

LA SINDROME DI PRADER-LABHART-WILLI

di Claudio Pagano e Roberto Vettor

Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Padova

Definizione

Il difetto genetico della sindrome Prader-Willi è la perdita di funzione dei geni di origine paterna, localizzati nel braccio lungo del cromosoma 15 (15q11.2-q12) e in particolare dei geni: SNRPN, Necdina ed altri. Gran parte, o forse tutti i sintomi, sono dovuti alla mancata espressione di questi geni di origine paterna localizzati nella regione genomica PW/AS. La sindrome di Prader-Willi è dovuta, nel 70% dei casi, a microdelezioni nella regione 11 del braccio lungo del cromosoma 15, nel 25% dei casi a una disomia uniparenterale materna (UPD) (spesso con traslocazioni bilanciate) e, meno del 5% dei casi, a mutazione della regione che controlla l'imprinting o a traslocazioni non bilanciate. Si stima che la prevalenza sia nell'ordine di 1/10.000-1/30.000 nati vivi. La diagnosi di Sdr. di Prader-Willi viene posta basandosi sui criteri di Holm et al. I criteri sono suddivisi in 3 categorie: maggiori, minori e di supporto. La diagnosi viene formulata al raggiungimento di un dato punteggio ed i punti vengono assegnati in relazione all'età del soggetto in quanto, con il passare degli anni, si assiste ad un cambiamento di sintomi.

Quadro clinico e criteri diagnostici

Nella diagnosi differenziale con la Sdr. di Prader-Willi rientrano tutte le ipotonie neonatali e in particolare modo: le patologie neuromuscolari, la sindrome di Bardet-Biedl e l'osteodistrofia ereditaria di Albright, nelle quali l'obesità si associa a ritardo psicomotorio e ritardo mentale, e tutte le insufficienze ipotalamiche acquisite causate da traumi, tumori o complicanze chirurgiche.

Le caratteristiche maggiori della Prader-Willi sono indipendenti dall'età del soggetto. Tra queste ricordiamo:

- l'ipotonia: mancanza di movimenti fetali, provoca la presentazione podalica del feto e la necessità di ricorrere al parto cesareo. Nell'infanzia è causa di difficoltà di suzione. Interessa in particolar modo il collo mentre gli arti sono normotonici. L'ipotonia migliora in modo graduale con lo sviluppo, ma a volte può non scomparire del tutto e questo spiega la riduzione delle masse muscolari in alcuni pazienti adulti;
- ipogonadismo: si tratta per di più di un ipogonadismo ipogonadotropo per un deficit dell'asse ipotalamo-ipofisogonadico; infatti nella PWS si riscontra una netta diminuzione dei livelli di FSH e LH, degli estrogeni e del testosterone a causa di un deficit di LHRH dovuto alla mancanza o alterazione dei neuroni ipotalamici secernenti. L'ipogonadismo causa il criptorchidismo, l'ipotrofia delle masse muscolari e il mancato cambio del tono della voce. In entrambi i sessi si ha infertilità;
- bassa statura: a causa del deficit di GH, l'altezza media è di 155 cm per i maschi e di 145 cm. per le femmine. Questo è

confermato dal miglioramento del quadro dopo somministrazione di GH con cui si ottiene anche una diminuzione del BMI.

- ritardo mentale: nella PWS si osserva un moderato ritardo mentale con QI di 60-70. Circa il 40% dei soggetti è borderline e il 20% ha un ritardo mentale lieve;
- disturbi del comportamento: i pazienti hanno la tendenza a mentire e ad appropriarsi di cibo e appaiono aggressivi e possessivi. Questo comportamento sembra essere dovuto a un'alterata percezione.

CRITERI MAGGIORI (1 punto)

- Ipotonia centrale neonatale e difficoltà di suzione
- Problemi nutrizionali precoci e difficoltà di accrescimento
- Eccessivo o rapido aumento di peso dopo i 12 mesi e prima dei 6 anni; obesità centrale
- Facies tipica
- Ipogonadismo: ipoplasia dei genitali ritardato o incompleto sviluppo puberale
- Ritardo mentale
- Iperfagia
- Delezione 15q11q13 o altre anomalie citogenetiche o molecolari

CRITERI MINORI (1/2 punto)

- Ridotti movimenti fetali e/o letargia infantile e/o pianto debole
- Caratteristici problemi comportamentali
- Disturbi del sonno
- Bassa statura
- Ipopigmentazione
- Mani e/o piedi piccoli
- Margine ulnare della mano diritto
- Anomalie oculari: esotropia, miopia
- Salivazione densa e vischiosa
- Difetti di articolazione del linguaggio
- Lesioni cutanee

CARATTERISTICHE AGGIUNTIVE

(aumentano la probabilità di diagnosi, ma non contribuiscono al punteggio)

- Alta soglia del dolore
- Alta soglia del vomito
- Disturbi della temperatura corporea
- Scoliosi e/o cifosi
- Adrenarca precoce
- Osteoporosi
- Particolare abilità nei giochi di pazienza
- Assenza di alterazioni neuromuscolari

Tabella 1. Criteri diagnostici della Sindrome di Prader-Willi sec. Holm et al. Ad ogni segno o sintomo del primo gruppo viene attribuito 1 punto e per quelli del secondo gruppo 1/2 punto. La delezione e l'UPD valgono 2 punti, mentre per le caratteristiche aggiuntive non viene dato nessun punto. La diagnosi viene posta per un punteggio totale ≥ 5 nei bambini sotto i 3 anni, o ≥ 8 nei pazienti sopra i 3 anni. Si considerano criteri diversi per i 2 gruppi di età in considerazione della modificazione del quadro clinico tra la fase fetale e neonatale e quella dell'infanzia e successive. Quindi sotto i 3 anni serve un punteggio finale di 5 punti, 4 dei quali ottenuti dal gruppo delle caratteristiche maggiori; nei pazienti sopra i 3 anni si può porre la diagnosi quando si raggiunge un punteggio di 8 punti, dei quali almeno 5 devono essere ottenuti dal gruppo delle caratteristiche minori.

Storia naturale

Per quanto riguarda il peso e l'alimentazione, nel paziente con la Sdr. di Prader-Willi, si possono descrivere due fasi cliniche: la fase prenatale/neonatale e una seconda fase tra i 3 e i 5 anni. La fase prenatale è caratterizzata da un peso alla nascita inferiore alla norma. Se il peso è uguale o minore al 5° percentile per età gestazionale, viene classificato come

Sezione Regionale Veneto – Friuli Venezia Giulia – Trentino Alto Adige

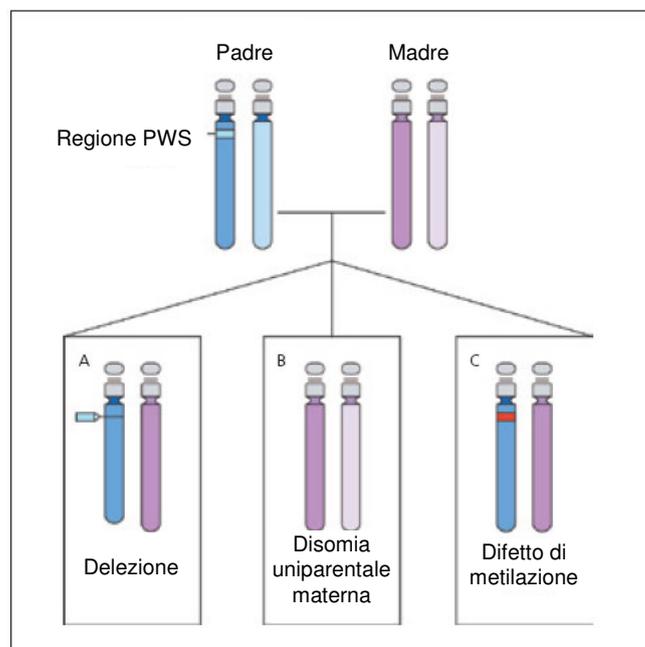
ritardo di crescita intrauterina (IUGR) ed è molto comune nei casi di UPD. Questo potrebbe essere spiegato dall'insufficienza placentare causata dalla trisomia placentare che precede l'UPD materna del cromosoma 15. Durante il periodo neonatale il quadro clinico è dominato dall'ipotonia o atonia muscolare che rende assai difficoltosa l'alimentazione a causa dell'ipovalidità del riflesso di suzione e di deglutizione con conseguente nutrizione parenterale e grave ritardo dell'accrescimento ponderale.

Verso i 3-5 anni di età si assiste alla seconda fase nella quale l'ipotonia si attenua e si verifica un aumento consistente del peso corporeo sino a giungere ad un quadro di obesità conclamata. Ruolo centrale e determinante nel rapido sviluppo dell'obesità sembra averlo l'improvviso insorgere, in questa fase, da parte del paziente, di un interesse ossessivo-compulsivo verso il cibo. L'iperfagia è probabilmente dovuta ad un difetto funzionale ipotalamico come suggerisce tra l'altro la presenza di ipogonadismo ipogonadotropo, l'ipostaturalismo da deficit di GH, i disturbi del sonno e le alterazioni della temperatura corporea. Numerosi studi hanno evidenziato come i neuroni ossitocino-secernenti del nucleo paraventricolare ipotalamico giochino un ruolo importante nel regolare l'assunzione di cibo. Questo viene suggerito da prove sperimentali nel ratto: lesioni provocate che interessano il nucleo paraventricolare produrranno ossitocina causano aumento dell'assunzione di cibo e sviluppo di obesità e la somministrazione di ossitocina o suoi agonisti inibiscono l'eccesso alimentare e la motilità gastrica. Quindi l'ossitocina, prodotta dal nucleo paraventricolare, probabilmente contribuisce a regolare l'introito alimentare e il peso corporeo agendo in maniera inibitoria sull'appetito. Un ruolo centrale nello sviluppo dei disordini alimentari nella PWS può essere attribuito, con una certa probabilità, all'alterazione nello sviluppo dell'ipotalamo. E' infatti presente una riduzione del volume del nucleo paraventricolare e del numero di neuroni produttori di ossitocina. L'iperfagia però non è l'unico fattore causale nello sviluppo dell'obesità. Anche la ridotta spesa energetica, per la notevole diminuzione dell'attività muscolare dei pazienti con PWS, è coinvolta nell'aumento del peso corporeo. E' da sottolineare come nella PWS vi sia un aumento della massa grassa e una riduzione della massa muscolare. Nel 20% dei pazienti con PWS insorge diabete mellito. L'insulino resistenza di questi pazienti è simile a quella riscontrabile in qualsiasi caso di obesità. Dal punto di vista clinico il diabete che compare in corso di PWS si comporta come il diabete tipo 2 e risponde positivamente al calo ponderale e/o agli ipoglicemizzanti orali. E' stata documentata una normale tolleranza ai carboidrati sia negli adolescenti che negli adulti, sebbene all'OGTT sia stata rilevata una prolungata iperinsulemia. Alcuni studi suggerirebbero che i pazienti più a rischio di sviluppare il diabete sono quelli con delezione.

Terapia

L'approccio al paziente con PWS necessita di interventi coordinati di diverse figure sanitarie: medico di medicina generale, endocrinologo per la valutazione dei deficit endocrini, in particolare del deficit di GH, psichiatra, oculista per la valutazione dello strabismo e miopia, pediatra, etc. Particolare attenzione va prestata al rischio di ipoventilazione ed insufficienza respiratoria ed alle complicanze infettive polmonari, frequenti cause di comorbidità e mortalità.

Infine, dopo il primo anno di vita, è necessaria una stretta supervisione dell'alimentazione ed un piano di attività fisica per prevenire le complicanze dell'obesità poiché la speranza di vita e la qualità di vita dei pazienti con PWS sono fortemente influenzati dall'eccesso di peso e dalle sue comorbidità (diabete, insufficienza respiratoria, patologia cardiovascolare).



Cause genetica della Sindrome di Prader-Willi (PWS). Questo diagramma rappresenta il cromosoma 15 di un padre non affetto (blu con regione PWS evidenziata) e di una madre non affetta (rosa). Il figlio rappresenta le tre diverse alterazioni genetiche della PWS: A. delezione della regione PWS del cromosoma 15 ereditata dal padre (presente in circa il 70% dei pazienti); B. Entrambi i cromosomi 15 sono ereditati dalla madre e la regione PWS di origine paterna è assente (presente in circa il 25% dei pazienti); C: un difetto di metilizzazione ereditato dal padre (presente in meno del 5% dei pazienti). In quest'ultimo caso i geni della regione PWS del cromosoma 15 ereditati dal padre sono inattivati analogamente a quelli della madre. Modificato da Wattendorf et al.

Bibliografia

1. Prader A, Labhart A, Willi H Ein syndrom von adipositas, kleinwuchs, kryptorchismus und oligophrenie nach myatonieartigem zustand in neugeborenenalter. Schweiz Med Wochenschr 1956;86:1260
2. Wattendorf DJ et al. Prader-Willi syndrome. Am Fam Phys 2005;72:827-30.
3. Pagano C et al. Increased serum resistin in adults with prader-willi syndrome is related to obesity and not to insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:4335-40.
4. Burman P et al. 2001 Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. Endocr Rev 22:787-799
5. Hoybye C et al. Metabolic profile and body composition in adults with Prader-Willi syndrome and severe obesity. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3590-3597
6. Holm VA et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. Pediatrics 1993;91:398-402