

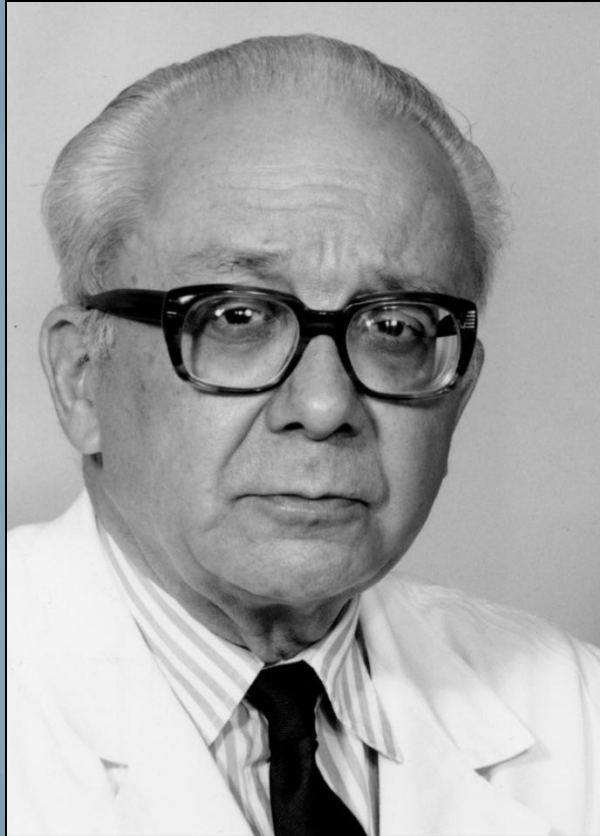
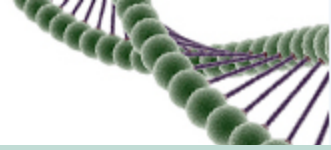
SINDROME DI PRADER-WILLI

Antonino Crinò

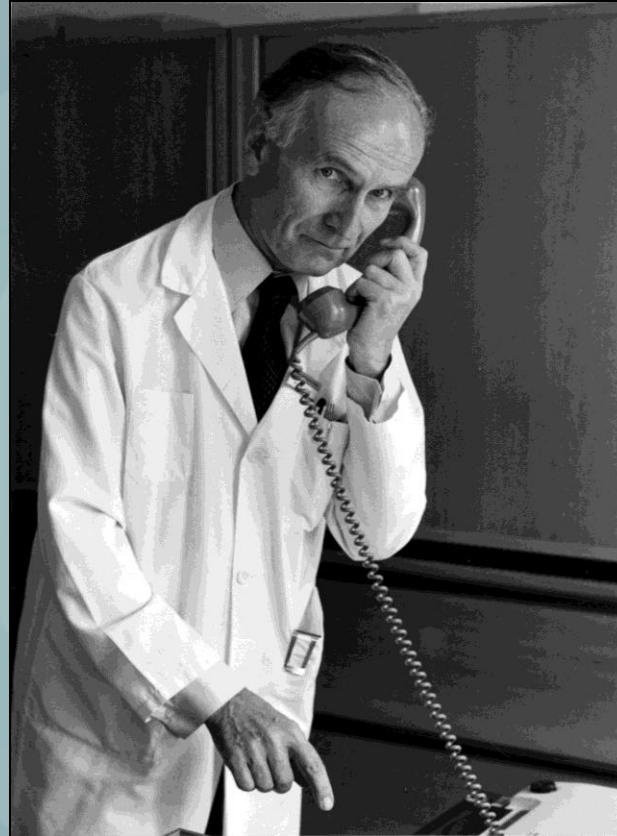
Struttura Semplice di Patologia Endocrina Autoimmune

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Palidoro (Roma)

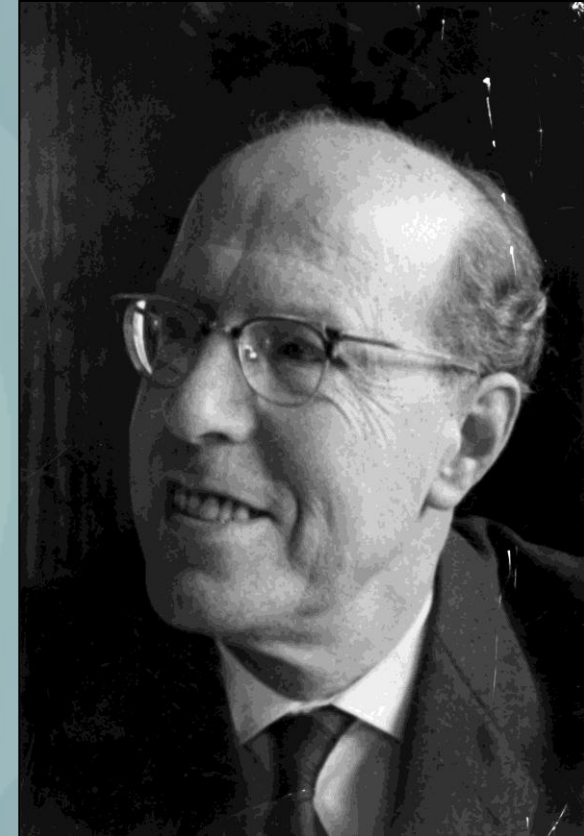
La scoperta (1956)



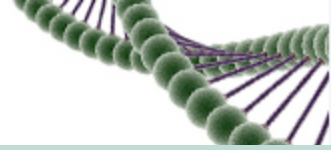
Andrea Prader
pediatrician



Alexis Labhardt
internist



Heinrich Willi
neonatologist



- ▶ Forma più comune di obesità genetica
- ▶ Prevalenza 1:20.000 ÷ 50.000
- ▶ Causata da una alterazione del cromosoma 15 (delezione, disomia uniparentale materna, difetto del centro dell'imprinting)
- ▶ Patologia molto variabile che interessa molti organi e apparati
- ▶ Il quadro clinico completo non è presente alla nascita
- ▶ Alcuni segni clinici più caratteristici si renderanno più evidenti negli anni successivi
- ▶ Ogni diversa epoca dello sviluppo si caratterizza per problematiche differenti

Clinica in rapporto alle diverse fasce di età (1)

Stadio fetale e neonatale

- ▶ Ridotti movimenti fetali
- ▶ Ipotonia (floppy baby)
- ▶ Difficoltà nel succhiare
- ▶ Difficoltà di alimentazione
- ▶ Letargia e pianto flebile
- ▶ Ipoplasia dei genitali



Prima infanzia

- ▶ Ipotonia (di origine centrale)
- ▶ Scarsa crescita ponderale
- ▶ Tratti somatici caratteristici (non frequenti a questa età)
- ▶ Ritardo dello sviluppo psicomotorio
- ▶ Criptorchidismo



Acta Paediatr 92: 1085-1089. 2003

Neonatal hypotonia: don't forget the Prader-Willi syndrome

G Trifirò¹, C Livieri², L Bosio³, L Gargantini⁴, A Corrias⁵, G Pozzan⁶ and A Crinò⁷ and the Genetic Obesity Study Group of the Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology (SIEDP)

U.O. Neonatologia¹, Ospedale San Giuseppe, Milan; Dipartimento di Scienze Sanitarie Applicate e Psicocomportamentali², Pavia; Clinica Pediatrica³, Centro di Endocrinologia Infantile e dell'Adolescenza, H San Raffaele, Milan; U.O. di Pediatria⁴, Azienda Ospedaliera, Treviso; Divisione di Endocrinologia Pediatrica⁵, Ospedale Infantile Regina Margherita, Turin; Dipartimento di Pediatria⁶, Padua; Unità di Malattie Endocrine Autoimmuni⁷, IRCCS Ospedale Bambino Gesù, Rome, Italy



Trifirò G, et al. Acta Paediatr 2003; 92: 1085-1089



Bambino

- ▶ Ipotonia (migliorata)
- ▶ Iperfagia
- ▶ Obesità
- ▶ Scoliosi e cifosi
- ▶ Strabismo, miopia
- ▶ Acromicria
- ▶ Difficoltà di alimentazione
- ▶ Carie dentaria
- ▶ Bassa statura
- ▶ Ritardo cognitivo/linguaggio

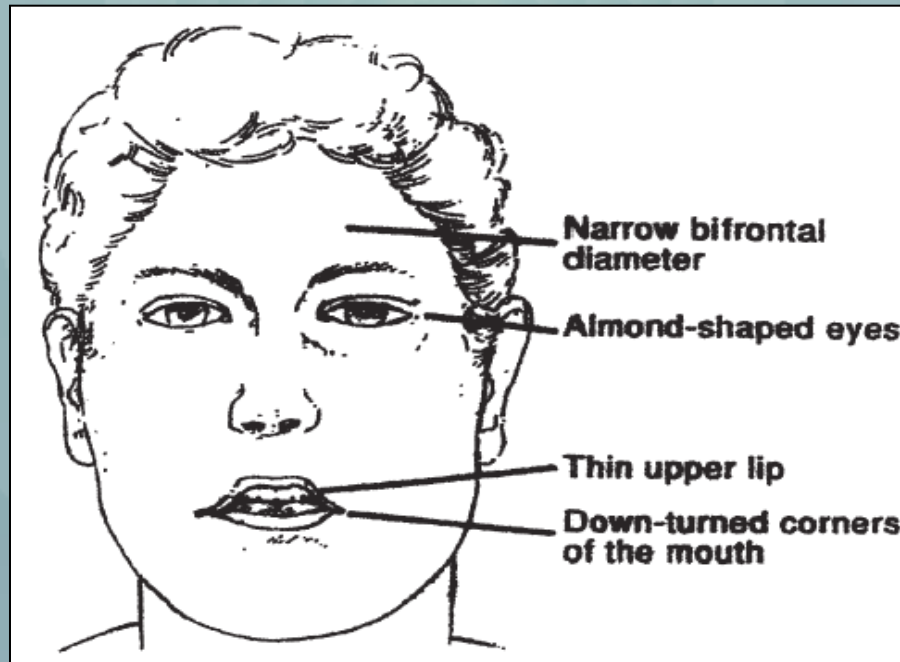
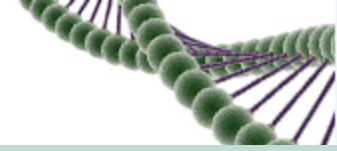


Adolescente

- ▶ Iperfagia e ricerca ossessiva di cibo
- ▶ Obesità severa
- ▶ Ipogonadismo/pubertà ritardata
- ▶ Disturbi comportamentali
- ▶ Scoliosi/cifosi
- ▶ Skin-picking
- ▶ Acromicria (mani e/o piedi)
- ▶ Narcolessia e apnee notturne
- ▶ Carie e paradontopatie (saliva densa)
- ▶ Alterazione metab. glicidico (IGT, DM)



Caratteristiche del volto

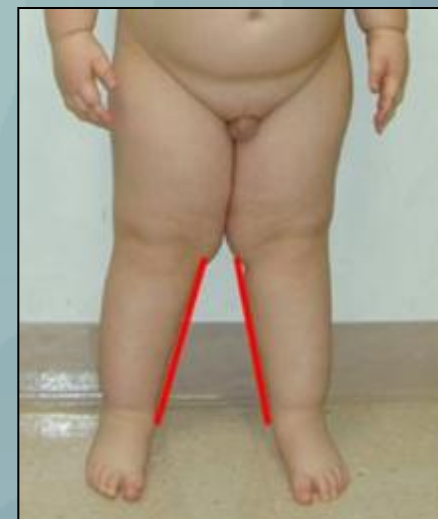
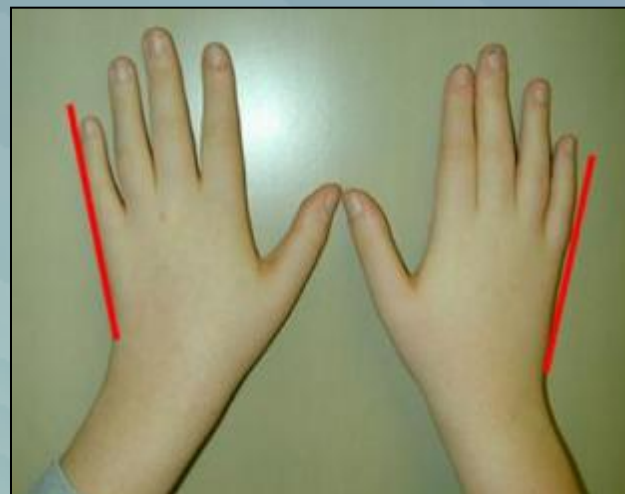
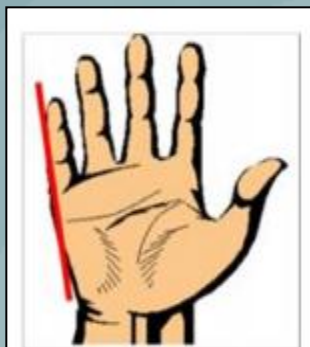
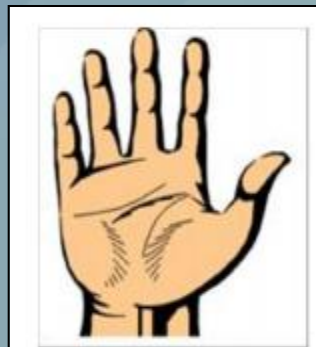
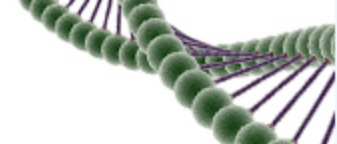


Altri segni clinici (1)

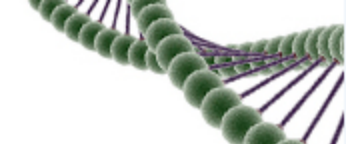
- ▶ Ipopigmentazione cutanea, cute e capelli chiari
- ▶ Instabilità della temperatura nell'infanzia
- ▶ Alterazioni oculari (strabismo, ecc)
- ▶ Elevata soglia del dolore
- ▶ Diminuito senso del vomito
- ▶ Abilità nei puzzles
- ▶ Skin-picking e altri atti autolesionistici



Altri segni clinici (2)

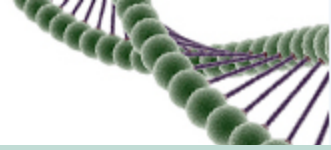


Cataletto M, et al. *Int J Pediatr Endocrinol* 2011; 2011: 12



- ▶ Ricerca ossessiva di cibo (iperfagia)
- ▶ obesità anche molto grave
- ▶ Ipogonadismo (multifattoriale)
- ▶ Acromicria
- ▶ Ritardo cognitivo e linguaggio
- ▶ Bassa statura (per il target genetico)
- ▶ Osteoporosi
- ▶ Carie e paradontopatie
- ▶ Problemi comportamentali
- ▶ Skin-picking
- ▶ Saliva densa e vischiosa
- ▶ Alterazione metabolismo glucidico
- ▶ Iperensione arteriosa
- ▶ Sleep apnea syndrome (centrali o ostruttive)
- ▶ Lipodistrofia arti inferiori





Comportamento legato al cibo

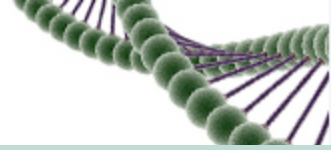
- ▶ abbuffarsi, iperfagia, furto di cibo, ingerire materiale non edibile, mancanza di sazietà

Comportamento aggressivo

- ▶ improvvisi e inspiegabili scatti d'ira, irragionevole, polemico, insistente, testardo, ossessivo, bugiardo, umore labile, aumentata incidenza di psicosi

Comportamento autolesionista

- ▶ pizzicarsi la pelle (skin-picking)
- ▶ altri atti autolesionistici



- ▶ Pubertà ritardata
- ▶ Incompleta maturazione gonadica



MASCHI

- ▶ Gonadi piccole
- ▶ Criptorchidismo
- ▶ Scarsa crescita barba e peluria
- ▶ Assenza cambio voce
- ▶ Arresto dello sviluppo puberale

FEMMINE

- ▶ Ipoplasia piccole labbra
- ▶ Ipoplasia clitoridea
- ▶ Amenorrea primaria
- ▶ Amenorrea secondaria
- ▶ Oligomenorrea

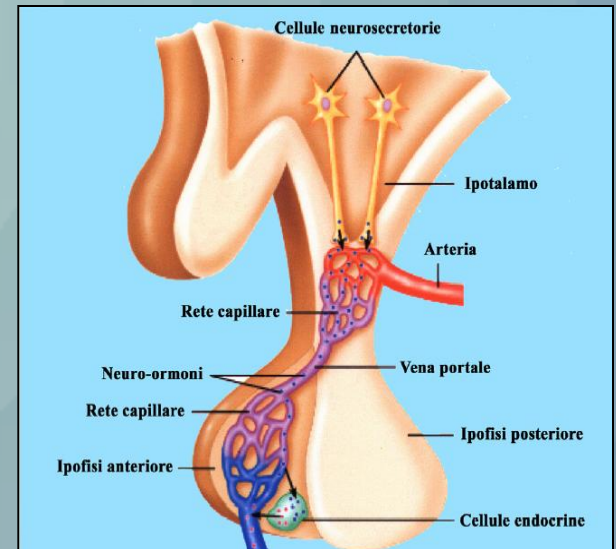
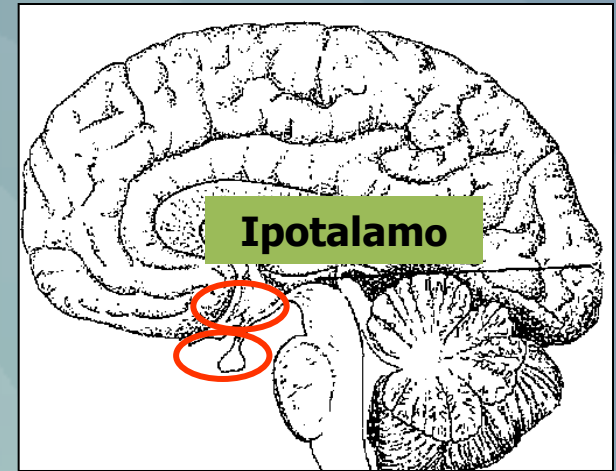
- ▶ Adrenarca precoce
- ▶ Pubertà precoce (rara)
- ▶ Infertilità

Alterazione delle funzioni ipotalamiche (1)

Principale organo danneggiato nella PWS

Funzioni alterate:

- ▶ Secrezione endocrina
 - Ormone della crescita (GH)
 - Gonadotropine
 - Tiroide
 - Surrene
- ▶ Controllo dell'appetito (iperfagia)
- ▶ Disregolazione del Sistema Nervoso Autonomo
- ▶ Bilancio idro-elettrolitico
- ▶ Alterazioni del sonno notturno (apnee centrali)
- ▶ Riduzione della memoria a breve termine
- ▶ Instabilità della temperatura



Eur J Pediatr

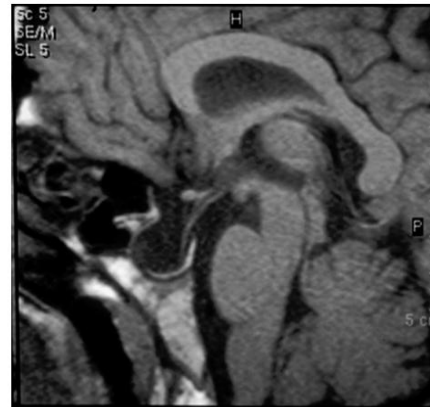
DOI 10.1007/s00431-007-0555-3

SHORT REPORT

Pituitary height and neuroradiological alterations in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome

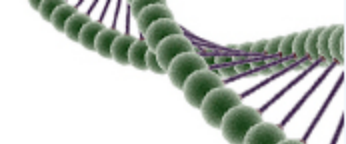
L. Iughetti · L. Bosio · A. Corrias · L. Gargantini ·
L. Ragusa · C. Livieri · B. Predieri · P. Bruzzi ·
G. Caselli · G. Grugni

Received: 11 April 2007 / Accepted: 12 June 2007
© Springer-Verlag 2007



Abstract Prader-Willi syndrome (PWS), a genetic disorder due to an alteration in the paternally derived long arm of chromosome 15, is characterized by a complex clinical picture (short stature, obesity, hypogonadism) that seems to be referable to as a central hypothalamic/pituitary dysfunction. To determine whether there is any diminution in the anterior pituitary gland or other neuroradiological alterations, we retrospectively analysed **91 patients with PWS**

(42 females, 49 males; age range: 0.7–16.8 years) by cerebral magnetic resonance imaging (MRI). Of these 91 patients, MRI analysis showed a reduction in pituitary height in 45 patients (49.4%), a complete absence of the posterior pituitary bright spot in six patients (6.6%) and other neuroradiological alterations in ten patients (11%). Altogether, neuroradiological alterations were present in 61 of the 91 (67%) patients. Our results indicate that



CRITERI CLINICO-ANAMNESTICI
(sec. Holm e Cassidy)

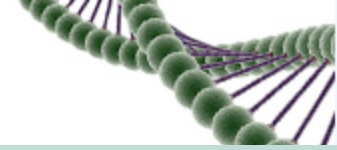


Diagnosi di
Sindrome di Prader-Willi

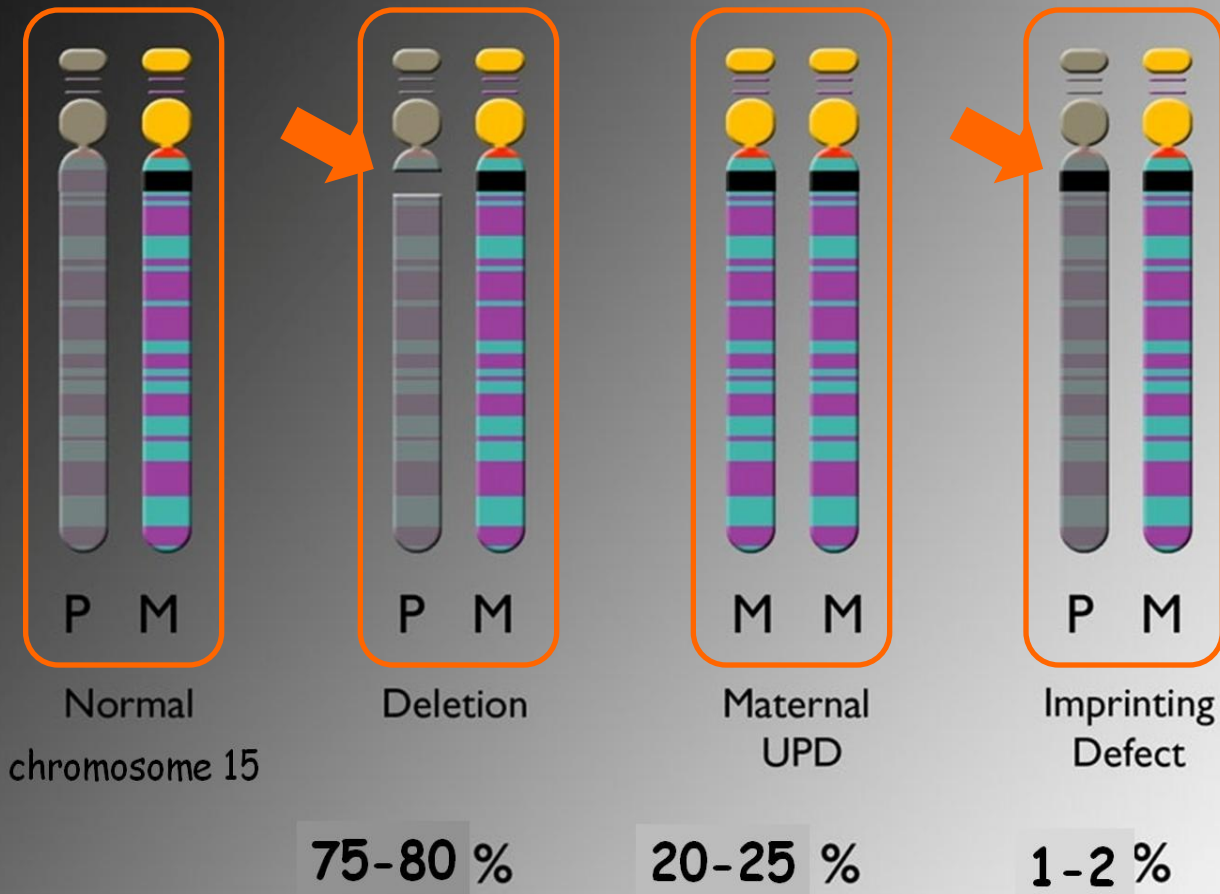


INDAGINI GENETICHE
(alterazione del cromosoma 15)

TEST DI METILAZIONE (MLPA) è in grado di confermare la diagnosi nel 99 % dei casi sospetti

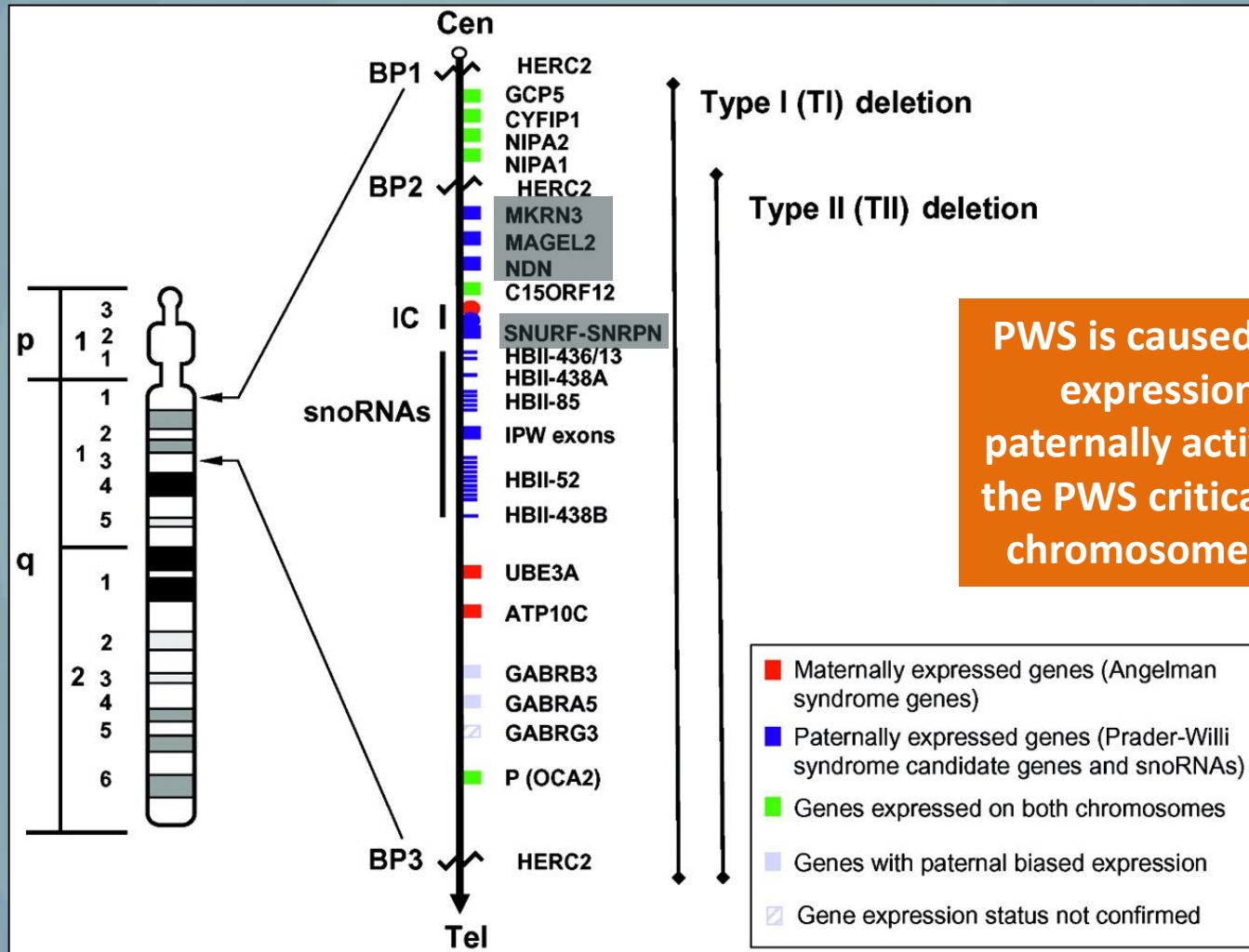


Genetic Mechanisms Leading to Prader-Willi Syndrome



Diagnosi (3)

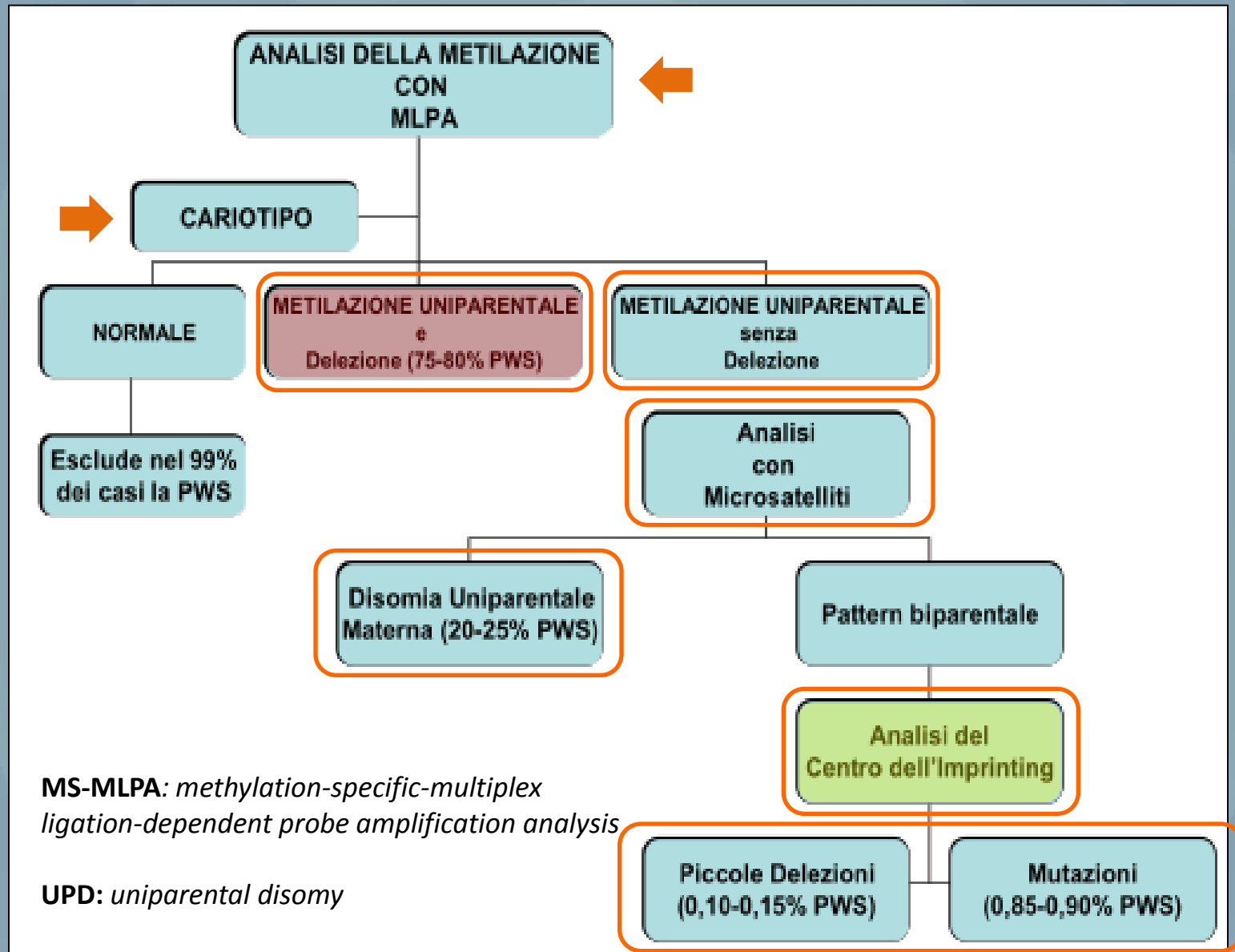
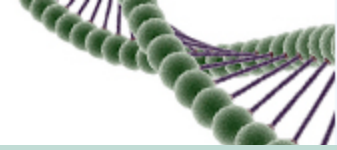
High-resolution chromosome 15 ideogram, order of genes on 15q11-q13 region, and patterns of expression



PWS is caused by absent expression of the paternally active genes in the PWS critical region on chromosome 15q11-13

Bittel DC, et al. Pediatrics 2006; 118: e1276-1283

Algoritmo per le indagini genetiche nella PWS



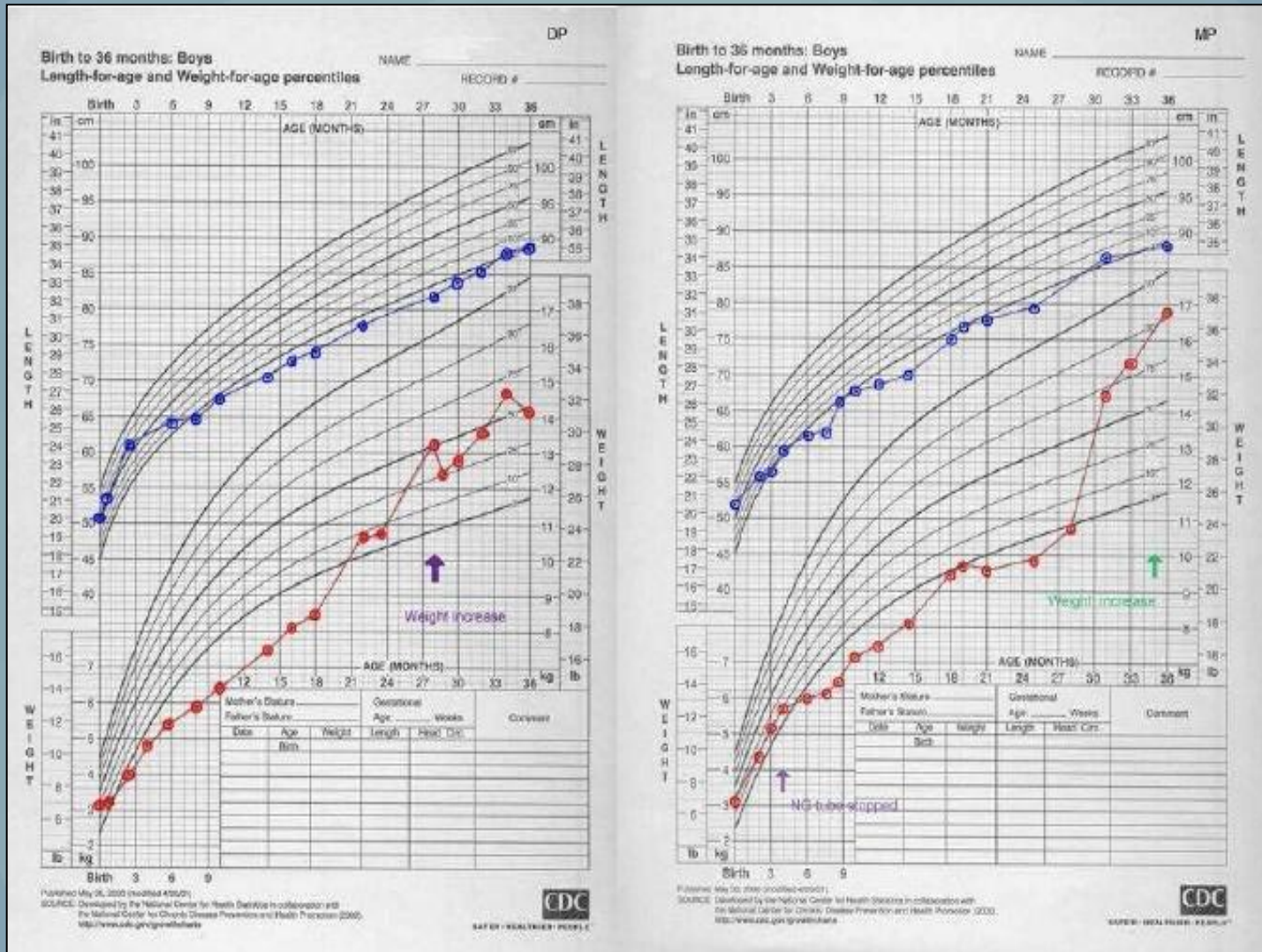
Indicazioni per l'invio alla diagnosi genetica (sospetto PWS)



Età	Caratteristiche cliniche
Nascita → 2 anni	Ipotonia muscolare + suzione ipovalida, pianto flebile, criptorchidismo
2 → 6 anni	Ipotonia + Anamnesi positiva per suzione ipovalida, pianto flebile + Ritardo globale di sviluppo neuromotorio, criptorchidismo (M) , bassa statura con progressivo 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

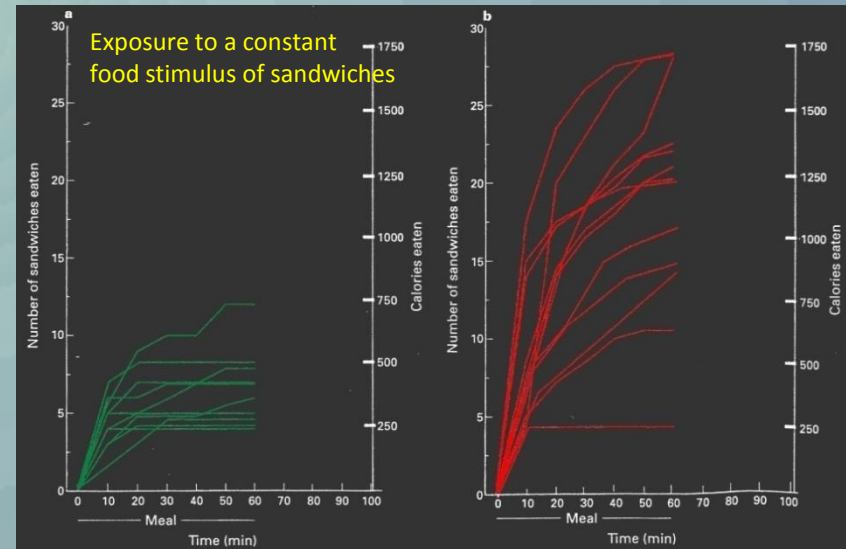
Gunay-Aygun et al, 2001 (modificata)

Curva di crescita



Obesità nella PWS

- ▶ Di tipo centrale, compare dopo i 2-4 anni
- ▶ Il grasso è per lo più localizzato all'addome, natiche, cosce (risparmiate le mani e i piedi)
- ▶ Massa grassa aumentata rispetto agli obesi semplici di pari peso - Ridotto grasso viscerale (FFM)
- ▶ Ridotta massa magra (LBM)
- ▶ Più frequente causa di morbilità e mortalità



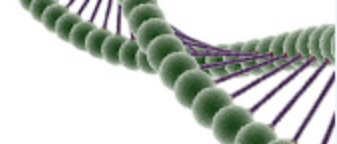
Holland AJ, et al. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17: 527-532

Comportamento anormale verso il cibo (1)



Obesity associated with PWS is often massive and many subjects exceed by more than 200% their IBW

Comportamento anormale verso il cibo (2)

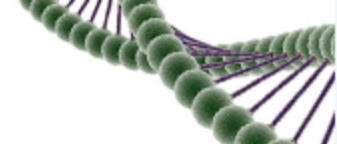


Nutritional phases in Prader-Willi syndrome

Phases	Median ages	Clinical characteristics
0	Prenatal to birth	Decreased fetal movements and lower birth weight than sibs
1a	0–9 months	Hypotonia with difficulty feeding and decreased appetite
1b	9–25 months	Improved feeding and appetite and growing appropriately
2a	2.1–4.5 years	Weight increasing without appetite increase or excess calories
2b	4.5–8 years	Increased appetite and calories, but can feel full
3	8 years to adulthood	Hyperphagic, rarely feels full
4	Adulthood	Appetite is no longer insatiable

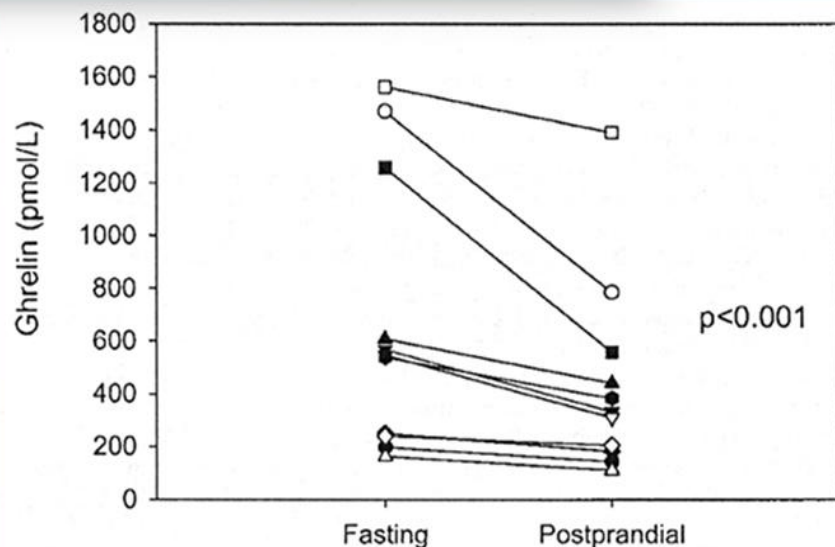
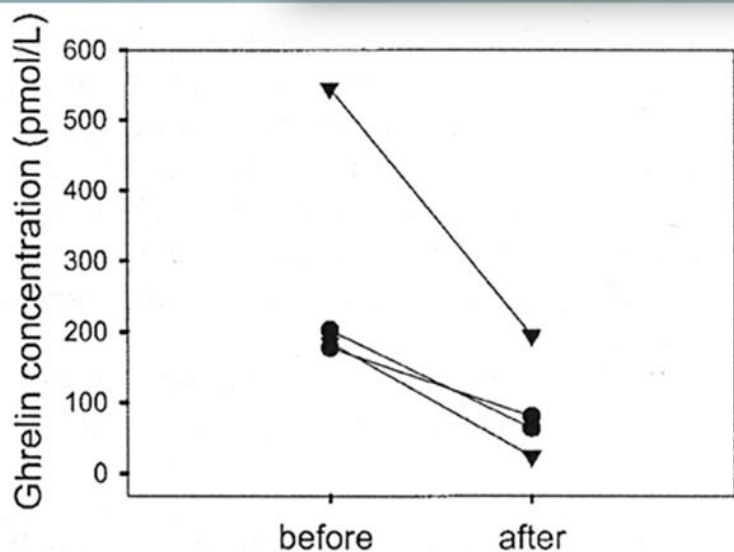
Miller JL, et al. Am J Med Genet A 2011; 155A: 1040–1049

Aumento dei livelli di grelina



Circulating Ghrelin Levels Are Suppressed by Meals and Octreotide Therapy in Children with Prader-Willi Syndrome

Andrea M. Haqq, Diane D. Stadler, Ron G. Rosenfeld, Katherine L. Pratt, David S. Weigle, R. Scott Frayo, Stephen H. LaFranchi, David E. Cummings, and Jonathan Q. Purnell



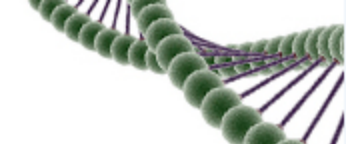
Haqq AM, et al. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3573-3576

Principali conseguenze della iperfagia e dell'obesità nella PWS

- ▶ Patologia polmonare restrittiva
- ▶ Apnee ostruttive nel sonno (OSA)
- ▶ Cuore polmonare cronico
- ▶ Diabete tipo 2/IGT (~ 20% dei casi)
- ▶ Iperlipemia – iperuricemia
- ▶ Stipsi
- ▶ Diarrea
- ▶ Litiasi biliare (~ 10% degli adulti)
- ▶ Steatosi epatica
- ▶ Dilatazione/necrosi/rottura gastrica



The Italian National Survey for Prader-Willy Syndrome: An Epidemiologic Study



The Italian National Survey for Prader–Willi Syndrome: An Epidemiologic Study

Graziano Grugni,^{1*} Antonino Crinò,² Laura Bosio,³ Andrea Corrias,⁴ Marina Cuttini,² Teresa De Toni,⁵ Eliana Di Battista,⁵ Adriana Franzese,⁶ Luigi Gargantini,⁷ Nella Greggio,⁸ Lorenzo Iughetti,⁹ Chiara Livieri,¹⁰ Arturo Naselli,⁵ Claudio Pagano,⁸ Giovanni Pozzan,⁸ Letizia Ragusa,¹¹ Alessandro Salvatoni,¹² Giuliana Trifirò,¹³ Luciano Beccaria,¹⁴ Maria Bellizzi,¹⁵ Jaelle Bellone,⁴ Amelia Brunani,¹ Marco Cappa,² Gabriella Caselli,⁹ Valeria Cerioni,³ Maurizio Delvecchio,¹⁶ Daniela Giardino,¹ Francesco Ianni,¹⁷ Luigi Memo,¹⁸ Alba Pilotta,¹⁹ Cristoforo Pomara,²⁰ Giorgio Radetti,²¹ Michele Sacco,²² Annarosa Sanzari,²³ Alessandro Sartorio,¹ Giorgio Tonini,²⁴ Roberto Vettor,⁸ Federico Zaglia,²⁵ and Giuseppe Chiumello³ *on behalf of the Genetic Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED)*

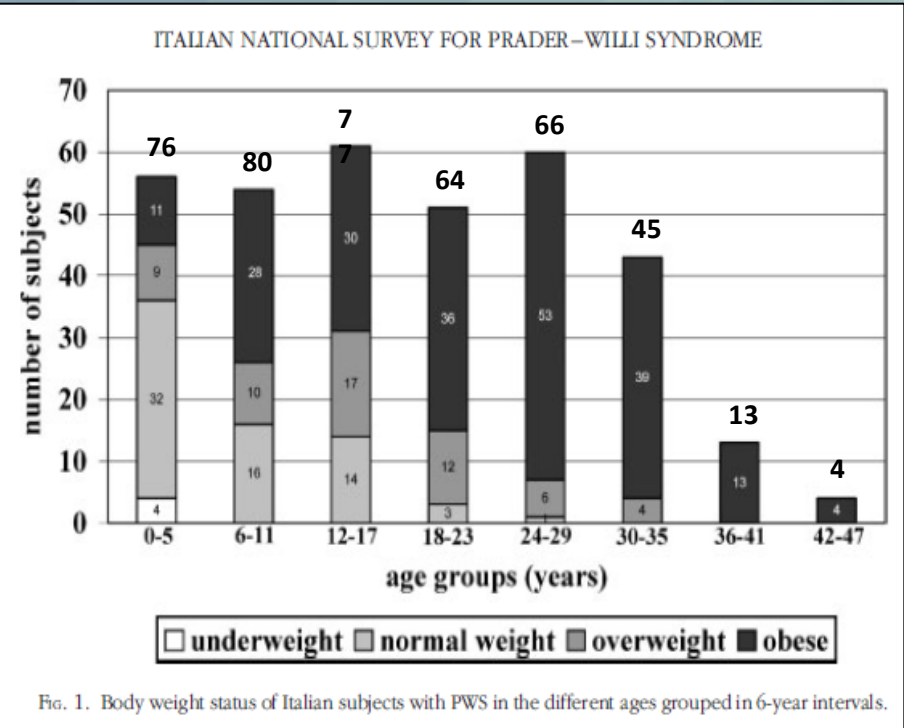


Fig. 1. Body weight status of Italian subjects with PWS in the different ages grouped in 6-year intervals.

425 soggetti PWS (209 m, 216 f)

n. 233: <18 anni

n. 192: >18 anni

Deceduti n.18
(6 f, 12 m)

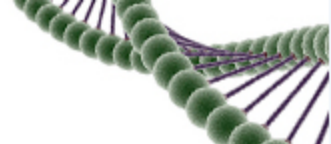


4.2%

0.5-10 aa: 4 decessi (acidosi metabolica, broncopolmonite, problemi cardiaci, cause inspiegate)

>16 aa: 14 decessi (broncopolmonite, problemi cardiaci e cardiorespiratori, perforazione gastrica)

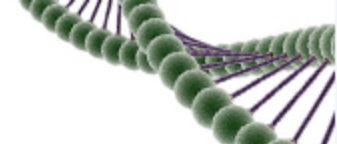
Grugni G, et al. Am J Med Genet A 2008; 146: 861-872



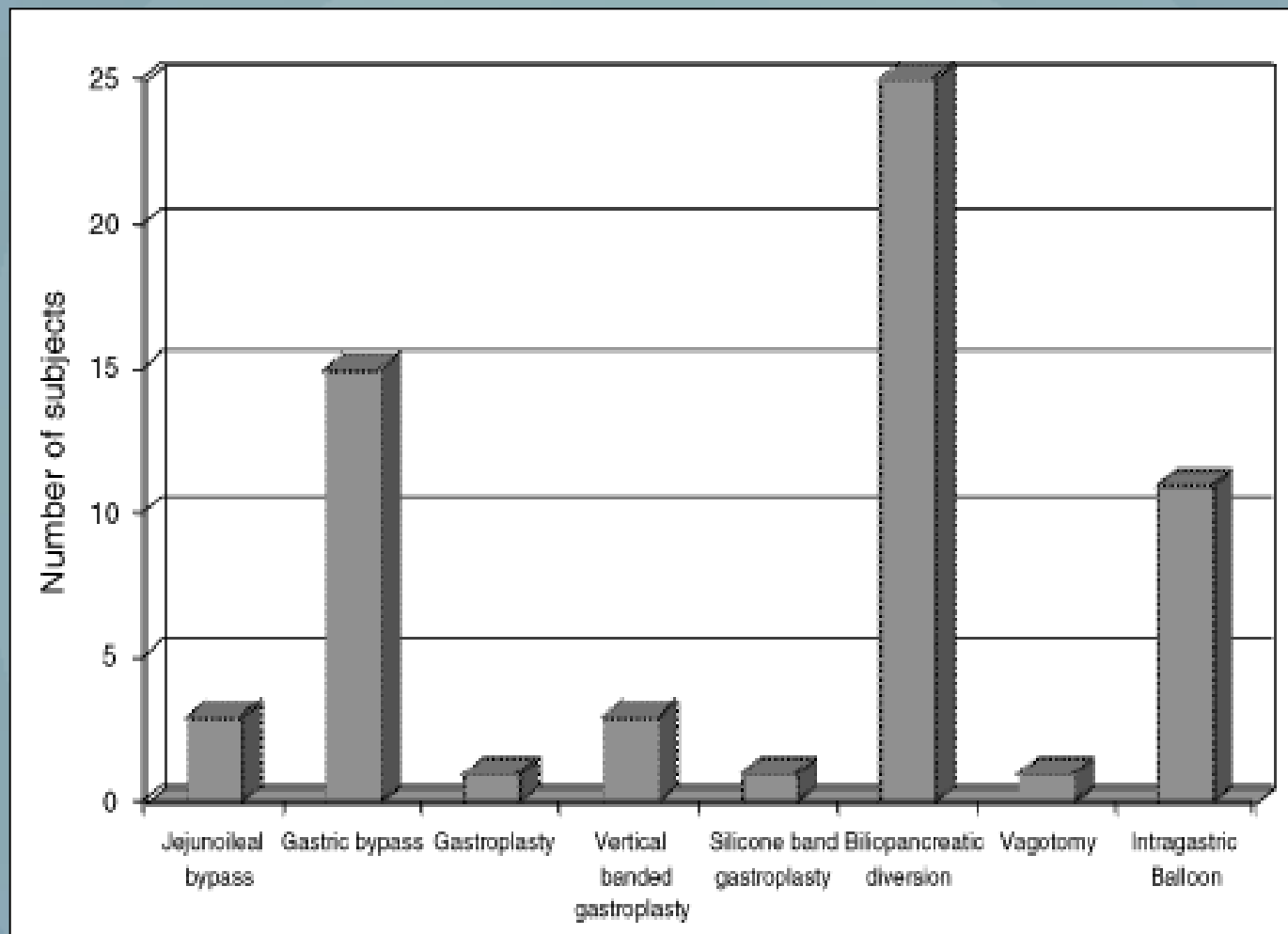
Nei soggetti con PWS: attento monitoraggio dell'omeostasi glicidica e della secrezione insulinica fin dalla più giovane età (OGTT annuale) per riconoscere precocemente una IGT o un diabete (tipo 2)



Diverso approccio terapeutico
dieta, metformina, acarbiosio, ipoglicemizzanti
orali, insulina, analoghi GLP-1, ecc.



Types of bariatric procedures performed on individuals with PWS



Scheimann AO, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 46: 80-83

Difetto ipotalamico di GH nella PWS

- ▶ Bassa statura
(diversamente dai soggetti con obesità semplice)
- ▶ Diminuita velocità di crescita
- ▶ Ridotta massa magra
- ▶ Mani e piedi piccoli (acromicria)
- ▶ Bassi livelli di IGF-1 e di insulina
- ▶ Difetto di GH ai test di stimolo standard
- ▶ Effetti positivi della terapia con GH



Eiholzer U, et al. Horm Res 2000; 53 (Suppl 3): 44-52

Benefici della terapia con GH nella PWS (1)

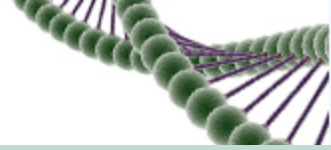
Normalization of the body and facial phenotype of PWS following treatment with GH from infancy

- ▶ Migliora la velocità di crescita e prob. statura finale
- ▶ Riduce il grasso corporeo e il body mass index (BMI)
- ▶ Aumenta la massa magra (lean body mass)
- ▶ Migliora la densità minerale corporea (BMD)
- ▶ Normalizza le proporzioni delle mani e dei piedi
- ▶ Aumenta lo sviluppo muscolare e la performance fisica
- ▶ Migliora l'ipotonia
- ▶ Migliora la funzione dei muscoli respiratori
- ▶ Aumenta la spesa energetica a riposo (REE)
- ▶ Migliora alcuni fattori di rischio cardiovascolare
- ▶ Modifica l'aspetto fenotipico (se iniziata precocemente)



Two adolescent girls with Prader-Willi syndrome. One (left) received GH treatment for 4 years; the other (right) received no GH treatment

Cassidy SB, Driscoll DJ. Eur J Hum Genet 2009; 17: 3-13
Scheermeyer E. Aust Fam Physician 2013; 42: 51-54



Beneficial Effects of Growth Hormone Treatment on Cognition in Children with Prader-Willi Syndrome: A Randomized Controlled Trial and Longitudinal Study

Methods: Fifty prepubertal children aged 3.5 to 14 yr were studied in a randomized controlled GH trial during 2 yr, followed by a longitudinal study during 4 yr of GH treatment. Cognitive functioning was measured biennially by short forms of the WPPSI-R or WISC-R, depending on age. Total IQ (TIQ) score was estimated based on two subtest scores.

Conclusions: Our study shows that GH treatment prevents deterioration of certain cognitive skills in children with PWS on the short term and significantly improves abstract reasoning and visuospatial skills during 4 yr of GH treatment. Furthermore, children with a greater deficit had more benefit from GH treatment.



Quando cominciare

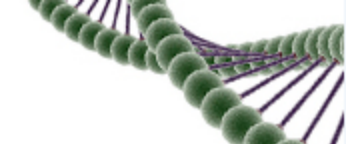
- ▶ Intorno al primo anno di vita (al più presto possibile)

Quale dosaggio

- ▶ Bambini: $0.2 \div 0.25$ mg/kg/sett; $0.025 \div 0.035$ mg/kg/die; 1 mg/mq/die
- ▶ Adulti: 0.03-0.08 mg/kg/settimana; 0.2 mg/die
- ▶ Somministrazione: 6-7 gg la settimana
- ▶ IGF-1 → indicatore di adeguatezza terapeutica (<2 DS)

Quando interrompere

- ▶ Aumento incontrollato di peso
- ▶ Alterazioni metaboliche (ridotta tolleranza al glucosio, diabete)
- ▶ Disturbi respiratori (e/o alterazioni polisonnografiche)
- ▶ Complicanze ortopediche rapidamente evolutive

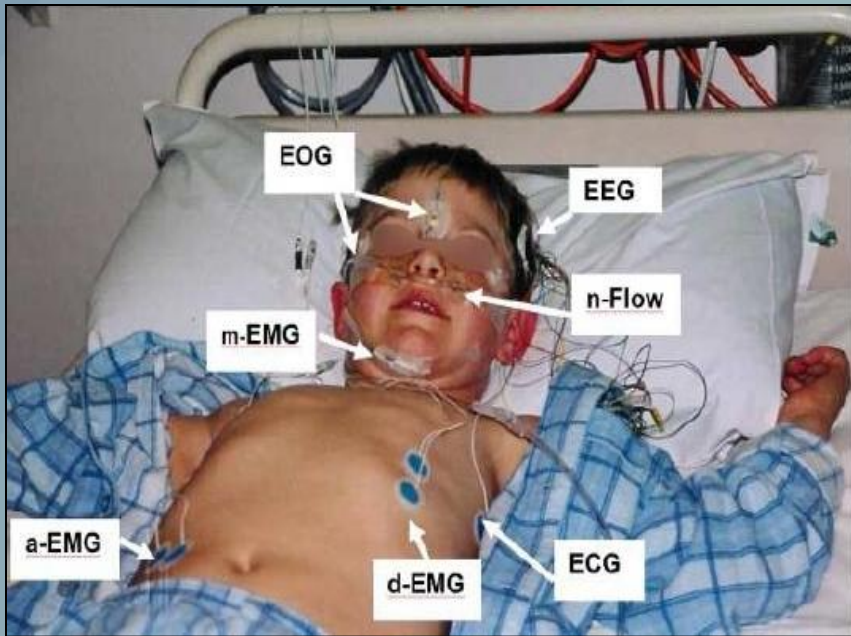


Prima di iniziare la terapia

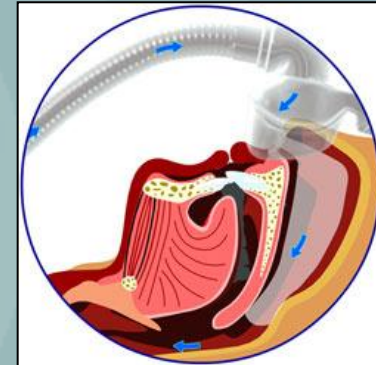
- ▶ Accurata valutazione clinica, nutrizionale e auxologica
- ▶ Funzione tiroidea (FT4,TSH)
- ▶ Glicemia, insulinemia, HbA1c
- ▶ OGTT (se >2-3anni o se obesità e famil. DM)
- ▶ IGF-1, IGF-BP3, event. tests di stimolo per GH
- ▶ Polisonnografia
- ▶ Valutazione otorinolaringoiatrica (event. tonsillectomia)
- ▶ Rx colonna vertebrale (a qualsiasi età) - età ossea
- ▶ Composizione corporea (DEXA) (se possibile)
- ▶ Valutazione cardiologica, cognitiva e neuropsichiatrica
- ▶ Valutazione surrenalica (ACTH test?)

Goldstone AP, et al. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 4183-4197

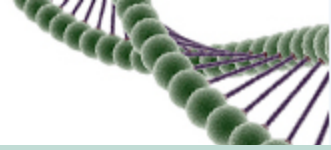
Deal CL, et al. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: E1072-1087



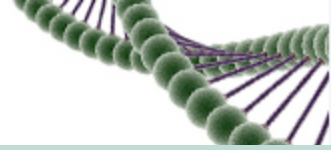
CPAP



- ▶ Tutti i pazienti PWS devono effettuare uno studio del sonno
- ▶ La terapia con CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) è il trattamento non invasivo per le apnee ostruttive nel sonno (OSA)
- ▶ OSA possono anche essere corrette rimuovendo adenoidi e tonsille



- ▶ In questi ultimi anni è comparso un numero significativo di lavori relativi all'impiego di GH nei PWS adulti
- ▶ Si è dimostrata un'azione positiva sia sulla composizione corporea, che sull'apparato cardiovascolare, la forza muscolare e gli aspetti psicologici
- ▶ Non si ha viceversa alcuna azione sul peso corporeo



Impairment of GH responsiveness to combined GH-releasing hormone and arginine administration in adult patients with Prader-Willi syndrome

G. Grugni*, P. Marzullo†, L. Ragusa‡, A. Sartorio*, G. Trifirò§, A. Liuzzit and A. Crinò¶ (on behalf of the Genetic Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology)

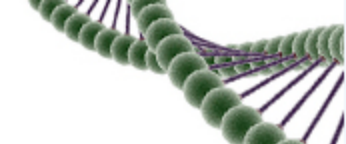
*Department of Auxology and †Department of Internal Medicine, S. Giuseppe Hospital, Research Institute, Italian Auxological Institute Foundation, Verbania, ‡Department of Pediatric Endocrinology, Oasi Maria S.S., Research Institute, Troina (EN), §Department of Pediatric Endocrinology, S. Giuseppe Hospital, Milan, ¶Unit of Autoimmune Endocrine Diseases, Bambino Gesù Children's Hospital, Research Institute, Palidoro-Rome, Italy

Summary

Objective It is unclear if poor health outcomes of adult patients with Prader-Willi syndrome (PWS) are influenced by GH deficiency (GHD). Few studies have been focused on PWS adults, but further information on the concomitant role of obesity on GH/IGF-I axis function is needed. The aim of our study was to investigate the prevalence of GHD in a large group of adult subjects with genetically confirmed PWS.

impaired GH response was combined with subnormal IGF-I levels in all PWS patients with GHD.

Conclusions Adult subjects with PWS had a reduced responsiveness to GHRH + ARG administration associated with reduced IGF-I levels. In addition, a severe GHD for age was demonstrated in a significant percentage of PWS subjects. These findings are in agreement with the hypothesis that a complex derangement of hypothalamus-pituitary axis occurred in PWS, and suggested that impaired GH secretion is not an artefact of obesity.



Effects of recombinant human growth hormone therapy in adults with Prader–Willi syndrome: a meta-analysis

134 PWS Adults

Ruth Sanchez-Ortiga*†, Anne Klibanski*‡ and Nicholas A. Tritos*‡

*Neuroendocrine Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA, †Department of Endocrinology, Hospital General Universitario Alicante, Alicante, Spain and ‡Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Summary

Objective Prader–Willi syndrome (PWS) is associated with GH deficiency, deleterious changes in body composition and function. As the effects of recombinant human GH (rhGH) in PWS adults have not been well established, we sought to conduct a meta-analysis of pertinent studies.

Design Meta-analysis of studies examining the effects of rhGH therapy in PWS adults.

Patients One hundred and thirty four PWS adults (75 men, 59 women).

Measurements Literature searches, including publications (PubMed, EMBASE and the Cochrane Register), and abstracts presented at meetings through July 2011 describing studies of rhGH therapy in PWS adults; 8/1194 articles, describing unique cohorts, were included. Two authors independently extracted data and examined study quality.

Results rhGH therapy for 12 months led to [weighted mean difference (95% CI)] decreased body fat [−2.91% (−3.90, −1.91)], visceral [−32.97 cm² (−55.67, −10.26)] and subcutaneous adiposity [−55.24 cm² (−89.05, −21.44)], and increased lean body mass (LBM) [2.41 Kg (1.32, 3.49)]. Similar changes in body fat [−2.89% (−4.69, −1.07)] and LBM [2.82 Kg (1.31, 4.33)] were found in longer studies. There were no changes in body mass index (BMI) or lipids. There was a small increase in fasting glucose [0.27 mmol/l (0.05, 0.49)] and trends towards higher fasting insulin [20.24 pmol/l (−0.55, 41.02)] and insulin resistance [HOMA: 0.60 (−0.04, 1.24)] after rhGH therapy for 12 months.

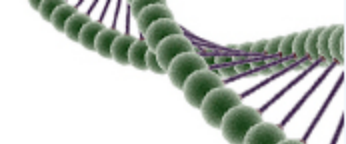
Conclusions In PWS adults, rhGH therapy led to decreased body adiposity and increased LBM without changes in BMI or lipids. There was a small increase in fasting glucose and trends towards higher insulin and insulin resistance.



Prevalence of scoliosis in PWS

	Butler et al.	Nagaï et al.	de Lind van Wijngaarden et al.	Odent et al.
Number of subjects	N=108	N=72	N=96	N=145
Country, year of publication	USA, 2002	Japan, 2006	The Netherlands, 2008	France, 2008
Age (yrs)	18.7 ± 11.7 [0-46]	1-49	4.8 (iqr 2.1 - 7.5)	10.2 ± 6.2
Sex ratio	44.4% F	36% F	46% F	44% F
GH treatment	14%	57%	No	64%
Prevalence of scoliosis	38 %	46 %	37 %	43 %

Scoliosi (2)



MINOR CRITERIA		Males	Females	<i>p</i> -value	UPD	Deletion	<i>p</i> -value
Decreased foetal movement	78.2	83	73	<i>n.s.</i>	81.6	78.1	<i>n.s.</i>
Characteristic behavioural problems	65.3	60	70	<i>n.s.</i>	68.3	67.9	<i>n.s.</i>
Sleep apnea	25.2	22	27	<i>n.s.</i>	28.2	26.3	<i>n.s.</i>
Short stature (after 15 years) ^a	89	95	83.3	<i>n.s.</i>	91.3	86.1	<i>n.s.</i>
Hypopigmentation	73.5	72	75	<i>n.s.</i>	53.7	77.6	<i>p</i> =0.006
Acromicria of hands and/or feet	89.8	85	93.8	<i>n.s.</i>	80.5	95.3	<i>p</i> =0.008
Strabismus	56.5	58	55	<i>n.s.</i>	50	62.4	<i>n.s.</i>
Miopia	34.7	29	40	<i>n.s.</i>	40	36.6	<i>n.s.</i>
Saliva alteration	73.5	72	75	<i>n.s.</i>	76.9	74.7	<i>n.s.</i>
Speech articulation defects	69.4	75	65	<i>n.s.</i>	61.5	73.4	<i>n.s.</i>
Skin-picking	54.4	44.6	62	<i>p</i> =0.037	50	59.0	<i>n.s.</i>
SUPPORTIVE FINDINGS		Males	Females	Test and <i>p</i> -value	UPD	Deletion	Test and <i>p</i> -value
Scoliosis and/or kyphosis ←	68	60	74.4	<i>n.s.</i>	80	69.0	<i>n.s.</i>
Early adrenarche	11.6	10	12	<i>n.s.</i>	7.5	11.1	<i>n.s.</i>
Temperature instability	31.3	27	35	<i>n.s.</i>	35.5	31.8	<i>n.s.</i>
High pain threshold	58.5	62	55	<i>n.s.</i>	63.6	63.3	<i>n.s.</i>
Decreased vomiting	57	68	48	<i>p</i> =0.03	69	56.1	<i>n.s.</i>
Osteoporosis	26.5	19	33	<i>n.s.</i>	42.3	23.7	<i>n.s.</i>
Unusual skill with jigsaw puzzles	64.6	61	68	<i>n.s.</i>	73.3	66.2	<i>n.s.</i>

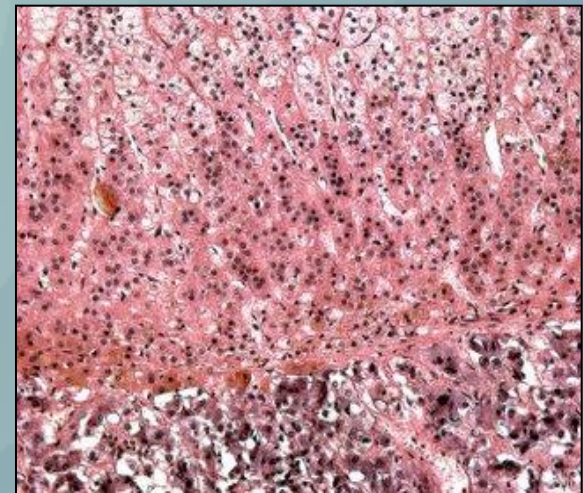
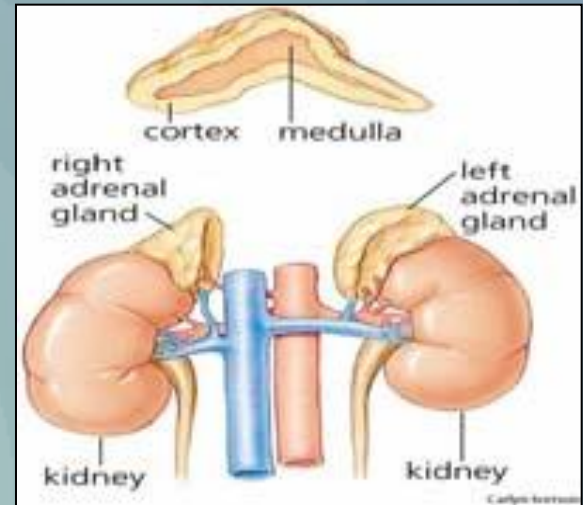
Crinò A, et al. J Pediatr Endocrinol Metab 2009; 22: 883-893

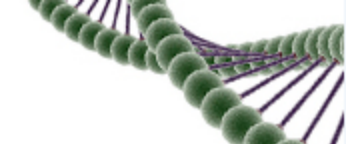
Adrenal insufficiency
of “central” origin



**Morbidity and
mortality**

- ▶ **In general:** situations of stress and acute illness can induce an adrenal crisis in PWS patients
- ▶ Periodical evaluation with ACTH test at low dose (1 mcg iv) (ITT is a “gold standard” but has side effects)
- ▶ Preventive treatment with hydrocortison (50-100 mg/m² or 1.2 mg/kg iv in bolus)





Assessment of central adrenal insufficiency in children and adolescents with Prader–Willi syndrome

Children = 14.3% (retesting 4.8%)

Andrea Corrias*, Graziano Grugni†, Antonino Crinò‡, Stefania Di Candia§, Patrizia Chiabotto*, Anna Cogliardi¶, Giuseppe Chiumello§, Clotilde De Medici**, Sabrina Spera‡, Luigi Gargantini††, Lorenzo Iughetti‡‡, Antonella Luce§§, Benedetta Mariani§, Letizia Ragusa¶¶, Alessandro Salvatoni§§, Simeone Andrulli***, Alessandro Mussa* and Luciano Beccaria¶ on behalf of the Study Group for Genetic Obesity of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (SIEDP/ISPED)

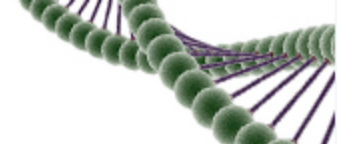
Corrias A, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2012; 76: 843-850

Central adrenal insufficiency in young adults with Prader-Willi Syndrome

Adults = 15.1% (retesting 7.5%)

Graziano Grugni*, Luciano Beccariat, Andrea Corrias‡, Antonino Crinò§, Marco Cappa§, Clotilde De Medici¶, Stefania Di Candia**, Luigi Gargantini††, Letizia Ragusa‡‡, Alessandro Salvatoni§§, Alessandro Sartorio*, Sabrina Spera§, Simeone Andrulli¶¶, Giuseppe Chiumello** and Alessandro Mussa‡ on behalf of the Genetic Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED)

Grugni G, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2013; 79: 371-378



A. Crinò · R. Schiaffini · P. Ciampalini · S. Spera
L. Beccaria · F. Benzi · L. Bosio · A. Corrias
L. Gargantini · A. Salvatoni · G. Tonini
G. Trifirò · C. Livieri · Genetic Obesity Study Group of
Italian Society of Pediatric Endocrinology and
Diabetology (SIEDP)

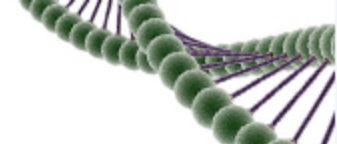
Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome

MASCHI	Età (anni)	Criptorchidismo	Microrchidia	Ipoplasia scotale	Micropene	Fimosi
n.42	14.2 ±9.3	42/42 (100%)	32/42 (76%)	29/42 (69%)	15/42 (36%)	13/42 (31%)
FEMMINE	Età (anni)	Ipoplasia clitoride/ piccole labbra	Amenorrea primaria	Menarca (> 15 aa)	Amenorrea secondaria	--
n. 42	17.5 ±6.7	32/42 (76%)	18/32 (56%)	14/32 (44%)	6/14 (43%)	--

Crinò A, et al. Eur J Pediatr 2003; 162: 327-333



- ▶ L'ipogonadismo nella PWS è multifattoriale
- ▶ È estremamente variabile (a seconda del sesso e dell'età del paziente) e tende ad essere più marcato nel sesso maschile
- ▶ Può essere di origine centrale (disfunzione ipotalamica = LH e T/E2 basso), difetto gonadico periferico (FSH elevato, inibina B bassa) o misto, già evidenziabile in età molto precoce
- ▶ Alcuni soggetti possono sviluppare un ipogonadismo primitivo con elevati livelli di gonadotropine e testosterone ai limiti inferiori della norma, in altri è evidente una disfunzione ipotalamica



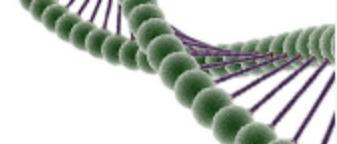
Multiple forms of hypogonadism of central, peripheral or combined origin in males with Prader-Willi syndrome

A. F. Radicioni*, G. Di Giorgi†, G. Grugni‡, M. Cuttini§, V. Losacco§, A. Anzuini*, S. Sperat, C. Marzano*, A. Lenzi*, M. Cappa¶ and A. Crinò†

Results Pubertal PWS patients showed an arrest of pubertal development. Patients <13.5 years had normal LH, FSH, testosterone and 7/10 had low inhibin B. Among those ≥13.5 years, 8/24 patients had normal LH and testosterone, high FSH and low inhibin B. 5/24 had low FSH, LH, testosterone and inhibin B; one showed normal LH and FSH despite low testosterone and inhibin B; 4/24 had low testosterone and LH but normal FSH despite low inhibin B; 6/24 showed high FSH, low inhibin B and normal LH despite low testosterone. Compared with controls, patients <13.5 years had lower LH, inhibin B, similar FSH, testosterone, SHBG levels and testicular volume; those ≥13.5 years had smaller testicular volume, near-significantly lower LH, testosterone, SHBG, inhibin B and higher FSH.

Patients	Adolescent/adult (≥13.5 years)		
	PWS (n = 24)	Control (n = 36)	P-value*
Testicular volume (ml)	5.5 (2.0–10.0)	18.0 (8.0–25.0)	<0.0001
LH (UI/l)	1.7 (0.1–7.2)	2.6 (1.2–5.7)	0.0572
FSH (UI/l)	10.4 (0.04–46.6)	3.5 (1.5–7.6)	0.0014
Testosterone (nm)	3.0 (1.4–15.4)	18.5 (6.5–33.2)	<0.0001
SHBG (nm)	20.6 (6.8–42.7)	31.5 (12.3–52.0)	0.0051
Inhibin B (pg/ml)	10.7 (4.0–64.3)	152.5 (86.8–292.4)	<0.0001

Conclusion PWS patients display heterogeneity of hypogonadism: (i) hypogonadotropic hypogonadism of central origin for LH and/or FSH; (ii) early primary testicular dysfunction (Sertoli cells damage); and (iii) a combined hypogonadism (testicular origin for FSH-inhibin B axis and central origin for LH-T axis).



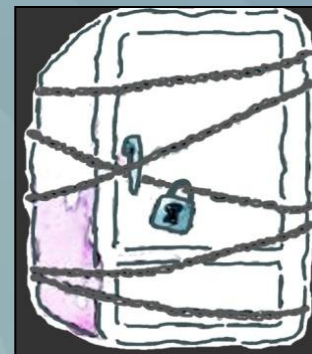
- ▶ Obesità grave e progressiva con iperfagia
- ▶ Alterazioni del metabolismo glicidico
- ▶ Ipogonadismo scoliosi e cifosi
- ▶ Disturbi del sonno (apnee centrali e/o ostruttive)
- ▶ Complicazioni cardiovascolari osteoporosi
- ▶ Problemi psichiatrici
- ▶ Skin-picking

La qualità di vita degli adulti con PWS è ampiamente condizionata dal grado di obesità, dalla presenza di complicazioni e dai problemi comportamentali

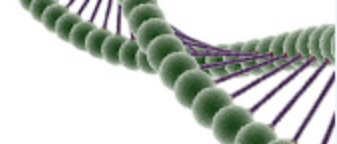
Numerose difficoltà nel “management” clinico



- ▶ Invalidante
- ▶ Decorso cronico
- ▶ Sorveglianza assidua
- ▶ Frequenti controlli medici



Il paziente Prader-Willi oggi

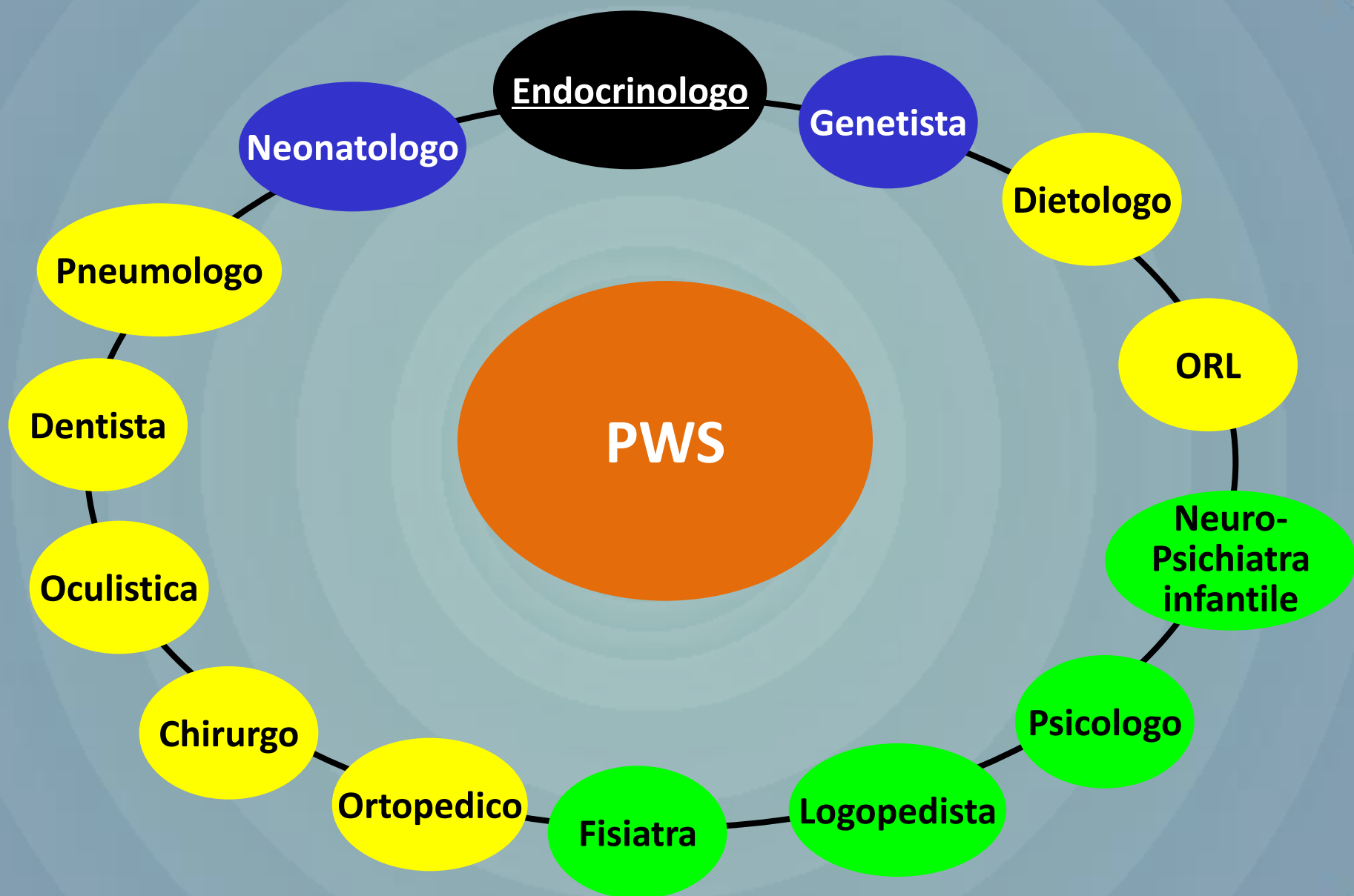
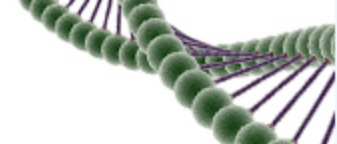


Sinnema M, et al. Am J Med Genet A 2012; 158A: 1326-1336

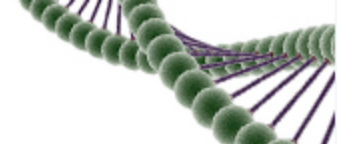
Progetto assistenziale di “Case Management”



- ▶ Offrire un punto di riferimento in grado di risolvere o quantomeno di controllare adeguatamente le numerose problematiche caratteristiche della sindrome
- ▶ Regime ambulatoriale e/o di Day Hospital (2-3 volte l'anno)
- ▶ Breve ricovero programmato (se necessario ogni 1-2 anni)
- ▶ Contemporanea presenza di altri specialisti, a seconda delle necessità del momento, evitando, al paziente e alla famiglia, ulteriori e inutili spostamenti
- ▶ Presenza costante della dietista, psicologo e infermiera/e specializzate



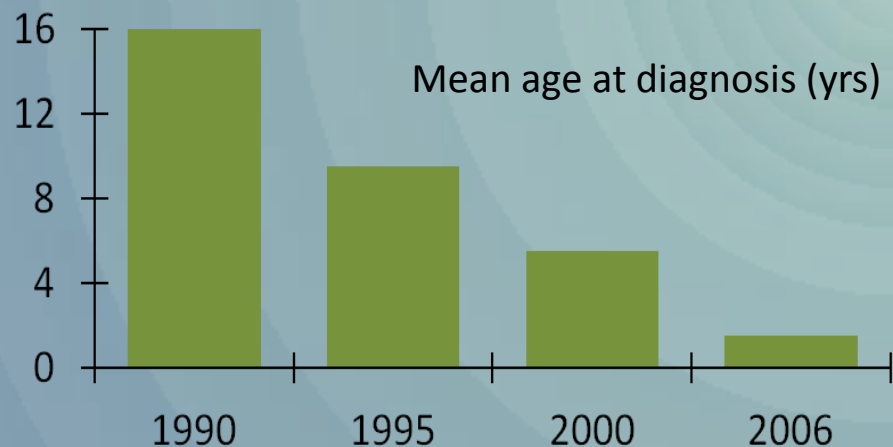
Come fermare la naturale evoluzione della PWS?



DIAGNOSI PRECOCE

Appropriati programmi
terapeutici
multidisciplinari

Educare parenti e
caregivers



PWS is a model showing that early diagnosis and comprehensive multidisciplinary approach, including GH treatment, prevents complications, optimises quality of life, and prolongs life-expectancy

Assistenza al paziente PWS in Italia

Lo studio nazionale italiano sulla PWS ha identificato 25 centri in grado di assicurare una idonea assistenza



Federazione Italiana
Sindrome di Prader-Willi





- ▶ Un programma di intervento multidisciplinare integrato, **iniziato fin dai primi anni di vita**, può migliorare la qualità di vita per il paziente e la sua famiglia, sia dal punto di vista strettamente clinico sia dal punto di vista psicologico-comportamentale
- ▶ Promuovere sul territorio nazionale la creazione di percorsi e strutture idonee ad affrontare i vari problemi clinici
- ▶ Identificare strutture residenziali, comunità alloggio o di recupero specifiche per i pazienti più grandi in grado di alleviare la famiglia, almeno parzialmente, del peso della malattia





Federazione Nazionale Sindrome di Prader-Willi

La sindrome di Prader-Willi **Raccomandazioni cliniche**

In collaborazione con:

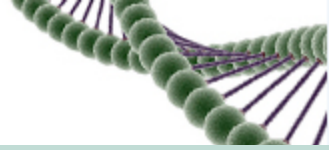


SIEDP - Gruppo di Studio delle Obesità Genetiche

A cura del Comitato Scientifico della Federazione Nazionale Sindrome di Prader-Willi - 2012

G. Chiumello, A. Crinò, A. Franzese, G. Grugni, C. Romano, A. Salvatoni





Dobbiamo garantire loro oltre ad un valido aiuto per oggi (**supporto**)
una speranza per il domani (**ricerca**)



Federazione
Nazionale
Sindrome di
Prader-Willi

