

Titolo progetto: Correlazione genotipo-fenotipo in pazienti con la Sindrome di PraderWilli

Descrizione:

La Sindrome di Prader-Willi (PW) è una malattia genetica, colpisce entrambi i sessi ed ha un'incidenza di 1/10.000-1/25.000. Clinicamente i soggetti con PWS presentano alla nascita un'importante ipotonia ed in seguito manifestano un ritardo dello sviluppo psicomotorio, ritardo mentale di diverso grado (la maggior parte presenta un ritardo mentale di grado lieve e nel 2% non è presente ritardo), alterazioni comportamentali, facies tipica, ipopigmentazione cutanea, disturbi del sonno, iperfagia, obesità, ipogonadismo, e bassa statura. L'eziologia genetica della sindrome fu scoperta nel 1980 osservando l'aberrazione cromosomica più frequente nei pazienti affetti: la delezione del braccio lungo del cromosoma 15, che si estende da q11 a q13. Il difetto genetico della sindrome PW consiste nella perdita della funzione dei geni di origine paterna localizzati a livello del braccio lungo del cromosoma 15. In circa il 70% la causa è una delezione de novo della regione 15q11q13, in circa il 28% è una disomia uniparentale materna; in rari casi, circa l'1%, è una microdelezione o una mutazione puntiforme della regione che controlla l'imprinting oppure, nel restante 1% sono delle traslocazioni bilanciate con il punto di rottura nella regione PWS. Anche se tutti i meccanismi producono conseguenze simili sullo sviluppo neurologico, grazie alla disponibilità di test molecolari più raffinati, si sono notate alcune sottili differenze fenotipiche tra i pazienti con delezione e quelli con disomia uniparentale materna (UPD) (Gunay-Aygun, Heeger et Al., 1997). Nonostante delezione e UPD siano funzionalmente equivalenti, poiché il quadro clinico che ne deriva è leggermente diverso, alcuni affermano che la sindrome dovuta a UPD sia una situazione morbosa meno grave rispetto a quella determinata dalla delezione. Butler e altri già nel 1986 avevano notato che l'ipopigmentazione ricorreva con maggiore frequenza nei pazienti con delezione.

Il legame tra l'ipopigmentazione e la presenza di una delezione sul cromosoma 15 è stato ampiamente dimostrato.

Infine è stato ipotizzato che gli individui con disomia materna abbiano in media un quoziente intellettuale più alto rispetto a quelli con delezione. Scopo del presente progetto di ricerca è quello di analizzare 30-50 soggetti con sospetta PW con la tecnica MLPA, definire il tipo di mutazione e valutare infine la correlazione genotipo-fenotipo.

MATERIALI E METODI

Il DNA genomico sarà estratto da sangue periferico dei soggetti con sospetto diagnostico PraderWilli. L'analisi del gene SNRPN sarà condotta con Methylation Specific PCR (MSP) seguendo il protocollo proposto da Kosaki et al. 1997 con "multiplex-capillare-fluorescente", dopo aver modificato il DNA con bisolfito di sodio. L'analisi MLPA verrà condotta con il kit della MRC Holland (MS-MLPA Kit ME028) con l'analisi contemporanea dei seguenti geni *TUBGCP1*, *CYFIP1*, *MKRN3*, *MAGEL2*, *NDN*, *SNRPN*, *UBE3A*, *ATP10A*, *GABRB3*, *OCA2*, *APBA2*, (15q11.1-15q13). La corsa elettroforetica verrà eseguita in ABI PRISM 3130/310. L'analisi gene-dosage verrà condotta utilizzando le aree o le altezze dei picchi dei prodotti di amplificazione. L'analisi dei pazienti con disomia uniparentale verrà infine condotta utilizzando un pannello di 10 microsatelliti STR (*D15S1021*, *D15S128*, *D15S97*, *D15S822*, *D15S217*, *D15S11*, *D15S646*, *D15S122*, *D15S10*, *D15S156*) in PCR multiplex fluorescente. Tutti i soggetti SPW saranno sottoposti ad una valutazione clinico-dismorfologica e cognitivo-comportamentale, quest'ultima verrà eseguita mediante l'applicazione di un protocollo psicodiagnostico che prevede la somministrazione di un test di efficienza intellettuale e schede adattive-comportamentali.

Infine verrà effettuata la correlazione tra il genotipo ed il fenotipo.

I segni fenotipici che verranno correlati al genotipo sono: pianto neonatale flebile, ipotonia neonatale, suzione debole e difficoltà ad alimentarsi, letargia, ipogonadismo, insorgenza dell'obesità tra 1 e 6 anni, facies peculiare, ritardo mentale, disturbi del sonno o apnee, bassa statura,

caratteristiche comportamentali psicopatologiche, ipopigmentazione, mani e piedi piccoli, saliva densa, skin picking, difetti dell'articolazione della parola, movimenti fetali ridotti, anomalie oculari, scoliosi e deficit GH.

Infine verrà effettuata la correlazione tra il genotipo ed il fenotipo.

I segni fenotipici che verranno correlati al genotipo sono: pianto neonatale flebile, ipotonia neonatale, suzione debole e difficoltà ad alimentarsi, letargia, ipogonadismo, insorgenza dell'obesità tra 1 e 6 anni, facies peculiare, ritardo mentale, disturbi del sonno o apnee, bassa statura, caratteristiche comportamentali psicopatologiche, ipopigmentazione, mani e piedi piccoli, saliva densa, skin picking, difetti dell'articolazione della parola, movimenti fetali ridotti, anomalie oculari, scoliosi e deficit GH.

PROTOCOLLO PEDAGOGICO SINDROME PRADER WILLI

BATTERIA IPDA (Analisi dei prerequisiti degli apprendimenti scolastici di base)

LETTURA

CMF: Valutazione delle Competenze Metafonologiche.

Prove lettura M.T.: correttezza, rapidità, comprensione dalla 1^a alla 5^a elementare e dalla 1^a alla 3^a media.

Batteria per la Valutazione della Dislessia e della Disortografia Evolutiva.

SCRITTURA

Batteria per la valutazione della scrittura e della competenza ortografica, prove dalla 1^a elementare alla 3^a media.

CALCOLO

BIN 4-6: Batteria per la valutazione dell'Intelligenza numerica.

AC – MT: Test di valutazione delle abilità numeriche e di calcolo, prove dalla 1^a alla 5^a elementare e dalla 1^a alla 3^a media.

ABCA: Test delle abilità di Calcolo Aritmetico.

•

**U.O. DI PSICOLOGIA
IRCCS OASI Maria SS. Di TROINA**

**PROTOCOLLO PSICODIAGNOSTICO PER PERSONE CON SINDROME
DI PRADER-WILLI**

Per le persone con diagnosi o con sospetta diagnosi di sindrome di Prader Willi che afferiscono ai servizi di diagnostica del nostro Istituto, sia ai fini clinici sia ai fini di ricerca, viene applicato il seguente protocollo psicodiagnostico.

FASCIA DI ETA': 0-3 ANNI

Test obbligatori

- Scale di sviluppo (BSID II, MDS)

FASCIA DI ETA': 3-6 ANNI

Test obbligatori

- Scale di efficienza intellettiva (LIPS-R o WPPSI)*
- Scala adattivo-comportamentale (VABS)
- Scheda di rilevamento dei comportamenti autolesivi (SRCA)

*Viene utilizzata la LIPS-R qualora il soggetto presenti un significativo ritardo del linguaggio. Se invece le capacità espressive sono preservate e si ipotizza un livello di sviluppo lievemente deficitario è preferibile somministrare la WPPSI.

FASCIA DI ETA': 6-16 ANNI

Test obbligatori:

- Test di intelligenza generale (CPM/OLC)
- Test di efficienza intellettiva (Scale Wechsler:WPPSI/WISC-III)
- Scale adattivo-comportamentale (VABS)
- Scheda di rilevamento dei comportamenti autolesivi (SRCA)

Batteria neuropsicologica:

- Test di valutazione delle funzioni attentive e dell'impulsività (Assessment computerizzato dell'attenzione di S. Di Nuovo; Test delle campane; Test MF)
- Test di valutazione delle funzioni esecutive (Torre di Londra)
- Test di sviluppo delle abilità visuo-motorie (VMI)
- Test di memoria visuo-motoria (Figura A/B complessa di Rey)

. Test di memoria di lavoro spaziale (Corsi)

FASCIA DI ETÀ: ADULTI

Test obbligatori:

- Test di intelligenza generale (CPM o SPM di Raven)*
- Test di efficienza intellettiva (Scale Wechsler WISC III/WAIS-R)*
- Scale adattivo-comportamentale (VABS)
- Scheda di rilevamento dei comportamenti autolesivi (SRCA)

*Si preferisce l'utilizzo del CPM di Raven e della WISC-III nei casi di soggetti di età maggiore di 16 anni o adulti che presentano o in cui si ipotizza un maggiore deficit cognitivo per cui non risultano somministrabili né l'SPM né la WAIS-R

Batteria neuropsicologica:

- Test di valutazione delle funzioni attentive e dell'impulsività (Assessment computerizzato dell'attenzione di S. Di Nuovo; Test delle campanelle; Test MF)
- Test di valutazione delle funzioni esecutive (Torre di Londra)
- Test di sviluppo delle abilità visuo-motorie (VMI)
- Test di memoria visuo-motoria (Figura A/B complessa di Rey)
- Test di memoria di lavoro spaziale (Corsi)

Test per la valutazione dei comportamenti disadattivi e dei disturbi emotivi

- Scala di valutazione dell'ansia in età pediatrica (PARS)
- Scala di valutazione della depressione nei bambini (CDRS-R) e negli adulti (IPAT)
- Scala di valutazione dei sintomi ossessivo compulsivi dai 16-18 anni fino all'età adulta (Padua Inventory)