

Sindromul Prader Willi (SPW)

Cristina Skrypnyk

Definiție clinică

Sindromul Prader Willi este o anomalie cromozomială secundară deleției unor gene de pe brațul scurt al cromozomului 15 de origine paternă sau disomiei materne a cromozomului 15 (ambii cromozomi 15 având origine maternă). Trăsăturile caracteristice sindromului sunt: reducerea mișcărilor fetale, obezitatea, hipotonia, retardul mintal, statura mică, hipogonadismul, strabismul, mâinile și picioarele mici.

Frecvența bolii

Sindromul Prader Willi este o boală genetică rară, cu o frecvență de 1: 15 000, afectează ambele sexe și a fost identificată la toate rasele.

Aspecte genetice

Sindromul Prader Willi este prima afecțiune genetică asociată cu defectele de amprentare. Exprimarea diferențiată a genelor, în funcție de originea lor parentală, se numește amprentare. Pierderea materialului genetic de origine paternă, amprentat, situat pe brațul lung al cromozomului 15 (15q11-q13) determină sindromul Prader Willi. Pierderea materialului genetic din exact aceeași regiune a cromozomului 15 matern determină sindromul Angelman.

70% din pacienții cu sindrom Prader Willi au o deleție a regiunii 15q11-q13 de pe cromozomul patern iar 25% din pacienți au ambii cromozomi 15 de origine maternă (disomie uniparentală maternă). 5% din pacienți au defecte ale centrului de amprentare iar 1% au rearanjamente cromozomiale care implică exact regiunea specifică PW. Se cunosc mai multe gene din regiunea amprentată, dar cauza precisă a sindromului nu este elucidată.

Semne clinice

Diagnosticul clinic de sindrom Prader Willi poate fi ușor suspectat în prezența semnelor evocatoare care, atent urmărite, permit o selecție corectă și precoce a pacienților:

- hipotonie severă în perioada de sugar
- dificultăți de alimentare în primele luni de viață
- alimentare excesivă în copilărie
- obezitate dezvoltată gradual
- deficiențe cognitive
- fenotip comportamental particular
- hipogonadism
- statură mică

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul clinic al pacienților cu sindrom Prader Willi este susținut de un scor clinic de diagnostic obținut din evaluarea unor criterii majore și minore: minim 5 puncte (4 din criterii majore) până la vârsta de 3 ani; minim 8 puncte (5 din criterii majore) după vârsta de 3 ani.

Criterii majore (1 criteriu = 1 punct)

- Hipotonie neonatală și infantilă, supt dificil
- Dificultăți de alimentare, greutate mică
- Creștere rapidă și excesivă a greutății între 1-6 ani
- Hiperfagie
- Facies caracteristic: îngustarea diametrului bifrontal, ochi migdalați, gură mică cu buză superioară subțire, comisuri bucale coborâte
- Hipogonadism, dependent de vârstă
- Retard mintal moderat

Criterii minore (2 criterii = 1 punct)

- Scăderea intensității mișcărilor fetale; letargie infantilă sau plânset slab, corectate cu vârsta
- Tulburări comportamentale: accese de furie, reacții violente, atitudine obsesivă, tendințe spre argumentare, opoziție, rigiditate, posesivitate, încăpățănare, mint, fură
- Tulburări de somn sau apnee în timpul somnului
- Statură mică, Hipopigmentarea părului și a pielii
- Mâini mici, picioare mici, Mâini înguste, în continuarea liniară a cubitusului
- Anomalii oculare: ezotropie, miopie
- Salivă vâscoasă, cruste ale comisurilor bucale
- Defecte de articulare a cuvintelor, ciupirea pielii (Skin picking)

Suspiciunea clinică de diagnostic trebuie urmată de studiul citogenetic (cariotipul) pentru identificarea unei deleții sau a unor rearanjamente cromozomiale care implică regiunea 15q11.q13. În absența acestora se indică efectuarea testelor moleculare (testul FISH, teste de metilare).

Sfat genetic

Majoritatea cazurilor sunt sporadice. Părinții pacientului cu sindrom PWS sunt sănătoși. Riscul de recurență depinde de mecanismul cauzal al sindromului și datorită complexității cauzale a sindromului este necesar un sfat genetic individualizat fiecărui caz în parte. Părinții cu un copil cu sindrom PW cauzat de deleția regiunii critice sau de disomia uniparentală maternă a cromozomului 15 au un risc mai mic de 1% de a mai avea încă un copil afectat. În cazul unui defect al centrului de amprentare riscul de recurență este de 50%. Identificarea unei mutații a centrului de amprentare sau a unei translocații la pacient și la unul din părinți trebuie urmată de indicația pentru testare și sfat genetic și fraților părintelui purtător.

Majoritatea pacienților cu sindrom PW nu se reproduc, dar riscul de a avea un copil afectat cu sindrom Prader Willi (daca tatăl este afectat) sau cu sindrom Angelman (dacă mama este afectată) este de 50%.

Diagnostic prenatal

Diagnosticul prenatal al sindromului Prader Willi este posibil și este indicat doar după confirmarea moleculară a cazului index și acordarea sfatului genetic privind riscul de recurență. Diagnosticul prenatal se indică pentru cuplul cu un copil afectat prin defecte de amprentare și în cazul translocațiilor echilibrate cu punct de ruptură în regiunea critică, datorită riscului crescut de recurență.

Evoluție și prognostic. Posibilități de tratament, îngrijire și urmărire

Pacienții cu sindrom Prader Willi ajung adesea la vârsta adultă dar, datorită complexității afecțiunii, necesită îngrijiri particulare și multidisciplinare.

În perioada de sugar hipotonia se soldează cu supt dificil și retard motor. Este nevoie de tehnici speciale de alăptat, uneori de gavaj, adaptări care vor asigura o nutriție adecvată.

Terapia fizică poate îmbunătăți statusul muscular. Criptorhidia se poate rezolva spontan sau necesită intervenție terapeutică hormonală sau chirurgicală.

În copilărie, terapia cu hormon de creștere normalizează greutatea și duce la creșterea masei corporale. Se recomandă monitorizarea apariției sau accentuării scoliozei. Monitorizarea greutății, instituirea unei diete hipocalorice și a unui program de exerciții fizice, limitarea accesului la alimente sunt absolut necesare în contextul hiperfagiei care se poate solda cu obezitate. Deficiențele de vorbire trebuie evaluate, iar instituirea unui program educațional îmbunătățește statusul comportamental.

Tulburările de comportament se pot accentua la pubertate și vârstă adultă, fiind necesară terapia medicamentoasă cu inhibitori de serotonină. Terapia cu calciu este eficientă pentru prevenirea osteoporozei. Tulburările de somn pot beneficia de terapie medicamentoasă.

La vârsta adultă obezitatea este elementul definitoriu al sindromului fiind răspunzătoare de deficiențele cardio-pulmonare, diabetul zaharat tip II, tromboflebite, edeme cronice. Evitarea obezității prin dietă, exerciții și programe instituite precoce în prima copilărie se soldează cu o longevitate normală. Hiperfagia nu poate fi controlată medicamentos.

Manifestările psihotice maniaco depresive pot apare la adult și necesită evaluare și terapie psihiatrică.

Viața cotidiană

Retardul mintal variază ca și grad de severitate și pacienții pot fi integrați în comunitate, având un randament social bun în grupuri de lucru de dimensiuni mici, individualizate, cu programe vocaționale. Unii pacienți pot urma un program normal de școlarizare dar au nevoie de un mediu suportiv adecvat (logoped, psihoterapeut, dietetician).

Datorită insensibilității la durere este foarte importantă supravegherea pacienților pentru diagnosticarea precoce a unor afecțiuni acute.

Complicațiile hipogonadismului (osteoporoza) și ale obezității, precum și tulburările psihocomportamentale pot scurta speranța de viață și au impact asupra calității vieții acestor pacienți.