




Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE
PER LA SINDROME DI PRADER-WILLI**

Revisione 1

STATO	DATA	FIRMA
APPROVATO		
APPLICATO DAL		

 <p data-bbox="172 300 497 403">Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p>	<p data-bbox="588 129 1203 192">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p data-bbox="647 226 1145 259">SINDROME DI PRADER-WILLI</p>	<p data-bbox="1302 163 1390 192">Rev.1</p> <p data-bbox="1278 226 1417 259">Pag. 2/22</p>
--	---	---

Sommario

1. Premessa

1.1 Finalità e obiettivi

1.2 Criteri di inclusione dei pazienti nel percorso

1.3 Dati epidemiologici della patologia

2. Riferimenti normativi, bibliografici e documentali

3. Campo di applicazione e responsabilità

4. Descrizione del percorso


4.1 Flow chart di sintesi del percorso

5. Monitoraggio e indicatori per la valutazione dei risultati

6. Diffusione e implementazione

7. Aggiornamenti

Allegati e moduli utilizzati

 <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p>	<p>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p>SINDROME DI PRADER-WILLI</p>	<p>Rev.1</p> <p>Pag. 3/22</p>
--	---	---

Premessa

La sindrome di Prader-Willi (PWS) rappresenta la causa più frequente di obesità genetica e si caratterizza per un quadro clinico notevolmente complesso, poiché i segni e i sintomi che la contraddistinguono presentano una particolare cronologia nell'epoca di comparsa ed una diversa evoluzione nel tempo. Inoltre, pur con la stessa alterazione genetica, ciascun sintomo può avere una gravità variabile e ciò non sembra influenzare l'entità delle altre manifestazioni cliniche.


La PWS è una malattia rara geneticamente determinata legata ad alterazioni di varia origine nella regione del cromosoma 15q11-q13. E' caratterizzata da anomalie ipotalamo-ipofisarie e grave ipotonia in epoca neonatale e nei primi due anni di vita. L'ipotonia è responsabile delle difficoltà di alimentazione nelle prime fasi della vita, ma tende generalmente a migliorare con l'età, se viene intrapreso un trattamento fisioterapico precoce. Sono altresì presenti un ritardo delle tappe dello sviluppo psicomotorio e un ventaglio variabile di disturbi psicologici e psichiatrici. Dopo la fase iniziale, si assiste ad un viraggio verso l'iperfagia, responsabile di quadri di obesità grave, importante causa di morbidità e mortalità dei pazienti. Le più frequenti anomalie endocrine associate alla PWS contribuiscono a un quadro clinico caratterizzato da bassa statura, iposurrenalismo, ipotiroidismo e sviluppo puberale incompleto.

Se da un punto di vista terapeutico non esistono ad oggi trattamenti specifici, è tuttavia da sottolineare come la diagnosi precoce, il trattamento con ormone della crescita (GH) e la riabilitazione neuromotoria a partire dai primi mesi di vita, nonché le misure di prevenzione dell'eccesso ponderale abbiano consentito negli ultimi due decenni di cambiare sensibilmente la storia clinica dei soggetti con PWS.

1.1 Finalità e obiettivi

Il PDTA ha lo scopo di indicare le modalità ottimali per una corretta diagnosi e per la gestione clinica dei soggetti affetti da PWS nel corso delle varie fasi della loro vita. Prevede la presa in carico orientata all'efficacia, all'efficienza e all'attenzione dei bisogni "globali" (non solo clinici) dei pazienti, organizzata secondo il modello di livelli diversi di intensità di cura, a seconda della situazione clinica del paziente.

La finalità del presente documento è quella di fornire un dettagliato PDTA di riferimento che rappresenti uno strumento che migliori l'operatività di tutti i professionisti sanitari coinvolti nella presa in carico del paziente affetto da PWS, definendo gli obiettivi, i ruoli di ciascuno, gli ambiti e i tempi di intervento e i compiti dei singoli operatori.

 <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p>	<p>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p>SINDROME DI PRADER-WILLI</p>	<p>Rev.1</p> <p>Pag. 4/22</p>
--	---	---

Gli obiettivi del PDTA sono:

- Diagnosi precoce della malattia
- Modificare la storia naturale della malattia
- Controllo dei sintomi
- Favorire lo sviluppo psico-motorio migliore possibile
- Ottimizzare la qualità di vita del paziente e della sua famiglia
- Prevenire le complicanze
- Garantire a tutti i bambini e adolescenti con PWS un percorso di cura basato su linee guida condivise, adottate da tutti i centri specialistici di riferimento, da individuare all'interno della rete dei Centri Regionali per le Malattie Rare (in questo documento saranno abbreviati come Centri di Riferimento PWS).

1.2 Criteri di inclusione dei pazienti nel percorso

Sono inclusi tutti i soggetti con diagnosi clinica di PWS confermata geneticamente.

1.2.1 Descrizione clinica della PWS


Si possono riconoscere stadi cronologici distinti della sindrome, le cui principali caratteristiche cliniche compaiono in successione e si possono così riassumere:

- **Gestazione:** vengono segnalati scarsi e tardivi movimenti fetali ed alterazioni quantitative del liquido amniotico (poli/oligoidramnios), oltrechè un ritardo di crescita intrauterina in una percentuale significativa di soggetti; la gravidanza è solitamente a termine, ma sono state descritte alterazioni del timing del parto (pre/postmaturità).
- **Nascita:** è caratteristica l'ipotonia, globale e di tipo centrale con riduzione dei riflessi osteotendinei, responsabile, in 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 a 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 o, più frequentemente, ipotermia); tali alterazioni possono essere segnalate 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 della ipotonia va posta con la sepsi neonatale, la depressione del Sistema Nervoso Centrale, la Distrofia Miotonia 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.

- Fin dai primi mesi di vita possono essere segnalate apnee ostruttive (OSAS: obstructive sleep apnea syndrome) o centrali (CSA). Le prime sono legate alla combinazione della 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.
- Il ritardo motorio e psichico è presente già dai primi mesi. Quando l'ipotonia diviene meno pronunciata vengono gradualmente raggiunte le tappe fondamentali dello sviluppo motorio: l'età media (range) per la posizione seduta non supportata e per la deambulazione spontanea sono rispettivamente di 12 (6-24) e di 24 mesi (14-54). I soggetti con PWS presentano caratteristiche particolari nella area della intelligenza e del linguaggio ed in quella emotiva. Il ritardo mentale è solitamente medio-lieve, ma vengono segnalati soggetti con grave ritardo (circa 5% dei casi) ed altri con sviluppo normale (2%). L'ipotonia 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. Nella II e III infanzia si segnala una accentuazione del ritardo intellettivo e dell'apprendimento. Vi è disarmonia rispetto alle diverse aree che compongono il quoziente globale: sono buone le capacità che si riferiscono alla memoria a lungo termine, alle abilità meccaniche ed alla acquisizione delle informazioni; al contrario, risultano scarse le capacità della memoria a breve termine, del pensiero astratto e del processo sequenziale. Vengono segnalate difficoltà nell'articolare la parola, nello scrivere, nel ricordare e negli studi di aritmetica. Ne deriva una notevole difficoltà di "organizzazione" e di "pianificazione". I disturbi emotivi e le reazioni comportamentali anomale sono particolarmente rilevanti: problemi di adattamento sociale (difficoltà di adattamento alle nuove situazioni sociali e nella gestione dei rapporti interpersonali) si rilevano nel 20% dei bambini nella scuola materna e nel 70% di quelli delle elementari. Le tipiche caratteristiche comportamentali sono il cambiamento di umore, la testardaggine, la ripetitività nelle azioni e nel linguaggio, gli episodi di aggressività e rabbia, l'autolesionismo, la tendenza a rubare e, in particolare, l'iperfagia. I problemi, già possibili negli anni della scuola elementare e media, diventano particolarmente evidenti durante l'adolescenza, quando viene segnalata una tendenza alla psicosi o la presenza di una psicosi franca in circa il 30% dei casi.

 <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p>	<p>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p>SINDROME DI PRADER-WILLI</p>	<p>Rev.1</p> <p>Pag. 6/22</p>
--	---	---

Nell'adulto, il ritardo mentale è associato a disturbi comportamentali caratteristici: il difetto psico-intellettuale, a cui consegue, tra gli altri, 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 solo pochi di loro vengano impiegati in un'attività lavorativa, generalmente di tipo "protetto". I disturbi comportamentali consistono essenzialmente in comportamenti ossessivi e stereotipati, nell'atteggiamento rigido, insistente e/o irragionevole; assumono inoltre particolare rilevanza gli accessi di collera e le esplosioni d'ira, spesso in rapporto alla negazione del cibo. Le reazioni violente, rivolte sia verso gli oggetti che le persone, hanno una frequenza variabile e risultano assai meno gestibili rispetto alle età precedenti, tanto da richiedere talora un ricovero ospedaliero in ambito psichiatrico. I disturbi psicotici, da soli od in associazione con quelli dell'umore, sono presenti in circa il 60% dei casi: si possono evidenziare, tra gli altri, allucinazioni uditive e visive, mentre la depressione è meno frequente.

- L'atteggiamento anomalo verso il cibo è da sempre considerato uno dei tratti peculiari del soggetto con PWS. Dopo i 18-24 mesi di età, il bambino comincia ad aumentare di peso, anche se una vera e propria iperfagia compare generalmente dopo i 3-4 anni, determinando di conseguenza un aumento dell'adipe soprattutto al tronco ed al volto (obesità centrale). Diversamente dall'obesità essenziale c'è una riduzione della massa magra, con un accumulo di 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 bambino. Per meglio gestire i problemi di comportamento 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'eccesso ponderale può essere causa di varie complicanze già a questa età, soprattutto a carico dell'apparato ortopedico e cardiorespiratorio e del metabolismo glicolipidico. 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 mettere gli alimenti, ed il denaro per acquistarli, sotto chiave. 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 furti nei negozi di alimentari, la richiesta di elemosina per comprare cibo o la sua ricerca nei cassonetti dell'immondizia; è possibile la mercificazione sessuale per ottenere qualsiasi genere alimentare. Il rischio di incongrue cessioni patrimoniali impone talvolta l'interdizione 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. E' 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.

- 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.
- La bassa statura è presente in oltre il 90% dei soggetti con PWS; la secrezione di ormone della crescita (GH) è risultata ridotta nel 60-100% dei soggetti in età pediatrica. La statura definitiva del PWS adulto è quasi sempre inferiore alle -2 deviazioni standard, e comunque al di sotto del target genetico: in questa fascia d'età il deficit di GH è dimostrabile in circa 1/3 dei pazienti PWS.
- La comparsa dei fenomeni puberali è generalmente ritardata e incompleta in entrambi i sessi. Nel maschio, i testicoli, al termine dell'accrescimento sono di solito di piccole dimensioni (quasi sempre di volume < 6 ml) ed il pene mantiene un aspetto infantile, come pure lo scroto, che appare privo, o quasi, di rugosità. Solo eccezionalmente viene segnalato un normale volume testicolare con spontanee erezioni ed eiaculazioni, oltreché una normale secrezione di testosterone. La fertilità maschile a tutt'oggi non è mai stata riportata. Nel maschio adulto viene segnalata generalmente una tonalità acuta della voce, associata al classico timbro nasale, mentre 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



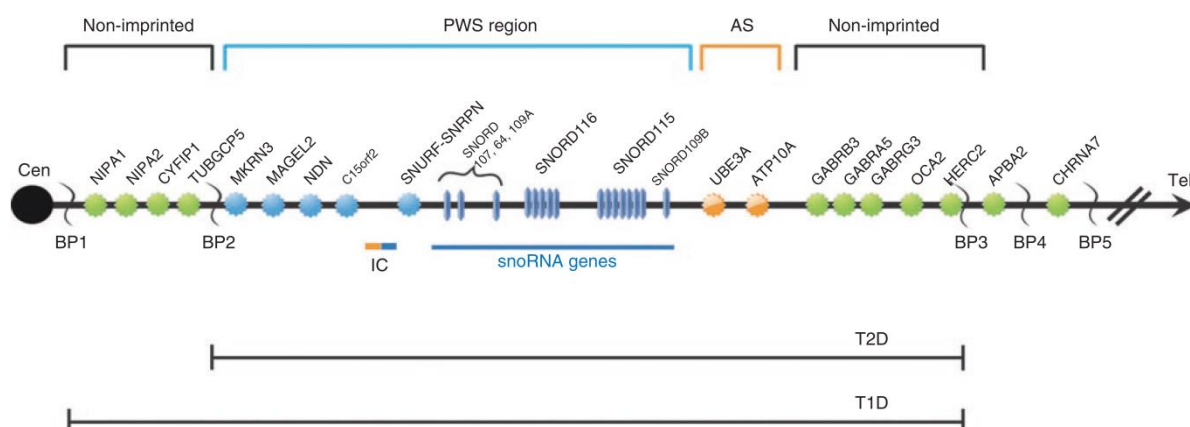
osserva una amenorrea primaria in 2/3 delle donne con PWS e nelle rimanenti il menarca può insorgere in età adulta, con successiva presenza di oligo/amenorrea secondaria. Nonostante questo ampio spettro di alterazioni, sono stati finora descritti cinque donne con PWS che hanno condotto a termine una gravidanza, il che impone sia una adeguata attività educativa-assistenziale che un'azione di controllo. Sono stati inoltre riportati rari casi di pubertà precoce di origine centrale.


- 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 biliopancreatica. 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. Viene segnalata infine una elevata soglia del dolore e un diminuito senso del vomito.

1.2.2 Genetica della PWS

La PWS è una malattia da difetto dell'imprinting, intendendo con questo termine quel fenomeno di espressione differenziale dei geni a seconda della loro origine parentale, per il quale il gene viene espresso solo se localizzato sul cromosoma paterno oppure su quello materno. Le basi genetiche della PWS risiedono infatti essenzialmente nell'assenza di espressione dei geni paterni, normalmente attivi, presenti nella regione critica 11-13 del braccio lungo del cromosoma 15 (15q11.2-q13) (figura 1).

Figura 1. Rappresentazione schematica della regione 15q11.2q13 (da Cassidy et al, 2012)



 <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p>	<p>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p>SINDROME DI PRADER-WILLI</p>	<p>Rev.1</p> <p>Pag. 9/22</p>
--	---	---

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 postzigotica 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.
4. Traslocazioni bilanciate o riarrangiamenti cromosomici della regione 15q11-13.

1.2.2.1 Indicazioni all'esecuzione dell'indagine genetica

La diagnosi di certezza di PWS è esclusivamente genetica. Pertanto nei casi in cui sulla base dei segni e sintomi riportati nell'allegato 1, si sospetta la presenza della sindrome, si applica il codice R99 per l'esecuzione degli esami genetici (*allegato 1*).


1.2.2.2 Il percorso della diagnosi genetica

Il test di metilazione (MS-MLPA) rappresenta il "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 si esclude nel 99% dei casi la diagnosi.

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 PWS) che la microdelezione dell'allele paterno e di caratterizzarla. Nella maggior parte dei casi le delezioni appartengono a due classi principali: tipo I (*T1D*) e tipo II (*T2D*); la prima è più estesa, la seconda più ristretta (*figura 1*). In entrambi i casi si ha un punto di rottura distale comune (BP3) mentre quelli prossimali sono due, distanziati da ~500 Kb. Le delezioni atipiche, con punti di rottura propri, sono piuttosto rare.

Nel caso in cui il test MS-MLPA risulti alterato in assenza di microdelezione è possibile sospettare una disomia uniparentale materna o una mutazione del centro dell'imprinting.

L'analisi dei microsatelliti si esegue, effettuando il prelievo anche ai genitori, quando il test MS-MLPA non abbia evidenziato delezioni nella regione critica PWS, ma solo

 <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p>	<p>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p>SINDROME DI PRADER-WILLI</p>	<p>Rev.1</p> <p>Pag. 10/22</p>
--	---	--

l'assenza dell'allele paterno all'analisi della metilazione. Il test consente di evidenziare la disomia uniparentale materna (entrambi gli alleli di provenienza 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.

Il cariotipo standard 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 (15q11-q13) o implicati in meccanismi di mal-segregazione del cromosoma 15. La presenza di queste anomalie cromosomiche può modificare drasticamente i rischi di ricorrenza.

Recentemente è stato dimostrato come la delezione della regione NB11-8S (SNORD116) sia in grado di determinare gran parte del fenotipo PWS.

L'analisi molecolare delle mutazioni e/o delezioni del centro dell'imprinting si esegue in laboratori specializzati quando l'analisi con microsatelliti ha evidenziato un pattern biparentale e assenza dell'allele paterno all'analisi della metilazione (*allegato 2*).

1.2.2.3 La consulenza genetica

La consulenza genetica deve essere inserita nel percorso diagnostico della PWS. Permette di fornire una consulenza pre-test genetico, ma soprattutto post-test genetico, che accompagna il paziente o il consultando nell'iter della diagnosi genetica, nel correlato clinico del suo risultato e nella stima del rischio di ricorrenza nell'ambito del nucleo familiare.


1.2.2.4 La diagnosi prenatale

La diagnosi prenatale mediante tecniche invasive (villocentesi alla 11° settimana o amniocentesi tra la 16° e la 18° settimana di gestazione) può essere offerta in gravidanze a rischio aumentato di PWS.

Il rischio di ricorrenza in una coppia che ha un/una figlio/a con PWS varia in base al meccanismo genetico causativo:

- ≤1% in caso di delezioni, insorte de novo e disomia uniparentale
- 25% in caso di riarrangiamenti cromosomici che coinvolgono la regione critica PWS, di uno dei due genitori
- fino al 50% in caso di difetto del centro dell'imprinting

1.2.3 Correlazione genotipo-fenotipo

 <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p>	<p>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p>SINDROME DI PRADER-WILLI</p>	<p>Rev.1</p> <p>Pag. 11/22</p>
--	---	--

Ci sono alcune differenze nella frequenza o severità di alcune caratteristiche tra le 2 classi genetiche più frequenti (delezione o UPD).

Il parto post-termine è più comune nella disomia uniparentale. Individui con UPD hanno meno frequentemente l'aspetto facciale tipico o abilità nei puzzle.

Pazienti con delezioni hanno con frequenza maggiore ipopigmentazione di cute, capelli e occhi dovuta alla perdita di espressione del gene non-imprinted *P* gene coinvolto nell'albinismo oculo-cutaneo.

Nella maggior parte degli studi, quelli con UPD hanno un QI verbale leggermente più elevato e problemi comportamentali più lievi.

Psicosi e disordini dello spettro autistico sono per lo più evidenti in adulti PWS con UPD piuttosto che con delezione. Soggetti PWS con mutazioni del centro dell'imprinting sembrano avere un fenotipo classico e un'aumentata predisposizione alla psicosi come gli UPD.

Diversi studi hanno confrontato le caratteristiche degli individui con delezione tipo I e delezione tipo II, ma non c'è ancora un consenso definitivo.


1.3 Dati epidemiologici della patologia

La PWS colpisce in eguale misura entrambi i sessi, con un'incidenza compresa tra 1:15.000 e 1:25.000 nuovi nati ed una prevalenza media nella popolazione generale attorno a 1:50.000 (varia a seconda degli studi da 1:10.000 a 1:134.000). La frequenza dei principali sottotipi genetici della PWS vede la DEL15 nel 65-70% (*di cui la T1D si osserva nel 37% dei casi e la T2D in circa il 60% dei soggetti*), la UPD15 nel 25-30% ed un'anomalia dell'IC nell'1-3% degli individui. Sono molto più rari i riarrangiamenti cromosomici e le traslocazioni bilanciate della regione 15q11.2-q13 che interrompono i geni coinvolti. La proporzione di soggetti con UPD15 sembra tuttavia essere aumentata negli ultimi anni, presumibilmente a causa dell'avanzare dell'età materna al momento del concepimento. La prevalenza di PWS nei soggetti con ipotonia neonatale è molto elevata, con valori superiori al 10%.

2. Riferimenti normativi, bibliografici e documentali

2.1 Riferimenti normativi

- Gazzetta Ufficiale 12 luglio 2001, n. 160 Supplemento Ordinario n.180/L. Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b) del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124

 <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p>	<p>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p>SINDROME DI PRADER-WILLI</p>	<p>Rev.1</p> <p>Pag. 12/22</p>
--	---	--


- Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 154 del 5-7-2014. Modifica alla Nota AIFA 39 - Ormone della crescita (somatotropina) - di cui alla determinazione del 29 luglio 2010 (G.U. 18 novembre 2010, n. 270), Allegato 1, pp. 11-14.

2.2 Riferimenti documentali

- Rete Malattie Rare Regione Piemonte - Gruppo Tecnico per lo Sviluppo del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la Sindrome di Prader-Willi (RN1310)
- Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle malattie rare ai sensi del D.M. 18 maggio 2001, n. 279 - Regione Lombardia: "Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: SINDROME DI PRADER-WILLI Codice esenzione RN1310"
- Regione Toscana: "Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla SINDROME DI PRADER-WILLI - Codice esenzione RN1310"
- Federazione Nazionale Sindrome di Prader-Willi, Gruppo di Studio Obesità genetiche della SIEDP - La sindrome di Prader-Willi. Raccomandazioni cliniche. Seconda edizione, 2016.

2.3 Riferimenti bibliografici essenziali (riportati in estenso nelle Raccomandazioni cliniche in allegato)

- Gunay-Aygun M, Schwartz S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* 2001; 108(5):E92.
- Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M. Speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS: Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11):4183-97.
- Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi Syndrome. *Genet Med* 2012; 14(1):10-26.
- Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(6):E1072-87.
- AA.VV. Prader-Willi syndrome. Hoybye C (ed). Nova Science Publishers, New York, 2013, pp. 107-119.

 <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p>	<p align="center">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p align="center">SINDROME DI PRADER-WILLI</p>	<p align="right">Rev.1</p> <p align="right">Pag. 13/22</p>
--	---	--

- Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. PraderWilli syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. J Endocrinol Invest 2015; 38:1249-1263.
- Bieth E, Eddiry S, Gaston V, Lorenzini F, Buffet A, Conte Auriol F, Molinas C, Cailley D, Rooryck C, Arveiler B, Cavallé J, Salles JP, Tauber M. Highly restricted deletion of the SNORD116 region is implicated in Prader-Willi Syndrome. Eur J Hum Genet 2015; 23(2):252-5.

3. Campo di applicazione e responsabilità

Il PDTA prevede la sua applicazione in tutti i soggetti con diagnosi di PWS.

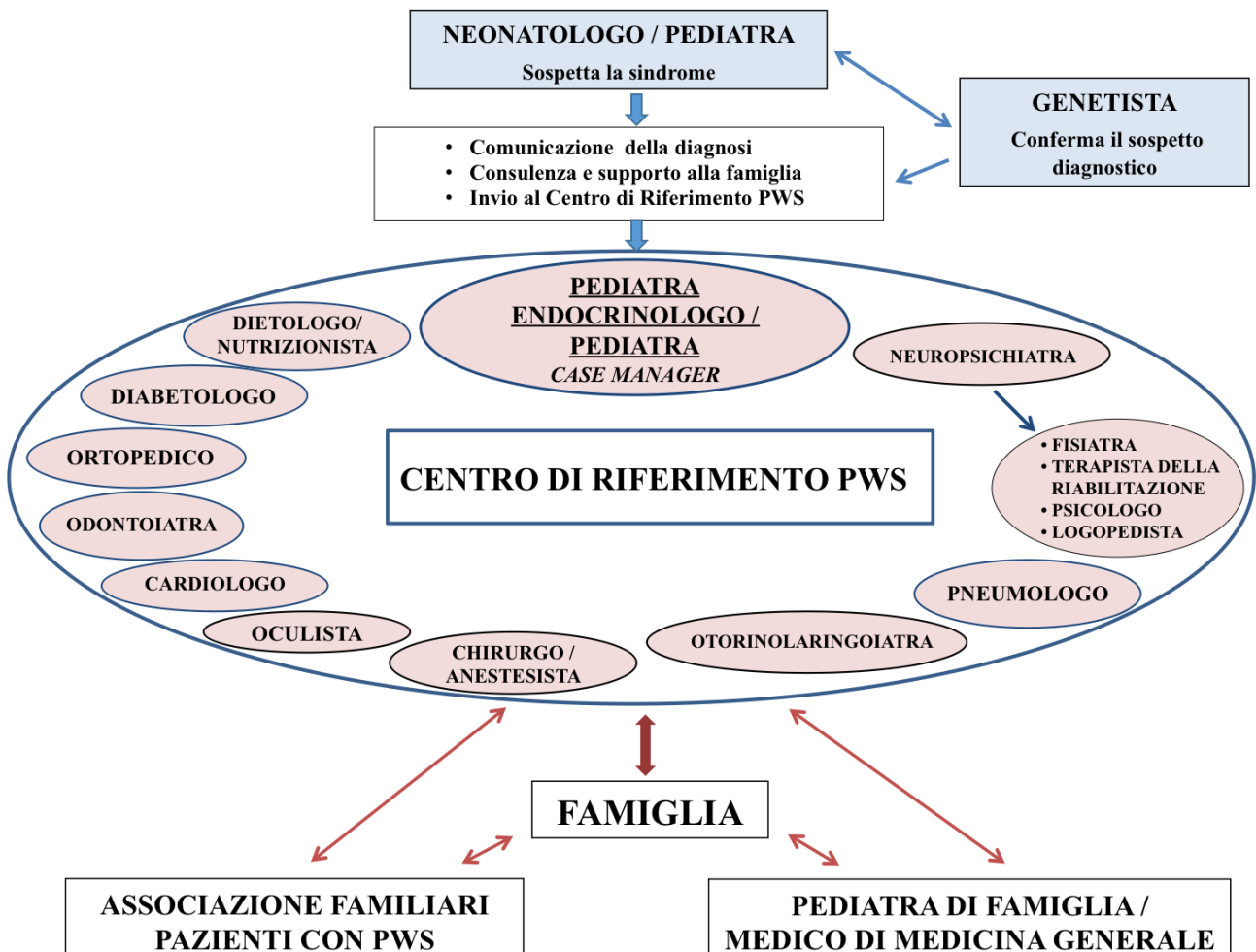
La responsabilità della gestione clinica, diagnostica e terapeutica spetta a diverse figure professionali. Alcune come il neonatologo ed il genetista intervengono solo nella diagnosi e altre quali il pediatra endocrinologo, il neuropsichiatra infantile (unitamente a fisiatra, fisioterapista, logopedista e psicologo), lo pneumologo (unitamente all'otorinolaringoiatra ed all'odontostomatologo), il nutrizionista, il diabetologo, il cardiologo, l'ortopedico, l'oculista, il chirurgo generale e l'anestesista costituiscono il team multidisciplinare integrato del Centro di riferimento PWS ed intervengono nella presa in carico globale del paziente.


Il case manager del team è generalmente il pediatra endocrinologo o anche il pediatra della Struttura. Il Centro è in contatto costante con la famiglia del paziente e in contatto bidirezionale con il Pediatra di famiglia o il Medico di Medicina generale nonché con l'Associazione dei familiari (*Figura 2*).

Il riscontro di ipotonia importante in epoca neonatale deve indirizzare il neonatologo all'esecuzione di un test di metilazione e a prendere contatti con il centro specialistico di riferimento in caso di positività dell'esame. Responsabile è il dirigente di ciascun punto nascita.

Nel caso di sospetto diagnostico in età successive il contatto con il Centro PWS di riferimento deve essere instaurato prima della programmazione di ulteriori accertamenti. E' compito del Pediatra di famiglia, eventualmente con il supporto del pediatra ospedaliero di zona, valutare il sospetto diagnostico e contattare il Centro PWS per gli approfondimenti necessari.

Figura 2
Team Multidisciplinare Integrato



 <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p>	<p>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p>SINDROME DI PRADER-WILLI</p>	<p>Rev.1</p> <p>Pag. 15/22</p>
--	---	--

4. Descrizione del percorso

Per la descrizione della gestione clinica, diagnostica e terapeutica in età pediatrica si vedano le "Raccomandazioni cliniche" (*allegato 3*).

Si sottolineano a questo proposito due concetti fondamentali:

- I pazienti devono afferire subito dopo la diagnosi al Centro di Riferimento 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.

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

Anche per il management clinico, diagnostico e terapeutico in tale fascia d'età si fa riferimento alle "Raccomandazioni cliniche" (*allegato 3*).

4.1 Flow chart di sintesi del percorso

Si veda *allegato 4*


5. Monitoraggio e indicatori per la valutazione dei risultati

5.1 Monitoraggio: si vedano le "Raccomandazioni cliniche" (*allegato 3*).

5.2 Valutazione dei risultati attesi per affermare l'efficacia del PDTA

5.2.1. INDICATORI DI PROCESSO:

INDICATORE	STANDARD	REFERENTE
Percentuale di diagnosi in epoca neonatale	>90% nel 1° mese di vita	Neonatologo del punto nascita
Tempo medio di attesa fra invio da parte del Pediatra di Famiglia/ Medico di Medicina Generale e accesso ai Centri di riferimento PWS	< 30 giorni	Centro di riferimento PWS
Controlli clinici, di laboratorio e strumentali erogati dai Centri di riferimento PWS	> 80% dei controlli previsti secondo la tempistica delle raccomandazioni cliniche	Centro di riferimento PWS


 <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p>	<p>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p>SINDROME DI PRADER-WILLI</p>	<p>Rev.1</p> <p>Pag. 16/22</p>
--	---	--

Inizio terapia con GH	Entro i 6 mesi di vita (<i>in assenza di controindicazioni</i>) in >80% dei soggetti e comunque entro il primo anno di vita	Centro di riferimento PWS
Presenza in carico da parte del neuropsichiatria infantile	Entro i 3 mesi di vita nel 90% dei soggetti	Centro di riferimento PWS
Numero di transizioni ai Centri di riferimento PWS per adulti	> 90% delle transizioni a 18±2 anni	Centro di riferimento PWS pediatrico

5.2.2. INDICATORI DI ESITO:

Referente per tutti gli indicatori di esito è l'equipe multidisciplinare del Centro di Riferimento PWS.

INDICATORE	STANDARD
Trattamento riabilitativo	<ul style="list-style-type: none"> - fisioterapia nei primi 2 anni di vita con raggiungimento della deambulazione autonoma entro i 2 anni 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 presidi ortopedici tali da non richiedere intervento per scoliosi prima dei 18 anni nel 90% dei pazienti
Prevenzione/trattamento dell'obesità	<ul style="list-style-type: none"> - nei soggetti con diagnosi neonatale: mantenimento del BMI <2 SDS dopo i 2 anni di età - nei soggetti con diagnosi tardiva (<i>già obesi</i>): riduzione del BMI SDS nell'80% dei casi - chirurgia bariatrica secondo le linee guida
Trattamento con GH (<i>valutazione dopo 3 anni di trattamento</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - incremento della velocità di crescita - miglioramento della composizione corporea valutata

 <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p>	<p>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p>SINDROME DI PRADER-WILLI</p>	<p>Rev.1</p> <p>Pag. 17/22</p>
--	---	--


	con tecniche apposite
Trattamento con farmaci per asse ipotalamo-ipofisi-tiroide	- raggiungimento e mantenimento dei livelli di FT4 nel range della norma
Trattamento con farmaci per asse ipotalamo-ipofisi-surrene	- non sintomi o segni di insufficienza surrenalica
Trattamento farmacologico e chirurgico per asse ipotalamo-ipofisi-gonadi	- mineralizzazione ossea e composizione corporea nei limiti di norma nell'80% dei pazienti - caratteristiche sessuali secondarie tipiche per l'età prima dei 16 anni nel 90% dei pazienti - trattamento del criptorchidismo entro i 2 anni di età nel 100% dei casi - in assenza di testicoli scrotali, posizionamento protesi entro i 16 anni di età nel 90% dei pazienti
Trattamento psicoterapeutico/educativo	- inserimento soddisfacente nell'ambiente scolastico ed extrascolastico e raggiungimento di obiettivi educativi concordati nel 90% dei pazienti
Trattamento con psicofarmaci	- riduzione del 50% dei disturbi comportamentali (<i>scatti d'ira e degli atteggiamenti ossessivo-compulsivo ecc.</i>) nell' 80% dei pazienti
Prevenzione/trattamento delle lesioni da grattamento (<i>skin-picking</i>)	- riduzione di >50% delle lesioni nel 90% dei pazienti

6. Diffusione e implementazione

Questo PDTA, approvato dal Consiglio Direttivo della SIEDP il 5 aprile 2018, sarà trasmesso attraverso i referenti regionali della SIEDP alle Regioni e Province autonome e a tutti i centri di riferimento della patologia riconosciuti dalla legge. Ogni Regione ne implementerà la sua applicazione, attraverso l'istituzione locale di gruppi di lavoro multi-professionali, con la partecipazione dei referenti regionali della SIEDP e, ove presenti, delle Associazioni dei pazienti.

7. Aggiornamenti

Il presente PDTA sarà revisionato alla luce delle nuove evidenze scientifiche che dovessero rendersi disponibili e comunque entro il tempo massimo di 5 anni.

 <p data-bbox="172 304 496 407">Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p>	<p data-bbox="588 136 1203 197">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p data-bbox="647 232 1145 264">SINDROME DI PRADER-WILLI</p>	<p data-bbox="1305 170 1390 197">Rev.1</p> <p data-bbox="1273 232 1422 264">Pag. 18/22</p>
--	---	--

REDAZIONE

Gruppo di Studio SIEDP "Obesità Genetiche"
Coordinatore Antonino Crinò (biennio 2015-2017).


Componenti del Gruppo di Lavoro:

Antonino Crinò, Luigi Gargantini, Graziano Grugni, Maria Rosaria Licenziati, Sara Osimani.

Componenti del Gruppo di Studio:

Elena Bigi, Sarah Bocchini, Annalisa Calcagno, Giuseppe Chiumello, Nicola Corciulo, Andrea Corrias, Domenico Corica, Silvana De Lucia, Maurizio Delvecchio, Silvia Einaudi, Silvio Ferraris, Danilo Fintini, Elena Fornari, Grazia Filannino, Adriana Franzese, Claudio Giacomozzi, Donatella Greco, Nella Augusta Greggio, Lorenzo Iughetti, Rosanna Lia, Mohamad Maghnie, Corrado Mammì, Patrizia Matarazzo, Enza Mozzillo, Flavia Napoli, Alba Pilotta, Letizia Ragusa, Irene Rutigliano, Michele Sacco, Alessandro Salvatoni, Emanuela Scarano, Stefano Stagi, Giuliana Trifirò, Giuliana Valerio, Malgorzata Wasniewska

Il documento è stato condiviso con la Federazione Nazionale PWS e con il suo Comitato Scientifico.

 <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p>	<p>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p>SINDROME DI PRADER-WILLI</p>	<p>Rev.1</p> <p>Pag. 19/22</p>
--	---	--

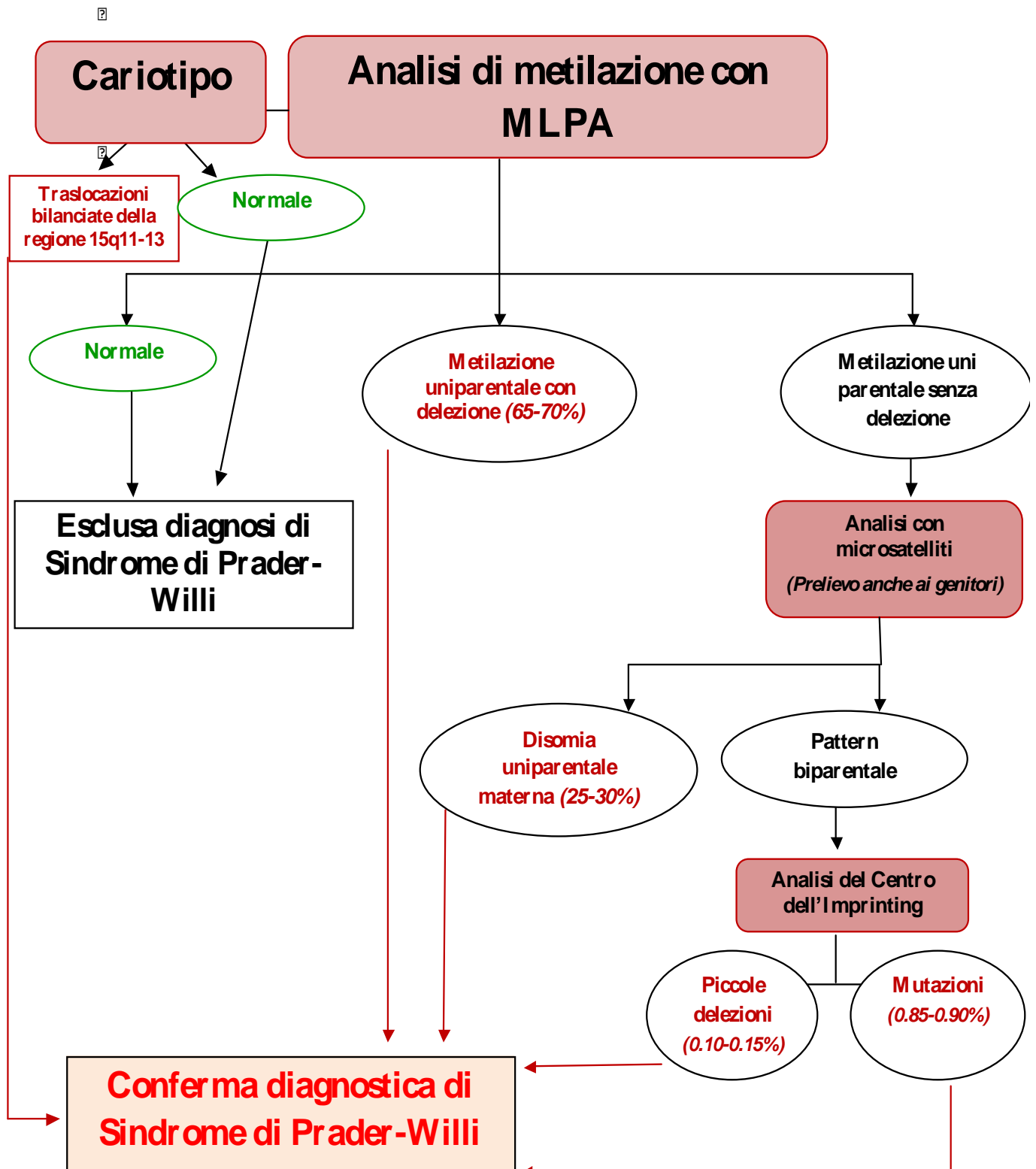
Allegati e moduli utilizzati


Allegato 1. Indicazioni per l'invio alla diagnosi genetica (*da Gunay-Aygun, 2001 modif.*)

EPOCA	SINTOMI SUFFICIENTI
Nascita → 2 anni	Ipotonia muscolare, 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 psicomotorio +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 (<i>accessi d'ira e manifestazioni compulsive di vario tipo</i>) + anamnesi positiva per ipotonia, suzione ipovalida, pianto flebile



Allegato 2. Flow-chart del percorso della diagnosi genetica



 <p>Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica</p>	<p>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE</p> <p>SINDROME DI PRADER-WILLI</p>	<p>Rev.1</p> <p>Pag. 21/22</p>
--	---	--

Allegato 3. Raccomandazioni cliniche PWS pubblicate al sito www.siedp.it sezione Associazioni Pazienti

Link diretto: <http://www.siedp.it/pagina/908/documenti>



Allegato 4. Flow-chart di sintesi del percorso

