Federazione Nazionale Sindrome di Prader-Willi

La sindrome di Prader-Willi

Raccomandazioni cliniche
2° edizione (2016)

In collaborazione con:

SIEDP - Gruppo di Studio delle Obesità Genetiche

a cura di:

Irune Achutegui - *Clinica Pediatrica Università Vita e Salute San Raffaele - Milano*

Giuseppe Chiumello - *Comitato Etico - Ospedale S. Raffaele -Milano*

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

Maurizio Elia - *Unità Operativa Complessa di Neurologia e Neurofisiopatologia Clinica e Strumentale, IRCCS "Associazione Oasi Maria SS", Troina (EN)*

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)*

Letizia Ragusa - *Unità Operativa Complessa di Pediatria e Genetica Medica – IRCCS "Associazione Oasi Maria SS" Troina (EN)*

Corrado Romano - *Unità Operativa Complessa di Pediatria e Genetica Medica – IRCCS "Associazione Oasi Maria SS", Troina (EN)*

Michele Sacco - *UOC di Pediatria - Ospedale S.Giovanni Rotondo (Foggia)*

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

Giuliana Trifirò - *UO di Pediatria - ASST Rhodense - Rho (Milano)*

Gruppo di Studio delle Obesità Genetiche della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica *(SIEDP)*

(Coordinatore anni 2015-2017 - Antonino Crinò)

Elena Bigi (Modena), Sarah Bocchini (Roma), Annalisa Calcagno (Genova), Giuseppe Chiumello (Milano), Nicola Corciulo (Gallipoli, Lecce), Andrea Corrias (Torino), Domenico Corica (Messina), Antonino Crinò (Roma), Silvana De Lucia (Bari, Maurizio Delvecchio (Bari), Silvia Einaudi (Torino), Silvio Ferraris (Torino), Danilo Fintini (Roma), Elena Fornari (Verona), Grazia Filannino (Ostuni,Brindisi), Adriana Franzese (Napoli), Luigi Gargantini (Milano), Claudio Giacomozzi (Mantova), Donatella Greco (Troina, EN), Nella Augusta Greggio (Padova), Graziano Grugni (Verbania), Lorenzo Iughetti (Modena), Rosanna Lia (Locri, RC), Maria Rosaria Licenziati (Napoli), Mohamad Maghnie (Genova), Corrado Mammì (Reggio Calabria), Patrizia Matarazzo (Torino), Enza Mozzillo (Napoli), Flavia Napoli (Genova), Sara Osimani (Milano), Alba Pilotta (Brescia), Letizia Ragusa (Troina, EN), Irene Rutigliano (S.Giovanni Rotondo, FG), Michele Sacco (S.Giovanni Rotondo, FG), Alessandro Salvatoni (Varese), Emanuela Scarano (Bologna), Stefano Stagi (Firenze), Giuliana Trifirò (Rho), Giuliana Valerio (Napoli), Malgorzata Wasniewska (Messina)

Federazione Nazionale Sindrome di Prader-Willi

Giunta Esecutiva

Antonietta Ricci (Presidente), Andreina Comoretto (Vice Presidente), Alberto Vezzoli, Luigi Parisi, Massimiliano Fontana, Silvano Ciancamerla

Comitato Scientifico

Graziano Grugni (Coordinatore), Irune Achutegui, Antonino Crinò, Maurizio Elia, Adriana Franzese, Mohamad Maghnie, Corrado Romano, Michele Sacco

INDICE

Prefazione alla 2ª edizione pag. 5
Presentazione pag. 6
Patogenesi della sindrome pag. 7
Diagnosi clinica e genetica pag. 9
Raccomandazioni per la gestione clinica
- **Neonato** pag. 11
- **1 mese - 3 anni** pag. 13
- **3 -10 anni** pag. 17
- **10-18 anni** pag. 20
- **>18 anni** pag. 24

Criteri clinico-anamnestici di Holm e Cassidy *(modificati)* pag. 28
Indicazioni per l'invio alla diagnosi genetica pag. 29
Indagini genetiche - percorso diagnostico pag. 30
Trattamento con GH pag. 31
Estratto nota 39 AIFA 2014 pag. 33
Diagnosi e trattamento dell'ipotiroidismo pag. 34
Gestione dell'iposurrenalismo pag. 34
Rischio anestesiologico pag. 34
Epilessia pag. 35
Distensione gastrica acuta pag. 35
Indicazioni psicologiche pag. 36
Aspetti odontoiatrici pag. 39
Standard di statura, peso, circonferenza cranica e BMI per PWS > 3 anni non in terapia con GH pag. 40
Standard di lunghezza, peso, circonferenza cranica e BMI per i neonati PWS pag. 44
Standard di altezza e peso in PWS < 3 anni *(in terapia con GH)* pag. 46
Standard di altezza e peso in PWS dai 3 anni ai 18 anni *(in terapia con GH)* pag. 47
Percentili (WHO) del BMI *(0-2 anni)* pag. 48
Percentili italiani di riferimento del BMI *(2-18 anni*) pag. 50
Bibliografia pag. 51

Prefazione alla seconda edizione

A Roma nel settembre 2010 la Federazione Nazionale Sindrome di Prader-Willi (PWS) ci ha dato l'incarico di stendere delle "raccomandazioni cliniche" per la diagnosi, cura e follow-up del paziente affetto da PWS. Con il coordinamento e la supervisione del professor Giuseppe Chiumello è stato elaborato un documento in lingua italiana che è stato pubblicato sul sito della Federazione e sul sito della SIEDP. A distanza di sei anni la Federazione ci ha incaricato di eseguire un aggiornamento della precedente edizione. La presente versione è stata rivista in tutte le sue parti. Riporta le nuove curve di crescita pubblicate negli ultimi anni e due nuove sezioni dedicate alla gestione del neonato e alle problematiche psicologiche. Contiene inoltre la modifica alla nota AIFA 39 pubblicata nel Luglio 2014.

Le raccomandazioni sono basate sui dati della letteratura internazionale e sui pareri di esperti e pertanto la loro validità generale è indiscussa; ma è solo il medico curante che valuta motivatamente come regolarsi nell'interesse del singolo paziente.

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) e 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 PWS vi sono differenti meccanismi genetici che portano all'assenza di espressione dei geni paterni, normalmente attivi, presenti nella regione del cromosoma 15 (15q11.2-q13).

È una patologia rara la cui prevalenza riportata in letteratura si aggira tra 1:15000 e 1:25000; è possibile che tale ampia variabilità 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, che determina 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 le disfunzioni endocrine (criptorchidismo e ipogonadismo, adrenarca prematuro e rari casi di pubertà precoce, ipotiroidismo centrale, deficit dell' ormone della crescita, iposurrenalismo centrale, osteoporosi/osteopenia), la patologia ortopedica (cifosi e scoliosi, ginocchio valgo, piede piatto), oculistica (strabismo, miopia), otorinolaringoiatrica e respiratoria (ipertrofia adenotonsillare, sindrome delle apnee ostruttive), la disabilità intellettiva (da lieve a grave), i disturbi comportamentali e psichiatrici, alcuni dei quali compaiono per lo più in età evolutiva (scatti d'ira, comportamento sociale inappropriato, testardaggine, autolesionismo cutaneo (skin-picking), disturbo oppositivo-provocatorio, labilità dell’umore, impulsività, polemicità, depressione, ansia, disturbi del sonno, disturbi dello spettro autistico, ADHD, disturbo ossessivo-compulsivo, tratti psicotici), altri in età adolescenziale ed adulta (disturbi della personalità, depressione, psicosi, disturbo bipolare).

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

La morbilità e la mortalità (che si attesta attorno all' 1,5% annuo) sono legate essenzialmente alle conseguenze della grave obesità. La diagnosi precoce permette di porre tempestivamente in atto una serie di interventi, che, nell' insieme, risultano capaci di modificare positivamente il quadro clinico e 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. Date le differenti problematiche dei pazienti con PWS, viene sottolineata 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 in tal modo la prognosi 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 – La PWS è dovuta ad un 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 (65-70% dei casi), la disomia uniparentale materna (UPD) del cromosoma 15 (25-30% 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-q13 che interrompono i geni coinvolti. 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%). Recentemente è stato dimostrato come la delezione della regione NB11-8S (SNORD 116) sia in grado di determinare gran parte del fenotipo PWS.

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, dei disturbi della termoregolazione, della ridotta sensibilità al dolore e delle apnee centrali. La particolare composizione corporea della sindrome, caratterizzata da un eccesso di massa grassa e da ridotta massa magra con ipotrofia muscolare, può essere in parte spiegata dal deficit di ormone della crescita (GH) dimostrabile in una percentuale elevata di soggetti PWS. In entrambi i sessi l'ipogonadismo riconoscerebbe sia cause 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 effettuare le 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 *(test di metilazione)* prima di effettuare altre indagini sull'apparato neuromuscolare che possono verosimilmente risultare superflue ed inutilmente aggressive.
Appetito e alimentazione tra i 6 e i 12 anni	Il riscontro di iperfagia e ossessività verso il cibo con obesità centrale, associato ad un'anamnesi di ipotonia, che spesso in parte 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 anamnesi di ipotonia neonatale, ipogonadismo *(criptorchidismo nel maschio, amenorrea nella femmina),* iperfagia con obesità centrale e disabilità intellettiva variabile, è motivo sufficiente e necessario per procedere alla diagnosi genetica.
Consulenza genetica	La consulenza genetica deve essere inserita nel percorso diagnostico della PWS. Permette di fornire una consulenza pre-test genetico, ma soprattutto post-test genetico, che accompagna il paziente o il consultando nell'iter della diagnosi genetica, nel correlato clinico del suo risultato e nella stima del rischio di ricorrenza nell'ambito del nucleo familiare.
MS-MLPA* (Test di metilazione) ***** *Methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification analysis*	Attualmente rappresenta il test di elezione per la conferma della diagnosi di PWS in ~99% dei casi. L' MS-MLPA permette di evidenziare sia il difetto di metilazione della regione critica PWS e/o la microdelezione dell'allele paterno e di caratterizzarla *(se tipo I o II)*. Nel caso in cui dal test MS-MLPA risulti una anomalia in assenza di microdelezione è possibile sospettare una disomia uniparentale materna o una mutazione del centro dell'imprinting.
Cariotipo	Si associa sempre all'esame precedente per documentare se sia presente un marcatore sovrannumerario

	originario dal cromosoma 15, una traslocazione bilanciata o riarrangiamenti cromosomici con punto di rottura all'interno della regione critica PWS (15q11-q13) o implicati in meccanismi di mal-segregazione del cromosoma 15. La presenza di queste anomalie cromosomiche può modificare drasticamente i rischi di ricorrenza.
Analisi con microsatelliti	L'analisi con microsatelliti si esegue quando il test MS-MLPA non abbia evidenziato delezioni nella regione critica PWS, ma solo l'assenza dell'allele paterno all'analisi della metilazione. Il test consente di evidenziare la disomia uniparentale materna (entrambi gli alleli di provenienza materna) e nello specifico determinare se si tratti di una eterodisomia (presenza di due alleli materni diversi tra di loro) o di isodisomia (presenza di due alleli materni uguali tra di loro). Nel caso in cui questa analisi dimostri un pattern biparentale (presenza di un allele paterno ed un allele materno), la PWS potrebbe essere causata da mutazioni puntiformi o piccole delezioni del centro dell'imprinting che andranno pertanto ricercate.
Analisi di mutazioni o piccole delezioni del centro dell'imprinting	L'analisi molecolare delle mutazioni e/o delezioni del centro dell'imprinting si esegue in laboratori specializzati quando l'analisi con microsatelliti ha evidenziato un pattern biparentale e assenza dell'allele paterno all'analisi della metilazione.
Diagnosi prenatale	La diagnosi prenatale mediante tecniche invasive *(villocentesi alla 11° settimana o amniocentesi tra la 16° e la 18° settimana di gestazione)* può essere offerta in gravidanze a rischio aumentato di PWS. Il rischio di ricorrenza in una coppia che ha un/una figlio/a con PWS varia in base al meccanismo genetico causativo: • ≤1% in caso di delezioni, insorte de novo e disomia uniparentale. • 25% in caso di riarrangiamenti cromosomici che coinvolgono la regione critica PWS, di uno dei due genitori. • fino al 50% in caso di difetto del centro dell'imprinting.

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 28-29).*
La diagnosi di PWS deve comunque essere sempre confermata effettuando i test genetici *(vedi pagina 30)*.

Raccomandazione per il trattamento del neonato con Sindrome di Prader-Willi

Indagine/valutazione raccomandata	Gestione clinica diagnostico-terapeutica
Problemi di gestione prenatali *(per l'ostetrico)*	L'ipotonia, già presente durante la vita fetale, porta a **ritardo della comparsa e riduzione dei movimenti fetali** spesso riferita dalla madre, soprattutto se confrontata con precedenti gravidanze. Tale dato, spesso non rilevato ecograficamente dal ginecologo, andrebbe approfondito con indagini prenatali. E' inoltre riscontrabile con elevata frequenza polidramnios. Si segnala una elevata incidenza di **presentazioni anomale** *(presentazione cefalica soltanto in un quinto dei casi)*, con aumento dei parti operativi *(alta percentuale di tagli cesarei)* dovuta alla mancata rotazione del feto ipotonico. **La data del parto è spesso differita** *(alta percentuale di prematurità o postmaturità).* E' spesso presente un **ritardo di crescita intra-uterino**.
Problemi di gestione neonatali *(per il neonatologo)*	La caratteristica principale della sindrome, sempre presente in epoca neonatale, è la **severa ipotonia generalizzata** che determina disturbi della deglutizione e dei riflessi della suzione, quindi difficoltà di alimentazione con rallentamento della curva di accrescimento ponderale. I neonati PWS sono spesso SGA o pretermine con complicazioni. La percentuale di **asfissia** è 8 volte maggiore che nella popolazione generale: può essere necessario ricorrere a manovre rianimatorie e a ventilazione assistita. La diagnosi differenziale è da porre con l'ipotonia da encefalopatia ipossico-ischemica. **All'esame obiettivo** il tipico dismorfismo del volto *(diametro bifrontale stretto, occhi a mandorla obliqui, rima buccale triangolare)* può essere soltanto accennato. L'ipoplasia dei genitali può sfuggire nelle femmine; nei neonati maschi si osserva spesso criptorchidismo con uno sviluppo penieno apparentemente normale. Alla nascita e in tutto il primo anno di vita mani e piedi hanno dimensioni normali. Occorre controllare il pianto del lattante che spesso è anomalo *(pianto flebile).* Disturbi della **termoregolazione**: la presenza di ipotermia può rendere necessario l'uso prolungato dell' incubatrice.

Problemi di gestione neonatali ***(per il neonatologo)***	I disturbi **respiratori** come apnee, ipoventilazione, ritardata risposta a cambiamenti in CO_2 e O_2, impongono l'utilizzo di un monitor. **Controlli metabolici** da effettuare: glicemia, ammoniemia, funzione epatica. E' importante il precoce **supporto nutrizionale** per evitare malnutrizione e migliorare lo sviluppo. La supplementazione con l-arginina, acidi grassi a catena media, l-carnitina e vitamine porta ad un miglioramento dello sviluppo motorio oltre che nutrizionale. Conseguente alla ipotonia, la **suzione inadeguata** presente nella maggior parte dei neonati richiede il ricorso ad alimentazione tramite sondino naso-gastrico (preferibile rispetto a quello oro-gastrico). Il meccanismo di suzione sarà stimolato dall'uso di succhiotto unitamente a manovre come carezze intorno alla rima buccale e lingua, a volte anche stimolazione con ghiaccio sempre sulla punta della lingua. Il gavage in genere è utilizzato da 15 gg a 4 mesi; i disturbi dell'alimentazione generalmente si risolvono entro i 6 mesi. Occorre iniziare precocemente la nutrizione enterale (per lo sviluppo e la maturazione del tratto intestinale), utilizzando latte umano (fortificato per il pretermine) o, se non disponibile, formula (per pretermine o a termine). Se viene impiegato il sondino naso-gastrico l'alimentazione potrà avvenire con pasti ad intermittenza (piccoli intervalli) o continua, a seconda della tolleranza (controllare ristagno gastrico). Il latte materno diminuisce il rischio di NEC. Sono consigliabili aumenti di 20-30 ml/kg/die in neonati very low birth weight (VLBW) <1500 g e di 15-25 ml/kg/die in extremely low birth weight (ELBW) <1000 gr. Se vi è il sospetto di intolleranza si interrompe l'alimentazione e si rivaluta, lasciando comunque un "minimal enteral feeding" piuttosto che una interruzione completa. L'apporto energetico finale deve essere pari a 110-135 Kcal/Kg/die *(ESPGHAN 2010).* Il neonatologo dovrebbe contattare quanto prima il centro di riferimento PWS e il NPSI per la presa in carico precoce e per iniziare appena possibile il trattamento con GH.

Raccomandazione per il trattamento della Sindrome di Prader-Willi da 1 mese a 3 anni

Indagine/valutazione raccomandata	Gestione clinica diagnostico-terapeutica
Accrescimento	Valutazione auxologica: lunghezza, peso, circonferenza cranica e calcolo dell'indice di massa corporea *[Body Mass Index (BMI: kg/m^2)]*. Andamento del BMI possibilmente con stima della massa grassa, mediante l'utilizzo di bioimpedenziometria (BIA), plicometria o DEXA total body *(quest'ultima effettuabile solo dopo i 2 anni di età).*
Alimentazione	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 *(si veda la sezione sul neonato).* Ridurre l'apporto calorico ed evitare un eccessivo apporto proteico in caso di aumento della massa grassa. Evitare gli zuccheri semplici e cercare di non far conoscere "il gusto dolce" al bambino.
Valutazione pneumologica/ORL	Effettuare 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	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 3 v/settimana per 4 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)	Vedi pag. 34
Trattamento con GH	Sembra confermata l'utilità del trattamento precoce con GH. Vedi pag. 31
Alterazioni scheletriche e/o problematiche ortopediche	Ecografia per screening della displasia dell'anca. In caso di positività dell'esame, valutazione e follow-up ortopedico. Rx colonna vertebrale per scoliosi da eseguire possibilmente dopo l'anno di vita e valutazione

	ortopedica comunque prima di intraprendere la terapia con GH.
Valutazione neuropsichiatrica (NPI) e neuromotoria; interventi riabilitativi	Valutazione specialistica NPI del tono muscolare e delle performance psicomotorie. Indicazione alla fisioterapia nei primi 12-18 mesi e promozione dell'esercizio fisico successivamente. Precoce intervento logopedico e psicomotorio.
Valutazione oculistica	Eventuali interventi ortottici per strabismo.
Colloquio con i genitori per eventuale supporto psicologico	Al momento della diagnosi è fondamentale un approccio multidisciplinare con la presenza di genetista, neonatologo, psicologo e pediatra endocrinologo. In quest'ambito occorre individuare una figura di coordinatore e interlocutore principale. Sono da prevedere periodici incontri allo scopo di evidenziare ulteriori bisogni di supporto psicologico per una corretta gestione del bambino.

Monitoraggio clinico nel paziente PWS *(età 1 mese-3 anni)*

ESAME/VISITA	TEMPISTICA
Valutazione auxologica *(lunghezza/statura, peso, circonferenza cranica, calcolo e graficazione del BMI)*	Ogni 3-4 mesi
Glicemia e insulinemia a digiuno *(calcolo HOMA)*	Prima di intraprendere la terapia con GH e a cadenza semestrale in corso di terapia con GH
Indagini ormonali	
Funzione tiroidea *(dosaggio FT4, TSH)*, IGF-1	In epoca neonatale, prima di intraprendere la terapia con GH e poi ogni 6 mesi se in terapia
Indagini strumentali	
Polisonnografia	Prima della terapia con GH (centro riferimento PWS); successivamente ogni 12 mesi particolarmente se in terapia con GH
Composizione corporea mediante plicometria e/o DEXA total body e/o BIA	A cadenza annuale dopo i 2 anni di età.
Rx colonna vertebrale	Dopo il 1° anno di vita e possibilmente prima di intraprendere la terapia con GH
Ecografia dell'anca	Entro il 3° mese di vita
Consulenze specialistiche	
Dietista/Dietologo	Ogni 6-12 mesi dopo il compimento dell'anno o con maggior frequenza se sottopeso/sovrappeso
Oculista/Ortottista	In epoca neonatale e successivo follow-up a cadenza annuale o più ravvicinato se presenza di strabismo
Ortopedico	Prima della dimissione dalla neonatologia e poi ogni 6-12 mesi e comunque prima di iniziare la terapia con GH
Odontoiatra	Dopo i 6-12 mesi e successivo follow-up annuale.
Neuropsichiatra e Fisiatra	In epoca neonatale e successivo follow-up ogni 3-6 mesi
ORL	In presenza di apnee ostruttive e comunque prima e durante la terapia con GH (ogni 6-12 mesi)

Pneumologo	In base al quadro clinico e al risultato della polisonnografia
Psicologo	alla diagnosi di malattia e poi ogni 3-6 mesi
Cardiologo *(ECG/ecocardiogramma)*	una sola volta, se esame nella norma
Chirurgo	nel maschio in presenza di criptorchidismo

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

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 total body)*. Età ossea *(rx mano e polso sinistro)*.
Alimentazione	Introito calorico pari a 60-70% di quello normale per l'età, con distribuzione equilibrata e alto contenuto in fibre. Se si è già instaurata iperfagia ricorrere ad alimenti a basso contenuto calorico.
Metabolismo glicidico/lipidico	Glicemia e insulinemia a digiuno *(calcolo dell'HOMA)*, HbA1c, colesterolo totale, LDL e HDL, trigliceridi, uricemia. Eventuale esecuzione del test da carico orale di glucosio (0' e +120') in presenza di valori glicemici border-line, grave eccesso ponderale, familiarità per diabete e/o terapia con GH.
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 *(BiPAP/C-PAP)*.
Funzione gonadica	Maschio: se presente criptorchidismo mono o bilaterale: trattamento con HCG *(500 U x 3 v/sett per 4 settimane)*. Se insuccesso è necessario ricorrere a orchidopessi appena possibile.
Funzione tiroidea	Vedi pag. 34
Trattamento con GH	Vedi pag. 31
Metabolismo calcio-fosforo	Calcemia, fosforemia, magnesiemia, protidemia, PTH intatto, Vit D3 e DEXA vertebrale. Eventuale terapia specifica con calcio, Vit D se ipovitaminosi e/o osteopenia.
Alterazioni scheletriche e problematiche ortopediche	Effettuare Rx colonna vertebrale prima di iniziare la terapia con GH; follow-up periodico se alterazioni della colonna vertebrale. Eventuale corsetto ortopedico.

Valutazione oculistica	Eventuale strabismo, astigmatismo etc. Prescrizione terapia ortottica, lenti correttive.
Valutazione dermatologica	In presenza di patologia dermatologica primitiva o secondaria a "skin-picking" *(possibili infezioni cutanee).* Eventuale linfodrenaggio e pressoterapia se elefantiasi arti inferiori *(in collaborazione con il chirurgo plastico).*
Valutazione odontostomatologica	Prevenzione della carie dentaria e delle paradontosi. Frequente e precoce igiene orale *(per la presenza di saliva densa e vischiosa).* Trattamento della carie dentaria.
Valutazione psicologica e neuropsichiatrica. Interventi riabilitativi	Valutazione dello sviluppo cognitivo, affettivo, dell'adattamento sociale e dei tratti tipici della PWS. Valutazione e monitoraggio delle abilità genitoriali per la gestione del figlio con PWS. Prevenzione e strategie per la gestione dei disturbi comportamentali. Monitoraggio dell'inserimento scolastico. Piano riabilitativo con il coinvolgimento del nucleo familiare. Screening disturbi della personalità, psicosi e depressioni *(ed eventuale terapia psicofarmacologica).*

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

ESAME/VISITA	TEMPISTICA
Valutazione auxologica	Almeno ogni 6 mesi
Valutazione metabolismo glico-lipidico	6-12 mesi (particolarmente se terapia con GH)
Metabolismo calcio-fosforo	Ogni 1-2 anni (più spesso se ipovitaminosi D e/o osteopenia e se terapia specifica)
Indagini ormonali	
FT4, TSH, IGF-1	Annualmente (ogni 6 mesi se in terapia con GH)
Indagini strumentali	
Età ossea (Rx mano sin)	Ogni anno circa (se in terapia con GH)
Composizione corporea mediante plicometria e/o DEXA total body 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
Rx colonna	ogni 12 mesi (in base al quadro clinico)
Consulenze specialistiche	
Dietista/Dietologo/Nutrizionista	Ogni 6-12 mesi o con maggior frequenza se eccessivo incremento ponderale
Oculista	Se strabismo/miopia o altri problemi oculistici
Ortopedico	Ogni 6 mesi e in base al quadro clinico
Neuropsichiatra	Annuale o con maggiore frequenza in presenza di disturbi del comportamento e/o del linguaggio
Odontostomatologo	Ogni 6 mesi
Pneumologo/ORL	Annuale (o con maggiore frequenza se OSAS)
Dermatologo	Se skin-picking o altre lesioni cutanee
Psicologo	Alla diagnosi di malattia poi annuale o con maggior frequenza, se necessario
Cardiologo *(ECG/ecocardiogramma)*	Una sola volta
Chirurgo	Nel maschio in presenza di criptorchidismo

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, valutazione della pressione arteriosa, calcolo velocità di crescita e valutazione pubertà - follow-up dell'eccesso ponderale/obesità *(BMI)* – età ossea *(in corso di terapia con GH e induzione pubertà)*. Stima della composizione corporea *(plicometria e/o BIA e/o DEXA total body).*
Alimentazione	Strategie di trattamento (prevenzione) dell'obesità. Coinvolgimento familiare. Programma di attività fisica e terapia occupazionale. Considerare eventuale trattamento con chirurgia bariatrica nei casi con grave obesità (BMI > 40 e presenza di comorbilità).
Alterazioni glico-metaboliche	Glicemia e insulinemia (a digiuno e 120' dopo carico orale di glucosio), calcolo HOMA, HbA1c, colesterolo, LDL, HDL, trigliceridi, uricemia, ALT, AST. Terapia con metformina in presenza di iperinsulinismo/IGT (dopo trattamento dietetico per calo ponderale). Nei casi con DM manifesto trattamento specifico.
Valutazione Pneumologica/ORL	Polisonnografia e valutazione con fibroscopia delle prime vie aeree. Verifica russamento, apnee notturne, frequenti risvegli notturni, narcolessia etc. Considerare eventuale terapia medica e/o chirugica *(adenotonsillectomia)* in caso di apnee ostruttive notturne con ipertrofia adenotonsillare. Eventuale ventilazione notturna assistita *(BiPAP/C-PAP).*
Valutazione app. cardio-circolatorio	Visita cardiologia, ECG 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 o Testosterone. Nella femmina induzione della pubertà e/o terapia sostitutiva con estrogeni e progestinici.

Funzione tiroidea	Vedi pag. 34
Trattamento con GH	Vedi pag. 31

Metabolismo calcio-fosforo	Calcemia, fosforemia, magnesiemia, protidemia, PTH intatto, Vit D3 e DEXA vertebrale. Terapia specifica con Calcio e Vit D, se ipovitaminosi D o osteopenia/osteoporosi.
Alterazioni scheletriche e problematiche ortopediche	Valutazione ortopedica, particolarmente in corso di trattamento con GH. Rx colonna vertebrale su indicazione dell'ortopedico. Eventuale corsetto ortopedico.
Valutazione oculistica	Acuità visiva, strabismo, disturbi del visus. Eventuali interventi ortottici per strabismo o altri disturbi visivi.
Valutazione dermatologica	Trattamento di eventuali dermatosi e/o dermatiti delle pieghe/lesioni da skin-picking. Eventuale linfodrenaggio e pressoterapia se elefantiasi arti inferiori *(in collaborazione con il chirurgo plastico).*
Valutazione odontostomatologica	Controllo carie, parodontopatie, malocclusioni Igiene dentaria e trattamenti specifici
Valutazione psicologica e neuropsichiatrica	Valutazione dello sviluppo cognitivo, affettivo, dell'adattamento sociale e dei tratti tipici della PWS. Valutazione e monitoraggio delle abilità genitoriali per la gestione del figlio con PWS Prevenzione e strategie per la gestione dei disturbi comportamentali. Monitoraggio dell'inserimento scolastico. Piano riabilitativo con il coinvolgimento del nucleo familiare. Screening disturbi della personalità, psicosi e depressioni *(ed eventuale terapia psicofarmacologica).*

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

ESAMI/VISITA	TEMPISTICA
Valutazione clinico-auxologica e dello sviluppo puberale	Almeno ogni 6 mesi
Assetto metabolico (lipidico ed 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 ipovitaminosi D o 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)* con dosaggio di glicemia e insulinemia	Ogni anno se sovrappeso/obesità o terapia con GH
Test GnRH + E2/T	Dopo i 12-13 anni *(se indicazione clinica)*

Indagini strumentali

Età ossea *(rx mano e polso sinistro)*	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 total body e/o BIA	A cadenza annuale.
Rx colonna vertebrale	Su indicazione ortopedica (se scoliosi anche ogni anno)
DEXA vertebrale	Ogni 2 anni (ogni anno se osteopenia/osteoporosi)
Ecografia addominale	Ogni 2 anni (ogni anno se litiasi biliare o altre alterazioni)

Consulenze specialistiche

Endocrinologo/Diabetologo	Ogni 6-12 mesi
Dietista/Dietologo/Nutrizionista	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 (*più frequentemente se terapia con GH o cifoscoliosi*)
Psicologo	Annuale (*o più frequentemente se necessario*)
Logopedista	Frequenza da stabilire in base alle problematiche
Odontoiatra	6 mesi *(anche più frequentemente se carie, paradontopatie ecc)*
Neuropsichiatra	6-12 mesi - più frequentemente in base al quadro clinico
ORL	Annuale
Pneumologo	Annuale

23-Federazione Nazionale Sindrome di Prader-Willi

Chirurgo	Se criptorchidismo Nei pz. con obesità grave e ingravescente per eventuale chirurgia bariatrica
Dermatologo	Frequenza da stabilire in base al quadro clinico
Psichiatra	Se disturbi comportamentali, disturbi della personalità, psicosi e depressione

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

Indagine/valutazione raccomandata	Gestione clinica diagnostico-terapeutica
Alimentazione	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 modesto calo di peso durante il periodo di inserzione e può essere preparatoria all'intervento di chirurgia bariatrica. La chirurgica 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	Monitoraggio annuale del metabolismo glucidico *(glicemia, insulinemia ed emoglobina glicata),* più frequentemente in caso di rapido incremento di peso e di familiarità per diabete; da eseguire, a giudizio del medico, 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 primo farmaco 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 da soli nelle forme più lievi o nei casi di intolleranza alla metformina, oppure in associazione ad altri farmaci ipoglicemizzanti. Gli incretino-mimetici [inibitori delle dipeptidilpeptidasi-4 *(DPP-4)* e analoghi del glucagon-like peptide-1 *(GLP-1)*] possono essere impiegati in associazione con l'antidiabetico orale. Se il controllo metabolico è insufficiente con la metformina (± 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.

Alterazioni del metabolismo lipidico e delle purine	La terapia dell'ipercolesterolemia, dell'ipertrigliceridemia e della iperuricemia non si discosta da quella comunemente utilizzata nella popolazione generale.
Alterazioni epatiche	Monitoraggio degli esami di funzionalità epatica ed esame ecografico periodico. La terapia della litiasi biliare è analoga a quella usata nella popolazione generale.
Valutazione pneumologica/ORL	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. Valutare l'eventuale presenza di ipertrofia adenotonsillare. 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	La prevenzione e la terapia della cardiopatia nel PWS richiede innanzitutto 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, ECG Holter 24h, ecocardiogramma, ecc.), in particolare se il paziente ha una cardiopatia nota, 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	In entrambi i sessi, in presenza di ipogonadismo, è consigliabile il trattamento ormonale sostitutivo, da adattare alle esigenze ed alle problematiche individuali. <u>Sesso femminile</u>: i primi farmaci da somministrare sono gli estrogeni, in modo continuativo, utilizzando preferibilmente la via transdermica; la terapia orale si riserva alle pazienti con scarsa tolleranza al cerotto. Successivamente si può passare alla loro somministrazione ciclica *(per 3 settimane/mese),* in associazione ai progestinici per os. La terapia estro-progestinica per os si riserva alle pazienti con mancata compliance al trattamento per via transdermica. <u>Sesso maschile</u>: la via più utilizzata di somministrazione del testosterone è quella intramuscolare, rispetto a quella transdermica; 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.

Funzione tiroidea	Vedi pag.34
Terapia con GH	Vedi pag. 31
Metabolismo fosfo-calcico	La valutazione dello stato minerale osseo prevede il monitoraggio dei livelli di PTH e vitamina D3, dei markers di neoformazione e di riassorbimento osseo, oltre all'effettuazione della 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 *(in collaborazione con il chirurgo plastico).*
Valutazione odontostomatologica	Controllo carie, parodontopatie, malocclusioni Igiene dentaria e trattamenti specifici
Gestione dei disturbi comportamentali e psichiatrici	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, a seconda degli specifici disturbi comportamentali e psichiatrici, sono le benzodiazepine *(ad es. alprazolam, bromazepam, diazepam),* gli antipsicotici tipici *(ad es. aloperidolo, perfenazina, promazina)* e quelli atipici *(ad es. risperidone, aripiprazolo),* gli antiepilettici/stabilizzatori dell'umore *(ad es. sodio valproato, carbamazepina, lamotrigina, topiramato)* e gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina *(ad es. fluoxetina, sertralina).* 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, la fluoxetina ed il topiramato, quest'ultimo dimostratosi efficace in qualche paziente sul fenomeno dello skin-picking. Nel trattamento di quest'ultimo è stato recentemente proposto l'utilizzo della N-acetil-cisteina.

Monitoraggio clinico nel paziente PWS *(età >18 anni)*

ESAME/VISITA	TEMPISTICA
Esami biochimici generali, glicemia, insulinemia, emoglobina glicata	ogni anno *(ogni 6 mesi se terapia con GH o rapido incremento peso)*
Test da carico orale di glucosio	A giudizio del medico, ogni 2 anni *(ogni anno se terapia con GH o rapido incremento peso)*
Metabolismo calcio-fosforo	ogni 2 anni *(più spesso se ipovitaminosi D o osteopenia/osteoporosi e se terapia specifica)*

Indagini ormonali

IGF-I, funzionalità tiroidea	ogni anno *(ogni 6 mesi se terapia con GH)*
Test al GnRH + T/E2	valutazione gonadica iniziale con GnRH + T/E2 e monitoraggio T (durante terapia) ogni 6-12 mesi

Indagini strumentali

Saturimetria notturna, Spirometria	ogni 2 anni *(ogni anno se terapia con GH o se rapido aumento di peso)*
Polisonnografia	in funzione dell'evoluzione del quadro clinico, dell'eventuale terapia con GH e dei risultati della saturimetria notturna *(ogni 12 mesi in presenza di OSAS)*
DEXA vertebro-femorale	ogni 2 anni *(se osteopenia/osteoporosi)*, ogni 4 anni *(se normalità)*
Ecografia addominale	ogni 2 anni (*ogni anno se litiasi biliare)*
ECG, ECG Holter 24h, Ecocardiogramma	ogni 2 anni (ogni anno *se terapia con GH e/o se rapido aumento di peso e/o presenza di OSAS)*
Rx colonna vertebrale	in base al quadro clinico

Consulenze specialistiche

Dermatologo	a seconda del quadro clinico
Odontoiatra	ogni sei mesi
Ortopedica/Reumatologo/Fisiatra	a seconda delle necessità, ivi compresa l'osteoporosi grave
Psicologo	in base al quadro clinico
ORL	a seconda delle necessità
Oculista	a seconda delle necessità – ogni anno se presenza di diabete
Pneumologo	ogni 2 anni *(ogni anno se terapia con GH e/o se rapido aumento di peso e/o OSAS)*
Endocrinologo e Diabetologo	ogni anno *(ogni 6 mesi se terapia con GH)*
Dietista/Dietologo/Nutrizionista	ogni 6-12 mesi o con maggior frequenza se sovrappeso/obesità
Cardiologo	ogni 2 anni *(ogni anno se terapia con GH e/o se rapido aumento di peso e/o OSAS)*
Psichiatra	a seconda del quadro clinico - ogni 2 anni se buon compenso in assenza di terapia
Psicologo	a seconda del quadro clinico

Appendice

Criteri clinico-anamnestici di Holm e Cassidy *(modificati)*

CRITERI MAGGIORI *(1 punto ciascuno)*

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

CRITERI MINORI *(1/2 punto ciascuno)*

- Riduzione dei movimenti fetali, letargia, pianto debole
- Caratteristiche comportamentali
- Disturbi del sonno
- Bassa statura
- Ipopigmentazione
- Acromicria
- Mani affusolate con margine ulnare rettilineo
- Anomalie oculari
- Saliva densa e vischiosa con croste agli angoli della bocca
- Difetti nell'articolazione delle parole
- Lesioni cutanee da grattamento *(skin-picking)*

CRITERI AGGIUNTIVI *(non danno punteggio)*

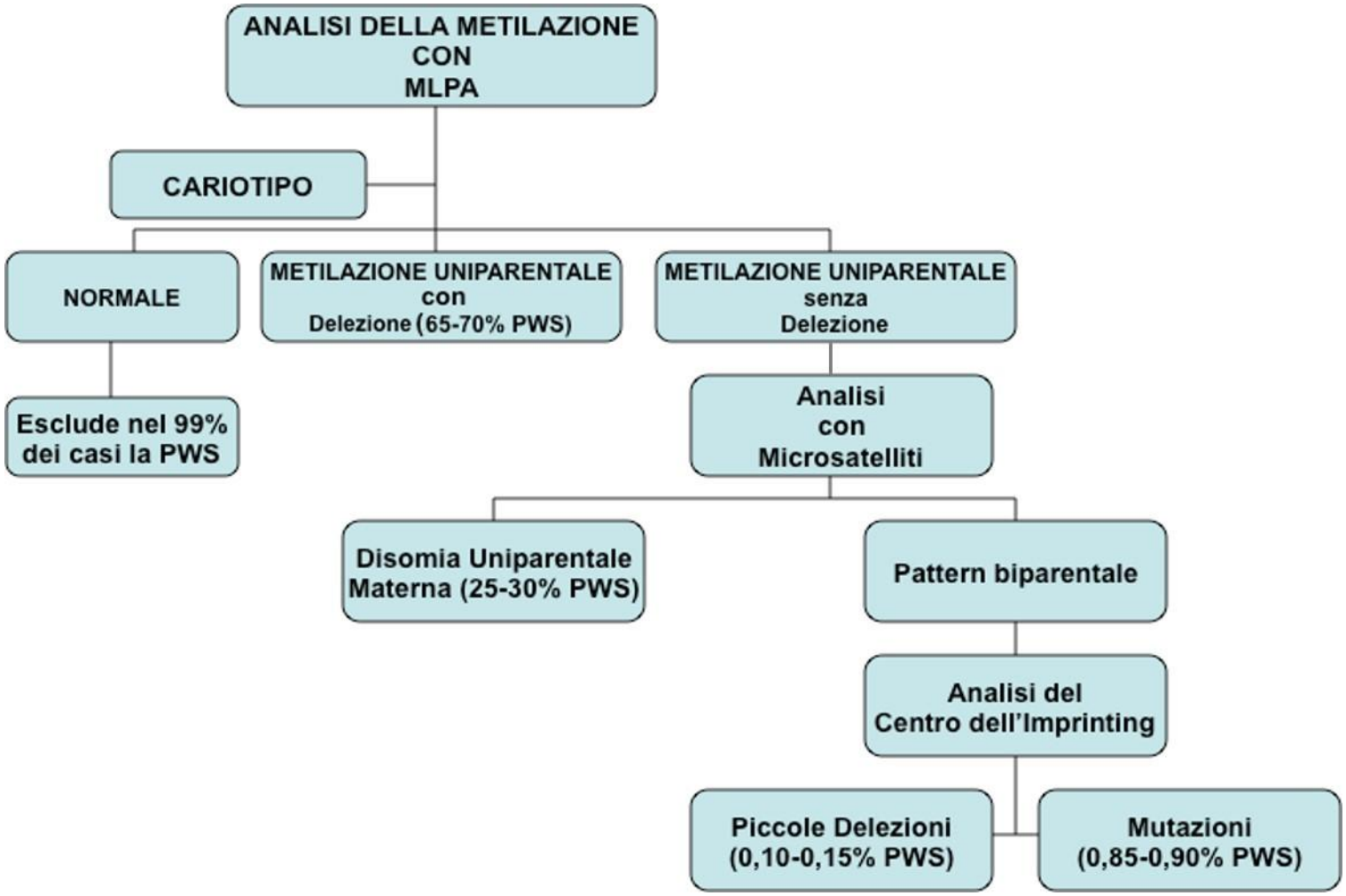
- Elevata soglia del dolore
- Diminuito senso del vomito
- Alterazioni della termoregolazione
- Scoliosi
- Cifosi
- Adrenarca precoce
- Osteoporosi
- Abilità nei giochi di pazienza *(puzzle)*
- Normali indagini neuromuscolari

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 *(nel maschio)*
2→6 anni	Ipotonia +Anamnesi positiva per suzione ipovalida, pianto flebile +Ritardo globale di sviluppo neuromotorio, criptorchidismo *(nel maschio)*, 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 *(accessi d'ira e manifestazioni compulsive di vario tipo)* + anamnesi positiva per ipotonia, suzione ipovalida, pianto flebile

INDAGINI GENETICHE

PERCORSO DIAGNOSTICO



Trattamento con GH

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

E' indicato l'inizio della terapia anche nei primi mesi di vita e comunque prima del compimento del 12° mese.

Oltre al miglioramento del tono muscolare, della composizione corporea e della spesa energetica (a riposo), alcuni lavori evidenziano effetti positivi sullo sviluppo neuropsichico e cognitivo.

Resta da valutare se l'introduzione molto precoce, appena formulata la diagnosi, entro i primi mesi di vita possa migliorare ulteriormente il quadro clinico e lo sviluppo neuromotorio futuro. Sono stati dimostrati effetti positivi sul fenotipo se il trattamento con GH è iniziato precocemente.

Il dosaggio consigliato è di 0.01-0.035 mg/kg/die sottocute *(0,20-0,25 mg/kg/settimana)* modulato sui livelli di IGF-1, che non devono superare le +2 DS.

E' stato proposto l'impiego di uno score (POI score) per la modulazione della terapia sulla base livelli di IGF-1 e dei parametri ORL e polisonnografici. E' bene iniziare la terapia con dosaggio di circa 1/3 della dose raccomandata.

Accertamenti pre-terapia con GH:

- Polisonnografia e valutazione ORL
- Rx rachide *(dopo l'anno di età)*
- Glicemia e insulinemia basale, HbA1c e, a giudizio del medico, dopo carico orale di glucosio *(gr 1.75/kg peso - max gr 75 os)*
- FT4, TSH
- Stima della massa grassa *(plicometria e/o BIA e/o DEXA total body)*
- IGF-1
- Antropometria ed esami ematici di routine

Accertamenti in corso di terapia con GH:

- Polisonnografia *(dopo circa 4-6 mesi dall'inizio della terapia e successivamente ogni anno)*
- Rx rachide *(annuale se preesistente scoliosi, o in caso di comparsa di segni clinici di scoliosi)*
- Valutazione metabolismo glicidico *(ogni 6-12 mesi)*
- FT4, TSH *(ogni 6 mesi)*
- Stima della massa grassa *(plicometria e/o BIA e/o DEXA total body) (ogni 12 mesi circa)*
- IGF-1 *(ogni 6 mesi)*
- Antropometria ed esami ematici di routine *(ogni 6 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 comparsa di intolleranza glucidica e/o comparsa di apnee ostruttive. In presenza di scoliosi grave è utile una particolare cautela nel trattamento, con follow-up ortopedico più ravvicinato.

Nella fase della transizione *(tra il completamento della crescita staturale e l'età di 25 anni)* e nella età adulta *(dopo i 25 anni di età)* la terapia con GH nei pazienti con sindrome di Prader-Willi può essere proseguita, secondo quanto previsto dall'ultima versione della nota AIFA 39 *(si veda allegato)*. In questi soggetti è indicato utilizzare uno schema di trattamento che non tiene conto del peso, iniziando con una dose standard di 0.2 mg al dì, da modificare in base ai livelli di IGF-1, da monitorare inizialmente ogni 3 mesi e successivamente ogni 6 mesi; lo scopo è quello di somministrare la dose minima di GH capace di portare i valori di IGF-1 tra 0 e 2 DS.

Sia prima di iniziare che durante il trattamento con GH è sempre necessario procedere ad un periodico monitoraggio del metabolismo glucidico e della funzione tiroidea, nonché della funzione respiratoria e cardiovascolare.

E' sconsigliato intraprendere la terapia con GH in presenza di obesità grave, diabete mellito scompensato, apnee ostruttive (non trattate), marcata ipertrofia adenotonsillare, psicosi attiva, neoplasie e gravi disturbi cardiovascolari.

Modifica alla Nota 39 AIFA - *G.U. n.154 del 5 Luglio 2014*

Età pediatrica

OMISSIS

Altre condizioni in cui è ammesso il trattamento con rGH in età pediatrica:

OMISSIS

soggetti affetti dalla sindrome di Prader Willi, geneticamente dimostrata, normale funzionalità respiratoria e non affetti da obesità severa (definita con BMI > 95° centile), diabete mellito non controllato, sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno esclusa mediante polisonnografia, tumore in fase attiva, psicosi attiva;

OMISSIS

Età di transizione

OMISSIS

Al raggiungimento della statura definitiva la terapia con GH può essere proseguita senza ulteriori rivalutazioni nelle seguenti patologie:

OMISSIS

panipopituitarismo congenito o acquisito organico, inclusa la sindrome di Prader Willi.

OMISSIS

Al raggiungimento della statura definitiva la terapia con GH nei soggetti con sindrome di Prader Willi può essere proseguita se presentano: a) tre deficit ipofisari associati; b) risposta di GH dopo test farmacologico con GHRH + arginina < 4.1 µg/L dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con GH.

Età adulta

E' indicata la terapia con GH in pazienti adulti (con BMI < 30 kg/m^2), con età maggiore di 25 anni, se presentano un picco di GH dopo test dell'ipoglicemia insulinica (ITT) < 3 mcg/L oppure dopo test GHRH + arginina < 9 µg/L; per pazienti obesi (BMI > 30 kg/m^2) il picco di GH dopo GHRH + arginina dovrà essere < 4 µg/L.

Diagnosi e trattamento dell'ipotiroidismo

In bambini e adulti con PWS è stato segnalato un ipotiroidismo sia di origine centrale *(ipotalamo-ipofisario)* che periferico, la cui epoca di insorgenza può essere precoce. E' quindi necessario controllare periodicamente i livelli sierici 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 la terapia con L-tiroxina con una posologia di 5-6 mcg/Kg/die *(8 mcg/kg/die se <12 mesi)* in caso di ipotiroidismo. Il dosaggio deve essere adattato 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 o centrale.

Gestione dell'iposurrenalismo

Nei pazienti PWS sono state descritte crisi di iposurrenalismo in condizioni di stress in generale ed in corso di patologia respiratoria o 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 base dosi *(1 µg/ev)*. Pazienti che hanno presentato una ridotta risposta del cortisolo al test con ACTH a basse dosi *(valore normale ≥ 18.1 µg/ml)* possono dunque presentare, in occasione di stress importanti, una sintomatologia contraddistinta da ipotensione, disidratazione, astenia profonda, ecc.

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

E' utile ritestare periodicamente i pazienti, per la possibile insorgenza dell'iposurrenalismo centrale con il trascorrere degli anni.

Rischio Anestesiologico

I pazienti affetti da PWS presentano un rischio anestesiologico 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 presenta di obesità. E' importante in caso di intervento chirurgico di un paziente PWS che la gestione anestesiologica 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 della disfunzione ipotalamica, gli individui con PWS possono presentare turbe della termoregolazione. Sebbene non vi sia alcuna evidenza di una predisposizione all'ipertermia maligna nei 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 la 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 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 4-26% dei casi. I pazienti con delezione sembrano essere più a rischio rispetto a quelli con UPD. Si tratta in genere di forme generalizzate o, meno frequentemente, focali. L'età media di esordio delle crisi è 4,5 anni. Nell'ambito delle forme generalizzate, le crisi maggiormente rappresentate sono quelle tonico-cloniche, seguite dalle assenze atipiche e dalle crisi atoniche. Circa il 40% dei soggetti con PWS presentano crisi in caso di iperpiressia. Nella PWS non è presente un pattern EEG specifico e le anomalie possono essere focali, multifocali o diffuse. L'epilessia nella PWS ha un'evoluzione piuttosto benigna, con buona risposta alla terapia antiepilettica: più dell'80% dei casi è libero da crisi nel follow-up a lungo termine.

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.

Indicazioni psicologiche

Indicazione generale, fin dalla nascita, è che il bambino con PWS e la sua famiglia siano presi in carico da un servizio di riabilitazione neuro-psicologica multidisciplinare territoriale che accompagni il paziente nelle varie fasi di sviluppo e che interagisca operativamente con le agenzie educative di vario ordine e grado. Per la fase di transizione e il paziente adulto con PWS si raccomanda l'attivazione di progetti individualizzati mirati all'inserimento nei centri diurni, alla formazione ed alla realizzazione di percorsi terapeutici specifici.

FASCIA DI ETA'	INTERVENTI PSICOLOGICI E NEURO-PSICHIATRICI
Nascita	– Sostegno psicologico alla coppia genitoriale al momento della diagnosi. – Ascolto e informazioni sulla PWS.
Durante il 1° anno	– Presa in carico presso CENTRO DI RIABILITAZIONE territoriale. – Osservazione e monitoraggio psicologico dello sviluppo psicomotorio. – Supporto emotivo ai genitori nell'adattamento alla diagnosi. – Proposte per migliorare l'ipotonia e rafforzare il legame genitore-bambino. – Monitoraggio della rete di sostegno intra-familiare ed extra-familiare.
1°-5° anno di vita	– Percorsi riabilitativi scelti in base alle caratteristiche individuali *(fisioterapia, psicomotricità, logopedia, musicoterapia, ippoterapia, pet-therapy, ecc).* – Periodiche valutazioni dello sviluppo generale *(psicomotorio/cognitivo, psicoaffettivo),* dell'adattamento sociale e dei tratti tipici della PWS. – Inserimento al nido/scuola d'infanzia e in altri contesti ludici. – Condivisione delle regole alimentari e comportamentali con tutti gli adulti di riferimento.
6°-13° anno di età	– Proseguimento percorso riabilitativo gestito dall'equipe multidisciplinare. – Periodiche valutazioni dello sviluppo generale, dell'adattamento sociale e dei tratti tipici della

	PWS. – Monitoraggio e strategie per la gestione del rapporto con il cibo. – Strategie per genitori/insegnanti sulla gestione dei tratti indotti dalla PWS e sulla valorizzazione delle risorse. – Sostegno psicologico per la gestione degli aspetti comportamentali e affettivi a scuola, nella famiglia e nel tempo libero. – Sostegno psicologico e comunicazione della diagnosi in funzione dello sviluppo del soggetto con particolare attenzione all'autostima. – Promozione degli aspetti di autonomia e di separazione dalle figure familiari. – Valutazione affiancamento figura educativa per facilitare l'inserimento nel tempo libero. – Progressivo aumento degli spazi di autonomia: valutazione risorse e rischi. – Attività ludico-ricreative, sport e inserimento sociale in contesti di gruppo *(es. soggiorni in strutture protette con coetanei affetti dalla stessa patologia).* – Monitoraggio del livello d'adattamento in nuovi contesti, affettività e rapporti con coetanei del sesso opposto. – Strategie rivolte a genitori/insegnanti/educatori per la gestione dei disturbi comportamentali. – Eventuale valutazione neuropsichiatrica ed eventuale terapia farmacologica dopo accurata diagnosi differenziale.
14°-18° anno di età	– Supporto psicologico costante *(terapia cognitivo-comportamentale)* – Progressivo aumento degli spazi di autonomia – Attività ludico-ricreative *(centro diurno per ragazzi)* – Monitoraggio del comportamento – Eventuale valutazione neuropsichiatrica ed eventuale terapia farmacologica.
Età di transizione	– Contatto con il centro di salute mentale dell'adulto. – Periodiche valutazioni neuropsichiatriche e successivamente psichiatriche, con eventuale terapia farmacologica dopo accurata diagnosi differenziale. – Supporto psicologico individuale/familiare con approccio multidisciplinare.

	– Progressivo aumento degli spazi di autonomia: valutazione risorse e rischi. – Monitoraggio e strategie per la gestione del rapporto con il cibo. – Attività ludico-ricreative, sport e inserimento sociale in contesti di gruppo (es. soggiorni in strutture protette con coetanei affetti dalla stessa patologia). – Monitoraggio del livello d'adattamento in nuovi contesti, affettività e rapporti con coetanei del sesso opposto. – Accompagnamento ai genitori verso la tutela giuridica. – Progetti individualizzati *(es. inserimento nei centri diurni, formazione e percorsi lavorativi specifici).*
Età adulta	– Supporto psicologico individuale/familiare con approccio multidisciplinare. – Progetti individualizzati *(es. inserimento nei centri diurni, formazione e percorsi lavorativi specifici).* – Attività ludico-ricreative, sport e inserimento sociale in contesti di gruppo *(es. soggiorni/vacanze in strutture protette con coetanei affetti dalla stessa patologia).* – Monitoraggio del livello d'adattamento in nuovi contesti, affettività e rapporti con coetanei del sesso opposto. – Monitoraggio e gestione del rapporto con il cibo. – Monitoraggio psichiatrico ed eventuale terapia farmacologica dopo accurata diagnosi differenziale.

Aspetti odontoiatrici *(a cura di S. Pizzi e E. Caramaschi)*

La prima visita da parte dell'odontoiatra deve avvenire non oltre i sei mesi di età per monitorare l'eruzione degli elementi decidui in arcata, eruzione che può essere ritardata rispetto agli intervalli temporali di riferimento. E' importante spiegare alla famiglia del paziente le quotidiane manovre d'igiene orale da effettuare tre volte al giorno: inizialmente con una garza bagnata per detergere le arcate edentule e successivamente, quando erompono i primi denti, attraverso l'uso di uno spazzolino a setole morbide e con testina piccola, impiegando un dentifricio fluorato.

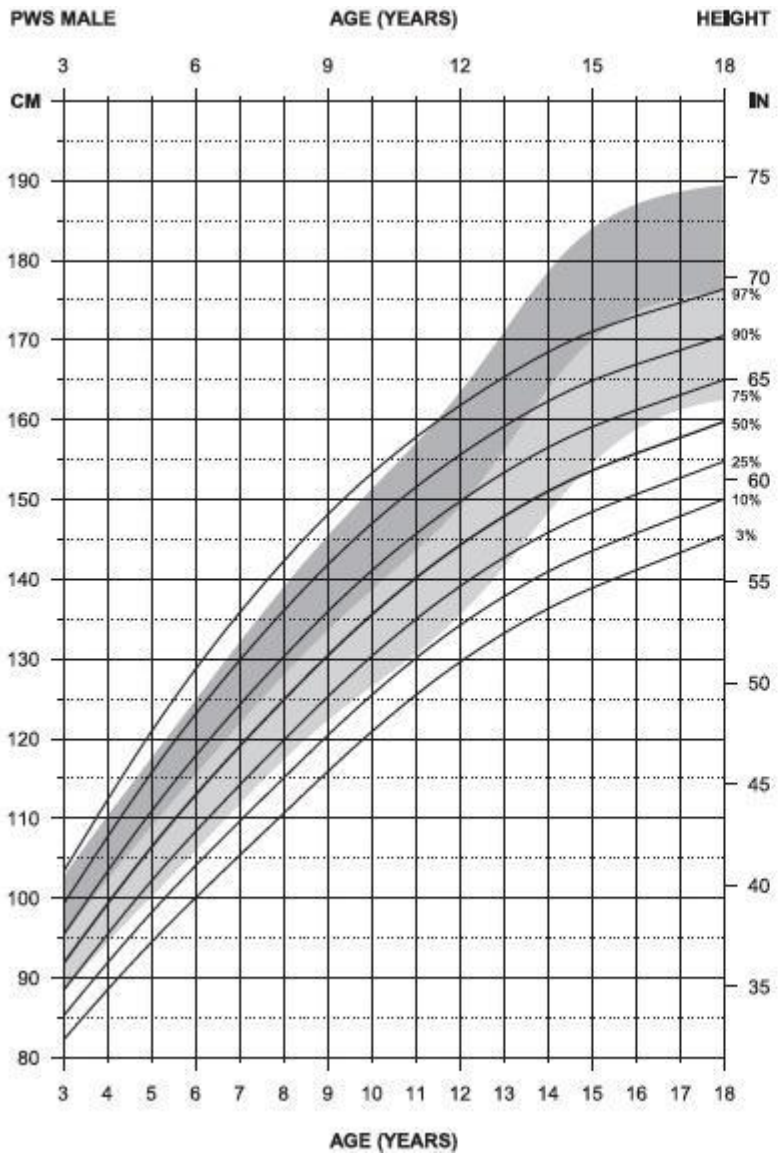
Durante la crescita del piccolo paziente le visite odontoiatriche dovranno essere programmate ogni 6 mesi circa; è opportuno informare la famiglia riguardo le abitudini viziate: disincentivare l'uso del succhiotto per un tempo protratto, non abituare il bambino a bere bevande zuccherate soprattutto prima di addormentarsi, evitare l'ingestione abbondante e frequente di cibi particolarmente zuccherati.

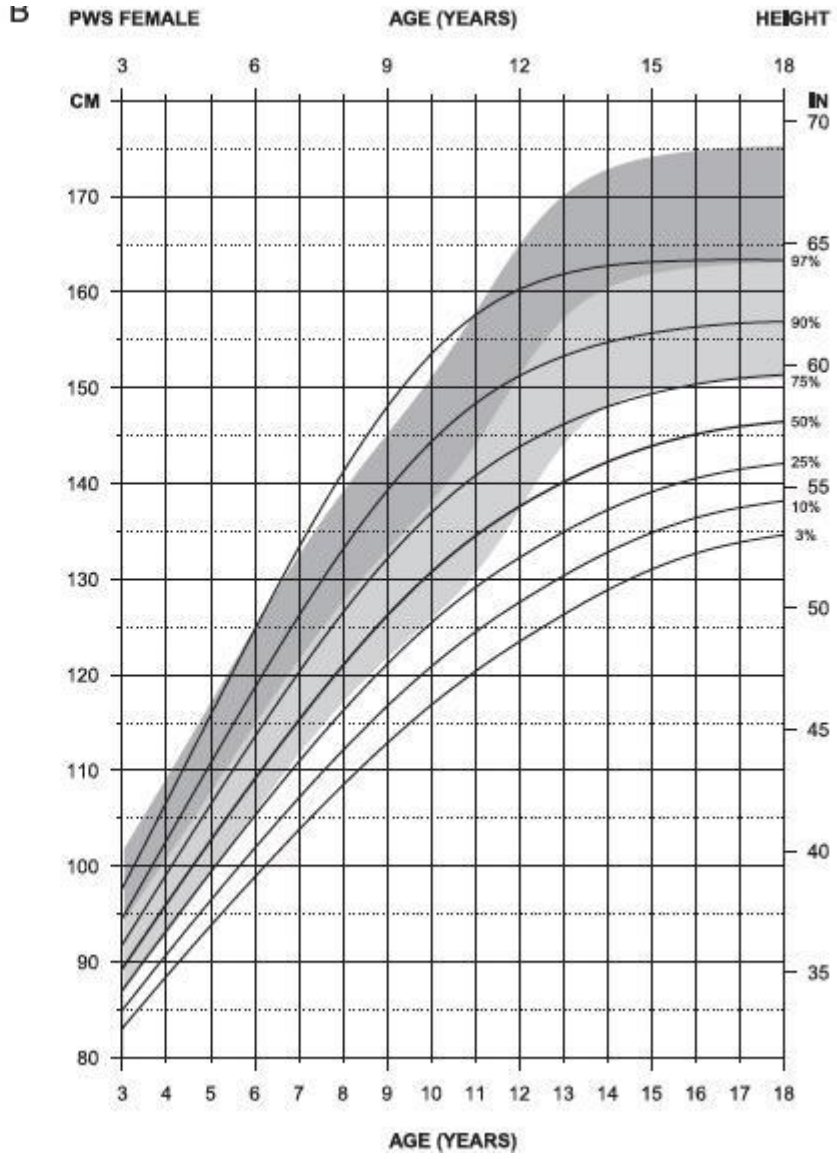
In età scolare dovrà essere valutata attentamente l'eruzione degli elementi permanenti per intercettare eventuali anomalie dentarie (di numero, di forma, di struttura) e problemi ortopedici-ortodontici dei mascellari. Se risulta necessario iniziare un trattamento ortodontico sarà opportuno considerare l'aspetto di cariorecettività del singolo e dell'alterazione salivare del paziente.

Durante l'età adolescenziale e adulta, in considerazione della maggiore autonomia del paziente, può essere giustificata una programmazione più frequente delle visite odontoiatriche. Una particolare attenzione andrà dedicata alle sedute odontoiatriche in anestesia generale *(si veda rischio anestesiologico).*

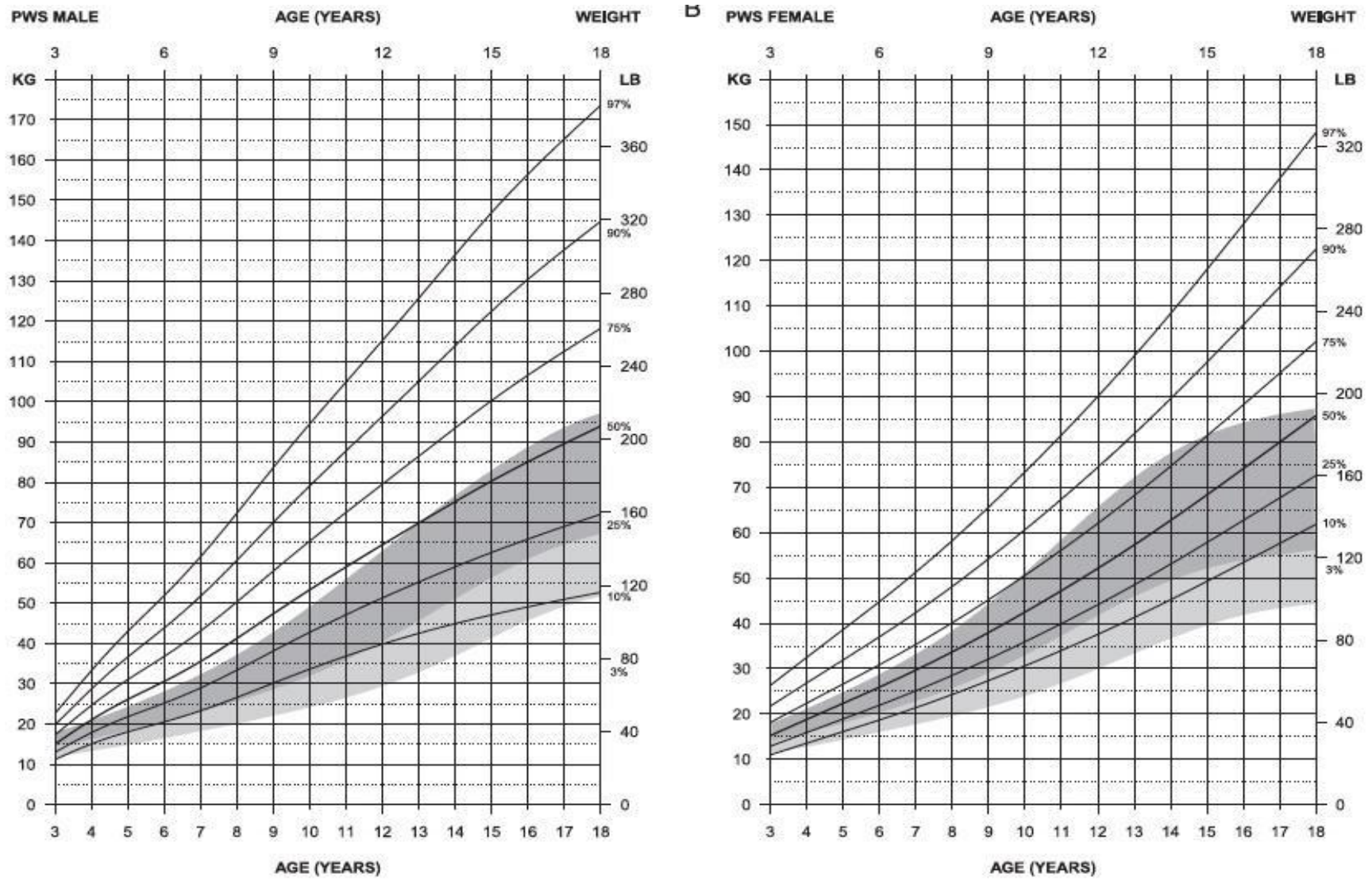
Per tutte le fasce di età occorre ridurre/evitare l'assunzione di alimenti cariogeni e cioè: zuccheri semplici, cibi acidi quali gli agrumi, interi o spremuti, bibite gassate, energy drink, aceto, birra, snack salati (patatine, tartine, focacce, ecc.), alimenti che aderiscono ai denti o che formano un film oleoso al quale possono attaccarsi residui di cibo (salsa mou o snack oleosi). I cibi che contrastano la formazione della carie sono invece: frutta fresca (non acida), frutta a guscio, verdura (cotta o cruda), cibi molto fibrosi (da masticare), acqua e bevande senza zucchero. Da ricordare infine che latte e derivati, per il loro elevato contenuto in calcio, proteggono la salute dei denti.

Standard di statura *(PWS > 3 anni non in terapia con GH)* *Butler MG et al. Pediatrics 2015; 135(1):126-35*

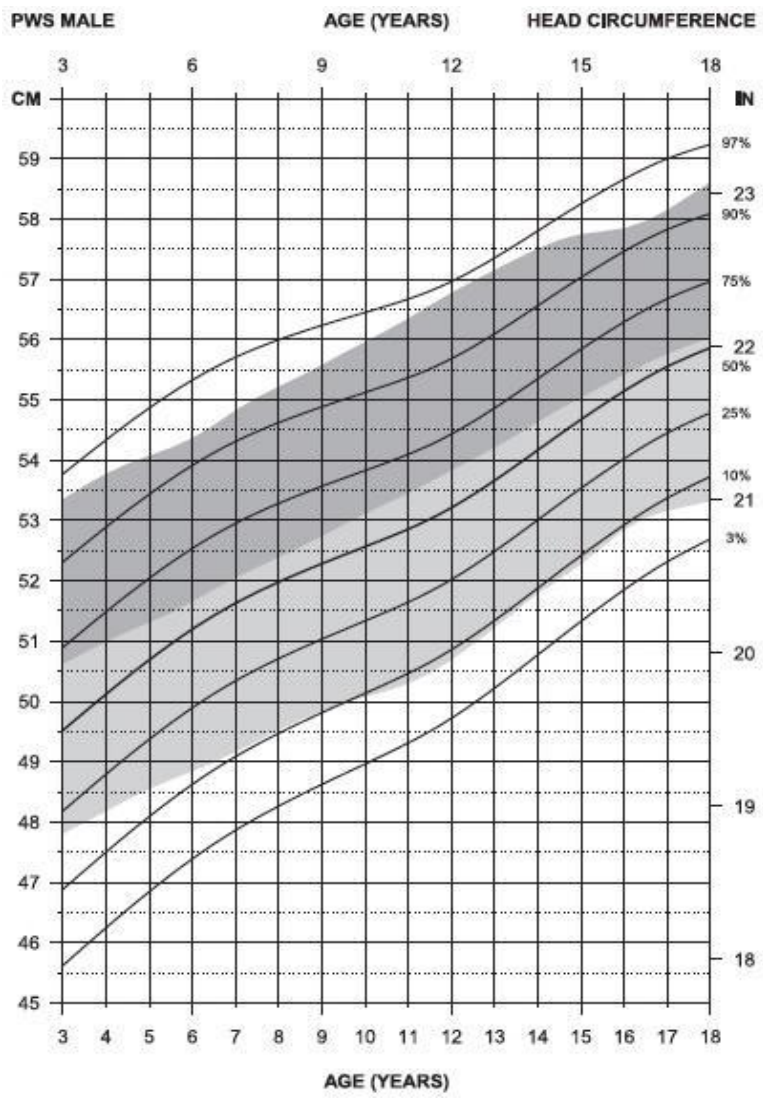


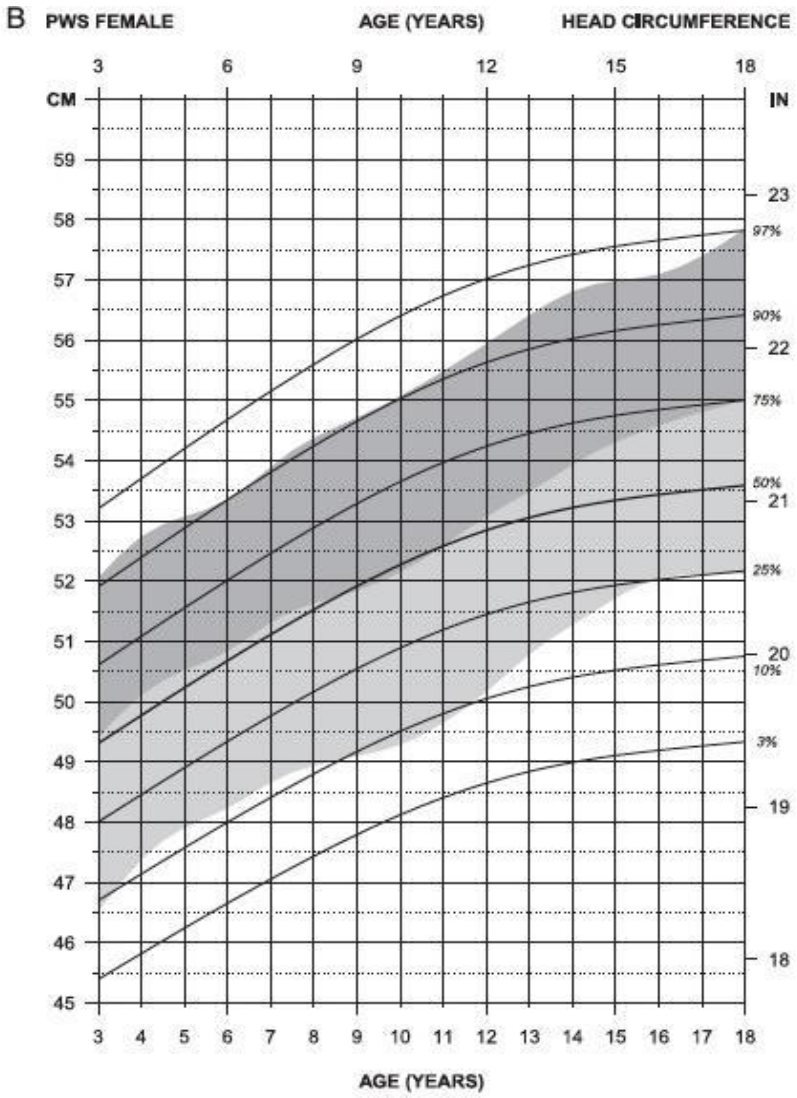


Standard del peso *(PWS >3 anni non in terapia con GH)* *Butler MG et al. Pediatrics 2015; 135(1):126-35*

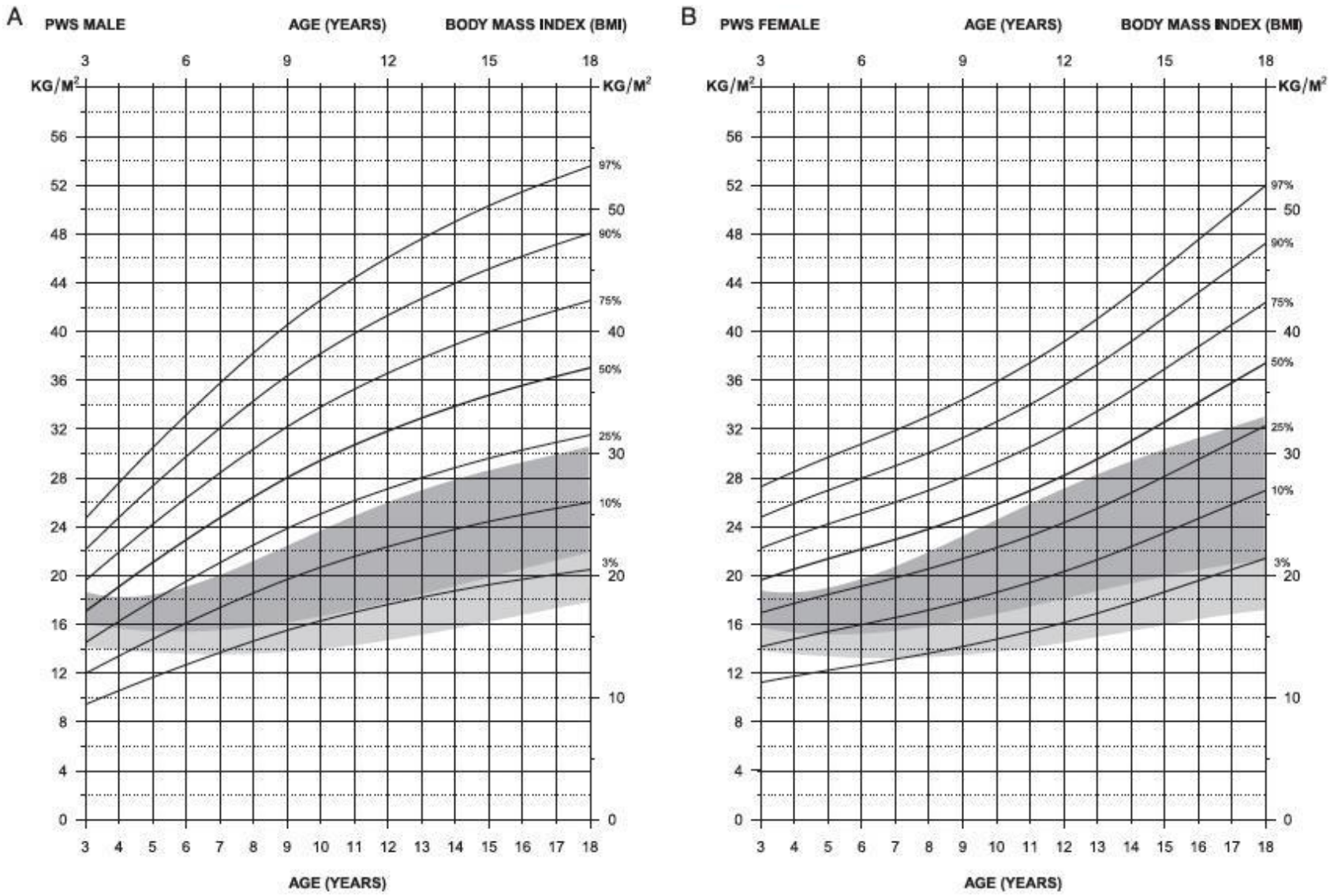


Standard della circonferenza cranica *(PWS >3 anni non in terapia con GH)* *Butler MG et al. Pediatrics.2015;135(1):126-35*

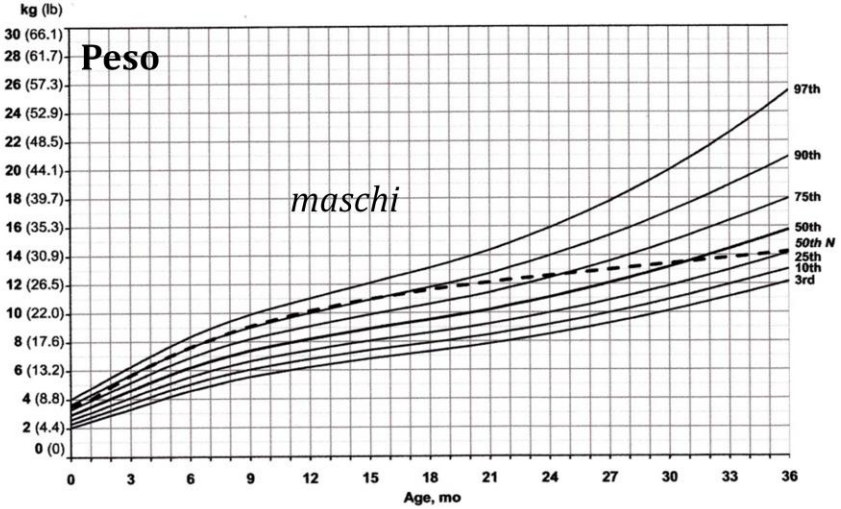


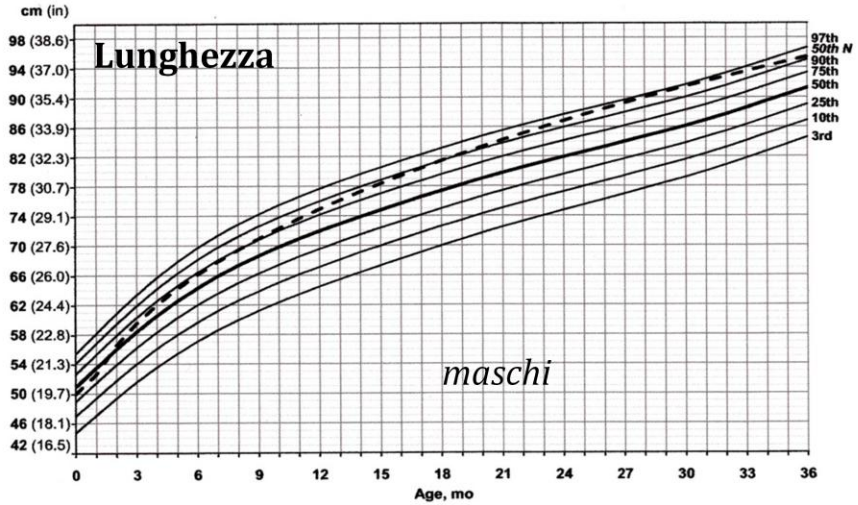


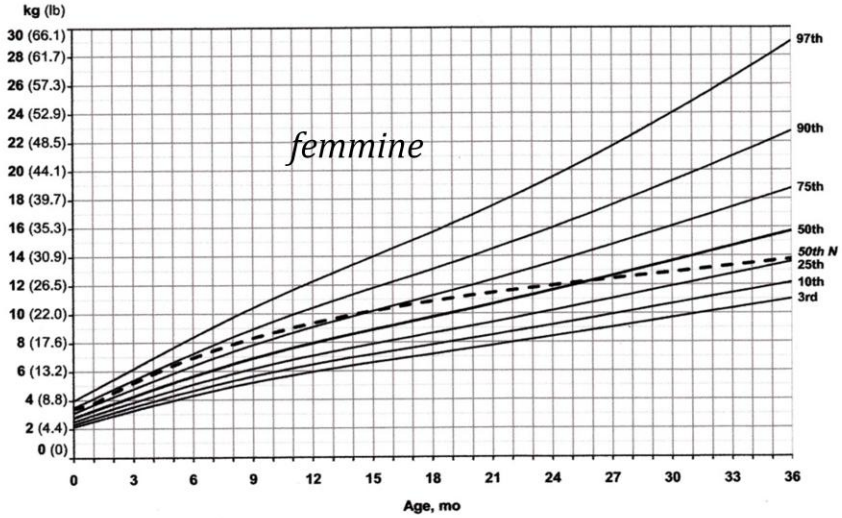
Standard del BMI *(PWS >3 anni non in terapia con GH)* *Butler MG et al. Pediatrics 2015; 135(1): 126-35*

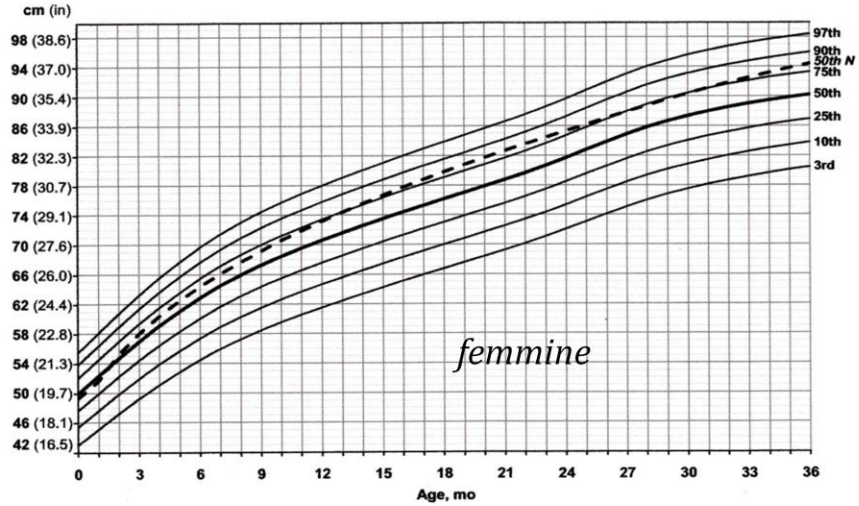


Peso e Lunghezza dei **neonati PWS** maschi (sopra) e femmine (sotto) (linee piene); soggetti normali al 50° centile)(linee tratteggiate)



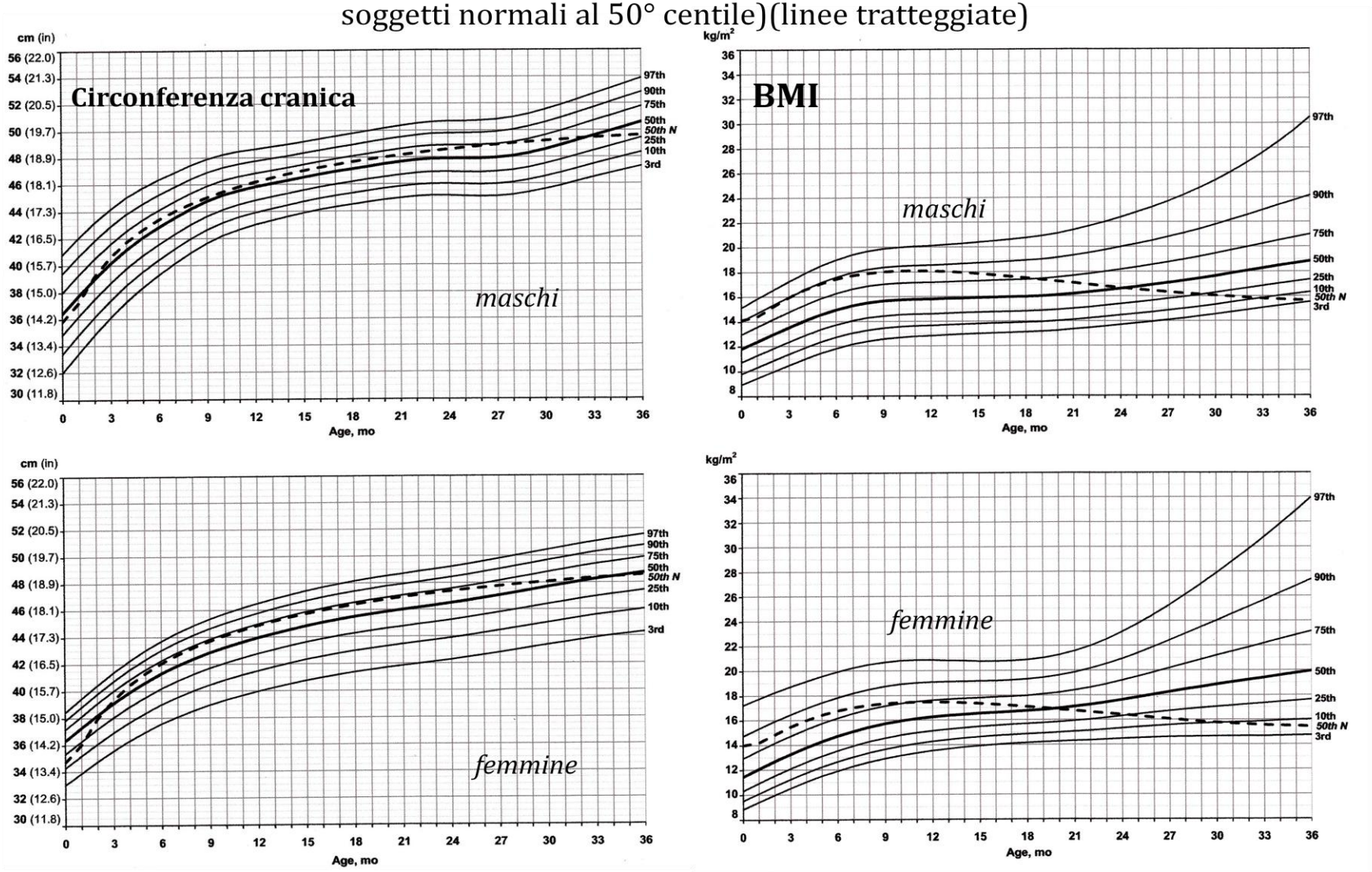






Butler MG, Pediatrics. 2011; 127(4):687-95

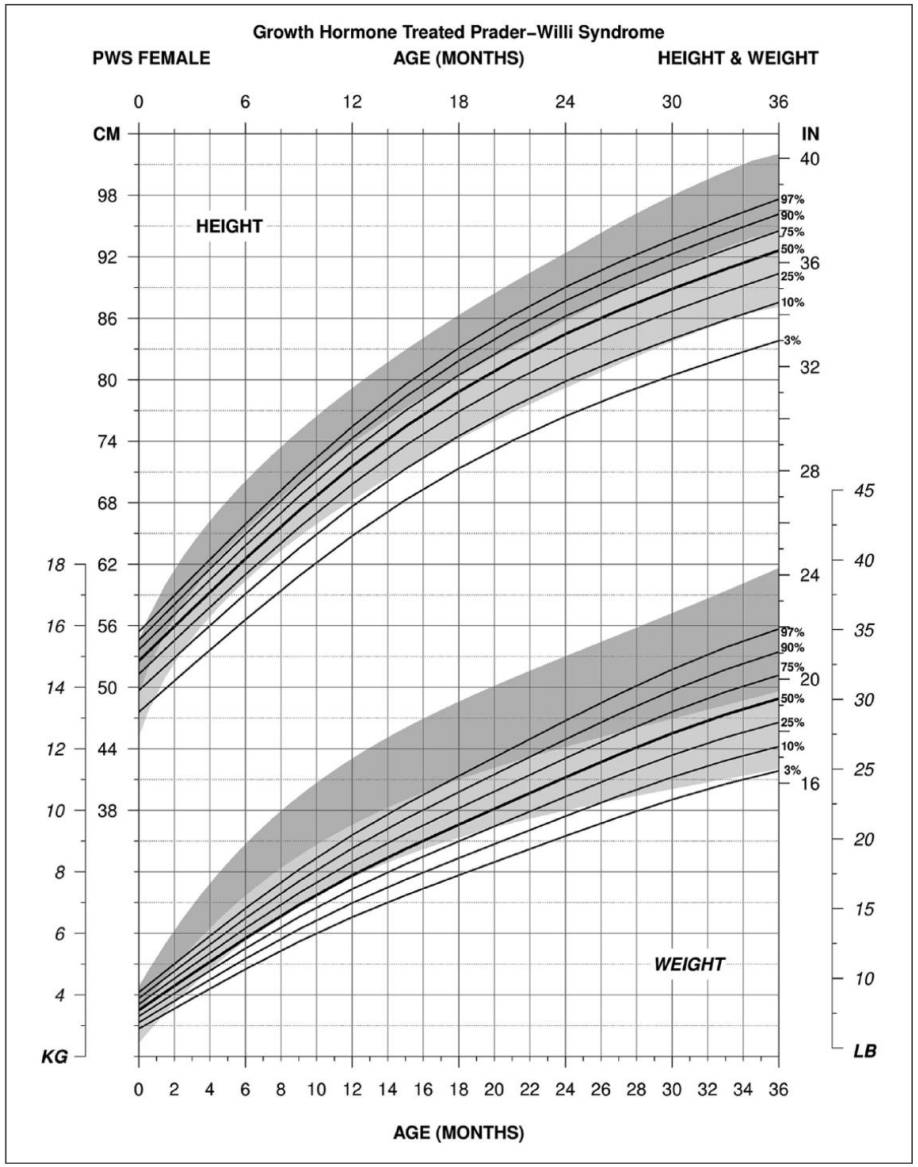
Circonferenza Cranica e BMI dei **neonati PWS** maschi (sopra) e femmine (sotto) (linee piene); soggetti normali al 50° centile)(linee tratteggiate)

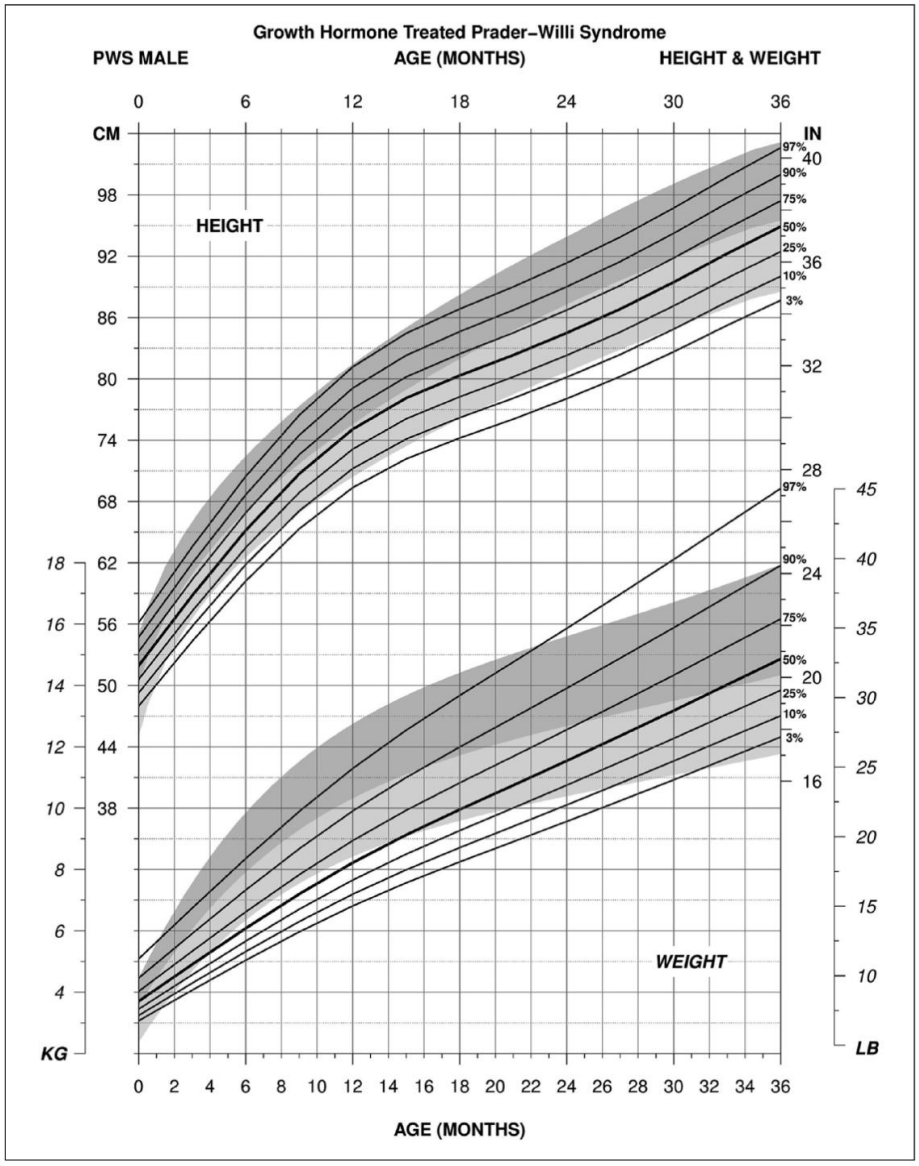


Butler MG, *Pediatrics. 2011;127(4):687-95*

Curve standardizzate per statura *(sopra)* e peso *(sotto)* in PWS < 3 anni - in terapia con GH *(PWS linee continue)*

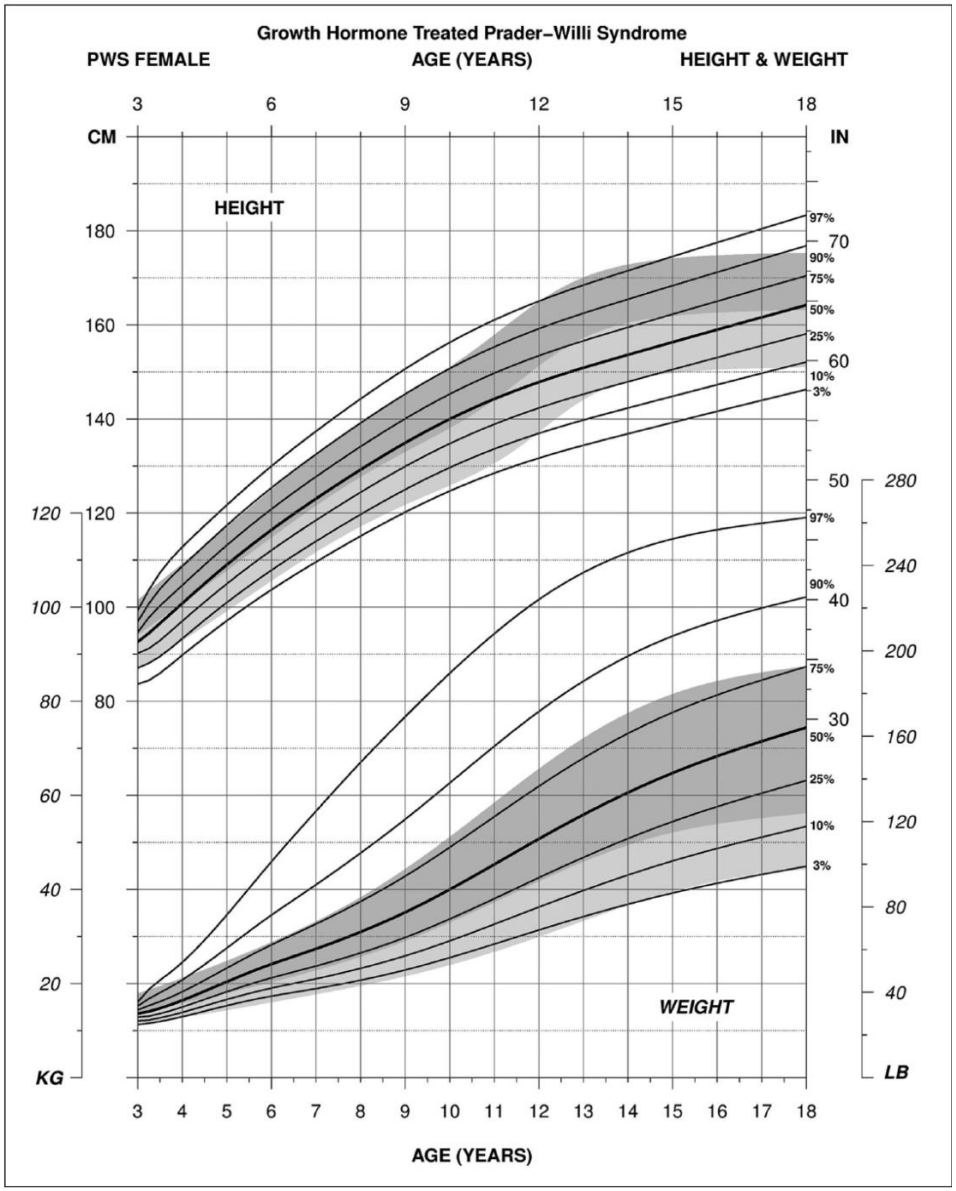
Butler MG et al, Clin Pediatr, 55 (10): 957-74, 2016

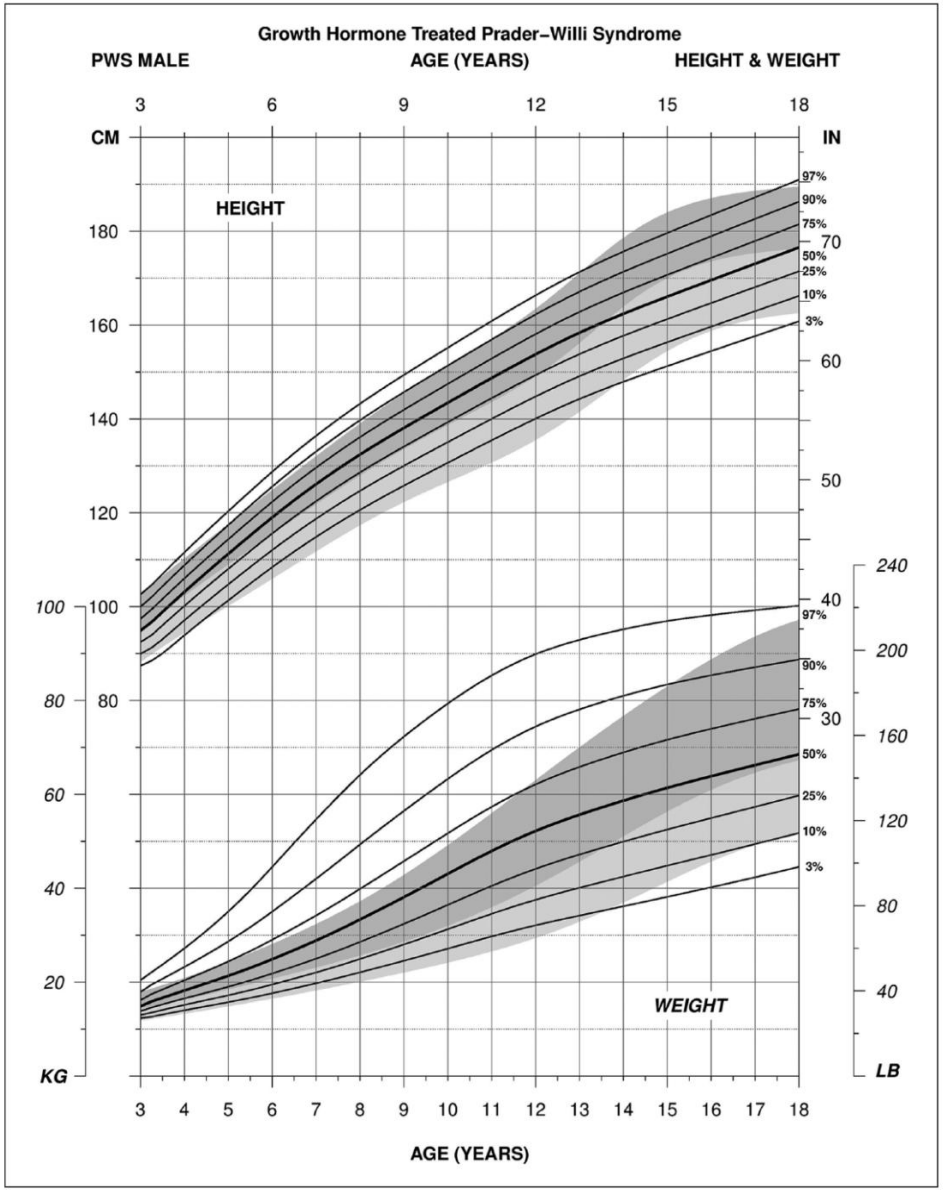


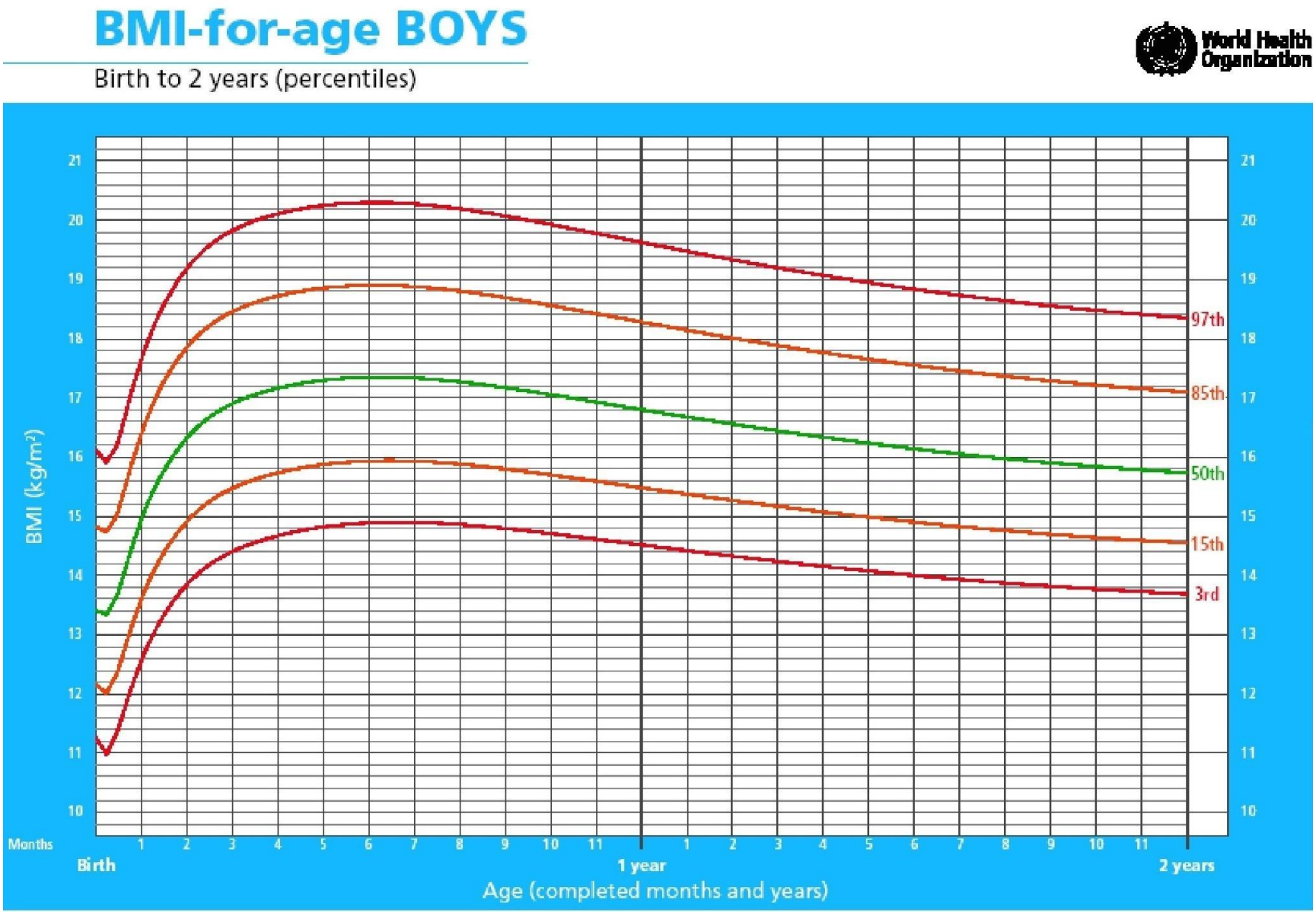


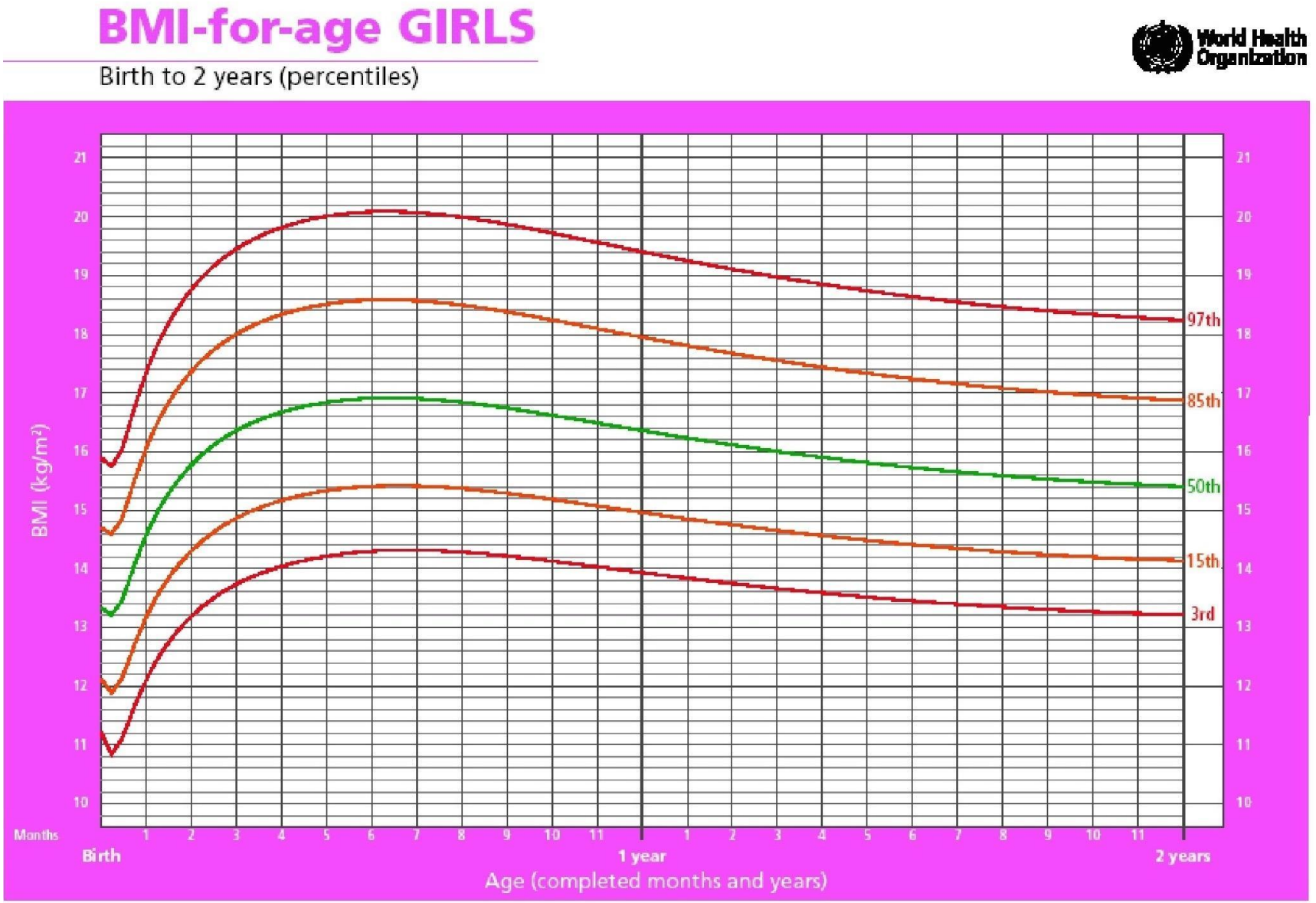
Curve standardizzate per statura *(sopra)* e peso *(sotto)* in PWS dai 3 ai 18 anni - in terapia con GH *(PWS linee continue)*

Butler MG et al. Clin Pediatr, 55 (10): 957-74, 2016

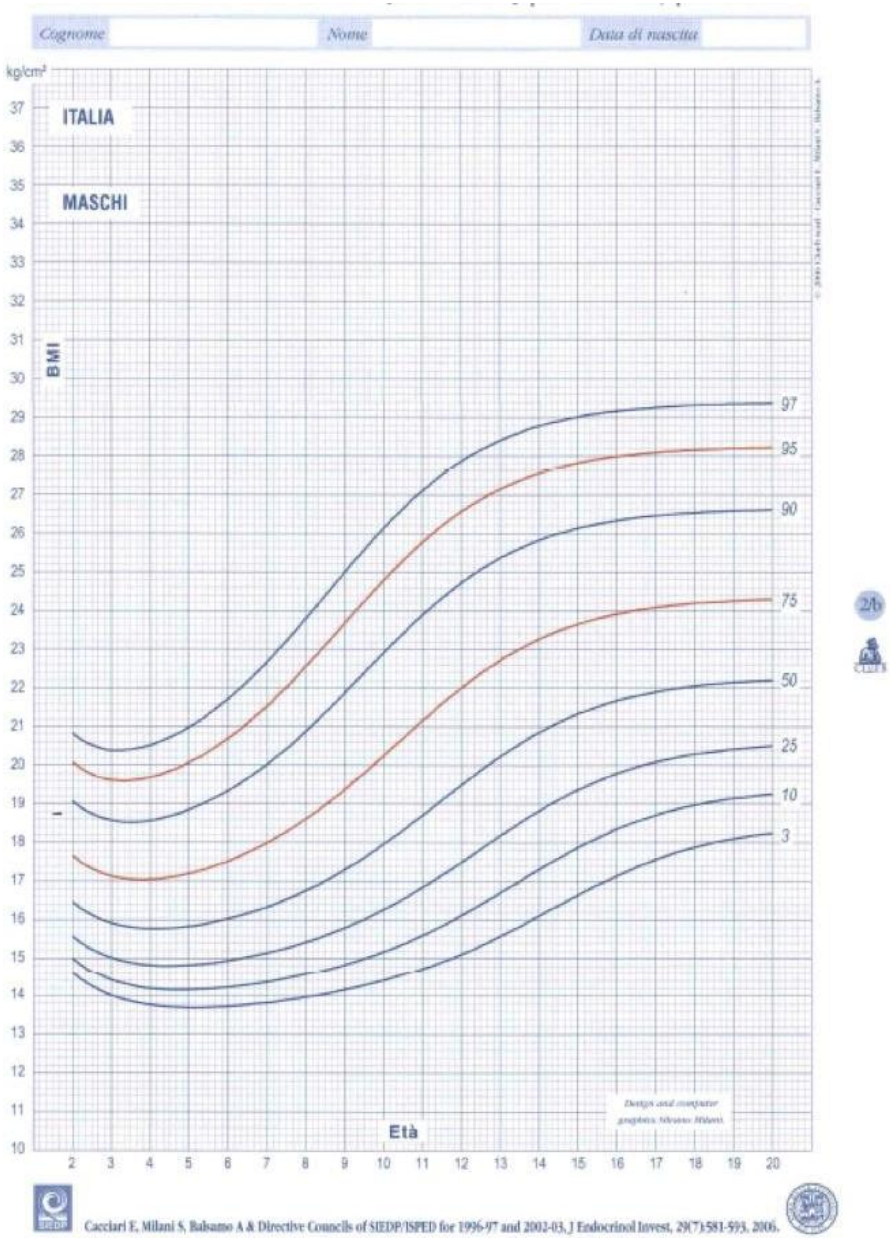


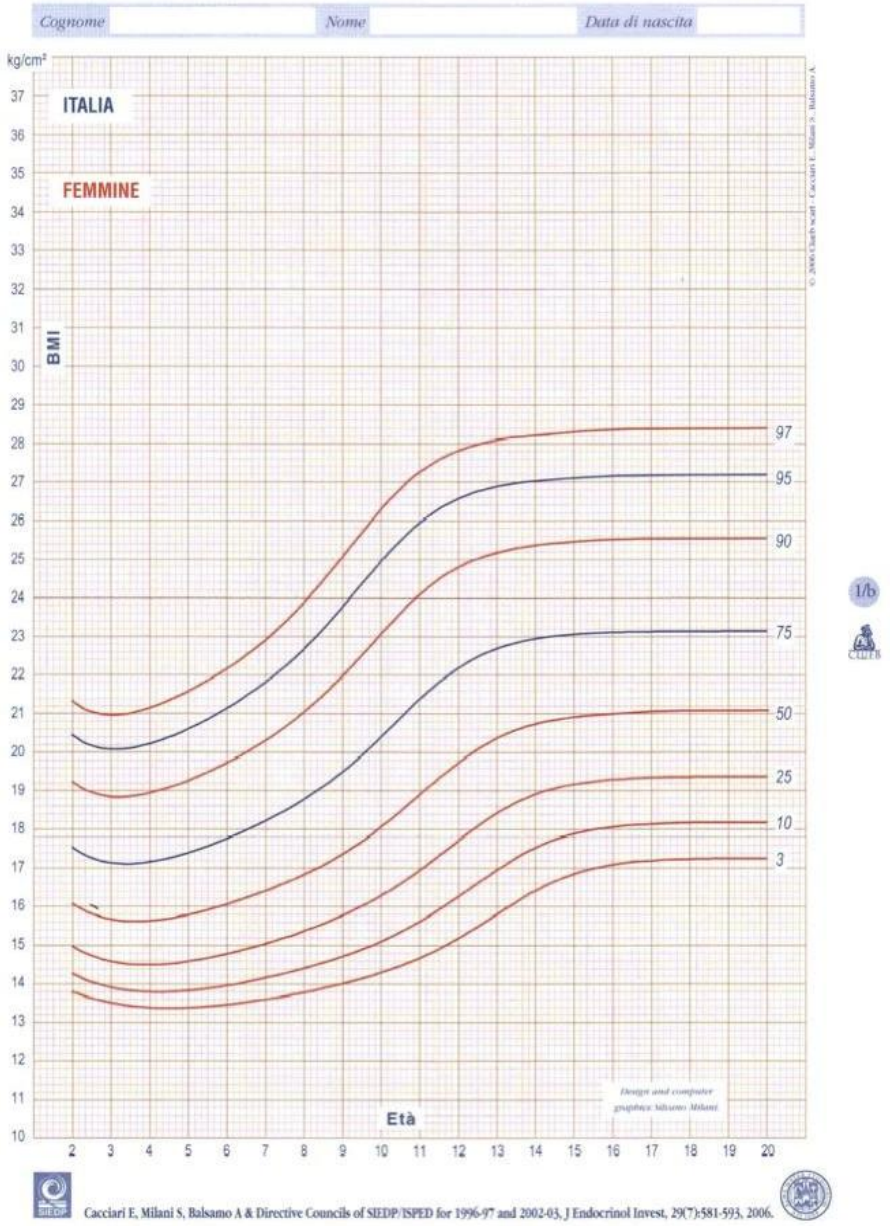



BMI-for-age BOYS
Birth to 2 years (percentiles)
World Health Organization
BMI (kg/m²)
21
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
97th
85th
50th
15th
3rd
Months
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
Birth
1 year
2 years
Age (completed months and years)


BMI-for-age GIRLS
Birth to 2 years (percentiles)
World Health Organization
BMI (kg/m²)
21
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
97th
85th
50th
15th
3rd
Months
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
Birth
1 year
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
2 years
Age (completed months and years)
WHO Child Growth Standards

Centili Italiani di riferimento *(2-20 anni)* per il BMI





Bibliografia

Attività fisica

1) Vismara L, Cimolin V, Grugni G, Galli M, Parisio C, Sibilia O, Capodaglio P. Effectiveness of a 6-month home-based training program in Prader-Willi patients. *Rev Dev Disabil. 2010; 31:1373-1379.*
2) Reus L, Zwarts M, van Vlimmeren LA, Willemsen MA, Ottend BJ, Nijhuis-van der Sanden MWG. Motor problems in Prader–Willi syndrome: A systematic review on body composition and neuromuscular functioning. *Neurosci Biobehav Rev. 2011; 35:956–969.*

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;65:1369-74.*
4) Butler MG, Sturich J, Lee J, Myers SE, Whitman BY, Gold JA, Kimonis V, Scheimann A, Terrazas N, Driscoll DJ. Growth standards of infants with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics 2011;127:687-695.*
5) Butler MG, Lee J, Manzardo AM, Gold JA, Miller JL, Kimonis V, Driscoll DJ. Growth charts for non-growth hormone treated Prader-Willi syndrome. *Pediatrics 2015;135:e126-135.*
6) Butler MG, Lee J, Cox DM et al. Growth charts for Prader-Willi syndrome during growth hormone treatment. *Clin Pediatr. (Philadelphia) 2016; 55:957-974.*

Chirugia bariatrica

7) Alqahtani AR, Elahmedi MO, Al Qahtani AR, Lee J, Butler MG, 2016. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a matched-control study. *Surg Obes Relat Dis. 2016; 12:100-110.*
8) 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 *Obes Surg, 2008; 18:1443-1449.*
9) 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

10) 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.

A survey on Prader-Willi syndrome in the Italian population: prevalence of historical and clinical signs. *J Pediatr Endocrinol Metab. 2009; 22:883-893.*

11) 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.*
12) Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, Greenberg F. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics 1993; 91:398-402.*

Dietetica/Controllo della fame e della sazietà

13) Arenz T, Schwarzer A, Pfluger T, Koletzko S, Schmidt H. Delayed gastric emptying in patients with Prader Willi Syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab. 2010;23:867-871.*
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) 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; 21:651-655.*
16) 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; 45:272-274.*
17) Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, Goldstone AP, Gold JA, Kimonis V, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A. 2011; 155A:1040-1049.*
18) Salehi P, Leavitt A, Beck AE, Chen ML, Roth CL. Obesity management in Prader-Willi syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev. 2015; 12: 297-307.*

Disturbi respiratori

19) Berini J, Spica Russotto V, Castelnuovo P, Di Candia S, Gargantini L, Grugni G, Iughetti L, Nespoli L, Nosetti L, Padoan G, Pilotta A, Trifirò G, Chiumello G, Salvatoni A; Genetic Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology *(ISPED)*.Growth hormone therapy and respiratory disorders: long-term follow-up in PWS children. *J Clin Endocrinol Metab.2013; 98:E1516-1523.*
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;16:568-573.*
21) 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; 41:74-79.*
22) 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: 646-650.*

Epidemiologia

23) 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.*
24) Lionti T, Reid SM, White SM, Rowell MM.A population-based profile of 160 Australians with Prader-Willi syndrome: trends in diagnosis, birth prevalence and birth characteristics. *Am J Med Genet A. 2015; 167A:371-378.*

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; 167:1455-1458.*
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)* Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr. 2003; 162:327-333*
27) Radicioni AF, Di Giorgio G, Grugni G, Cuttini M, Losacco V, Anzuini A, Spera S, Marzano C, Lenzi A, Cappa M, Crinò A. Multiple forms of hypogonadism of central, peripheral or combined origin in males with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf). 2012;76:72-77.*
28) Siemensma EP, de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, de Jong FH, Hokken-Koelega AC. Testicular failure in boys with Prader-Willi syndrome: longitudinal studies of reproductive hormones. *J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:E452-459.*
29) Siemensma EP, van Alfen-van der Velden AA, Otten BJ, Laven JS, Hokken-Koelega AC.Ovarian function and reproductive hormone levels in girls with Prader-Willi syndrome: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:E1766-1773.* .
30) Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Bennaroch F, Pollak Y, Gross-Tsur V. Sexual dichotomy of gonadal function in Prader-Willi syndrome from early infancy through the fourth decade. *Hum Reprod. 2015; 30:2587-2596.*
31) Kido Y, Sakazume S, Abe Y, Oto Y, Itabashi H, Shiraishi M, Yoshino A, Tanaka Y, Obata K, Murakami N, Nagai T. 2013. Testosterone replacement therapy to improve secondary sexual characteristics and body composition without adverse behavioral problems in adult male patients with Prader-Willi syndrome: An observational study. *Am J Med Genet Part A. 2013; 161A:2167–2173.*

Genetica

32) Butler MG, Manzardo AM, Forster JL. Prader-Willi Syndrome: Clinical Genetics and Diagnostic Aspects with Treatment Approaches. *Curr Pediatr Rev. 2016; 12:136-166.*
33) Bieth E, Eddiry S, Gaston V, Lorenzini F, Buffet A, Conte Auriol F, Molinas C, Cailley D, Rooryck C, Arveiler B, Cavaillé J, Salles JP, Tauber M. Highly restricted deletion of the SNORD116 region is implicated in Prader-Willi Syndrome. *Eur J Hum Genet. 2015; 23:252-*

255.
34) Butler MG. Prader-Willi syndrome: obesity due to genomic imprinting. *Curr Genomics* 2011*; 12:204-215.*
35) Schaaf CP, Gonzalez-Garay ML, Xia F, Potocki L, Gripp KW, Zhang B, Peters BA, McElwain MA, Drmanac R, Beaudet AL, Caskey CT, Yang Y. Truncating mutations of MAGEL2 cause Prader-Willi phenotypes and autism. *Nat Genet. 2013; 45:1405-1408.*
36) Butler MG. Benefits and limitations of prenatal screening for Prader-Willi syndrome. *Prenat Diagn. 2016 Aug 18*

Iposurrenalismo

37) Corrias A, Grugni G, Crinò A, Di Candia S, Chiabotto P, Cogliardi A, Chiumello G, De Medici C, Spera S, Gargantini L, Iughetti L, Luce A, Mariani B, Ragusa L, Salvatoni A, Andrulli S, Mussa A, Beccaria L; Study Group for Genetic Obesity of Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology *(SIEDP/ISPED).* Assessment of central adrenal insufficiency in children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf). 2012; 76:843-850.*
38) Grugni G, Beccaria L, Corrias A, Crinò A, Cappa M, De Medici C, Di Candia S, Gargantini L, Ragusa L, Salvatoni A, Sartorio A, Spera S, Andrulli S, Chiumello G, Mussa A; Genetic Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology *(ISPED).* Central adrenal insufficiency in young adults with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf). 201; 79:371-378.*
39) de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, Festen DA, Joosten KF, de Jong FH, Sweep FC, Hokken-Koelega AC High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:1649-1654.*

Ipotiroidismo

40) Butler MG, Theodoro M, Skouse JD. Thyroid function studies in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A. 2007; 1;143(5):488-92.*
41) 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; 67:449-456.*
42) Sharkia M, Michaud S, Berthier MT, Giguère Y, Stewart L, Deladoëy J, Deal C, Van Vliet G, Chanoine JP. Thyroid function from birth to adolescence in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr. 2013; 163:800-805.*

Neonato PWS

43) Y. Ma, T. Wu, Y Liu, Q. Wang, J. Song, F. Song and Y. Yang. Nutritional and metabolic findings in patients with Prader-Willi syndrome diagnosed in early infancy *J Pediatr Endocr Met. 2012; 25:1103-1109.*

44) Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, Domellof M, Embleton ND et al- ESPGHAN Committee on Nutrition "Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition" *J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010; 50:85-91.*
45) 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; 69:45-52.*
46) 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; 140:1241-1254.*
47) 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; 92:1085-1089.*
48) Wang P, Zhou W, Yuan W, Huang L, Zhao N, Chen X. Prader-Willi syndrome in neonates: twenty cases and review of the literature in Southern China. *BMC Pediatr. 2016; 16:124.*

Problematiche metaboliche

49) 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. *Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2011; 21:269-276.*
50) Fintini D, Inzaghi E, Colajacomo M, Bocchini S, Grugni G, Brufani C, Cappa M, Nobili V, Cianfarani S, Crinò A. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in children and adolescents with Prader-Willi Syndrome (PWS). *Pediatr Obes. 2016;11:235-238.*
51) Grugni G, Crinò A, Bedogni G, Cappa M, Sartorio A, Corrias A, Di Candia S, Gargantini L, Iughetti L, Pagano C, Ragusa L, Salvatoni A, Spera S, Vettor R, Chiumello G, Brambilla P.Metabolic syndrome in adult patients with Prader-Willi syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2013; 23:1134-1140.*
52) Fintini D, Grugni G, Bocchini S et al. Disorders of glucose metabolism in Prader-Willi syndrome: Results of a multicenter Italian cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2016;26:842-847.*

Problematiche neurologiche e neuropsicologiche

53) Dykens E. Leisure activities in Prader-Wlli syndrome: Implications for health, cognition and adaptive functioning. *J Autism Dev Disord. 2014; 44:294–302.*

54) Laurier V, Lapeyrade A, Copet P, Demeer G, Silvie M, Bieth E, Coupaye M, Poitou C, Lorenzini F, Labrousse F, Molinas C, Tauber M, Thuilleaux D, Jauregi J. : Medical, psychological and social features in a large cohort of adults with Prader-Willi syndrome: experience from a dedicated centre in France. *J Intellect Disabil Res. 2015; 59:411-421.*
55) Miller J.L, Plager S: Speech and Language Issues in Children with Prader-Willi Syndrome. *J Intellect Disabil Res. 2014; 2:164-168.*
56) F. V. Larson, J. Whittington, T. Webb and A. J. Holland. A longitudinal follow-up study of people with Prader-Willi syndrome with psychosis and those at increased risk of developing psychosis due to genetic subtype. *Psychol Med. 2014; 44:2431-2435.*
57) N.Skokauskas, E. Sweeny, J. Meehan, L. Gallagher: Mental Health Problems in Children with Prader-Willi Syndrome. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry. 2012;21:194–203.*
58) Lo ST, Siemensma EP, Festen DA, Collin PJ, Hokken-Koelega AC. Behavior in children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment: a randomized controlled trial and 8-year longitudinal study. *Eur Child Adolesc Psychiatry. 2015;24: 1091-1101.*
59) Lo ST, Collin PJ, Hokken-Koelega AC. Psychiatric disorders in children with Prader-Willi syndrome-Results of a 2-year longitudinal study. *Am J Med Genet A. 2015;167A:983-991.*
60) CA. Y. Ho, A. Dimitropoulos. Clinical Management of behavioral characteristics of Prader-Willi syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treatment 2010:6 107-118.*
61) Verrotti A, Cusmai R, Laino D, Carotenuto M, Esposito M, Falsaperla R, MargariL, Rizzo R, Savasta S, Grosso S, Striano P, Belcastro V, Franzoni E, Curatolo P, Giordano L, Freri E, Matricardi S, Pruna D, Toldo I, Tozzi E, Lobefalo L, Operto F, Altobelli E, Chiarelli F, Spalice A. Long-term outcome of epilepsy in patients with Prader-Willi syndrome. *J Neurol. 2015;262:116-123.*
62) Miller JL, Angulo M. An open-label pilot study of N-acetylcysteine for skin-picking in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A. 2014; 164A:421-434.*
63) Bonnot O, Cohen D, Thuilleaux D, Consoli A, Cabal S, Tauber M. Psychotropic treatments in Prader-Willi syndrome: a critical review of published literature. *Eur J Pediatr. 2016;175:9-18.*

Problemi ortopedici

64) Nakamura Y, Murakami N, Iida T, Ozeki S, Asano S, Nohara Y, Nagai T. The characteristics of scoliosis in Prader-Willi syndrome (PWS): analysis of 58 scoliosis patients with PWS. *J Orthop Sci. 2015;20:17-22.*
65) Greggi T, Martikos K, Lolli 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.*
66) 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; 122: e499-503.*

Review, consensus, linee guida

67) Angulo, M., Butler, M., Cataletto, M.. Prader–Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J. Endocrinol. Investig. 2015; 38:1249-1263.*
68) Butler MG, Lee PDK, Whitman BY: Management of Prader-Willi Syndrome. Springer: New York, 2006.
69) Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med. 2012;14:10-26.*
70) Chen C, Visootsak J, Dills S, Graham JM, Jr. Prader-Willi syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr. (Phila) 2007; 46:580-591.*
71) Hoybye C (ed): Prader-Willi syndrome. Nova Science Publishers, New York, 2013.
72) 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.*
73) McCandless SE, Committee on Genetics. Clinical Report – Health supervision for children with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics 2011; 127:195-204.*

Terapia con GH

.

74) 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; 68:83-90.*
75) 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.*
76) Sanchez-Ortiga R, Klibanski A, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy in adults with Prader–Willi syndrome: a metanalysis *Clin Endocrinol. 2012; 77:86–93.*
77) Salvatoni A, Berini J, Chiumello G, Crinò A, Di Candia S, Gargantini L, Grugni G, Iughetti L, Luce A, Musolino G, Sogno Valin P, Spica Russotto V, Trifirò G. POI: a score to modulate GH treatment in children with Prader-Willi syndrome. *Horm Res Paediatr. 2012; 78:201-212.*
78) Deal CL, Tony M, Hoybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:E1072-E1087.*
79) Di Giorgio G, Grugni G, Fintini D, Bocchini S, Spera S, Cuttini M, Cappa M, Crinò A.Growth hormone response to standard provocative stimuli and combined tests in very young children with Prader-Willi syndrome. *Horm Res Paediatr. 2014; 81:189-195.*
80) G. Grugni, A. Sartorio, A. Crinò: Growth hormone therapy for Prader-Willi syndrome: challenges and solutions. *Ther Clin Risk Manag. 2016; 12:873–881.*
81) Butler MG, Smith BK, Lee J et al. Effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *Growth Horm IGF Res 2013; 23:81–87.*

82) Reus L, Pillen S, Pelzer BJ et al. Growth Hormone therapy, muscle thickness, and motor development in Prader-Willi syndrome: an RCT. *Pediatrics 2014;134:e1619–e1627.*
83) Lo ST, Siemensma EP, Festen DA, Collin PJ, Hokken-Koelega AC. Behavior in children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment: a randomized controlled trial and 8-year longitudinal study. *Eur Child Adolesc Psychiatry. 2015; 24:1091-1101.*
84) Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EP et al. Eight years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: maintaining the positive effects. *J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:4013-4022.*
85) Hoybye C. Growth hormone treatment of Prader-Willi syndrome has long-term, positive effects on body composition. *Acta Paediatr. 2015; 104:422–427.*
86) Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Festen DA et al. Beneficial effects of growth hormone treatment on cognition in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial and longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:2307–2314.*
87) Böhm B, Ritzén EM & Lindgren AC. Growth hormone treatment improves vitality and behavioural issues in children with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr. 2015; 104:59–67.*
88) Bakker NE, Siemensma EPC, van Rijn M, Festen DAM & Hokken-Koelega ACS. Beneficial Effect of Growth Hormone treatment on health-related quality of life in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial and longitudinal study. *Horm Res Paediatr. 2015; 84:231–239.*
89) Lafortuna CL, Minocci A, Capodaglio P et al. Skeletal muscle characteristics and motor performance after 2-year growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab 2014;99(5):1816-2184.*
90) Marzullo P, Marcassa C, Minocci A et al. Long-term echocardiographic and cardioscintigraphic effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:2106-2114.*
91) Kuppens RJ, Bakker NE, Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Donze SH, Festen DA, van Alfen-van der Velden JA, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Beneficial effects of growth hormone in young adults with Prader-Willi syndrome: a 2-year cross-over trial. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Aug 23:jc20162594.
92) Dykens EM, Roof E, Hunt-Hawkins H. Cognitive and adaptive advantages of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Child Psychol Psychiatry. 2016 Aug 2.*

Problemi oculistici

93) Hered RW, Rogers S, Zang YF, Biglan AW. Ophthalmologic features of Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1988; 25:145-150.*
94) Fox R, Sinatra RB, Mooney MA, Feurer ID, Butler MG. Visual capacity and Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1999; 36:33133-6.*

Problemi odontoiatrici

95) Bailleul-Forestier I, Verhaeghe V, Fryns JP, Vinckier F, Declerck D, Vogels A. The oro-dental phenotype in Prader-Willi syndrome: a survey of 15 patients. *Int J Paediatr Dent. 2008;18:40–47.*

96) Saeves R, Espelid I, Storhaug K, Sandvik L, Nordgarden H. Severe tooth wear in Prader-Willi syndrome. A case-control study. *BMC Oral Health. 2012; 28;12:12.*

97) Saeves R, Reseland JE, Kvam BM, Sandvik L, Nordgarden H. Saliva in Prader-Willi syndrome: quantitative and qualitative characteristics. *Arch Oral Biol. 2012; 57:1335-1341.*

98) Saeves R, Nordgarden H, Storhaug K, Sandvik L, Espelid I. Salivary flow rate and oral findings in Prader-Willi syndrome: a case-control study. *Int J Paediatr Dent. 2012; 22:27-36.*