UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI MODENA E REGGIO EMILIA

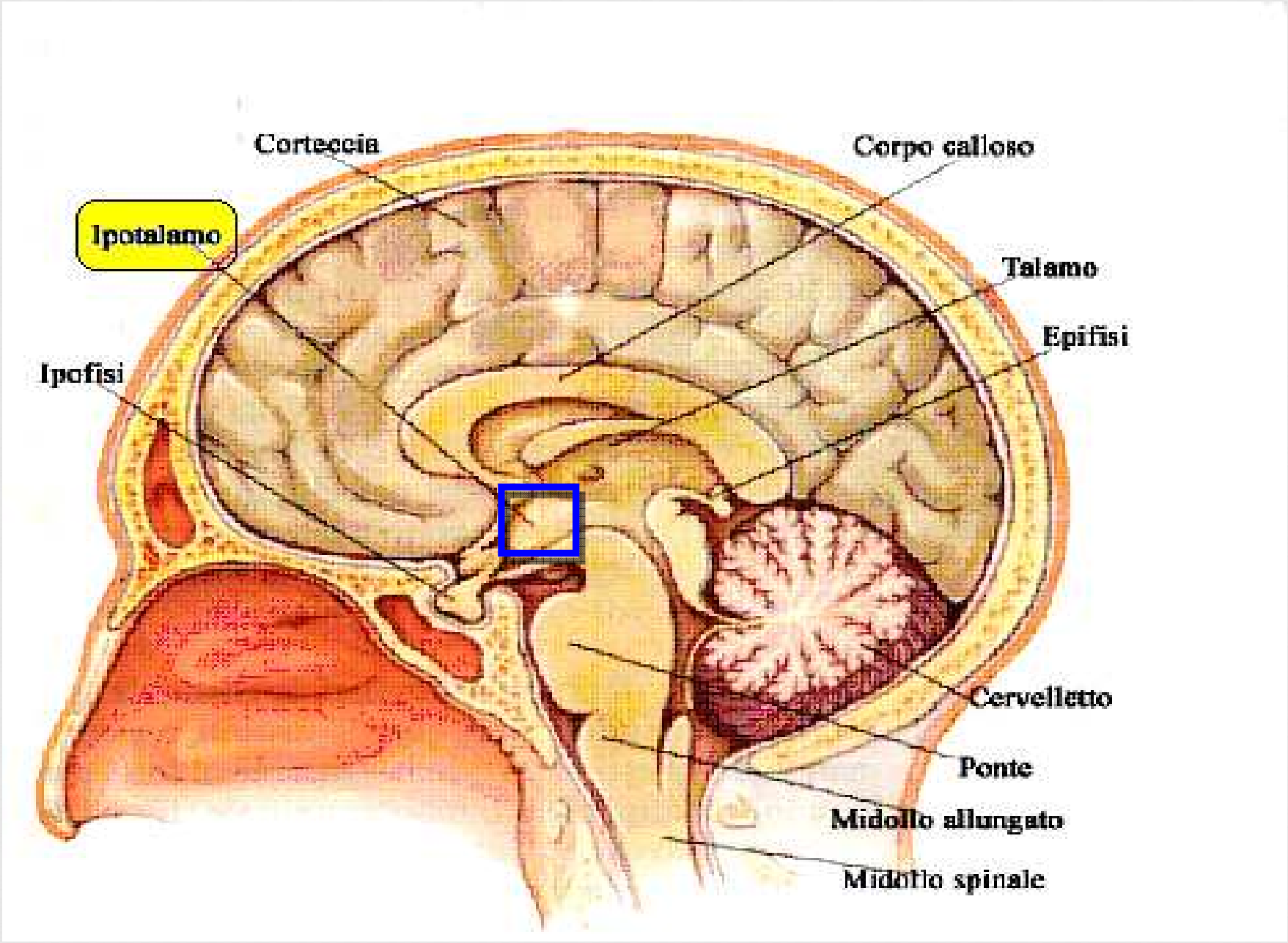
III° CONVEGNO REGIONALE
SINDROME DI PRADER WILLI

I problemi endocrinologici in età evolutiva

Lorenzo Iughetti

Dipartimento Materno-Infantile

Università di Modena e Reggio Emilia


Corteccia
Corpo calloso
Ipotalamo
Talamo
Epifisi
Ipofisi
Cervelletto
Ponte
Midollo allungato
Midollo spinale

Eur J Pediatr
DOI 10.1007/s00431-007-0555-3

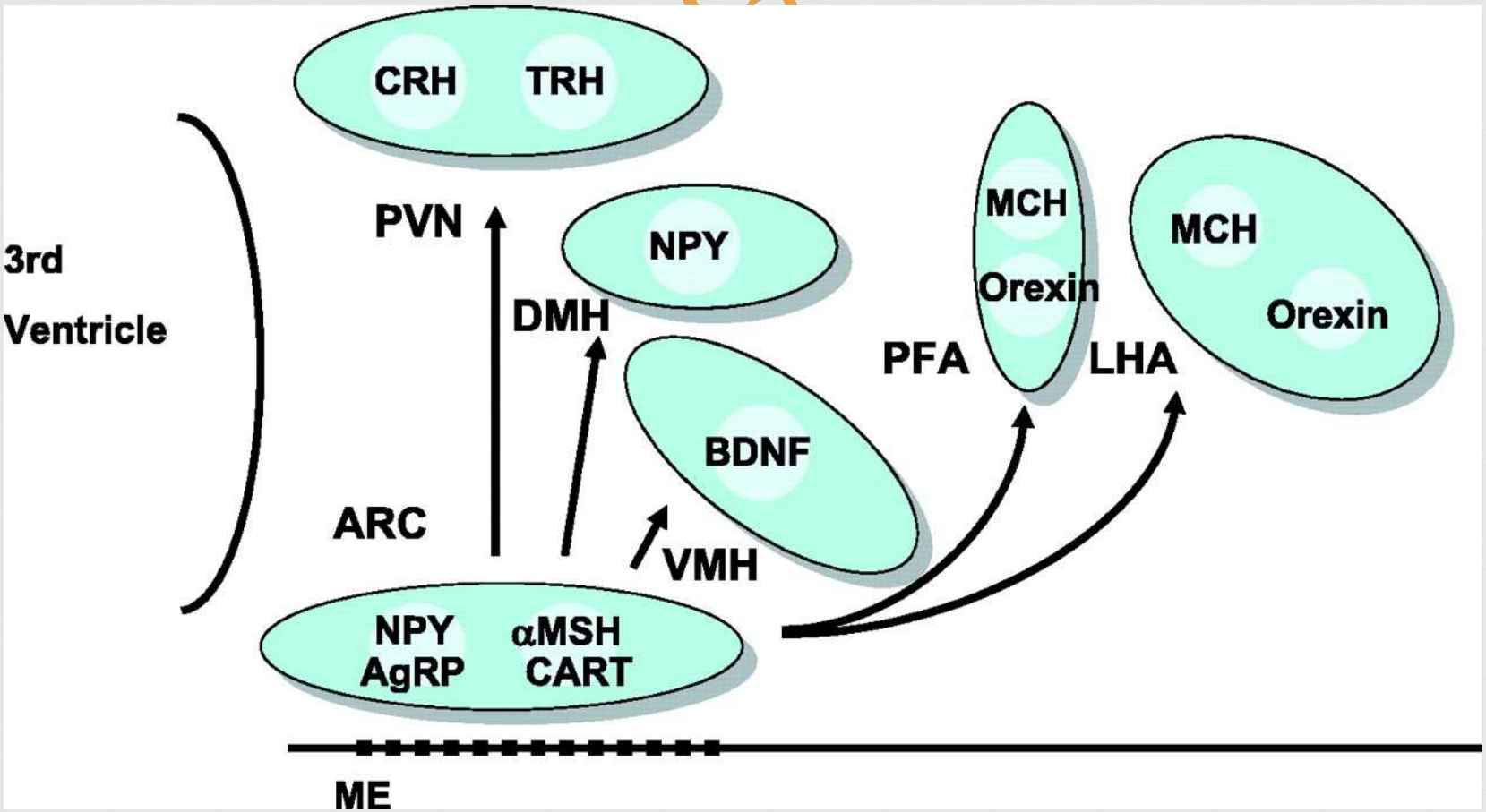
SHORT REPORT

Pituitary height and neuroradiological alterations in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome

L. Iughetti · L. Bosio · A. Corrias · L. Gargantini · L. Ragusa · C. Livieri · B. Predieri · P. Bruzzi · G. Caselli · G. Grugni

Altogether, neuroradiological alterations were present in 61 of the 91 (67%) patients. Our results indicate that neuroradiological alterations are more frequent in PWS patients than has been reported to date.

Rappresentazione schematica dei nuclei ipotalamici



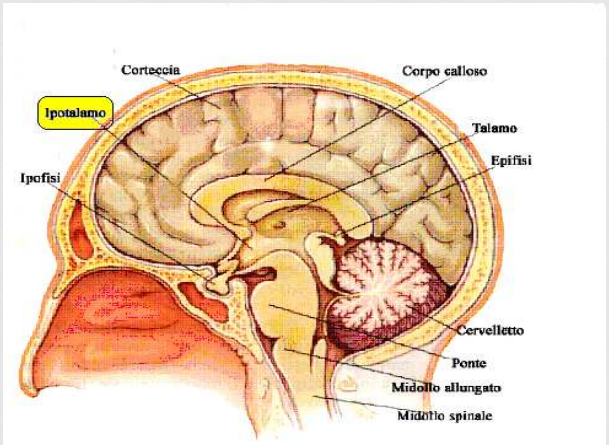
Alterazioni ipotalamiche

INSTABILITA' TEMPERATURA

ALTERAZIONE SECREZIONE GH

IPOGONADISMO

BASSA STATURA



IPOTONIA

OBESITA'

APNEA CENTRALE

IPERFAGIA

ELEVATA SOGLIA DOLORE

Disfunzione ipotalamo - ipofisaria

- Bassa statura
- Ipogenitalismo e sviluppo puberale
- Iposurrenalismo

Bassa statura

Altezza definitiva in soggetti con PWS non sottoposti a terapia con ormone della crescita

Nazione	Autore	Femmine: altezza definitiva media (cm)	Maschi: altezza definitiva media (cm)
USA	Butler, 1991	148	151
Germania	Hauffa, 2000	148,6	159
Giappone	Nagai, 2000	141,2	147,7
Italia	**Grugni, 2004**	**145,1**	**152,6**

Danno ipotalamico

Alterata produzione di fattori neuroendocrini che regolano la secrezione di ormone della crescita da parte dell'ipofisi

Secrezione di GH nel bambino con PWS

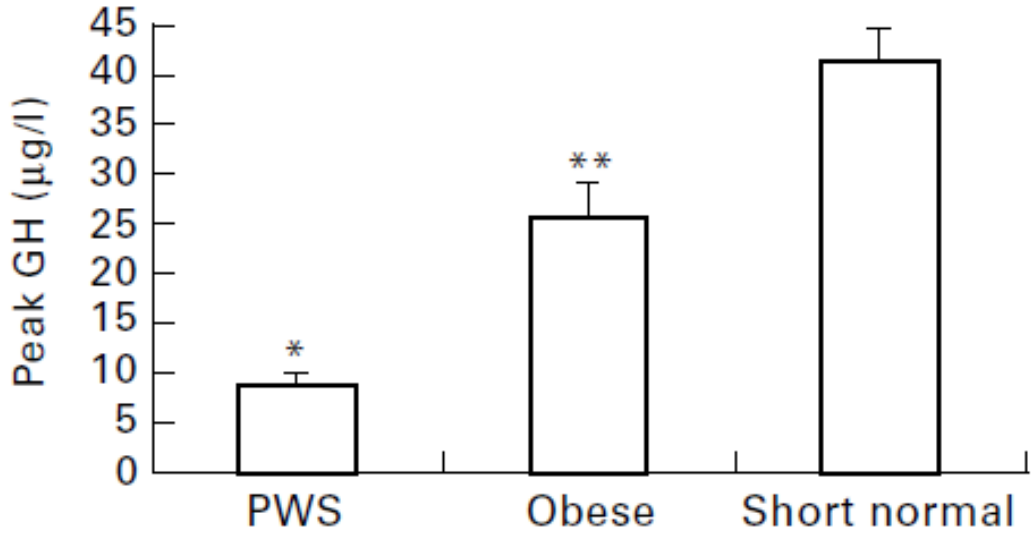


Fig. 1 Mean (± SE) peak GH responses to GHRH+PD in Prader–Willi (PWS), obese and short normal subjects. * $P < 0{\cdot}005$ *vs.* obese and $P < 0{\cdot}0001$ *vs.* short normal. ** $P < 0{\cdot}005$ *vs.* short normal.

Clinical Endocrinology (1998) **48**, 769–775

Impairment of GH responsiveness to combined GH-releasing hormone and arginine administration in adult patients with Prader-Willi syndrome

G. Grugni*, P. Marzullo†, L. Ragusa‡, A. Sartorio*, G. Trifirò§, A. Liuzzi† and A. Crinò¶ (on behalf of the Genetic Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology)

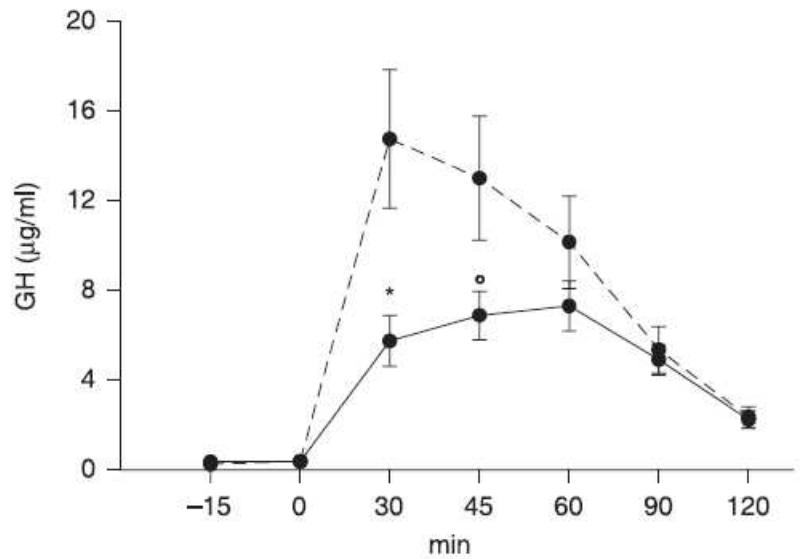


Fig. 1 Mean (± SE) serum GH levels under GHRH + arginine stimulation test in Prader-Willi (PWS) and obese subjects. Solid line represents PWS patients; dotted line, obese controls. For significance: $^{*}P < 0{\cdot}001$ and $^{\circ}P < 0{\cdot}02$ *vs.* obese.

Clinical Endocrinology (2006) **65**, 492–499

Deficit di GH

Si documenta la prevalenza di deficit di GH nel 40 – 100% dei casi, a seconda degli studi

Burman et al. (Endocrine reviews, 2001)

Risultati della terapia con GH

Risultati a breve termine in soggetti in età pre-pubere …

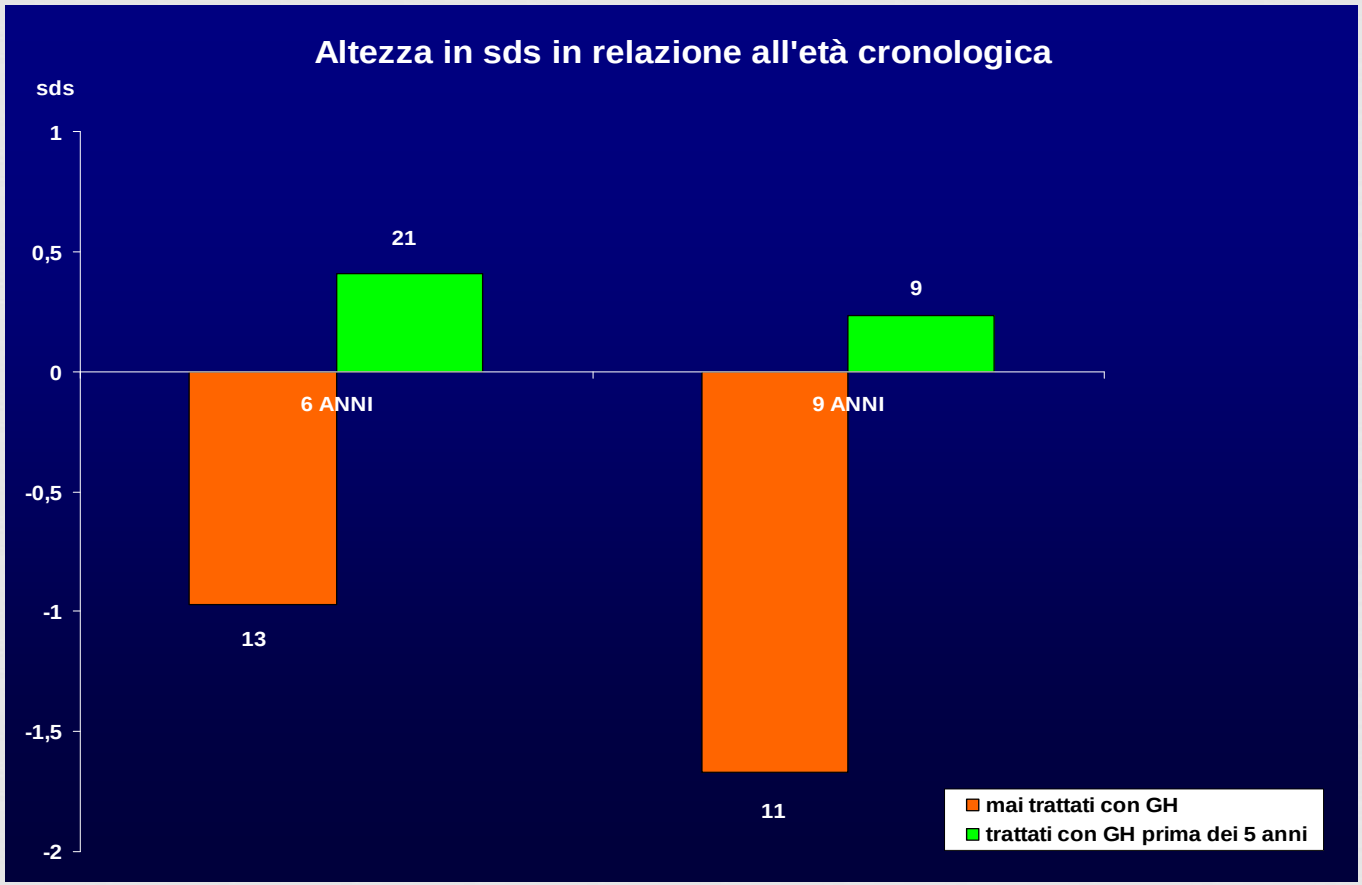
Carrel 2001 – la terapia con GH in 35 soggetti PWS determina una crescita annua media di 10,1 cm nel primo anno e di 7,8 nel secondo anno, doppia rispetto a quella dei soggetti PWS non trattati

… ed a medio termine

Eiholzer 2000, Lindgren 1998, Tauber 2000, Carrel 2001 – E' stato evidenziato un miglioramento di 1,8 DS dopo 4 anni di terapia con GH in soggetti trattati in età prepubere. La velocità di crescita in terapia è sempre superiore a quella pre-terapia.

Eiholzer 2000, Lindgren 1998, Tauber 2000, Carrel 2001

Risultati della terapia con GH



Risultati della terapia con GH

Modificazioni del peso e della composizione corporea

Riduzione della massa grassa (5-14%)

Aumento della massa magra soprattutto nel primo anno

(il deficit della massa magra non viene totalmente compensato negli anni successivi della terapia)

Myers 2000, Eiholzer 2000, Whitman 2002, Carrel 2004

Risultati della terapia con GH

Modificazioni del peso e della composizione corporea

Riduzione della massa grassa (5-14%)

Aumento della massa magra

Miglioramento della potenza muscolare da -40% a -20% e della capacità motoria

Deambulazione spontanea anticipata di 4-8 mesi rispetto a PWS non trattati

Myers 2000, Eiholzer 2000, Whitman 2002, Carrel 2004

Risultati della terapia con GH

Modificazioni del peso e della composizione corporea

Riduzione della massa grassa

Aumento della massa magra

Miglioramento della potenza muscolare da -40% a -20% e della capacità motoria

Beneficio comportamentale e psicologico

In ogni caso è necessaria una corretta alimentazione

Myers 2000, Eiholzer 2000, Whitman 2002, Carrel 2004

Risultati della terapia con GH

- CRESCITA STATURALE
- MODIFICAZIONE DEL PESO E DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA
- SVILUPPO PSICOMOTORIO
- PRESTAZIONE FISICA

Risultati della terapia con GH

EFFETTI POSITIVI

EFFETTI COLLATERALI

SCOLIOSI

RIDOTTA TOLLERANZA GLICIDICA / DIABETE MELLITO

PATOLOGIA RESPIRATORIA

EFFETTI POSITIVI

EFFETTI COLLATERALI

SCOLIOSI

Prevalenza di scoliosi in soggetti PWS 46 – 80 %

(Holm, 1981; Nagai, 2006)

Non c'è differenza statistica nella frequenza di scoliosi tra soggetti trattati e soggetti non trattati con GH.
La rapida crescita staturale tipica della pubertà ed il precoce trattamento non aumentano il rischio di scoliosi

(Nagai, 2006)

Su 232 casi , in 11 (4,7%) si e' manifestata una scoliosi ed in 5 e' pregredita una scoliosi durante la terapia

(Lindgren, 2002)

Scoliosi In 39 soggetti trattati con GH

(Pazienti trattati prima di 5 anni)

23 (59%) mai

4 (10%) prima della terapia

12 (31%) durante la terapia

4 stazionaria

0 peggiorata

EFFETTI POSITIVI

EFFETTI COLLATERALI

RIDOTTA TOLLERANZA GLICIDICA / DIABETE MELLITO

Prevalenza di Intolleranza glicidica o di diabete mellito nel 35 - 51% dei soggetti (Burman 2001)

La variazione del metabolismo dei carboidrati indotta dalla terapia con GH sembra essere transitoria a meno che la dose terapeutica sia elevata o l'eccesso ponderale eccessivo (Lindgren , 1999 ; Lee 2000 ; L'allemand 2001)

In 39 soggetti trattati con GH (età < 5 anni), solo 2 hanno presentato (dopo 4 anni) un quadro di intolleranza glicidica

EFFETTI POSITIVI

EFFETTI COLLATERALI

PATOLOGIA RESPIRATORIA

La patologia respiratoria è frequentemente segnalata in soggetti PWS ed è legata a dismorfismi faciali, debolezza dei muscoli respiratori, scoliosi, obesità, alterato controllo neurologico del respiro…

(Cassidy 1990, Schluter 1997 **, Nixon 2002, *Haqq, 2003)***

E' stato riportato che la terapia con GH può determinare effetti benefici sul meccanismo ventilatorio

(Lindgren, 1999, Eiholzer 2004, Miers 1989, Haqq 2003)

Ipogenitalismo e sviluppo puberale

Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi: disfunzioni

Nei maschi:

- ipogenitalismo (scroto e pene poco sviluppati)
- criptorchidismo
- pubertà ritardata
- pubertà incompleta
- infertilità

Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi: disfunzioni

Nelle femmine:

- ipogenitalismo (clitoride e picc.labbra poco svil.)
- pubertà ritardata
- oligomenorrea, amenorrea
- infertilità (??)

Casistica italiana

Table 2 Prevalence of genital abnormalities and pubertal findings in PWS subjects

Males	Cryptorchidism	Small testes	Scrotal hypoplasia	Micropenis
$n=42$ (14.2±9.3 years)	42/42 (100%)	32/42 (76%)	29/42 (69%)	15/42 (36%)
Females	Hypoplasia of clitoris and/ or labia minora	Primary amenorrhea (aged >15 years)	Menarche ($n=32$ >15 years)	Secondary amenorrhea
$n=42$(17.5±6.7 years)	32/42 (76%)	18/32 (56%)	14/32 (44%)	6/14 (43%)

Casistica italiana

Table 3 Clinical and genetic data of 14 PWS patients with spontaneous menarche

Patient	Age*	Pubertal stage*	BMI* (kg/m^2)	Menarche (age)	Menses
1 (DC)	16.3	B4 Ph4	32.8	15.6	Sec. Am.
2 (GE)	13.8	B4 Ph4	35.9	10.2	Sec. Am.
3 (PA)	19.8	B4 Ph4	42.4	16	Oligom.
4 (LK)	18.8	B3 Ph3	34.1	13	Oligom.
5 (AN)	26.4	B4 Ph3	62.7	24.6	Spotting
6 (BD)	18.9	B4 Ph4	29.4	16.8	Oligom.
7 (GS)	28.1	B4 Ph3	59.1	15	Spotting
8 (IM)	15.7	B3 Ph3	38.3	13.6 (spotting)	Sec. Am.
9 (ML)	25.7	B2 Ph3	51.3	23.8	Sec. Am.
10 (PF)	26.3	B3 Ph3	55.2	25.3	Sec. Am.
11 (RP)	18.1	B2 Ph3	46.8	16.9 (spotting)	Spotting
12 (DI)	25.9	B3 Ph4	43.8	25.5 (spotting)	Sec. Am.
13 (ME)	26.3	B2 Ph3	22.4	13.5	Oligom.
14 (VC)	18.2	B3 Ph3	23.6	12	Oligom.

Casistica italiana

- Pubarca precoce: 12/84 soggetti (6 f , 6 m)
- Pubertà precoce: 3/84 soggetti (2 f, 1 m)

Casistica italiana

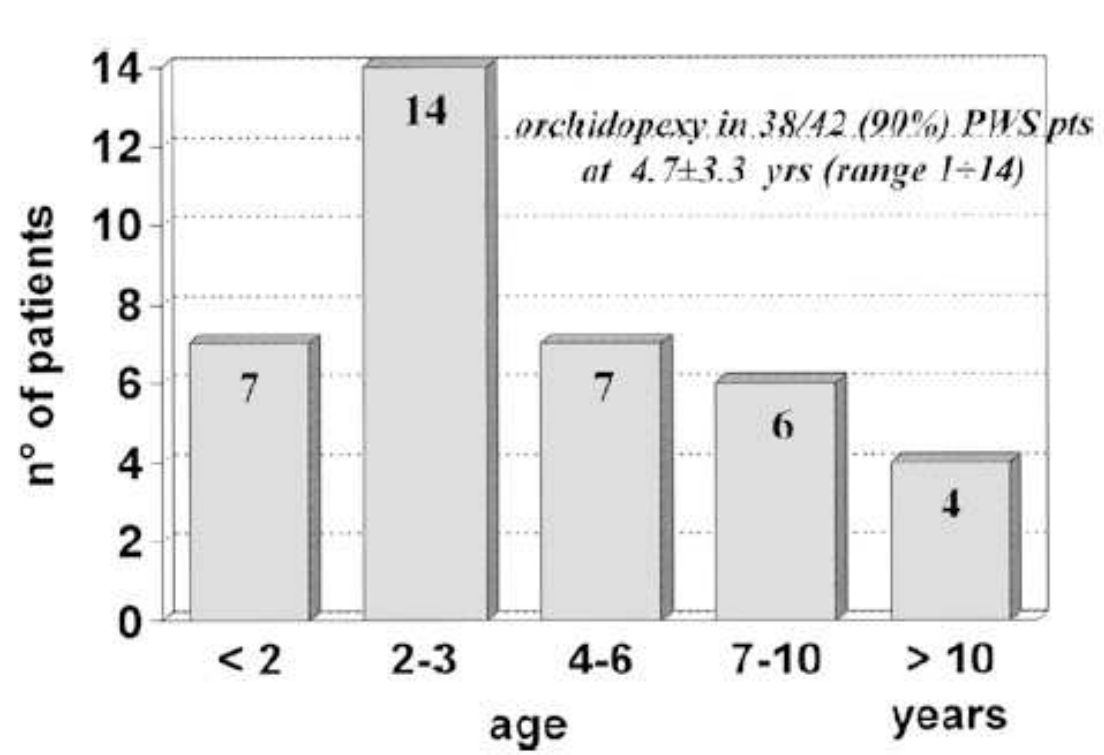


Fig. 1 Age at orchidopexy in *PWS* patients

Induzione della pubertà

FEMMINA

Induzione dello sviluppo puberale

Estrogeni per os o per via transdermica

- Etinilestradiolo: ¼ di cp → 1 cp /die per 6 mesi continuativamente
- 17β-estradiolo 25 µg: ¼ → ½ cerotto → 1 cerotto da cambiare ogni 3 giorni e ½ per 6 mesi

Terapia di mantenimento

Estrogeni per os o per via transdermica

- Etinilestradiolo: 1 cp → 2 cp /die per 21 giorni
- 17β-estradiolo: 1 cerotto da 25 µg o 50 µg da cambiare ogni 3giorni e ½ per 21 giorni

Progestinici per os

- Medrossiprogesterone acetato: ½ → 1 cp /die per 12 giorni al mese, dal 10° al 21° giorno di terapia estrogenica

Induzione della pubertà

MASCHIO

- **HCG:** iniziare con un dosaggio di 500 UI x 2/sett. per via i.m.. Dopo 6-12 mesi passare a 1000 UI x 2/sett. i.m., da aumentare eventualmente dopo 6-12 mesi fino ad un massimo di 1500 UI x 2/sett.
- **Testosterone enantato:** iniziare con 25 mg/mese i.m. per 6 mesi e successivamente passare a 25 mg ogni 15 giorni per un anno. In seguito aumentare la dose a 50 mg x 2/mese fino ad un massimo di 100 mg/mese.
  Nota bene: da prescrivere se:
  - danno gonadico interessante anche la parte leydigiana del testicolo (valori di LH elevati)
  - mancata risalita del testosterone durante terapia con HCG
  - terapia con HCG non accettata dal paziente per l'elevata frequenza di iniezioni

Alternative al testosterone enantato:

- **cerotti transdermici** (in età adulta e dopo i primi 3-4 anni di terapia una volta ottenuta la maturazione sessuale completa)
- **testosterone gel** (formulazioni multi dose). Iniziare con una dose minima di 10 mg/die fino ad un dosaggio massimo di 60 mg

Insufficienza surrenalica

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI MODENA E REGGIO EMILIA

Sindrome di Prader Willi
Problematiche assistenziali

Evidenza clinica di morti improvvise nei bambini più piccoli in corso di infezioni acute → crisi iposurrenaliche di origine centrale.

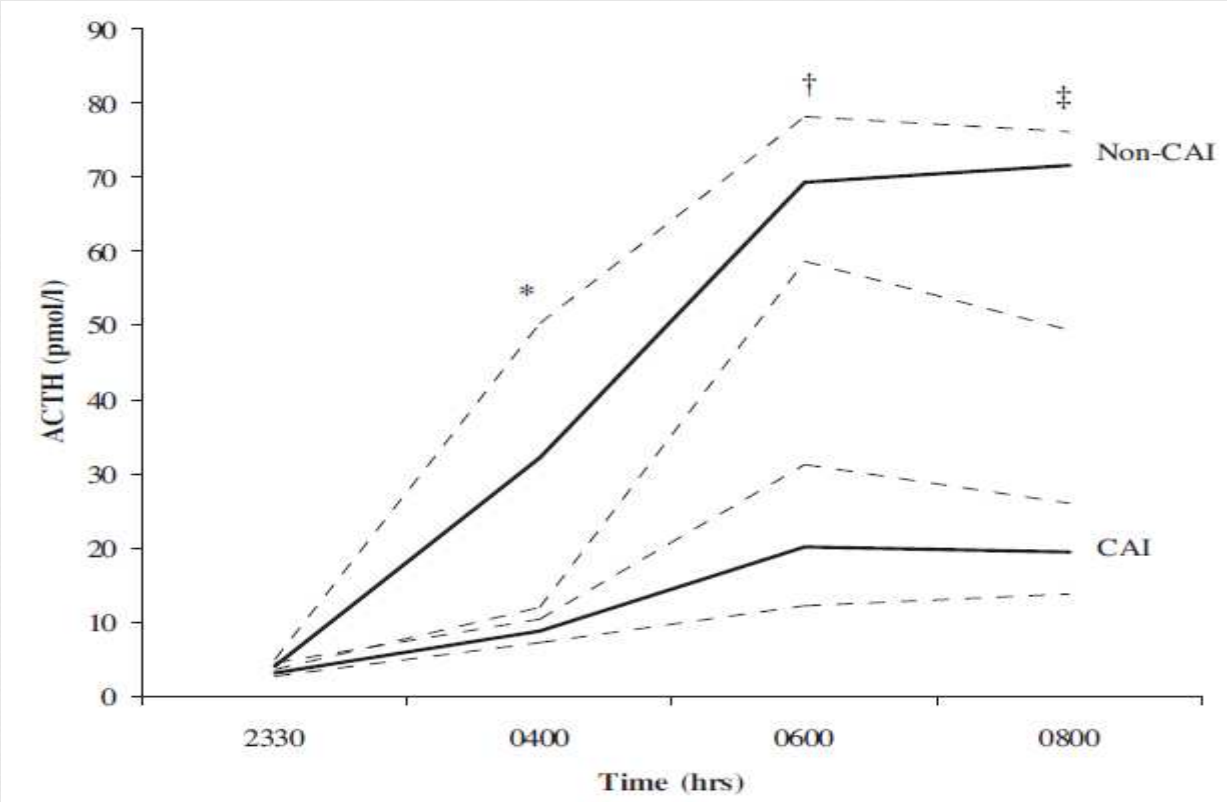
↓

Valutazione funzione surrenalica (cortisolo e ACTH + test ACTH a piccole dosi – 1 mg ev)

↓

Possibile terapia specifica con idrocortisone (anche a scopo preventivo).

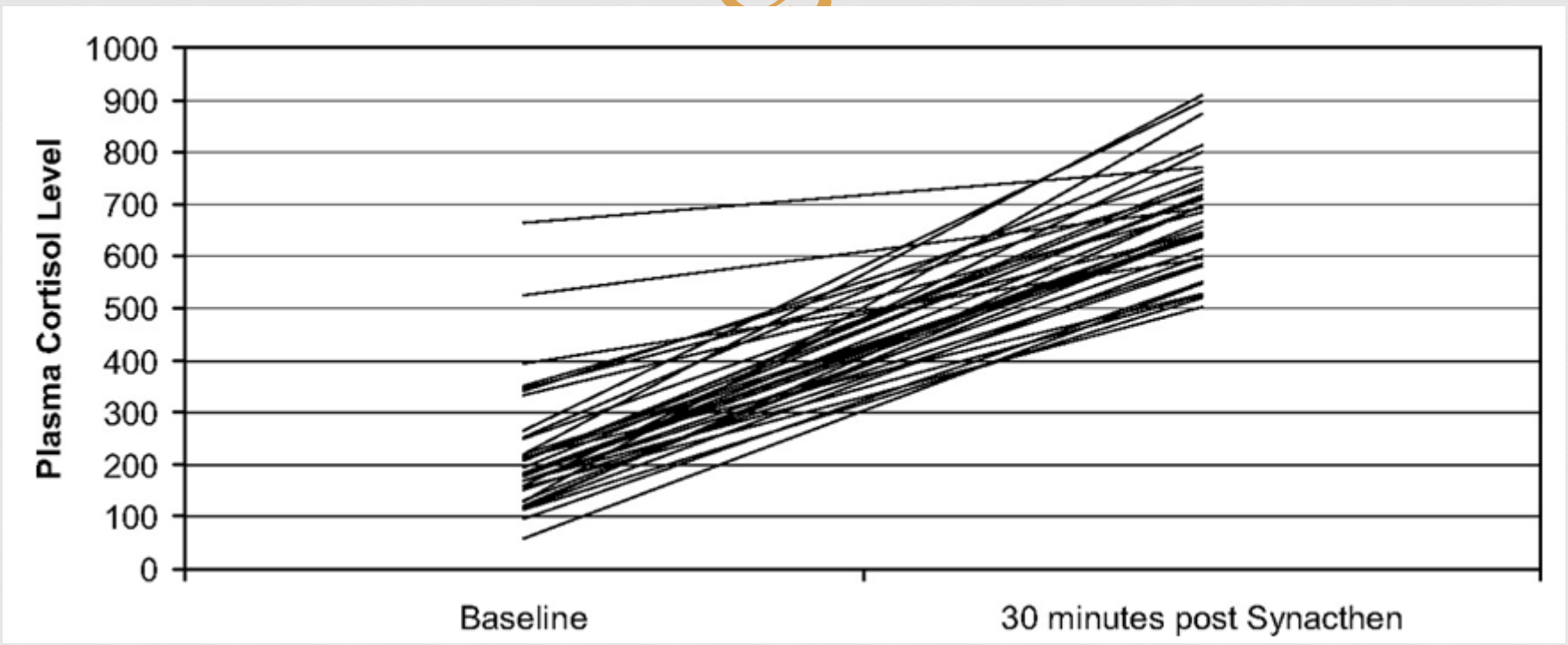
Livelli di ACTH dopo metirapone test



J Clin Endocrinol Metab, May 2008, 93(5):1649–1654

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI MODENA E REGGIO EMILIA

Livelli di cortisolo dopo ACTH test (1mcg)

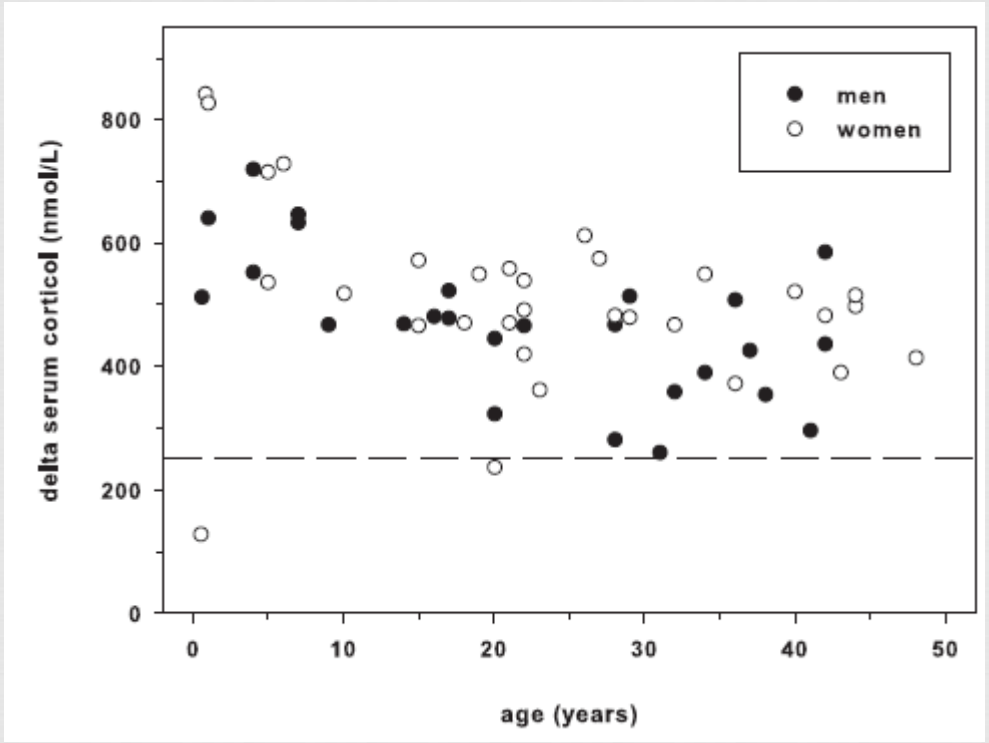


Ohn Nyunt, Andrew M. Cotterill, Sinead M. Archbold

J Clin Endocrinol Metab, December 2010, 95(12):E464–E467

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI MODENA E REGGIO EMILIA

Livelli di cortisolo dopo ACTH test (250mcg/m2)



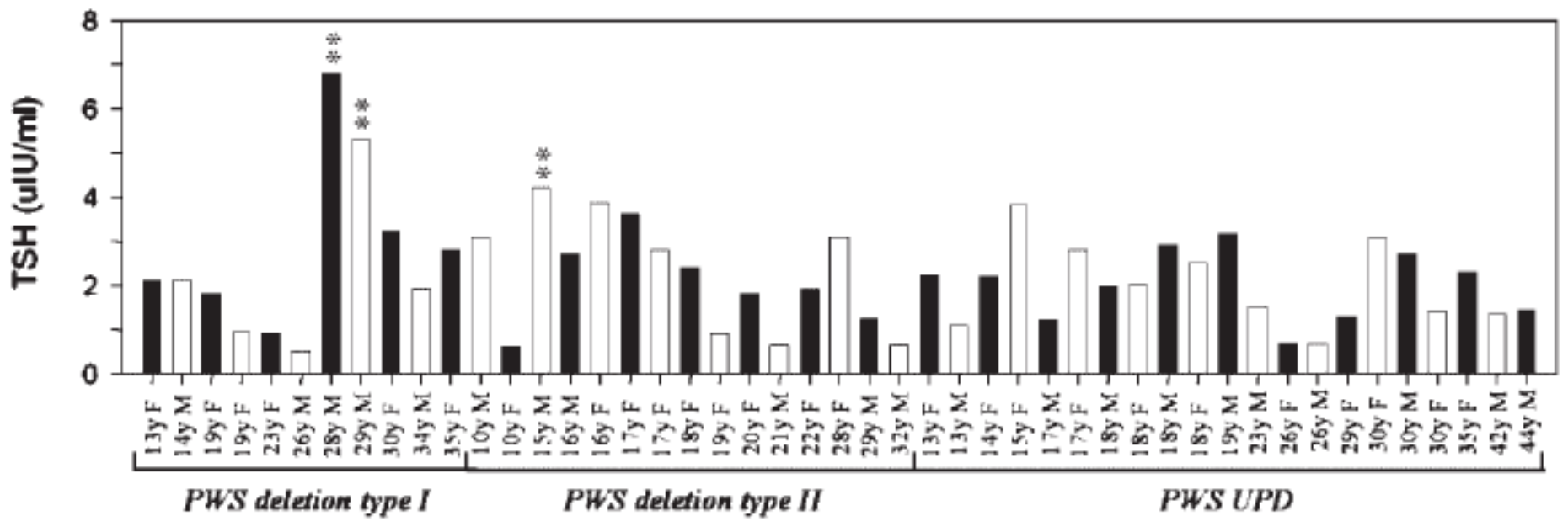
Stense Farholt, Rasmus Sode-Carlsen, Jens Sandahl Christiansen,

J Clin Endocrinol Metab, January 2011, 96(1):E173–E180

Alterazioni della tiroide

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI MODENA E REGGIO EMILIA

Alterazioni della tiroide



Merlin G. Butler,

American Journal of Medical Genetics Part A 143A:488–492 (2007)

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI MODENA E REGGIO EMILIA

Alterazioni della tiroide

Thyroid axis dysfunction in patients with Prader-Willi syndrome during the first 2 years of life

Elisa Vaiani*, Viviana Herzovich*, Eduardo Chaler*, Lilien Chertkoff†, Marco A. Rivarola*, Maria Torrado† and Alicia Belgorosky*

Conclusion The results of this study suggest that transient or definitive thyrotropin-releasing hormone (TRH)-TSH thyroid axis dysfunction may frequently be present in infant PWS patients. Paediatricians should be aware of this dysfunction in this critical period of thyroid hormone action on neurological development.

Clinical Endocrinology (2010) **73**, 546–550

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI MODENA E REGGIO EMILIA

Sindrome di Prader Willi
Protocollo assistenziale

INDAGINI ENDOCRINOLOGICHE

- Asse somatotropinico
- Funzionalità gonadica
- Funzionalità surrenale
- Funzionalità tiroidea

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MODENA E REGGIO EMILIA	Primi 2 anni	II e III infanzia	Pre- e adolescenza
• Valutazione clinico-auxologica	2-3 mesi	6 mesi	6-12 mesi
• Funzionalità renale + assetto lipidico	1 sola volta	Annuale	Annuale
• Indagini genetiche	Alla diagnosi	Alla diagnosi	Alla diagnosi
• Età ossea *(rx mano sinistra)*	1 sola volta	1-2 anni	No
• Ecografia renale	1 sola volta	1 sola volta*	1 sola volta*
• Ecografia epatica + assetto epatico	1 sola volta	Annuale*	Annuale*
• Polisonnografia + valut. pneumologica	Si	Annuale*	Annuale*
• Rx colonna vertebrale	Si	Ogni anno *(se in terapia GH)*	Variabile* *(ogni anno se in terapia GH)*
• RMN encefalo	1 sola volta	1 sola volta**	No
• Funzionalità tiroidea	1 sola volta	1 sola volta	Variabile*
• OGTT *(glicemia e insulinemia)*	No	1-2 volte*	Variabile* (1-2 anni)
• Test GnRH + E2/T	No	No	1-2 volte
• Test di stimolo per GH + IGF1	Se possibile	1 sola volta	No
• Valutazione cardiovascolare	1 sola volta	Variabile*	Annuale*
• Valutazione oculistica	6-8 mesi	Annuale*	Annuale*
• Valutazione ortopedica	1 sola volta	Annuale*	Variabile*
• Valutazione neuropsichica/logopedica	3-6 mesi	6-12 mesi	Variabile*

* = variabile sulla base dell'andamento clinico e dei risultati delle indagini già eseguite

** = da ripetere nei casi in cui vi fossero anomalie che necessitano di controlli longitudinali

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI MODENA E REGGIO EMILIA

Conclusioni

Le esperienze degli ultimi anni sembrano dimostrare che la particolare attenzione posta alle problematiche endocrinologiche nell'ambito di un programma di intervento multidisciplinare integrato, iniziato fin dai primi anni di vita, può migliorare la qualità di vita per il paziente e la sua famiglia, sia dal punto di vista strettamente clinico sia dal punto di vista psicologico-comportamentale.