



Managementul endocrin in sindromul Prader Willi

Alina Isaic, Corin Badiu
Institutul National de Endocrinologie
“C. I. Parhon” Bucuresti



Sindromul Prader Willi ...



- 1887 - Langdon Down;
- 1956 – Andrea Prader - o serie de pacienti cu fenotip similar;
- 1981 Ledbetter - deletii la nivelul cr. 15
- Prevalenta = 1:12.000 pana la 15.000 NN
- Afecteaza ambele sexe, a fost identificat la toate rasele

Etiologia PWS...



- anomalie cromozomială secundară deleției regiunii 15q11-q13 de pe cromozomul patern
- disomia materna a cromozomului 15 (ambii cromozomi 15 având origine maternă).
- prima afecțiune genetică asociată cu defectele de amprentare (=exprimarea diferentiată a genelor, în funcție de originea lor parentală)

Diagnostic...

- Prenatal

= miscari fetale reduse si polihidramnios

= teste genetice (biopsia vilozitatilor corionice)

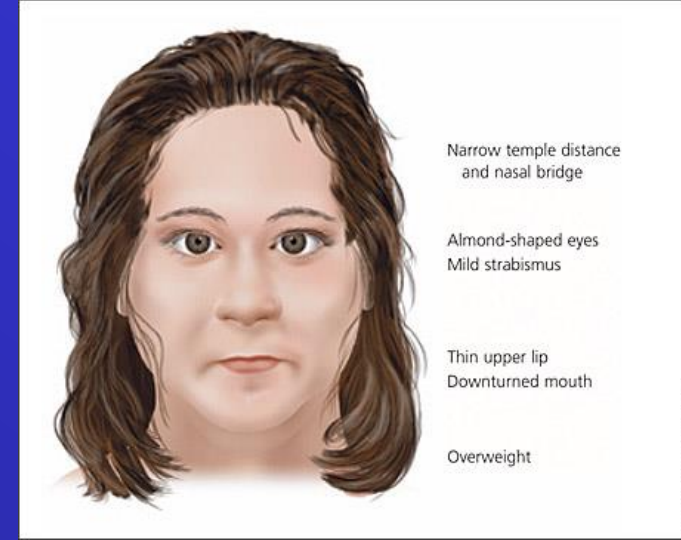
= amniocenteza

- Postnatal

= trasaturi clinice (Criterii Holm)

= confirmat de teste genetice simple (cariotip cu bandare);

= teste moleculare (FISH, teste de metilare)



Diagnosticul clinic...



Management of Prader Willi Syndrome

Table 1. Criteria required for diagnosis of Prader Willi Syndrome

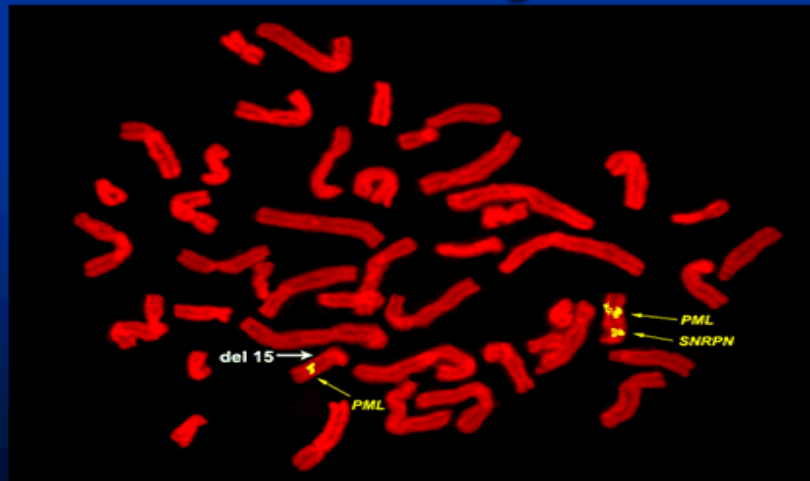
Major criteria (1p)	Minor criteria (0.5p)
1 Neonatal and infantile hypotonia*	Decreased fetal movements/weak cry in infancy
2 Poor weight gain in infancy*	Behavioural problems
3 Rapid weight gain between 1-6 years of life	Sleep disturbances/apnoea
4 Characteristic facial features	Short stature for genetic background
5 Hypogonadism	Small and narrow hands, with straight ulnar borders
6 Mild/modest mental retardation*	Eye abnormalities
7 Hyperphagia*	Viscous saliva
8 Cytogenetic findings with paternal deletions / maternal disomy / imprinting defect	Speech articulation defects *
9	Skin picking.

Diagnosis is suggested by a score > 8 p at ages over 3 years and > 5 p at ages less than 3 years. The Holm's criteria are required for clinical diagnosis but definitive certification requires genetic assays for deletion of 15q11-13. Their presence and sensitivity is not similar for all criteria in genetic proved cases; * = criteria present in $>75\%$ of cases, with a sensitivity $> 90\%$; data modified from (5) and (6).

Teste genetice...



Prader-Willi Syndrome

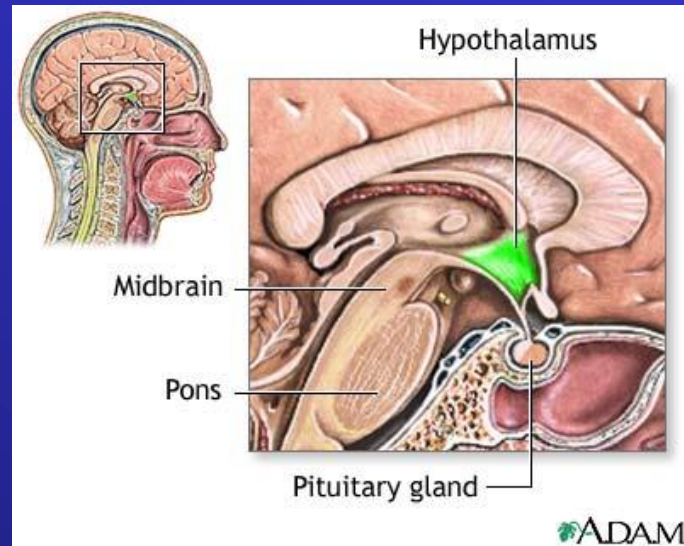


Fluorescent *in situ* hybridization (FISH) demonstrating deletion (del) of *SNRPN* probe on one of the chromosomes 15s.

Figure 1

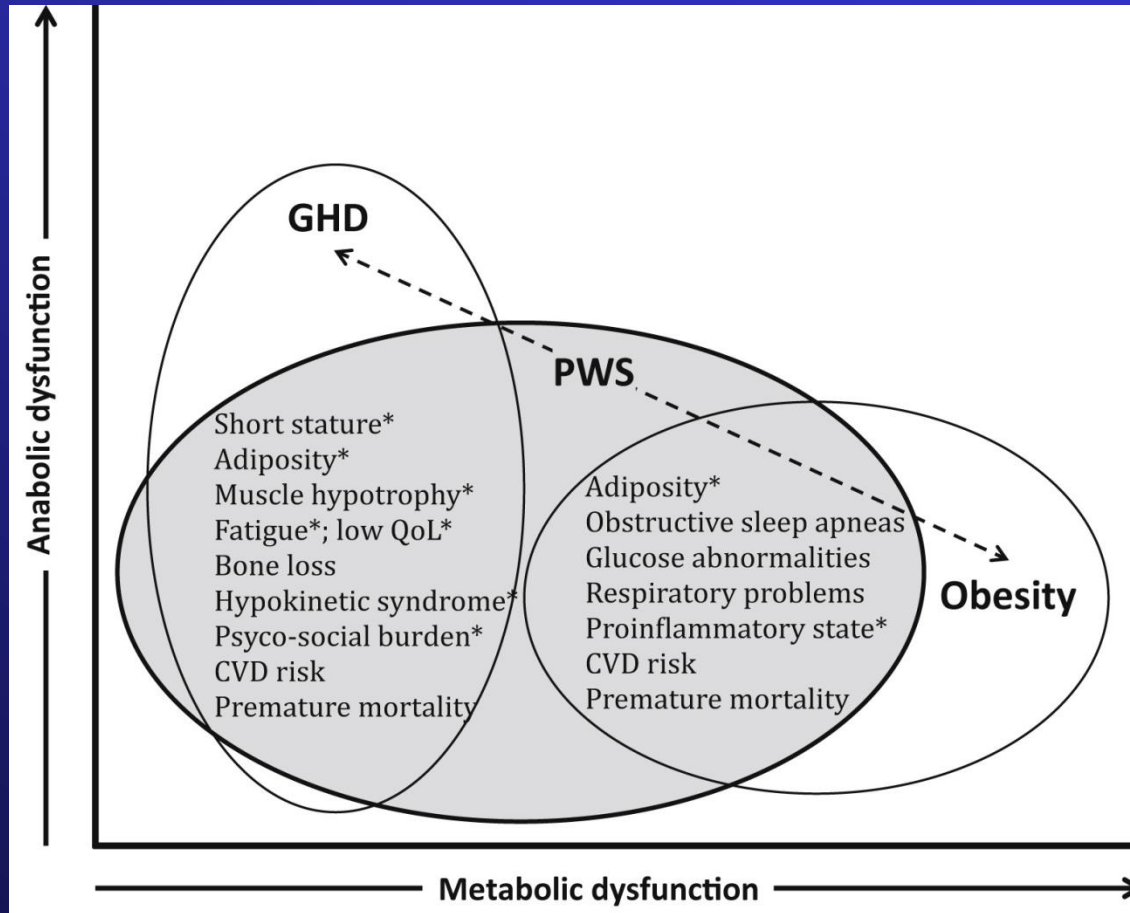
- 70% din pacienții cu SPW au o deleție a regiunii 15q11-q13 de pe cromozomul patern
- 25% din pacienți au ambii cromozomi 15 de origine maternă (disomie uniparentală maternă).
- 5% din pacienți au defecte ale centrului de amprentare
- 1% au rearanjamente cromozomiale care implică exact regiunea specifică PW

Tulburari endocrine in SPW...



- hipostatura
- hipogonadism → osteoporoza
- pubertate intarziata
- *apetit exagerat* → *obezitate morbida*
- *diabet zaharat*
- hipocorticism central- poate fi asociat
- hipotiroidism

Etiopatogenia endocrina in SPW...



reducerea secretiei de GH + hipogonadism hipogonadotrop + hiperfagie+ prag ridicat al durerii → disfunctie hipotalamo-hipofizara

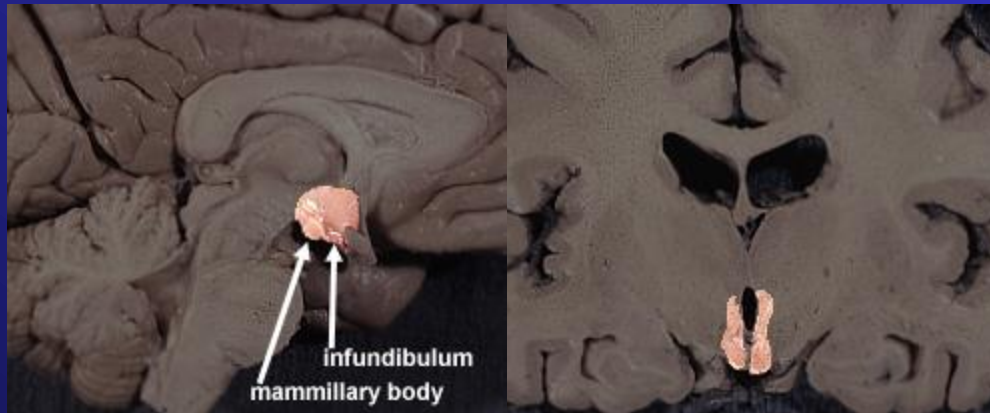
- anomalile genetice de la nivelul cromozomului 15 perturba functionarea normala a hipotalamusului

Modificari hipotalamice....



- nucleul PVN = dimensiuni reduse
- mai putini neuroni care exprima oxitocina
- reducerea neuronilor care elibereaza GHRH in nc. arcuat
- deficit de vasopresina

• hipoplazia hipofizara

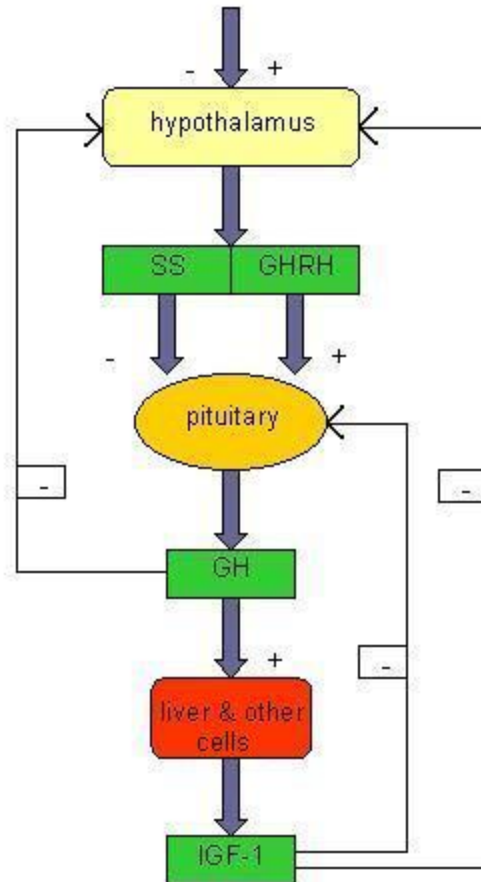


• IRM - bright spot-uri anormale in neurohipofiza

Axul hipotalamo-hipofizo-GH



INPUTS eg exercise, stress, fasting, sleep.



- secreție bazala de GH scazuta
- raspuns slab la testele de stimulare
- nivel bazal de IGF 1 scazut
- nivel scazut de IGF-binding protein 3

Tratamentul cu rhGH...



- Nu exista un consens asupra varstei cand se incepe **tratamentul cu GH**
- Beneficiul tratarii inainte de aparitia obezitatii care incepe adesea cu varsta de 2 ani este documentat
- Doza recomandata = 1 mg/m²/zi
- Criterii de excludere din tratament:
 - Obezitate morbida
 - DZ necontrolat
 - Sindrom de apnee in somn netratat
 - Cancer
 - Psihoza
 - Scolioza- nu este o contraindicatie!

Efecte:

- crestere in inaltime
- scaderea proportiei adipoase
- cresterea masei musculare
- imbunatatirea BMD

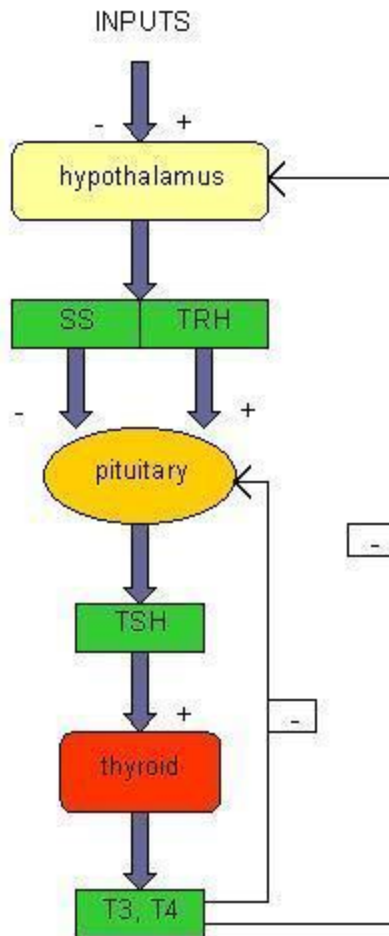
Tratamentul cu rhGH...



- subtipul genetic influenteaza raspunsul la GH:
 - pacientii cu disomie uniparentala au valori bazale GH mai scazute si un raspuns mai slab la testele de stimulare comparativ cu pacientii cu del 15q11-13,
 - acesti pacienti au un raspuns mai bun la terapia cu GH.
- tratamentul pe termen lung (pana la 6 ani) imbunatateste semnificativ valorile IGF1 si curba de crestere,
- efect mai bun in primul an de tratament, dar care continua pana la sfarsitul pubertatii.
- efectele metabolice:
 - scaderea insulinoresistentei, a riscului cardiovascular
 - imbunatatirea tolerantei la glucoza, a profilului lipidic
 - scaderea nivelului de leptina.



Axul hipotalamo-hipofizo-tiroidian...



Hipotiroidism –comorbiditate metabolica

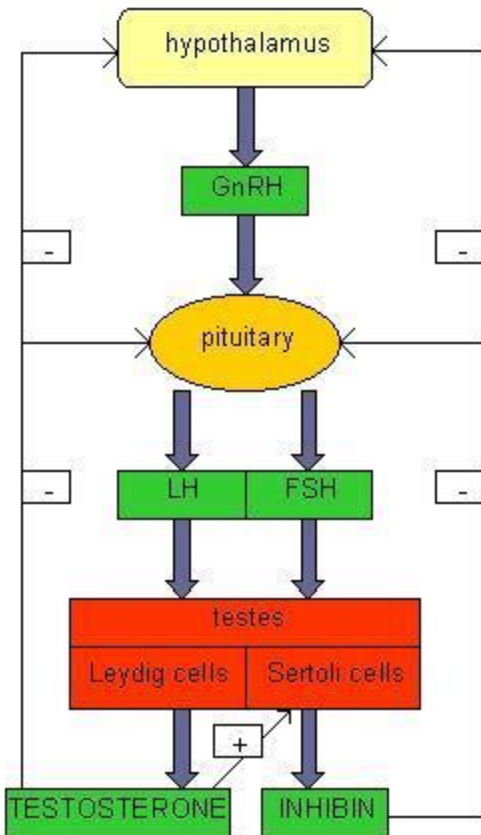
- Poate avea origine centrala sau periferica
- screening cu TSH, fT4 si T3
- Daca este cazul, terapie de substitutie cu LT4

Nu au fost raportate cazuri de hipotiroidie severa in SPW!

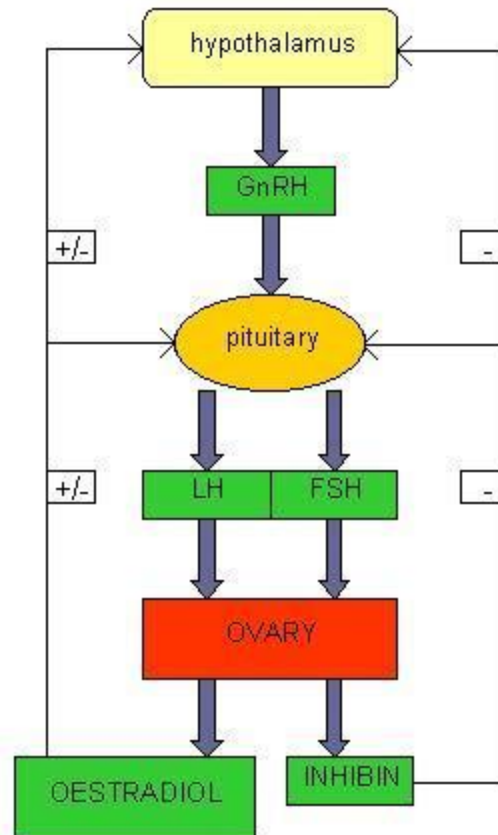
Axul hipotalamo-hipofizo-gonadic....



MALE



FEMALE



Hipogonadism:

▶ deficit de GnRH
(central)

sau

▶ defect gonadal primar
(periferic)



Dezvoltare pubertara
intarziata/incompleta

Pubertatea in SPW



pubertate absenta/intarziata/ incompleta



- *aproape toti subiectii necesita tratament hormonal pentru inducerea sau intretinerea pubertatii*
- niciun consens cu privire la regimul cel mai potrivit in SPW
- terapia aleasa, dozarea si timpul de administrare trebuie sa reflecte pe cat posibil procesul de pubertate normala

pubertate precoce (4%)*

*nu este nevoie de analogi GnRH
(inceputul pubertatii nu este de obicei sustinut)

pubarha prematura izolata (14%)*

= cresterea parului axillar si pubian
probabil datorita maturizarii
precoce a zonei reticulare a glandei
SR

* utilizarea HC in pubarha prematura
pentru scaderea androgenilor SR



► **Atitudine terapeutica....**



- criptorhidism (80%) → **orhidopexie**
- **human chorionic gonadotropin (hCG)**
- **patch-uri cu testosteron si preparate cu gel***

* cand preparatele transdermale nu sunt tolerate → initial doze mici de testosteron im (1/3 pana la 1/2 din doza recomandata pentru hipogonadismul la adult) cu crestere progresiva



- **Terapia cu estrogeni** (transdermal si nonsintetic) trebuie luata in considerare daca avem:
 - amenoree/oligomenoree
 - BMD scazut (scor Z)
 - nivele scazute de E2
- Posibila necesitate a contraceptivelor (cateva cazuri de sarcina la femeile cu SPW)

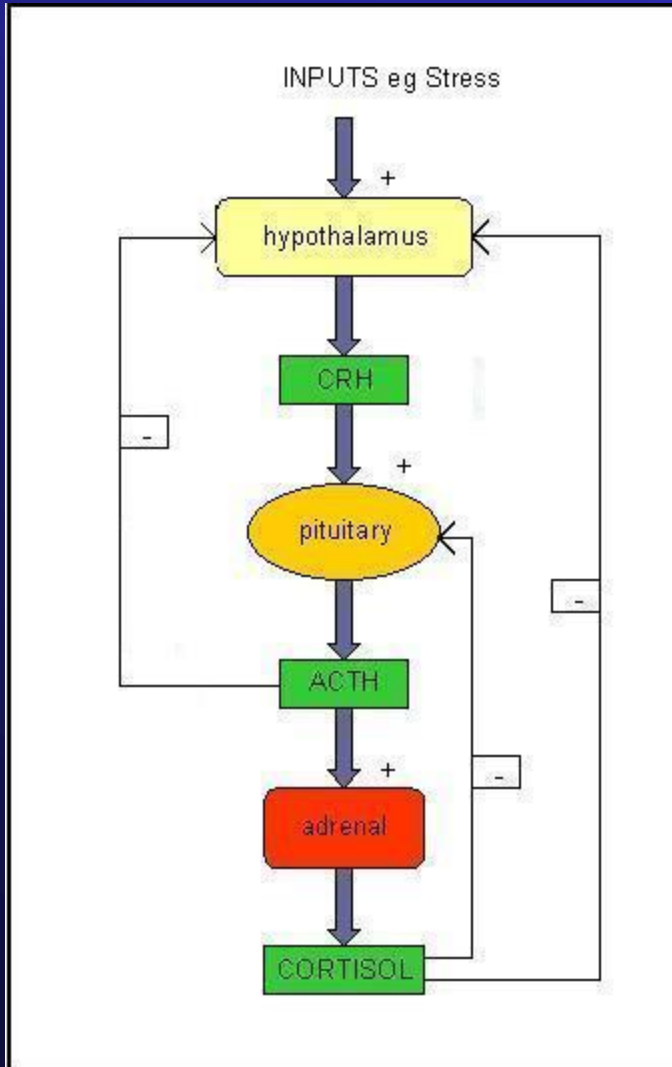
Terapia de substitutie gonadica la adult...



- beneficii asupra BMD*
- protectia metabolica a masei musculare
- posibile beneficii pentru bunastarea mentala, emotionala si fizica
- Riscuri cardiovasculare si tromboembolice in context metabolic

*statusul estrogenic si androgenic trebuie monitorizat anual in timpul adolescentei si maturitatii, iar BMD evaluat prin DXA

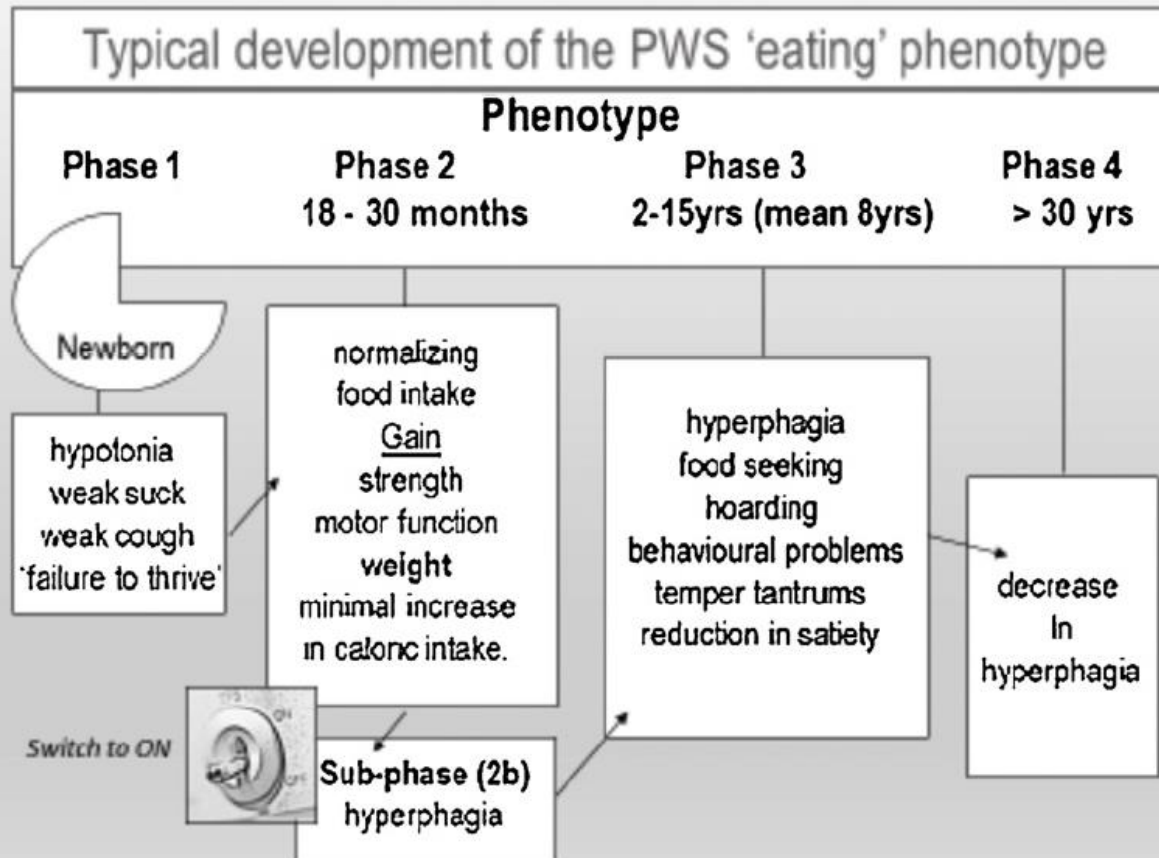
Axul hipotalamo-hipofizo-CSR...



Insuficienta corticosuprarenaliana centrala (ICSR)

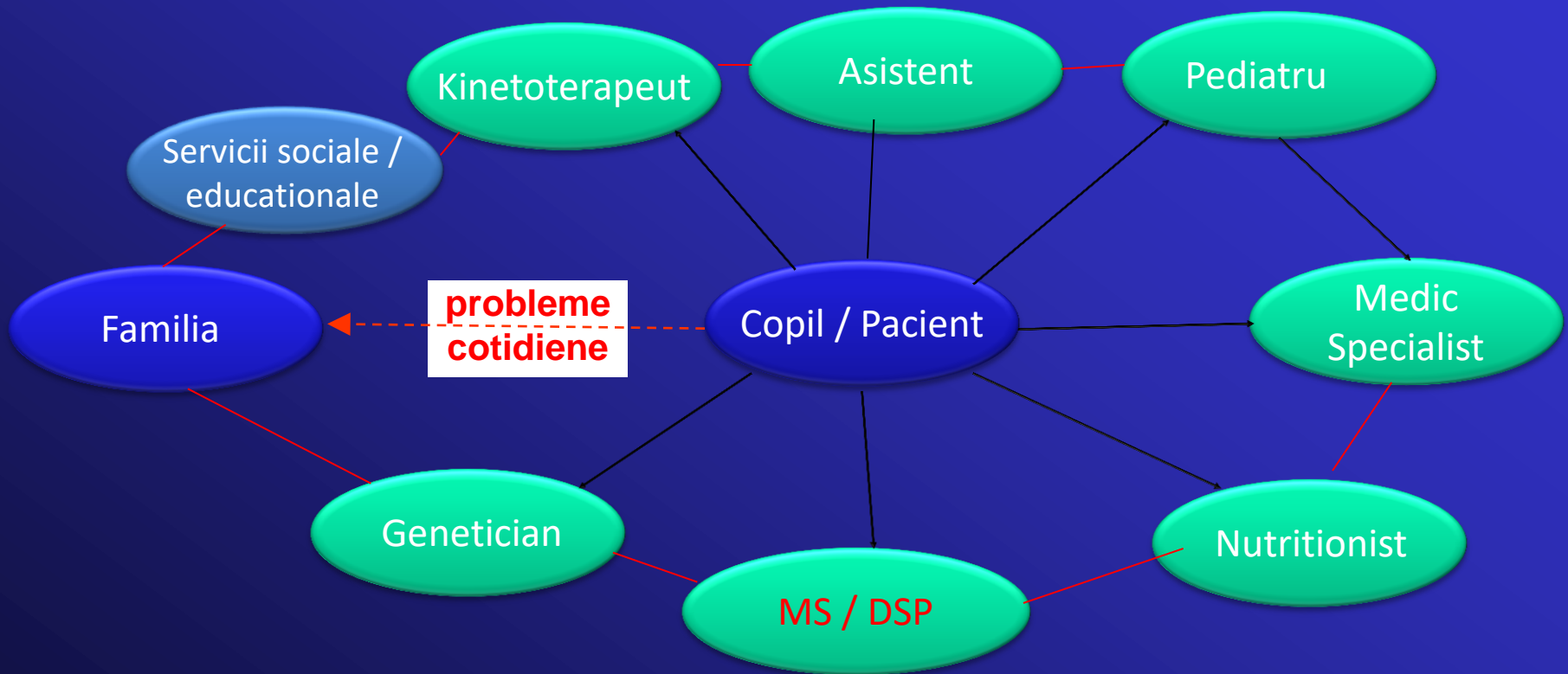
- 60% din pacientii cu SPW au avut ICSR in conditii stresante (raspuns insuficient al ACTH-ului in timpul testului cu methyrapone)
- niveluri ridicate de DHEA si DHEAS
- este nevoie de mai multe studii, dar in acest moment este important sa se ia in considerare tratamentul cu HC in conditii stresante la pacientii cu SPW

Hiperfagia



Reteaua multidisciplinara

ANBRaRo



Pentru familii: prin ANBRaRo se pot organiza conditii de rezolvare pentru situatii complexe, care impun o abordare multidisciplinara
Pentru profesioniști: prin ANBRaRo se pot organiza schimbul de know-how și dezvoltarea abilitatilor



Va multumesc!!