Marzo 2012 http://www.medicoebambino.com/?id=IPS1203_10.html

MEDICO E BAMBINO
PAGINE ELETTRONICHE

IL PUNTO SU

Guida pratica per il bambino con sindrome di Prader-Willi

GIANLUCA TORNESE, SERENA PASTORE, GIORGIO TONINI
S.S. Endocrinologia, Auxologia e Diabetologia, Clinica Pediatrica, IRCCS Pediatrico "Burlo Garofolo", Trieste
Indirizzo per corrispondenza: tornese@burlo.trieste.it - gianluca.tornese@gmail.com

Practical guidelines for children with Prader-Willi syndrome

Key words
Prader-Willi syndrome, Hypotonia, Feeding problems, Hypogonadism, Developmental delay, Obesity, Hyperphagia, Scoliosis

Summary
Although Prader-Willi syndrome is a rare disease, it provides an excellent example of how early diagnosis and meticulous management can significantly improve long-term prognosis of some genetic diseases. These guidelines, particularly addressed to family paediatricians, provide a brief and practical summary on how to diagnose and to manage the different physical and behavioural problems of patients with Prader-Willi syndrome.

Il sospetto diagnostico
La nutrizione
I problemi endocrinologici
Il controllo del comportamento alimentare
L'ipogonadismo
I problemi ortopedici
La gestione dei disturbi comportamentali
Conclusioni
Bibliografia

La Sindrome di Prader-Willi (PWS; OMIM 176270), originariamente descritta nel 1956 in 14 pazienti con un quadro clinico caratterizzato da obesità, ipogenitalismo, criptorchidismo, ipotonia e ritardo mentale[1], è una malattia genetica multisistemica dovuta alla mancata espressione della regione critica del cromosoma 15 (15q11-q13) ereditata dal padre (vedi *Box 1*)[2-5], con significative anomalie cognitive, neurologiche, endocrine e comportamentali. Si ritiene che la maggior parte dei sintomi della PWS (dai disturbi del sistema riproduttivo alla bassa statura, dall'iperfagia all'obesità, dai disturbi del sonno all'alterazione della temperatura corporea) siano dovuti a una primitiva alterazione a livello ipotalamico.
Recentemente, l'*American Academy of Pediatrics* ha pubblicato delle linee guida (LG)[6] destinate agli operatori sanitari che assistono pazienti con PWS per fornire una panoramica complessiva sulle problematiche della malattia: come per tutte le patologie croniche sarebbe necessaria anche nella PWS una collaborazione e una comunicazione chiara ed efficace fra il pediatra di famiglia (PdF) e i singoli specialisti, delineando chiaramente i rispettivi ruoli per fornire in modo regolare ed efficace le cure previste alla singola persona e il sostegno alla famiglia.

L'incidenza stimata della PWS è di 1:15.000-1:25.000 nati vivi[7,8], ma da un recente studio multicentrico risulta che in Italia ci sono ancora molti casi non diagnosticati (una prevalenza reale di 1:134.117 contro una stimata di 1:10.000-1:52.000)[9]. Pur essendo una malattia rara la PWS fornisce un eccellente esempio di come una diagnosi precoce e una gestione meticolosa possano notevolmente migliorare la prognosi a lungo termine di alcune malattie genetiche[10]. Ad esempio, senza un adeguato controllo del peso e una gestione del comportamento alimentare, l'obesità massiccia e le complicazioni associate portano a morte in genere nella quarta decade di vita; mentre con un attento controllo del peso, oltre che con le altre misure preventive, le persone con PWS possono rimanere in buona salute nella vita adulta, raggiungendo anche i 70 anni di età.
Il presente articolo nasce come adattamento delle LG americane[6], riviste e integrate in base all'esperienza italiana, con alcuni doverosi distinguo e sottolineature rispetto ad alcune indicazioni degli Autori americani che non abbiamo ritenuto condivisibili e supportate da evidenze scientifiche.

Box 1. La genetica della PWS: l'imprinting genomico

Il tipo di ereditarietà della PWS non appartiene agli schemi classici mendeliani, ma è il risultato di fenomeni genetici meno noti riguardanti il cosiddetto imprinting genomico (di cui la PWS è stato il primo esempio negli umani)[2]. Sebbene non rientri nella quotidianità della pratica clinica, soprattutto nel setting ambulatoriale, è importante conoscerne le basi, anche per poter fornire informazioni precise riguardo all'ereditarietà della malattia.
L'imprinting genomico è un fenomeno che si verifica fisiologicamente e comporta una ereditarietà differente di alcune regioni del genoma a seconda del genitore da cui provengono. Durante la formazione dei gameti, l'imprinting silenzia uno dei due geni (che viene compattato con metilazione, in modo da non dare accesso alle proteine trascrizionali), e quello che viene attivamente trascritto è solo uno, che proviene a caso o dalla madre o dal padre.

Nella regione del cromosoma 15 q11-q13 i geni materni vengono normalmente imprintati (ossia disattivati, grazie all'ipermetilazione della regione promotore), e pertanto i prodotti genici vengono generati solo a partire dal cromosoma ereditato dal padre. Se però anche la parte paterna viene a mancare, questo provoca l'assenza di tali prodotti e quindi la malattia:

1. nella maggior parte dei casi (circa il 70%) questa mancanza è dovuta ad una microdelezione (3-4 megabasi) ex-novo nella regione specifica del cromosoma 15 di origine paterna (nella regione critica si ha il cromosoma materno imprintato e quello paterno deleto);
2. nel 25-30% dei casi, invece, di tratta di una disomia uniparentale (UPD) materna ovvero il soggetto affetto ha ereditato 2 coppie del cromosoma 15 dalla madre ed è carente del cromosoma paterno (nella regione critica si hanno due cromosomi materni, entrambi imprintati);
3. in circa l'1% si tratta di errori di imprinting, cioè di un difetto nel processo di riattivazione del gene imprintato, pertanto il padre passa al figlio una copia del cromosoma 15 che ha ereditato da sua madre (nella regione critica si ha il cromosoma materno imprintato e quello paterno anch'esso imprintato, originario della nonna paterna e non riattivato per errore);
4. sono segnalati rari casi di traslocazioni bilanciate che spostano i geni della regione critica lontano dal "centro di imprinting", ossia la sequenza di DNA che solitamente provoca la riattivazione del gene imprintato nei maschi quando trasmettono la copia materna inattivata (anche in questo caso nella regione critica si ha il cromosoma materno imprintato e quello paterno anch'esso imprintato, originario della nonna paterna, non riattivato perché la traslocazione bilanciata ha coinvolto il "centro di imprinting").

Come accennato, conoscere il meccanismo di trasmissione è importante per un corretto counselling genetico:

- nella maggior parte dei casi (> 90%), quando c'è una microdelezione paterna o la UPD materna, non esiste un aumentato rischio di ricorrenza (< 1%) per altri figli
- riguardo agli altri casi più rari, l'incapacità di riattivare il gene imprintato di origine materna (errore di imprinting) può essere un tratto ereditario con un rischio di ricorrenza fino al 50%, così come se il padre porta sul cromosoma 15 la stessa traslocazione bilanciata che ha ereditato dalla madre i figli hanno un aumentato rischio di ricorrenza (fino al 10%).

È consigliabile richiedere anche un cariotipo standard sul probando insieme alle analisi molecolari, in modo da investigare possibili alternative spiegazioni per il quadro clinico (se le analisi per PWS risultano essere negative)[4].

IL SOSPETTO DIAGNOSTICO

Nel 1993 sono stati sviluppati e validati dei criteri clinici per la diagnosi (di Holm e Cassidy) divisi fra criteri maggiori e minori e con un punteggio minimo da raggiungere, diverso fra bambini ≤ 3 anni o > 3 anni (*Tabella I* e *Figura 1*)[5,11]. Oggi sono disponibili test molecolari affidabili e facilmente accessibili, per cui questi criteri clinici (sviluppati prima del loro avvento) dovrebbero essere considerati piuttosto come LG per definire in quali casi eseguire la genetica, indispensabile per confermare la diagnosi[6,12-14] (*Figura 2*). Nel 2001 è stata proposta una revisione semplificata dei criteri, suddivisi per classi di età, per procedere al test genetico nel sospetto di PWS[15] (*Tabella II*).
In generale, la PWS deve essere considerata sempre nei neonati con ipotonia significativa (*Figura 3*) (già durante la gravidanza viene riportata una riduzione dei movimenti fetali), in particolare in un contesto di scarsa alimentazione, riduzione del risveglio spontaneo per le poppate e ipogonadismo (criptorchidismo, pene piccolo, o clitoride piccolo). Uno studio italiano ha concluso che, alla nascita, il 100% ha ipotonia severa, il 95% scarsa suzione, il 93% criptorchidismo (mono o bilaterale), l'75% ridotti movimenti fetali, il 71% nasce da taglio cesareo (rispetto al 29% della popolazione generale) e il 57% presenta almeno tre anomalie facciali[16].
Nei bambini più grandi, la diagnosi deve essere presa in considerazione quando è compromesso il senso di sazietà con conseguente rapido incremento ponderale o in caso di scarsa crescita lineare in presenza di eccessivo apporto calorico. Ipogonadismo, ipotonia, ritardo dello sviluppo, difetti nell'articolazione del linguaggio e un caratteristico aspetto fisico dovrebbero aumentare il sospetto clinico. Una significativa ipotonia neonatale è presente praticamente in tutti i bambini in cui viene poi confermata la diagnosi di PWS[17,18], pertanto, questo dato dovrebbe essere attivamente ricercato nell'anamnesi anche nella valutazione dei bambini più grandi.
Nel *Box 2* riportiamo alcuni casi clinici per aiutare a identificare nella pratica clinica come riconoscere un bambino con PWS.

Tabella I. Criteri clinici-anamnestici di Holm e Cassidy, attualmente suggeriti per procedere al test genetico nel sospetto di PWS (da voce bibliografica 11, modificata)

Criteri maggiori (valgono 1 punto ciascuno)*
1. Ipotonia centrale neonatale e infantile con scarsa suzione, che migliora gradualmente con l'età 2. Problemi di alimentazione nell'infanzia, con necessità di tecniche di alimentazione speciali e scarsa crescita ponderale 3. Aumento di peso rapido o eccessivo in base al rapporto peso/altezza dopo i 12 mesi ma prima dei 6 anni di età; obesità centrale in assenza di interventi 4. Tratti somatici caratteristici con dolicocefalia in infanzia, faccia o diametro bitemporale stretto, occhi a mandorla, bocca piccola con labbro superiore sottile, angoli della bocca rivolti verso il basso (ne sono richiesti 3 o più) 5. Ipogonadismo, con uno dei seguenti criteri, secondo l'età: - ipoplasia genitale (maschio: ipoplasia scrotale, criptorchidismo, pene piccolo e/o testicoli piccoli per l'età (<5° percentile); femmina: assenza o ipoplasia severa delle piccole labbra e/o del clitoride) - maturazione gonadica ritardata o incompleta con segni puberali ritardati in assenza di interventi dopo i 16 anni di età (maschio: gonadi piccole, ridotta peluria, mancato cambiamento del timbro vocale; femmina: amenorrea/oligomenorrea dopo i 16 anni) 6. Ritardo globale dello sviluppo psicomotorio in un bambino sotto i 6 anni di vita; ritardo mentale da lieve a moderato o problemi di apprendimento nei bambini più grandi 7. Problemi comportamentali connessi con l'alimentazione (iperfagia, ricerca ossessiva di cibo)
Criteri minori (valgono 0,5 punti ciascuno)
1. Riduzione dei movimenti fetali, letargia, pianto debole nell'infanzia, che migliorano con l'età 2. Caratteristiche comportamentali: accessi di collera; scoppi violenti e comportamento ossessivo/compulsivo; tendenza ad essere polemici, oppositivi, rigidi, manipolativi, possessivi e testardi; perseveranza, furti e menzogne (ne sono richiesti 5 o più) 3. Disturbi del sonno o apnee del sonno 4. Bassa statura per il bersaglio genetico all'età di 15 anni (in assenza di terapia con rhGH) 5. Ipopigmentazione (pelle e capelli chiari rispetto alla famiglia) 6. Acromicria: mani (< 25° percentile) e/o piedi (< 10° percentile) piccoli per l'altezza 7. Mani affusolate con margine ulnare rettilineo 8. Anomalie oculari (esotropia, miopia) 9. Saliva densa e vischiosa con croste agli angoli della bocca 10. Difetti nell'articolazione delle parole 11. Lesioni cutanee da grattamento (skin picking)
Criteri aggiuntivi (non danno punteggio ma rendono la diagnosi più probabile)
1. Elevata soglia del dolore 2. Diminuito senso del vomito 3. Alterazioni della termoregolazione nell'infanzia o alterata sensibilità termica i bambini più grandi e adulti 4. Scoliosi e/o cifosi 5. Adrenarca precoce 6. Osteoporosi 7. Abilità nei giochi di pazienza (puzzle) 8. Normali indagini neuromuscolari

*Nei criteri originari le indagini genetiche di biologia molecolare (test di metilazione, FISH ecc.) erano uno dei criteri maggiori; ora sono stati rimossi perché sono diventate essenziali per confermare la diagnosi clinica precedentemente sospettata utilizzando i suddetti criteri.
Bambini fino a 3 anni di età: sono necessari almeno 5 punti per la diagnosi clinica di PWS (di cui almeno 4 dai criteri maggiori)
Dai 3 anni all'età adulta: sono necessari almeno 8 punti per la diagnosi clinica di PWS (di cui 5 dai criteri maggiori)

Tabella II. Criteri suggeriti per procedere al test genetico nel sospetto di PWS (da voce bibliografica 15)

Età alla valutazione	Caratteristiche sufficienti per un test genetico sollecito
Nascita-2 anni	1. Ipotonia con difficoltà di suzione
2-6 anni	1. Ipotonia con storia di difficoltà di suzione 2. Ritardo di sviluppo globale
6-12 anni	1. Storia di ipotonia con difficoltà di suzione (l'ipotonia spesso persiste) 2. Ritardo di sviluppo globale 3. Alimentazione eccessiva (iperfagia, ossessione per il cibo) con obesità centrale se non controllata
>13 anni	1. Problemi cognitivi, di solito con ritardo mentale moderato 2. Alimentazione eccessiva (iperfagia, ossessione per il cibo) con obesità centrale se non controllata 3. Ipogonadismo ipogonadotropo e/o tipici problemi di comportamento (inclusi capricci e caratteristiche ossessive - compulsive)

Figura 1. Facies tipica della PWS (da voce bibliografica 5). I soggetti con PWS hanno tipiche caratteristiche fisiche che li contraddistinguono fin dalla nascita facendoli somigliare tra di loro. I dimorfismi del viso riguardano innanzitutto la conformazione del cranio (diametro bifrontale stretto), l'inclinazione degli occhi (a mandorla con le palpebre rivolte verso l'alto), il naso piccolo, la bocca con il labbro superiore sottile e gli angoli ripiegati verso il basso, solitamente tenuta leggermente aperta. Gli archi del palato sono eccessivamente alti, l'arco dentale basso e i denti frontali accavallati. Le orecchie si presentano mal sagomate con l'attaccatura bassa, il colore dei capelli e della pelle è più chiara rispetto a quella dei familiari. Tutti questi sono elementi della loro "facies tipica" che compaiono maggiormente e più evidenti in soggetti PWS derivanti da delezione. Gli specifici tratti facciali e l'ipotonia muscolare causano in questi soggetti frequenti disfunzioni nei muscoli oro-facciali.

Box 2. Casi clinici

Caso 1
Luca è nato a 34+1 settimane di età gestazionale da taglio cesareo d'urgenza per bradicardia fetale. Da segnalare riscontro ecografico prenatale di polidramnios; l'amniocentesi ha mostrato un cariotipo normale 46 XY. Alla nascita ipotonia marcata e distress respiratorio; indice di Apgar 4-6 rispettivamente al primo e quinto minuto. Peso adeguato per l'età gestazionale (25-50° percentile).
Il piccolo viene dunque trasferito in Terapia Intensiva Neonatale con supporto ventilatorio a pressione positiva. Obiettivamente ipotonia ed iporeattività marcata, dismorfismi facciali quali dolicocefalia, orecchie a basso impianto, micrognazia, criptorchidismo con ipoplasia scrotale. In seconda battuta, ad un esame più attento, viene evidenziato anche un margine ulnare piatto bilaterale.
Per incapacità nella suzione e scarsa crescita si avvia un'alimentazione enterale mediante sondino naso-gastrico. Viene effettuata un'ecografia encefalica che mostra una lieve asimmetria dei ventricoli cerebrali priva di significato clinico. A questo punto, valorizzando l'ipotonia generalizzata, i tratti dismorfici, l'ipoplasia genitale e la difficoltà nell'alimentazione, viene posto il sospetto di PWS per cui si esegue il test di metilazione che dà esito positivo. La FISH permette infine di identificare una delezione della regione 15q11-q13 che conferma definitivamente il sospetto diagnostico.

Caso 2
Matilde è nata 40+2 settimane di età gestazionale da taglio cesareo per presentazione podalica dopo gravidanza normodecorsa. Alla nascita ipotonia marcata e respiro irregolare. Indice di Apgar 6-8-9 rispettivamente al primo, quinto e decimo minuto. Peso basso per l'età gestazionale (3-10° percentile). In seconda giornata di vita viene riscontrata ipotonia generalizzata e riflesso di suzione assente. Gli esami di laboratorio escludono un'infezione acuta (emocromo nella norma, PCR e procalcitonina negative), un'ipoglicemia, e un'alterazione elettrolitica. All'esame obiettivo vengono evidenziati: micrognazia, occhi a mandorla, diametro bifrontale stretto, ipotrofia clitoridea con grandi labbra piatte.
La piccola non riesce a succhiare né il seno né il biberon per cui viene avviata una nutrizione enterale mediante sondino naso-gastrico. Vengono effettuate sia un'ecografia che una RMN dell'encefalo che risultano nella norma. Valorizzando l'ipotonia marcata, i dismorfismi facciali, l'ipoplasia genitale e la difficoltà di suzione viene eseguito il test di metilazione che risulta positivo.
Anche in questo caso la FISH permette di individuare una delezione della regione 15q11-q13 che fa porre diagnosi di PWS.

Caso 3
M. è nato a 33 settimane di età gestazionale da taglio cesareo elettivo per pregresso taglio cesareo.
Da segnalare nel corso della gravidanza ritardo di crescita intrauterina (IUGR), scarsi movimenti fetali e polidramnios. Alla nascita ipotonia ed iporeattività marcata, qualche atto respiratorio irregolare per cui viene ventilato con ossigeno in maschera per 5-7 minuti con ripresa del respiro spontaneo e del colorito ma persistente ipotonia. Indice di Apgar 5-7-8 rispettivamente al primo, quinto e decimo minuto. Peso basso per l'età gestazionale (< 3° percentile).
Viene dunque trasferito con supporto ventilatorio (N-CPAP) in TIN dove il piccolo è ancora marcatamente ipotonico ed iporeattivo.
All'esame obiettivo: facies triangolare, impianto basso delle orecchie, blefarofimosi, criptorchidismo, artrogriposi e piede torto bilaterale.

Viene effettuata un'ecografia dell'encefalo che evidenzia un'emorragia intraventricolare bilaterale di 3° grado, e una RMN cerebrale che mostra un idrocefalo tri-ventricolare post-emorragico. L'emorragia intracranica giustifica dunque l'ipotonia centrale. Viene posizionato un drenaggio intraventricolare con reservoir sottocutaneo (a livello parietale sinistro) e vengono praticate periodiche punture evacuative.
Nei giorni successivi tuttavia M. è ancora ipotonico, presenta scarsi movimenti spontanei, e la dinamica respiratoria è scarsa per cui viene mantenuto il supporto ventilatorio fino al cinquantesimo giorno di vita. Nel contempo la suzione non è valida, per cui viene alimentato con sondino naso-gastrico.
A questo punto l'emorragia intraventricolare non può più giustificare un'ipotonia così persistente.
Viene effettuata la FISH che risulta negativa, dunque un'elettromiografia che non mostra alterazioni significative, ed una biopsia muscolare, completamente nella norma.
Nei mesi successivi il quadro clinico si fa più chiaro: dismorfismi facciali evidenti, criptorchidismo persistente (alla nascita poteva essere giustificato dalla prematurità), ipotonia generalizzata, difficoltà nell'alimentazione. Valorizziamo anche il dato ostetrico della paucità di movimenti fetali intrauterini ed eseguiamo il test di metilazione nel forte sospetto di PWS. Il test risulta positivo.
Sia la disomia uniparentale materna che una mutazione del locus dell'imprinting, responsabili complessivamente del 25% dei casi di PWS, non sono evidenziati con la metodica FISH.
Per tale motivo, nel sospetto di PWS, bisogna effettuare in prima istanza il test di metilazione (vedi *Box 1* e *Figura 2*).

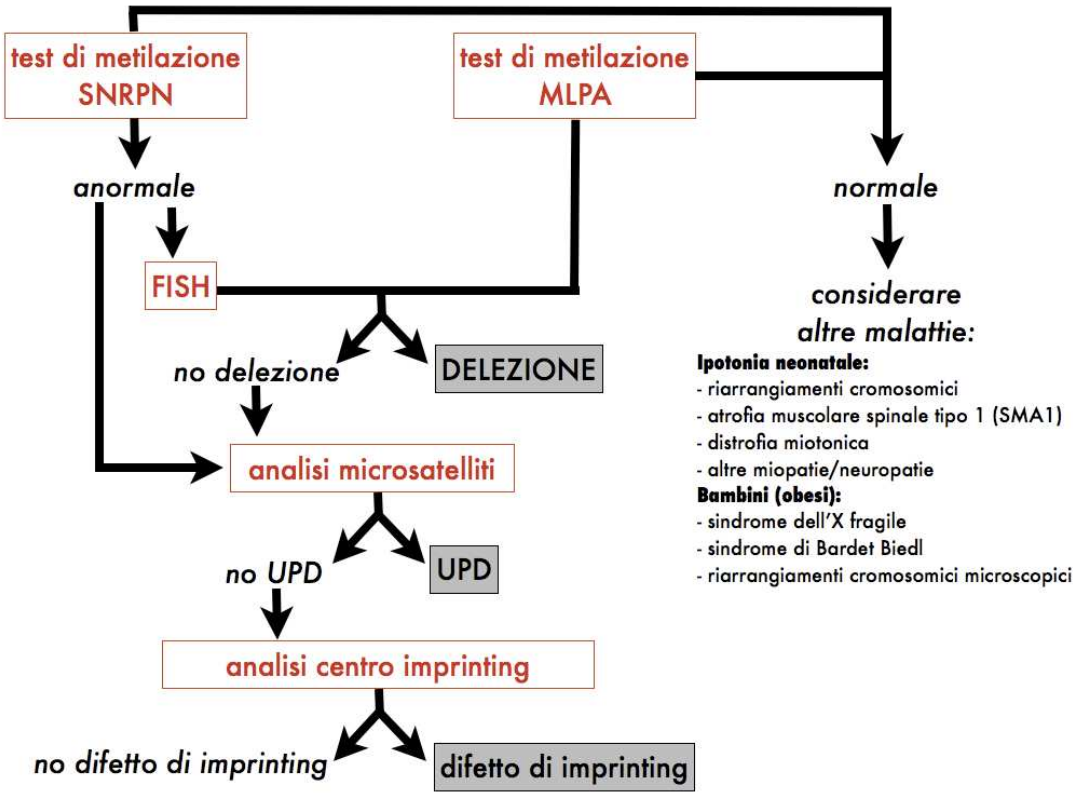

Figura 2. Flowchart della strategia per l'utilizzo dei test molecolari raccomandati per la PWS (da voce bibliografica 4, modificata) (vedi anche *Box 1*). Di fronte al sospetto clinico di PWS, la prima indagine di laboratorio da effettuare è il test di metilazione, che è capace di rilevare differenze nello stato di metilazione della regione critica 15q11-q13 e risulta positivo nel 98% dei pazienti[13].
Esistono due tipi di test: **(1)** l'individuazione dello stato di metilazione esclusivamente a livello del locus SNRPN mediante l'uso di PCR metilazione specifica (MS-PCR) o Southern blot. Questo approccio conferma la diagnosi, ma non fornisce ulteriori informazioni sul meccanismo della malattia che richiede altri tipi di test (FISH e/o analisi dei microsatelliti). **(2)** un nuovo metodo, mediante l'uso di amplificazione legatura-dipendente multipla della sonda metilazione sensibile (MS-MLPA, methylation sensitive multiplex ligation-dependent probe amplification), che permette di valutare simultaneamente in un unico esame lo stato di metilazione e il dosaggio genomico in numerosi locus della regione 15q11-q13. Questo approccio conferma la diagnosi e inoltre identifica la presenza di una delezione causale, indicandone la grandezza approssimativa. Tuttavia, in assenza di una delezione, bisogna procedere con ulteriori analisi per distinguere una UPD o un difetto di imprinting.
L'analisi con metodica FISH (fluorescence in situ hybridization) consiste nell'utilizzo di una sonda specifica che è in grado di evidenziare un'eventuale delezione sul braccio lungo del cromosoma 15.
L'analisi dei microsatelliti mediante PCR (polymerase chain reaction) per la ricerca della disomia uniparentale è un'indagine molecolare che permette di confrontare marcatori polimorfici contenuti nella regione 15q11-q13 del paziente con quelli presenti nei genitori: in questo modo è possibile stabilire l'origine parentale dei cromosomi del paziente e di conseguenza valutare l'eventuale doppio contributo materno (disomia uniparentale); questo test risulta positivo nel 25% dei casi e richiede un campione di sangue sia del paziente che dei genitori.
Lo studio del centro dell'imprinting viene effettuato solo da alcuni laboratori nei casi con test di metilazione positivo ma restanti analisi negative.

LA NUTRIZIONE

Il mantenimento di una nutrizione adeguata e appropriata è fondamentale per la cura dei pazienti con PWS ad ogni età[6].

- Neonati: possono richiedere un supporto nutrizionale per diversi mesi. Il fabbisogno calorico può essere ridotto nei neonati e nei lattanti, i quali solitamente non allattano spontaneamente. Pertanto l'alimentazione deve essere

regolata in modo da garantire una crescita adeguata, con controlli di peso frequenti. Spesso può essere utile un aumento della densità delle poppate.

- Bambini: quando inizia l'iperfagia la dieta invece deve essere piuttosto ipocalorica (circa il 60% delle calorie rispetto a un bambino sano di età e peso uguale, vedi *Tabella III*)[19]; l'obiettivo di una dieta equilibrata può essere raggiunto in modo migliore con il sostegno di un dietista che conosca e abbia dimestichezza con la PWS.

Figura 3. Ipotonia neonatale nei pazienti con PWS. Notare la posizione della testa che resta indietro rispetto al corpo quando il bambino viene sollevato per le braccia (da voce bibliografica 5)

Tabella III. Linee guida sugli apporti calorici indicati per il mantenimento e la perdita di peso in soggetti con PWS (da voce bibliografica 19, modificata)

Età (anni)	Statura media (cm)	Per stabilità peso (kcal)	Per calo ponderale (kcal)
3	90	720-990	630
6	110	880-1210	770
9	123	984-1353	861
15	150	1200-1650	1050
adulto	160	1280-1760	1120

Sondini per l'alimentazione

I neonati con PWS si alimentano poco perché succhiano debolmente, si affaticano facilmente e hanno un basso tono muscolare, pertanto quasi tutti necessitano di un'assistenza nell'alimentazione nei primi 4-6 mesi.

Si possono provare i sistemi con valvole a senso unico e assistenza manuale della suzione, originariamente progettati per i bambini con palatoschisi (ad esempio poppatoio Haberman o Pigeon), per ridurre la dipendenza dai sondini[6].

Quando necessari, i sondini naso-gastrici sono generalmente ben tollerati e raramente vengono utilizzati per più di 3-6 mesi[6,20]. È necessaria una particolare attenzione nei bambini con provato reflusso gastroesofageo, in quanto l'assenza del riflesso del vomito può portare complicazioni importanti[21].

L'utilizzo di un sondino tramite gastrostomia (generalmente con il posizionamento di un dispositivo a bottone) può essere evitato nella maggior parte dei casi: innanzitutto la scarsa alimentazione è un problema transitorio nella PWS, e inoltre l'aumento della massa grassa addominale con la riduzione di quella muscolare assicura una cicatrice esteticamente deturpante (le famiglie a volte la chiamano "secondo ombelico"). Se però, dopo aver considerato i rischi e i benefici di entrambi gli approcci viene deciso di utilizzare una gastrostomia, il dispositivo dovrebbe essere comunque rimosso non appena possibile[6].

I PROBLEMI ENDOCRINOLOGICI E LA TERAPIA CON ORMONE DELLA CRESCITA

Una disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisario è caratteristica della PWS e si può manifestare come una disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisario (comprendente quasi sempre l'ormone della crescita, GH, talvolta la funzione tiroidea e la regolazione della corteccia surrenalica), dell'appetito, della termoregolazione e del controllo respiratorio.

Insufficienza surrenalica centrale
Se non riconosciuta può essere causa di morte[22,23], pertanto viene consigliato il dosaggio su siero al primo mattino dell'ACTH e cortisolo quando il bambino sta bene e ripetendolo in corso di ogni malattia severa[6,24]. È da tenere in considerazione la profilassi con idrocortisone durante malattie gravi nei bambini con PWS[22]. È utile discutere con un endocrinologo pediatrico per valutare se effettuare un test da stimolo con ACTH per lo studio della funzione surrenalica.

Ipotiroidismo
è riportato nei bambini con PWS, sia di origine centrale che periferica, pertanto è richiesto uno screening con TSH, fT3 ed fT4 sia prima che durante il trattamento con ormone della crescita[25].

Deficit di GH
Non tutti i bambini con PWS hanno valori patologici ai test standard per il riscontro di deficit di GH, ed è per questo che secondo la nota 39 dell'AIFA (vedi *Box 4*) non si ha bisogno del riscontro di un deficit per l'inizio della terapia con ormone della crescita ricombinante (rhGH). Si suggerisce comunque di effettuare, ove possibile, i 2 test standard prima di iniziare il trattamento[25]. Nel primo anno di vita può essere difficile identificare una ridotta velocità di crescita, ma spesso c'è una risposta significativa al trattamento con rhGH. Ci sono sempre più evidenze scientifiche (RCT) che indicano che la terapia con rhGH nei bambini migliora la crescita lineare, la massa magra, il rapporto massa magra/grassa[25-27] e il drive respiratorio[29,30]; è stato inoltre indicato un effetto benefico sulla densità ossea[28,31] e probabilmente una stabilizzazione del disturbo del comportamento[32].
Nonostante l'inizio della terapia con rhGH e la sua gestione debbano essere condotti da parte di un endocrinologo pediatrico, accenniamo comunque ad alcuni punti critici di questa terapia.

- Età di inizio: anche se il trattamento con rhGH è stato approvato dalla FDA statunitense per i bambini con PWS di età > 2 anni con deficit di crescita documentato, in Italia la nota AIFA 39 (vedi *Box 3*) non pone limiti di età e i dati della letteratura suggeriscono che il trattamento può iniziare fin dai primi mesi di vita con un outcome migliore se iniziato più precocemente[33,34]. È importante che i genitori siano accuratamente informati sui potenziali benefici ed effetti indesiderati[35].
- Rischio ostruttivo: poiché l'ipopnea (sia ostruttiva che centrale) è comune nella PWS[36] e durante la terapia con rhGH si possono verificare ipertrofia adenotonsillare e apnee ostruttive, le attuali raccomandazioni e la stessa nota 39 AIFA includono la verifica di una normale funzionalità respiratoria prima dell'inizio della terapia e l'esclusione di una sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno tramite polisonnografia, indipendentemente dall'età all'inizio. In seguito, se i controlli clinici sono nella norma, si ripete l'esame strumentale dopo 4-6 mesi. In caso di evidenza di apnee ostruttive nel sonno, è invece necessario inviare il paziente ad un otorinolaringoiatra per la valutazione delle vie aeree, aumentare gli sforzi per ridurre il peso, considerare di ritardare l'inizio o sospendere il trattamento con rhGH finché non si rileva un miglioramento della polisonnografia[37].

Pertanto, le **valutazioni pre-trattamento** per documentare le sequele dell'insufficienza di GH, per escludere altre cause di scarsa crescita nei bambini con PWS, e per definire i parametri di riferimento sulle potenziali complicanze della terapia includono:

- polisonnografia;
- misurazione di IGF-1, fT4 e TSH, emocromo e un profilo metabolico di base (incluso il calcio), in particolare glicemia e insulinemia (eventualmente la curva da carico orale di glucosio – soprattutto in pazienti già obesi e/o con familiarità per diabete);
- RX polso e mano sinistra per età ossea (dopo l'anno di età);
- RX rachide (anche nei bambini piccoli per valutazione di eventuale scoliosi).

Il **follow-up** consigliato consiste in:

- ripetizione della polisonnografia 4-6 mesi dopo l'inizio della terapia (considerare la ripetizione dopo 1 anno e in qualsiasi momento in cui vi siano sintomi nuovi o un peggioramento degli stessi);
- parametri auxologici ad ogni visita, inclusa la circonferenza cranica (l'aumento di quest'ultima può avere effetti benefici persistenti sullo sviluppo mentale e psicosociale, ma ci sono segnalazioni per cui la terapia con rhGH avviata quando le fontanelle sono ancora aperte potrebbe provocare una crescita abnorme della testa)[38,39];
- bending test per la valutazione della scoliosi;
- monitoraggio delle IGF-1, almeno due volte all'anno, dosando il GH per mantenere l'IGF-1 nel range fisiologico;
- Densitometria ossea (DEXA) dopo i 2-3 anni di età.

Box 3. La Nota 39 AIFA e la PWS
Fra le condizioni indicate dalla nota 39 AIFA (Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie generale, n. 270, 18 novembre 2010) per la prescrizione dell'rhGH a carico del Sistema Sanitario Nazionale sono inclusi, alla voce "Altre condizioni", i "soggetti prepuberi affetti dalla PWS, geneticamente dimostrata, limitatamente ai casi con diagnosi di deficienza dell'ormone della crescita, con Indice di Massa Corporea o Body Mass Index (BMI) < 95°, normale funzionalità respiratoria, non affetti da sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno". La PWS è fra le condizioni per le quali "al raggiungimento della statura definitiva non è più indicata la terapia con GH". Tuttavia, non esiste nessuna evidenza che l'insufficienza endogena di GH migliori con l'avanzare dell'età, pertanto, è ragionevole considerare di continuare la terapia anche in età adulta.

IL CONTROLLO DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE

Dopo la comparsa dell'iperfagia i bambini con PWS possono sviluppare una vasta gamma di comportamenti legati all'alimentazione, tra cui la ricerca attiva di cibo, l'assunzione di sostanze non alimentari (ad esempio, cibo per animali, cibo avariato, oggetti che assomigliano a cibo, ricerca di lattine nella spazzatura ecc), il furto di soldi per comprare cibo, e anche la fuga da casa per cercare alimenti in una zona più ampia. Il controllo di questo comportamenti è complesso, ma si fonda su strategie per limitare l'accesso ai viveri, per ridurre l'esposizione a elementi che fanno pensare al cibo e per infondere fiducia che il pasto successivo sarà servito in orario secondo un programma routinario scrupoloso. I genitori e le persone che si occupano di questi bambini devono essere educati affinché si rendano conto che dare del cibo di nascosto ad un bambino con PWS non è un modo di dimostrare affetto e, di fatto, mina il regime nutrizionale del bambino. Nel *Box 4* alcuni suggerimenti pratici per l'alimentazione dei soggetti PWS[40].
I soggetti diagnosticati nel primo anno di vita, grazie ad abitudini radicate fin dall'infanzia, riescono spesso a non sperimentare l'eccessivo incremento di peso che costituiva la regola fino a pochi anni fa (tanto da essere considerato l'elemento diagnostico principale) e apparentemente riescono a seguire le norme dietetiche prescritte con minore difficoltà. Le strategie nutrizionali dopo la prima infanzia sono concentare sull'evitamento del soprappeso. Pochi studi[41,42] hanno valutato il fabbisogno calorico dei bambini con PWS. Il mantenimento del peso è riportato con un apporto calorico di 8-11 kcal/cm/die (i bambini non-PWS richiedono 11-14 kcal/cm/die; cm = altezza in cm); la perdita di peso è stata documentata con apporti di 7 kcal/cm/die. In Tabella III sono riportate delle indicazioni a riguardo, tenendo in considerazione che queste linee guida sono basate su criteri logici e non esistono dati prospettici sull'efficacia, e che potrebbero essere eccessive per bambini particolarmente inattivi o insufficienti per chi fa terapia con rhGH[19].
Il trattamento con rhGH sembra fornire qualche ulteriore nota ottimistica: la riduzione del rapporto massa grassa/massa magra, il miglioramento del tono muscolare e della capacità di deambulazione, contribuiscono a un maggior dispendio energetico e a un minor incremento ponderale[31,43]. Comunque è essenziale esercitare un rigido controllo esterno sull'assunzione di cibo, poiché non è disponibile alcun rimedio che ripristini il normale controllo interno ipotalamico.

Box 4. Suggerimenti per l'alimentazione dei soggetti PWS (da voce bibliografica 40, modificata)

1. Stabilire fin dall'infanzia una regolarità d'orario e numero dei pasti; l'eventuale assunzione extra di cibo viene sottratta al pasto immediatamente successivo
2. Non utilizzare il cibo come premio per nessun membro della famiglia, bensì giochi, libri, attività comuni, manifestazioni d'affetto, dischi, vestiario, etc.
3. Lasciare ampio spazio tutti i giorni a verdura (soprattutto insalata) e a cibi a ridotto contenuto calorico, per far sì che il volume del cibo ingerito non sia troppo scarso. Prepararsi una tabella in cui per ogni cibo siano previsti sostituiti simili ma a minor contenuto calorico.
4. In casa: Si possono utilizzare piatti e bicchieri di dimensioni minori; servire porzioni già ridotte, non lasciare in tavola piatti da portata, né avanzi in alcun piatto
5. Preparare i piatti in un locale diverso da quello in cui si trova il soggetto PWS; servire il cibo già tagliato in piccoli bocconi, in modo da evitare che venga ingerito troppo rapidamente; servire la seconda portata solo quando tutti i commensali hanno finito la prima. Riporre gli scarti in contenitori ermetici, non accessibili
6. Chiudere il frigorifero e i ripostigli contenenti cibo in modo sicuro (catenaccio con lucchetto, chiave, combinazione); verificare comunque periodicamente il contenuto (tenendo una registrazione entrate/uscite)
7. A scuola: Assicurare la supervisione attenta di un adulto affinché venga consumata solo la merenda prevista. Non consentire l'accesso a distributori automatici di cibo e/o bevande, né ai locali circostanti l'eventuale mensa scolastica. Il pranzo a scuola richiede l'affiancamento di un adulto supervisore per tutto il periodo di permanenza in presenza di cibo
8. In caso di partecipazione a feste con estranei prevedere un accordo preciso precedente sui cibi e bevande (eventualmente portate da casa) e la sorveglianza sul rispetto dell'accordo, evitando qualsiasi contrattazione in loco
9. Allorché l'indipendenza raggiunta renda possibile passeggiare fuori casa in autonomia, richiedere la collaborazione di tutti i negozianti (compresi gli ambulanti), perché non soddisfino nessuna richiesta di cibo
10. Il controllo del cibo deve essere più serrato negli ambienti nuovi e durante i periodi di stress o di importanti cambiamenti; può rientrare nei livelli consueti allorché i luoghi e le attività tornino ad essere quelli abitudinari

L'IPOGONADISMO

L'ipogonadismo è di origine ipotalamica, e quindi generalmente ipogonadotropo, con bassi livelli di testosterone e di estrogeni e di FSH e di LH in entrambi i sessi. Sia i maschi che le femmine sono colpiti, anche se le manifestazioni esterne primarie nelle femmine (ipoplasia del clitoride e delle piccole labbra) possono non essere evidenti ad una valutazione superficiale, rispetto al criptorchidismo nei maschi (spesso associato a scroto ipoplasico, con pelle sottile, ipopigmentata e scarsamente rugosa).
Per quanto riguarda i maschi, le LG americane[6] suggeriscono un tentativo terapeutico con gonadotropina corionica umana (hCG) prima di ricorrere all'intervento di orchidopessi, per evitare l'anestesia generale in bambini con basso tono muscolare e con potenziale compromissione respiratoria sottostante. Tuttavia riteniamo che l'orchidopessi resti sempre l'unico intervento da eseguire in caso di criptorchidismo, sia perché la terapia con hCG è quasi sempre inutile[44], sia perché la morbilità da anestesia nella PWS può essere drasticamente ridotta da una serie di esami preoperatori (polisonnografia, ecocardio), dalla giusta età di esecuzione (entro l'anno di vita, quando il bambino ancora non è obeso) e dalla scelta della tecnica operatoria più opportuna (anestesia epidurale caudale)[45].
La maggior parte degli individui avrà una pubertà assente, ritardata e/o incompleta. Per quanto riguarda i maschi, la maturazione puberale raramente procede oltre uno stadio G2 o G3, e i testicoli non superano il volume di 6-7 ml. Solo raramente i maschi hanno cambiamento di voce, conformazione fisica di tipo maschile e peluria sessuale e facciale. Non sono mai stati riportati maschi con PWS fertili. Riguardo le femmine, un'amenorrea primaria è segnalata nel 56% dei casi. Quando presente, il menarca è piuttosto tardivo, con cicli mestruali irregolari (fino a 1-2 volte all'anno) e spesso con caratteristiche di spotting ematico vaginale. Inoltre in 1/3 delle ragazze con menarca spontaneo, è segnalata

amenorrea secondaria. Anche le femmine con PWS sono sterili, sebbene ci siano state almeno 2 segnalazioni di donne con PWS che hanno avuto una figlia ciascuna (una sana, l'altra con sindorme di Angelman)[46,47].
Nel 14% dei casi è segnalato un pubarca prematuro isolato (probabilmente dovuto a una maturazione precoce della zona reticolare del surrene secondaria all'obesità per iperesposizione a insulina o IGF-I) (48,49); nel 3,6% si segnala un'inaspettata pubertà precoce, la cui patogenesi è ignota[44].
Attualmente non esiste una consensus sul trattamento di queste condizioni, la cui gestione comunque attiene allo specialista endocrinologo pediatrico.

I PROBLEMI ORTOPEDICI

La scoliosi è una caratteristica frequente nei pazienti con PWS, con un'alta prevalenza (30-70% dei casi)[50,51] che si può in parte spiegare con l'ipotonia e l'obesità. A differenza della scoliosi idiopatica, sono affetti bambini piccoli (15% sotto i 5 anni)[51], senza differenze fra i sessi. La scoliosi è frequentemente associata a cifosi, soprattutto nei bambini obesi, ed entrambi sembrano essere fattori prognostici negativi. Il controllo del peso è una parte vitale della prevenzione e del trattamento. Vista quest'alta frequenza di scoliosi anche nei bambini piccoli, un Rx del rachide (+ eventuale consulenza ortopedica) è necessaria prima dell'inizio della terapia con rhGH, così come una valutazione con bending test ad ogni visita di controllo. Fino a poco tempo fa la scoliosi era considerata una controindicazione alla terapia con rhGH, ma si è notato che l'insorgenza e la progressione sono uguali sia nei pazienti in terapia con rhGH che in quelli senza[52].
Le indicazioni all'uso di busti o alla chirurgia sono uguali a quelle della scoliosi idiopatica. Il trattamento chirurgico è indicato in scoliosi-cifosi a insorgenza molto precoce e in adolescenti prossimi alla maturità scheletrica. Le complicazioni sono più frequenti e gravi rispetto alla scoliosi idiopatica con un alto rischio di paraplegia (20%) e di complicazioni maggiori (30%)[53-55]; pertanto un'eventuale intervento necessita un team multidisciplinare specializzato.

LA GESTIONE DEI DISTURBI COMPORTAMENTALI

Con la crescita c'è una progressione dei problemi comportamentali, molti dei quali si possono prevedere, identificare all'esordio, e gestire in maniera prospettica.
La prima infanzia è spesso caratterizzata da rigidità, in particolare relativa alla routine quotidiana, e dalla eccessiva durata dei capricci e dei comportamenti di opposizione tipici del bambino di 2 anni[56].
Più tardi, diventano preminenti i "discorsi perseveranti" (parlare in modo persistente o continuare a fare domande sullo stesso argomento) e i comportamenti compulsivi, in particolare le lesioni cutanee da trattamento[57-59].
In tarda infanzia e nei primi anni dell'adolescenza, i comportamenti legati alla ricerca di cibo possono aumentare e sono spesso associati a bugie e, occasionalmente, a furti. Alcuni adolescenti con PWS hanno una temibile tendenza a scappare da casa alla ricerca di cibo: è tipica dell'adolescenza l'eccessiva fiducia nelle proprie capacità di gestire i rischi e le situazioni pericolose.
Gli adolescenti con PWS affrontano molti dei problemi che tutti gli adolescenti affrontano in questo periodo e molti dei loro problemi comportamentali sembrano stabilizzarsi, anche se non scomparire del tutto, al raggiungimento dell'età adulta. Per gestire i molti e complessi problemi di comportamento è auspicabile una collaborazione attiva tra i genitori, il pediatra di base e lo specialista (neuropsichiatria/psicologo).
La gestione più efficace sembra essere premiare i comportamenti desiderabili ed ignorare, per quanto possibile, quelli inopportuni. Il riconoscimento precoce dei problemi di condotta è fondamentale per massimizzare l'efficacia di tale approccio. I genitori dovrebbero essere informati che offrire il cibo come premio o negare il cibo come punizione è quasi sempre controproducente e dovrebbe essere evitato. I rinforzi positivi generalmente non sono difficili da individuare e bisogna scegliere obiettivi piccoli e a breve termine per poi arrivare a obiettivi più grandi[60].
Infine, i giovani adulti con PWS sembrano essere inclini ad una serie di comportamenti compulsivi (tra cui il fumo di sigaretta e alcool) e alcuni di loro sviluppano un franco disturbo ossessivo-compulsivo. Allo stesso modo, una significativa minoranza di giovani adulti con PWS sviluppa depressione, ansia, e, in alcuni casi, psicosi vera e propri60.
Ai genitori devono essere fornite le indicazioni per identificare precocemente questi processi e facilitare un adeguato intervento medico.

CONCLUSIONI

Questa guida pratica non ha la pretesa di essere esaustiva, ma vuole soltanto dare una panoramica generale sulla sindrome, perché possa essere un "memorandum" per i PdF, aiutando il possibile riconoscimento dei casi non diagnosticati e soprattutto la corretta gestione dei diversi problemi fisici e comportamentali per migliorare non solo la prognosi quoad vitam ma anche quella quoad valetudinem dei pazienti con PWS.

Bibliografia

1. Prader A, Labhart A, Willi A. Ein syndrom von adipositas, kleinwuchs, kryptorchismus und oligophrenie nach myotonieartigem zustand im neugeborenenalter. Schweiz Med Wochen 1956;86:1260.
2. Driscoll DJ, Waters MF, Williams CA, et al. A DNA methylation imprint, determined by the sex of the parent, distinguishes the Angelman and Prader-Willi syndromes. Genomics 1992;13:917-24.
3. Buiting K. Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2010;154C:365-76.
4. Ramsden SC, Clayton-Smith J, Birch R, Buiting K. Practice guidelines for the molecular analysis of Prader-Willi and Angelman syndromes. BMC Medical Genetics 2010;11:70.
5. Jin DK. Systematic review of the clinical and genetic aspects of Prader-Willi syndrome. Korean J Pediatr 2011;54:55-63.
6. McCandless SE; Committee on Genetics. Clinical report – health supervision for children with Prader-Willi syndrome. Pediatrics 2011;127:195-204.

7. Vogels A, Van Den Ende J, Keymolen K, et al. Minimum prevalence, birth incidence and cause of death for Prader-Willi syndrome in Flanders. Eur J Hum Genet 2004;12:238-40.
8. Whittington JE, Holland AJ, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H. Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region. J Med Genet 2001;38:792-8.
9. Grugni G, Crinò A, Bosio L, et al. The Italian National Survey for Prader-Willi syndrome: an epidemiologic study. Am J Med Genet A 2008;146:861-72.
10. Chu CE, Cooke A, Stephenson JBP, et al. Diagnosis in Prader-Willi syndrome. Arch Dis Child 1994;71:441-2.
11. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. Pediatrics 1993;91:398-402.
12. McCandless SE, Cassidy SB. Diagnostic criteria for Prader-Willi syndrome. In: Butler MG, Lee PDK, Whitman BY, Management of Prader-Willi Syndrome. 3a ed. New York, NY: Springer; 2006:49-57.
13. Monaghan KG, Wiktor A, Van Dyke DL. Diagnostic testing for Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome: a cost comparison. Genet Med 2002;4:448-50.
14. De Toni T, Dovizia MT. Basi genetiche della sindrome di Prader Willi. In: Iughetti L, Bernasconi S, eds. L'obesità in età evolutiva. McGraw-Hill, Milano, 2005:240-44.
15. 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.
16. Trifirò G, Livieri C, Bosio L, et al. Neonatal hypotonia: don't forget the Prader-Willi syndrome. Acta Paediatr 2003;92:1085-9.
17. 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;39:926-32.
18. Crinò A, Di Giorgio G, Livieri C, et al. A survey on Prader-Willi syndrome in the Italian population: prevalence of historical and clinical signs. J Pediatr Endocrinol Metab 2009;22:883-93.
19. Borgie KH. Nutrition Care for Children with Prader-Willi Syndrome: A Nutrition Guide for Parents of Children with Prader-Willi Syndrome Ages 3-9 Years. 1994. Newport Beach, CA, USA. Prader-Willi California Foundation.
20. Bacheré N, Diene G, Delagnes V, Molinas C, Moulin P, Tauber M. Early diagnosis and multidisciplinary care reduce the hospitalization time and duration of tube feeding and prevent early obesity in PWS infants. Horm Res 2008;69:45-52.
21. Miller JL, Shuster J, Theriaque D, Driscoll DJ, Wagner M. Sleep disordered breathing in infants with Prader-Willi syndrome during the first 6 weeks of growth hormone therapy: a pilot study. J Clin Sleep Med 2009;5:448-53.
22. de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, Festen DA, et al. High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1649-54.
23. Stevenson DA, Anaya TM, Clayton-Smith J, et al. Unexpected death and critical illness in Prader-Willi syndrome: report of ten individuals. Am J Med Genet A 2004;124A:158-64.
24. Nyunt O, Cotterill AM, Archbold SM, et al. Normal cortisol response on low-dose synacthen (1 microg) test in children with Prader Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:E464-7.
25. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:4183-97.
26. Carrel AL, Lee PDK, Mogul HR. Growth hormone and Prader-Willi syndrome. In: Butler MG, Lee PDK, Whitman BY, eds. Management of Prader-Willi Syndrome. 3rd ed. New York, NY: Springer 2006:201-44.
27. Eiholzer U, Schlumpf M, Nordmann Y, l'Allemand D. Early manifestations of Prader-Willi syndrome: influence of growth hormone. J Pediatr Endocrinol Metab 2001;14:1441-4.
28. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Sustained benefits of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome are dose-dependent. J Pediatr Endocrinol Metab 2001;14:1097-105.
29. Lindgren AC, Hellström LG, Ritzén EM, Milerad J. Growth hormone treatment increases CO(2) response, ventilation and central inspiratory drive in children with Prader-Willi syndrome. Eur J Pediatr 1999;158:936-40.
30. Haqq AM, Stadler DD, Jackson RH, Rosenfeld RG, Purnell JQ, LaFranchi SH. Effects of growth hormone on pulmonary function, sleep quality, behavior, cognition, growth velocity, body composition, and resting energy expenditure in Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2206-12.
31. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1581-5.
32. Whitman BY, Myers S, Carrel A, Allen D. The behavioral impact of growth hormone treatment for children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a 2-year, controlled study. Pediatrics Pediatrics. 2002;109:E35.
33. Carrel AL, Moerchen V, Myers SE, Bekx MT, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. J Pediatr 2004;145:744-9.
34. Nyunt O, Harris M, Hughes I, Huynh T, Davies PS, Cotterill AM. Benefit of early commencement of growth hormone therapy in children with Prader-Willi syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab 2009;22:1151-8.
35. Tauber M, Diene G, Molinas C, Hébert M. Review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syndrome (PWS). Am J Med Genet A 2008;146:881-7.
36. Lin HY, Lin SP, Lin CC, et al. Polysomnographic characteristics in patients with Prader-Willi syndrome. Pediatr Pulmonol 2007;42:881-7.
37. American Academy of Pediatrics, Section on Pediatric Pulmonology. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics 2002;109:704-12.
38. de Lind van Wijngaarden RF, Siemensma EP, Festen DA, et al. Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:4205-15.
39. Miller JL, Driscoll DJ. Changes in head circumference with growth hormone therapy in individuals with Prader-Willi Syndrome.â€¨ PWSA-USA. Scientific Abstracts 2008;2.â€¨
40. Stadler DD. Nutritional management. In: Greenswag LR, Alexander RC, eds. Management of Prader Willi syndrome. New York, NY: Springer-Verlag1988:443-50.
41. Holm VA, Pipes PL. Food and children with Prader-Willi syndrome. Am J Dis Child 1976;130:1063-7.
42. Pipes PL, Holm VA. Weight control of children with Prader-Willi syndrome. J Am Diet Assoc 1973;62:520-4.
43. Eiholzer U, Nordmann Y, l'Allemand D. Fatal outcome of sleep apnoea in PWS during the inizial phase of growth hormone treatment. A case report. Horm Res 2002;58:24-6.
44. Crinò A, Schiaffini R, Ciampalini P, et al. Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. Eur J Pediatr 2003;162:327-33.
45. Tornese G, Tonini G, Marchetti F. Cryptorchidism in Prader-Willi syndrome: why should we try human chorionic gonadotropin? Pediatrics 2011 e-letter, 24 Jan 2011 (http://pediatrics.aappublications.org/cgi/eletters/127/1/195).
46. Akefeldt A, Törnhage CJ, Gillberg C. A woman with Prader-Willi syndrome gives birth to a healthy baby girl. Dev Med Child Neurol 1999;41:789-90.
47. Schulze A, Mogensen H, Hamborg-Petersen B, Graem N, Ostergaard JR, Brøndum-Nielsen K. Fertility in Prader-Willi syndrome: a case report with Angelman syndrome in the offspring. Acta Paediatr 2001;90:455-9.
48. Schmidt H, Schwarz HP. Premature adrenarche, increased growth velocity and accelerated bone age in male patients with Prader-Labhart-Willi syndrome. Eur J Pediatr 2001;160:69-70.
49. Unanue N, Bazaes R, Iniguez G, Cortes F, Avila A, Mericq V. Adrenarche in Prader-Willi syndrome appears not related to insulin sensitivity and serum adiponectin. Horm Res 2007;67:152-8.

50. de Lind van Wijngaarden RF, de Klerk LW, Festen DA, Hokken-Koelega AC. Scoliosis in Prader-Willi syndrome: prevalence, effects of age, gender, body mass index, lean body mass and genotype. Arch Dis Child 2008;93:1012-6.
51. Odent T, Accadbled F, Koureas G, et al. Scoliosis in patients with Prader-Willi Syndrome. Pediatrics 2008;122:e499–e50.
52. de Lind van Wijngaarden RF, de Klerk LW, Festen DA, et al. Randomized controlled trial to investigate the effects of growth hormone treatment on scoliosis in children with Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:1274-80.
53. Kroonen LT, Herman M, Pizzutillo PD, Macewen GD. Prader-Willi Syndrome: clinical concerns for the orthopaedic surgeon. J Pediatr Orthop 2006;26:673-9.
54. Rees D, JonesMW,Owen R, Dorgan JC. Scoliosis surgery in the Prader-Willi syndrome. J Bone Joint Surg Br 1989;71:685-8.
55. Accadbled F, Odent T, Moine A, et al. Complications of scoliosis surgery in Prader-Willi syndrome. Spine 2008;33:394-440.
56. Dimitropoulos A, Blackford J, Walden T, Thompson T. Compulsive behavior in Prader-Willi syndrome: examining severity in early childhood. Res Dev Disabil 2006;27:190-202.
57. Dykens EM, Leckman JF, Cassidy SB. Obsessions and compulsions in Prader-Willi syndrome. J Child Psychol Psychiatry 1996;37:995-1002.
58. Holland AJ, Whittington JE, Butler J, Webb T, Boer H, Clarke D. Behavioural phenotypes associated with specific genetic disorders: evidente from a population-based study of people with Prader-Willi syndrome. Psychol Med 2003;33:141-53.
59. Clarke DJ, Boer H, Whittington J, Holland A, Butler J, Webb T. Prader-Willi syndrome, compulsive and ritualistic behaviours: the first population based survey. Br J Psychiatry 2002;180:358-62.
60. Clarke DJ, Boer H, Chung MC, Sturmey P, Webb T. Maladaptive behaviour in Prader-Willi syndrome in adult life. J Intellect Disabil Res 1996;40:159-65.

Vuoi citare questo contributo?
G. Tornese, S. Pastore, G. Tonini. GUIDA PRATICA PER IL BAMBINO CON SINDROME DI PRADER-WILLI . *Medico e Bambino pagine elettroniche* 2012; 15(3)
http://www.medicoebambino.com/?id=IPS1203_10.html