

Sindrome di Prader - Willi

AVVERTENZE MEDICHE

Sindrome di Prader-Willi

Informazioni per i medici

*Scritto da medici specialisti nella
Sindrome di Prader— Willi*

Tradotto e pubblicato da:

**Centro Diagnostico Riabilitativo Extraospedaliero per la Diagnosi, Terapia e Cura delle
Malattie Rare B.I.R.D. - Baschirotto Institute for Rare Diseases**

Via B. Bizio,1 ~ 36023 Costozza di Longare (VI) - Italy

Tel. e Fax: 0444/555557 — 555034 — 555930

mail: info@birdfoundation.org web: www.birdfoundation.org

In collaborazione con

International Prader-Willi Association (USA)

5700 Midnight Pass Road, Suite 6 Sarasota, FL 34242 — USA

mail: national@pwsausa.org web: www.pwsausa.org

IPWSO

International Prader-Willi Syndrome Organisation

Via B. Bizio,1 — 36023 Costozza di Longare (VI) — Italy

Tel. e Fax 0444/555557 — 555034 — 555930

mail: g.fornasa@alice.it web: www.ipwso.org

Gruppo di studio sulle Obesità Genetiche

Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP)

Federazione Italiana Sindrome di Prader-Willi

Largo C. Veratti, 24 — 00146 Roma (RM) - Italy

mail: info@praderwilli.it web: www.praderwilli.it

Indice:

Breve descrizione della sindrome

Considerazioni importanti per procedure di routine e di urgenza

Valutazione di anomalie respiratorie associate al sonno in pazienti PWS

Manifestazioni gastrointestinali acute possono essere letali

I problemi gastrici possono essere segno di gravi malattie

Anestesia e sindrome di Prader

Problemi respiratori nella sindrome di Prader-Willi

La sindrome di Prader-Willi; Interessi clinici per il Chirurgo Ortopedico

Breve descrizione della sindrome

La Sindrome di Prader-Willi (PWS) é un disordine neuro-comportamentale genetico complesso, dovuto ad anomalie del cromosoma 15. Si presenta con la medesima sequenza in maschi e femmine ed in tutte le razze. La prevalenza stimata varia da 1:12000 a 1:15000. L'incidenza alla nascita é sconosciuta.

Il quadro clinico della PWS tipicamente comprende:

ipotonia muscolare, bassa statura (se non trattata con l'ormone della crescita), deficit cognitivi, sviluppo sessuale incompleto. I problemi comportamentali, fame insaziabile unitamente ad un metabolismo che utilizza un numero drasticamente inferiore di calorie rispetto al normale, possono portare ad un'alimentazione eccessiva e ad una conseguente obesità pericolosa per la vita.

Alla nascita il neonato affetto da PWS si presenta con un peso basso per l'età gestazionale, marcata ipotonia con difficoltà nella suzione (il piccolo di solito stenta ad aumentare di peso).

Successivamente tra i 2 e i 5 anni il bambino inizia a crescere "troppo": può presentare aumento dell'appetito, problemi di controllo del peso e ritardo della sviluppo motorio accompagnati da disturbi comportamentali.

Altri fattori che possono causare problemi includono reazioni aberranti ai farmaci, l'elevata tolleranza al dolore, problemi gastrointestinali e respiratori, assenza di vomito e temperatura instabile. Nelle persone affette da PWS possano insorgere complicanze mediche gravi rapidamente evolutive.

Considerazioni importanti per procedure di routine e di urgenza

Il personale sanitario può contattare la PWSA (USA) per maggiori informazioni e per essere messo in contatto con uno specialista se necessario.

Anestesia, reazioni ai farmaci

Le persone con PWS possono avere reazioni anomale a dosaggi normali di farmaci o agenti anestetici. Si raccomanda di usare la massima cautela nella somministrazione dei farmaci che possono avere effetto sedativo: sono state riportate risposte prolungate ed esagerate.

Anestesia – <http://www.pwsausa.org/research/anesthesia.htm>

Reazioni avverse ai farmaci

La somministrazione di certi antidiuretici (*ivi compresi alcuni farmaci neurotropici*), come anche l'eccessiva assunzione di liquidi, possono portare a intossicazione da acqua.

intossicazione da acqua

– http://www.pwsausa.org/support/water_intoxication_alert.htm

Elevata soglia del dolore

L'assenza dei tipici segnali di dolore é comune e potrebbe mascherare la presenza di infezioni o ferite.

Alcuni pazienti con PWS potrebbero non lamentarsi del dolore fino a quando l'infezione non diventi grave o potrebbero avere difficoltà nel localizzare il dolore.

Se il genitore (o l'affidatario) del paziente riferisce anche modeste alterazioni comportamentali o dello stato generale é doveroso ricercarne una eventuale causa organica.

Rischi respiratori

I soggetti con PWS sono più esposti al rischio di complicanze respiratorie, *specialmente durante le*

infezioni. L'ipotonia, la debolezza dei muscoli respiratori, e l'apnea notturna sono tra i possibili fattori di complicazioni. Il russamento, indipendentemente all'età del soggetto, dovrebbe essere valutato dal punto di vista medico nel sospetto di apnea notturna ostruttiva.

<http://www.pwsausa.org/syndrome/RecEvalSleepApnea.htm>

<http://www.pwsausa.org/syndrome/respiratoryproblems.htm>

Assenza di vomito

Le persone con PWS presentano raramente vomito. I farmaci emetici possono essere inefficaci e la somministrazione ripetuta può risultare tossica. Questa caratteristica è di particolare rilevanza considerata la presenza dell'iperfagia e del conseguente rischio di ingestione di alimenti crudi, andati a male, o comunque dannosi per la salute. La presenza di vomito potrebbe essere segno di malattia potenzialmente letale.

Malattie gastriche gravi

Il paziente PWS ha un rischio aumentato di sviluppare una gastrite necrotizzante potenzialmente letale i cui sintomi sono: distensione addominale, dolore, e/o vomito. Piuttosto che dolore localizzato, potrebbe essere presente un generale senso di malessere. Se un individuo con PWS manifesta tali sintomi, è necessario tenerlo in osservazione. Una radiografia dell'addome e un'esofago—gastro-duodenoscopia con biopsia potrebbero essere necessarie per determinare la gravità del problema e porre indicazione di intervento chirurgico di emergenza.

Un'altra considerazione riguarda la gastroparesi, in relazione con l'ipotonia dello stomaco. Questa è una condizione comune nella PWS e può essere più pericolosa per la vita rispetto alla popolazione generale.

Un bambino con PWS potrebbe infatti necessitare di ospedalizzazione quando viene diagnosticata tale condizione. Mangiare quando lo stomaco è iperdisteso può essere molto pericoloso.

http://www.pwsausa.org/syndrome/medical_alert_Stomach.htm

<http://gicare.com/pated/ecdgs45.htm>

Aumentato rischio di Insufficienza surrenalica centrale

Gruppo di studio sulle Obesità Genetiche Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP)

Alla base della PWS vi è una disfunzione ipotalamica che si manifesta in modo variabile da soggetto a soggetto, ritenuta responsabile delle principali alterazioni sopra riportate (assenza del vomito, disregolazione termica, elevata soglia del dolore, iperfagia, apnee centrali), nonché di diversi deficit endocrinologici. Partendo da questo presupposto, dall'evidenza clinica di morti improvvise nei bambini più piccoli in corso di infezioni (gastroenteriti acute) e dal riscontro in alcuni pazienti di ghiandole surrenaliche ipoplasiche, si è ipotizzato un aumentato rischio nella PWS di insufficienza surrenalica centrale esacerbata da malattie infettive acute.

In corso di eventi stressanti, malattie, infezioni acute, si può infatti assistere ad un rapido decadimento delle condizioni generali che si può manifestare nel bambino PWS, soprattutto nella prima infanzia (0-3 anni), con importante astenia, o peggioramento dell'ipotonia, sudorazione profusa, sonnolenza.

Se il genitore (o l'affidatario) del paziente notasse anche modeste alterazioni comportamentali o dello stato generale deve recarsi al più presto dal medico curante per una valutazione clinica o al più vicino pronto soccorso.

In presenza di insufficienza surrenalica, esacerbata dall'infezione intercorrente, lo scadimento delle condizioni generali può essere rapido, ingravescente e ad alto rischio per la vita del piccolo paziente.

In tal caso è fortemente raccomandata pronta somministrazione di cortisone per via parenterale (idrocortisone: 1-2 fino a 10 mg/kg/dose) in bolo, eventualmente ripetibile.

Insufficienza surrenalica e gastroenterite acuta

Si raccomanda particolare attenzione da parte del medico curante e stretto follow-up clinico in corso di gastroenterite acuta, che non si associa solitamente a vomito, febbre e dolore addominale ma si può manifestare esclusivamente con poche abbondanti scariche diarroiche. In caso di scadimento delle condizioni generali, pur in presenza anche di una sola scarica diarroica, si raccomanda posizionamento di accesso venoso per infusione di liquidi ed eventuale somministrazione di cortisone.

Anomalie della termoregolazione

Sono stati segnalati casi di ipertermia ed ipotermia idiopatiche. L'ipertermia può insorgere in corso di malattie lievi e in interventi che richiedono anestesia. La febbre per contro può essere assente nonostante gravi infezioni.

Lesioni cutanee ed ecchimosi

A causa di un'abitudine diffusa nella PWS, possono essere ben visibili ferite aperte causate da skin picking (grattamento della cute). Individui con PWS tendono a ferirsi facilmente e la presenza di tali ferite ed ecchimosi può erroneamente portare a sospetti di abuso fisico.

Iperfagia

L'appetito insaziabile può portare ad obesità patologiche pericolose per la sopravvivenza. L'aumento di peso può essere molto rapido e verificarsi anche durante una dieta ipocalorica. Individui con PWS devono essere controllati, in ogni momento, in tutte le occasioni dove il cibo è disponibile. Coloro che hanno un peso normale lo hanno raggiunto grazie ad un rigoroso controllo estremo dell'apporto calorico.

Cautele chirurgiche e ortopediche

Alla luce di un crescente numero di neonati e bambini con PWS che si sottopongono allo studio del sonno prima del trattamento con l'ormone della crescita e visto il potenziale incremento di interventi chirurgici (esempio tonsillectomia), che necessitano di intubazione e anestesia, sarà importante avvisare il personale sanitario riguardo le possibili complicazioni. Queste ultime possono includere traumi alle vie respiratorie, all'orofaringe, o ai polmoni dovuti a differenze anatomiche e fisiologiche presenti nei PWS (come vie aeree strette, ipoplasia della laringe e della trachea, ipotonia muscolare, edema e scoliosi).

La letteratura ortopedica descrive manifestazioni muscolo-scheletriche, come la scoliosi, la displasia dell'anca, fratture ossee e anomalie dell'allineamento degli arti inferiori. Tuttavia, la cura di questi pazienti dal punto di vista dei chirurghi ortopedici è complicata da altre manifestazioni cliniche dei PWS.

<http://www.pwsausa.org/syndrome/Orthopedic.htm>

Valutazione di anomalie respiratorie associate al sonno in pazienti PWS

PWSA (USA) Clinical Advisory Board Consensus Statement -12/2003

È noto che pazienti con PWS manifestano alterazioni del sonno e disordini respiratori durante il sonno stesso.

I problemi consistono principalmente in apnea notturna (ostruttiva, centrale o mista) o ipoventilazione con ipossia. Sono comuni inoltre i disturbi nell'architettura del sonno (insorgenza ritardata, frequenti risvegli e aumentato tempo di risvegliabilità dopo l'inizio del sonno).

Nonostante studi precedenti abbiano mostrato che molti pazienti con PWS manifestano anomalie relativamente lievi nella ventilazione durante il sonno, è noto ormai da tempo che alcune persone possono soffrire di gravi eventi ostruttivi anche imprevedibili.

Tra i fattori che sembrano aumentare il rischio di disordini respiratori durante il sonno compaiono:

giovane età, ipotonia grave, vie aeree strette, obesità patologica e pregressi problemi respiratori che hanno richiesto terapia (come ad esempio il collasso respiratorio, l'asma e ipoventilazione con ipossia).

A causa di alcuni recenti decessi tra individui con PWS in terapia con l'ormone della crescita, alcuni medici considerano anche questa terapia come fattore di rischio.

Una possibilità (ancora non dimostrata) é che l'ormone della crescita favorisca l'aumento del tessuto linfatico delle vie aeree, peggiorando la già presente ipoventilazione o dispnea notturna ostruttiva. Ciononostante, deve essere evidenziato che attualmente non ci sono dati definitivi che dimostrino il peggioramento dei disturbi del respiro durante il sonno a causa dell'ormone della crescita.

Tuttavia, per gestire questo possibile rischio come anche quello ben documentato di aumento delle anomalie respiratorie legate al sonno nella PWS, il gruppo clinico della PWSA (Prader—Willi Syndrome of America) raccomanda:

1. Studio del sonno o polisonnografia: tutti gli individui con PWS dovrebbero essere sottoposti ad uno studio del sonno o una polisonnografia (che includa la saturimetria e la misurazione della CO₂), per valutare l'ipoventilazione, l'ostruzione delle vie aeree superiori, l'apnea ostruttiva notturna e l'apnea centrale. Questi studi dovrebbero includere la stadiazione del sonno ed essere eseguiti da personale con sufficiente esperienza per l'età del paziente che viene esaminato.
2. Analisi dei fattori di rischio che rendono necessario anticipare lo studio del sonno:
 - Obesità grave (peso oltre il 200% del peso ideale)
 - Storia di infezioni respiratorie croniche o asma
 - Russamento, apnea notturna, o frequenti risvegli
 - Eccessiva sonnolenza diurna, specialmente se ingravescente
 - In previsione di interventi chirurgici, inclusa la tonsillectomia e l'adenoidectomia
 - In previsione di sedazione per piccoli interventi chirurgici, esami radiologici o procedure odontoiatriche
 - Prima di iniziare il trattamento con l'ormone della crescita e durante la terapia stessa.

Studi del sonno addizionali dovrebbero essere presi in considerazione se i pazienti presentano uno dei fattori di rischio sopra elencati, specialmente un brusco aumento ponderale o la comparsa di dispnea da sforzo. **Se un paziente viene trattato con l'ormone della crescita, non é necessario sospendere la somministrazione dell'ormone prima di effettuare l'esame del sonno, a meno che non siano comparsi significativi problemi respiratori.** Qualsiasi anomalia emersa dallo studio del sonno dovrebbe essere discussa con il medico che ha richiesto l'esame e con uno specialista pneumologo competente nel trattamento dei disturbi del sonno, per assicurare che venga realizzato un adeguato piano terapeutico. Per il follow up viene fortemente consigliata la presa in carico da parte di un pneumologo (pediatra o dell'adulto), con esperienza nelle apnee notturne.

Un piano di trattamento dei disturbi respiratori può includere, insieme alla adesione ad una dieta ottimale:

- ossigenoterapia
 - Utilizzo di strumenti di ventilazione come la "CPAP" (pressione positiva continua) o la "BiPAP"
 - L'ossigeno dovrebbe essere somministrato con cautela in quanto per alcuni pazienti l'ipossiemia potrebbe rappresentare l'unico stimolo per iniziare la respirazione e la terapia con l'ossigeno potrebbe annullando l'ipossiemia stessa peggiorare la respirazione notturna
 - Psicoterapia comportamentale per adattarsi alla CPAP o BiPAP
 - Psicofarmaci potrebbero rendersi necessari per garantire una piena adesione al piano terapeutico.
- Se l'esame del sonno é anomalo nel bambino o nell'adulto gravemente obeso (IBW >200%), il controllo del peso corporeo dovrebbe venir affrontato aggressivamente, in particolare con l'aumento dell'attività fisica e una dieta restrittiva. Ambedue sono preferibili a interventi chirurgici di qualsiasi tipo.

Informazioni sulle tecniche per controllare il peso sono disponibili nei centri e nelle cliniche fomiscono specializzati nella cura dei PWS e possono essere ottenute dall'associazione nazionale per il supporto alle famiglie (PWSA—USA).

I disturbi comportamentali che interferiscono con la dieta e l'esercizio fisico, possono richiedere l'intervento simultaneo multidisciplinare da parte di figure esperte nella PWS.

Se sono previsti interventi chirurgici a livello delle vie aeree, il chirurgo e l'anestesista dovrebbero essere a conoscenza dei problemi, pre e post operatori, specifici dei pazienti Prader-Willi (vedi "*Medical News*" l'articolo "Anesthesia in PWS" scritta da Dr. Loker e Dr Rosenfeld vol. 26, Nov. Dec., 2001 o visita www.pwsausa.org).

L'esecuzione e la gestione della tracheostomia presentano problemi specifici nei pazienti affetti da PWS, pertanto la tracheostomia dovrebbe essere evitata in tutti i casi tranne i più estremi. La tracheostomia non è indicata nel paziente gravemente obeso scompensato dato che il problema fondamentale è quasi sempre l'ipoventilazione e non l'ostruzione. Il paziente con PWS tracheostomizzato spesso compie pericolosi atti di autolesionismo in prossimità della stomia.

Al momento non c'è una prova del nesso diretto causa-effetto tra l'utilizzo di ormone della crescita e problemi respiratori osservati nella PWS. È stato dimostrato che l'ormone della crescita ha effetti benefici nella maggioranza degli individui con PWS, inclusi miglioramenti nella respirazione. Nella gestione delle anomalie emerse dallo studio del sonno, dovrebbe essere prevista una valutazione dei rischi e benefici della terapia con l'ormone della crescita.

Potrebbe essere rassicurante per la famiglia e per il medico curante eseguire un esame del sonno prima di iniziare la cura con l'ormone della crescita e ripeterlo 6-8 settimane dopo il suo inizio per verificare la differenza dovuta alla terapia. Potrebbe inoltre essere indicato uno studio di *follow up* dopo l'anno di trattamento.

Manifestazioni gastrointestinali acute possono essere letali

Janalee Heinemann, Direttore, PWSA (USA)

Ho recentemente ricevuto una chiamata da un medico, che mi ha riferito che una delle nostre madri ha portato con sé gli articoli di informazione ai medici al pronto soccorso. Egli mi ha detto "Se la madre non avesse portato quegli articoli e se non avesse insistito perché visitassi il vostro sito, sua figlia sarebbe morta. Queste informazioni le hanno salvato la vita". La paziente, una quindicenne magra con PWS, aveva avuto un episodio di fame compulsiva. I sintomi erano dolore addominale e vomito. Il medico avrebbe normalmente trattato il caso come Sindrome influenzale per un paio di giorni.

Gli articoli informativi hanno spinto i medici a continuare le ricerche che hanno evidenziato un'imponente ernia diaframmatica che aveva dislocato lo stomaco, la milza e il duodeno nella gabbia toracica. La ragazza ora si sta rimettendo dopo l'operazione chirurgica.

Sfortunatamente non tutti i genitori portano gli articoli con sé e non tutti i medici leggono le nostre raccomandazioni. In un caso analogo, un giovane con PWS magro è stato ospedalizzato dopo un episodio di fame compulsiva. I medici non hanno considerato gravi i suoi sintomi, nonostante uno dei nostri medici, chiamato per un consulto avesse sottolineato l'urgenza di una laparotomia esplorativa. Ci sono state così ore di ritardo nell'operazione prima che il medico locale si convincesse della pericolosità della condizione.

Questo giovanotto era in buone condizioni prima di questo episodio e anche alcune ore dopo l'abbuffata presentava solamente epigastralgia e vomito (vedere l'articolo di Dr. Rob Wharton che era stato inizialmente pubblicato nel 1999 in *The Gathered View*). Quello che il Dr. Wharton descriveva era una dilatazione acuta idiopatica dello stomaco, caratterizzata da necrosi di una porzione della parete gastrica. Compare improvvisamente, è potenzialmente letale e richiede un intervento chirurgico immediato. Ho parlato con molti specialisti sulle cause, inclusa la nostra gastroenterologa, Dr. Ann Scheimann, e il patologo che scrisse il *case report* insieme al Dr. Wharton. La nostra ipotesi è che se una persona con PWS dilata eccessivamente il proprio stomaco

con il cibo (le persone più magre potrebbero correre rischi maggiori) e non riceve il normale messaggio di pienezza o di dolore, tale condizione può aggravarsi fino al punto di bloccare il flusso sanguigno causando necrosi ischemica.

Un altro rischio legato all'iperalimentazione compulsiva, che può creare emergenze mediche serie, è la perforazione gastrointestinale. Per giunta, quando c'è una grave epigastralgia, il medico dovrebbe considerare l'eventualità di un'ecografia, data la possibilità di pancreatite e di colelitiasi. La pancreatite può essere differenziata mediante analisi biochimiche e TAC dell'addome.

I problemi gastrici possono essere segno di gravi malattie

Precedentemente pubblicato in "The gathered view", Marzo-Aprile 1998

Abbiamo recentemente riconosciuto e segnalato* una importante condizione medica tipica degli individui con PWS sui quali le loro famiglie e i loro medici curanti devono essere maggiormente informati. Anche se tale condizione non è comune nelle persone con PWS, è molto più comune in questi individui che in chiunque altro. È importante riconoscerla perché può causare gravi problemi medici quando la diagnosi e il trattamento sono ritardati. Può essere, invece, gestita con successo quando viene riconosciuta in maniera tempestiva.

Abbiamo chiamato tale condizione **gastrectasia idiopatica acuta**. La condizione generalmente si manifesta improvvisamente in individui tra i 20 e i 40 anni di età senza una causa nota. I primi sintomi di malattia sono vaghi: disagio o dolore addominale e vomito. Il gonfiore addominale, causato dalla dilatazione dello stomaco, può già essere evidente in questa fase, così come l'aumento della temperatura corporea. Inoltre il paziente ha un aspetto sofferente.

Gli individui PWS che presentano i seguenti sintomi dovrebbero ricevere l'immediata attenzione del medico: dolore addominale, distensione addominale, vomito.

Una radiografia o una TAC addome dovrebbero essere eseguite in caso di dilatazione addominale. Se oltre alla dilatazione addominale la persona accusa dolore, ma appare in buone condizioni generali, dovrebbe essere effettuata un'endoscopia per valutare l'eventuale infiammazione della mucosa gastrica. Se radiograficamente viene confermata la presenza di dilatazione gastrica e il paziente appare sofferente, potrebbe essere necessario un intervento chirurgico d'urgenza per esaminare più da vicino lo stomaco onde trovare eventuali segni di infiammazione o di necrosi gastrica. Quando sono presenti grave dilatazione e necrosi, il trattamento consiste in una gastrectomia della porzione interessata.

* Whartan RH et al, (1997) *Acute idiopathic gastric dilation with gastric necrosis in individuals with Prader—Willi syndrome. American Journal of Medical Genetics, Dec. 31; Vol. 73(4):pp. 437-441.*

Anestesia e sindrome di Prader Willi

James Loker, MD, Laurence Rosenfield, MD *Problematiche anestesilogiche specifiche nella PWS.*

Le persone con sindrome di Prader-Willi presentano problemi di salute che alterano il corso dell'anestesia

• **Obesità** - Gli individui obesi sono più inclini all'apnea ostruttiva, alla compromissione polmonare e al diabete.

Ognuna di queste situazioni dovrebbe essere presa in considerazione durante la preparazione per l'anestesia.

L'individuo potrebbe avere alterazioni della pressione parziale dell'ossigeno e dell'anidride carbonica nel sangue e ciò potrà alterare la sua risposta ai farmaci, compreso l'ossigeno.

L'ipertensione polmonare, l'insufficienza cardiaca destra e l'edema, possono richiedere una valutazione cardiologica o pneumologica prima di interventi chirurgici. Un ECG può essere utile per valutare l'ipertrofia ventricolare destra e l'ipertensione polmonare. Frequentemente, individui obesi con PWS possono avere edemi significativi, che non vengono pienamente apprezzati a causa dell'obesità. Questo elemento deve essere attentamente valutato e, se necessario, compensato con l'uso di diuretici prima e dopo l'anestesia. La gestione delle vie aeree può essere un problema specialmente quando è usata la sedazione a paziente cosciente, non intubato.

- **Elevata soglia del dolore** — gli individui con PWS possono non rispondere al dolore allo stesso modo degli altri. Mentre questo può essere utile nella gestione del post-operatorio, può, d'altra parte anche mascherare problemi sottostanti. Il dolore è il modo che il corpo ha per segnalare dei problemi. Dopo l'intervento chirurgico, il dolore sproporzionato dovrebbe allertare il medico sulla possibile presenza di complicanze.

Pertanto nei PWS segni di complicanze diversi dal dolore devono essere monitorati.

- **Temperatura corporea instabile** — L'ipotalamo regola la temperatura corporea. A causa di una disfunzione ipotalamica, gli individui con PWS possono essere ipo o ipertermici. Il genitore o l'affidatario può fornire indicazioni all'anestesista sulla normale temperatura del paziente. Sebbene non vi sia prova di una predisposizione all'ipertermia maligna nella PWS, l'uso di rilassanti muscolari depolarizzanti (come la succinilcolina), deve essere evitato se non è strettamente necessario.

- **Saliva densa** - Un problema comune in PWS è la saliva insolitamente densa. Questo può complicare la gestione delle vie aeree, in particolare in casi di anestesia locale oppure durante l'estubazione. La saliva densa predispone l'individuo a carie, paradontosi, perdita di denti. L'igiene orale dovrebbe essere valutata prima dell'anestesia.

- **Osessione per il cibo** — È di vitale importanza che ogni paziente che necessita di anestesia generale o locale, abbia lo stomaco vuoto. Questo riduce il rischio di polmonite ab ingestis. Generalmente le persone con PWS hanno un appetito eccessivo e potrebbero mentire sul fatto di avere rispettato il digiuno preoperatorio.

Bisogna sempre trattare i pazienti con PWS come se avessero appena mangiato a meno che l'affidatario non possa garantire lo stato di digiuno. Potrebbe essere necessario collocare un sondino naso—gastrico per assicurare l'assenza di residui di cibo prima dell'intubazione. Alcuni individui con PWS potrebbero ruminare (rigurgitare una parte del loro cibo), aumentando il rischio di aspirazione.

- **Ipotonia** — La maggior parte dei bambini con PWS sono significativamente ipotonici. Questa condizione tende a migliorare dopo i 2 - 4 anni di età. La maggioranza, tuttavia continua ad avere un tono muscolare ridotto rispetto agli individui normali. L'ipotonia muscolare può ridurre l'efficacia della tosse e la liberazione delle vie aeree dopo l'estubazione.

- **Skin Picking** — il grattamento compulsivo può essere un significativo problema nella PWS. Esso può complicare la guarigione degli accessi venosi e delle ferite incisionali. Normalmente, questo si può prevenire con adeguate medicazioni protettive. A seconda del livello cognitivo del paziente, saranno necessarie restrizioni o guanti spessi, per proteggere le ferite chirurgiche durante la guarigione.

- **Ipotiroidismo** — Essendo la PWS un disordine ipotalamico, altre funzioni ipotalamiche sono a rischio. Sebbene non si conosca l'incidenza dell'ipotiroidismo nella PWS, livelli bassi di ormone tiroideo potrebbero essere attribuiti alla mancanza di tireotropina (TSH) o del fattore di rilascio

della tireotropina (TRF) e non necessariamente a patologie della ghiandola stessa. Un controllo dei livelli degli ormoni tiroidei potrebbe essere di beneficio per le valutazioni preoperatorie.

- **Accesso venoso difficile** — in seguito a diversi problemi, tra cui l'obesità e l'ipotonia muscolare, può essere difficoltoso posizionare un accesso venoso. Un accesso EV affidabile dovrebbe essere posizionato in ogni individuo sottoposto anestesia.

- **Problemi Comportamentali** — i soggetti con PWS sono più inclini a esplosioni emotive, comportamenti ossessivo-compulsivi e psicosi che potrebbero essere gestiti mediante farmaci psicotropi. La possibile interazione di questi con l'anestesia dovrebbe essere preventivamente valutata.

- **Deficit di ormone della crescita** — Tutti i soggetti con PWS dovrebbero essere considerati carenti di ormone della crescita. La FDA ha recentemente riconosciuto la diagnosi di PWS come una indicazione per intraprendere la terapia con l'ormone della crescita. Il deficit di quest'ultimo non sembra alterare il rilascio di cortisolo in risposta allo stress. I pazienti con PWS, che non sono in trattamento con l'ormone della crescita, potrebbero avere vie aeree più piccole rispetto alla loro dimensione corporea.

- **Recupero post anestesia**

La sonnolenza dopo l'anestesia può essere in parte giustificata dalla presenza di apnea centrale. Per gli interventi ambulatoriali dovrà essere presa in considerazione una notte di osservazione. Come accennato in precedenza, la maggior parte dei problemi sono dovuti all'obesità, all'apnea centrale e ostruttiva, ma anche l'ipotonia muscolare e la polmonite ab ingestis possono giocare un ruolo nelle complicanze respiratorie nella fase post anestesia.

- **Riepilogo**

Individui con PWS possono sottoporsi ad anestesia in condizioni di sicurezza. Eventuali rischi sono dovuti alle loro condizioni generali preoperatorie. La maggior parte delle complicazioni non sembrano derivare dall'anestesia generale, che è sempre strettamente monitorata, ma dalla sedazione a paziente cosciente non intubato che può essere meno monitorata. Solo un medico che ha familiarità con il paziente e con le sue specifiche esigenze mediche può prendere decisioni mediche valide.

Problemi respiratori nella sindrome di Prader-Willi

James Laker, MD cardiologo pediatrico PWSA (USA), membro del Consiglio di consulenza clinica

Numerose pubblicazioni recenti dimostrano che i soggetti con PWS sono a rischio di problemi respiratori.

In particolare, sono stati studiati problemi di ipoventilazione/apnea centrale e apnea ostruttiva.

L'ipoventilazione centrale è un disturbo della respirazione che ne diminuisce la frequenza e la profondità, in particolare durante il sonno. L'ipoventilazione centrale di solito provoca problemi di sonnolenza diurna e, se grave, può causare ipertensione polmonare. Individui con la PWS, hanno un rischio aggiuntivo a causa dell'ipotonia e ipotrofia muscolare, dell'obesità patologica e del ridotto stimolo respiratorio. Alcuni studi hanno mostrato che individui con PWS, hanno una minore profondità e frequenza della respirazione.

Con Apnea Centrale si intende il completo arresto della respirazione durante il sonno. Ci sono diversi studi che mostrano un'alterazione nella risposta di alcuni individui con sindrome di Prader-Willi alle sostanze chimiche che normalmente stimolerebbero la respirazione. Sia i recettori periferici che l'area dell'encefalo deputata al controllo della respirazione sono attualmente oggetto di studio. Il significato clinico dell'apnea centrale non è ancora pienamente chiarito.

E noto che l'apnea ostruttiva notturna si verifica in pazienti con PWS, così come in altre sindromi con ipotonia muscolare, come la sindrome di Down. Essa è presente anche nel 2% della popolazione normale in età pediatrica. Si ha apnea ostruttiva quando il soggetto cerca di respirare mentre dorme, ma a causa di una ostruzione delle vie aeree, l'aria non può entrare nei polmoni. L'ostruzione può verificarsi in qualsiasi punto, dal naso ai bronchioli polmonari. Gli individui affetti da apnea ostruttiva tendono ad avere una respirazione rumorosa e russamento associati a periodi di silenzio in cui non c'è movimento d'aria. L'apnea ostruttiva non trattata può portare a gravi complicanze fino al decesso.

Altri problemi che possono causare disturbi respiratori nei giovani possono essere il reflusso gastroesofageo cronico e l'inalazione. Sebbene l'assenza del vomito sia sentita come una costante della PWS, tuttavia il reflusso è stato documentato e deve essere escluso nei bambini con problemi respiratori cronici. Gli individui con apnea ostruttiva sono del resto maggiormente a rischio di reflusso gastroesofageo. L'American Academy of Pediatrics ha recentemente stabilito le linee guida per la diagnosi e la gestione di apnee ostruttive notturne. Le linee guida suggeriscono che tutti i bambini con storia di russamento o altri segni di ostruzione delle vie aeree devono essere sottoposti a controlli. Il medico curante può richiedere un esame del sonno se vi è eccessiva sonnolenza, o un'obesità significativa o in previsione di un intervento chirurgico. Negli individui con anamnesi suggestiva viene effettuato un esame del sonno, in cui vengono registrati i movimenti respiratori, la frequenza cardiaca, i livelli di ossigeno e il flusso dell'aria. Se il test evidenzia delle alterazioni, potrebbero essere necessarie ulteriori valutazioni per individuare il trattamento ottimale. Il trattamento principale, come suggerito dalle linee guida, include la tonsillectomia e/o adenoidectomia o CPAP (pressione positiva continua), in cui l'individuo indossa una maschera di notte per mantenere le vie aeree pervie.

Spesso le apnee ostruttive e centrali si verificano nello stesso paziente. Questo è vero per la maggior parte degli individui con PWS che presentano problemi respiratori.

Le apnee ostruttive e centrali possono essere valutate da uno studio del sonno. In sintesi, gli individui con PWS sono a rischio per problemi respiratori e in particolar modo per apnea ostruttiva. Se un bambino ha sintomi di apnea ostruttiva deve essere eseguito uno studio del sonno. Il ruolo dell'apnea centrale nella PWS è oggetto di ricerca.

Un particolare ringraziamento per il loro contributo a questo articolo va a:

- *Daniel J. Driscoll, Ph.D., MDPWSA (USA) Clinical Advisory Board Chair*
- *Merlin G. Butler, MD, Ph.D, PWSA (USA) Scientific Advisory Board Chair*
- *David M Agarwal, MD PWSA (USA), Research Advisory Committee Member*

La sindrome di Prader-Willi: Interessi clinici per il Chirurgo Ortopedico

*Martin J Herman. Dipartimento di Chirurgia Ortopedica, St Christopher's Hospital for Children, Erie Avenue @ Front Street. Philadelphia, PA 19134 Stati Uniti d'America.
Telefono: (215) 427-3422; Fax. (215) 427-8782*

Introduzione: La PWS è una malattia legata all'alterazione del cromosoma 15 ed è caratterizzata da ipotonia, ipogonadismo, iperfagia e obesità. Manifestazioni muscoloscheletriche, compresa la scoliosi, la displasia delle anche e il malallineamento degli arti inferiori, sono descritti nella letteratura ortopedica.

Tuttavia, la gestione di questa popolazione di pazienti da parte del chirurgo ortopedico è complicata dalle altre manifestazioni cliniche della PWS. Osteopenia, disturbi psichiatrici, e la diminuita sensibilità al dolore sono frequentemente rilevati nella PWS, ma non sono discussi nella letteratura ortopedica. Gli autori presentano una revisione dei casi clinici raccolti in 8 anni di esperienza nella cura di 31 pazienti con PWS per evidenziare tutte le problematiche cliniche che influenzano la gestione ortopedica.

Metodi Sono stati esaminati 31 pazienti istituzionalizzati con diagnosi di PWS, assieme a tutta la documentazione medica precedente. Sono stati registrati i dati epidemiologici, genetici, muscolo-scheletrici, psichiatrici e comportamentali. Sono stati inoltre valutati gli esami radiologici eseguiti di routine nel corso della cura clinica.

Risultati: Sono stati studiati 22 maschi e 9 femmine con età media di 22 anni (range 8-39 anni). Un'anomalia relativa al cromosoma 15 è stata confermata in 18 pazienti. La scoliosi è stata individuata clinicamente in 24 dei 31 pazienti e confermata radiologicamente in 14 di questi (scoliosi 45% in generale), con una curva primaria media di 31°; 3 pazienti portavano il busto e 2 sono stati sottoposti a fusione vertebrale. Le radiografie hanno anche rivelato una diminuita lordosi cervicale ed un'aumentata cifosi cervico-toracica in 16 pazienti, un reperto mai descritto in precedenza. Le radiografie dell'anca di 26 pazienti hanno rivelato displasia in 2 pazienti (13%); non sono stati osservati scivolamenti dell'epifisi della testa del femore. In 14 pazienti subito venivano descritte un totale di 58 fratture di cui 6 erano fratture multiple (range 2-7). La densitometria ossea è stata eseguita in 14 pazienti, 8 dei quali presentavano osteopenia e 4 osteoporosi, determinata in base al punteggio Z del tratto lombare della colonna vertebrale. 26 pazienti presentavano malattie psichiatriche coinvolgenti l'asse I ivi compresi disturbo del controllo degli impulsi (7), disturbo della personalità (6), disturbo oppositivo-provocatorio (5), disturbo distimico (4), disturbo depressivo (3), disturbo da deficit d'attenzione con iperattività (2), disturbo ossessivo-compulsivo (2). 9 pazienti avevano comportamento autolesionistico. 6 sono stati sottoposti a interventi chirurgici ortopedici con un caso di complicanza grave (infezione del midollo spinale). La gestione delle fratture è stata associata con frequenti complicanze minori.

Discussione: L'osteopenia, lo scarso controllo degli impulsi emotivi, i comportamenti oppositivi e la diminuita sensibilità al dolore sono aspetti della PWS che possono complicare la gestione della chirurgia ortopedica di questi pazienti. Il chirurgo ortopedico deve pianificare attentamente e procedere con cautela nel trattamento di bambini e adulti con la PWS.

(Abstract dal 2003 PWSA (USA) Conferenza Scientifica, Orlando, FL)

Centro Diagnostico Riabilitativo Extraospedaliero per la Diagnosi, Terapia e Cure delle Malattie Rare

B.I.R.D. - Baschirotto Institute for Rare Diseases

Accreditato dalla Regione Veneto con D.G.R. n. 769 del 12/07/2002

L'Istituto consta di una Unità di Genetica Medica, di un Centro clinico polispecialistico e di un Presidio riabilitativo. In particolare svolge

- attività di **Diagnostica**, di genetica molecolare e di citogenetica pre e post natale.
- attività ambulatoriale di **Visite polispecialistiche**
- attività ambulatoriale di Riabilitazione e Presidio Riabilitativo a ciclo diurno.
- attività di **Informazione** a medici e operatori sanitari.
- attività di **Assistenza** ai pazienti e alle loro famiglie.
- attività di **Ricerca** nell'ambito delle cellule staminali e delle proteine per possibili applicazioni cliniche di cure innovative.

L'Istituto segue la sindrome di Prader-Willi (PWS) da anni e si occupa, oltre alla diagnosi clinica e genetica, anche di cicli riabilitativi diurni, specifici per la malattia. Ogni anno vengono allestiti 4-5 cicli riabilitativi per 6-10 pazienti della durata di 3-4 settimane e possibilità di pernottamento presso la struttura. Durante questi cicli i partecipanti sono coinvolti in attività educative, riabilitative, occupazionali e sottoposti ad un adeguato regime alimentare,

Tali servizi sono in convenzione con il Sistema Sanitario previa autorizzazione dall'ASL di appartenenza per quanti risiedono fuori Regione Veneto.

Chiunque è interessato a donare materiale biologico per la ricerca, contatti:

B.I.R.D. Europe Foundation

Via B. Bizio,1 - 36023 Costozza di Longare (VI) - Italy

Tel: +31-0444—555557; +31-0444-555034

Fax: +31-0444-555930

mail: info@birdfoundation.org web: www.birdfoundation.org

In particolare per il tessuto cerebrale:

Brain Bank dei Paesi Bassi

(Istituto di Neuroscienze dei Paesi Bassi)

Meibergdreef 47 1105 BA, Amsterdam - Paesi Bassi

Tel: +31-20-5665499

mail: secretariaatnhb@nin.knaw.nl web: www.brainbank.nl

Questo piccolo sforzo editoriale è stato fortemente voluto dalla Fondazione Malattie Rare "Mauro Baschirotto" innanzitutto per offrire un utile strumento alle persone con Sindrome di Prader-Willi, alle loro famiglie, ai medici e a quanti si occupano di loro.

Vuole inoltre essere un riconoscimento per l'importante opera dell'IPWSO a favore dei malati rari, per il lungimirante impegno del Direttore Giorgio Fornasier e in particolare per la gentilezza, la dedizione, la costanza e la determinata volontà, nell'aiuto a favore dei malati con PWS e delle loro famiglie, della Presidente Pam Eisen, a cui desidero dedicarlo.

Grazie al loro e al nostro impegno, l'IPWSO ed il B.I.R.D., stanno conducendo un importante progetto di solidarietà internazionale offrendo la possibilità, a quanti ne hanno bisogno, di avere gratuitamente la diagnosi di Prader-Willi ed in futuro anche di altre malattie rare.

Al momento presente ben 26 nazioni hanno usufruito di questo servizio.

Giuseppe Baschirotto