

Zespół Pradera i Willi'ego

Kod Orpha: 739 Kod OMIM: 615547

Opis choroby *

Definicja

A rare genetic, neurodevelopmental syndrome characterized by hypothalamic-pituitary dysfunction with severe hypotonia and feeding deficits during the neonatal period followed by an excessive weight gain period with hyperphagia with a risk of severe obesity during childhood and adulthood, learning difficulties, deficits of social skills and behavioral problems or severe psychiatric problems.

Dane

Klasyfikacja

Choroba

Synonimy

Prader-Labhart-Willi syndrome
Zespół Pradera, Labharta i Williego
Zespół Williego i Pradera

Kod ORPHA

739

Kod OMIM

615547, 176270

Kod ICD10

Q87.1

Kod ICD11

LD90.3

[*Źródło](#)

orphanet

Rozszerzony opis choroby

Nazwa choroby: Zespół Pradera i Willi'ego

Synonimy: Zespół Pradera, Labharta i Willi'ego (ang. Prader-Willi Syndrome (PWS))

nazwy historyczne: H3O syndrome (hypotonia, hypomentia, hypogonadism, obesitas

OMIM: OMIM 176270),

ORPHA kod: 739

ICD-10: Q87.1

Definicja choroby

Zespół Pradera i Willi'ego (Prader-Willi Syndrome (PWS)) jest wieloukładową chorobą neurorozwojową o zmiennym, zależnym od wieku obrazem klinicznym, od wiotkości mięśni i trudności w karmieniu w okresie noworodkowym, opóźnieniem rozwoju psychoruchowego i mowy po hiperfagię prowadzącą do rozwoju znacznego stopnia otyłości i jej powikłań w wieku dojrzałym. Wdrożone leczenie wspomagające hormonem wzrostu oraz odpowiednia profilaktyka dietetyczna i aktywność fizyczna umożliwiają istotną zmianę w przebiegu naturalnym choroby. PWS uznawany jest jako modelowy (obok z. Angelmana) przykład choroby uwarunkowanej zaburzeniem mechanizmu rodzicielskiego piętnowania genomowego (ang. genomic imprinting). Wymieniany jako jeden z 10 częściej występujących zespołów genetycznych z otyłością.

Etiologia. Podłoże genetyczne. Sposób dziedziczenia

PWS jest spowodowany brakiem ekspresji genów w regionie 15q11-13 na kopii ojcowskiej chromosomu 15. Geny zlokalizowane w tym regionie są inaktywowane na matczynym chromosomie 15 (podlegają imprintingowi genomowemu). Defekty molekularne odpowiedzialne za wystąpienie objawów choroby to:

- ~ 60 -70% przypadków: ojcowska delecja wielkości 5-7 Mbp (milion par zasad) w regionie 15q11-q13. Wyróżnia się 2 typy delecji: typ I (delecja większa oraz typ II-delecja mniejsza)**
- ~25-30% przypadków: matczyna disomia chromosomu 15 (mUPD15 -obie kopie chromosomu 15)**

pochodzą od matki: w tym heterodisomia (2 różne matczyne kopie chromosomu 15) / isodisomia (u chorego są 2 identyczne chromosomy 15).

- do 5% przypadków: defekty centrum imprintingu (mikrodelecja / epimutacja)

< 1% przypadków, delecje w regionie 15q11-13 są wynikiem aberracji chromosomowych takich jak: translokacje robertsonowskie lub inwersje włączające region 15q11.2-13

Większość delecji ma charakter mutacji powstałych de novo.

Epidemiologia

PWS występuje z częstością 1:10-30 000 wśród żywo urodzonych, we wszystkich rasach i grupach etnicznych, z równą częstością u obu płci.

Opis kliniczny

Charakterystyczna jest zmienność obrazu klinicznego zależna od wieku chorego.

W okresie prenatalnym: słabe, rzadkie ruchy płodu (80-90% przypadków), pośladowe położenie płodu (20 - 30%) oraz słabe ruchy płodu, indukcja porodu/ cięcie cesarskie.

W okresie noworodkowym: znaczna hipotonia mięśniowa, wzmożona senność, brak/ słaby odruch ssania, brak możliwości karmienia piersią, karmienie przez sondę do żołądkową do kilku tygodni, słaby przyrost masy ciała, skłonność do nadmiernego oziębienia ciała / wysokich gorączek o nieustalonej etiologii, wnetrostwo u chłopców

W wieku od 2-6 lat: opóźnienie rozwoju psychoruchowego: siadanie: ~ 12 mc. życia, raczkowanie ~ 18 mc., chodzenie ~ 24 mc., pierwsze słowa ~ 2 lat, średnio ok. 39 mc.: wymawiania 10 słów.

W wieku 6 -12 lat do wieku dorosłego: nadmierne łaknienie i otyłość (przy braku profilaktyki), niski wzrost, małe dłonie / stopy, hipogonadyzm hipogonadotropowy (u 56% dziewcząt- pierwotny brak miesiączki).

Wzrost łaknienia / widoczny przyrost masy ciała obserwuje się pomiędzy 5 a 8 rokiem

życia, niepohamowane łaknienie (hiperfagia), brak uczucia sytości zwykle powyżej 8 roku życia

Średnia wysokość ciała wynosi (bez leczenia hormonem wzrostu): u mężczyzn 155 cm, u kobiet 148 cm.

U większości: niepełnosprawność intelektualna (NI) st. lekkiego, w tym u ~ 40% pogranicze normy intelektualnej, u ~ 10-20% umiarkowany st. NI, objawy ze spektrum autyzmu u 25%, zaburzenia artykulacji (mowa nosowa). U 70-90% zaburzenia zachowania: wybuchy złości, upór, gromadzenie przedmiotów, kradzieże żywności, natrętne powtarzanie czynności – np. skubanie skóry.

Diagnostyka

Decydujący o rozpoznaniu jest wynik analizy wzoru metylacji DNA w regionie 15q11-13: weryfikuje rozpoznanie u > 99% chorych. Jako pierwsze rekomendowane są:

- technika MS-PCR - określenie rodzicielskiego pochodzenia regionu 15q11-13, nie wykrywa typu defektu molekularnego.

lub

- technika MS-MLPA: zależna od metylacji multipleksowa amplifikacja sondy zależna od ligacji): określenie rodzicielskiego pochodzenia regionu 15q11-13 oraz identyfikacja delecji (typ I lub II) oraz delecji IC.
- identyfikacja delecji (met. FISH / MLPA / aCGH)
- identyfikacja mUPD15 (analiza dziedziczenia sekwencji mikrosatelitarnych w regionie 15q11-13)

W każdym przypadku:

- - **Badanie kariotypu: identyfikacja dużych delecji, translokacji, inwersji, chromosomu markerowego z 15q11-13 - u chorego i ojca. U obojga rodziców w przypadku mUPD15.**

Leczenie

Podstawowe znaczenie ma ustalenie diagnozy, optymalnie w okresie noworodkowym /1 półroczu życia.

Zasady leczenia:

- - **monitorowanie masy ciała / BMI 1x3mc – przez całe życie celem profilaktyki otyłości.**
- - **od niemowlęctwa do 18 roku życia zalecane jest utrzymanie masy ciała na poziomie 25- 75 pc.**
- - **kiedy rozwija się hiperfagia, ograniczenie kalorii na poziomie 60% zapotrzebowania zdrowych osób (10kcal/kg m. ciała ~1000 kcal/dziennie w celu utrzymania oraz 8kcal/kg m. ciała (~ 800kcal /dziennie w celu obniżenia masy ciała.**
- - **suplementacja witamin i związków mineralnych (wapń, witamina D3)**
- - **codzienna aktywność fizyczna (minimum 1 godzina dziennie)**

- leczenie wspomagające rekombinowanym hormonem wzrostu rhGH: jak najszybciej po rozpoznaniu, optymalnie od 6-12 mc. życia - obniżenie całkowitej masy tłuszczowej, zwiększenie masy i siły mięśniowej, przyspieszenie rozwoju ruchowego, poprawa tolerancji wysiłku fizycznego i aktywności fizycznej, poprawa wentylacji, normalizacja wysokości ciała, obniżenie wskaźnika BMI, zmniejszenie nasilenia zaburzeń zachowania

- - preparaty hydrokortisonu (do rozważenia przy ciężkich infekcjach z uwagi na ryzyko niewydolności nadnerczy)

- - substytucja hormonów płciowych: profilaktyka osteopenii/osteoporozy

- - nCPAP - leczenie bezdechów nocnych u dorosłych.

- - leczenie p/cukrzycowe w leczeniu cukrzycy typu 2

- - chirurgiczne leczenie bariatryczne z powodu zagrażających życiu powikłań / brak odległych efektów stosowane w wyjątkowych sytuacjach

- standardowa terapia farmakologiczna problemów behawioralnych

- - istnieje kilka badań dotyczących leków przeciw otyłości (metformina, topiramata, liraglutyd, setmelanotyd). Jednak nie istnieją powszechnie akceptowane wytyczne dotyczące tych leków u dzieci z PWS. Dopóki nie zostanie opracowane specjalne leczenie hiperfagii i nadmiernego przyrostu masy ciała, należy kontrolować wagę za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych.

-

- dane z trwającego badania klinicznego dotyczącego leczenia hiperfagii w PWS wskazują na obiecujące efekty diazoksydu (DCCR), agonisty kanału K-ATP, który może wywierać korzystny wpływ poprzez zmniejszanie wydzielania insuliny z komórek beta trzustki, zmniejszanie wydzielania neuropeptydu Y i aktywację kanałów K-ATP w tkance tłuszczowej.

Szczepienia ochronne

Brak przeciwwskazań do szczepień ochronnych.

Zalecenia szczególne

Sytuacje szczególne, na które należy zwrócić uwagę:

- Nieprawidłowa reakcja na standardowe dawki leków (zalecane zmniejszenie).
- Zatrucie wodne (np. po lekach antydiuretycznych, lub po nadmiernej dawce płynów)
- Zwiększone ryzyko zaburzeń oddychania (bezdechy senne).
- Wystąpienie wymiotów może wskazywać na poważną, zagrażającą życiu chorobę
- Dolegliwości bólowe (wysoki próg bólowy powoduje często opóźnienie interwencji chirurgicznej w ostrych zespołach bólowych)
-

Niestabilność temperatury (skłonność do hipo/hipertermii) np. w przypadku anestezji.

- **Ryzyko zachłyśnięcia (skłonność do przeżuwania pokarmu)**
- **W ciągu 6-10 tygodni od rozpoczęcia leczenia hormonem wzrostu należy zwrócić szczególną uwagę na możliwość zaostrzenia zaburzeń oddychania w czasie snu**
- **nie jest zalecane stosowanie leków działających ośrodkowo, hamujących łąknienie**

Rokowanie

Rokowanie zależy od objawów wynikających z powikłań otyłości i hipogonadyzmu. Należą do nich: zespół metaboliczny z cukrzycą typu 2, hyperlipidemia, nadciśnienie tętnicze, stłuszczenie wątroby, kamica pęcherzyka żółciowego, niewydolność krążeniowo-oddechowa, serce płucne, zespół hipowentylacji/desaturacji w czasie snu z nadmierną sennością w ciągu dnia, skolioza/ /koślawość kolan i stóp, przewlekłe zapalenie żył, cellulitis, obrzęki limfatyczne kończyn dolnych, osteoporoza. U 60% chorych występuje niedoczynność nadnerczy, niedoczynność tarczycy u około 25%. Zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego predysponują do opóźnionego opróżniania żołądka i jego nadmiernego rozciągnięcia. W przypadku braku nadzoru może dojść do nagłej śmierci w wyniku zadławienia, rozerwania i martwicy żołądka. Zatorowość płucna, żylna kk. dolnych, zawał serca, niewydolność krążeniowo-oddechowa stanowi 16-38% wśród przyczyn śmiertelności.

Ulotki dla pacjenta

- **MOJE DZIECKO MA ZESPÓŁ PRADERA-WILLIEGO Jak mogę mu pomóc? Maria Libura Warszawa 2007**
-

- **Obersztyn, E., Szpecht-Potocka, A. (2004). Zespół Pradera-Williego. Diagnostyka kliniczna i molekularna. Perspektywy terapii. Warszawa: Instytut Matki i Dziecka.**
- **Obersztyn E., Genetycznie uwarunkowane zaburzenia rozwojowe u dzieci; PZWL 2021 red. R. Śmigiel, K. Szczałuba rozdział: zespół Pradera-Williego.**

Publikacje

- **Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update, Merlin G. Butler et al; Current Pediatric Reviews, 2019, 15, 207-244**
- **Special Issue: Genetics of Prader-Willi Syndrome David E. Godler and Merlin G. Butler; Genes 2021, 12, 1429**
- **Genereviews: Prader-Willi syndrome:**
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>

Organizacje pacjenckie

- **Polskie Stowarzyszenie Pomocy Osobom z Zespołem Pradera-Williego :**
<https://praderwilli.pl/>

International Prader-Willi syndrome Organisation:

<https://ipwso.org>

- **Prader-Willi Syndrome Association (USA)**

www.pwsausa.org

- **Prader-Willi Syndrome Association (UK)**

www.pwsa.co.uk

Ważne strony internetowe

www.orpha.net - Orphanet: Prader-Willi syndrome

<https://clinicaltrials.gov/>

kwalfikacja do leczenia hormonem wzrostu: Ministerialny Terapeutyczny Program Zdrowotny (2006 rok / 2016 rok)

<http://www.mz.gov.pl>

Poradnie Genetyczne

Ośrodki eksperckie chorób rzadkich

-

Autor/autorzy opisu:

**Ewa Obersztyn Zakład Genetyki Medycznej Instytut matki i dziecka Warszawa,
Kasprzaka 17A**

Zawarte informacje mają charakter ogólny. Decyzje dotyczące metod i sposobu leczenia podejmuje każdorazowo lekarz leczący pacjenta, w sposób dostosowany indywidualnie do aktualnych potrzeb danego pacjenta, omówiony i prowadzony przez lekarza. Zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2022 r. poz. 1731) lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.

Orphanet - internetowa baza danych dotyczących rzadkich chorób i sierochych leków. ©INSERM 1999 - Dostępna na stronie www.orphanet.pl