

Sindrom Prader Willi – pregled kliničkih i endokrinoloških osobitosti i mogućnosti liječenja

Gordana Stipančić, Marija Požgaj Šepec, Lavinia La Grasta Sabolić*

Prader Willi sindrom (PWS) rijedak je i složen genetički poremećaj koji remeti funkciju više organskih sustava, a posljedica je izostanka izražaja očevih gena u regiji 15q11.2-q13. Klinički je obilježen sniženim tonusom mišića već od novorođenačke dobi, što remeti hranjenje i napredovanje. Ubrzo se razvija hiperfagija koja dovodi do morbidne debljine. Unatoč debljini djeca su smanjenog rasta, a izostaje i spolni razvoj. Zaostaju u motoričkom i govornom razvoju, uz blago do umjereno kognitivno oštećenje i promjene ponašanja. Bolest je obilježena brojnim komplikacijama, prvenstveno povezanih s debljinom. U Europi incidencija PWS-a procjenjuje se na oko 1:30 000 živorođene djece, a prevalencija u općoj populaciji iznosi 1:50000. Za tijek bolesti od presudne je važnosti što ranije genetičkom analizom potvrditi dijagnozu i započeti liječenje uz multidisciplinski pristup. Potrebno je osigurati kontrolu unosa hrane i time spriječiti razvoj debljine, te rehabilitacijskim mjerama poboljšati djetetov psihomotorički razvoj. Posljednjih godina u liječenje je uključen i hormon rasta (HR), jer je u većine djece dokazan njegov deficit. HR ubrzava rast, poboljšava konačnu visinu i pozitivno utječe na kompoziciju tijela učinkom na količinu masnog i mišićnog tkiva. Provodi se i nadoknada spolnih hormona te tiroksina u slučaju hipogonadizma, odnosno hipotireoze. Važno je da liječnici budu upoznati s potrebom rane dijagnoze ove rijetke bolesti i terapijskim mogućnostima koje su dostupne kako bi se poboljšala kakvoća života i produžio životni vijek oboljelih.

Ključne riječi: Prader Willi sindrom; debljina; hormon rasta

UVOD

Prader Willi sindrom (PWS [MIM #176279]) rijedak je i složeni genetički poremećaj te jedan od najčešćih uzroka teške debljine u ranoj dječjoj dobi (1). Klinička svojstva sindroma prvi put je 1887. godine dokumentirao J. Langdon Down u jedne adolescentice, ali sindrom ostaje nepoznat do 1956. godine kad A. Prader, A. Lambhart i H. Willi objavljuju prikaz devetero osoba istih kliničkih osobina (1, 2). Klinički znakovi započinju rano, već u novorođenačkoj dobi, hipotonijom i poteškoćama hranjenja da bi se ubrzo, u prvim godinama života, razvio neumjereni unos hrane. Bez kontrole prehrane razvija se teška debljina s nizom komplikacija. Većina bolesnika ima kognitivnu disfunkciju i razvojno zaostajanje. Fenotipu velikim dijelom pridonosi poremećaj u hipotalamusu. Djeca zaostaju rastom zbog nedostatka hormona rasta, hipogonadna su i većinom infertilna, a mogu razviti i hipotireozu te insuficijenciju nadbubrežne žlijezde. Dizmorfična obilježja u kliničkoj slici prisutna su u većine bolesnika (3).

Incidencija bolesti u Europi iznosi 1:30 000 živorođene djece, a širom svijeta danas je 350 000 – 400 000 oboljelih (1, 4, 5). Bolest je potvrđena u svim etničkim skupinama i rasama a učestalija je u bjelačkoj rasi (6). Stopa smrtnosti oboljelih od PWS-a u dobi od 6-56 godina iznosi 3% na godinu za razliku od 0,14% u općoj populaciji (4). Najveća smrtnost je u djece do 5. godine života, a vodeći uzroci su upale dišnog sustava i aspiracijski sindrom. U adolescentnoj i odrasloj dobi visoka smrtnost posljedica je uglavnom komplikacija uzrokovanih debljinom (7, 8). Iznenadnom smrtnom ishodu pridonose i poremećaji disanja u spavanju, centralnog ili opstruk-

* Klinika za pedijatriju, KBC „Sestre milosrdnice“, Vinogradska cesta 29, 10 000 Zagreb, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Gordana Stipančić, dr. med., Klinika za pedijatriju, KBC „Sestre milosrdnice“, Vinogradska cesta 29, 10 000 Zagreb, Hrvatska, E-mail: gordana.stipancic@zg.t-com.hr

Primljeno/Received: 13. 11. 2016., Prihvaćeno/Accepted: 14. 12. 2016.

tivnog tipa. Gotovo 80% djece s PWS-om ima opstruktivne poremećaje disanja u spavanju, od toga gotovo 25% teškog stupnja. Tonziloadenoidektomija u većine umanjuje tegobe (9).

U ovom pregledu iznosimo kliničke, s naglaskom na endokrinološke osobitosti ove relativno rijetke bolesti i trenutčno dostupne terapijske mjere.

ETIOLOGIJA I PRIRODAN TIJEK BOLESTI

Genetika

PWS je posljedica izostanka izražaja očevih gena na kromosomu 15q11.2-q13 (10). Brojni geni u toj regiji predmet su genomskog biljevanja i u normalnim okolnostima aktivni su samo oni na očevom kromosomu 15, dok su oni majčinog podrijetla inaktivirani epigenetskim čimbenicima, prvenstveno metilacijom DNA-a. Prvi genetički test izbora je DNA metilacijska analiza kritične regije za Prader Willijev sindrom, koja potvrđuje dijagnozu u 99% bolesnika. Daljnje testiranje odredit će jednu od triju molekularno-genetičkih podvrsta. U 65-75% bolesnika florescentna in situ hibridizacija (FISH) potvrdit će deleciju očevog kromosoma u regiji 15q11.2-q13. Određivanje kariotipa isključit će kromosomska premještanja, translokaciju ili inverziju. Preostalih 20-30% bolesnika imat će uniparentnu disomiju kromosoma 15 majčinog podrijetla, što se dokazuje analizom polimorfizma DNA-a u bolesnika i oba roditelja. Kako je uniparentna disomija češća u starijih majki, može se očekivati porast incidencije bolesti. Mutacije gena odgovornih za genomsko biljevanje na očevom kromosomu, odgovoran je za bolest u 1 - 3% bolesnika i većinom je sporadičan. Rizik ponavljanja bolesti u obitelji ovisi o genetičkom mehanizmu nastanka PWS-a, a na osnovi kojeg se donose i smjernice o prenatalnom testiranju (11, 12, 13).

Iako nam je poznat genetički poremećaj koji uzrokuje fenotip PWS-a, i dalje ne znamo funkciju pojedinih gena i kojim mehanizmom dolazi do obilježja sindroma. Posebno značenje pridaje se genu *SNORD116* i smatra ga se odgovornim za mnoge značajke bolesti (13, 14).

Patofiziologija debljine u PWS-u

U osoba s PWS-om debljina prethodi hiperfagiji. Hipotonijom uzrokovana slaba fizička aktivnost te smanjena količina mišićnog tkiva uzrok su niže ukupne i bazalne potrošnje energije, što pridonosi porastu tjelesne mase (TM) (15). Poremećaj u kompoziciji tijela očituje se rano. Već u dojenačkoj dobi, bez obzira na indeks tjelesne mase (ITM), djeca s PWS-om, osim smanjene količine mišićnog, imaju i povećanu količinu masnog tkiva (16). U oba spola debljina je prvenstveno centralna (trbuh, gluteusi i bedra), ali s manjim

udjelom visceralne masnoće u odnosu na stupanj debljine (14, 17).

U osoba s PWS-om dominira nedostatak osjećaja sitosti, zbog čega ne mogu prestati jesti, pa ponovo unose hranu ubrzo nakon prethodnog obroka. Razina grelina trajno je povišena, i to već prije razvoja hiperfagije. U zdravih osoba razina grelina, hormona koji se izlučuje većinom u želucu, povišen je u gladi, dok nakon obroka opada. Nažalost, snižavanje razine grelina somatostatinom ili oktreotidom u osoba s PWS-om nema učinak na hiperfagiju (12, 13). Zasad nije utvrđen hormonski ili neki drugi poremećaj odgovoran za razvoj hiperfagije.

U djece s PWS-om prijelaz iz nenapredovanja u hiperfagiju postupan je i odvija se u nekoliko definiranih faza, u kojima povećanje TM-a započinje i prije neumjerenog unosa hrane, obično između 2,1 i 4,5 godine. Hiperfagija i daljnji porast TM-a razvijaju se između 4,5-8 godina i nastavljaju se, uz gubitak osjećaja sitosti, uzrokujući teški stupanj debljine. Oko 30. godine života u nekih bolesnika kontrola unosa hrane se popravlja (Tablica 1) (18). Takav slijed događaja prisutan je u gotovo sve djece s PWS-om, samo što u nekih hiperfagija započinje kasnije.

TABLICA 1. Nutritivna razdoblja u sindromu Prader-Willi (prema ref. 18.)

Razdoblja	Medijan godina	Kliničke osobitosti
0	Prenatalno do rođenja	Smanjena fetalna pokretljivost Niža rodna masa od braće
1a	0-9 mjeseci	Hipotonija s poteškoćama hranjenja uz smanjeni apetit
1b	9-25 mjeseci	Poboljšanje apetita, lakše hranjenje, adekvatan rast
2a	2.1-4.5 godina	Porast tjelesne mase bez povećanja kalorijskog unosa
2b	4.5-8 godina	Hiperfagija uz održan osjećaj sitosti
3	8 godina do punoljetnosti	Hiperfagija, rijetko prisutan osjećaj sitosti
4	Odrasli	Bolja kontrola hiperfagije

KLINIČKA OBILJEŽJA I ENDOKRINOLOŠKI POREMEĆAJI

Neonatalno i dojenačko razdoblje

Već intrauterino hipotonija dovodi do smanjene pokretljivosti ploda, mijenja njegov prirodan položaj te povećava učestalost intervencija pri porođaju. Rodna dužina i masa novorođenčadi s PWS-om za 15-20% su manje u odnosu na braću i sestre (13, 14). U novorođenačkoj i dojenačkoj dobi hipotonija remeti hranjenje i napredovanje. Refleks sisanja i gutanja je oslabljen, plač tih. Hipotonija se postupno popravlja, ali i u odraslih su bolesnika volumen i tonus mišića smanjeni (13).

Razdoblje djetinjstva

Većina djece s PWS-om samostalno sjede tek sa 12 mjeseci, prohodaju sa 24 mjeseca, sa 36 mjeseci usvajaju desetak riječi. Intelktualno zaostajanje postaje očito do školske dobi (14). Dok je u neke djece kvocijent inteligencije (IQ) održan, u većine je stupanj oštećenja značajan s prosječnim IQ-om od 61, u rasponu od 40-103 (19). Manji dio bolesnika ima ozbiljan poremećaj u razvoju govora, dok većina ima dobro izražene verbalne mogućnost uz problem artikulacije. U ovom razdoblju nekontrolirana prehrana dovodi do debljine a rast zaostaje.

Razdoblje adolescencije

Bez kontrole prehrane bolesnikov TM tijekom adolescencije može iznositi 150 kg. Osim komplikacija potaknutih debljinom, događaju se i incidenti gušenja hranom, uočavaju se različiti poremećaji ponašanja, a posebno izljev bijesa pri zabrani obroka, dok 10% bolesnika ima ozbiljnije psihijatrijske probleme (1).

Česta su dizmorfna kraniofacijalna obilježja s dolichocefalijom, uskim bifrontalnim promjerom, uskim očnim rasporcima, tankom gornjom usnom i spuštenim usnim kutovima. Slina im je oskudna i gusta, a zubna caklina hipoplastična (6). Imaju akromikriju, a kosa i oči često su svjetliji nego u drugih članova obitelji. Strabizam ima 60-70% a skoliozu 40-80% bolesnika (13).

Prije dostupnosti genetičke analize sastavljeni su klinički dijagnostički kriteriji koji se služe numeričkom ljestvicom (Tablica 2) (13, 20). Klasifikacija sadrži 6 velikih i 11 malih kriterija, od koji svaki vrijedi 1 odnosno 1/2 boda. Za kliničku

dijagnozu potrebno je 5 bodova, od kojih 4 iz skupine velikih kriterija do dobi od tri godine. U starijih od tri godine potrebno je 8 bodova, od kojih 5 iz skupine velikih kriterija (20).

Obilježja koja trebaju potaknuti na genetičku analizu mijenjaju se s djetetovom dobi. Do druge godine života to su hipotonija i otežano hranjenje. Od 2.-6. godine anamnestički podatci o hipotoniji i otežanom hranjenju uz zaostajanje u psihomotoričkom razvoju. Od 6. do 12. godine uz prethodno navedene znakove očita postaje i debljina centralnog tipa. Od 13. godine do odrasle dobi debljina i hiperfagija sve su očitiji uz znakove hipogonadizma i smetnje ponašanja (13).

Smanjen rast i nedostatak hormona rasta

Niski se rast često uočava već tijekom ranog djetinjstva, a gotovo u sve oboljele djece prisutan je u drugom desetljeću života. Bez terapije rekombinantnim humanim hormonom rasta (rhHR) konačna visina muškaraca je prosječno 155 cm a žena 148 cm (21). Smanjeni rast unatoč debljini, kompozicija tijela s dominacijom masnog tkiva, niska razina inzulina sličnog faktora rasta I (IGF I) i slab odgovor HR-a u farmakološkim testovima stimulacije, jasno upućuju na deficit HR-a (22). Smanjenom rastu pridonose i izostanak pubertetskog zamaha rasta zbog hipogonadizma te hipotireoza.

Hipogonadizam

Osobe s PWS-om gotovo su redovito hipogonadalne s hipoplazijom vanjskog spolovila, izostalom, zakašnjelom ili nepotpuno razvijenim pubertetom i infertilnošću.

Kriptorhizam ima 80-90 % dječaka a kirurško liječenje provodi se u 1. ili 2. godini života (13, 23). Terapija humanim korionskim gonadotropinom (hCG) u ovih bolesnika često je uspješna te može biti prvi izbor u liječenju kriptorhizma (14). Hipogonadizam je posljedica hipotalamičke disfunkcije, ali i primarnog oštećenja gonada (24). Preuranjeni pubertet ima 4% djece, ali ga nije potrebno kočiti, jer će napredovanje puberteta spontano izostati (23). Premature adrenahe ima 15-20 % bolesnika (12, 25).

Do danas nije zabilježeno očinstvo u PWS-u, ali majčinstvo je dokumentirano u četiri slučaja, dvoje djece rođeno je s Angelmanovim sindromom a dvoje je zdravo (12).

Hipotireoza

Centralnu hipotireozu s niskom razinom slobodnog tiroksina (fT4) i normalnom ili sniženom razinom tireotropnog hormona (TSH) ima oko 25% djece s PWS-om (26).

TABLICA 2. Dijagnostički kriteriji za PWS (prema ref. 13. i 20.)

	Veliki kriteriji (1 bod)	Mali kriteriji (1/2 boda)
1	Neonatalna/dojenačka hipotonija i slabo sisanje	Smanjena fetalna pokretljivost i dojenačka letargija
2	Poteškoće hranjenja i nenapredovanje	Tipični problemi u ponašanju
3	Prirast na težini u dobi 1-6 godina; pretilost; hiperfagija	Apneja u snu
4	Dizmorfne crte lica	Niski rast u drugom desetljeću
5	Hipoplastično spolovilo, izostali ili nepotpuni pubertet	Svijetlija kosa, oči i put u odnosu na obitelj
6	Zaostajanje u psihomotoričkom razvoju	Male šake i stopala
7		Uske šake, ravna granica ulne
8		Strabizam, miopija
9		Gusta, viskozna slina
10		Poremećaji artikulacije govora
11		Čupkanje kože

Insuficijencija nadbubrežne žlijezde

Hipotalamička disfunkcija može uzrokovati centralnu insuficijenciju nadbubrežne žlijezde (INŽ) te iznenadnu smrt tijekom akutnih bolesti. Učestalost INŽ-a je 14-60% ovisno o primijenjenom testu stimulacije. Nema jasnih preporuka kada i kako procijeniti funkciju NŽ-a kao ni kad započeti liječenje. Većina autora educira obitelji o primjeni stresne doze hidrokortizona u stanjima akutne bolesti te potrebi zaštite tijekom operacijskog liječenja ako INŽ nije isključen (12, 27). Procjena funkcije NŽ-a uključuje određivanje kortizola i ACTH u 8 h. Razina kortizola >500 nmol/l potvrđuje uredne sinteze i izlučivanja kortizola. Uz nižu razinu potrebno je učiniti ACTH test prije uvođenja terapije rhHR i operacijskih zahvata (6).

Metabolički poremećaji

Šećernu bolest tipa 2 ima 25% odraslih bolesnika s PWS-om (ŠB2). U dječjoj dobi samo 4% bolesnika ima poremećenu toleranciju glukoze, dok razvoj ŠB2 nije zabilježen u mlađih od 20 godina (26). Ako se razvije dislipidemija sukladna je onoj uz deficit HR-a te uključuje povišenu razinu ukupnog i LDL kolesterola te triglicerida, dok je razina HDL kolesterola snižena.

Poremećaji ponašanja

Prisutni su u 70-90% osoba s PWS-om i uključuju izljeve bijesa, tvrdoglavost, kompulzivno opsesivno ponašanje, a česti su i poremećaji iz autističnog spektra. Djeca se samozljeđuju, čupkaju kožu i grizu nokte. Navedene smetnje progrediraju s dobi i stupnjem debljine, da bi u odraslih bolesnika jenjale (13).

Poremećaji spavanja i disanja u spavanju

Poremećaj u hipotalamusu uzrok je centralnih apneja i promjena u arhitekturi spavanja. Obstruktivne apneje tijekom spavanja posljedica su debljine, hipertrofije tonzilarnog tkiva te neuromuskularne slabosti. Neke su osobe i tijekom dana pospane ili imaju narkolepsiju i/ili katapleksiju (14). Cjelonoćno polisomnografsko snimanje potrebno je učiniti prije uvođenja terapije rhHR-om, jer dobivamo uvid u arhitekturu spavanja te broj, težinu i vrstu apnoičnih odnosno hipopnoičnih epizoda, apneja/hipopneja indeks (AHI). Dopušteni broj epizoda u jednom satu iznosi <5 (3, 6).

Disfunkcija hipotalamusa uzrok je nestabilnih temperatura, visokog praga za bol i nemogućnost povraćanja. Time je otežana dijagnoza akutnih bolesti. Poseban oprez potreban je kod prejedanja koje može uzrokovati gušenje, ali i dilataciju želuca s nekrozom i perforacijom (6).

Regija 15q11.2.q13 sadrži i gene odgovorne za formiranje podjedinica GABA receptora. Njihov nedostatak remeti razinu neurotransmitera i mijenja reakciju na pojedine lijekove i anestezije. Promijenjenoj reakciji pridonosi i u tijelu povećani sadržaj masnog tkiva (28).

TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI

Zbrinjavanje bolesnika s PWS-om zahtijeva multidisciplinski tim koji uključuje primarnog pedijatra, genetičara, endokrinologa, nutricionista, fizijatra, logopeda, psihologa, psihijatra te prema potrebi druge subspecialiste radi sprječavanja razvoja teške debljine i liječenja pridruženih morbiditeta (6). Terapija se temelji na kontroliranom unosu uravnotežene prehrane te supstituciji rhHR-a uz nadoknadu hormona štitnjače, spolnih hormona i glukokortikoida u slučaju da se razvije nedostatak. Drugim mjerama potrebno je poticati psihomotorički razvoj bolesnika te rješavati pridružene morbiditete (Tablica 3).

TABLICA 3. Kliničko-laboratorijska procjena djece s PWS prije i nakon uvođenja terapije rhHR-a

Sustavi	Obrada	Vremensko praćenje
Potvrda dijagnoze genetskim testiranjem		
Antropometrija	TV SDS; TM, ITM SDS	3 mj
	Stupanj pubertetskog razvoja	6 mj
	Rtg L šake –određivanje koštane dobi	1 god
Dišni sustav	ORL pregled	1 god
	Polisomnografija	3-6 mj
Endokrinološki i metabolički	IGF 1; IGF BP3	6 mj
	fT4, TSH	6 mj
	ACTH, kortizol u 8 h ujutro	6 mj
	Niskodozažni ACTH test	Prije uvođenja th; kasnije po potrebi
	LH, FSH, E2/testosteron	U razdoblju puberteta svakih 6 mj
	GUK, inzulin natašte	6 mj
	HbA1c	6 mj
	OGTT za starije od 12 godina	6 – 12 mj
	lipidogram	6 mj
	ALT; AST	6 mj
Koštani	Ortopedski pregled	1 god
	RTG kralježnice	Prema potrebi
Psihomotorički razvoj	Neurološki pregled	1 god
	Fizijatrijski pregled	1 god
	Psihološko testiranje	1 god

Prehrambene i rehabilitacijske mjere

U novorođenačkom i dojenačkom razdoblju hipotonija remeti sisanje i gutanje, zbog čega je potrebna upotreba posebnih dudica ili sonde. Kroz nekoliko mjeseci hipotonija se popravlja te je unos krute hrane uredan.

Od trenutka potvrde dijagnoze, ne čekajući razvoj tipične kliničke slike, nužno je započeti s ograničenjima u prehrani. Važna je količina, ali i odabir namirnica koje trebaju biti manje energijske vrijednosti, dok one poput slatkisa, sokova, pekarskih proizvoda ne smiju ni postati prehrambena navika oboljele djece.

Od dojenačkog razdoblja do odrasle dobi TM i ITM treba održavati između 25. i 75. centile, služeći se krivuljama rasta za djecu s PWS-om (29, 30). Kad započne prirast TM-a, unatoč uobičajenoj prehrani (faza 2a), potrebno je smanjiti udio ugljikohidrata od uobičajnih 55-65% na 45%. Proteine je bitno unositi u većoj količini, 25% umjesto 10-15%, dok udio masti treba biti oko 30% ukupnog dnevnog energijskog unosa. Time ćemo spriječiti pojačanu pretvorbu ugljikohidrata u masno tkivo, što je karakteristično za fazu 2a u djece s PWS-om (18, 31).

Ako želimo održati uredno stanje uhranjenosti, raspored i količina obroka moraju biti planirani te je potrebno osigurati 8 do 11 kcal na centimetar visine. Zdrava djeca tijekom rasta i razvoja trebaju 11 - 14 kcal na cm TV-a. Ako se TM želi smanjiti, ukupan dnevni unos ne treba prelaziti 7 kcal/cm/dan. U odraslih dopušteni dnevni unos ne prelazi 1200 kcal. Kalorijski unos može biti veći u osoba koje su na terapiji rhHR-om i ako redovito vježbaju 30-60 minuta na dan, u odraslih do 1800 kcal na dan (6).

Iako provođenje preporuka o prehrani ne može promijeniti slijed nutritivnih faza i razvoj hiperfagije, osigurava održavanje primjerenog stanja uhranjenosti do faze 2b kad započinje značajna hiperfagija. U protivnom djeca će već dotad razviti teški stupanj debljine, koja će se potom pogoršavati, što je vidljivo u djece s kasnom potvrdom dijagnoze (18).

U nutritivnom razdoblju 2b odnosno 3, kontrola prehrane zahtijeva zaključavanje hrane i druge fizičke prepreke.

Hiperfagija je glavno obilježje PWS-a i traje cijeli život. Zasad nema farmakološke terapije ili kirurškog zahvata s trajnijim pozitivnim učinkom na hiperfagiju. Barijatrijski kirurški zahvat radi smanjenja želuca, a time apetita i debljine, rizičniji su za komplikacije koje uključuju nekrozu i rupturu želuca te samoozljeđivanje na mjestu operacijske rane (6).

Svakodnevna fizička aktivnost primjerena dobi i stupnju debljine povećava mišićnu masu i snagu, potrošnju energije te time pridonosi kontroli debljine.

Od ranog dojenačkog razdoblja nužni su procjena i praćenje psihomotoričkog razvoja. Rana intervencija rehabilitacij-

skim mjerama, prvenstveno fizikalna i radna terapija, imaju za cilj poticanje mišićnog tonusa i snage te pomoći u postizanju primjerenog razvojnog obrasca. U bolesnika s poremećajem u razvoju govora potrebna je logopedska rehabilitacija.

Primjena hormona rasta

Pozitivan učinak terapije rhHR-om u bolesnika s PWS-om očituje se ubrzanjem rasta, boljom završnom visinom, povećanom količinom i tonusom mišićnog tkiva, većom mišićnom snagom i tjelesnom aktivnošću te smanjenim udjelom masnog tkiva (32, 33, 34).

Ubrzo nakon uvođenja terapije rhHR-om u osoba s PWS-om objavljeni su izvještaji o povećanom broju iznenadnih smrti u liječenih osoba, ali u idućim studijama povezanost s rhHR-om nije potvrđena (35, 36). Smatra se da smrtnom ishodu u liječenih osoba može pridonijeti hipertrofija tonzilarnog i okolnog mekog tkiva, uzrokujući opstruktivne poremećaje disanja u spavanju. Stoga je potrebno prije uvođenja terapije rhHR-om provesti cjelonočno polisomnografsko snimanje radi procjene poremećaja disanja u spavanju te ponoviti snimanja u prvoj godini liječenja, a potom prema kliničkim indikacijama. Obvezan je i otorinolaringološki pregled te prema potrebi tonziloadektomija (22).

Zbog mogućih neželjenih učinaka koji HR može imati na razvoj poremećaja disanja u spavanju te malignu bolest, tijekom terapije rhHR-om nadzire se i razina IGF-a I koji nastaje pod utjecajem rhHR-a. Bolesnici s PWS-om imaju povećanu osjetljivost na rhHR, zbog čega značajno raste razina IGF-a I, ali omjer IGF-a I i veznog proteina za IGF I 3 (IGF BP3) ostaje isti. Stoga se drži da razina bioraspoloživog IGF-a I nije iznad one u izoliranom deficitu HR-a (14). Razina IGF-a I kontrolira se svakih šest mjeseci i ne bi smjela biti iznad 2 SDS-a kako bi se izbjegli neželjeni učinci terapije (22).

Budući da rhHR potiče inzulinsku rezistenciju, nadziru se glukoza i inzulin natašte te HbA1C na početku i tijekom terapije, a test oralnog opterećenja glukozom preporuča se učiniti u pretile djece starije od 12 godina i uz pozitivnu obiteljsku anamnezu na dijabetes (22).

Skoliozu koja se ne pogoršava uz terapiju rhHR-om ima 40-80 % bolesnika s PWS-om (14). Preporuka je da se prije početka terapije obavi pregled ortopeda i prema potrebi rendgenski snimi kralježnica (22).

Optimalno vrijeme uvođenja terapije rhHR-om nije definirano, ali prema mišljenju većine autora terapiju je potrebno započeti prije razvoja debljine, oko druge godine života. Početna doza iznosi 0,5 mg/m²/dan uz postupno povećanje do 1 mg/m²/dan, jer ta doza osigurava pozitivan učinak na kompoziciju tijela (22, 37).

TABLICA 4. Terapijski pristup u bolesnika s PWS-om

Uravnotežena prehrana

Dojenačko razdoblje – uredan rast, TM 25 – 75 percentila za PWS

Kada TM počne rasti, uvesti ograničenja u prehrani – oko 10 kcal/ cm TV

Sastav hrane: 45% ugljikohidrati, 25% bjelancevine, 30% masti

Tjelesna aktivnost – poticati svakodnevno 30-60 minuta**Rekombinantni humani hormon rasta (rhHR)** – početna terapija0,5 mg/m², postupno povećati do 1 mg/m² subkutano uvečer**Indukcija puberteta**

Dječaci oko 14. godine (u dogovoru s roditeljima)

testosteron enantat

Djevojčice oko 12. godine (u dogovoru s roditeljima)

17β estradiola u tabletama ili transkutano, uz dodatak mikroniziranog progesterina

Hipotireoza – supstitucija levotiroksinom 1 – 2 µg/kg na dan**Insuficijencija nadbubrežne žlijezde** – supstitucija hidrokortizonom10 mg/m²/dan razdijeljeno u 3 doze, u stresu 2-3 puta veća doza**Poticaaj psihomotoričkog razvoja** – fizikalna terapija, radna terapija,

logopedске vježbe

Uz terapije rhHR-om nužni su priprema te potom i praćenje bolesnika (Tablica 4).

Nadoknada spolnih hormona

Poticaaj ili daljnji razvoj puberteta provodi se u skladu s fiziološkim pubertetom uz postupnu progresiju sekundarnih spolnih obilježja, povećanje mišićne mase, mineralizaciju kosti i ukupan osjećaj zdravlja. U dogovoru s obitelji poticaaj puberteta može započeti oko 12. godine u djevojčica i oko 14. godine u dječaka (6).

U muške djece liječenje započinje enantatom testosterona 50 mg intramuskularno svaka četiri tjedna i doza se postupno povećava za 25-50 mg svakih šest mjeseci. Doza odrasle dobi iznosi 250 mg svaka dva tjedna, ali primijenjena doza se usklađuje s bolesnikovim raspoloženjem i ponašanjem. Poželjna je primjena najniže doze koja osigurava klinički i biokemijski eugonadizam. Preporuka je da se u mladića razmotri transkutana primjena testosterona flasterima ili gelom kako bi se izbjeglo vršno djelovanje testosterona u depo preparatima (6). Dnevna primjena ovisi o suradljivosti bolesnika, a iritacija kože može potencirati samoozljeđivanje (3).

U djevojčica poticaaj puberteta započinje primjenom 17β estradiola 0,25 mg/dan oralno ili 14 µg/dan transkutano flasterom koji se primjenjuje dva puta na tjedan. Doza se postupno povećava do doze za odraslu dob koja iznosi 2-4 mg/dan oralno ili 100-200 µg/dan transkutanim pripravkom. Kad nastupi prijelomno krvarenje ili nakon dvije godine izolirane estrogenske terapije, da bi se spriječila hiperplazija endometrija, dodaje se gestagen, mikronizirani progesteron 200 mg/dan oralno, 10-14 dana ciklusa (6). Budući da

su zabilježeni slučajevi majčinstva, u djevojaka odgovarajuće dobi treba razmotriti potrebu kontracepcije (6, 12, 13).

Nadoknada hormona štitnjače

Razvoj hipotireoze češći je u ranoj dobi te kontrola funkcije štitnjače određivanjem fT4 i TSH treba započeti od trećeg mjeseca života, unatoč urednom rezultatu neonatalnog probira, i potom ponavljati jedan put na godinu, posebno u bolesnika koji su na terapiji rhHR-om (12). U slučaju razvoja hipotireoze uvodi se nadoknada levotiroksinom (Tablica 4).

ZAKLJUČAK

Bolesnici s PWS-om ugroženi su debljinom, endokrinopatijama, psihomotoričkim zaostajanjem i poremećajima ponašanja. Unatoč poznatom genetičkom poremećaju, način kako dolazi do manifestacije bolesti još je nepoznat. Stoga su i terapijske mogućnosti ograničene. Kontrolirana prehrana od rane dobi spriječiti će razvoj teške debljine. Terapija rhHR-om postala je pravilo u zbrinjavanju oboljele djece, čime se postižu bolja konačna visina i kompozicija tijela s učinkom na tjelesnu aktivnost i metaboličke parametre. Druge endokrinopatije liječe se nadoknadom odgovarajućih hormona. Nova generacija bolesnika, zahvaljujući ranoj genetičkoj potvrdi bolesti, ima znatno više koristi od dostupne terapije.

Kratice:

PWS – Prader Willi sindrom

FISH – floresceinska in situ hibridizacija

TM – tjelesna masa

ITM – indeks tjelesne mase

rhHR – rekombinantni humani hormon rasta

IGF I – inzulinu sličan faktor rasta I

INŽ – insuficijencija nadbubrežne žlijezde

ŠB2 – šećerna bolest tipa

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili the Unified Competing Interest form na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

- Butler MG. Prader-Willi syndrome: obesity due to genomic imprinting. *Curr Genomics*. 2011;12:204-215. <https://doi.org/10.2174/138920211795677877>
- Prader A, Labhart A, Willi H. Ein syndrom von adipositas, kleinwuchs, kryptorchismus und oligophrenie nach myatonieartigen zustand im neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenschr*. 1956;6:1260-1261. https://doi.org/10.1007/978-3-642-47669-3_24
- Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical genetic and endocrine findings. *J Endocrinol Invest*. 2015;38:1249-1263. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0312-9>
- Whittington JE, Holland AJ, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H. Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region. *J Med Genet*. 2001;38:792-8. <https://doi.org/10.1136/jmg.38.11.792>
- Bridges N. What is the value of growth hormone therapy in Prader Willi syndrome. *Arch Dis Child*. 2013;99:166-70. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-303760>
- Butler MG, Manzardo AM, Forster JL. Prader-Willi Syndrome: Clinical Genetics and Diagnostic Aspects with Treatment Approaches. *Curr Pediatr Rev*. 2016;12:136-66. <https://doi.org/10.2174/1573396312666151123115250>
- Schrander-Stumpel CT, Curfs LMG, Sastrowijoto P, Cassidy SB, Schrander JJP, Fryns JP. Prader-Willi syndrome: causes of death in an International series of 27 Cases. *Am J Med Genet Part A*. 2004;124A:333-8. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20371>
- Whitman BY, Myers SE. Prader-Willi syndrome and growth hormone therapy: take a deep breath and weigh the data. *J Pediatr*. 2013;162:224-226. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.09.024>
- Sedky K, Bennett DS, Pumariega A. Prader Willi syndrome and obstructive sleep apnoea: co-occurrence in the pediatric population. *J Clin Sleep Med*. 2014;10:403-409. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3616>
- Nicholls RD, Knepper JL. Genome organization, function, and imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2001;34:917-23. <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.2.1.153>
- Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, et al. Prader-Willi Syndrome. 1998 Oct 6 [Updated 2016 Feb 4]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK133>
- Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestation and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2013;1:14. <https://doi.org/10.1186/1687-9856-2013-14>
- Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med* 2011;14:10-26. <https://doi.org/10.1038/gim.0b013e31822bead0>
- Miller JL. Approach to the child with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3837-3844. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2543>
- Butler MG, Theodoro MF, Bittel DC, Donnelly JE. Energy expenditure and physical activity in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects. *Amer J Med Genet Part A*. 2007;143:449-59. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31507>
- Bekx MT, Carrel AI, Shriver TC, Li Z, Allen DB. Decreased energy expenditure is caused by abnormal body composition in infants with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr*. 2003;143:372-6. [https://doi.org/10.1067/s0022-3476\(03\)00386-x](https://doi.org/10.1067/s0022-3476(03)00386-x)
- Goldstone AP, Thomas EL, Brynes AE, et al. Visceral adipose tissue and metabolic complications of obesity are reduced in Prader-Willi syndrome female adults: evidence for novel influences on body fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Sep;86:4330-8. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7814>
- Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2011;155A:1040-9. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33951>
- Copet P, Jauregi J, Laurier V, et al. Cognitive profile in large French cohort of adults with Prader Willi syndrome: differences between genotypes. *J Intellect Disabil Res*. 2010;54:204-15. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2010.01251.x>
- Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria *Pediatrics*. 1993;91:398-402. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8424017>
- Angulo MA, Castro-Magana M, Lamerson M, Arquello R, Accacha S, Khan A. Final adult height in children with Prader Willi syndrome with and without human growth hormone treatment. *Am J Med Genet*. 2007;143A:1456-61. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31824>
- Deal CL, Tony M, Hoybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS. 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome clinical care guidelines workshop participants, Growth hormone research society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E1072-87. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3888>
- Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4183-97. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0649>
- Siemensma EP, de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, de Jang FH, Hokken-Koelega AC. Testicular failure in boys with Prader-Willi syndrome: longitudinal studies of reproductive hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E452-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1954>
- Crino A, Schisffini R, Ciampalini P, et al. Genetic Obesity Study Group of Italian Society of Pediatric endocrinology and diabetology (SIEDP). Hipogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Europ J Pediatr*. 2003;162:327-33. <https://dx.doi.org/10.1007/s00431-002-1132-4>
- Diene G, Mimoun E, Feigerlova E, et al. Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome – data from 142 children of the French database. *Hormone Res Paediatr*. 2010;74:121-128. <https://doi.org/10.1159/000313377>
- de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, Festen DA, et al. High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1649-54. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2294>
- Butler MG, Hayes BG, Hathaway MM, Begleiter ML. Specific genetic diseases at risk for sedation/anaesthesia complications. *Anesth Analg*. 2000;91:837-55. <https://doi.org/10.1097/0000539-200010000-00014>
- Butler MG, Sturich J, Lee J, et al. Growth standards of infants with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics*. 2011;127:687-695. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2736>
- Butler MG, Lee J, Manzardo AM, et al. Growth charts for non-growth hormone treated Prader-Willi syndrome. *Pediatrics*. 2015;135:126-35. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0926>
- Miller JL, Lynn CH, Shuster J, Driscoll DJ. A reduced-energy intake, well-balanced diet improves weight control in children with Prader-Willi syndrome. *J Hum Nutr Diet*. 2013;26:2-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-277x.2012.01275.x>
- Carrel A, Allen D, Myers S, Whitman B. Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growing in Prader-Willi syndrome: a controlled study. *J Pediatr*. 1999;215-21. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(99\)70418-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70418-x)
- Ritzen EM, Lindgren AC, Hagenas L, Marcus C, Muller J, Blichfeldt S. Swedish Growth Hormone Advisory Group. Growth hormone treatment of patients with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1999;12:345-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Pediatr+Endocrinol+Metab+1999%3B12%3A345-9>
- Lindgren AC, Hellstrom LG, Ritzen EM, Milerd J. Growth hormone treatment increase CO2 response, ventilation, and central inspiratory drive in children

- with Prader-Willi syndrome. Eur J Pediatr. 1999;158:936-40. <https://doi.org/10.1007/s004310051246>
35. Einholzer U, Nordmann Y, L'Allemand D. Fatal outcome of sleep apnoea in PWS during the initial phase of growth hormone treatment. A case report. Horm Res. 2004;58(Suppl 3):24-6. <https://doi.org/10.1159/000066478>
 36. Tauber M, Diene G, Molinas C, Hebert M. Review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syndrome (PWS). Am J Med Genet Part A. 2008;146A:881-7. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32131>
 37. Carrel AL, Maers SE, Whitman BY, Allen DB. Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4year study. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:1581-5. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.4.8414>

SUMMARY

Prader-Willi syndrome – clinical and endocrinological characteristics and treatment options

Gordana Stipančić, Marija Požgaj Šepec, Lavinia La Grasta Sabolić

Prader-Willi syndrome is a rare and complex genetic disorder that disrupts the function of multiple organ systems due to the absent expression of paternal genes from chromosome 15q11.2-q13. It is characterized by hypotonia found in neonatal period, which disturbs feeding and gaining weight. Soon after, the patients are prone to morbid obesity due to hyperphagia. Despite the fact that they are obese, these children have short stature and failure of pubertal development. Motor skills and language development are delayed and moderate to mild cognitive impairment and disturbances of behavior are common. The disease is characterized by many complications, mainly associated with obesity. The estimated incidence of Prader-Willi syndrome in Europe is 1:30 000 live births, with a prevalence of 1:50 000 in general population. It is essential to confirm the diagnosis by genetic analysis as early as possible in order to start treatment and multidisciplinary care. Strict supervision of daily food intake is needed to prevent development of obesity, along with early habilitation intervention for improvement of psychomotor development. In the last few years, growth hormone (GH) replacement has been introduced for children with Prader-Willi syndrome since GH deficiency was proven in the majority of these children. GH therapy accelerates growth, improves final height, and has beneficial effect on body composition with the effect on muscle and fat tissue content. In case of hypogonadism or hypothyroidism, substitution with sex hormones and thyroxine is added. It is important that physicians are familiar with the need of early diagnosis and treatment modalities available for this rare disease in order to improve the quality of life and extend life expectancy of these patients.

Key words: Prader-Willi syndrome; obesity; growth hormone