

SINDROME DI PRADER WILLI

Nome Inglese: Prader-Willi Syndrome (PWS)

Frequenza: circa un neonato su 15.000.

Che cos'è la sindrome di Prader-Willi: E' una sindrome complessa di origine genetica, caratterizzata da alterazioni del comportamento e da disturbi di vario tipo. Fra le alterazioni comportamentali caratteristiche troviamo l'iperfagia, cioè la spinta ad alimentarsi in modo assolutamente incontrollato.

Come si manifesta: I neonati affetti dalla sindrome di Prader-Willi manifestano ipotonia, cioè un abbassamento del tono muscolare, che causa debolezza diffusa. Per questo hanno spesso gravi difficoltà nell'alimentarsi, con problemi di suzione e deglutizione, tali da richiedere l'utilizzo del sondino nasogastrico. L'ipotonia migliora con il tempo e già in età infantile i bambini cominciano a mostrare alterazioni del comportamento, tra cui spicca l'iperfagia, cioè il bisogno incontrollabile di cibo, che rappresenta uno dei maggiori problemi causati dalla sindrome e che, in assenza di interventi, può portare ad una grave obesità e a complicazioni anche fatali. Mangiare in modo "compulsivo" e l'ossessione per il cibo iniziano solitamente prima dei 6 anni. L'impulso ad introdurre cibo è travolgente e porta le persone affette a mangiare qualunque cosa capitata a tiro, compresi alimenti liquidi e solidi scaduti o avariati, con gravi pericoli per la salute. L'alimentazione richiede perciò costante attenzione da parte dei genitori o di chi si prende cura del bambino con sindrome di Prader-Willi. Si pensa che a causare l'iperfagia sia una disfunzione dell'ipotalamo (la regione del cervello che regola l'appetito). L'appetito insaziabile può portare ad incremento di peso, spesso molto rapido, tale da compromettere la salute fino a mettere in pericolo la vita. Le persone affette dalla sindrome devono essere costantemente sorvegliate in tutte le situazioni dove è raggiungibile cibo. I malati che hanno un peso normale hanno raggiunto questo obiettivo perché sottoposti a rigido controllo esterno della dieta e dell'introduzione di cibo. I bambini con sindrome di Prader-Willi hanno un carattere gioviale ed allegro e solitamente non presentano problemi di comportamento. La maggior parte di ragazzi ed adulti affetti dalla sindrome ha invece difficoltà comportamentali, che coincidono con l'insorgenza dell'iperfagia, anche se non tutti i problemi di comportamento sono da correlare al cibo. Le persone affette subiscono spesso cambiamenti repentini dell'umore e trovano difficile adattarsi a situazioni che escano dalla routine. Per meglio gestire i problemi di comportamento di questi pazienti è consigliabile 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. La depressione può essere frequente nei soggetti adulti e può comportare la necessità di un trattamento farmacologico, mentre episodi psicotici si verificano raramente. Altre manifestazioni.

Reazioni allergiche ad alcuni farmaci. Le persone affette da Prader-Willi possono manifestare insolite reazioni a normali dosaggi farmacologici. Viene consigliata quindi estrema attenzione nel somministrare soprattutto i sedativi, poiché sono state descritte risposte prolungate ed esagerate rispetto alla media.

Eccessiva assunzione di acqua. Un eccesso di acqua nell'organismo si può verificare a causa della tendenza esagerata a bere in concomitanza con l'assunzione di farmaci con effetto antidiuretico o semplicemente per eccessiva introduzione di liquidi. Una limitazione nell'introduzione di liquidi dovrebbe essere suggerita soprattutto se vengono assunti farmaci antidiuretici o altri farmaci quali ad esempio alcuni psicofarmaci.

Insensibilità al doloreLa mancanza della capacità di avvertire il dolore è frequente, e può impedire di accorgersi che è in atto un'infezione o una lesione. Alcune persone con sindrome di Prader-Willi possono non avvertire il dolore finché l'infezione è grave, o possono avere difficoltà nella localizzazione del dolore. Perciò, modificazioni anche minime delle condizioni generali di salute o

del comportamento, riferite dai genitori o da chi si prende cura dei soggetti con Prader-Willi, dovrebbero essere prese in considerazione per eseguire prontamente indagini mediche.

Problemi respiratori. Le persone affette dalla sindrome possono presentare difficoltà respiratorie. L'ipotonia, la debolezza dei muscoli della gabbia toracica e le apnee durante il sonno sono tra i fattori che portano a possibili complicazioni. Chi russa costantemente durante il sonno dovrebbe essere sottoposto, a seconda dell'età, a indagini per individuare la presenza di apnee notturne.

Alterazione della temperatura corporea. E' possibile che alcune persone affette da S. di Prader-Willi presentino alterazioni della temperatura corporea verso l'alto (ipertermia idiopatica), o verso il basso (ipotermia idiopatica). L'origine di questi disturbi non è ancora chiara, ma potrebbe essere dovuta ad alterazioni dell'ipotalamo, che regola anche la temperatura corporea. L'ipertermia può verificarsi durante banali malattie e durante anestesia. Viceversa, la febbre può essere assente (ipotermia), nonostante la presenza di una grave infezione.

Lesioni cutanee e scottature. Lo skin-picking (escoriazioni cutanee autoprovocate) è un comportamento tipico delle persone affette dalla sindrome, e le lesioni riportate sono subito evidenti all'esame clinico. In questo caso lo skin-picking consiste nel "torturare" e aggravare piccole lesioni già esistenti (come graffi o escoriazioni) sul viso, braccia gambe o regione anale. Ad esempio i sanguinamenti della regione anale possono essere erroneamente interpretati dal medico come lesione del tratto terminale dell'intestino o del retto, oppure come lesioni emorroidali o ragadi, mentre più frequentemente sono dovute ad ostinato skin-picking. Il consiglio suggerito caso di ossessivo skin-picking è di tentare di ignorare tale comportamento, medicare e bendare le ferite e distrarre continuamente il malato con attività che impongano l'uso costante delle mani. Inoltre, i soggetti con PWS possono provocarsi facilmente ustioni. L'aspetto di queste ferite o bruciature può erroneamente portare al sospetto di violenza o abuso fisico.

Strabismo. Lo strabismo è molto comune e richiede precoce intervento chirurgico.

Scoliosi. Può insorgere anche molto precocemente e può essere difficile diagnosticare una scoliosi senza una radiografia della colonna vertebrale. La cifosi (spesso accompagnata a scoliosi), è più facile da osservare nell'adolescenza o nell'età adulta.

Osteoporosi. Può insorgere più precocemente del dovuto e provocare fratture. E' importante assicurare un adeguato apporto di calcio, vitamina D ed appositi esercizi fisici. E' inoltre consigliabile eseguire test per la valutazione della densità ossea.

Diabete mellito di tipo II, secondario all'obesità, inizialmente può rispondere bene alla riduzione di peso. Sono perciò consigliabili regolari controlli, soprattutto nei pazienti obesi. Altri problemi correlati con l'obesità, come difficoltà respiratorie, ipertensione, scompenso cardiaco, ulcere da stasi, cellulite (intesa come infiammazione del grasso sottocutaneo) e problemi cutanei a livello delle pliche di grasso, impongono la riduzione di peso.

Disturbi del sonno. Insufficiente ventilazione polmonare e saturazione d'ossigeno durante il sonno sono frequenti, provocando sonnolenza durante il giorno. L'apnea durante il sonno può essere presente con o senza obesità, e indagini che riguardano lo studio dei disturbi del sonno, come la polisonnografia, sono consigliabili.

Problemi dentali. Possono includere alterazioni dello smalto dentario, di ridotta consistenza, saliva densa e vischiosa, scarsa igiene del cavo orale, digrignamento dei denti e frequente ruminazione. Spazzolini da denti speciali possono migliorare l'igiene. Sono utili anche prodotti per aumentare la fluidità della saliva.

Enuresi notturna. L'enuresi notturna (cioè alzarsi spesso per urinare durante la notte) è comune a tutte le età.

Controllare il peso è importante! L'eccessivo e incontrollato appetito si accompagna ad una ridotta utilizzazione delle calorie, dovuta alla presenza di scarsa massa muscolare e all'inattività, portando così in breve tempo a notevole aumento di peso. E' raccomandabile quindi seguire una dieta bilanciata a basso contenuto calorico, arricchita di calcio e vitamine, con periodici controlli del peso e aggiustamenti dietetici. Lo schema dietetico, da stabilire con l'aiuto di uno specialista, deve essere mantenuto con fermezza dai genitori o da chi si occupa della persona affetta. A volte può essere

necessario che la cucina e tutte le provviste di cibo siano inaccessibili. E' fondamentale per il controllo del peso e per una buona condizione di salute praticare quotidianamente almeno mezz'ora di esercizio fisico. Al momento attuale non è stato trovato alcun farmaco o intervento chirurgico in grado di eliminare totalmente il bisogno incontrollato di cibo. Il trattamento eventuale con ormone della crescita, sotto stretto controllo medico, può consentire di assumere un maggior apporto calorico dietetico giornaliero poiché aumenta la massa muscolare ed il metabolismo. Per quanto riguarda le considerazioni sulla qualità della vita, la salute generale del soggetto con sindrome di Prader-Willi va considerata con ottimismo, ma anche in modo obiettivo. Se il peso è sotto controllo, le aspettative di vita possono essere normali. La costante necessità di restrizione del cibo e di controllo del comportamento deve essere chiaramente recepita da tutti i familiari di un bambino affetto dalla sindrome. Il ruolo delle Associazioni è fondamentale per l'aiuto alle famiglie e per il supporto informativo e psicologico. Adolescenti ed adulti affetti dalla sindrome possono trarre vantaggio da programmi di vita di gruppo organizzata, sempre che vi sia un rigido controllo della dieta ed un ambiente adeguato. La possibilità di lavoro protetto e di altre attività altamente strutturate ed organizzate può rappresentare un successo per molti soggetti con sindrome di Prader-Willi. Bisogna ricordare che, come in ogni patologia, ogni soggetto con s. di Prader-Willi è diverso dall'altro: è quindi fondamentale la collaborazione tra personale medico e familiari di persone con la sindrome.

Le cause: Per comprendere le cause genetiche della sindrome di Prader-Willi bisogna ricordare che ognuno di noi possiede 46 coppie di cromosomi; di ogni coppia di cromosomi, uno proviene dalla madre e uno dal padre. La sindrome di Prader-Willi è causata dall'assenza di una porzione del cromosoma 15 (porzione contrassegnata come 15q11-q13). Molte altre malattie genetiche sono causate dall'assenza di regioni più o meno grandi appartenenti ai diversi cromosomi, ma il caso della s. di Prader willi è piuttosto particolare: la malattia infatti si osserva solo nelle persone in cui la mancanza riguarda il cromosoma 15 di origine paterna. A causa di un complesso meccanismo biologico chiamato "imprinting", i geni contenuti in questa porzione del cromosoma 15 sono funzionanti solo nel cromosoma paterno e sono "spenti" in quello materno. Le cause genetiche della S. di Prader Willi sono sostanzialmente: *Delezione* (mancanza) della regione 15q11-q13. E' la causa più frequente della malattia (70% dei casi). Il cromosoma che presenta la delezione è sempre quello di origine paterna, per cui, di fatto, verranno a mancare i geni normalmente funzionanti sulla regione 15q11-q13 (quelli materni, infatti sono spenti).

Disomia uniparentale (circa 30% dei casi). Per dei complessi motivi biologici è possibile che entrambi i cromosomi 15 siano di origine materna. Questo fenomeno si chiama disomia uniparentale. Disomia indica che il numero di cromosomi 15 è normale (=2) ma che entrambe le copie provengono da un solo genitore. In questo caso i pazienti hanno un numero normale di cromosomi e una quantità normale di geni, ma è come se mancassero dei geni presenti nella regione 15q11-q13, in quanto sono attivi solo sul cromosoma 15 di origine paterna.

Mutazioni del centro di imprinting. Questo terzo gruppo di pazienti sono molto rari (1-2%). In questi casi l'alterazione è localizzata nella stessa regione del cromosoma 15 ma è più sottile, e coinvolge esclusivamente un piccolo frammento, chiamato "centro dell'imprinting", che regola l'espressione dei geni circostanti. Il funzionamento corretto di questa regione permette l'espressione dei geni della regione 15q11-q13 di origine paterna. Quando il centro dell'imprinting è 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.

I geni nella regione 15q11-q13 che potrebbero causare la Sindrome sono numerosi (la regione è di circa 4 cM). Il gene SNRPN è stato per un certo periodo considerato un buon candidato ma varie evidenze suggeriscono che non sia responsabile della sindrome o almeno che non sia l'unico responsabile.

Come si trasmette: Se il primo figlio ha la delezione classica o la disomia uniparentale, il rischio di

avere un secondo figlio malato è basso (inferiore a 1 su 100). Se il padre è portatore di traslocazione (15q11-13/ altro cromosoma) o con un difetto dell'imprinting, il rischio di ricorrenza può arrivare al 50%. Per questo è importante rivolgersi ad un centro specializzato per avere una consulenza appropriata.

La diagnosi: Alla nascita la sindrome viene diagnosticata per l'ipotonia e alcune caratteristiche facciali; successivamente il ritardo mentale, l'obesità, la bassa statura, l'acromicria (mani e piedi piccoli), alcuni atteggiamenti comportamentali (bulimia altri atteggiamenti compulsivi) e il criptorchidismo nei maschi sono suggestivi della sindrome. Il test genetico esiste ed è accurato nel 99% dei casi. L'analisi genetica permette anche di effettuare la diagnosi prenatale per tutti i tipi di meccanismi che causano la sindrome.