

# Sindrome di PRADER-WILLI

Scheda elaborata dal Centro Nazionale Malattie Rare,  
Istituto Superiore di Sanità  
in collaborazione con il Gruppo di Studio Obesità Genetiche, SIEDP  
e la Federazione fra le Associazioni per l'aiuto ai soggetti con sindrome  
di Prader-Willi ed alle loro famiglie

## Descrizione della malattia

- La Sindrome di Prader-Willi (SPW) è una malattia genetica, causata dall'assenza o alterazione di una regione del cromosoma 15 di origine paterna (15q11-q13).
- Colpisce entrambi i sessi con la stessa frequenza ed ha un'incidenza tra 1/10 000 e il 1/25 000 nati vivi.

---

## Le cause genetiche della malattia

- L'anomalia genetica più comune, presente in circa il 70% delle persone con SPW, è la **delezione *de novo*** della regione 15q11-q13 paterna. Il tratto cromosomico mancante contiene vari geni, alcuni dei quali sono stati messi in correlazione con la funzionalità dell'ipotalamo, struttura deputata ai controlli endocrini e comportamentali.
- Un'altra forma di anomalia genetica è conosciuta come **disomia materna** ed è presente in circa 25% dei casi. Questa si verifica quando due cromosomi 15 vengono ereditati dalla madre e manca totalmente il contributo del cromosoma paterno.
- In casi molti rari (< 5%), si hanno **mutazioni del centro dell'imprinting**. In questo caso l'alterazione è localizzata nella stessa regione del cromosoma 15 ma interessa una porzione più piccola e coinvolge il centro dell'imprinting. Questo regola l'espressione dei geni circostanti; se mutato, i geni che dovrebbero essere espressi dal cromosoma paterno non lo saranno più, con un effetto finale analogo a quello della delezione o della disomia uniparentale materna.
- Circa l'1% dei casi è dovuto a traslocazioni che interessano il cromosoma 15 nella regione 15q11-q13.

***Prader-Willi** è una sindrome complessa di origine genetica, raramente ereditaria.*

## Quadro clinico

La storia naturale di un paziente affetto da SPW segue, almeno nelle prime fasi, una evoluzione abbastanza tipica.

- Durante la gestazione viene segnalata l'ipotonia fetale che si esprime con una riduzione dei movimenti fetali.
- Il timing del parto è spesso alterato.
- Alla nascita sono presenti ipotonia generalizzata più o meno rilevante, torpore ed una ridotta capacità di suzione, tanto da dover ricorrere a particolari tecniche di alimentazione. Spesso, anche se non sempre, è possibile rilevare alcuni segni dismorfici quali fronte prominente, occhi a mandorla, labbro superiore sottile, micrognazia, testicoli ritenuti, ipoplasia clitoridea nella femmina.
- Nei primi mesi è evidente un ritardo psicomotorio e, dopo il sesto-dodicesimo mese, il bambino diventa iperfagico.
- Durante il secondo-terzo anno di vita aumenta il desiderio per il cibo ed il paziente diventa obeso con accumulo di adipe soprattutto al tronco ed al volto.
- Negli anni della II e III infanzia è presente un ritardo intellettivo e dell'apprendimento di grado variabile. Vengono segnalate difficoltà nell'articolare la parola, nello scrivere, nel ricordare e negli studi di aritmetica. La fame diventa insaziabile.
- Negli anni della prepubertà e della pubertà si riduce la velocità di crescita e si evidenzia un rallentato sviluppo puberale e sessuale.
- Nell'adolescenza si evidenzia una bassa statura (i maschi raggiungono una altezza definitiva intorno ai 155 cm, le femmine intorno ai 145 cm), si accentua l'obesità e diventano rilevanti i disturbi comportamentali che impediscono ai soggetti SPW, ancor più delle carenze intellettive, il raggiungimento di risultati scolastici soddisfacenti.

- In età adulta vanno incontro a malattie metaboliche, soprattutto diabete mellito di tipo II, compromissioni cardio-polmonari ed ortopediche.
- I soggetti con SPW presentano caratteristiche psicologiche particolari nella sfera intellettiva, del linguaggio ed emotiva, con problemi di adattamento sociale (difficoltà nella gestione dei rapporti interpersonali). I disturbi comportamentali sono essenzialmente di tipo ossessivo-compulsivo. Si va dall'atteggiamento rigido, insistente e/o irragionevole, ai comportamenti possessivi e stereotipati, dal rubare cibo, oppure soldi per procurarsene, alla negoziazione del furto. Frequente è lo "skin-picking" o graffiare la pelle, gli accessi di collera e le esplosioni d'ira.

### **Segni clinici**

#### **Vita prenatale**

- *riduzione dei movimenti fetali*

#### **0-1 anno**

- *ipotonia e iperattività*
- *pianto flebile o assente*
- *ipogenitalismo*

#### **1-2 anni**

- *dismorfismi del viso*
- *ritardo neuromotorio (deficit cognitivi, motori e del linguaggio)*
- *ritardo mentale*

#### **2-4 anni**

- *obesità ingravescente*
- *instabilità della temperatura corporea*
- *elevazione della soglia del dolore*
- *saliva densa e vischiosa*
- *acromicria*
- *disturbi del sonno*
- *problemi ortopedici: scoliosi, lordosi, cifosi*

#### **Adolescenza**

- *ipogenitalismo*
- *bassa statura*
- *ritardo mentale associato a disturbi comportamentali caratteristici*

## Diagnosi

E' molto importante la diagnosi precoce, affinché la gestione dell'alimentazione e del comportamento diventino da subito parte integrante della vita del bambino.

La diagnosi di SPW è inizialmente clinica e si basa sui criteri clinico-anamnestici di Holm et Cassidy 1993.

Tale criteri sono stati suddivisi in:

- **criteri maggiori:** ipotonia neonatale, problemi alimentari, tratti somatici caratteristici, ipogonadismo, deficit mentale e ritardo dello sviluppo psicomotorio, obesità, problemi comportamentali connessi con l'alimentazione.
- **criteri minori:** bassa statura, ipopigmentazione, saliva densa e viscosa, disturbi del sonno e lesioni cutanee.
- **criteri aggiunti:** elevata soglia del dolore, alterazione della termoregolazione, scoliosi, adrenarca precoce.

Nel 2000 Cassidy et al. hanno proposto una revisione di tali criteri e l'indicazione attuale è quella di indagare geneticamente:

- tutti i neonati ipotoni con storia di difficoltà alla suzione.
- i bambini tra 2 e 6 anni con ipotonia, ritardo neuromotorio, storia di difficoltà alla suzione.
- i pazienti tra i 6 e 12 anni in presenza di ipotonia o storia di ipotonia, ritardo neuromotorio e iperfagia con obesità centrale.
- sopra i 13 anni le caratteristiche rilevanti sono: difficoltà cognitive, problemi comportamentali, comportamento ossessivo-compulsivo, iperfagia con obesità centrale, ipogonadismo.

In ogni caso di sospetto clinico di SPW, è necessario effettuare accertamenti genetici per confermare la diagnosi.

Le indagini genetiche sono:

- **Il test di metilazione**, la cui negatività esclude la SPW, risulta positivo nel 99% dei casi di SPW, però esso non è in grado di distinguere i pazienti con delezione da quelli con disomia materna o difetto dell'imprinting.
- Quando il test di metilazione risulta positivo, si approfondisce l'indagine con la tecnica di citogenetica molecolare **FISH** per la ricerca della delezione del cromosoma 15.
- L'assenza della delezione in un paziente con il test di metilazione positivo suggerisce la presenza di un caso di disomia uniparentale o mutazione del centro dell'imprinting. La conferma con la tecnica della **PCR** è in grado di distinguere tra i due casi.

- **Il test di metilazione risulta positivo nel 98% dei casi, ma non è in grado di distinguere i pazienti con delezione da quelli con disomia materna o mutazione del centro dell'imprinting.**
- **La FISH identifica la delezione.**
- **La PCR è in grado di distinguere tra i casi di disomia uniparentale e quelli con mutazione del centro dell'imprinting.**

## Come seguire una persona con **Sindrome di Prader-Willi**

La gestione delle persone con SPW, per le molteplici esigenze di tipo medico, comportamentale e sociale, richiede un approccio multidisciplinare protratto nel tempo.

Il trattamento deve modificarsi con l'età del paziente e con la severità delle manifestazioni cliniche della sindrome. Al momento della diagnosi i genetisti sono coinvolti per il counselling genetico, i fisioterapisti per la rieducazione motoria, successivamente i nutrizionisti devono intervenire per impostare un programma dietetico finalizzato a prevenire l'obesità, gli endocrinologi per la terapia con hGH volta sia alla correzione del deficit staturale sia a modificare la composizione corporea, i neurologi per i problemi legati al sonno e gli ortopedici per i problemi legati in special modo alla scoliosi. La situazione emotiva è il fattore che ha maggiori ripercussioni negative sulla qualità della vita di questi soggetti e dei loro familiari; le alterazioni comportamentali e il disturbo psichico sono ritenuti il risultato della vulnerabilità emotiva dei pazienti con SPW.

Una valutazione neuropsichiatrica è fondamentale, in particolare con l'avanzare dell'età del paziente; inoltre, è molto importante dare supporto psicologico all'intero nucleo familiare.

E' importante sottolineare che una precoce diagnosi ed un corretto approccio medico e psicologico modificano positivamente la qualità della vita di questi pazienti; inoltre, ogni operatore, che venga a contatto con le persone con SPW, non dovrebbe operare in modo isolato bensì in collaborazione con altri specialisti.

*I soggetti con **Sindrome di Prader-Willi** necessitano di un **approccio terapeutico multidisciplinare***