



Federazione Nazionale Sindrome di Prader-Willi

La sindrome di Prader-Willi

Raccomandazioni cliniche

In collaborazione con:



SIEDP - Gruppo di Studio delle Obesità Genetiche

Hanno collaborato:

Giuseppe Chiumello - *Clinica Pediatrica Università Vita e Salute San Raffaele - Milano.*

Antonino Crinò - *Struttura Semplice di Patologia Endocrina Autoimmune – UOC di Endocrinologia e Diabetologia - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS Palidoro (Roma)*

Adriana Franzese - *Dipartimento di Pediatria, Università di Napoli Federico II, Napoli*

Graziano Grugni – *Divisione di auxologia - IRCCS Ospedale S. Giuseppe di Piancavallo, Istituto Auxologico Italiano, Verbania (VB)*

Corrado Romano - *Unità Operativa Complessa di Pediatria e Genetica Medica dell'Oasi Maria Ss. di Troina, Troina (EN)*

Alessandro Salvatoni - *Clinica Pediatrica - Università degli Studi dell'Insubria – Varese.*

Gruppo di Studio Obesità Genetiche della SIEDP: *Luciano Beccarla (Lecco), Laura Bosio (Milano), Andrea Corrias (Torino), Maurizio Delvecchio (S. Giovanni Rotondo- FG), Teresa De Toni (Genova), Eliana Maria Di Battista (Genova), Stefania di Candia (Milano), Girolamo Di Giorgio (Roma), Luigi Gargantini (Treviglio-BG), Donatella Greco (Troina-CT), Nella Augusta Greggio (Padova), Lorenzo Iughetti (Modena), Chiara Livieri (Pavia), Antonella Luce (Varese), Letizia Ragusa (Troina-CT), Michele Sacco (S.Giovanni Rotondo, FG), Paola Sogno Valin (Milano), Sabrina Spera (Roma), Giorgio Tonini (Trieste), Giuliana Trifirò (Milano).*

INDICE

Presentazione	pag. 4
Patogenesi della sindrome	pag. 6
Diagnosi clinica e genetica	pag. 7
Raccomandazioni per la gestione clinica	
0 – 3 anni	pag. 9
3 – 10 anni	pag. 12
10-18 anni	pag. 15
>18 anni	pag. 18
Criteri clinico-anamnestici di Holm e Cassidy modificati	pag. 23
Indicazioni per l’invio alla diagnosi genetica	pag. 24
Indagini genetiche - percorso diagnostico	pag. 25
Trattamento con GH	pag. 25
Estratto nota 39 AIFA	pag. 26
Diagnosi e trattamento dell’ipotiroidismo	pag. 28
Gestione dell’iposurrenalismo	pag. 28
Rischio anestesiológico	pag. 29
Epilessia	pag. 30
Distensione gastrica acuta	pag. 30
Standard di peso e statura per PWS	pag. 31
Percentili BMI 0-2 anni	pag. 33
Percentili BMI 2-18 anni	pag. 34
<i>Bibliografia</i>	<i>pag. 35</i>

Presentazione

La Sindrome di Prader- Willi (PWS) fu descritta per la prima volta dalla scuola di Zurigo nel 1956 da Andrea Prader (Pediatra), Alexis Labhart (Internista), Heinrich Willi (Neonatologo). È una patologia multisistemica congenita con una considerevole variabilità clinica e rappresenta la causa più comune di obesità sindromica, su base genetica. Alla base della sindrome vi sono differenti meccanismi genetici che portano all'assenza di espressione dei geni paterni, normalmente attivi, presenti nella regione del **cromosoma 15 (15q11-13)**.

È una patologia rara la cui prevalenza riportata in letteratura è variabile tra 1:15000 e 1:25000; è possibile che tale ampia variabilità nella stima della prevalenza possa essere in parte attribuibile a fenomeni di sottodiagnosi. Colpisce indistintamente i 2 sessi e non sembra essere associata a particolari etnie, anche se è stata osservata una prevalenza maggiore nella popolazione caucasica.

Il quadro clinico, alla cui base sembra esservi una disfunzione ipotalamica, presenta una notevole complessità e variabilità tra i diversi pazienti e anche nel corso della vita stessa del soggetto (vedi pagina 24). L'andamento è tipicamente bifasico; infatti il periodo neonatale e la prima infanzia sono caratterizzati da una marcata ipotonia muscolare, condizionante difficoltà di suzione con scarso accrescimento ponderale e ritardata acquisizione delle principali tappe dello sviluppo psicomotorio. Successivamente, tra il secondo e il quarto anno di vita, si assiste al progressivo miglioramento dell'ipotonia ed alla comparsa di una iperfagia ingravescente, secondaria ad un mancato senso di sazietà. In pochi anni, in assenza di un adeguato trattamento, si instaura un'obesità di grado elevato resistente al trattamento dietetico e farmacologico, che porta nelle età successive a gravi complicanze di natura cardiorespiratoria, metabolica ed osteoarticolare. A tali problematiche si devono aggiungere disfunzioni endocrine (criptorchidismo e ipogonadismo, ipotiroidismo centrale, deficit di ormone della crescita, osteoporosi), problematiche ortopediche (scoliosi, ginocchio valgo, piede piatto), oculistiche (strabismo), otorinolaringoiatriche (ipertrofia adenotonsillare, sindrome delle apnee ostruttive), deficit cognitivo da lieve a grave e problematiche comportamentali (temperamento irascibile e caparbio e un comportamento manipolativo e ossessivo-compulsivo) alcune delle quali compaiono precocemente altre invece a partire dall'età scolare e si intensificano in adolescenza e nell'età adulta. Il

5-Federazione Nazionale Sindrome di Prader-Willi

complesso quadro clinico ed in particolare il deficit cognitivo e le alterazioni comportamentali condizionano negativamente le relazioni sociali e la possibilità di condurre una vita indipendente.

La morbilità e la mortalità (che si attesta attorno al 3% annuo e al 7% dopo i 30 anni) sono legate essenzialmente alle conseguenze della grave obesità. La diagnosi precoce permette di porre tempestivamente in atto una serie di interventi, atti a prevenire tale evenienza e che, nell'insieme, risultano capaci di modificare positivamente la prognosi.

Le raccomandazioni proposte sono state realizzate dal Comitato Scientifico della Federazione Nazionale Sindrome di Prader Willi in collaborazione con il Gruppo di Studio Obesità Genetiche della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) tenendo conto delle più recenti pubblicazioni scientifiche. Le raccomandazioni diagnostiche sono indicate con una freccia bianca (▷), quelle terapeutiche con una freccia nera (▶). Date le differenti problematiche dei pazienti con PWS, esse sottolineano la fondamentale importanza di coinvolgere diverse figure professionali e specialistiche fin dal periodo neonatale, al fine di prevenire l'insorgenza dell'obesità e delle sue complicanze, migliorando l'outcome e la qualità di vita del paziente. E' fondamentale inoltre creare una buona relazione e collaborazione tra medico e familiari, chiarendo che nessuno dei problemi associati alla PWS può essere gestito e risolto da un unico trattamento, ma che è necessario attuare un programma assistenziale e terapeutico multidisciplinare. La complessità del quadro clinico e la sua rarità, richiedono inoltre l'identificazione di Centri di riferimento allo scopo di creare dei team multidisciplinari di esperti e rendere in questo modo le decisioni diagnostiche e gli interventi terapeutici più precisi ed efficaci.

Patogenesi

Genetica. - Difetto di espressione dei geni ereditati per via paterna nella regione cromosomica 15q11.2-q13. Nella suddetta regione ci sono geni che si esprimono indipendentemente dalla loro sede nell'allele materno o paterno (cosiddetta espressione biallelica), altri che si esprimono esclusivamente se ereditati per via paterna e presenti nell'allele paterno (cosiddetta espressione monoallelica paterna), ed altri che si esprimono se ereditati per via materna e presenti nell'allele materno (cosiddetta espressione monoallelica materna). L'espressione monoallelica di un gene corrisponde al fenomeno definito imprinting genico ed è regolato dal cosiddetto "centro dell'imprinting". La presenza o l'assenza di metilazione in un gene (test di metilazione) può essere utilizzata in genetica per valutare la normalità o la patologia dell'imprinting genico in una determinata regione genomica (nel nostro caso la 15q11.2-q13). I meccanismi principali che determinano la mancata espressione dei geni, responsabile della sindrome di Prader-Willi, sono la microdelezione paterna (75-80% dei casi), la disomia uniparentale materna (UPD) del cromosoma 15 (20-25% dei casi), il difetto del centro dell'imprinting (≈1% dei casi, ≈15% dei quali hanno una delezione del centro dell'imprinting) ed infine traslocazioni bilanciate della regione 15q11.2-13 che allontanano i geni dal centro dell'imprinting. Il rischio di ricorrenza per la PWS in successive gravidanze di genitori con figli affetti da PWS è solitamente inferiore all'1%, ad eccezione delle mutazioni ereditate del centro dell'imprinting (fino al 50%) e delle traslocazioni ereditate con punto di rottura nella regione 15q11.2-q13 (fino al 25%).

Fisiopatologia.- Sebbene non vi sia attualmente una chiara ed esaustiva spiegazione fisiopatologica del quadro clinico della sindrome, i risultati della maggior parte degli studi sono a favore di una alterazione primitiva a livello ipotalamico, responsabile sia dei deficit ormonali ipofisari che dell'alterazione del senso di sazietà. La particolare composizione corporea della sindrome, caratterizzata da un eccesso di massa grassa e da ridotta massa magra con ipotrofia muscolare (sarcopenia), può essere in parte spiegata dal deficit di ormone somatotropo e/o di IGF1, dimostrabile in una alta percentuale di soggetti PWS. L'ipogonadismo riconoscerebbe cause sia centrali (ipotalamo-ipofisarie) che periferiche (ipogonadismo primitivo).

Diagnosi clinica e genetica della PWS

Indagine/valutazione raccomandata	Raccomandazione
Tono muscolare e suzione (dalla nascita ai 2 anni di età)	▷ Il riscontro di ipotonia assiale e suzione ipovalida in assenza di altre cause sospette è sufficiente per procedere alle indagini genetiche
Sviluppo neuromotorio tra i 2 e i 6 anni	▷ Il riscontro di ipotonia con anamnesi di suzione ipovalida e ritardo dello sviluppo neuromotorio in quest'epoca di vita è motivo sufficiente e necessario per procedere alle indagini genetiche
Appetito e alimentazione tra i 6 e i 12 anni	▷ Il riscontro di iperfagia e ossessività verso il cibo con obesità centrale (se la dieta non è controllata), associato ad un'anamnesi di ipotonia, che spesso persiste, e di suzione ipovalida con un ritardo dello sviluppo psicomotorio in quest'epoca di vita è motivo sufficiente e necessario per procedere alla diagnosi genetica
Comportamento e asse ipofisi-ipotalamo-gonadi dai 12 anni all'età adulta	▷ Il riscontro di disturbi comportamentali tipici, quali accessi d'ira e manifestazioni compulsive di vario tipo, se associato ad ipogonadismo (criptorchidismo nel maschio), iperfagia con obesità centrale se la dieta non è controllata e disabilità intellettiva variabile, è motivo sufficiente e necessario per procedere alla diagnosi genetica
Consulenza genetica	▷ 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 nei rischi di ricorrenza che comporta
MS-MLPA* (Test di metilazione) <i>* Methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification analysis</i> Cariotipo	▷ Rappresenta attualmente il test di scelta che conferma la diagnosi di PWS nel 99% dei casi. Il test permette di evidenziare l'assenza dell'allele paterno con un'analisi della metilazione, di misurare l'ampiezza della delezione (tipo I o II) e di escludere o sospettare disomie uniparentali materne o grandi delezioni del centro dell'imprinting. ▷ Si associa sempre all'esame precedente per documentare se è presente una traslocazione bilanciata che potrebbe avere il suo punto di rottura all'interno della regione critica PWS (15q11-q13). La presenza di tale traslocazione può modificare drasticamente i rischi di ricorrenza .

8-Federazione Nazionale Sindrome di Prader-Willi

Analisi con microsatelliti	▷ Questa analisi si deve effettuare nel caso in cui l'MS-MLPA non abbia evidenziato delezioni nella regione critica PWS, ma solo l'assenza dell'allele paterno all'analisi della metilazione. Permette di evidenziare la disomia uniparentale materna (entrambi gli alleli di provenienza materna) e di precisare se si tratta di una eterodisomia (presenza di due alleli materni diversi tra di loro) o di isodisomia (lo stesso allele materno è presente in doppia copia). Nel caso in cui questa analisi dimostri un pattern biparentale, è indicazione alla ricerca di mutazioni o piccole delezioni del centro dell'imprinting
Analisi di mutazioni o piccole delezioni del centro dell'imprinting	▷ Si attua in pochi laboratori dedicati quando l'analisi con microsatelliti ha evidenziato un pattern biparentale e assenza dell'allele paterno all'analisi della metilazione.

I criteri utilizzati in passato per porre diagnosi clinica di PWS sono stati quelli di Holm e Cassidy del 1993, dai quali Gunay-Aygun et al. hanno identificato nel 2001 quelli ritenuti indispensabili per l'effettuazione delle indagini genetiche (vedi appendice alle pagine **23-24**). La diagnosi di PWS deve comunque essere sempre confermata effettuando i test genetici (test di metilazione - MS-MLPA e Cariotipo (vedi pagina 26).

Raccomandazione per il trattamento della Sindrome di Prader-Willi da 0 a 3 anni

Indagine/valutazione raccomandata	Gestione clinica diagnostico-terapeutica
Accrescimento	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Valutazione auxologica: lunghezza, peso, circonferenza cranica e calcolo del BMI (vedi standard 0-2 anni WHO in appendice). ▷ Andamento del BMI possibilmente con stima della massa grassa* <i>*BIA, plicometria, DEXA (effettuabile solo dopo i due anni di età)</i>
Alimentazione	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Ridurre l'apporto calorico ed evitare un eccessivo apporto proteico in caso di aumento della massa grassa. ▶ La maggior parte dei neonati e lattanti PWS nei primi due mesi di vita non sono in grado di succhiare quantità adeguate di latte dal seno o dal biberon e devono pertanto essere alimentati per gavage. ▶ Il fabbisogno di latte è lo stesso di quello previsto per gli altri lattanti della stessa età e peso. Evitare gli zuccheri semplici ed evitare di far conoscere "il gusto dolce" al bambino.
Valutazione pneumologica /ORL	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Esecuzione di polisonnografia e valutazione delle prime vie aeree con fibroscopia ▶ Considerare eventuale terapia medica e/o chirurgica (adenotonsillectomia) in caso di apnee ostruttive nel sonno con ipertrofia adenotonsillare.
Gonadi	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Maschio: Se criptorchidismo mono o bilaterale dopo i 6 mesi: ▶ trattamento con HCG (da 6 a 12 mesi 250 U e da 1-5 anni 500 U x 2 v/sett per 6 settimane). In caso di insuccesso della terapia medica è necessario ricorrere a intervento di orchidopessi possibilmente entro il 2° anno di vita.
Funzione tiroidea (fT4 e TSH) Trattamento con GH	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Vedi pag. 28 ▶ Vedi pag. 25
Alterazioni scheletriche o problematiche ortopediche	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Rx colonna vertebrale per scoliosi e valutazione ortopedica da eseguire entro i primi tre anni di vita e comunque prima di intraprendere la terapia con GH. ▷ Ecografia per screening della displasia dell'anca. In caso di positività dell'esame, valutazione e follow-up ortopedico.

10-Federazione Nazionale Sindrome di Prader-Willi

Indagine/valutazione raccomandata	Gestione clinica diagnostico-terapeutica
Valutazione neuropsichiatrica e neuromotoria	▷ Valutazione specialistica NPI del tono muscolare e delle performance psicomotorie. ▶ Indicazione alla fisioterapia prima (primi 12-18 mesi) e promozione dell'esercizio fisico successivamente. Precoce intervento logopedico per la prevenzione dei disturbi del linguaggio.
Valutazione oculistica	▷ Programmazione di eventuali interventi ortottici per strabismo.
Colloquio con i genitori per eventuale supporto psicologico	▷ Al momento della diagnosi in presenza di psicologo, genetista, neonatologo e pediatra endocrinologo. Prevedere periodici incontri allo scopo d'individuare ulteriori bisogni di supporto psicologico per una corretta gestione del bambino. Individuare una figura di coordinatore e interlocutore principale.

Monitoraggio clinico nel paziente PWS (*età 0-3 anni*)

ESAME/VISITA	TEMPISTICA
Valutazione auxologica (lunghezza/statura, peso, circonferenza cranica, calcolo e graficazione del BMI).	Ogni 3-4 mesi
Glicemia a digiuno e insulinemia (calcolo HOMA)	Prima di intraprendere terapia con GH e a cadenza semestrale in corso di terapia con GH

Indagini ormonali

Funzione tiroidea (dosaggio FT4, TSH), IGF1	Da eseguire in epoca neonatale, prima di intraprendere terapia con GH e ogni sei mesi in corso di terapia con GH
---------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Indagini strumentali

Valutazione pneumologica con eventuale esecuzione di polisonnografia	Prima della dimissione dalla neonatologia e successivamente a cadenza annuale o a intervalli più ravvicinati (3-6 mesi) se in terapia con GH
Composizione corporea mediante plicometria e/o DEXA e/o BIA	A cadenza annuale dopo i due anni di età.
Rx colonna vertebrale	Entro i primi tre anni di vita e comunque prima di intraprendere terapia con GH.
Ecografia dell'anca	Entro il 3° mese di vita

Consulenze specialistiche

Valutazione dietista/dietologo	Ogni 6-12 mesi dopo il compimento dell'anno o con maggior frequenza se sovrappeso.
Visita oculistica/ortottistica	In epoca neonatale e successivo follow-up a cadenza annuale o più ravvicinato se presenza di strabismo.
Visita ortopedica	Possibilmente prima della dimissione dalla neonatologia e successivamente a cadenza almeno annuale e comunque prima di intraprendere terapia con GH.
Valutazione odontoiatrica	Dopo i 2 anni e successivo follow-up annuale.
Valutazione NPI e Fisiatrica	In epoca neonatale e successivo follow-up a cadenza trimestrale.
Valutazione ORL	In presenza di apnee ostruttive nel sonno e comunque prima e durante terapia con GH (ogni 6-12 mesi).
Valutazione pneumologica	Possibilmente prima della dimissione dalla neonatologia e successivamente a cadenza annuale o a intervalli più ravvicinati (3-6 mesi) se in terapia con GH

Raccomandazione per il trattamento della Sindrome di Prader-Willi da 3 a 10 ann

Indagine/valutazione raccomandata	Gestione clinica diagnostico-terapeutica
Accrescimento	▷ Altezza, peso, velocità di crescita, BMI, eccesso ponderale, circonferenza vita, se possibile stima della composizione corporea (plicometria e/o BIA e/o DEXA). Età ossea (rx mano sin).
Alimentazione	▶ Introito calorico pari a 75-80% di quello normale per l'età, con distribuzione equilibrata e alto contenuto in fibre. Se già instaurata bulimia ricorrere ad alimenti a basso contenuto calorico.
Metabolismo glicidico/lipidico	▷ Glicemia e insulinemia a digiuno (calcolo dell'HOMA), HbA1c, colesterolo totale e HDL, trigliceridi, uricemia. Eventuale esecuzione di test da carico orale di glucosio (0' e +120') in presenza di valori border-line, grave eccesso ponderale e/o familiarità per diabete.
Valutazione pneumologica/ORL	▷ Polisonnografia e valutazione in fibroscopia delle prime vie aeree. Verifica russamento, apnee notturne, frequenti risvegli notturni, narcolessia etc. ▶ Considerare eventuale terapia medica e/o chirurgica (adenotonsillectomia) in caso di apnee ostruttive nel sonno con ipertrofia adenotonsillare. Eventuale ventilazione notturna assistita (Bi-PAP/Ci-PAP).
Funzione gonadica	▷ Maschio: se presente criptorchidismo mono o bilaterale: ▶ trattamento con HCG (500 U x 2 v/sett per 6 settimane). Se insuccesso è necessario ricorrere a orchidopessi al più presto.
Funzione tiroidea	▶ Vedi pag. 28
Trattamento con GH	▶ Vedi pag. 25
Metabolismo calcio-fosforo	▷ Calcemia, fosforemia, magnesemia, protidemia, PTH intatto, Vit D3 e DEXA vertebro-femorale. ▶ Eventuale terapia specifica con Calcio, Vit D se osteopenia.
Alterazioni scheletriche o problematiche ortopediche	▷ Prima di iniziare la terapia con GH (effettuare rx colonna vertebrale) e se appaiono alterazioni della colonna vertebrale (follow-up periodico). ▶ Eventuale corsetto ortopedico

Indagine/valutazione raccomandata	Gestione clinica diagnostico-terapeutica
Valutazione oculistica	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Valutazione di eventuale strabismo, astigmatismo etc. ▶ Prescrizione bendaggio, lenti correttive
Valutazione dermatologica	<ul style="list-style-type: none"> ▷ In presenza di patologia dermatologica primitiva o secondaria a “skin picking” (possibili infezioni cutanee). ▶ Eventuale linfodrenaggio e pressoterapia se elefantiasi arti inferiori (<i>in collaborazione con il chirurgo plastico</i>).
Valutazione odontostomatologica	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Prevenzione della carie dentaria e delle paradontosi ▶ Frequente igiene orale precoce (saliva vischiosa) Trattamento della carie dentarie.
Valutazione neuropsichiatrica e neuromotoria	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Screening disturbi della personalità, psicosi e depressioni. ▷ Valutazione del ritardo cognitivo. ▷ Valutazione abilità genitoriali per la gestione del figlio con PWS ▶ Prevenzione e gestione dei disturbi comportamentali (terapia psicofarmacologica). ▶ Inserimento scolastico. ▶ Piano riabilitativo con il coinvolgimento del nucleo familiare.

Monitoraggio clinico nel paziente PWS (età 3-10 anni)

ESAME/VISITA	TEMPISTICA
Valutazione auxologica	Almeno ogni sei mesi
Valutazione metabolismo glico-lipidico	6-12 mesi (particolarmente se terapia con GH)
Metabolismo calcio-fosforo	Ogni 1-2 anni (più spesso se osteopenia e se terapia specifica)
Indagini ormonali	
ft4, TSH, IGF1	Annualmente (ogni 6 mesi se terapia con GH)
Indagini strumentali	
Età ossea (rx mano sin)	Ogni anno circa (se terapia con GH)
Composizione corporea mediante plicometria e/o DEXA e/o BIA	A cadenza annuale.
Polisonnografia	Su indicazione pneumologica/ORL – ogni anno circa
Fibroscopia prime vie aeree	Su indicazione pneumologica/ORL – ogni anno circa
Consulenze specialistiche	
Valutazione dietista/dietologo	Ogni 6-12 mesi o con maggior frequenza se sovrappeso.
Valutazione oculistica	Se strabismo o altri problemi oculistici
Valutazione ortopedica	Ogni 6 mesi e in base al quadro clinico
Valutazione neuropsichiatrica	Annuale o con maggiore frequenza in presenza di disturbi del comportamento e/o del linguaggio
Valutazione odontostomatologica	Semestrale
Valutazione pneumologica/ORL	Annuale (o maggiore frequenza se OSAS)
Valutazione dermatologica	Se skin picking o altre lesioni cutanee

Raccomandazione per il trattamento della Sindrome di Prader-Willi da 10 a 18 anni

Indagine/valutazione raccomandata	Gestione clinica diagnostico-terapeutica
Accrescimento	▷ Altezza, peso, circonferenza vita, pressione arteriosa, calcolo velocità di crescita e valutazione pubertà - follow-up dell'eccesso ponderale/obesità (BMI) – eventuale valutazione dell'età ossea. Stima della composizione corporea (plicometria e/o BIA e/o DEXA).
Alimentazione	▶ Strategie di trattamento (prevenzione) dell'obesità. Coinvolgimento familiare. Programma di attività fisica. Considerare valutazione per eventuale trattamento di chirurgia bariatrica nei casi con grave obesità (BMI >40 e presenza di comorbidità).
Alterazioni glicometaboliche	▷ Glicemia e insulinemia (a digiuno e 120' dopo carico), calcolo HOMA, HbA1c, Colesterolo, HDL, trigliceridi, uricemia, ALT, AST. ▶ Terapia con metformina in presenza di iperinsulinismo/IGT (dopo trattamento per calo ponderale). Nei casi con DM manifesto trattamento specifico.
Valutazione Pneumologica/ORL	▷ Polisonnografia e valutazione in fibroscopia delle prime vie aeree. ▷ Verifica russamento, apnee notturne, frequenti risvegli notturni, narcolessia etc. ▶ Considerare eventuale terapia medica e/o chirurgica (adenotonsillectomia) in caso di apnee ostruttive notturne con ipertrofia adenotonsillare. Eventuale ventilazione notturna assistita (Bi-PAP/Ci-PAP).
Valutazione app cardio-circolatorio	▷ Visita cardiologia ed ecocardiogramma.
Funzione gonadica	▷ Gonadotropine (FSH e LH) di base e dopo test GnRH; Testosterone (M) e/o Estradiolo (F), Ecografia pelvica (F). ▶ In presenza di ipogonadismo la terapia ormonale sostitutiva, da valutare individualmente, prevede: Nel maschio induzione pubertà e/o terapia sostitutiva con HCG e/o Testosterone. Nella femmina induzione della pubertà e/o terapia sostitutiva con estrogeni e progestinici (F).
Funzione tiroidea Trattamento con GH	▶ Vedi pag.28 ▶ Vedi pag. 25

Indagine/valutazione raccomandata	Gestione clinica diagnostico-terapeutica
Metabolismo calcio-fosforo	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Calcemia, fosforemia, magnesemia, protidemia, PTH intatto, Vit D3 e DEXA vertebro-femorale. ▶ Terapia specifica con Calcio, Vit D e/o difosfonati se osteopenia/osteoporosi.
Alterazioni scheletriche o problematiche ortopediche	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Valutazione ortopedica, particolarmente in corso di trattamento con GH Rx colonna vertebrale su indicazione dell'ortopedico. ▶ Eventuale corsetto ortopedico
Valutazione oculistica	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Acuità visiva, strabismo, disturbi del visus} ▶ Eventuali interventi ortottici per strabismo o altri disturbi visivi.
Valutazione dermatologica	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Trattamento di eventuali dermatosi e/o dermatiti delle pieghe/lesioni da skin picking. ▶ Eventuale linfodrenaggio e pressoterapia se elefantiasi arti inferiori (<i>in collaborazione con il chirurgo plastico</i>).
Valutazione odontostomatologica	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Controllo carie, parodontopatie, malocclusioni ▶ Igiene dentaria e trattamenti specifici
Valutazione neuropsichiatrica e neuromotoria	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Screening disturbi della personalità, psicosi e depressioni. ▷ Valutazione del ritardo cognitivo. ▷ Valutazione necessità di supporto socio-assistenziale alla famiglia. ▶ Prevenzione e gestione dei disturbi comportamentali (terapia psicofarmacologica). ▶ Inserimento scolastico. ▶ Piano riabilitativo con il coinvolgimento del nucleo familiare.

Monitoraggio clinico nel paziente PWS (età 10-18 anni)

ESAMI/VISITA	TEMPISTICA
Valutazione clinico-auxologica e dello sviluppo puberale	5-6 mesi
Assetto metabolico (lipidico e epatico, omeostasi glicemica)	Ogni anno (ogni 6 mesi circa se aumento ponderale e/o terapia con GH)
Metabolismo calcio-fosforo	Ogni 1-2 anni (più spesso se osteopenia/osteoporosi e se terapia specifica)

Indagini ormonali

Funzionalità tiroidea (fT4, TSH), IGF1	Ogni anno (6 mesi in presenza di ipotiroidismo o terapia con GH)
Test da carico orale di glucosio (OGTT) <i>dosaggio glicemia e insulinemia</i>	Ogni anno se sovrappeso o terapia con GH
Test GnRH + E2/T	Dopo i 12-13 anni (<i>su indicazione endocrinologica</i>)

Indagini strumentali

Età ossea (<i>rx mano e polso sinistro</i>)	Su indicazione endocrinologica (ogni 1-2 anni)
Polisonnografia + saturimetria notturna, spirometria	Ogni anno (su indicazione pneumologica in relazione all'evoluzione del quadro clinico)
Composizione corporea mediante plicometria e/o DEXA e/o BIA	A cadenza annuale.
Rx colonna vertebrale	Su indicazione ortopedica (se scoliosi anche ogni anno)
DEXA	Ogni 2 anni (ogni anno se osteopenia/osteoporosi)
Ecografia addominale	Ogni 2 anni (ogni anno se litiasi biliare sintomatica)

Consulenze specialistiche

Endocrinologo/Diabetologo	Ogni 6-12 mesi
Valutazione dietista/dietologo	Ogni 6-12 mesi o con maggior frequenza se sovrappeso.
Cardiologo (Ecg + ecocardiogramma)	Ogni 2 anni o più frequentemente se sovrappeso e/o OSAS
Oculista	Annuale
Ortopedico	Annuale (<i>più frequentemente se terapia con GH o cifoscoliosi</i>)
Psicologo	Annuale (<i>o più frequentemente se necessario</i>)
Logopedista	Frequenza da stabilire in base alle problematiche
Odontoiatra	6 mesi (<i>anche più frequentemente se carie, paradontopatie ecc</i>)
Neuropsichiatra	6-12 mesi (<i>anche in base al quadro clinico</i>)
ORL	Annuale
Pneumologo	Annuale
Chirurgo	Se criptorchidismo e nei pazienti con obesità grave e ingravescente per considerare opportunità di eventuale chirurgia bariatrica
Dermatologo	Frequenza da stabilire in base alle problematiche

Raccomandazione per il trattamento della Sindrome di Prader-Willi >18 anni

Indagine/valutazione raccomandata	Gestione clinica diagnostico-terapeutica
Alimentazione	<ul style="list-style-type: none">▶ Gli adulti PWS non dovrebbero introdurre più di 1000-1200 kcal/die per mantenere stabile l'assetto ponderale e non più di 800-1000 Kcal/die per riuscire a perdere peso.▶ La restrizione dietetica ottimale prevede una riduzione calorica di tipo "bilanciato", che mantenga cioè la fisiologica ripartizione tra carboidrati, proteine e grassi. E' inoltre da preferire il consumo di carboidrati complessi a lento assorbimento, a basso indice glicemico, piuttosto che l'utilizzo di zuccheri semplici.▶ Associare alla dieta una regolare attività motoria.▶ L'applicazione del palloncino intragastrico è in grado di ottenere un calo di peso durante il periodo di inserzione e può essere preparatoria all'intervento di chirurgia bariatrica.▶ La chirurgia bariatrica viene riservata ai casi più severi, quando cioè le complicanze del grave eccesso ponderale determinano un rischio immediato per la vita dei pazienti.▶ I soggetti sottoposti a chirurgia bariatrica devono essere ugualmente sottoposti a regime dietoterapico ed attenersi ad un regolare follow-up post-operatorio
Metabolismo glucidico e terapia delle sue alterazioni	<ul style="list-style-type: none">▷ Monitoraggio periodico del metabolismo glucidico (glicemia, insulinemia ed emoglobina glicata, più frequentemente in caso di rapido incremento di peso o di concomitante terapia con GH); da eseguire un test da carico orale di glucosio ogni 2 anni (oppure ogni anno in caso di rapido incremento di peso o di concomitante terapia con GH).▶ In presenza di iperglicemia a digiuno, ridotta tolleranza glucidica o diabete mellito di tipo II il farmaco di scelta, da utilizzare insieme alla dieta ed all'esercizio fisico, è la metformina (da 500 mg a 1000 mg 2-3 volte al dì).▶ Gli inibitori dell'alfa-glucosidasi possono essere somministrati nei casi di intolleranza alla metformina o nelle forme più lievi.▶ Gli incretino-mimetici possono essere impiegati in associazione con l'antidiabetico orale.▶ Se il controllo metabolico è insufficiente con la metformina (\pm incretino-mimetici), si passa alla terapia insulinica, da sola o in associazione con l'antidiabetico orale: è raccomandato l'impiego degli analoghi, per la maggiore maneggevolezza nei casi di scarso controllo dell'intake alimentare.

Indagine/valutazione raccomandata	Gestione clinica diagnostico-terapeutica
Alterazioni del metabolismo lipidico e delle purine	<ul style="list-style-type: none"> ▶ La terapia dell'ipercolesterolemia, dell'ipertrigliceridemia e della iperuricemia non si discosta da quella comunemente utilizzata nella popolazione generale.
Alterazioni epatiche	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Monitoraggio degli esami di funzionalità epatica ed un esame ecografico periodico- La terapia della litiasi biliare è analoga a quella usata nella popolazione generale ▶ Effettuare un esame polisonnografico, a seconda del quadro clinico e dell'eventuale terapia concomitante con GH; è utile un monitoraggio periodico più frequente mediante una saturimetria notturna.
Valutazione pneumologia/ORL	<ul style="list-style-type: none"> ▷ In presenza di gravi desaturazioni ossiemoglobiniche vi è l'indicazione alla terapia ventilatoria notturna (a pressione positiva continua od intermittente), eventualmente associata ad ossigenoterapia.
Alterazioni cardiovascolari	<ul style="list-style-type: none"> ▶ La prevenzione e la terapia della cardiopatia nel PWS richiede anzitutto un adeguato trattamento dell'ipoventilazione. La terapia dello scompenso cardiaco congestizio non si discosta da quella comunemente utilizzata nella popolazione generale: ▶ Controllo cardiologico, sia clinico che strumentale (elettrocardiogramma, ecocardiogramma, ecc.), oppure particolarmente se il paziente è già cardiopatico, ha un rapido incremento di peso oppure è in terapia con GH. ▶ Per la terapia dell'ipertensione arteriosa si rimanda ai protocolli comunemente in uso.
Funzione Gonadica	<ul style="list-style-type: none"> ▶ In entrambi i sessi, in presenza di ipogonadismo, può essere prescritto un trattamento ormonale sostitutivo (da valutare individualmente) ▶ Sesso femminile: i primi farmaci da somministrare sono gli estrogeni, in modo continuativo, utilizzando preferibilmente la via transdermica; successivamente si può passare alla loro somministrazione ciclica (per 3 settimane/mese) in associazione ai progestinici per os. ▶ Sesso maschile: via più efficace di somministrazione del testosterone è quella transdermica, rispetto a quella intramuscolare; l'eventuale impiego dei gel al testosterone richiede particolare cautela per il rischio di contaminazione. In entrambi i sessi gli accertamenti diagnostici pre-trattamento ed il monitoraggio durante terapia non si discostano da quelli comunemente in uso nella popolazione generale.

Indagine/valutazione raccomandata	Gestione clinica diagnostico-terapeutica
Funzione tiroidea	▶ Vedi pag.28
Terapia con GH	▶ Vedi pag. 25
Metabolismo fosfo-calcico	▷ La valutazione dello stato minerale osseo deve esser condotta già in età adolescenziale, mediante monitoraggio dei livelli di PTH e vitamina D3, dei markers di neoformazione e di riassorbimento osseo, oltre all'effettuazione di una DEXA vertebro-femorale. ▶ Per la terapia si rimanda ai protocolli comunemente in uso; per l'uso dei bifosfonati è necessaria una adeguata igiene orale, per prevenire l'osteonecrosi della mandibola, situazione che può rimanere più facilmente misconosciuta nella PWS, a causa della ridotta sensibilità al dolore.
Valutazione dermatologica	▶ Trattamento di eventuali dermatosi e/o dermatiti delle pieghe/lesioni da skin picking. ▶ Eventuale linfodrenaggio e presso-terapia se elefantiasi arti inferiori (<i>in collaborazione con il chirurgo plastico</i>).
Valutazione odontostomatologica	▷ Controllo carie, parodontopatie, malocclusioni ▶ Igiene dentaria e trattamenti specifici
Gestione dei disturbi comportamentali	▶ Si raccomanda di iniziare il trattamento con psicofarmaci a basse dosi, a causa di una possibile iperresponsività o di effetti paradossi indotti dalle posologie comunemente impiegate, per poi aumentare gradualmente le quantità a seconda degli effetti clinici ottenuti. I farmaci da impiegare sono le benzodiazepine (alprazolam, bromazepam, diazepam), gli antipsicotici classici (aloperidolo, perfenazina, promazina) e quelli atipici (risperidone), gli stabilizzatori dell'umore (sodio valproato, lamotrigina) e gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (fluoxetina). Nella scelta della terapia si raccomanda di privilegiare quelle molecole sprovviste di azione oressigena, o comunque con minore capacità di indurre un aumento dell'appetito, quali il risperidone e la fluoxetina. Per quanto riguarda l'autoaggressività, è stata descritta la possibile azione positiva del topiramato a dosaggio pieno sul fenomeno dello skin picking.

Monitoraggio clinico nel paziente PWS (età >18 anni)

ESAME/VISITA	TEMPISTICA
Esami biochimici generali, glicemia, emoglobina glicata	ogni anno, ogni 6 mesi (<i>se terapia con GH o rapido incremento peso</i>)
Test da carico orale di glucosio	ogni 2 anni, ogni anno (<i>se terapia con GH o rapido incremento peso</i>)
Metabolismo calcio-fosforo	Ogni 1-2 anni (<i>più spesso se osteopenia/osteoporosi e se terapia specifica</i>)

Indagini ormonali

IGF-I, funzionalità tiroidea, insulinemia,	ogni anno, ogni 6 mesi (<i>se terapia con GH o rapido incremento peso</i>)
--------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------

Indagini strumentali

Saturimetria notturna, Spirometria	ogni 2 anni, ogni anno (<i>se terapia con GH o se rapido aumento di peso</i>)
Polisonnografia	in funzione dell'evoluzione del quadro clinico, dell'eventuale terapia con GH e dei risultati della saturimetria notturna
DEXA vertebro-femorale	ogni 2 anni (<i>se osteopenia/osteoporosi</i>), ogni 4 anni (<i>se normalità</i>)
Ecografia addominale	ogni 2 anni, ogni anno (<i>se litiasi biliare</i>)
ECG, Ecocardiogramma	ogni 2 anni, ogni anno (<i>se terapia con GH o se rapido aumento di peso</i>)

Consulenze specialistiche

Visita dermatologica	a seconda del quadro clinico
Visita odontoiatrica	ogni sei mesi
Visita reumatologica/ortopedica	se osteoporosi grave
Visita ORL	Annuale
Visita oculistica	A seconda delle necessità – ogni anno se presenza di diabete
Visita pneumologica	ogni 2 anni, ogni anno (<i>se terapia con GH o se rapido aumento di peso</i>)
Visita diabetologica e delle complicanze associate	a seconda del quadro clinico
Visita endocrinologica	ogni anno, ogni 6 mesi (<i>se terapia con GH</i>)
Valutazione dietista/dietologo	Ogni 6-12 mesi o con maggior frequenza se sovrappeso.
Visita cardiologica	ogni 2 anni, ogni anno (<i>se terapia con GH o se rapido aumento di peso</i>)
Visita psichiatrica	a seconda del quadro clinico , ogni 1-2 anni se buon compenso in assenza di terapia
Consulenza psicologica	a seconda del quadro clinico

Appendice

Criteria clinico-anamnestici di Holm e Cassidy modificati.

CRITERI MAGGIORI (1 punto ciascuno)

1. Ipotonia neonatale (di origine centrale)
2. Problemi alimentari nell'infanzia
3. Obesità centrale
4. Tratti somatici caratteristici
5. Ipogonadismo
6. Deficit mentale e ritardato sviluppo psicomotorio
7. Problemi comportamentali connessi con l'alimentazione (iperfagia, ricerca ossessiva di cibo)
8. Delezione 15q11-13 in kariogramma ad alta risoluzione (>650 bande) o altre anomalie citogenetiche molecolari della regione cromosomica Prader-Willi, inclusa la disomia uniparentale materna.

CRITERI MINORI (1/2 punto ciascuno)

1. Riduzione dei movimenti fetali, letargia, pianto debole
2. Caratteristiche comportamentali
3. Disturbi del sonno
4. Bassa statura
5. Ipopigmentazione
6. Acromicria
7. Mani affusolate con margine ulnare rettilineo
8. Anomalie oculari
9. Saliva densa e vischiosa con croste agli angoli della bocca
10. Difetti nell'articolazione delle parole
11. Lesioni cutanee da grattamento (*skin picking*)

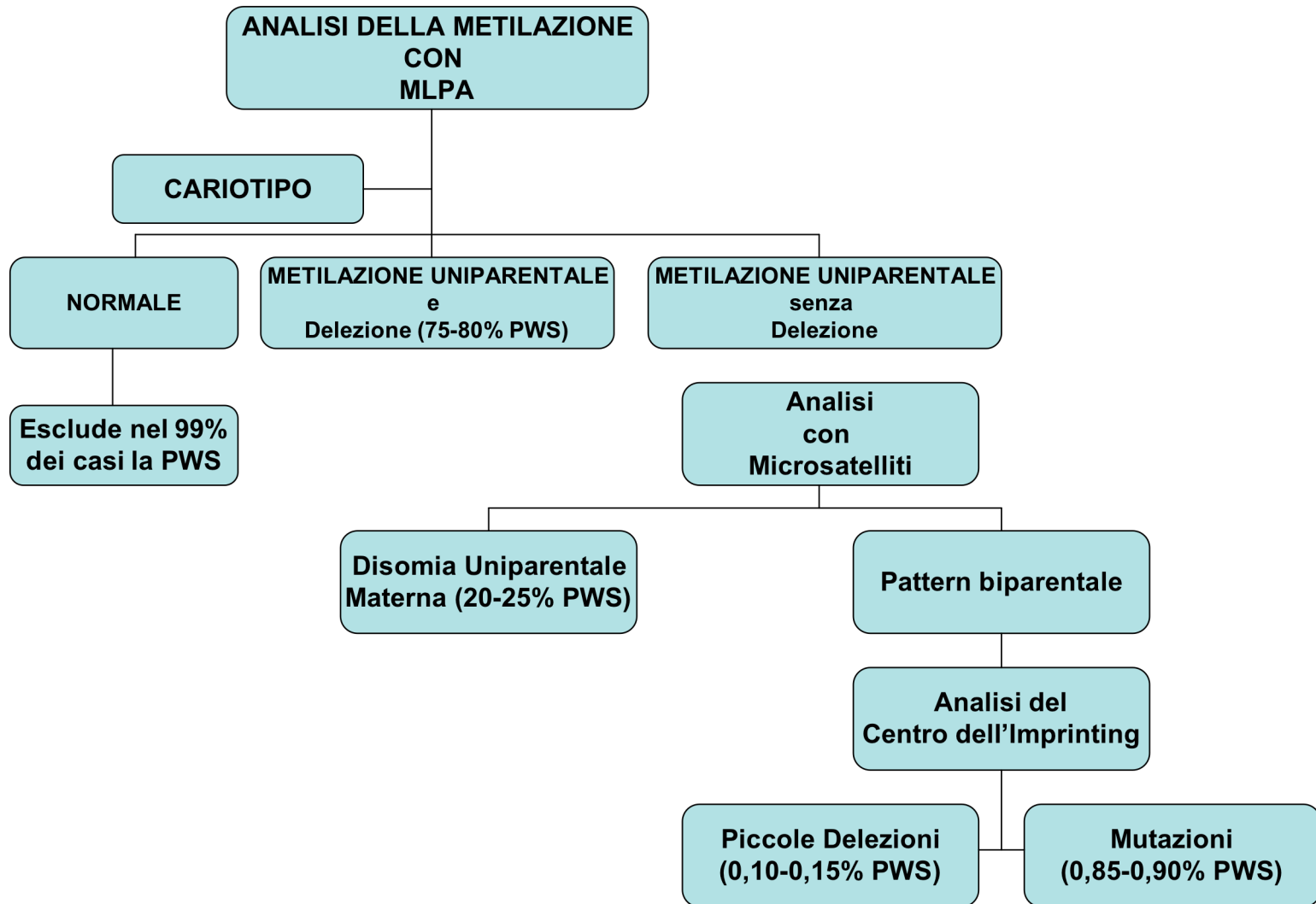
CRITERI AGGIUNTIVI (non danno punteggio)

1. Elevata soglia del dolore
2. Diminuito senso del vomito
3. Alterazioni della termoregolazione
4. Scoliosi
5. Cifosi
6. Adrenarca precoce
7. Osteoporosi
8. Abilità nei giochi di pazienza (*puzzle*)
9. Normali indagini neuromuscolari

Indicazioni per l'invio alla diagnosi genetica (da Gunay-Aygun, 2001 modificata)

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

INDAGINI GENETICHE PERCORSO DIAGNOSTICO



Trattamento con GH

Il trattamento con GH della sindrome di Prader-Willi in età pediatrica è previsto dalla nota AIFA 39 (vedi allegato) indipendentemente dalla dimostrazione o meno di un deficit somatotropinico.

Indicato l'inizio del trattamento con GH anche prima del compimento del 12° mese di vita, previa valutazione polisomnografica ed ORL che escluda la presenza di apnee ostruttive e/o ipertrofia adeno-tonsillare. Il dosaggio consigliato è di 0.01-0.03 mg/kg/die, modulato sui livelli di IGF-I, che non devono superare le + 2 DS. E' bene iniziare la terapia con dosaggio di circa 1/3 della dose minima .

Accertamenti pre-terapia con GH:

- Polisomnografia
- Rx Rachide
- Glicemia basale e dopo carico orale di glucosio (gr.1.75/kg peso fino a max gr 75 os)
- fT4, TSH
- Stima della massa grassa (Plicometria e/o BIA e/o DEXA)
- IGF1
- Antropometria

E' sconsigliato intraprendere terapia con GH in presenza di apnee ostruttive e/o marcata ipertrofia adeno-tonsillare.

Il trattamento con GH di pazienti con obesità grave e/o intolleranza glucidica e/o scoliosi instabile ed evolutiva è sconsigliato .

Accertamenti in corso di terapia con GH:

- Polisomnografia (dopo 1-2 mesi dall'inizio della terapia e successivamente ogni 6-12 mesi)
- Rx Rachide (annuale se preesistente scoliosi, o in caso di comparsa di segni clinici di scoliosi)
- Glicemia basale e dopo carico (ogni sei mesi)
- fT4, TSH
- Stima della massa grassa (Plicometria e/o BIA e/o DEXA) (ogni 6-12 mesi)

26-Federazione Nazionale Sindrome di Prader-Willi

- IGF1 (ogni 6 mesi)
- Antropometria (ogni 3 mesi)

Sospendere temporaneamente la terapia con GH in corso di patologia respiratoria acuta. Valutare l'opportunità di sospendere il trattamento con GH in caso di significativo peggioramento della scoliosi e/o comparsa di intolleranza glucidica e/o comparsa di apnee ostruttive in corso di terapia.

Al completamento della crescita staturale è indicata la valutazione del pattern secretorio del GH. I test di stimolo da impiegare sono l'ipoglicemia insulinica (ITT) oppure il test del GHRH+arginina: è (preferibile utilizzare il secondo, per la sua migliore tollerabilità).

Per gli adolescenti in trattamento, la valutazione del pattern secretorio del GH deve essere preceduta da un wash-out terapeutico di almeno 1-2 mesi dall'ultima somministrazione di GH biosintetico. La diagnosi di deficit di GH deve essere posta in accordo con i criteri stabiliti dalla nota 39 dell'AIFA.

Nei pazienti con deficit di GH secondo le note AIFA è indicato utilizzare uno schema di trattamento che non tiene conto del peso, incominciando con una dose standard di 0.2 mg al dì, da modificare in base ai livelli di IGF-I, da monitorare inizialmente ogni 3 mesi e successivamente ogni 6: lo scopo è quello di somministrare la dose minima di GH capace di portare i valori di IGF-I nel range inferiore di normalità.

Sia prima di iniziare che durante il trattamento con GH è necessario procedere a periodico monitoraggio del metabolismo glucidico e della funzione tiroidea (semestrale), nonché della funzione respiratoria e cardiovascolare (annuale).

E' sconsigliato intraprendere terapia con hGH in presenza di diabete mellito scompensato, neoplasie e gravi disturbi cardiorespiratori.

Nota 39

Età pediatrica

OMISSIS

Altre condizioni dove il trattamento con rGH viene concesso in età pediatrica:

OMISSIS

27-Federazione Nazionale Sindrome di Prader-Willi

soggetti prepuberi affetti dalla sindrome di Prader Willi (PWS), geneticamente dimostrata, con Indice di Massa Corporea o Body Mass Index (BMI) $< 95^{\circ}$, normale funzionalità respiratoria, non affetti da sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno.

OMISSIS

Al raggiungimento della statura definitiva non è più indicata la terapia con GH nelle seguenti patologie:

OMISSIS

Sindrome di Prader Willi

OMISSIS

Al raggiungimento della statura definitiva la terapia con rGH negli altri soggetti con deficit di GH può essere proseguita solo se presentano dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH:

risposta di GH $< 6 \mu\text{g/L}$ dopo ipoglicemia insulinica (ITT)

oppure

risposta di GH $< 19 \mu\text{g/L}$ dopo test farmacologico con GHRH + arginina

Età adulta

È indicata la terapia con rGH in soggetti adulti, di età superiore a 25 anni, con livelli di GH allo stimolo con ipoglicemia insulinica $< 3 \mu\text{g/L}$ o, in presenza di controindicazioni al test di ipoglicemia insulinica, con picco inadeguato di GH dopo stimoli alternativi,

OMISSIS

Soggetti adulti con deficit di GH presentano un abbassamento della qualità di vita, una riduzione della forza muscolare, un aumento dell'adipe viscerale che, insieme ad un aumento del colesterolo circolante, costituisce un fattore di rischio per complicanze cardiovascolari. In particolare, è stato dimostrato un chiaro aumento dei processi di aterosclerosi con netto incremento della mortalità da cause cardiovascolari. Il trattamento sostitutivo con GH biosintetico va comunque riservato solo ai rari casi nei quali vi sia un severo deficit di GH, dimostrato da un picco di risposta $< 3 \mu\text{g/L}$ dopo ipoglicemia insulinica, oppure, in presenza di controindicazioni al test dell'ipoglicemia (cardiopatie, patologia del sistema nervoso centrale, età avanzata), a seguito di un picco inadeguato di GH dopo stimoli alternativi utilizzati con limiti di normalità appropriati alla loro potenza.

28-Federazione Nazionale Sindrome di Prader-Willi

Il test con GHRH + arginina viene ad oggi ritenuto l'alternativa di prima scelta e, dopo questo stimolo, un severo deficit di GH è dimostrato da un picco dei livelli circolanti di GH $< 9 \mu\text{g/L}$. Il rigoroso rispetto di tali criteri esclude la possibilità di un uso improprio o eccessivo del farmaco.

Diagnosi e trattamento dell'ipotiroidismo

In bambini con PWS è stato segnalato ipotiroidismo sia di origine centrale che periferico che può presentarsi già alla nascita o esordire successivamente. E' quindi necessario controllare periodicamente i livelli serici di TSH e fT4. In particolare tali dosaggi dovranno essere praticati alla nascita e successivamente ogni anno (o ogni sei mesi nei pazienti in trattamento con GH). Iniziare terapia con L-tiroxina al dosaggio di 5-6 mcg/Kg/die (8 mcg/kg/die se < 12 mesi) in caso di ipotiroidismo primitivo o secondario (ipotalamo-ipofisario). Dose da adattare in base ai valori di fT4 e TSH se ipotiroidismo primitivo o del solo fT4 (da tenere nella parte medio-alta dell'intervallo di normalità) se ipotiroidismo secondario.

Gestione dell'Iposurrenalismo

Nei pazienti PWS sono state descritte crisi di iposurrenalismo in condizioni di stress in generale ed in corso di patologia gastroenterologica acuta in particolare.

Il test di elezione per la diagnosi di insufficienza surrenalica centrale è rappresentato dall'ipoglicemia insulinica: per la sua scarsa maneggevolezza è preferibile utilizzare il test con ACTH a basse dosi (1 mcg/ev). Pazienti che hanno presentato una normale risposta al test con ACTH a basse dosi (v.n. $> 20 \text{ mcg/ml}$) possono comunque presentare, in occasione di stress importanti, una sintomatologia riferibile a insufficienza surrenalica (ipotensione, disidratazione, astenia profonda).

29-Federazione Nazionale Sindrome di Prader-Willi

Tali pazienti durante lo stress vanno trattati con idrocortisone al dosaggio di 50-100 mg/m² o 1-2 mg/kg e.v. (come bolo iniziale), seguiti da 50-100 mg/m²/die e.v. suddiviso a intervalli di 6 ore.

Rischio Anestesiologico

I pazienti affetti da PWS presentano un rischio anestesiológico aumentato caratterizzato da esagerata risposta ai farmaci ipnotici, da difficoltà nelle manovre ventilatorie per dismorfismi facciali, da problemi di ipossia, del controllo della respirazione e della termoregolazione. Tali fenomeni risultano essere più frequenti e gravi nei soggetti obesi che possono presentare apnee ostruttive, ipertrofia ed insufficienza ventricolare destra da ipertensione polmonare, condizioni che richiedono una preventiva valutazione cardiologica e pneumologica. La predisposizione di un accesso venoso, già difficoltosa nei pazienti PWS, risulterà ulteriormente complicata in presenza di obesità. E' importante in caso di intervento chirurgico di un paziente PWS che la gestione anestesiológica sia affidata a medici esperti nelle problematiche di tali pazienti e sia garantito per il post-operatorio la disponibilità di ricovero in terapia intensiva. L'elevata soglia del dolore può mascherare problemi del post-operatorio. A causa di alterazione dei centri ipotalamici, gli individui con PWS possono presentare turbe della termoregolazione. Sebbene non vi sia alcuna indicazione di una predisposizione all'ipertermia maligna in PWS, l'uso di miorilassanti depolarizzanti (es. succinilcolina) deve essere evitato se non assolutamente necessario. La salivazione particolarmente densa può compromettere la pervietà delle vie aeree in particolare nella fase di estubazione. La ricerca continua e affannosa di cibo, che spesso il paziente PWS ingurgita di nascosto, può non garantire che lo stomaco sia completamente vuoto, esponendo il paziente al rischio dell'ab ingestis. L'ipotonia che caratterizza in particolare il bambino sotto i 2-3 anni di età riduce l'efficienza del riflesso della tosse nel liberare le

30-Federazione Nazionale Sindrome di Prader-Willi

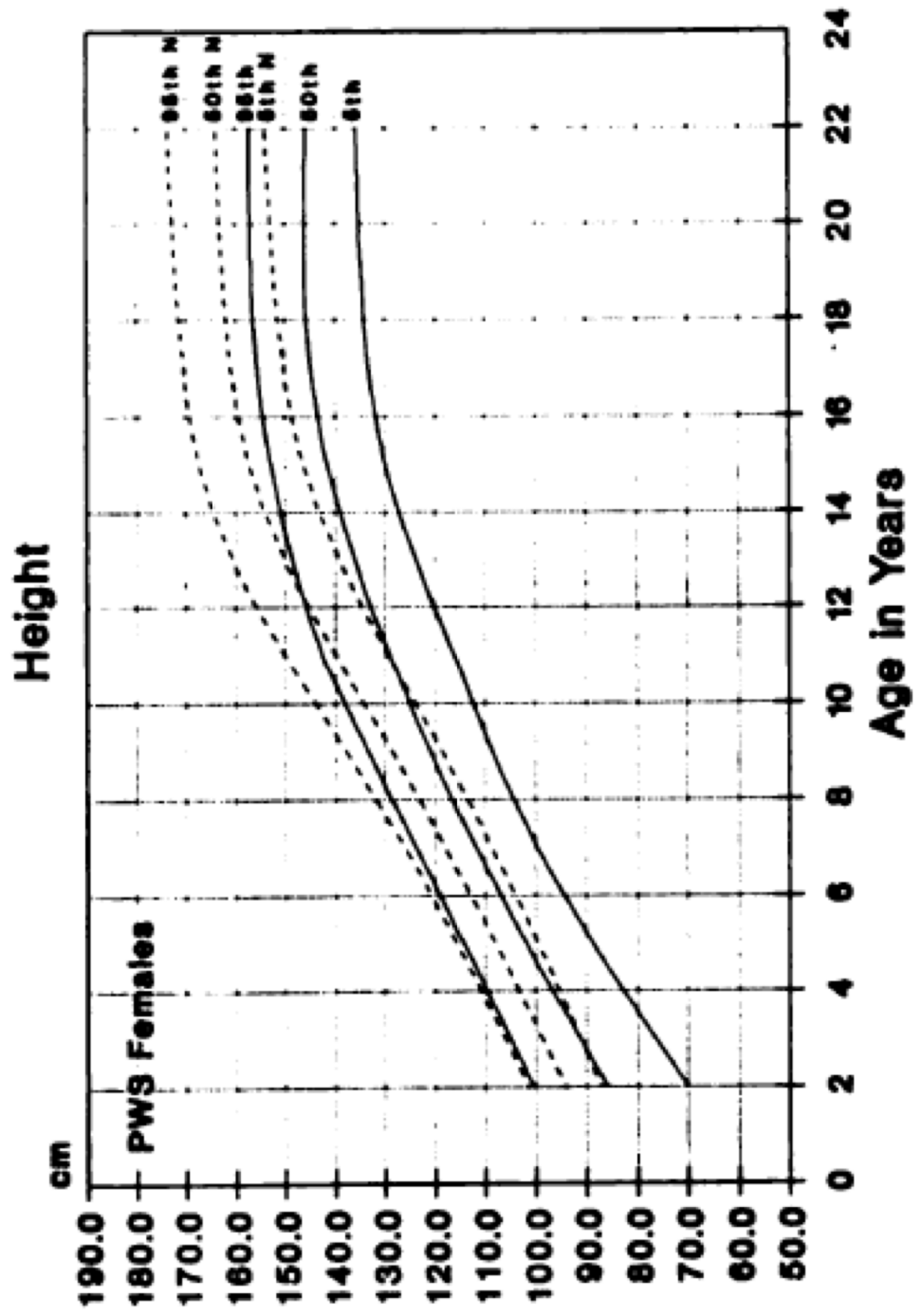
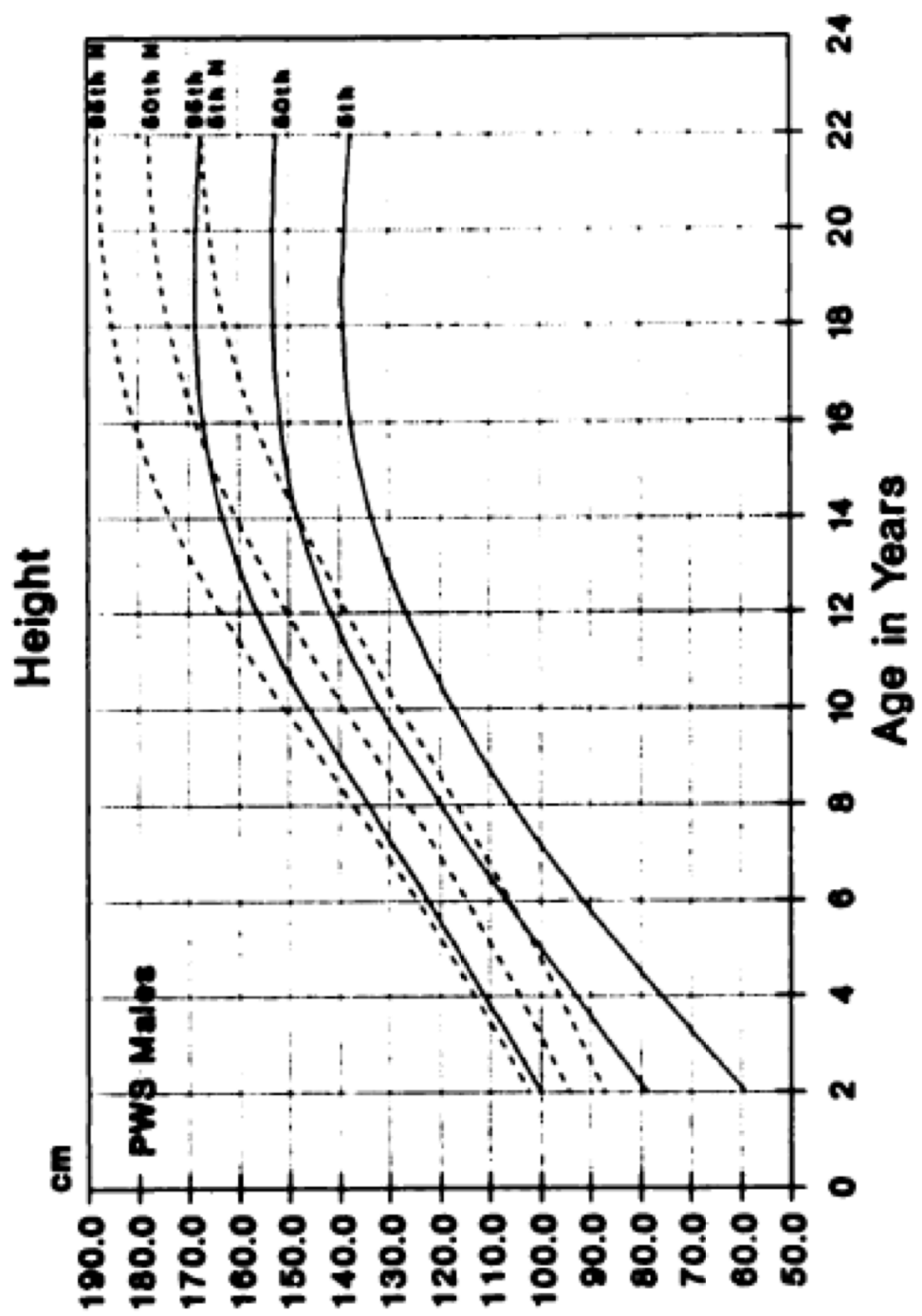
vie aeree. I farmaci anestetici da soli o per interazione con altri farmaci psicotropi possono scatenare comportamenti ossessivi compulsivi e psicosi.

Epilessia

La sindrome di Prader-Willi rappresenta un maggior rischio per lo sviluppo di epilessia che è riportata nel 15-40% dei casi. I pazienti con delezione sembrano essere più a rischio rispetto a quelli con UPD. Si tratta in genere di forme focali caratterizzate da assenze associate o meno a convulsioni parziali complesse che rispondono bene alla monoterapia.

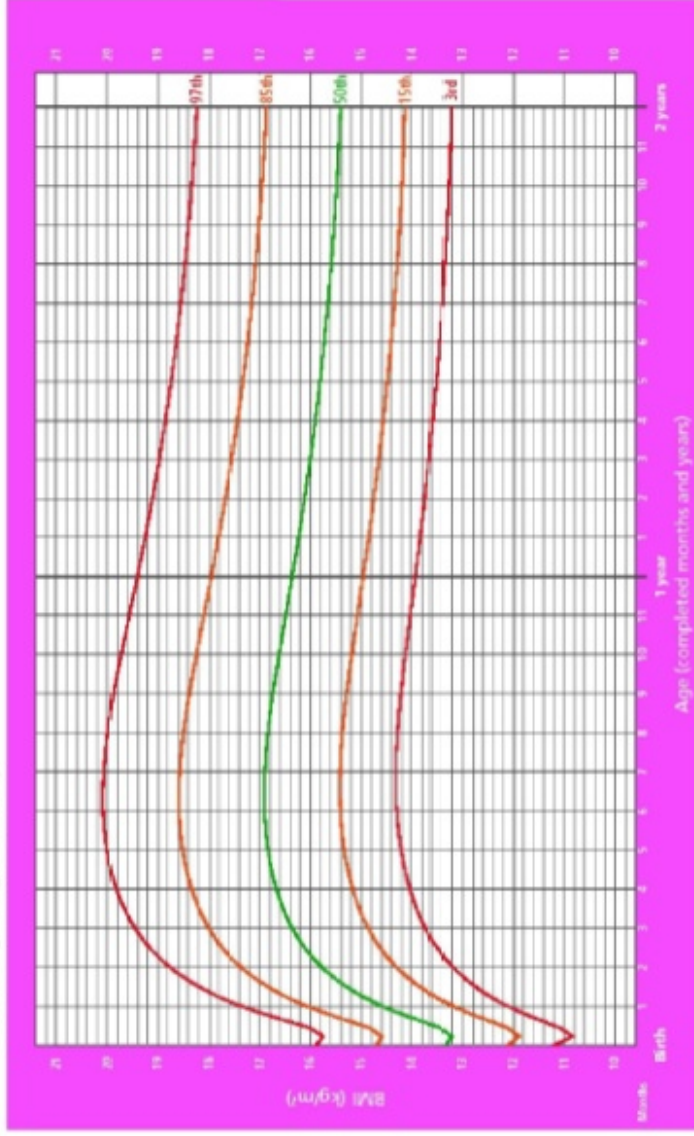
Distensione gastrica acuta

Sono riportati in letteratura almeno 8 casi di dilatazione gastrica acuta e almeno 3 casi di decessi a seguito di rottura gastrica in soggetti Prader-Willi. Alla base di tale grave evento potenzialmente mortale vi è la coesistenza di iperfagia, alta soglia del dolore, incapacità a vomitare e rallentato svuotamento gastrico. E' quindi molto importante che i soggetti PWS siano mantenuti sotto stretto e continuo controllo in presenza di grandi quantità di cibo disponibile (banchetti, feste, supermercati etc); inoltre in caso di dolore addominale e/o vomito si impone un esame radiologico dell'addome per escludere un perforazione gastrica.



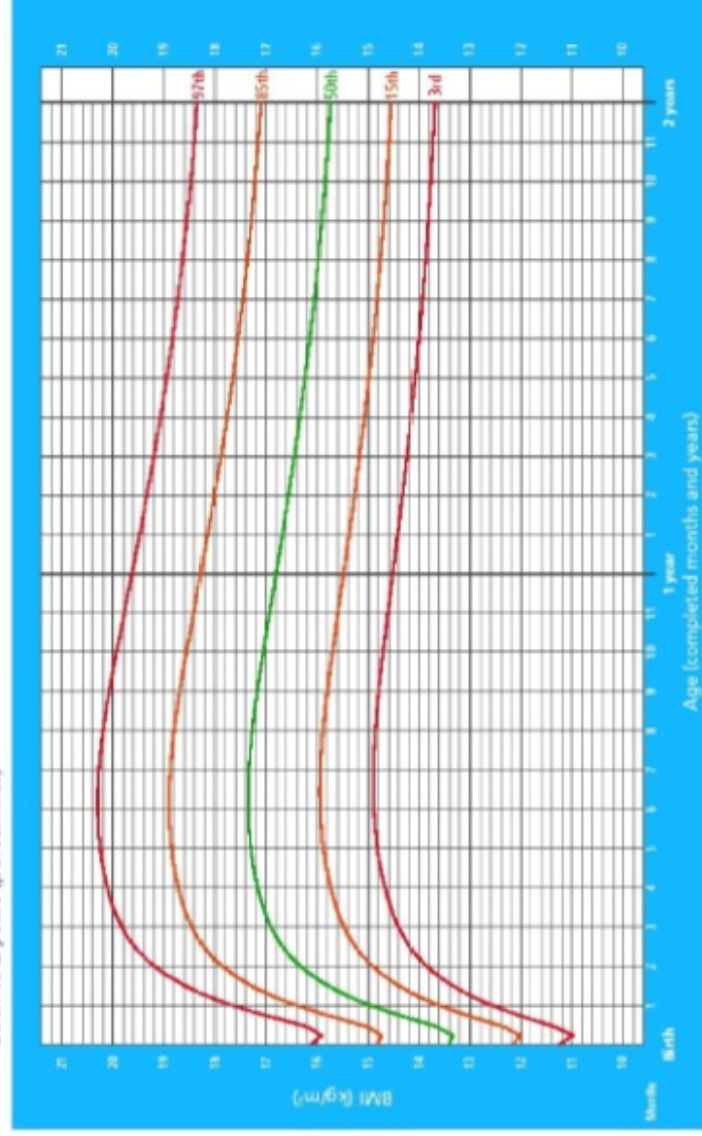
BMI-for-age GIRLS

Birth to 2 years (percentiles)



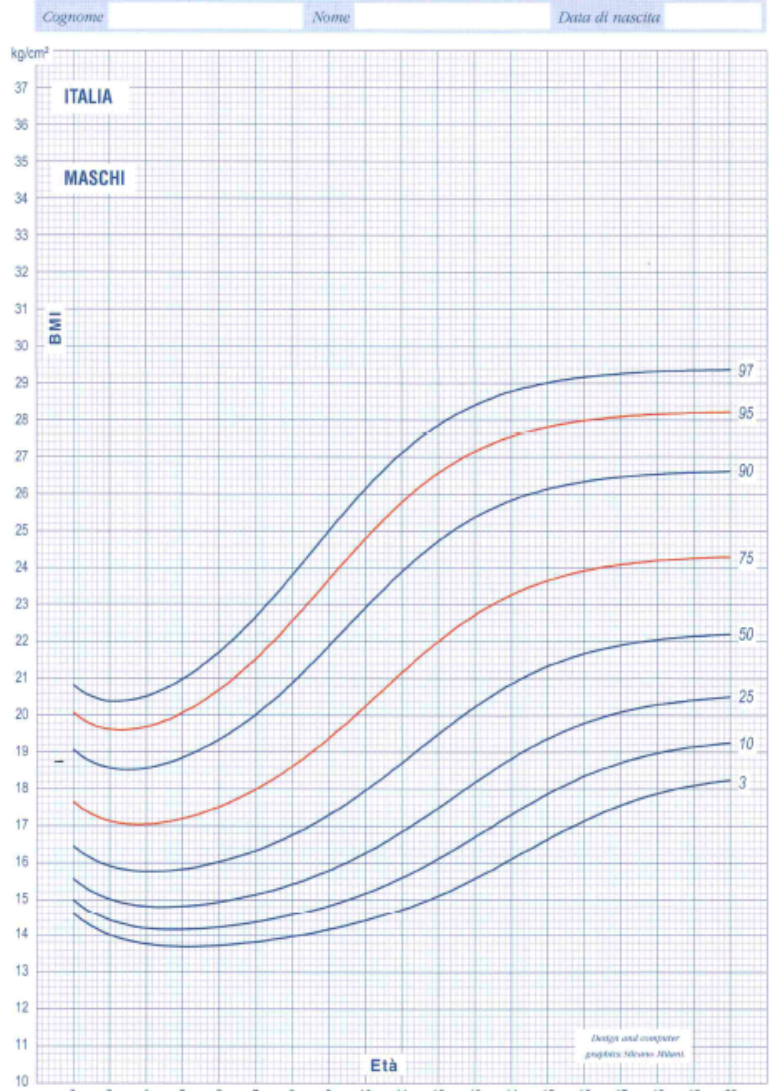
BMI-for-age BOYS

Birth to 2 years (percentiles)

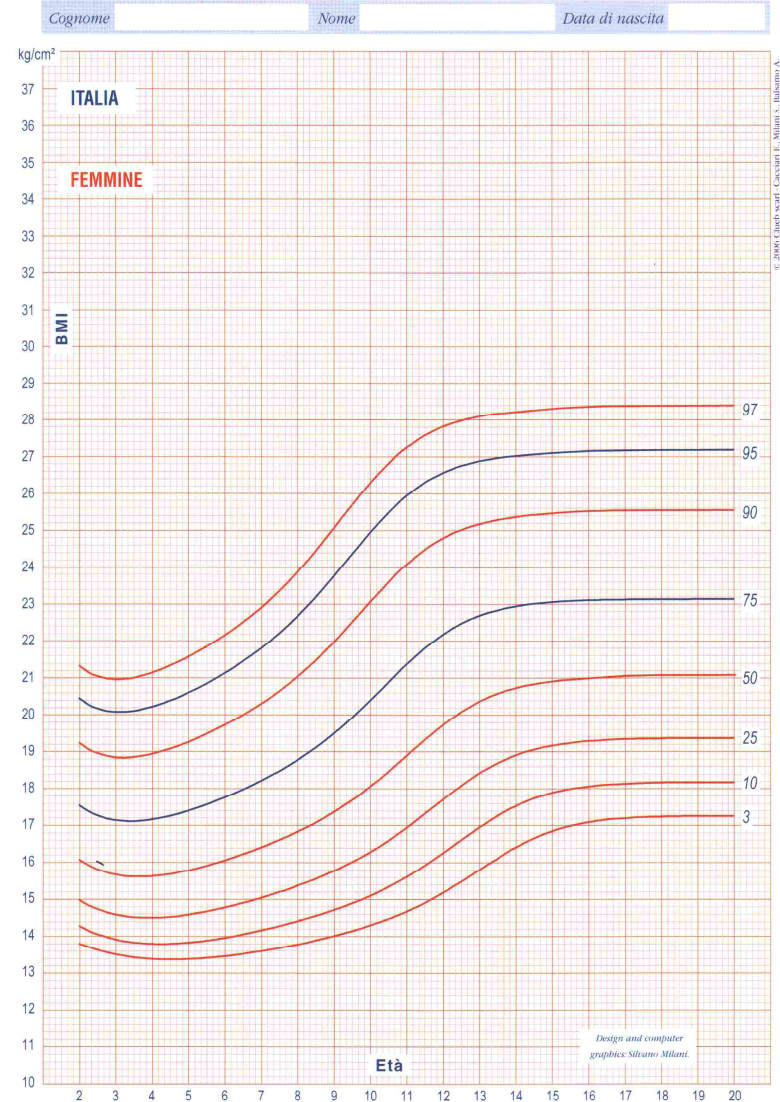


33-Federazione Nazionale Sindrome di Prader-Willi

Centili Italiani di riferimento [2-20 anni] per altezza, peso e BMI



Centili Italiani di riferimento [2-20 anni] per altezza, peso e BMI



Bibliografia

Attività fisica

- 1) Silverthorn KH, Hornak JE. Beneficial effects of exercise on aerobic capacity and body composition in adults with Prader-Willi syndrome. *Am J Ment Retard* 1993; 97:654–658
- 2) Vismara L, Cimolin V, Grugni G, Galli M, Parisio C, Sibilìa O, Capodaglio P. Effectiveness of a 6-month home-based training program in Prader-Willi patients. *Rev Dev Disabil* 2010; 31:1373-1379.

Auxologia/Composizione corporea

- 3) Brambilla P, Bosio L, Manzoni P, Pietrobelli A, Beccaria L, Chiumello G. Peculiar body composition in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Am J Clin Nutr*. 1997 May;65(5):1369-74.
- 4) Bosio L, Beccaria L, Benzi F, Sanzari A, Chiumello G. Body composition during GH treatment in Prader-Labhardt-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1999 Apr;12 Suppl 1:351-3
- 5) Butler MG, Meaney FJ. Standards for selected anthropometric measurements in Prader-Willi syndrome. *Pediatrics*. 1991 Oct;88(4):853-60.

Chirurgia Bariatrica

- 6) De Peppo F., Di Giorgio G., Germani M., Ceriati E., Marchetti P., Galli C., Ubertini M.G., Cuttini M., Cappa M., Rivosecchi M., Crinò A. Bioenterics intragastric balloon for treatment of morbid obesity: specific risks and benefits in Prader-Willi syndrome *Obesity Surgery*, 2008 18 (11):1443-9.
- 7) Scheimann AO, Butler MG, Gourash L, Cuffari C, Klish W. Critical analysis of bariatric procedures in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46:80–83

Criteri diagnostici

- 8) Crinò A., Di Giorgio G., Livieri C., Grugni G., Beccaria L., Bosio L., Corrias A., Chiumello G., Trifirò G., Salvatoni A., Tonini G, Gargantini L., de Toni T., Valerio G., Ragusa L., Franzese A., Rinaldi M.M., Spera S., Castelli Gattinara G., Villani S., Iughetti L. (2009). A survey on Prader-Willi syndrome in the Italian population: prevalence of historical and clinical signs. *J Pediatr Endocrinol Metab* 22(10):883-893.
- 9) 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: E92.

35-Federazione Nazionale Sindrome di Prader-Willi

- 10) Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, Greenberg F. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*. 1993 Feb;91(2):398-402.

Dietetica/Controllo della fame e della sazietà

- 11) Arenz T, Schwarzer A, Pfluger T, Koletzko S, Schmidt H. Delayed gastric emptying in patients with Prader Willi Syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010 Sep;23(9):867-71.
- 12) Bizzarri C, Rigamonti AE, Luce A, Cappa M, Cella SG, Berini J, Sartorio A, Müller EE, Salvatoni A. Children with Prader-Willi syndrome exhibit more evident meal-induced responses in plasma ghrelin and peptide YY levels than obese and lean children. *Eur J Endocrinol*. 2010 Mar;162(3):499-505. Epub 2009 Dec 17.
- 13) Holm VA: Pipes: food and children with Prader-Willi syndrome. *Am J Dis Child* 1976; 130: 1063– 1067.
- 14) Lindmark M., Trygg K, Giltvedt K, Kolset S. O. Nutrient intake of young children with Prader Willi syndrome. *Food & Nutrition Research* 2010, 54: 2112.
- 15) Prodam F, Bellone S, Grugni G, Crinò A, Ragusa L, Franzese A, Di Battista E, Corrias A, Walker G, Rapa A, Aimaretti G, Bona G. Influence of age, gender, and glucose tolerance on fasting and fed acylated ghrelin in Prader Willi syndrome. *Clin Nutr*. 2009 Feb;28(1):94-9. Epub 2009 Jan 17.
- 16) McAllister CJ, Whittington JE, Holland AJ. Development of the eating behaviour in Prader–Willi Syndrome: advances in our understanding. *International Journal of Obesity* (2010) 1–10
- 17) Schmidt H, Pozza SB, Bonfig W, Schwarz HP, Dokoupil K. Successful early dietary intervention avoids obesity in patients with Prader-Willi syndrome: a ten-year follow-up. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008 Jul;21(7):651-55.
- 18) Stevenson DA, Heinemann J, Angulo M, Butler MG, Loker J, Rupe N, Kendell P, Cassidy SB, Scheimann A. Gastric rupture and necrosis in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007 Aug;45(2):272-4.
- 19) Wharton RH, Wang T, Graeme-Cook F, Briggs S, Cole RE. Acute idiopathic gastric dilation with gastric necrosis in individuals with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet*. 1997 Dec 31;73(4):437-41.

Disturbi respiratori

- 20) Bruni O, Verrillo E, Novelli L, Ferri R. Prader-Willi syndrome: sorting out the relationships between obesity, hypersomnia, and sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med*. 2010 Nov;16(6):568-73.
- 21) Luce FL, Sarandria D, Pozzobon G, Chiumello G, Bussi M. Pediatric otorhinolaryngologic manifestations of endocrinological pathologies. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009 Dec;73 Suppl 1:S49-55.
- 22) Pavone M, Paglietti MG, Petrone A, Crinò A, De Vincentiis GC, Cutrera R. Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children with Prader-Willi syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2006 Jan;41(1):74-9.
- 23) Verrillo E., Bruni O., Franco P., Ferri R R., Thiriez G., Pavone M., Petrone A., Paglietti MG, Crinò A., Cutrera R. Analysis of NREM sleep in children with Prader-Willi syndrome and the effect of growth hormone treatment - *Sleep Med*. 2009 10(6): 646-650.

Epidemiologia

- 24) Grugni G, Crino` A, Bosio L et al: The Italian National Survey for Prader-Willi syndrome: An epidemiologic study. *Am J Med Genet A* 2008; 146: 861–872.

Funzionalità gonadica

- 25) Crinò A., Di Giorgio G., Schiaffini R., Fierabracci A., Spera S., Maggioni A., Castelli Gattinara G. .Central precocious puberty and growth hormone deficiency in a boy with Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr.* 2008 167(12):1455-8.
- 26) Crinò A., Schiaffini R., Ciampalini P., Spera S., Beccaria L., Benzi F., Bosio L., Corrias A., Gargantini L., Salvatoni A., Tonini G., Trifirò G., Livieri C. and Genetic Obesity Study Group of Italian Society of Pediatric endocrinology and diabetology (SIEDP) (2003). Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr.* 162(5):327-33
- 27) Ritzen EM. Undescended testes: a consensus on management. *European Journal of Endocrinology* (2008) 159 S87–S90.

Genetica

- 28) Buiting K, Gross S, Lich C, Gillessen-Kaesbach G, el-Maarri O, Horsthemke B: Epimutations in Prader-Willi and Angelman syndromes: a molecular study of 136 patients with an imprinting defect. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 571–577.
- 29) Glenn CC, Driscoll DJ, Yang TP, Nicholls RD: Genomic imprinting: potential function and mechanisms revealed by the Prader-Willi and Angelman syndromes. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 321– 332.
- 30) Glenn CC, Saitoh S, Jong MT et al: Gene structure, DNA methylation, and imprinted expression of the human SNRPN gene. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 335– 346.
- 31) Kubota T, Aradhya S, Macha M et al: Analysis of parent of origin specific DNA methylation at SNRPN and PW71 in tissues: implication for prenatal diagnosis. *J Med Genet* 1996; 33:1011–1014.
- 32) Kubota T, Das S, Christian SL, Baylin SB, Herman JG, Ledbetter DH: Methylation-specific PCR simplifies imprinting analysis. *Nat Genet* 1997; 16: 16– 17.
- 33) 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.

Ipotiroidismo

- 34) Butler MG, Theodoro M, Skouse JD. Thyroid function studies in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2007 Mar 1;143(5):488-92.
- 35) Festen DA, Visser TJ, Otten BJ, Wit JM, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega AC. Thyroid hormone levels in children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Sep;67(3):449-56.
- 36) Savopoulos C, Hatzitolios A, Panagopoulou P, Kosmidou M, Tsirogianni E, Konstantinou V. Hypothyroidism in Prader-Willi syndrome: a case report and review of the literature. *J Endocrinol Invest*. 2007 Oct;30(9):804-5.
- 37) Sher C, Bistritzer T, Reisler G, Reish O. Congenital hypothyroidism with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002 Jan;15(1):105-7.
- 38) Vaiani E, Herzovich V, Chaler E, Chertkoff L, Rivarola MA, Torrado M, Belgorosky A. Thyroid Axis Dysfunction in Patients with Prader-Willi Syndrome during the First 2 Years of Life. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Jun 19. [Epub ahead of print]

Neonato PWS

- 39) 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(1):45-52.
- 40) Oiglane-Shlik E, Zordania R, Varendi H, Antson A, Mägi ML, Tasa G, Bartsch O, Talvik T, Ounap K. The neonatal phenotype of Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2006 Jun 1;140(11):1241-4.
- 41) Trifirò G, Livieri C, Bosio L, Gargantini L, Corrias A, Pozzan G, Crinò ; Genetic Obesity Study Group of the Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology. A Neonatal hypotonia: don't forget the Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr*. 2003 Sep;92(9):1085-9.

Problematiche metaboliche

- 42) Brambilla P, Crinò A, Bedogni G, Bosio L, Cappa M, Corrias A, Delvecchio M, Di Candia S, Gargantini L, Grechi E, Iughetti L, Mussa A, Ragusa L, Sacco M, Salvatoni A, Chiumello G, Grugni - Metabolic syndrome in children with Prader-Willi syndrome: the effect of obesity - *G.Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010 Jan 18.

Problemi neuropsichiatrici

- 43) Boer H, Holland A, Whittington J, Butler J, Webb T, Clarke D: Psychotic illness in people with Prader-Willi syndrome due to chromosome 15 maternal uniparental disomy. *Lancet* 2002; 359: 135– 136.
- 44) Brice JA: Behavioral and psychotropic interventions in persons with Prader-Willi syndrome. *Endocrinologist* 2000; 10: S27– S30.

38-Federazione Nazionale Sindrome di Prader-Willi

- 45) Dykens E, Shah B: Psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome: epidemiology and management. *CNS Drugs* 2003; 17: 167– 178.
- 46) Shapira NA, Lessig MC, Lewis MH, Goodman WK, Driscoll DJ. Effects of topiramate in adults with Prader-Willi syndrome. *Am J Ment Retard* 2004; 109:301–309
- 47) Soni S, Whittington J, Holland AJ. et al: The course and outcome of psychiatric illness in people with Prader-Willi syndrome: implications for management and treatment. *J Intellect Disabil Res* 2007; 51: 32– 42.
- 48) Vogels A, De Hert M, Descheemaeker MJ et al: Psychotic disorders in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2004; 127: 238– 243.
- 49) Vendrame M, Maski KP, Chatterjee M, Heshmati A, Krishnamoorthy K, Tan WH, Kothare SV. Epilepsy in Prader-Willi syndrome: Clinical and correlation to genotype. *Epilepsy & Behavior* 2010; 19:306-10.

Problemi osteoarticolari

- 50) Butler MG, Haber L, Mernaugh R, Carlson MG, Price R, Feurer ID. Decreased bone mineral density in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects. *Am J Med Genet* 2001; 103:216–222.
- 51) Greggi T., Martikos K., Iolli F., Bakaloudis G., Di Silvestre, Cioni A., Barbanti Brodano G., Giacomini S.. Treatment of scoliosis in patients affected M. with Prader-Willi syndrome using various technique – *Scoliosis* 2010, 5:11
- 52) Odent T, Accadbled F, Koureas G, Cournot M, Moine A, Diene G, Molinas C, Pinto G, Tauber M, Gomes B, de Gauzy JS, Glorion C. Scoliosis in patients with Prader-Willi syndrome - *Pediatrics*. 2008 Aug;122(2):e499-503

Review, consensus, linee guida

- 53) Butler MG, Lee PDK, Whitman BY: Management of Prader-Willi Syndrome. Springer: New York, 2006.
- 54) Cassidy SB and Driscoll DJ: Prader-Willi syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009; 17:3-13.
- 55) Cassidy SB, McCandless SE: Prader-Willi syndrome; in Cassidy SB, Allanson JE (eds): Management of Genetic Syndromes. Hoboken, NJ:Wiley-Liss, 2005, pp 429– 448.
- 56) Cassidy SB, Schwartz S. Prader-Willi Syndrome. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-1998 Oct-
- 57) Franzese A, Romano A, Spagnuolo MI, Rujju F, Valerio G. Growth hormone therapy in children with Prader Willi syndrome. *J Pediatr* 2006 Jun; 148(6):846.
- 58) Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M, on behalf of speakers and 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; 93:4183-4197.
- 59) Gourash LM, Hanchett JE, Forster JL. Inpatient crisis intervention for persons with Prader-Willi syndrome. In: Butler MG, Lee PDK, Whitman BY, eds. Management of Prader-Willi syndrome, 2006. 3rd ed. New York: Springer; 395–425

39-Federazione Nazionale Sindrome di Prader-Willi

- 60) McCandless SE and THE COMMITTEE ON GENETICS. Clinical Report – Health supervision for children with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics* 2011; 127:195-204.
- 61) Nativio DG. The genetics, diagnosis and management of Prader-Willi syndrome - *J Pediatr Health Care*. 2002;16(6):298-303. Review

Terapia con GH

- 62) Colmenares, G. Pinto, P. Taupin, A. Giuseppe, T. Odent, C. Trivin, K. Laborde, J.C. Souberbielle, M. Polak – Effects on Growth and Metabolism of Growth hormone treatment for 3 years in 36 children with Prader-Willi syndrome - *Horm Res Paediatr*. 2010 Sep 15.
- 63) Crinò A., Di Giorgio G., Manco M., Grugni G., Maggion A.- Effects of growth hormone therapy on glucose metabolism and insulin sensitivity indices in prepubertal children with Prader-Willi syndrome - *Horm Res*. 2007;68(2):83-90.
- 64) Angulo MA, Castro-Magana M, Lamerson M, Arguello R, Accacha S, Khan A: Final adult height in children with Prader-Willi syndrome with and without human growth hormone treatment. *Am J Med Genet A* 2007; 143: 1456– 1461.
- 65) Beccaria L, Benzi F, Sanzari A, Bosio L, Brambilla P, Chiumello G. Impairment of growth hormone responsiveness to growth hormone releasing hormone and pyridostigmine in patients affected by Prader-Labhardt-Willi syndrome. *J Endocrinol Invest*. 1996 Nov;19(10):687-92.
- 66) Bertella L, Mori I, Grugni G, Pignatti R, Ceriani F, Molinari E, Ceccarelli A, Sartorio A, Vettor R, Semenza C. Quality of life and psychological well-being in GH-treated, adult PWS patients: a longitudinal study. *J Int Disab Res* 2007; 51:302-311.
- 67) 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, Springer: New York, 2006, pp 201– 244.
- 68) Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Eickhoff J, Allen DB. Long-Term Growth Hormone Therapy Changes the Natural History of Body Composition and Motor Function in Children with Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 1131–1136, 2010.
- 69) Gondoni LA., Vismara L, Marzullo P, Vettor R, Liuzzi A, Grugni A. Growth hormone therapy improves exercise capacity in adult patients with Prader-Willi syndrome. *J Endocrinol Invest* 2008; 31:765-72.
- 70) Grugni G, Marzullo P, Ragusa L, Sartorio A, Trifirò G, Liuzzi A, Crinò A; Genetic Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Impairment of GH responsiveness to combined GH-releasing hormone and arginine administration in adult patients with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65:492-499.
- 71) Ho KKY, on behalf of the 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 2007; 157:695-700.
- 72) Hoybye C, Thoren M, Bohm B. Cognitive, emotional, physical and social effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2005; 49:245–252

40-Federazione Nazionale Sindrome di Prader-Willi

- 73) Hoybye C. Endocrine and metabolic aspects of adult Prader-Willi syndrome with special emphasis on the effect of growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14:1-15
- 74) Hoybye C: Five-years growth hormone (GH) treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr* 2007; 96: 410–413.
- 75) Lind van Wijngaarden RF, Siemensma EP, Festen DA, Otten BJ, van Mil EG, Rotteveel J, Odink RJ, Bindels-de Heus GC, van Leeuwen M, Haring DA, Bocca G, Houdijk EC, Hoorweg-Nijman JJ, Vreuls RC, Jira PE, van Trotsenburg AS, Bakker B, Schroor EJ, Pilon JW, Wit JM, Drop SL, Hokken-Koelega AC. Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Nov;94(11):4205-15.
- 76) Lindgren AC: Somatropin therapy for children with Prader-Willi syndrome: guidelines for use. *Treat Endocrinol* 2006; 5: 223– 228.
- 77) Marzullo P, Marcassa C, Campini R, Eleuteri E, Minocci A, Sartorio A, Vettor R, Liuzzi A, Grugni G. Conditional cardiovascular response to GH therapy in adult patients with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1364-1371.39)
- 78) Miller J, Silverstein J, Shuster J, Driscoll DJ, Wagner M: Short-term effects of growth hormone on sleep abnormalities in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 413– 417.
- 79) 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 Oct 15;5(5):448-53.
- 80) Mogul HR, Lee PDK, Whitman BY et al: Growth hormone treatment of adults with Prader-Willi syndrome and growth hormone deficiency improves lean body mass, fractional body fat, and serum triiodothyronine without glucose impairment: results from the US multi-center trial. *J Clin Endo Metab* 2008; 93: 1238– 1245.
- 81) Salvatoni A, Veronelli E, Nosetti L, Berini J, de Simone S, Iughetti L, Bosio L, Chiumello G, Grugni G, Delù G, Castelnuovo P, Trifirò G, Nespoli L. Short-term effects of growth hormone treatment on the upper airways of non severely obese children with Prader-Willi syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2009 Jul;32(7):601-5.
- 82) Sipilä I, Sintonen H, Hietanen H, Apajasalo M, Alanne S, Viita AM, Leinonen E. Long-Term effects of Growth Hormone Therapy on Patients with Prader-Willi syndrome - *Acta Paediatr.* 2010 Nov;99(11):1712-8.