



Un caso di Sindrome di Prader-Willi ad esordio neonatale

Elisa Civardi, Stefania Perrini, Silvia Magrassi, Alessandra Rossi Ricci,
Giulia Ruffinazzi, Roberta Maragliano

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Un caso di Sindrome di Prader-Willi ad esordio neonatale

Riportiamo un caso di sindrome di Prader Willi in una neonata di quattro giorni di vita, trasferita presso la nostra unità di terapia intensiva e patologia neonatale per ipotonia, perdita di peso e difficoltà alla suzione.

A neonatal Prader-Willi syndrome case report

We report a case of Prader-Willi syndrome in a female newborn admitted the third day of life to the neonatal intensive care unit for severe hypotonia, weight loss and feeding difficulties.

Introduzione

La sindrome di Prader Willi (PWS) ha una prevalenza di 1/15000–1/30000 nati [1] ed è nota ai pediatri per essere la causa più comune di obesità sindromica. È una condizione clinica complessa, multi-sistemica, di origine genetica dovuta ad un fenomeno di *imprinting* genomico, in cui si ha l'inattivazione di alcuni geni di origine paterna nella regione cromosomica 15q11-q13. La diagnosi clinica in questa patologia è complessa, considerando che alcune caratteristiche si modificano con l'età e possono essere comuni ad altre sindromi.

I neonati con PWS presentano un'ipotonia neonatale severa, ipocinesia, pianto ipovalido, mani e piedi di piccole dimensioni, iposviluppo dei genitali esterni e difficoltà nell'alimentazione. Nell'infanzia i sintomi evolvono verso una tendenza all'iperfagia con ridotto senso di sazietà [2], che porta questi soggetti ad un'obesità patologica. La sindrome si caratterizza inoltre per ipostaturalità, ipogonadismo, ritardo dello sviluppo psicomotorio e disturbi dell'apprendimento. La diagnosi di PWS è inizialmente clinica e si basa sui criteri clinico-anamnesici di Holm e Cassidy (Tabella1).

Riportiamo il caso di una neonata che presentava il classico quadro neonatale di PWS.

Caso clinico

C.P., secondogenita di genitori italiani non consanguinei, è nata a termine (EG 37 settimane e 2 giorni) da taglio cesareo, eseguito in urgenza per alterazioni del tracciato cardiocardiografico. L'anamnesi gravidica è silente, ad eccezione di un lieve aumento della translucenza nucale, per cui è stata effettuata indagine prenatale invasiva (villocentesi) che ha mostrato un cariotipo femminile normale. Alla nascita la paziente presentava un peso di 2600 gr, ovvero tra il 3° ed il 10° percentile (C), una lunghezza e circonferenza cranica tra il 25° ed il 50° C e veniva segnalata una brevità assoluta del funicolo.

In terza giornata di vita per il riscontro di calo ponderale superiore al 10% del peso alla nascita, difficoltà di suzione, ipotonia e crisi di cianosi, la piccola viene trasferita presso il nostro centro.

L'esame obiettivo evidenziava una marcata ipotonia generalizzata, iporeattività, riflessi neonatali non evocabili, motilità spontanea molto ridotta. Un'attenta osservazione portava a notare alcune dismorfie facciali, che si sono rese più evidenti col passare delle settimane: viso allungato e amimico, bocca a V rovesciata, fronte alta con bozze prominenti, epicanto e blefarofimosi, palato ogivale, naso insellato con narici lievemente anteverse, basso impianto dei padiglioni auricolari che apparivano accartocciati. Si segnalava inoltre un'estrema lassità delle anche alle manovre di Ortolani e Barlow e piede talo-varo-supinato bilaterale.

Durante la degenza la piccola ha presentato inizialmente crisi di desaturazione e cianosi ai pasti, per le quali è stato eseguito un esame radiografico esofago-stomaco-duodeno con mezzo di contrasto che ha evidenziato una regolare coordinazione degli atti di suzione e deglutizione, senza inalazione, con esofago canalizzato e stomaco normodisposto con piloro pervio. La piccola ha sempre respirato autonomamente in aria ambiente; tuttavia il respiro è sempre stato superficiale con evidenza, dapprima quasi costante ed in seguito solo a tratti, di rientramenti al giugulo. La radiografie del torace effettuata all'ingresso evidenziava una scarsa inspirazione dei campi polmonari. L'RX-scopia, eseguita per indagare la motilità diaframmatica, ha messo in luce una scarsissima motilità degli emidiaframi, tanto che gli atti respiratori sembravano essere eseguiti più con i muscoli intercostali che non con il diaframma. Il rinofaringe risultava pervio durante la respirazione.

L'ecografia cerebrale, la risonanza magnetica nucleare (RMN) e l'elettroencefalogramma (EEG) sono risultati nella norma. La visita neuropsichiatrica all'ingresso ha messo in luce una sindrome ipotonica-ipocinetica con iporeattività: la bambina risultava difficilmente risvegliabile, con motilità spontanea molto scarsa, sporadici movimenti antigravitari prossimali, tono muscolare diminuito *in toto* con netto deficit del controllo del capo, riflessi neonatali presenti ma poco vivaci. La suzione risultava non evocabile e la paziente presentava inoltre un deficit della fissazione e dell'inseguimento oculare.

La paziente è stata inoltre sottoposta a biopsia muscolare ed elettromiografia che non hanno messo in luce reperti suggestivi per miopatia. Gli esami ematochimici, in particolare elettroliti, funzionalità tiroidea, glicemia, LDH, CK, ammoniemia, acido lattico, acido piruvico sono risultati nella norma. Lo studio degli aminoacidi plasmatici ed urinari, acidi organici urinari, acidi grassi a media e lunga catena, acidi grassi a catena molto lunga carnitina plasmatica e profilo dell'acil-carnitina non hanno evidenziato niente di patologico. Gli anticorpi antirecettore per l'acetilcolina sono risultati negativi sia nella bambina che nella madre. L'esecuzione del test di metilazione del cromosoma 15 ha mostrato, infine, la presenza di una sola banda metilata, reperto suggestivo per sindrome di Prader-Willi. La visita neuropsichiatrica predimissione ha messo in luce un miglioramento sia della reattività che della motilità per cui sono state consigliate stimolazioni posturali per promuovere lo sviluppo neuromotorio. C. è stata dimessa dopo 65 giorni di degenza, con un quadro di ipotonia assiale e iporeattività, motilità spontanea presente ma poco vivace, suzione lenta, ma valida, crescita ponderale regolare.

Discussione

Questo caso è esemplificativo di quanto possa essere complesso l'iter diagnostico-differenziale del neonato con ipotonia, le cui cause possono essere di tipo centrale, periferico, muscolare. L'ipotonia è presente in gran parte delle affezioni neonatali gravi (ad esempio nella sepsi), in alcuni difetti endocrini (ipotiroidismo), in numerose malattie cromosomiche o genetiche (S. di Down), nei nati da madre con *miastenia gravis* per il passaggio transplacentare di anticorpi materni, in alcune malattie metaboliche (miopatie mitocondriali, malattia di pompe e altre forme di glicogenosi con interessamento muscolare).

Per questo motivo è stato necessario sottoporre la nostra paziente a tutta una vasta gamma di accertamenti, tra i quali EEG, eco cerebrale, RMN cerebrale, studio degli aminoacidi e degli acidi grassi urinari e plasmatici, enzimi muscolari, biopsia muscolare, elettromiografia, per poter escludere altre condizioni.

Per quel che concerne la sindrome di Prader-Willi la diagnosi è inizialmente clinica e si basa sui criteri clinico-anamnesici di Holm e Cassidy [3]. Tali criteri sono stati suddivisi in 8 maggiori, 11 minori e 9 aggiuntivi. È necessario un punteggio superiore a 5 (di cui almeno 4 criteri maggiori) per i soggetti di età inferiore ai 3 anni e un punteggio superiore a 8 (di cui 5 criteri maggiori) per i soggetti di età maggiore di 3 anni (Tabella 1). Nel 1993 è stato elaborato da Holm un punteggio più specifico per il neonato: secondo questi criteri la nostra paziente otteneva uno *score* di 5 (Tabella 2)

Tra i criteri maggiori non vengono ad essere incluse le indagini genetiche di biologia molecolare (test di metilazione, FISH, ecc.). Tuttavia il loro risultato è risultato altamente correlato con il punteggio di Holm e Cassidy, rendendole quindi essenziali per confermare la diagnosi precedentemente sospettata utilizzando i suddetti criteri clinici [4].

I possibili meccanismi che portano all'alterazione del cromosoma 15 alla base della sindrome possono essere o una delezione della regione 15q11-q13 sempre sul cromosoma 15 di origine paterna (70% dei casi) o una disomia uniparentale materna, dove manca l'intero cromosoma 15 paterno che porta i geni attivi della regione 15q11-q13. (28% dei casi) o, ancora, una mutazione del centro dell'*imprinting* (IC), cioè di un piccolo frammento che regola l'espressione dei geni della regione 15q11-q13. (circa l'1-2%).

Nella diagnosi molecolare di sindrome di Prader Willi il primo test da richiedersi è il test di metilazione del cromosoma 15: mediante tecnica del *southern blotting*, la sonda PW71 è in grado di rilevare la differente metilazione presente nella regione critica per gli omologhi parentali. È un test poco costoso e la sua negatività consente di escludere la diagnosi. In caso di positività del test di metilazione si creano i presupposti per richiedere esami più costosi ed approfonditi. Dapprima con la tecnica di FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*) la sonda SNRPN o D15S10i permetterà di identificare i casi dovuti a delezione del cromosoma 15, ovvero il 70% dei soggetti con PWS. Nel caso questo test desse esito negativo l'analisi dei microsatelliti mediante PCR (*Polymerase Chain Reaction*) permetterà il confronto tra loci polimorfici della regione 15q11-q13 del bambino e quelli analoghi di entrambi i genitori consentendo l'identificazione di disomia uniparentale materna o delezione del cromosoma paterno. Nel caso anche quest'ultimo esame risultasse negativo ci si potrà indirizzare verso la ricerca di mutazioni o riarrangiamenti a livello del centro dell'*imprinting*.

Conclusioni

La sindrome di Prader Willi è una malattia di origine genetica riportata con una prevalenza di 1/15000-1/30000. Nonostante la disponibilità di criteri diagnostici e clinici, la diagnosi di PWS avviene raramente nei primi mesi di vita poiché il fenotipo neonatale è sfumato e differisce in maniera considerevole rispetto alle età successive. Poiché l'ipotonia è un sintomo molto frequente in questi pazienti in epoca neonatale, la PWS dovrebbe essere tenuta in considerazione nella diagnosi differenziale nel

neonato con ipotonia. La precocità della diagnosi di PWS è un aspetto di fondamentale importanza: non solo evita indagini inutili, invasive e costose e consente di valutare un eventuale rischio di ricorrenza familiare, ma stimola anche i genitori a ricercare un supporto professionale [5-7], dando l'opportunità di fornire al paziente una dieta opportuna, un adeguato monitoraggio dell'alimentazione ed un programma di attività fisica adatto [8]. In questo modo si è visto che è possibile prevenire le complicanze dell'obesità, quali diabete ipertensione, problemi respiratori che costituiscono le principali causa di morte di questi pazienti durante l'adolescenza [9].

Tabelle e figure

Tabella 1. Criteri di Holm e Cassidy [3] per la diagnosi clinica di sindrome di Prader- Willi.

Criteri maggiori (1 punto)
<ul style="list-style-type: none"> - 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)
Criteri minori (1/2 punto)
<ul style="list-style-type: none"> - 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 ma rendono la diagnosi più probabile)
<ul style="list-style-type: none"> - 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

Tabella 2. Criteri diagnostici per l'epoca neonatale di Holm [3].

Criteri maggiori (1 punto)	Criteri minori (0.5 punti)
<ul style="list-style-type: none"> • ipotonia centrale* • difficoltà all'alimentazione* • tratti somatici caratteristici* • ipoplasia genitale • anomalie citogenetico-molecolari di 15q11-q13* 	<ul style="list-style-type: none"> • ridotti movimenti fetali o letargia neonatale o pianto debole* • mani e/o piedi piccoli per l'età staturale* • saliva densa e vischiosa
<p>Condizioni per la diagnosi di PWS: almeno 5 punti di cui almeno 4 criteri maggiori</p>	
<p>*criteri presenti nella nostra paziente</p>	

Bibliografia

1. Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *European Journal of Human Genetics* 2009;17(1):3-13.
2. Lindgren AC, Barkeling B. Eating behavior in Prader-Willi syndrome, normal weight, and obese control groups. *Journal of Pediatrics* 2000;137(1):50-55.
3. Holm VA, Cassidy SB et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993;91(2):398-402.
4. Goldstone AP, Holland AJ. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008;93(11):4183-4197.
5. Butler MG. Management of obesity in Prader-Willi syndrome. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 2006;2(11):592-593.
6. Carvalho DF, Cercato C et al. Therapeutical approach of obesity in Prader-Willi Syndrome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 2007;51(6):913-919.
7. Eiholzer U, Whitman BY. A comprehensive team approach to the management of patients with Prader-Willi syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2004;17(9):1153-1175.
8. Nolan ME. Anticipatory guidance for parents of Prader-Willi children. *Pediatric Nursing Journal* 2003;29(6):427-430.
9. Vogels A, Fryns JP. Age at diagnosis, body mass index and physical morbidity in children and adults with the Prader-Willi syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004;15(4):397-404.