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 Mpz (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 kopiechromosomu15) / 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), pośladkowe 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, wnętrostwo 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, topiramat, 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 przeciwskazań 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 łaknienie

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/

kwalifikacja 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.