MEYER IRCCS	CARDIOLOGIA PEDIATRICA E DELLA TRANSIZIONE
AOU MEYER IRCCS	BRONCOPNEUMOLOGIA
AOU MEYER IRCCS	SOS ASSISTENZA TECNICO SANITARIA - UP DIETETICA
AOU MEYER IRCCS	SOC ANESTESIA E RIANIMAZIONE
AOU MEYER IRCCS	DERMATOLOGIA
AOU CAREGGI	SOD ANDROLOGIA, ENDOCRINOLOGIA FEMMINILE E INCONGRUENZA DI GENERE



AOU PISANA	UO PEDIATRIA UNIVERSITARIA
AOU PISANA	SERVIZIO DIETETICO
AOU PISANA	OSTETRICIA E GINECOLOGIA 1
AOU PISANA	UO ODONTOSTOMATOLOGIA E CHIRURGIA DEL CAVO ORALE
AOU SENESE	UO PEDIATRIA

6. Controlli/monitoraggio

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

Follow-up in età evolutiva

Il *follow-up* dei bambini e adolescenti affetti da PWS è molto complesso, deve seguire un determinato percorso e prefiggersi obiettivi specifici, che cambiano in relazione alla fase evolutiva (per esempio nel primo anno di vita in relazione alle difficoltà di alimentazione, quindi la fase di aumento ponderale, quella di inizio della terapia con GH, oppure quella della induzione puberale se è presente ipogonadismo, etc.) e alla presenza di comorbilità associate (Tabella 10). Durante la fase prepuberale, in particolare nei primi anni di vita, è fondamentale un attento *follow-up* auxologico (lunghezza e, dai 2 anni in poi, altezza; peso; BMI; circonferenza cranica, vita ed addominale; plicometria, etc.), da effettuarsi ogni 3-4 mesi nei primi 2 anni (quando la diagnosi è nota dalla nascita, per esempio, oppure è stata effettuata precocemente), quindi ogni 6 mesi. Tale *work-up* deve essere iniziato immediatamente dopo la diagnosi, allo scopo prima di intercettare eventuali problemi di alimentazione e *failure to thrive*, per prevenire qualsiasi inappropriato aumento ponderale che potrebbe portare ad una condizione di obesità (particolarmente importante nella fase precedente ma anche durante la terapia con GH): esso deve comprendere, oltre ad una attenta ed esaustiva visita medica, anche l'esecuzione di esami ematici e strumentali periodici. Per gli esami ematici essi dovranno essere eseguiti ogni 6-12 mesi, a seconda dell'età e del tipo di esame (Tabella 10): emocromo, funzionalità epatica, renale, funzionalità tiroidea (TSH, fT4), glicemia, uricemia, metabolismo lipidico (colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi); durante la terapia con GH è utile il dosaggio anche della Hb glicata e della IGF-I (ogni 6 mesi) e, nel caso di una glicemia e/o emoglobina glicata elevata, vista la predisposizione a sviluppare alterazioni del metabolismo glico-insulinemico, sarà necessario approfondire con l'esecuzione di una curva da carico di glucosio (OGTT).

Dal punto di vista auxologico, secondo indicazione clinica, appare importante la valutazione periodica della maturazione ossea mediante l'esecuzione di una radiografia di mano e polso sinistro per la valutazione dell'età ossea (fino alla saldatura delle cartilagini di accrescimento).

Poiché comunemente le persone con PWS presentano un ipogonadismo, di frequente riscontro è l'utilizzo di una terapia estro-progestinica o testosteroneica (a seconda del sesso), da cominciare in presenza di segni di ipogonadismo ipergonadotropo ad una età confacente ai coetanei. Nelle pazienti con PWS appare importante effettuare uno *screening* trombofilico prima dell'inizio della terapia estro-progestinica.



Altrettanto importante è il follow-up odontoiatrico: la prima visita dovrebbe essere effettuata non oltre i sei mesi di età per monitorare l'eruzione, spesso ritardata, degli elementi dentari decidui. Compito dello specialista deve essere anche il *counseling*, sia alla famiglia che al soggetto, sulla gestione dell'igiene orale, da effettuarsi tre volte al giorno. Quindi, durante l'età evolutiva, le visite odontoiatriche dovranno essere programmate ogni 6 mesi circa.

In età scolare dovrà essere valutata attentamente l'eruzione degli elementi permanenti per intercettare eventuali anomalie dentarie (di numero, di forma, di struttura) e problemi ortopedici-ortodontici dei mascellari. Se risulta necessario iniziare un trattamento ortodontico sarà opportuno considerare l'aspetto di cariorecettività del singolo e dell'alterazione salivare del paziente.

Durante l'età adolescenziale e adulta, in considerazione della maggiore autonomia del paziente, può essere giustificata una programmazione più frequente delle visite odontoiatriche, con particolare attenzione alle sedute in anestesia generale.

Riguardo alle problematiche ortopediche, come già riportato, è importante attivare adeguati controlli per le più frequenti alterazioni (displasia o sublussazione dell'anca, scoliosi, ginocchio valgo, etc.); ciò al fine di intervenire precocemente con interventi riabilitativi o ausili (corsetti), oppure programmare un intervento chirurgico nei casi più gravi; a questo proposito è importante ricordare che i soggetti con PWS possono presentare alcuni fattori "facilitanti" le problematiche ortopediche, come l'obesità, l'osteoporosi, la ridotta attività fisica e le carenze ormonali (dal deficit di GH a quello di gonadotropine per esempio). Quindi, una valutazione ortopedica e/o radiologica deve iniziare precedente in questi soggetti, almeno dai 18 mesi di vita se non anche prima, ed il monitoraggio dovrebbe essere proseguito per tutta l'età evolutiva.

Infine, durante l'infanzia è comune il riscontro di una instabilità termica, con una possibile mancata risposta febbrile anche in presenza di infezioni gravi; anche su questo punto è importante attivare fin da subito, in occasione delle visite periodiche di *follow-up*, un appropriato *counseling*. L'ipotermia può essere correlata alla riduzione della percezione periferica del dolore, condizione riscontrata nella PWS.

Comunque, in queste situazioni, appare importante escludere la presenza di una disfunzione tiroidea, oltre ad una causa iatrogena (farmaci antipsicotici atipici o beta-bloccanti).

Gravi sequele mediche includono un prolungamento del tempo di sanguinamento, anomalie del miocardio (bradicardia, aritmie, difetti di conduzione), riduzione del metabolismo dei farmaci, riduzione della funzionalità renale con alterazione dell'equilibrio acido/base ed alterazioni dello stato mentale. Importante considerare che, durante procedure anestesologiche o malattie minori il soggetto può sviluppare crisi ipertermiche e non solo ipotermiche.

È pertanto necessaria una valutazione clinica e neuropsicologica al tempo della diagnosi che definisca il profilo cognitivo e comportamentale del paziente e stabilisca, sulla base dei PTRI che emergono dalle valutazioni congiunte tra i Presidi territoriali e i Centri di III livello afferenti al Registro, le adeguate strategie di presa in carico e di follow-up. Tali valutazioni dovranno essere più frequenti nei primi anni di vita (ad es., annuali) e stabilite successivamente sulla base dei profili evolutivi e dell'andamento clinico di ciascun paziente.

Viste le frequenti problematiche da autolesionismo (*skin picking*), può essere necessario un *follow-up* ed un *counseling* dermatologico.



Tabella 10. ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

1. Esame/procedura	Indicazioni
<p>Counseling di genetica clinica (età evolutiva ed età di transizione – per l'età adulta si rimanda al PDTA specifico) - alla diagnosi e poi ove necessario (da effettuare di nuovo in età adulta)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • valutazione genetica medica complessiva, <i>counseling</i> genetico per la famiglia, <i>counseling</i> genetico per l'individuo.
<p>Visita pediatrica completa ed auxoendocrinologica (età evolutiva) - 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 follow-up necessario)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • valutazione complessiva dello stato di salute* e coordinamento del percorso multidisciplinare (secondo il PDTA); • valutazione della evoluzione delle tappe dello sviluppo neuromotorio; • valutazione della crescita su curve di crescita specifiche ad ogni visita in età evolutiva; • valutazione dello sviluppo puberale e della sua progressione; • trattamento con GH e suo <i>follow-up</i>; • diagnosi dell'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (ipogonadismo ipogonadotropo), suo inquadramento e trattamento (estro-progestinico nelle persone con PWS di sesso femminile; con testosterone oppure hCG e FSH nelle persone con PWS di sesso maschile) e suo <i>follow-up</i>; • diagnosi, eventuale trattamento e <i>follow-up</i> delle problematiche tiroidee e surrenaliche; • prevenzione, diagnosi e trattamento dell'eccesso ponderale, della dislipidemia, delle alterazioni del metabolismo glicidico e della eventuale sindrome metabolica e loro <i>follow-up</i>; • valutazione periodica della composizione corporea • diagnosi, <i>follow-up</i> ed eventuale trattamento delle altre problematiche endocrinologiche; • rilevazione periodica della pressione arteriosa.
<p>Visita ginecologica pediatrica (età evolutiva) - a partire dai 12 anni di vita (o diversamente a seconda delle problematiche diagnosticate e del <i>follow-up</i> necessario)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • diagnosi dell'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (ipogonadismo ipogonadotropo), suo inquadramento e trattamento (estro-progestinico) e suo <i>follow-up</i>;
<p>Visita endocrinologica, andrologica o ginecologica (età di transizione - per l'età adulta si rimanda al PDTA specifico) - ogni 6-12 mesi (o diversamente a seconda delle problematiche diagnosticate e del <i>follow-up</i> necessario)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • trattamento dell'ipogonadismo (estro-progestinico nelle persone con PWS di sesso femminile; con testosterone oppure hCG e FSH nelle persone con PWS di sesso maschile) e suo <i>follow-up</i>; • diagnosi, eventuale trattamento e <i>follow-up</i> delle problematiche tiroidee e surrenaliche; • prevenzione, diagnosi e trattamento dell'eccesso ponderale, della dislipidemia, delle alterazioni del metabolismo glicidico e della eventuale sindrome metabolica e loro <i>follow-up</i>; • valutazione periodica della composizione corporea; • diagnosi, <i>follow-up</i> ed eventuale trattamento delle altre problematiche endocrinologiche; • rilevazione periodica della pressione arteriosa.
<p>Valutazione cardiologica (età evolutiva ed età di transizione - per l'età adulta si rimanda al PDTA specifico) - alla diagnosi e poi periodicamente (a giudizio dello specialista a seconda delle problematiche diagnosticate e del <i>follow-up</i> necessario) nei primi 3 anni di vita, quindi ogni 2 anni o può frequentemente in presenza di obesità, OSAS, etc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • diagnosi e <i>follow-up</i> delle cardiopatie congenite; diagnosi e <i>follow-up</i> delle complicanze; • diagnosi e <i>follow-up</i> delle cardiopatie acquisite; diagnosi e <i>follow-up</i> delle complicanze;



- diagnosi, eventuale trattamento e *follow-up* della ipertensione arteriosa.

Valutazione oculistica° ed oftalmologica^ (età evolutiva ed età di transizione - per l'età adulta si rimanda al PDTA specifico)

- alla diagnosi (od oltre i 3 anni di età) ed ogni anno (o diversamente a seconda delle problematiche diagnosticate e del *follow-up* necessario) fino ai 18 anni, dopodichè a seconda delle necessità (ogni anno se vi è stata diagnosi di diabete) °
- alla diagnosi (od oltre i 2 anni di età) e poi ove necessario^
 - diagnosi e *follow-up* dei problemi di refrazione;
 - diagnosi, eventuale trattamento e *follow-up* degli strabismi.
 - *follow-up* della retinopatia diabetica

Valutazione urologica e/o chirurgica (età evolutiva ed età di transizione - per l'età adulta si rimanda al PDTA specifico)

- eventualmente alla diagnosi (presenza di criptorchidismo) e poi in età di transizione/adulta (chirurgia bariatrica) sulla base delle problematiche diagnosticate.
 - valutazione e *follow-up* in caso di criptorchidismo ed in presenza di obesità grave non responsiva ai trattamenti

Valutazione dermatologica (età evolutiva ed età di transizione - per l'età adulta si rimanda al PDTA specifico)

- sulla base delle problematiche diagnosticate
 - valutazione e *follow-up* delle patologie dermatologiche (come, per esempio, le *skin picking*)

Valutazione psicologica (età evolutiva ed età di transizione - per l'età adulta si rimanda al PDTA specifico)

- alla diagnosi ed ogni 2-6 mesi nel corso dell'infanzia (variabile sulla base delle necessità e delle problematiche riscontrate, al fine di predisporre un buon ambiente psico-sociale per lo sviluppo), poi ogni 6-12 mesi (variabile in base delle necessità e alle problematiche)
 - *counseling* multidisciplinare alla famiglia alla diagnosi e durante le tappe del *follow-up*;
 - supporto psicologico alla diagnosi di complicanze o problematiche nuove, nuovi trattamenti, etc.;
 - *follow-up* psicologico periodico alla famiglia e all'individuo con PWS per la valutazione dell'andamento dello sviluppo nelle sue componenti emotive, comportamentali e sociali;
 - *counseling* periodico (multidisciplinare) sulle problematiche nutrizionali e sull'iperfagia;

Valutazione nutrizionale (età evolutiva ed età di transizione - per l'età adulta si rimanda al PDTA specifico)

- alla diagnosi e poi periodicamente ogni 6-12 mesi (o diversamente sulla base delle necessità e delle problematiche rilevate)
 - *counseling* nutrizionale educazionale sul ruolo della alimentazione nel paziente con PWS;
 - *counseling* alimentare nella gestione dell'iperfagia nel paziente con PWS;
 - *counseling* alimentare nella prevenzione e *follow-up* dell'eccesso ponderale;
 - *counseling* nutrizionale/alimentare nella gestione del paziente con PWS e disregolazione del metabolismo glicolico-insulinemico;
 - *counseling* nutrizionale/alimentare sull'alimentazione nel paziente con PWS ed osteopenia/osteoporosi.

Valutazione neuropsichiatrica (età evolutiva° ed età di transizione - per l'età adulta si rimanda al PDTA specifico^)

- alla diagnosi, ad 1 anno di vita e quindi ogni 2-3 anni (o diversamente a seconda delle problematiche diagnosticate e del *follow-up* necessario) °
- a seconda delle problematiche diagnosticate e del *follow-up* necessario^
 - valutazione dello sviluppo neuromotorio e della acquisizione delle tappe dello stesso;
 - valutazione, diagnosi, eventuale trattamento e *follow-up* di disturbi dell'umore e quadri psicotici.

Valutazione fisioterapica, logopedica e di psicomotricità (età evolutiva ed età di transizione - per l'età adulta si rimanda al PDTA specifico)°

- alla diagnosi e quindi periodicamente (sulla base dei Piani Educativi Individualizzati, delle problematiche diagnosticate e del *follow-up* necessario), con particolare riferimento ai primi 3 anni di vita
 - interventi fisioterapici sulla ipotonia e sulle problematiche muscolo-scheletriche
 - valutazione e definizione delle eventuali problematiche psicomotorie del soggetto con PWS



<ul style="list-style-type: none"> • valutazione e terapia per le problematiche del linguaggio
<p>Valutazione odontoiatrica° ed ortodontica^ (età evolutiva ed età di transizione - per l'età adulta si rimanda al PDTA specifico)</p> <ul style="list-style-type: none"> - alla diagnosi (o dopo i 2 anni di età) e poi periodicamente sulla base delle necessità sia della famiglia che del soggetto relative al percorso (o diversamente a seconda delle problematiche diagnosticate e del <i>follow-up</i> necessario) ° - alla diagnosi e dopo i 6 anni di età (o diversamente a seconda delle problematiche diagnosticate e del <i>follow-up</i> necessario)^ <ul style="list-style-type: none"> • igiene dentale (prevenzione, diagnosi, trattamento e <i>follow-up</i> delle problematiche odontoiatriche); • diagnosi, trattamento e <i>follow-up</i> delle eventuali malocclusioni.
<p>Valutazione otorinolaringoiatrica (età evolutiva ed età di transizione - per l'età adulta si rimanda al PDTA specifico)</p> <ul style="list-style-type: none"> - ogni 6-12 mesi (o diversamente a seconda delle problematiche diagnosticate, del <i>follow-up</i> necessario) <ul style="list-style-type: none"> • diagnosi, trattamento e <i>follow-up</i> delle problematiche adenotonsillari.
<p>Valutazione gastroenterologica (età evolutiva ed età di transizione - per l'età adulta si rimanda al PDTA specifico)</p> <ul style="list-style-type: none"> - ove necessario <ul style="list-style-type: none"> • diagnosi, trattamento ed eventuale <i>follow-up</i> di pazienti con storia di reflusso gastro-esofageo, gastrite, costipazione, diarrea ed altri sintomi e segni di penitenza gastroenterologica; • counseling relativamente alla diagnosi e <i>follow-up</i> di problematiche gastrointestinali.
<p>Valutazione dei disturbi respiratori del sonno (età evolutiva ed età di transizione – per l'età adulta si rimanda al PDTA specifico)</p> <ul style="list-style-type: none"> - ogni 12 mesi (o diversamente a seconda delle problematiche diagnosticate, del <i>follow-up</i> necessario) <ul style="list-style-type: none"> • diagnosi e <i>follow-up</i> delle problematiche respiratorie del sonno.
<p>Valutazione ortopedica (età evolutiva ed età di transizione – per l'età adulta si rimanda al PDTA specifico)</p> <ul style="list-style-type: none"> - ogni 6 mesi (oppure sulla base delle problematiche diagnosticate e del <i>follow-up</i> necessario) nei primi 3 anni di vita, quindi ogni anno successivamente (oppure diversamente sulla base delle problematiche diagnosticate) <ul style="list-style-type: none"> • valutazione, diagnosi, <i>follow-up</i> ed eventuale trattamento delle problematiche e/o malformazioni di pertinenza ortopedica (displasia dell'anca, cifosi, lordosi, scoliosi, etc).

*la visita generale dovrebbe vertere sempre anche una valutazione neurologica generale e sullo screening delle problematiche a carico dell'apparato muscolo-scheletrico, urologico (criptorchidismo), sulla presenza di disturbi del sonno, difficoltà nutrizionali e relazionali.

2. Indagini di laboratorio/strumentali	Indicazioni
FT4 e TSH	Alla diagnosi, ogni 6 mesi in età evolutiva (durante la terapia con GH); ogni 12 mesi in età adulta (diversamente ove necessario)
IGF-I	Pre-terapia con GH ed ogni 6 mesi durante la terapia con GH
Glicemia ed insulinemia a digiuno	Ogni 6-12 mesi durante l'età evolutiva (in particolare pre- e durante la terapia con GH); ogni 6-12 mesi in età adulta (diversamente ove necessario)
Funzione renale (azotemia, creatininemia)	Ogni 6-12 mesi durante l'età evolutiva; ogni 12 mesi in età adulta (diversamente ove necessario)
Funzione epatica (ALT; AST, Gamma-GT)	Ogni 6-12 mesi durante l'età evolutiva; ogni 12 mesi in età adulta



	(diversamente ove necessario)
Screening trombofilico	Prima dell'inizio della terapia estro-progestinica
Metabolismo lipidico	Ogni 6-12 mesi durante l'età evolutiva e l'età adulta
Esame urine	Ogni 6 mesi durante l'età evolutiva, ogni 12 mesi durante l'età adulta
Hb glicata	Ogni 6 mesi durante l'età evolutiva (pre-terapia e durante la terapia con GH); ogni 12 mesi in età adulta (diversamente ove necessario)
Calcemia e profilo metabolismo calcio/fosforo	Ogni 12 mesi in età evolutiva, prima della terapia per l'ipogonadismo maschile e femminile, quindi ogni 2 anni fino al picco di massa ossea
OGTT	Nel caso di un valore di glicata elevato oppure secondo indicazione clinica in presenza di fattori di rischio metabolico in età evolutiva; ogni anno in età adulta (soprattutto in presenza di obesità)
Cortisolo ed ACTH	Ogni 24-36 mesi in età evolutiva, ogni 3-5 anni in età adulta (secondo indicazione clinica)
LH, FSH, 17 beta estradiolo, testosterone	Pre-terapia per l'ipogonadismo e quindi ogni 6 mesi durante la terapia ormonale; ogni 6-12 mesi in età adulta
Polisonnografia - saturimetria notturna	Ogni 6-12 mesi (in corso di terapia con GH); quindi successivamente ogni 6-12 mesi (su indicazione dello specialista)
Ecografia addominale	Alla diagnosi, quindi ogni 2 anni oppure in caso di alterazione degli indici di funzionalità epatica o renale; nel caso di obesità, sindrome metabolica, dislipidemia
Ecografia pelvica	Pre-terapia estro-progestinica sostitutiva e quindi ogni 6-12 mesi fino alla comparsa del menarca
Rx del rachide in toto	Ogni anno (o diversamente su indicazione specialistica) nei primi 3 anni di vita, quindi periodicamente su indicazione specialistica
Elettrocardiogramma - ecocardiogramma	Alla diagnosi e quindi periodicamente (ogni 3-5 anni in assenza di patologia cardiovascolare, obesità grave, ipertensione; oppure diversamente a seconda del quadro clinico).
Holter pressorio	Se la PA è persistentemente elevata sia in età evolutiva che adulta.
DXA (lombare e femorale)	Pre-terapia per l'ipogonadismo, quindi ogni 2 anni nella fase puberale; ogni 4-5 anni (oppure a cadenza biennale se il T score è <2.0 SDS) nell'età adulta
Bioimpedenziometria	Ogni 12-24 mesi
Rx età ossea	Secondo indicazione clinica (in genere dai 2 anni di vita ogni 12-24 mesi)



	fino alla saldatura delle cartilagini di crescita)
Pap test, visita senologica, mammografia	Come la popolazione generale
* in questa lista non sono inseriti altri esami di screening periodico come emocromo, etc. Per gli approfondimenti in età adulta si rimanda a PDTA specifico.	

Inoltre, i soggetti con PWS necessitano di un follow-up neurologico, neuropsichiatrico e psichiatrico (a seconda delle varie età della vita). Essi presentano un ritardo mentale variabile (il 40% presenta un ritardo mentale lieve, il 35% moderato ed il 5% severo, il 20% borderline ed il 2% normale) e per questo necessitano di un follow-up neuropsichiatrico infantile.

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: difficoltà nelle nozioni temporali, difficoltà di astrazione e ragionamento deduttivo, deficit visuo-percettivi e visuo-motori. 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. Infine, il fenotipo comportamentale, età correlato e caratterizzato dalla possibile comparsa di disturbi psicotici (circa il 15% dei soggetti), necessita di un follow-up prima neuropsichiatrico, poi psichiatrico e di un eventuale trattamento farmacologico. Infine, essi presentano un rischio più elevato di sviluppare epilessia (dal 4 al 25% dei casi), con crisi sia focali che generalizzate. I pazienti con delezione sembrano essere più a rischio di quelli con UPD. Nonostante la sua frequenza, l'epilessia ha un'evoluzione spesso favorevole con controllo delle crisi nell'80% dei soggetti.

In assenza di patologia cardiovascolare sarà comunque utile eseguire una valutazione cardiologica, ECG ed ecocardiogramma periodicamente. Visto il frequente sviluppo di ipertensione, appare importante effettuare la determinazione della pressione arteriosa (PA) ogni 6 mesi e, nel caso di una sua (confermata) alterazione, può essere utile effettuare un monitoraggio della PA delle 24 ore.

Infine, importanti anche controlli periodi oculistici ed ortottici. Una particolare attenzione deve essere porta al *follow-up* psicologico, che deve essere effettuato puntualmente e periodicamente. In particolare, lo psicologo del *team* che si occupa della *care* della persona con PWS e della sua famiglia dovrà essere presente nel *follow-up* ed in tutte le tappe importanti dello stesso: alla diagnosi della sindrome, alla diagnosi di complicanze o problematiche nuove, nuovi trattamenti (inizio della terapia con GH, inizio della terapia estro-progestinica o con testosterone con comunicazione della diagnosi di ipogonadismo, etc), oltre che con sedute di *counselling* dedicate.

Follow-up nell'età di transizione

Per la presenza di molteplici problematiche, anche le persone giovani adulte in età di transizione con PWS devono effettuare un *follow-up* periodico multispecialistico, in media annualmente, in un Centro con capacità interdisciplinare e multidisciplinare, che abbia familiarità con la storia naturale della sindrome. Ciò deve essere considerato come elemento essenziale per una gestione efficace di questi pazienti.



Infatti, fino agli anni '90, le uniche misure terapeutiche disponibili erano limitate spesso alla sola dieta ipocalorica ed alla fisioterapia. Troppo spesso, però, questi strumenti non sono riusciti efficacemente, da soli, a prevenire e/o contenere le complicanze della sindrome, come l'obesità, nonostante l'impegno di famiglia e *caregiver*.

Tuttavia, negli ultimi 20 anni, anche grazie a conoscenze scientifiche sempre più specifiche, sono stati fatti importanti progressi nel *management* degli adulti con PWS, i cui principali obiettivi devono comprendere:

1. la prevenzione e/o il contenimento dell'obesità e delle complicanze ad essa associate;
2. la diagnosi precoce ed il trattamento delle complicanze metaboliche;
3. il trattamento dei disturbi ormonali;
4. il trattamento della sintomatologia psichiatrica;
5. una *care* sanitaria territoriale adeguata alla sindrome (creazione di strutture diurne o case di cura adeguate ai pazienti con PWS);
6. un adeguato *management* ospedaliero e territoriale nutrizionale;
7. un adeguato *follow-up* fisioterapico e motorio-sportivo;
8. la diagnosi precoce ed il trattamento di tutte le altre possibili complicanze (ad es. la copresenza di apnee ostruttive del sonno).

Per prevenire lo sviluppo dell'obesità e delle complicazioni metaboliche associate, appare importante lo sviluppo di un "piano di cura globale" (cioè sia sanitario che socio-territoriale) in grado di permettere il mantenimento di un regime dietetico equilibrato ed ipocalorico, un programma di fisioterapia continuativo (così come la possibilità di effettuare un esercizio fisico regolare); nel caso che i pazienti incontrino i criteri clinici (per esempio un ipopituitarismo o un deficit di GH correttamente confermato), la terapia con GH deve essere continuata anche in età adulta (per i suoi effetti metabolici); infine, è essenziale un corretto *work-up* dell'ipogonadismo (anche in relazione alla prevenzione della osteoporosi).

La prevenzione dello sviluppo dell'obesità, quindi, deve rappresentare il caposaldo principale del *management* di questo gruppo di pazienti. A partire dall'età adolescenziale, la mancanza di sazietà e l'aumento dell'appetito con iperfagia diventano sempre più evidenti, anche se, in alcuni pazienti adulti con PWS, si può osservare una stabilizzazione del problema. In quest'ultimo caso, se questo fenomeno sia correlato ad alcune abitudini alimentari acquisite accompagnate da un rigoroso controllo ambientale oppure sia il risultato di cambiamenti neuro-ormonali legati all'età non è ancora noto.

Poiché il trattamento farmacologico dei soggetti adulti obesi con PWS non ha dimostrato una elevata efficacia, elementi fondamentali appaiono una alimentazione ipocalorica rigorosa ed un incremento e mantenimento di un livello adeguato di dell'attività fisica. Se non strettamente necessarie, le procedure chirurgiche non sono raccomandate, non influenzando significativamente il senso di sazietà e l'assunzione dei pasti e presentano un tasso elevato di complicanze.

L'obesità è comunque generalmente di grado medio-elevato, più spesso grave, e ciò determina sia un aumento della morbilità che un elevato tasso di mortalità; inoltre, tale condizione è difficilmente regredibile e si accompagna a complicanze di natura metabolica, cardiovascolare, respiratoria ed ortopedica.

Tra le prime è possibile annoverare la sindrome metabolica, la cui componente più importante, il diabete mellito tipo 2, ha una prevalenza elevata in questi pazienti. Le alterazioni del metabolismo glucidico compaiono soprattutto a partire dalla terza decade di vita, ma è già possibile osservarle con una certa frequenza anche durante l'età



adolescenziale.

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 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 genu-valgismo, entrambi aggravati dalla acromicria.

Nel maschio adulto vi è generalmente una tonalità acuta della voce ed una ridotta distribuzione dell'apparato pilifero, mentre nelle femmine vi è una normale rappresentazione dei peli pubici nel 40% ed uno sviluppo mammario fisiologico nel 50% delle stesse, anche se si osserva una amenorrea primaria in circa 2/3 delle donne con PWS, mentre nelle rimanenti il menarca può 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 bilio-pancreatica. Nell'insieme, l'ipogonadismo ed il deficit di GH contribuiscono a determinare la comparsa di osteoporosi e la sua cura dovrà far parte del percorso di *follow-up*. Nei soggetti con PWS vengono riportati anche altri sintomi, non correlabili ad una particolare età, quali l'ipotiroidismo e l'ipocorticosurrenalismo di tipo centrale (o ipotalamo-ipofisario) e, quindi, lo studio della funzionalità ipofisaria dovrà essere periodicamente proseguito anche in età adulta (Tabella 10).

Infine, molti dati evidenziano come, globalmente considerati, gli adulti con PWS possano necessitare di ricoveri per ernia inguinale, diabete mellito scompensato, crisi psicotiche, intossicazioni da acqua, intossicazioni da farmaci, infezioni (come l'erisipela). Nelle persone anziane con PWS, le infezioni respiratorie sono la ragione principale di ricovero ospedaliero, mentre altre cause sono rappresentate da incidenti cerebrovascolari e crisi di ipotermia.

Le problematiche psichiatriche svolgono un ruolo importante nel condizionare lo stato di salute e la qualità di vita degli adulti con PWS e quindi, i trattamenti farmacologici in questo ambito sono comuni e cronici, soprattutto nel sottogruppo con mUPD. Nei soggetti adulti vi è una elevata prevalenza di trattamenti farmacologici multipli, spesso necessari per il trattamento delle varie problematiche associate: lassativi, anti-diabetici e preparati dermatologici, oltre naturalmente a farmaci psicotropi. Per questo, appare essenziale una stretta supervisione e documentazione dei farmaci prescritti per evitare effetti collaterali da interazione, oltre a segni e sintomi di intossicazione da farmaci, che rappresentano fenomeni di frequente riscontro. Inoltre, è importante rivolgersi a psichiatri con esperienza nella cura di soggetti con PWS, oltre a consigliare una revisione annuale delle terapie per evitare l'accumulo delle prescrizioni e ridurre al minimo gli effetti collaterali.



Molti adulti presentano un aggravamento dei sintomi psichiatrici, come labilità dell'umore, suicidalità, aggressività, maggiore irritabilità e autolesionismo. I comportamenti associati a disturbi psichiatrici nelle persone con PWS possono portare a complicazioni mediche come, per esempio, l'intossicazione da acqua.

Dal punto di vista neuro-cognitivo e comportamentale, i soggetti adulti con PWS tendono a presentare problematiche psico-intellettive e disturbi comportamentali caratterizzati da un'accentuazione dei comportamenti possessivi e stereotipati, associati ad un atteggiamento rigido, insistente e/o irragionevole; queste persone tendono a presentare accessi di collera, da mettere in relazione soprattutto alla negazione del cibo, con reazioni violente rivolte sia verso gli oggetti che le persone. Tali episodi risultano meno gestibili rispetto all'età evolutiva ed adolescenziale, tanto da poter necessitare di un ricovero ospedaliero in ambito psichiatrico.

Ciò comporta una difficoltà ad essere impiegati in attività lavorative, che generalmente sono di tipo "protetto". Si deve aggiungere che tali persone hanno difficoltà a saper gestire autonomamente la propria quotidianità, per esempio essendo incapaci di gestire il denaro autonomamente e presentando spesso una condizione di discuria; ciò fa sì che gli adulti con PWS debbano continuare a vivere in famiglia oppure in strutture comunitarie di tipo assistenziale avere però delle specifiche caratteristiche vista la loro peculiarità (maggior attenzione alla parte nutrizionale e psichiatrica). Infatti, con l'accentuazione dei quadri ossessivo compulsivi e psicotici, associato all'aumento dell'iperfagia, si può arrivare alla elaborazione continua di strategie tese solo a procurarsi del cibo, come furti, richiesta di elemosina o comportamenti di mercificazione del proprio corpo per ottenere denaro atto all'acquisto di cibo.

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE in CONTROLLI/MONITORAGGIO
Vedi SCHEDA B

SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

Dati anamnestici e di base
<ul style="list-style-type: none">• Familiarità per malattie genetiche, respiratorie, endocrinologiche, cardiovascolari e trombofiliche; familiarità per diabete;• Decorso del periodo perinatale;• Crescita e sviluppo in età evolutiva; sviluppo neuro-motorio in età evolutiva• Attività fisica; alimentazione;• Presenza di apnee durante il sonno; narcolessia;• Sintomi specifici inerenti le singole possibili complicanze;
Dati legati al singolo controllo clinico
<ul style="list-style-type: none">• Esame obiettivo completo con specifica attenzione a: valutazione antropometrica, stadio di Tanner, valutazione puberale, valutazione della adiposità, misurazione PA, valutazione ortopedica generale e della colonna vertebrale, <i>skin picking</i>.

ELENCO INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO

Per la descrizione della gestione clinica, diagnostica e terapeutica del paziente con PWS 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 PWS.



- 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 PWS 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 diagnosi in epoca neonatale	> 90% nel primo mese di vita	Neonatologo; genetista
Percentuale di persone seguite presso i Centri di riferimento	> 90% delle persone con PWS	Neonatologo; 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 PWS (persone già diagnosticate)	< 30 giorni	Centro per la <i>care</i> della PWS
Controlli clinici, di laboratorio e strumentali erogati dai Centri per la <i>care</i> della PWS	> 80% dei controlli previsti secondo la tempistica delle raccomandazioni cliniche	Centro per la <i>care</i> della PWS
Presa in carico da parte dello psicologo clinico	> 90% delle famiglie con PWS	Centro per la <i>care</i> della PWS
Presa in carico da parte della dietista	100% delle persone con PWS	Centro per la <i>care</i> della PWS
Inizio della terapia con GH	Entro i 9 mesi di vita nell'80% dei soggetti (in assenza di controindicazioni)	Centro per la <i>care</i> della PWS
Presa in carico da parte del neuropsichiatra infantile	> 90% dei soggetti entri i 3 mesi di vita	Centro per la <i>care</i> della PWS
Numero di transizioni ai Centri per la <i>care</i> della PWS per adulti	> 90% delle transizioni a 18 ± 1 anno	Centro per la <i>care</i> della PWS pediatrico

INDICATORI DI ESITO

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

INDICATORE	STANDARD
Trattamento riabilitativo	<ul style="list-style-type: none"> - fisioterapia/psicomotricità iniziata precocemente nel 100% dei soggetti con raggiungimento della deambulazione autonoma entro i 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 - utilizzo dei presidi ortopedici tali da non richiedere l'intervento per scoliosi prima dei 18 anni nel 80% dei pazienti
Trattamento con GH	<ul style="list-style-type: none"> - incremento della velocità di crescita staturale - miglioramento della composizione corporea almeno nel 90% dei pazienti (misurata con tecniche specifiche)
Prevenzione/trattamento dell'obesità	<ul style="list-style-type: none"> - mantenimento del BMI SDS < 1 SDS a 5 e 10 anni di età nel 80% e 60% dei casi rispettivamente - nei soggetti con diagnosi tardiva ed inizio tardivo della terapia con GH e del follow-up specifico, riduzione del BMI SDS nel 80% dei soggetti - necessità di intervento farmacologico/chirurgico per l'obesità < 20% dei soggetti



Prevenzione/trattamento del diabete	- test di valutazione del metabolismo glico-insulinemico > 90% a 10 anni di età - riduzione della diagnosi di IGT del 30% rispetto alla letteratura a 18 anni di età
Counseling dietetico	- miglioramento della qualità della alimentazione ed aderenza al <i>counseling</i> > 50% dei soggetti con PWS
Supporto psicologico	- miglioramento della risposta ai test valutativi standardizzati sulla qualità di vita
Trattamento delle disfunzioni tiroidee	- raggiungimento e mantenimento dei livelli di ft4 nel range della norma
Trattamento delle disfunzioni surrenaliche	- diagnosi e trattamento precoce delle disfunzioni in oltre 90% dei soggetti
Trattamento delle disfunzioni gonadiche	- trattamento chirurgico del criptorchidismo entro i 2 anni nel 100% dei pazienti - induzione puberale > 50% dei pazienti (con diagnosi di ipogonadismo) in epoca normale rispetto alla popolazione generale di riferimento (tenendo conto del quadro psichiatrico) o non oltre il 16 anni nel 90% dei pazienti - miglioramento della densità minerale ossea (misurata con tecniche specifiche) in oltre il 50% dei soggetti a 16 anni
Trattamento psicoterapeutico/educativo	- inserimento soddisfacente nell'ambiente scolastico ed extrascolastico e raggiungimento di obiettivi educativi concordati nel 70% dei soggetti
Trattamento con psicofarmaci	- riduzione del 50% dei disturbi comportamentali nel 60% dei pazienti
Prevenzione/trattamento lesioni da grattamento	- riduzione > 50% delle lesioni da grattamento nel 90% dei soggetti

7. Ulteriori informazioni

CRR o Ambulatori dedicati specifici per la patologia presenti nelle Aziende

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

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

Day Hospital Centralizzato Medico – Chirurgico.

Il Servizio per le Malattie Rare Auxo-endocrinologiche della SOC DIABETOLOGIA ED ENDOCRINOLOGIA dell'OSPEDALE PEDIATRICO MEYER IRCCS 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 dell'OSPEDALE PEDIATRICO MEYER IRCCS 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 tramite telefono.

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 e ha a disposizione consulenti e servizi per ogni problematica in età pediatrica, per un approccio globale al piccolo paziente.

Collaborazioni del Centro con altri Centri nazionali ed internazionali

La SOC di Diabetologia e Endocrinologia della AOU Meyer è in collaborazione con il Gruppo di studio sulle Obesità Genetiche della Società italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) ed è membro del Registro Italiano per la sindrome di Prader Willi dell'Istituto Superiore di Sanità.

La UO PEDIATRIA UNIVERSITARIA (Centro di Riferimento Regionale di Endocrinologia Pediatrica) ha collaborazioni con il Gruppo di studio sulle Obesità Genetiche della Società italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica unitamente a Mediterranean and Middle East Action Group on Adolescent Medicine (M.A.G.A.M.) (membro fondatore).

- **SODc ANDROLOGIA, ENDOCRINOLOGIA FEMMINILE ED INCONGRUENZA DI GENERE, AOU CAREGGI**

<https://malattierare.toscana.it/percorso-del-paziente/presidio/156/>

Il Servizio per le Malattie Rare Endocrinologiche Gonadiche della SODc ANDROLOGIA, ENDOCRINOLOGIA FEMMINILE ED INCONGRUENZA DI GENERE della AOU Careggi offre agli utenti la possibilità di una presa in carico per le cure endocrinologiche e di endocrinologia ginecologica per l'età di transizione e adulta da parte di specialisti endocrinologi. Gli appuntamenti per la prima visita di valutazione possono essere prenotati telefonicamente.

Al momento della telefonata, la paziente dovrà essere in possesso di prescrizione medica SSR con indicato nel quesito clinico "Sindrome di Prader Willi".

Durante la prima visita verrà eseguita una valutazione della paziente, esaminata l'eventuale documentazione clinica e programmato il percorso terapeutico e di follow-up come descritto nel PDTA.

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

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

https://www.aou-careggi.toscana.it/internet/index.php?option=com_content&view=article&id=74:medicina-della-sessualit-e-andrologia&catid=122&Itemid=913&lang=en

- **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 *care* ad opera di specialisti pediatri endocrinologi e diabetologi per tutte le problematiche ad interesse endocrinologico in età evolutiva, tra cui la sindrome di Prader-Willi.

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 ed effettuate, se necessarie, ecografia specialistica, osteo-sonometria a ultrasuoni e/o indagini laboratoristiche. 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.

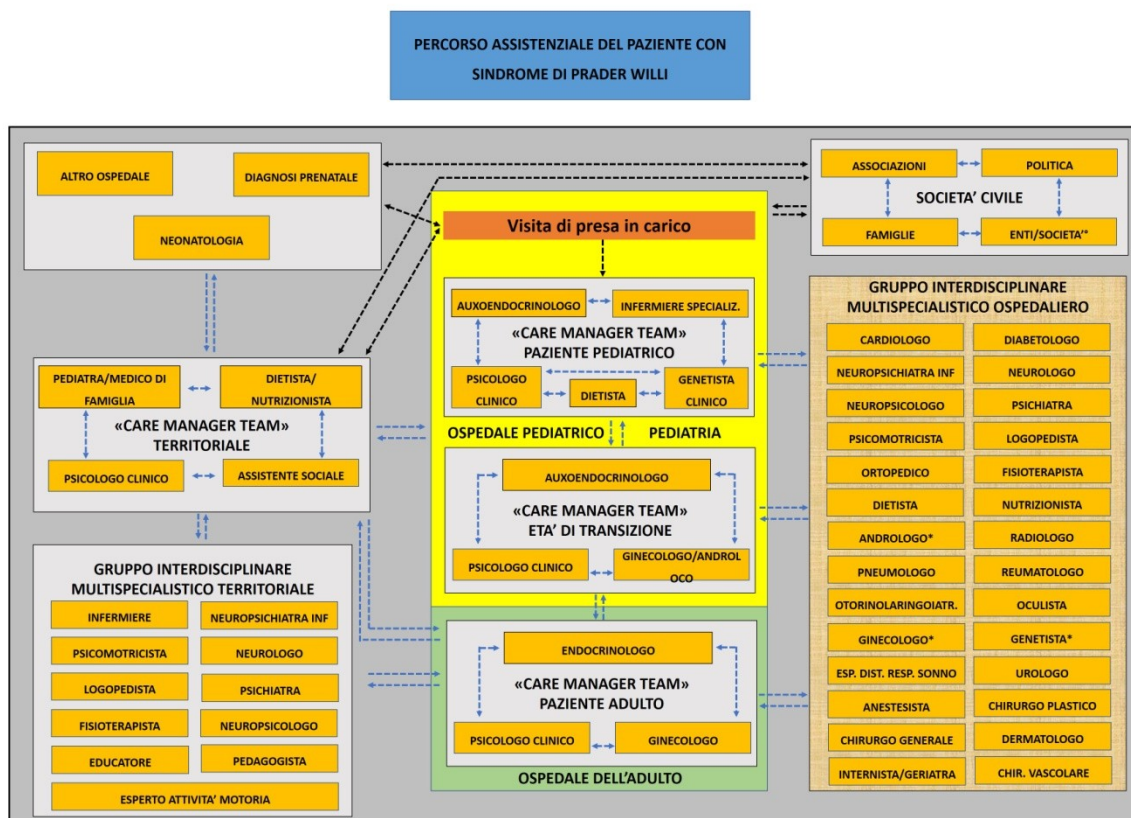
- **CENTRO DI COORDINAMENTO MALATTIE RARE – CONDIZIONI ENDOCRINE**

AOU Careggi – Endocrinologia (Decreto RT n. 25364 del 01/12/2023).

<https://malattierare.toscana.it/percorso/presidio/8/>



8. Algoritmo



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

* Ove non previsto nel *Care Manager Team*. °Società sportive, Enti Previdenziali, etc.



BIBLIOGRAFIA

Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. **Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings.** *J Endocrinol Invest* 2015; **38**: 1249-1263. doi:10.1007/s40618-015-0312-9.

Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, Bindels-de Heus GC et al. **Bone mineral density in children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a longitudinal study during puberty and 9 years of growth hormone treatment.** *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100**: 1609-1618. doi: 10.1210/jc.2014-4347.

Beygo J, Buiting K, Ramsden SC, Ellis R, Clayton-Smith J, Kanber D. **Update of the EMQN/ACGS best practice guidelines for molecular analysis of Prader-Willi and Angelman syndromes.** *Eur J Hum Genet* 2019; **27**: 1326-1340. doi: 10.1038/s41431-019-0435-0.

Burman P, Ritzén EM, Lindgren AC. **Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH.** *Endocr Rev* 2001; **22**: 787-799. doi: 10.1210/edrv.22.6.0447.

Butler MG, Miller JL, Forster JL. **Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update.** *Curr Pediatr Rev* 2019; **15**: 207-244. doi: 10.2174/1573396315666190716120925.

Butler MG, Oyetunji A, Manzardo AM. **Age Distribution, Comorbidities and Risk Factors for Thrombosis in Prader-Willi Syndrome.** *Genes (Basel)* 2020; **11**: 67. doi: 10.3390/genes11010067.

Butler MG. **Benefits and limitations of prenatal screening for Prader-Willi syndrome.** *Prenat Diagn* 2017; **37**: 81-94. doi: 10.1002/pd.4914.

Cassidy SB, Driscoll DJ. **Prader-Willi syndrome.** *Eur J Hum Genet* 2009; **17**: 3-13. doi: 10.1038/ejhg.2008.165.

Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. **Prader-Willi syndrome.** *Genet Med* 2012; **14**: 10-26. doi: 10.1038/gim.0b013e31822bead0.

Çizmecioğlu FM, Jones JH, Paterson WF, Kherra S, Kourime M, McGowan R, et al. **Neonatal Features of the Prader-Willi Syndrome; The Case for Making the Diagnosis During the First Week of Life.** *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018; **10**: 264-273. doi: 10.4274/jcrpe.0029.

Crinò A, Grugni G. **Update on Diabetes Mellitus and Glucose Metabolism Alterations in Prader-Willi Syndrome.** *Curr Diab Rep* 2020; **20** :7. doi: 10.1007/s11892-020-1284-5.

Deal CL, Rogol AD. **Growth hormone treatments and cognitive functioning in children with Prader Willi syndrome.** *Eur J Endocrinol* 2020 Apr 1. pii: EJE-20-0222.R1. doi: 10.1530/EJE-20-0222.

Dimitropoulos A, Ferranti A, Lemler M. **Expressive and receptive language in Prader-Willi syndrome: report on genetic subtype differences.** *J Commun Disord* 2013; **46**: 193-201. doi: 10.1016/j.jcomdis.2012.12.001.

Dong Y, Liu S, Li J, Li J, Chen Q, Luo J, et al. **Possibility of early diagnosis in a fetus affected by Prader-Willi syndrome with maternal hetero-UPD15: A lesson to be learned.** *Mol Med Rep* 2019; **20**: 95-102. doi: 10.3892/mmr.2019.10246.

Donze SH, Damen L, Mahabier EF, Hokken-Koelega ACS. **Cognitive functioning in children with Prader-Willi syndrome during 8 years of growth hormone treatment.** *Eur J Endocrinol* 2020; **182**: 405-411. doi: 10.1530/EJE-19-0479.



Duis J, van Wattum PJ, Scheimann A, Salehi P, Brokamp E, Fairbrother L, et al. **A multidisciplinary approach to the clinical management of Prader-Willi syndrome.** *Mol Genet Genomic Med* 2019; **7**: e514. doi: 10.1002/mgg3.514.

Dunkel L, Quinton R. **Transition in endocrinology: induction of puberty.** *Eur J Endocrinol* 2014; **170**: R229-R339. doi: 10.1530/EJE-13-0894.

Dykens EM, Roof E, Hunt-Hawkins H, Daniell C, Jurgensmeyer S. **Profiles and trajectories of impaired social cognition in people with Prader-Willi syndrome.** *PLoS One* 2019; **14**: e0223162. doi: 10.1371/journal.pone.0223162.

Eldar-Geva T, Hirsch HJ, Gross-Tsur V. **[The reproductive system in Prader-Willi syndrome].** *Harefuah* 2015; **154**: 178-182.

Gillett ES, Perez IA. **Disorders of Sleep and Ventilatory Control in Prader-Willi Syndrome.** *Diseases* 2016; **4**. pii: E23. doi: 10.3390/diseases4030023.

Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, et al. **Recommendations for the Diagnosis and Management of Prader-Willi Syndrome.** *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**(11):4183–4197.

Górska M, Bednarczuk T, Roston M, Libura M, Szalecki M, Hilczer M, et al. **Management of Prader-Willi Syndrome (PWS) in adults - what an endocrinologist needs to know. Recommendations of the Polish Society of Endocrinology and the Polish Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology.** *Endokrynol Pol* 2018; **69**. doi: 10.5603/EP.2018.0047.

Grolla E, Andrighetto G, Parmigiani P, Hladnik U, Ferrari G, Bernardelle R, et al. **Specific treatment of Prader-Willi syndrome through cyclical rehabilitation programmes.** *Disabil Rehabil* 2011; **33**: 1837-1847. doi: 10.3109/09638288.2010.549288.

Gruppo di Studio delle Obesità Genetiche della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) e Federazione Nazionale Sindrome di Prader-Willi (2017). **La Sindrome di Prader-Willi: raccomandazioni cliniche.** Percorsi Editoriali di Carocci Editore, Roma.

Guinovart M, Coronas R, Caixàs A. **Psychopathological disorders in Prader-Willi syndrome.** *Endocrinol Diabetes Nutr* 2019; **66**: 579-587. doi: 10.1016/j.endinu.2019.03.004.

Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. **The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria.** *Pediatrics* 2001; **108**: E92. doi: 10.1542/peds.108.5.e92.

Harris RM, Stafford DEJ. **Prader Willi syndrome: endocrine updates and new medical therapies.** *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2020; **27**: 56-62. doi: 10.1097/MED.0000000000000517.

Hoffman CJ, Aultman D, Pipes P. (1992) **A nutrition survey of and recommendations for individuals with Prader-Willi syndrome who live in group homes.** *J Am Diet Assoc*; **92**: 823-830.

Holland AJ, Aman LCS, Whittington JE. **Defining Mental and Behavioural Disorders in Genetically Determined Neurodevelopmental Syndromes with Particular Reference to Prader-Willi Syndrome.** *Genes (Basel)* 2019; **10**:1025. doi: 10.3390/genes10121025.

Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, Greenberg F. **Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria.** *Pediatrics* 1993; **91**: 398-402.



Irizarry KA, Miller M, Freemark M, Haqq AM. **Prader Willi Syndrome: Genetics, Metabolomics, Hormonal Function, and New Approaches to Therapy.** *Adv Pediatr* 2016; **63**: 47-77. doi: 10.1016/j.yapd.2016.04.005.

Iughetti L, Vivi G, Balsamo A, Corrias A, Crinò A, Delvecchio M, Gargantini L, Greggio NA, Grugni G, Hladnik U, Pilotta A, Ragusa L, Salvatoni A, Wasniewska M, Weber G, Predieri B. **Thyroid function in patients with Prader-Willi syndrome: an Italian multicenter study of 339 patients.** *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019; **32**: 159-165. doi: 10.1515/jpem-2018-0388.

Jain A, Bala I, Makkar JK. **Anesthetic management of Prader-Willi syndrome: what if neuromuscular relaxants could not be avoided?** *J Anesth* 2012; **26**: 304-305. doi: 10.1007/s00540-011-1304-3.

Kroonen LT, Herman M, Pizzutillo PD, Macewen GD. **Prader-Willi syndrome: clinical concerns for the orthopaedic surgeon.** *J Pediatr Orthop* 2006; **26**: 673–679.

Lee HS, Hwang JS. **Central precocious puberty in a girl with Prader-Willi syndrome.** *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; **26**: 1201-1204. doi: 10.1515/jpem-2013-0040.

Liu SY, Wong SK, Lam CC, Ng EK. **Bariatric surgery for Prader-Willi syndrome was ineffective in producing sustainable weight loss: Long term results for up to 10 years.** *Pediatr Obes* 2020; **15**: e12575. doi: 10.1111/ijpo.12575.

Maffeis C, Silvagni D, Consolaro A et al. (2005) **Diagnostic assessment of the obesity.** *Area Pediatrica*; I–XV.

Matsuyama S, Matsui F, Matsuoka K, Iijima M, Takeuchi M, Ida S, Matsumoto F, Mizokami A. **Gonadal function and testicular histology in males with Prader-Willi syndrome.** *Endocrinol Diabetes Metab* 2018; **2**: e00049. doi: 10.1002/edm2.49.

Miller J.L., Lynn C.H., Driscoll D.C., et al. (May 2011). **Nutritional Phases in Prader–Willi Syndrome.** *Am J Med Genet A*; **155A(5)**: 1040–1049.

Müller J. **Hypogonadism and endocrine metabolic disorders in Prader-Willi syndrome.** *Acta Paediatr Suppl* 1997; **423**: 58-59. doi: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb18371.x.

Muscogiuri G, Formoso G, Pugliese G, Ruggeri RM, Scarano E, Colao A; RESTARE. **Prader-Willi syndrome: An update on endocrine and metabolic complications.** *Rev Endocr Metab Disord* 2019; **20**: 239-250. doi: 10.1007/s11154-019-09502-2.

NICE (2014). **Obesity: identification, assessment and management.** Clinical Guideline CG189. London, UK; p. 10–24.
Novell-Alsina R, Esteba-Castillo S, Caixàs A, Gabau E, Giménez-Palop O, Pujol J, Deus J, Torrents-Rodas D. **Compulsions in Prader-Willi syndrome: occurrence and severity as a function of genetic subtype.** *Actas Esp Psiquiatr* 2019; **47**: 79-87.

Pacoricona Alfaro DL, Lemoine P, Ehlinger V, Molinas C, Diene G, Valette M, Pinto G, Coupaye M, Poitou-Bernert C, Thuilleaux D, Arnaud C, Tauber M. **Causes of death in Prader-Willi syndrome: lessons from 11 years' experience of a national reference center.** *Orphanet J Rare Dis* 2019; **14**: 238. doi: 10.1186/s13023-019-1214-2.

Pituch KA, Green VA, Didden R, Lang R, O'Reilly MF, Lancioni GE, Whittle L, Hodis F, Sigafoos J. **Rehabilitation priorities for individuals with Prader-Willi Syndrome.** *Disabil Rehabil* 2010; **32**: 2009-2018. doi: 10.3109/09638281003797430.

Prader A, Labhart A, Willi H. **Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myatonieartigem Zustand im neugeborenenalter.** *Schweiz Med Wochenschr* 1956; **86**:1260-1261.



Prader-Willi California Foundation. Supporting people with Prader-Willi syndrome [Internet]. Available from: www.pwcf.org/for-parents [Accessed: 2020-03-17].

Proffitt J, Osann K, McManus B, Kimonis VE, Heinemann J, Butler MG, Stevenson DA, Gold JA. **Contributing factors of mortality in Prader-Willi syndrome.** *Am J Med Genet A* 2019; **179**: 196-205. doi: 10.1002/ajmg.a.60688.

Reus L, Pillen S, Pelzer BJ, van Alfen-van der Velden JA, Hokken-Koelega AC, Zwarts M, Otten BJ, Nijhuis-van der Sanden MW. **Growth hormone therapy, muscle thickness, and motor development in Prader-Willi syndrome: an RCT.** *Pediatrics* 2014; **134**: e1619-1627. doi: 10.1542/peds.2013-3607.

Reus L, van Vlimmeren LA, Staal JB, Otten BJ, Nijhuis-van der Sanden MW. **The effect of growth hormone treatment or physical training on motor performance in Prader-Willi syndrome: a systematic review.** *Neurosci Biobehav Rev* 2012; **36**: 1817-1838. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.05.005.

Rosenberg AGW, Pellikaan K, Poitou C, Goldstone AP, Høybye C, Markovic T, Grugni G, Crinò A, Caixàs A, Coupaye M, Van Den Berg SAA, Van Der Lely AJ, De Graaff LCG. **Central adrenal insufficiency is rare in adults with Prader-Willi syndrome.** *J Clin Endocrinol Metab* 2020 Mar 31; **dgaa168**. doi: 10.1210/clinem/dgaa168.

Sedky K, Bennett DS, Pumariega A. **Prader Willi syndrome and obstructive sleep apnea: co-occurrence in the pediatric population.** *J Clin Sleep Med* 2014; **10**: 403-409. doi: 10.5664/jcsm.3616.

Shim JS, Lee SH, Seo SW, Koo KH, Jin DK. **The musculoskeletal manifestations of Prader-Willi syndrome.** *J Pediatr Orthop* 2010; **30**: 390-395. doi: 10.1097/BPO.0b013e3181da857d.

Sinnema M, Maaskant MA, van Schrojenstein Lantman-de Valk HM, Boer H, Curfs LM, Schrandt-Stumpel CT. **The use of medical care and the prevalence of serious illness in an adult Prader-Willi syndrome cohort.** *Eur J Med Genet* 2013; **56**: 397-403. doi:10.1016/j.ejmg.2013.05.011.

Srebnik N, Even Zohar NG, Salama A, Sela HY, Hirsch HJ, Gross-Tsur V, Eldar-Geva T. **Recognizing the unique prenatal phenotype of Prader-Willi Syndrome (PWS) indicates the need for a diagnostic methylation test.** *Prenat Diagn* 2020 Apr 15. doi: 10.1002/pd.5712.

Stagi S., Bianconi M., Sammarco M.A., et al. (2017). **New Thoughts on Pediatric Genetic Obesity: Pathogenesis, Clinical Characteristics and Treatment Approach.** In: Jan Oxholm Gordeladze (Ed.), "Adiposity - Omics and Molecular Understanding". InTech; 12:213-264.

Tan Q, Orsso CE, Deehan EC, Triador L, Field CJ, Tun HM, Han JC, Müller TD, Haqq AM. **Current and emerging therapies for managing hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome: A narrative review.** *Obes Rev* 2020; **21**: e12992. doi: 10.1111/obr.12992.

van Bosse HJP, Butler MG. **Clinical Observations and Treatment Approaches for Scoliosis in Prader-Willi Syndrome.** *Genes (Basel)* 2020; **11**: E260. doi: 10.3390/genes11030260.

Vogels A, Van Den Ende J, Keymolen K, Mortier G, Devriendt K, Legius E, Fryns JP. **Minimum prevalence, birth incidence and cause of death for Prader-Willi syndrome in Flanders.** *Eur J Hum Genet* 2004; **12**: 238-240. doi:10.1038/sj.ejhg.5201135.

Whitman BY, Jackson K. **Tools for Psychological and Behavioral Management.** Management of Prader-Willi syndrome. Edited by: Butler MG, Lee PDK and Whitman B. 2006, NY: Springer Publishing, 324: 3.



Whitman BY, Thompson T. **Neurodevelopmental and Neuropsychological Aspects of Prader-Willi Syndrome.** Edited by: Butler MG, Lee PDK and Whitman B. 2006, NY: Springer Publishing, 324: 3.

Whittington J, Holland A, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H. **Relationship between clinical and genetic diagnosis of Prader-Willi syndrome.** *J Med Genet* 2002; **39**: 926–932.

PDTA SINDROME DI PRADER-WILLI – CODICE ESENZIONE: RN1310

TOT. CASI IN RTMR: 69 – AGGIORNAMENTO AL 14/02/2024

ENTE	PRESIDIO	TOT CASI PRESIDIO	RUOLI ASSEGNATI DAL PDTA
AOU MEYER IRCCS	SS AUXOENDOCRINOLOGIA - SOC DIABETOLOGIA E ENDOCRINOLOGIA	19	DIAGNOSI CERTIFICAZIONE TERAPIA CONTROLLO
AOU PISANA	PEDIATRIA - AMBULATORIO ENDOCRINOLOGIA	19	DIAGNOSI CERTIFICAZIONE TERAPIA CONTROLLO
AOU PISANA	CITOGENETICA	16	DIAGNOSTICA STRUMENTALE DI LABORATORIO
IRCCS STELLA MARIS	NEUROSCIENZE ETA' EVOLUTIVA	10	TERAPIA CONTROLLO
AOU PISANA	GENETICA MOLECOLARE	9	DIAGNOSTICA STRUMENTALE DI LABORATORIO
AOU CAREGGI	ANDROLOGIA ENDOCRINOLOGIA FEMMINILE E INCONGRUENZA DI GENERE	6	DIAGNOSI CERTIFICAZIONE TERAPIA CONTROLLO
AOU MEYER IRCCS	NEUROLOGIA PEDIATRICA	5	TERAPIA CONTROLLO
AOU SENESE	GENETICA MEDICA	5	DIAGNOSI GENETICA CONTROLLO
AOU CAREGGI	DIAGNOSTICA GENETICA	3	DIAGNOSI GENETICA CONTROLLO

SCHEDA B – SOLO RUOLI

AOU PISANA	GENETICA MEDICA	2	DIAGNOSI GENETICA CONTROLLO
AOU SENESE	PEDIATRIA	2	DIAGNOSI CERTIFICAZIONE TERAPIA CONTROLLO
AUSL C FIRENZE	GENETICA MEDICA	1	DIAGNOSI GENETICA CONTROLLO
AOU MEYER IRCCS	GASTROENTEROLOGIA E NUTRIZIONE	1	TERAPIA CONTROLLO
AOU MEYER IRCCS	GENETICA MEDICA	1	DIAGNOSI GENETICA CONTROLLO
AOU MEYER IRCCS	OTORINOLARINGOIATRIA		TERAPIA CONTROLLO
AOU CAREGGI - CCMR	ENDOCRINOLOGIA		DIAGNOSI CERTIFICAZIONE TERAPIA CONTROLLO