



ASSOCIAZIONE
PRADER WILLI
LAZIO



PARENT-TRAINING 2018-2019

**Sindrome di Prader-Willi:
Panorama sulla patologia clinica
Ricerca e aggiornamento**

Antonino Crinò

Centro Regionale di Riferimento sulla sindrome di Prader-Willi
Ospedale Bambino Gesù - IRCCS - Palidoro (Roma)

Frascati (Roma), 27 Gennaio 2019

1650

1700

1750

1800

1850

1900

1950

2000

2050

← 1680

Dipinto esposto al Museo del Prado di Juan Carrero de Miranda

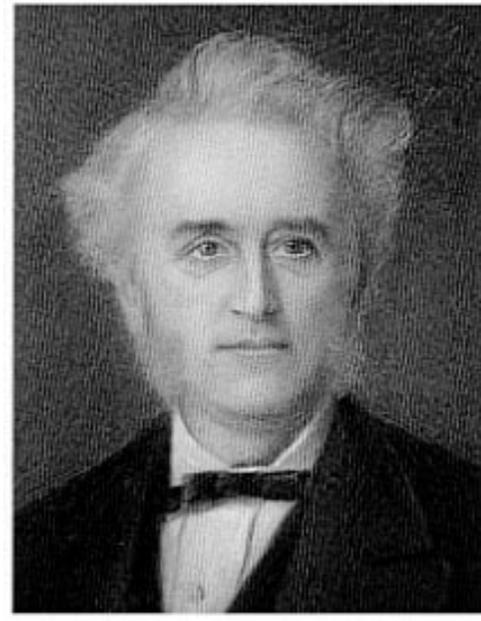
raffigura Eugenia Martinez Vallejo



A 2 anni pesava 20 Kg a 6 anni 75 kg. E' deceduta a 25 anni.

1650
1700
1750
1800
1850
1900
1950
2000
2050

← 1680



← 1864

(London, UK) - **John Langdon-Down** (1828-1896) descrisse il caso di una giovane che rispondeva a tutti i criteri diagnostici della Sindrome di Prader Willi. A 25 anni pesava 94,6 Kg ed era alta 132 cm. Con una dieta di 1175 Calorie a base di carne e verdura era riuscita a perdere 26 kg che successivamente, alla morte di Down, aveva purtroppo recuperato. Down aveva definito il caso come "*Polisarcia*" ovvero "*eccesso di carne*".

1650

1700

1750

1800

1850

1900

1950

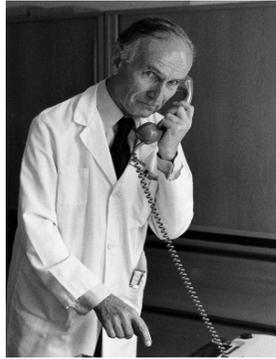
2000

2050

1680

1864

1956



Alexis Labhart (*internista*)

1919-1994



1900-1971

Heinrich Willi (*neonatologo*)



Andrea Prader

Endocrinologo e Pediatra nato in Svizzera (Samaden, Grigioni) il 23 dicembre 1919
e morto a Zurigo il 3 giugno 2001

Prader A, Labhart A, Willi H (1956) Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach Myotonieartigem Zustand in Neugeborenenalter. Schweiz Med Wochenschr 86:1260-1261

Prader A, Labhart A, Willi H (1956) Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach Myotonieartigem Zustand in Neugeborenenalter. Schweiz Med Wochenschr 86:1260–1261

1650
1700
1750
1800
1850
1900
1950
2000
2050

1680

1864

1956

Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myotonieartigem Zustand im Neugeborenenalter*

A. Prader, A. Labhart, und H. Willi
(Universitätskinderklinik, Zürich)

Es handelt sich um ein Syndrom von Kleinwuchs, Akromikrie, Adipositas und Imbezillität, dem im Säuglingsalter regelmässig eine extrem schwere Muskelhypotonie vorausgegangen ist. Neben variablen kleineren degenerativen Merkmalen findet man beim Knaben regelmässig ein hypoplastisches, flach verstrichenes Skrotum mit inguinaler oder abdominaler Hodenretention.

Bisher haben wir dieses Syndrom bei 5 männlichen und 4 weiblichen Patienten beobachtet. Der älteste Patient ist 23jährig und die älteste Patientin 15jährig. Die übrigen sind 5–10 Jahre alt. Jüngere Patienten haben wir vorläufig nicht miteinbezogen, da sie noch nicht das volle klinische Bild erkennen lassen.

Alle diese Patienten hatten als Neugeborene eine extreme Muskelhypotonie, die sich darin äussert, dass die Kinder fast ganz bewegungslos und schlaff daliegen und weder schreien noch saugen können, so dass eine längere Hospitalisierung notwendig ist. Die Sehnenreflexe sind in diesem Zeitpunkt nicht oder nur schwach auslösbar. Die Diagnose lautet regelmässig "Lebensschwäche" oder "Myotonia congenita". Nach einigen Wochen macht sich wider Erwarten eine leichte Besserung bemerkbar, doch dauert es Monate, bis die Säuglinge schreien und sich kräftig bewegen können.

Wohl als Folge dieser sich nur ganz allmählich bessernden Muskelhypotonie lernen die Kinder erst mit 1 Jahr sitzen und erst mit 2 Jahren gehen. Während die Hypotonie und Adynamie zusehends bessern, tritt ungefähr um das 2. Jahr die Adipositas auf, und gleichzeitig werden der Wachstumsrückstand und die Oligophrenie deutlich bemerkbar.

Neurologisch findet man nach dem 5. Jahr noch eine geringfügige Muskelhypotonie und eine gewisse motorische Unbeholfenheit, jedoch ein normales Reflexbild. Der Kopf ist im Verhältnis zur Körpergrösse eher klein. Im Röntgenbild fehlen signifikante Sellaveränderungen. Die dreimal durchgeführte Luft- und Elektroencephalographie ergab unauffällige Befunde.

Stoffwechseluntersuchungen konnten leider nur bei der Hälfte der Patienten durchgeführt werden. Der Grundumsatz ist normal. Mit Ausnahme des ältesten Patienten, bei dem mit 17 Jahren ein Diabetes mellitus aufgetreten ist, ergibt die Prüfung des KH-, Elektrolyt- und Wasserstoffwechsels mit den üblichen Untersuchungen normale Befunde. Zeichen einer Hypothyreose fehlen. Die Pubertätsentwicklung scheint verzögert und unvollständig zu sein. Die 17-Ketosteroide der älteren Patienten sind auffallend tief. Die Gonadotropinausscheidung des 23-jährigen Patienten ist erhöht, d.h. es besteht wohl als Folge des Kryptorchismus ein hypergonadotroper Hypogonadismus. Der Vaginalabstrich des 15-jährigen Mädchens zeigt eine deutliche Östrogenwirkung. Es scheint also keine Hypophyseninsuffizienz, sondern eher noch eine Hypothalamusstörung vorzuliegen. Bezüglich Ätiologie konnten wir bis jetzt weder für die Heredität noch für eine Embryopathie genügend Anhaltspunkte finden.

Zusammenfassend glauben wir, dass es sich um ein nicht so seltenes, gut abgegrenztes, einheitliches klinisches Syndrom handelt. Beim Säugling und Kleinkind erinnert es an die Myotonia congenita Oppenheim. Im Schulkinderalter und später an die Dystrophia adiposogenitalis Frölich, an das Laurence-Moon-Biedl-Bardet-Syndrom und an den hypophysären Zwergwuchs. Trotz mancher Ähnlichkeit lässt es sich aber von allen diesen Syndromen deutlich unterscheiden.

A Syndrome Characterized by Obesity, Small Stature, Cryptorchidism and Oligophrenia Following a Myotonia-like Status in Infancy

A. Prader, A. Labhart and H. Willi
(Zürich Children's Hospital)

The syndrome to be described is characterized by small stature, acromicria,¹ obesity and imbecility, regularly preceded by extreme muscle hypotonia in infancy. Apart from variable minor degenerative characteristics, one generally finds in boys a hypoplastic, flat scrotum with inguinal or abdominal retention of testicles.

So far, we have found this syndrome in 5 male and 4 female patients. The oldest patient is 23 years old, the oldest female patient 15 years. The others are between 5 and 10 years old. For the time being, we have not included younger patients, since they do not present the entire clinical picture.

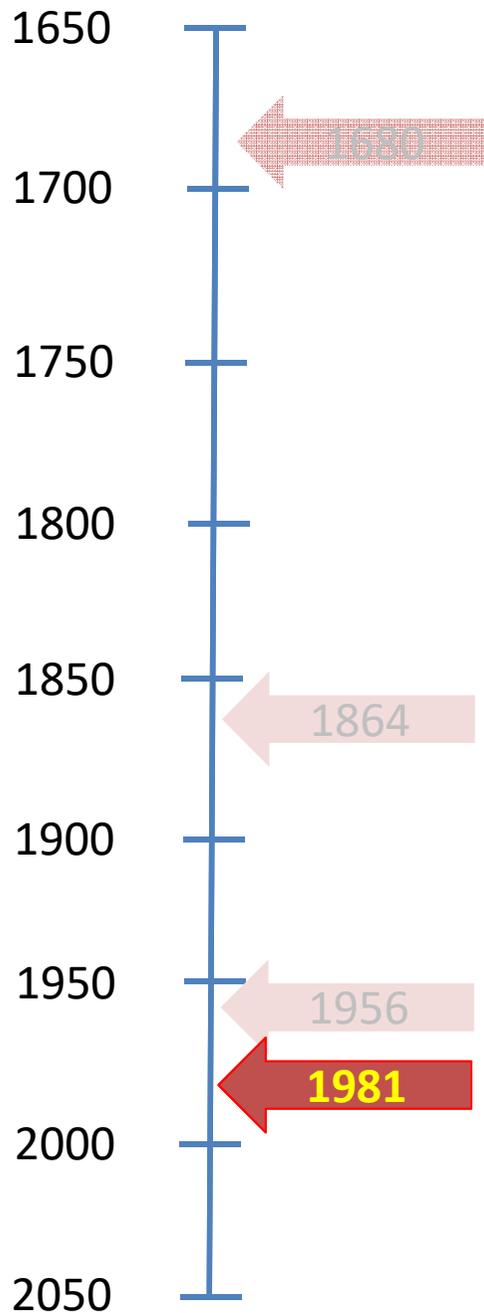
As neonates, all these patients had suffered from extreme muscle hypotonia, leading to the children lying almost entirely motionless and floppy, not being able to either cry or suck, resulting in prolonged stays in hospitals. Hardly any tendon reflexes can be found at that stage. Typically, "Congenital Myotonia" or "Lebensschwäche"² were diagnosed. Unexpectedly, some improvement was generally seen after several weeks, but it takes months before the infants are able to cry and move with ease.

Probably as a consequence of the very slowly improving muscle hypotonia, the children are only able to sit at 1 year of age and to walk at the age of 2 years. While the hypotonia and adynamia³ gradually improve, obesity sets in around the second year of life. At the same time, growth retardation and oligophrenia⁴ become distinct.

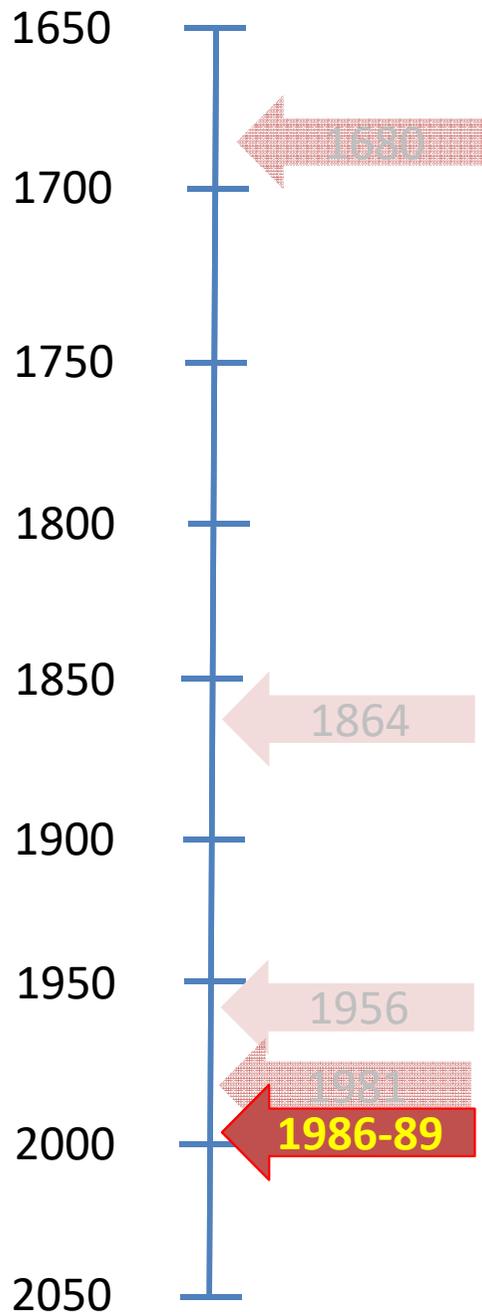
The neurologic findings persist after age 5 years. Despite some motor clumsiness, reflexes are normal. The size of the head is rather small in relation to body height. X-rays do not reveal any disturbances in the sella⁵ area. The pneumo- and electro-encephalograms, performed three times, yielded normal results.

Metabolic tests could be conducted in only half of the patients but resulted in normal basal metabolic rates. Apart from the oldest patient, who had developed diabetes mellitus at the age of 17 years, tests of the carbohydrate, electrolyte and water metabolism yielded normal results when measured with conventional methods. No signs of hypothyroidism were found. Puberty seems to be delayed and incomplete. In the older patients, urinary 17-ketosteroid⁶ excretion measurements were very low. The gonadotropin secretion of the 23-year-old patient was increased, the cryptorchidism probably led to a hypergonadotropic hypogonadism. The vaginal smear of the 15-year-old girl revealed a distinct effect of estrogens, which makes a hypothalamic disorder more likely than pituitary insufficiency. Regarding aetiology, we were not able to find sufficient evidence for heredity or for embryopathy.

In summary, we believe that this syndrome is not all that rare, clearly distinguishable, and well defined. Whereas in infants, it shows some similarity to amyotonia congenita of Oppenheim,⁷ from school age on and later, it resembles Frölich's syndrome (adiposogenital dystrophy),⁸ the Laurence-Moon-Biedl-Bardet syndrome,⁹ and later, pituitary small stature.¹⁰ Despite all the similarities, it can be clearly distinguished from the syndromes mentioned.



1981 - (Houston, USA) **David H. Ledbetter et al.** identificano della microdelezioni nel cromosoma 15 e individuano i geni responsabili della sindrome.



Article

Clinical and cytogenetic survey of 39 individuals with Prader-Labhart-Willi syndrome

Dr. Merlin G. Butler, F. John Meaney, Catherine G. Palmer, John M. Opitz, James F. Reynolds

First published: March 1986 | <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320230307> | Cited by: 167

PDF TOOLS SHARE

Abstract

In a clinical and cytogenetic survey of 39 individuals with Prader-Labhart-Willi syndrome (PLWS) (23 males and 16 females ranging in age from 2 weeks to 39 years), an interstitial deletion of chromosome 15 (breakpoints q11 and q13) was identified in 21 cases and apparently normal chromosomes in the remainder. Studies of parental chromosome 15 variants showed that the del[15q] was paternal in origin, although chromosomes of both parents were normal. All chromosome deletions were de novo events. Possible causes for the chromosome deletion and the role of chromosome rearrangements in individuals with PLWS are discussed. Clinical characteristics of the deletion and nondeletion groups were recorded and compared with 124 individuals reported in the literature. Individuals with the chromosome deletion were found to have lighter hair, eye, and skin color, greater sun sensitivity, and higher intelligence scores than individuals with normal chromosomes. Correlation studies of metacarpophalangeal pattern profile variables and dermatoglyphic findings indicate apparent homogeneity of the deletion group and heterogeneity of individuals with PLWS and normal chromosomes.



Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in non-deletion Prader-Willi syndrome

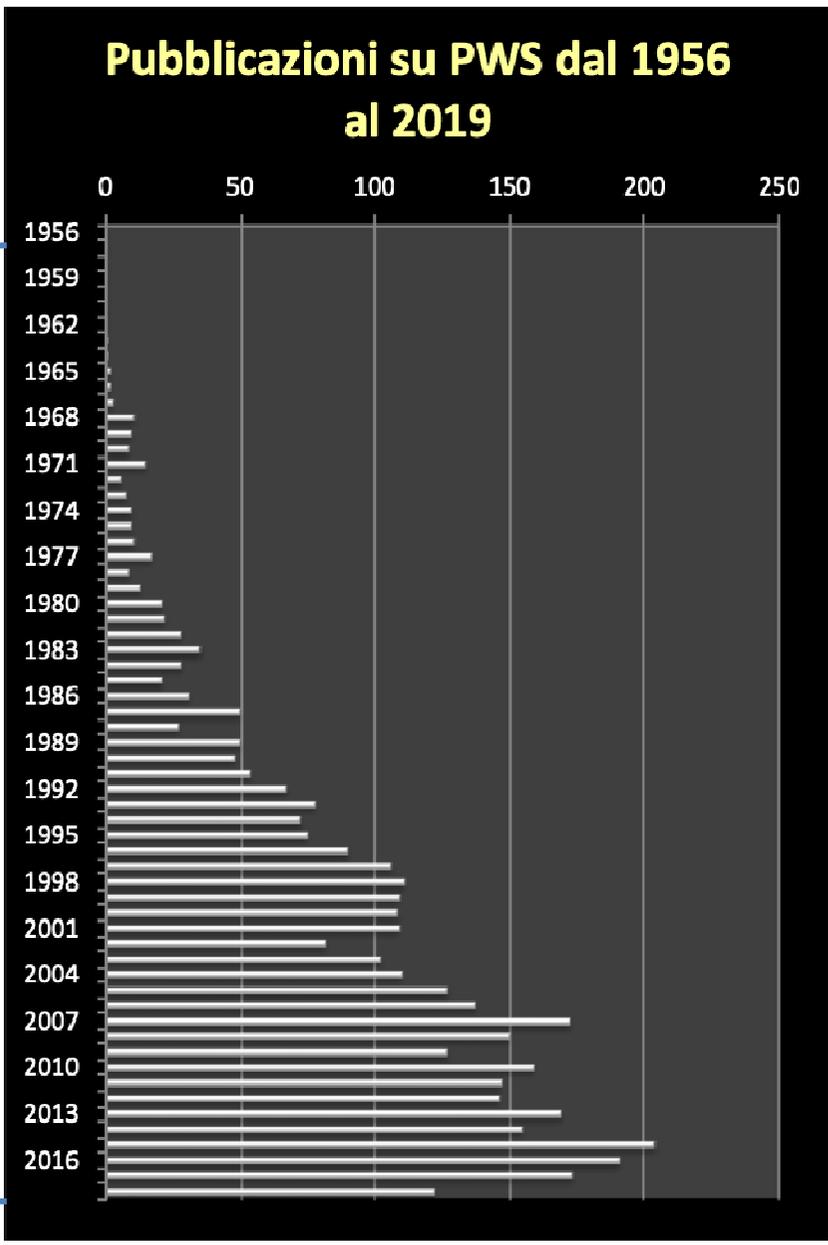
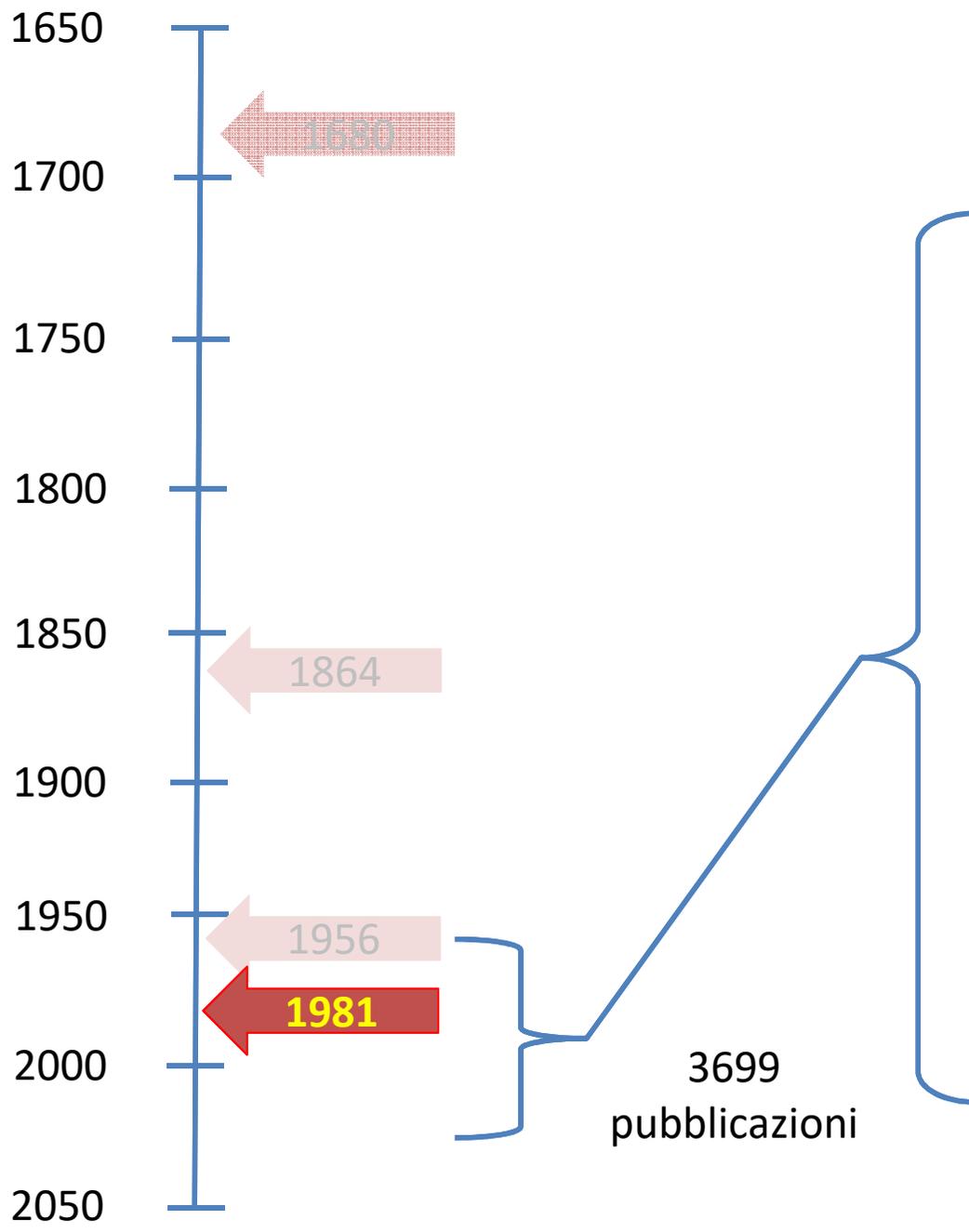
Robert D. Nicholls*†‡, Joan H. M. Knoll†, Merlin G. Butler§, Susan Karam|| & Marc Lalonde*††

*Howard Hughes Medical Institute, and †Genetics Division and Mental Retardation Center, The Children's Hospital, Department of Pediatrics, Harvard Medical School, 300 Longwood Avenue, Boston, Massachusetts 02115, USA.

§Division of Genetics, Department of Pediatrics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee 37232, USA.

||Michigan State University Medical School, East Lansing, Michigan 48824, USA.

PRADER-WILLI syndrome (PWS) is the most common form of dysmorphic genetic obesity associated with mental retardation^{1,2}. About 60% of cases have a cytological deletion of chromosome 15q11q13 (refs 2, 3). These deletions occur *de novo* exclusively on the paternal chromosome^{4,5}. By contrast, Angelman syndrome (AS) is a very different clinical disorder and is also associated with deletions of region 15q11q13 (refs 6-8), indistinguishable from those in PWS^{6,8} except that they occur *de novo* on the maternal chromosome⁶. The parental origin of the affected chromosomes 15 in these disorders could, therefore, be a contributory factor in determining their clinical phenotypes. We have now used



Clinica della PWS in rapporto alle diverse fasce di età

Stadio fetale e neonatale

- Ridotti movimenti fetali
- Presentazioni anomale
- Timing parto spesso anomalo
- Ritardo di crescita intrauterina
- Asfissia neonatale
- **Ipotonia** (*floppy baby*)
- **Suzione inadeguata**
- Difficoltà di alimentazione
- **Letargia e pianto flebile**
- Disturbi della termoregolazione
- Ipoplasia dei genitali

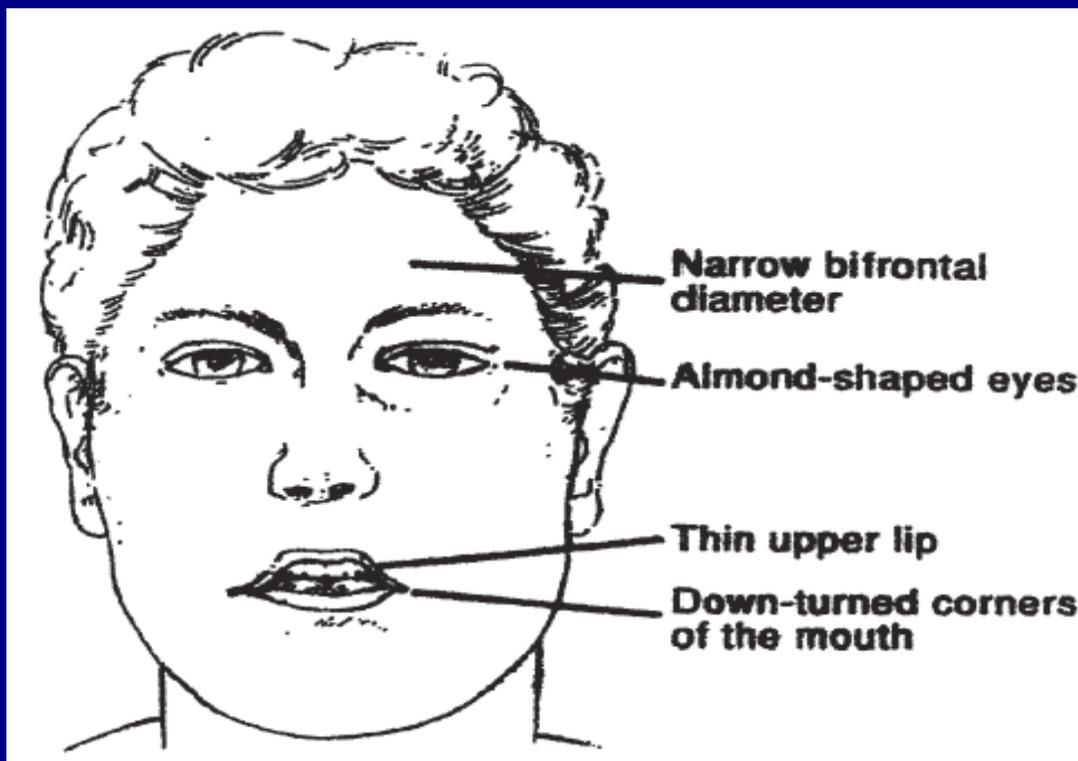


Prima infanzia

- **Ipotonia** (*di origine centrale*)
- **Scarsa crescita ponderale**
- **Tratti somatici caratteristici** (*non frequenti a questa età*)
- **Ritardo dello sviluppo psicomotorio**
- **Criptorchidismo**



Caratteristiche del volto nella PWS



Clinica della PWS in rapporto alle diverse fasce di età

Bambino

- Ipotonia (*migliorata*)
- Iperfagia
- **Obesità** 
- Scoliosi e cifosi
- Strabismo, miopia
- Acromicria
- Difficoltà di alimentazione
- Carie dentaria
- Bassa statura
- **Ritardo cognitivo/linguaggio**



Adolescente

- Iperfagia e ricerca ossessiva di cibo
- **Obesità severa**
- Ipogonadismo/pubertà ritardata
- **Disturbi comportamentali**
- Scoliosi/cifosi
- Skin-picking
- Acromicria (*mani e/o piedi*)
- Narcolessia e apnee notturne
- Carie e paradontopatie (*saliva densa*)
- Alterazione metab. glicidico (*IGT, DM*)



ALTRI SEGNI CLINICI NELLA PWS

- Ipopigmentazione cutanea - cute e capelli chiari
- Instabilità della temperatura nell'infanzia
- Alterazioni oculari (*strabismo ecc*)
- Elevata soglia del dolore
- Diminuito senso del vomito
- Abilità nei puzzles
- Skin-picking e altri atti autolesionistici



In età adulta

- obesità grave e progressiva con iperfagia
- alterazioni del metabolismo glicidico (*IGT, DM2*)
- ipogonadismo



- scoliosi e cifosi
- disturbi del sonno (*apnee centrali e/o ostruttive*)
- complicanze cardiovascolari



- osteoporosi
- problemi psichiatrici – psicosi
- disturbi comportamentali
- skin-picking (*autolesionismo*)

La qualità di vita degli adulti con PWS è ampiamente condizionata dal grado di obesità, dalla presenza di complicazioni e dai problemi comportamentali.

Lipodystrophy of lower limbs



TURBE del CARATTERE e del COMPORTAMENTO nella PWS

➔ COMPORTAMENTO LEGATO AL CIBO

Abbuffarsi, iperfagia, furto di cibo, ingerire materiale non edibile, mancanza di sazietà, ruba soldi per avere cibo

➔ COMPORTAMENTO AGGRESSIVO

improvvisi e inspiegabili scatti d'ira, irragionevole, polemico, insistente, testardo, ossessivo, bugiardo, umore labile - *aumentata incidenza di psicosi*

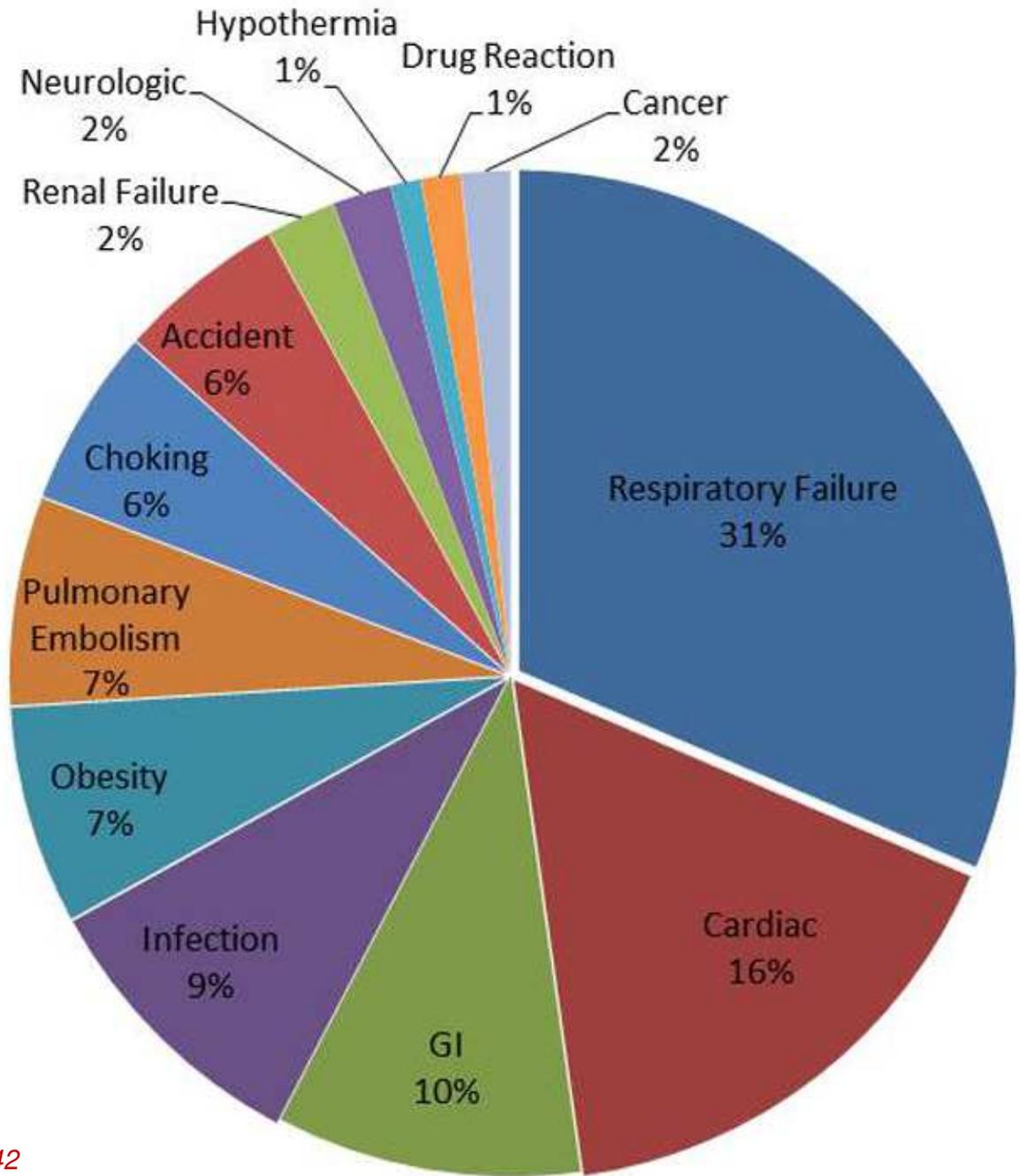
➔ COMPORTAMENTO AUTOLESIONISTA

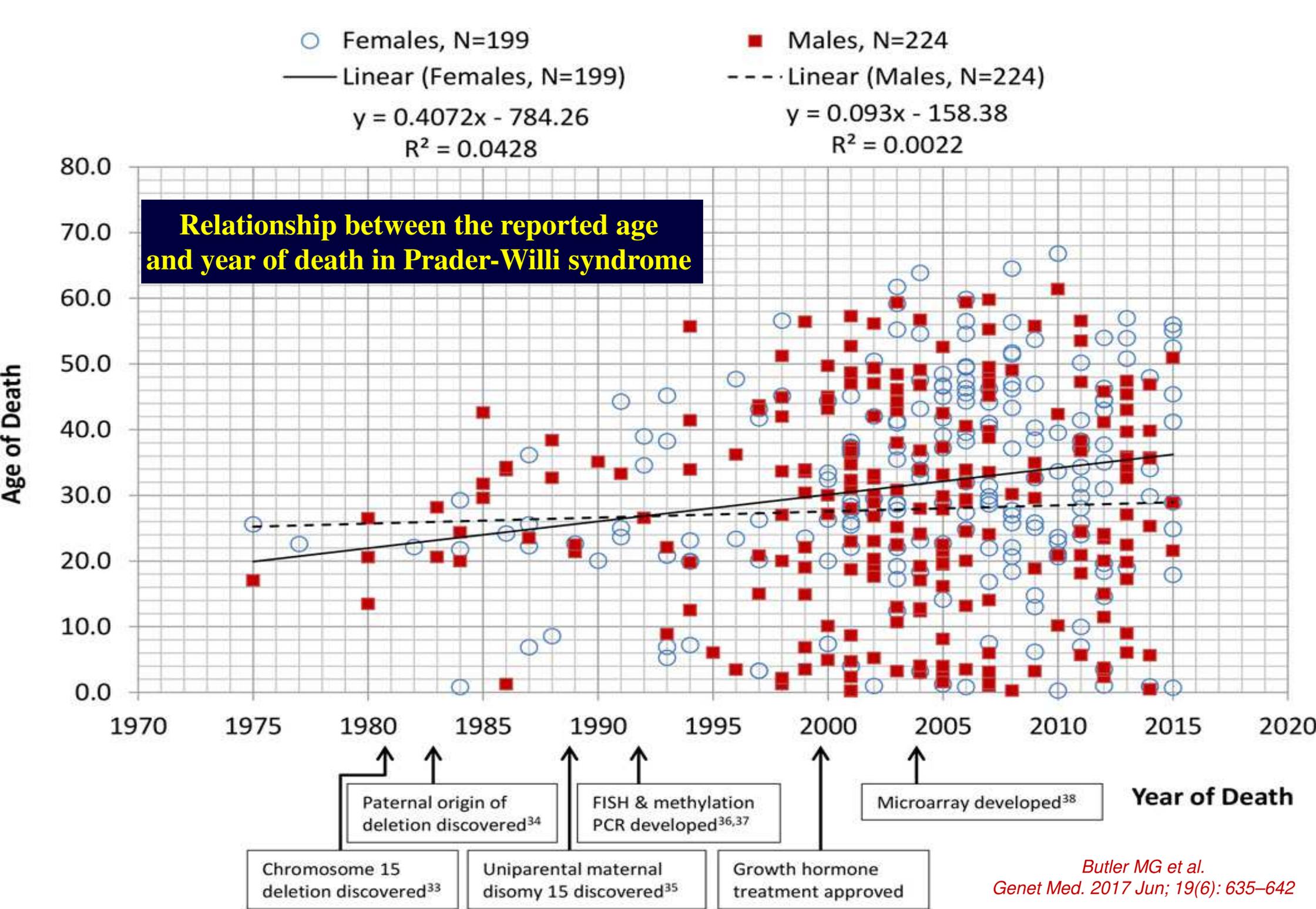
pizzicarsi la pelle (*skin-picking*)
altri atti autolesionistici



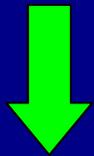
Causes of death among 312 individuals with PWS divided into 13 major categories

Category	Mean Age (SD)
Respiratory Failure, N=94	24.6 (16) yrs
Cardiac, N=50	32.1 (14) yrs
GI, N=30	32.4 (16) yrs
Infection, N=29	35.7 (16) yrs
Obesity, N=22	30.7 (12) yrs
Pulmonary Embolism, N=19	34.1 (12) yrs
Choking, N=18	30.1 (17) yrs
Accident, N=17	25.0 (16) yrs
Renal Failure, N=7	34.2 (11) yrs
Neurologic, N=6	18.0 (21) yrs
Hypothermia, N=3	30.8 (14) yrs
Drug Reaction, N=3	25.1 (9) yrs
Cancer, N=4	39.7 (27) yrs



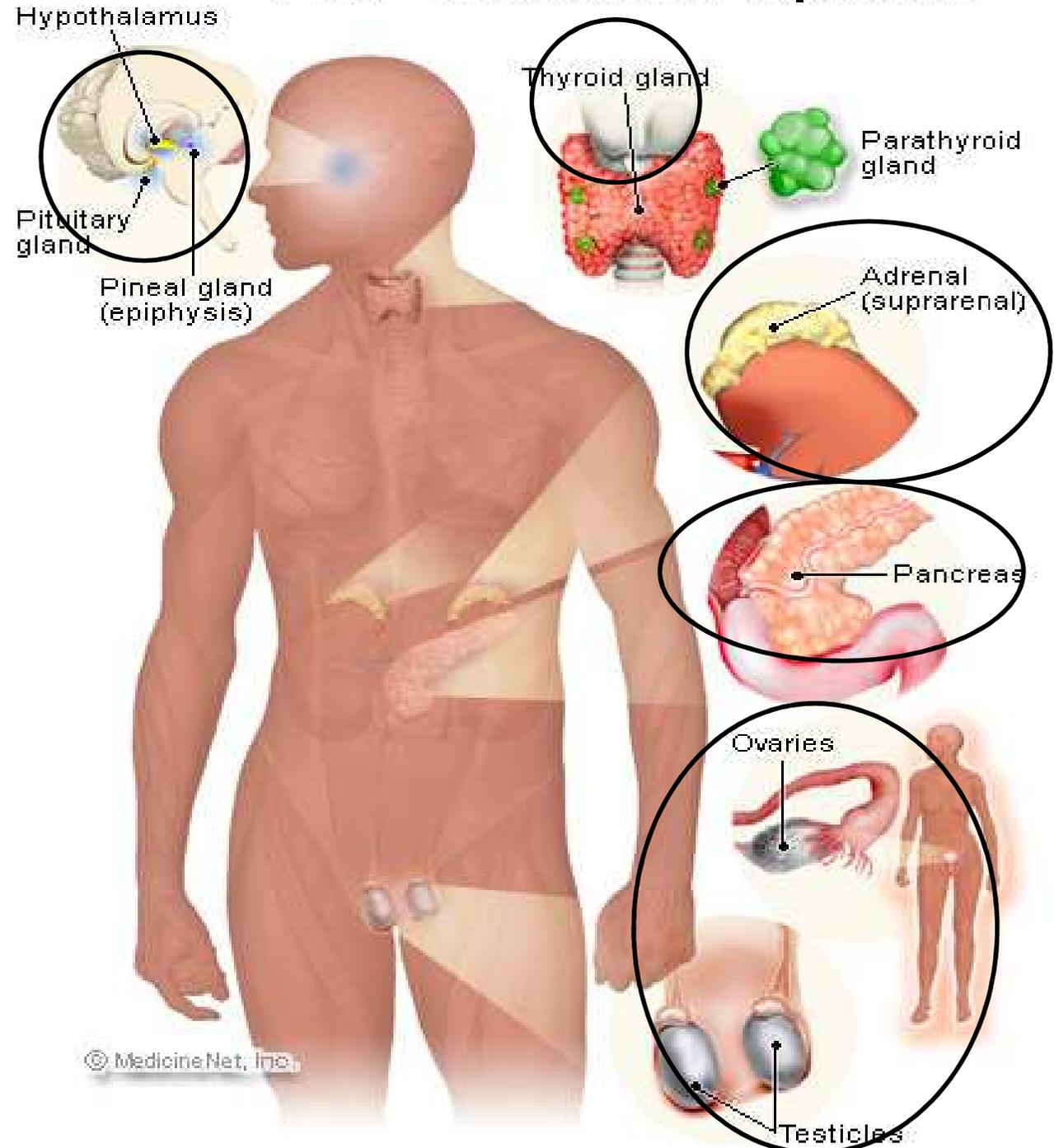


Patologie endocrine associate alla PWS



- Asse GH/IGF-1
- Obesità e Diabete
- Ipogonadismo
- Iposurrenalismo
- Ipotiroidismo

The Endocrine System

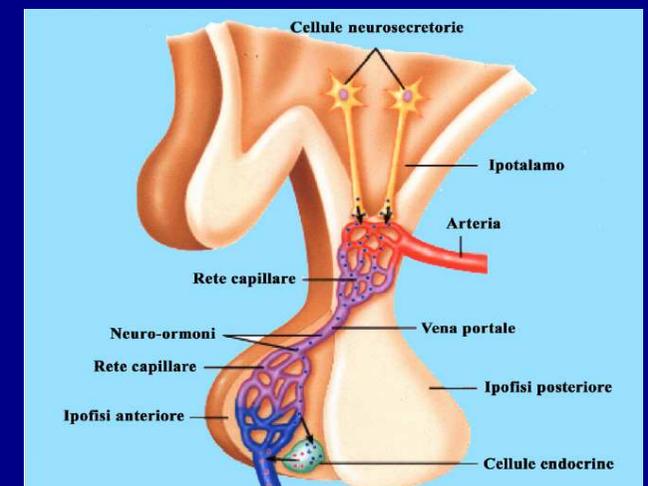
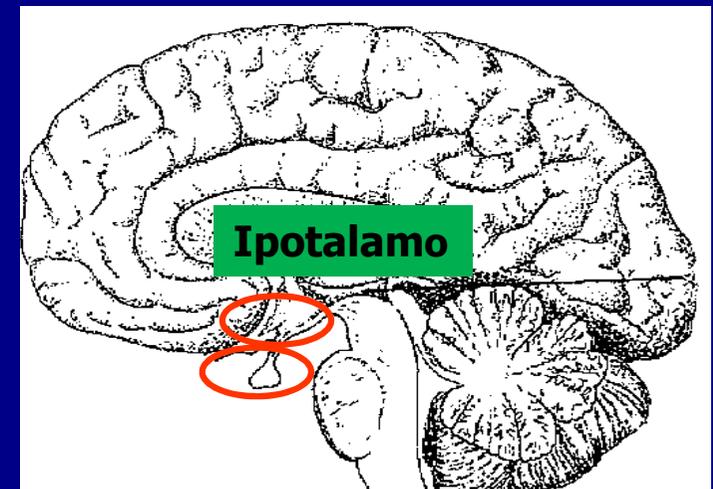


Alterazione delle funzioni ipotalamiche nei pazienti con PWS

Principale organo danneggiato nella PWS

Funzioni alterate:

- Secrezione endocrina
 - Ormone della crescita (GH)
 - Gonadotropine
 - Tiroide
 - Surrene
- Controllo dell'appetito (*iperfagia*)
- Disregolazione del Sistema Nervoso Autonomo
- Bilancio idro-elettrolitico
- Alterazioni del sonno notturno (*apnee centrali*)
- Riduzione della memoria a breve termine
- Instabilità della temperatura



BENEFICI DELLA TERAPIA "PRECOCE" CON GH NELLA PWS

- Migliora la velocità di crescita e prob. la statura finale
- Riduce il grasso corporeo e il body mass index (BMI)
- Aumenta la massa magra (*lean body mass*)
- Migliora la densità minerale corporea (BMD)
- Normalizza le proporzioni delle mani e dei piedi
- Aumenta lo sviluppo muscolare e la performance fisica
- Migliora l'ipotonia
- Migliora la funzione dei muscoli respiratori
- Aumenta la spesa energetica a riposo (REE)
- Migliora alcuni fattori di rischio cardiovascolare
- Modifica l'aspetto fenotipico (*se iniziata precocemente*)

Normalization of the body and facial phenotype of PWS following treatment with GH from infancy

Two adolescent girls with Prader-Willi syndrome: One (left) received GH treatment for 4 years; the other (right) received no GH treatment

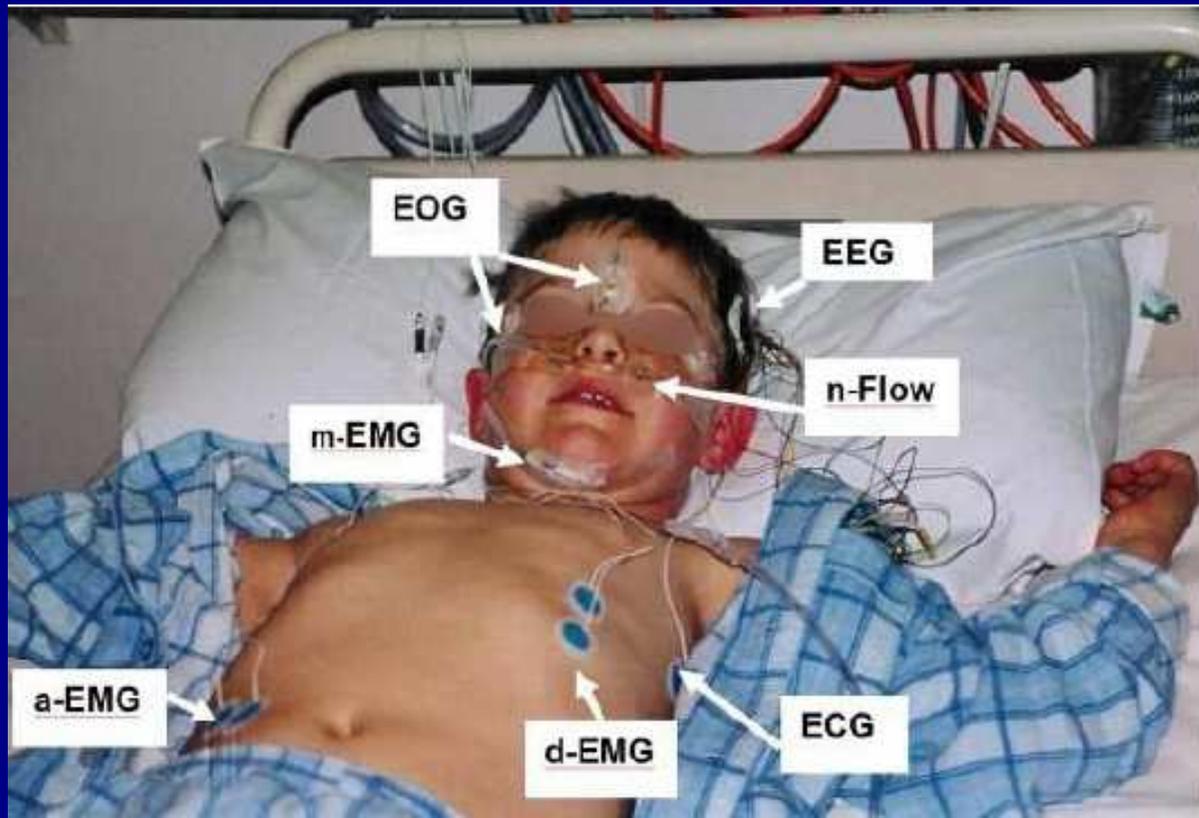
*From S.B. Cassidy, D.J. Driscoll, E J Hum Genet, 2008
From E Scheermeyer, Aust Fam Physician. 2013*

Raccomandazioni sull'uso dell'ormone della crescita nel bambino PWS

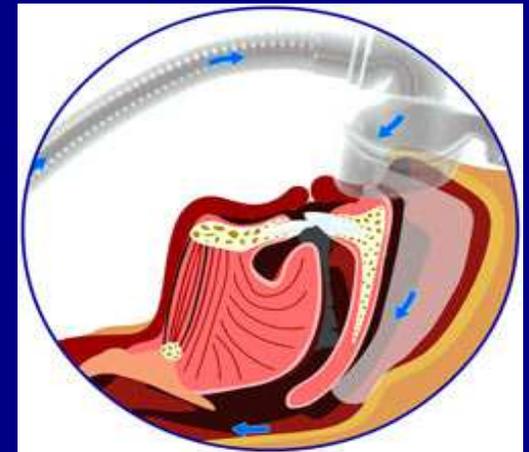
Prima di iniziare la terapia

- Accurata valutazione clinica, nutrizionale e auxologica
- Funzione tiroidea (FT4, TSH)
- Glicemia, insulinemia, HbA1c
- OGTT (se >2-3anni o se obesità e famil. DM)
- IGF-1, IGF-BP3; event. tests di stimolo per GH
- Polisonnografia
- Valutazione otorinolaringoiatrica (event. tonsillectomia)
- Rx colonna vertebrale (a qualsiasi età) - età ossea
- Composizione corporea (DEXA) (se possibile)
- Valutazione cardiologica, cognitiva e neuropsichiatrica
- Valutazione surrenalica (ACTH test)

Polisonnografia



CPAP



Tutti i pazienti PWS devono effettuare uno studio del sonno

La terapia con CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) è il trattamento non invasivo per le apnee ostruttive nel sonno (OSA)

OSA possono anche essere corrette rimuovendo adenoidi e tonsille

Terapia con GH nella sindrome di Prader-Willi

Quando cominciare

- intorno al primo anno di vita (*al più presto possibile*)

Quale dosaggio

- **Bambini**: 0.2÷0.25 mg/kg/sett; 0.025÷0.035 mg/kg/die; **1 mg/m²/die**
- **Adulti**: 0.03-0.08 mg/kg/settimana; 0.2 mg/die
- Somministrazione: 6-7 gg la settimana
- IGF-1 → *indicatore di adeguatezza terapeutica (<2 DS)*

Quando interrompere

- aumento incontrollato di peso
- alterazioni metaboliche (*ridotta tolleranza al glucosio, diabete*)
- disturbi respiratori (*e/o alterazioni polisonnografiche*)
- complicanze ortopediche rapidamente evolutive

La terapia con GH nel PWS adulto

- In questi ultimi anni è comparso un numero significativo di lavori relativi all'impiego di GH nei PWS adulti.
- Si è dimostrata un'azione positiva sia sulla composizione corporea, che sull'apparato cardiovascolare, la forza muscolare e gli aspetti psicologici.
- Non si ha viceversa alcuna azione sul peso corporeo.

Nota 39 AIFA - GU n.154 del 5 Luglio 2014

Età di transizione

Viene definita età di transizione *quella compresa tra il momento del raggiungimento della statura definitiva del soggetto trattato e l'età di 25 anni.*

Al **raggiungimento della statura definitiva** la terapia con GH può essere proseguita senza ulteriori rivalutazioni nelle seguenti patologie:

- deficit di GH causato da mutazione genetica documentata
- panipopituitarismo congenito o acquisito organico, inclusa la **sindrome di Prader-Willi**.

Al **raggiungimento della statura definitiva** la terapia con rGH negli altri soggetti con deficit di GH può essere proseguita solo se presentano dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento con rGH:

1) risposta di GH $< 6 \mu\text{g/L}$ dopo ipoglicemia insulinica (ITT);

oppure

2) risposta di GH $< 19 \mu\text{g/L}$ dopo test farmacologico con GHRH + arginina.



Al **raggiungimento della statura definitiva** la terapia con rGH nei soggetti con **sindrome di Prader-Willi** può essere proseguita se presentano: a) tre deficit ipofisari associati; b) risposta di GH dopo test farmacologico con GHRH + arginina $< 4.1 \mu\text{g/L}$ dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH.

Età adulta

E' indicata la terapia con GH in pazienti adulti (con BMI $< 30 \text{Kg/m}^2$), con età maggiore di 25 anni, se presentano un picco di GH dopo test dell'ipoglicemia insulinica (ITT) $< 3 \mu\text{g/L}$ oppure dopo test GHRH+ arginina $< 9 \mu\text{g/L}$; per pazienti obesi (BMI $> 30 \text{kg/m}^2$) il picco di GH dopo GHRH+Arginina dovrà essere $< 4 \mu\text{g/L}$.

Ormone di crescita e PWS: come ?

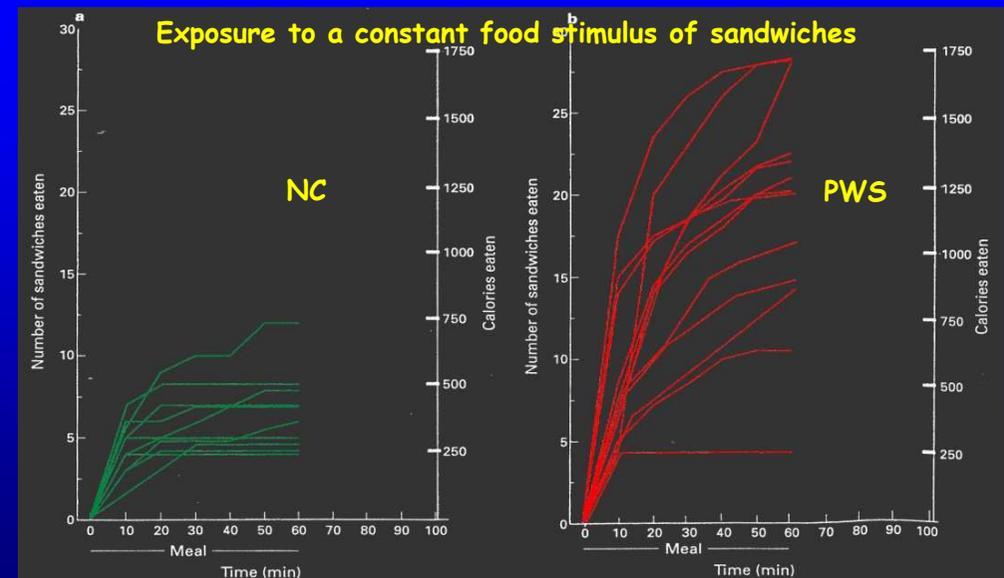
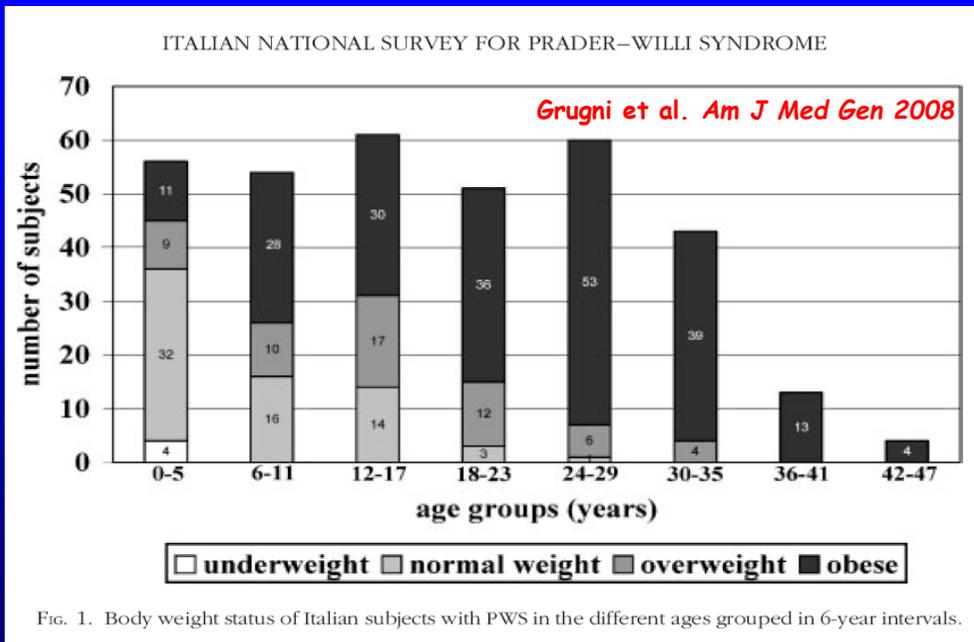
In età adulta

- Effettuare **test di stimolo per il GH** (preferibile il *GHRH+arginina all'ITT*), *IGF-1* e *IGF-BP3*.
- Effettuare **Polisonnografia**.
- Partire con la somministrazione di GH a basse dosi (*0.2 mg/die*), con successivo graduale incremento.
- Controllare *IGF-1*, ormoni tiroidei, metabolismo glicemico
- Se infezioni respiratorie sospendere il GH e trattare la flogosi in modo aggressivo.
- Successivo follow-up a seconda dell'evoluzione clinica.



Obesità nella PWS

- Di tipo centrale - compare dopo i 2-4 anni.
- Grasso per lo più localizzato all'addome, natiche, cosce (risparmiate le mani e i piedi).
- Massa grassa (FM) aumentata rispetto all' obesità semplice.
- Ridotta massa magra (LBM) con riduzione del grasso viscerale - Ridotto consumo energetico (REE).
- Causa più frequente di morbilità e mortalità.



adapted from Holland et al., Int J Obes 1993;17:527-32

COMPORTAMENTO ANORMALE VERSO IL CIBO nella sindrome di PRADER-WILLI

IPERFAGIA

AUMENTO
DELLA FAME



RIDOTTO
SENSO DI
SAZIETA'

grande quantità di cibo (*calorie*) introdotte

- Ossessione morbosa verso il cibo
- Appetito insaziabile
- Rubare il cibo
- Rubare soldi per comprare il cibo
- Fame anche dopo aver mangiato
- Abbuffarsi
- Ingestione di materiale non edibile

Table 1 Nutritional phases in Prader-Willi syndrome

Phases	Median ages	Clinical characteristics
0	Prenatal to birth Failure to thrive	Decreased fetal movements and lower birth weight than sibs
1a	0–9 months	Hypotonia with difficulty feeding and decreased appetite
1b	9–25 months	Improved feeding and appetite and growing appropriately
2a	2.1–4.5 years	Weight increasing without appetite increase or excess calories 1.5-3 yrs
2b	4.5–8 years Hyperphagia	Increased appetite and calories, but can feel full
3	8 years to adulthood	Hyperphagic, rarely feels full
4	Adulthood	Appetite is no longer insatiable

Modified from *Am J Med Genet A*.³ 2011 Miller JL et al.

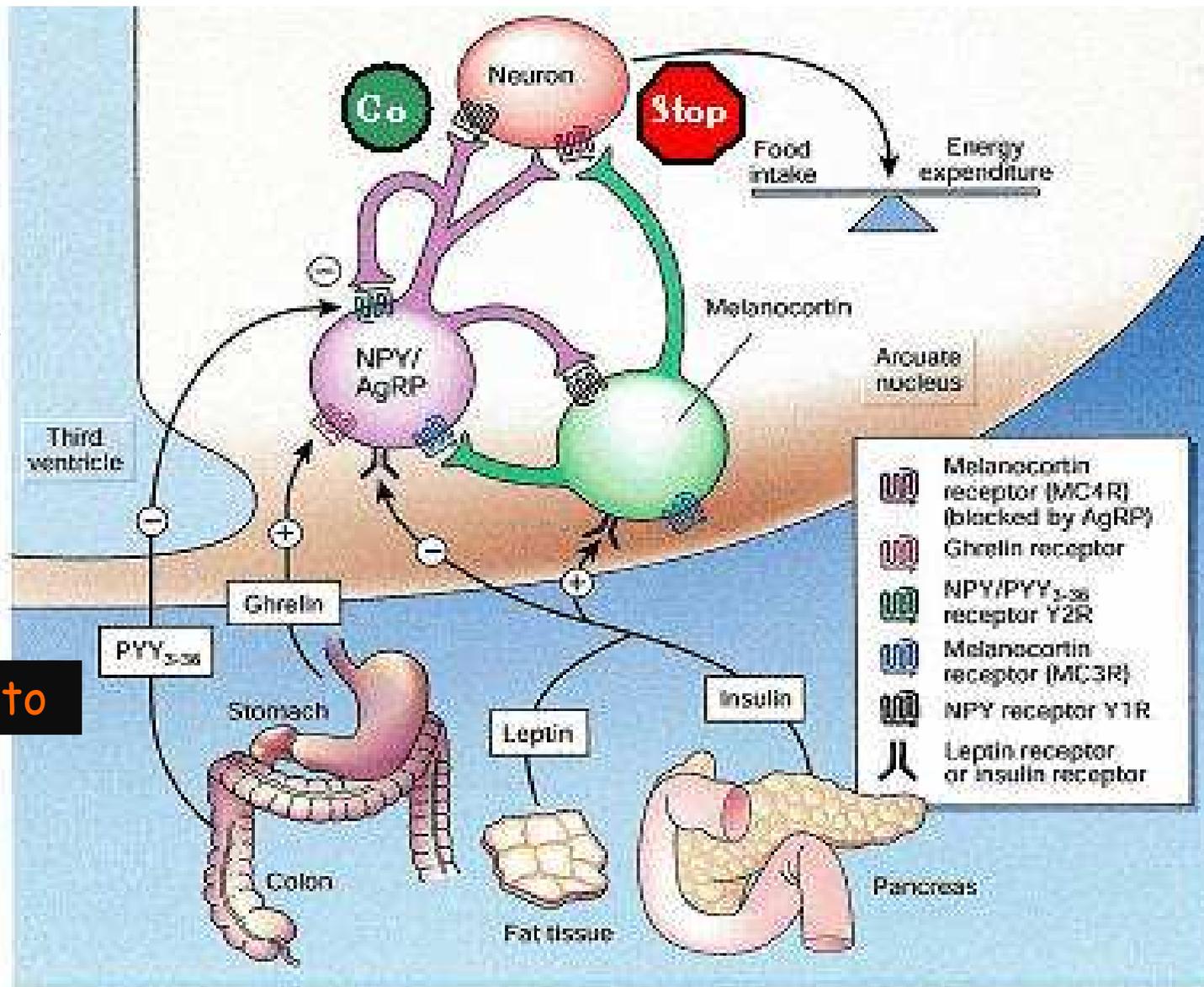
L'iperfagia nella PWS è verosimilmente dovuta ad una disregolazione dei neuroni ipotalamici

Anoressizzanti

- Leptina ↑
- Peptide YY (PYY) ↓
- Ossitocina ↓
- Pancreatic polypeptide (PP) ↓
- GLP-1 N

Stimolano l'appetito

- Ghrelina ↑
- NPY N
- AGRP neurons N
- Insulin ↓



Modified from Nature 418 595 (2002)

La disregolazione dei neuroni AgRP e POMC determina un aumento dell'intake calorico e una ridotta spesa energetica

COMPORTAMENTO ANORMALE VERSO IL CIBO nella sindrome di PRADER-WILLI

IPERFAGIA

AUMENTO
DELLA FAME



RIDOTTO
SENSO DI
SAZIETA'

grande quantità di cibo (*calorie*) introdotte

- Ossessione morbosa verso il cibo
- Appetito insaziabile
- Rubare il cibo
- Rubare soldi per comprare il cibo
- Fame anche dopo aver mangiato
- Abbuffarsi
- Ingestione di materiale non edibile

COMPLICANZE METABOLICHE nella SINDROME di PRADER-WILLI



Assetto lipidico



*ipercolesterolemia
ipertrigliceridemia
iperuricemia*



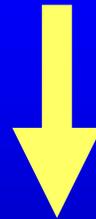
Metabolismo glicemico



*ridotta tolleranza al glucosio (IGT),
diabete mellito*



Assetto epatico

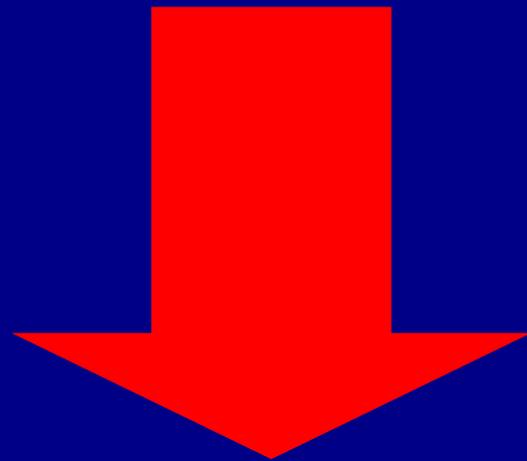


*steatosi epatica,
calcolosi colecisti*



Sinnema M, et al. (2012) Aging in Prader-Willi syndrome: Twelve persons over the age of 50 years. Am J Med Genet Part A 158A:1326-1336.

Nei soggetti con PWS: attento monitoraggio dell'omeostasi glicidica e della secrezione insulinica fin dalla più giovane età (*OGTT* annuale) per riconoscere precocemente una **IGT** o **diabete (tipo 2)**



Diverso approccio terapeutico

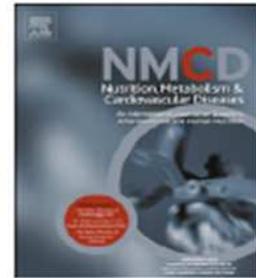
dieta, metformina, acarbosio, ipoglicemizzanti orali, insulina, analoghi GLP-1 ecc



Available online at www.sciencedirect.com

Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/nmcd



Disorders of glucose metabolism in Prader–Willi syndrome: Results of a multicenter Italian cohort study

AGM in 67/274 (24,5%) PWS

D. Fintini ^{a,*}, G. Grugni ^c, S. Bocchini ^a, C. Brufani ^a, S. Di Candia ^d, A. Corrias ^e, M. Delvecchio ^f, A. Salvatoni ^g, L. Ragusa ^h, N. Greggio ⁱ, A. Franzese ^j, E. Scarano ^k, G. Trifirò ^l, L. Mazzanti ^k, G. Chiumello ^d, M. Cappa ^b, A. Crinò ^{a,*}, Genetic Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED)

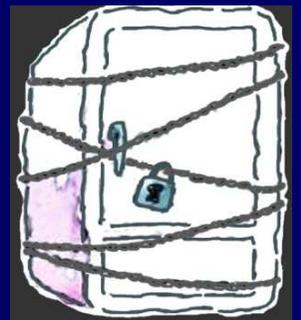
Methods and results: We performed a multicenter study based on **274 PWS patients** [144 females, aged 20.3 ± 10.4 yrs (range: 8.1–50.1 years)] evaluating the prevalence for AGM in the entire group, and according to age (children <10 yrs; adolescents 10–18 yrs, and adults >18 yrs), Body Mass Index ($BMI = \text{kg}/\text{m}^2$), gender, genotypes (deletion or uniparental disomy for chromosome 15), and GH therapy (GHT) (untreated, previously or currently treated). Altogether, AGM was detected in 67 (24.4%) of patients (0.7% IFG, 10.2% IGT, 13.5% T2DM). The prevalence of AGM was correlated to age ($p = 0.001$), BMI ($p = 0.001$) and HOMA-IR ($p = 0.001$). However, gender, genotype, and GHT did not influence AGM development in univariate analysis. These data were confirmed as positive predictors when inserted in a multivariate analysis model.

Conclusion: This study is the first report on the prevalence of AGM in a large population of PWS. Overall, PWS subjects show a high prevalence of AGM that appears more common in obese and adult subjects. Our data confirm the main role of obesity on the individual metabolic risk clustering in PWS, and thus reinforce the concept that improvement in weight control remains the most important goal of any PWS treatment program.

OBESITA' nella PWS

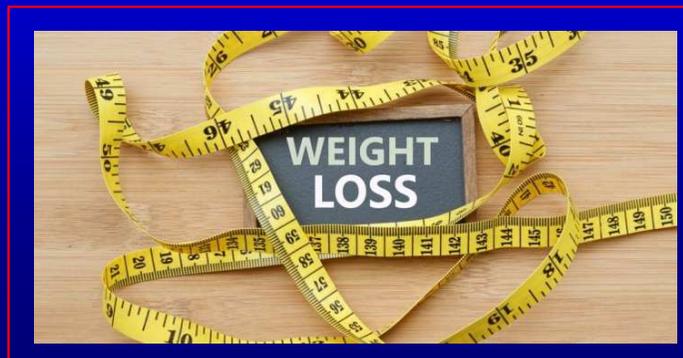


- Deludenti strategie terapeutiche nei confronti dell'obesità.
- Progressivo e costante incremento con l'età.
- Elevata frequenza di complicanze endocrinometaboliche, cardiovascolari, respiratorie ed ortopediche.
- Necessità di terapie alternative.
- Prevenire la comparsa dell'obesità



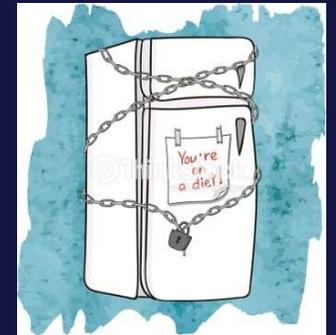
Management dell'obesità nella PWS

- Dieta
- Attività fisica
- Terapia comportamentale
- Terapia occupazionale
- Terapia farmacologica
- Chirurgia bariatrica



Alimentazione, terapia occupazionale e comportamentale nel paziente PWS

- L'apporto calorico deve essere sempre inferiore a quello previsto per un bambino normale (*cibi a basso contenuto calorico = frutta, verdure., pesce, carne magra ecc*).
- La diagnosi precoce di PWS permette di effettuare fin dai primi mesi di vita una strategia alimentare più appropriata.
- Considerare sempre le difficoltà che questi bambini hanno nel controllare la loro fame insaziabile (*iperfagia spesso inevitabile*).
- Attento follow-up del peso e dell'eccesso ponderale.
- Regole molto precise rispettando gli orari e la composizione degli alimenti.
- Non usare il cibo come gratificazione (*fare piccole porzioni*).
- Non abituare il bambino ad assaggiare cibi "dolci".
- Il cibo per questi bambini è assimilabile ad una "droga" che da assuefazione.
- Cibo non accessibile (*controllo accesso al frigorifero, credenza, distributori, soldi*).



Alimentazione, terapia occupazionale e comportamentale nel paziente PWS

- Coinvolgimento dei familiari e di tutte le persone che hanno cura del paziente (*appropriati consigli alla famiglia già subito dopo la nascita/diagnosi*).
- Spiegare a tutti coloro che sono a contatto con il bambino il comportamento da seguire riguardo la gestione del cibo.
- Evitare la somministrazione di cibo non programmato (*spuntini su richiesta, cibo lasciato in giro a disposizione, condimenti, preconfezionati*).
- Tenere sotto stretto controllo il bambino quando ci si trova in presenza di cibo esposto (*supermercati, ristoranti, buffets etc*).
- Evitare, se possibile, eventi sociali a rischio di eccesso di cibo.
- Tenere il paziente sempre occupato in attività ricreative che lo distraggono dal cibo.
- Regolare attività fisica.
- Trattamento precoce con ormone della crescita (GH).

PREVENZIONE DELL'OBESITA' - NO TERAPIA!

Attività fisica nella PWS

- In questi pazienti l'esercizio fisico è molto importante insieme alla terapia occupazionale e comportamentale.
- Attività fisica giornaliera da iniziare fin dai primi anni di vita.
- Tutti i tipi di esercizio fisico che migliorano la forza muscolare (*precoce e regolare programma concordato*).
- Incoraggiare e stimolare qualsiasi tipo di attività fisica (*salire le scale, camminare ecc*).



Medications used to treat weight loss and their effects in PWS

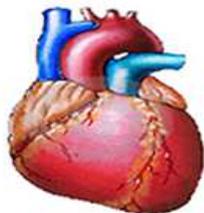
Medications	Mechanism of action	Positive effects	Side effects
• Orlistat 	Reversible inhibitor of gastric and pancreatic lipases (<i>peripheral mechanism action</i>)	Prevents approximately 30% of dietary fat from being absorbed	Malabsorption of fat-soluble vitamins. Severe diarrhoea if the patient consumes a lot of fat. Steatorrhea
• Metformin 	Insulin sensitizer; it may allow insulin to reach its receptors in the hypothalamus to stimulate satiety	Improves sense of satiety and decreases anxiety about food	Gastrointestinal problems. Lactic acidosis. It may lead vitamin B12 deficiency
• Sibutramine	Unspecific inhibitor of serotonin and norepinephrine reuptake	Increases energy expenditure	Shortness of breath. Increases blood pressure and cardiovascular events. Mental health problems arising in some individuals with PWS - <i>Withdrawn</i>
• Rimonabant	Endocannabinoid CB1 receptor antagonist (<i>in central and peripheral nervous system</i>)	Decreases appetite and lipogenesis; increases energy expenditure	Anxiety and psychiatric side effects (depression and even suicide - psychotic reaction) - disturbed sleep - <i>Withdrawn</i>
• Lorcaserin	Highly selective serotonergic 5-hydroxytryptamine (5-HT) _{2C} receptor agonist	Beneficial effects on markers of cardiovascular and diabetes risks. Limited weight-loss efficacy	Headache, infection, sinusitis, nausea, depression, anxiety, and suicidal thoughts. Possible concerns of cancer risks.
• Naltrexone/Bupropion (<i>in association</i>) 	Opioid (β -endorphin) receptor antagonist + Norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor (<i>increase in POMC activity in the hypothalamic melanocortin system</i>)	Decreases hunger and increases energy expenditure; improves skin-picking and behavior	Gastrointestinal problems, dry mouth, headache, increases sweating, insomnia, tremor. Blood pressure often increases.
• Growth Hormone	Increases muscle mass, stamina, bone mineral density and decreases body fat mass	Improves development, behavior, flexibility, motor performance and alertness	Contraindicated in children with PWS who are severely obese or have severe respiratory impairment.
• Octreotide	Long-acting somatostatin analogue - decreases fasting ghrelin	No significant affects on weight, behavior or appetite	Acute psychoses
• Topiramate	Modulates Na ⁺ channels, GABA and AMPA/kainite receptors	Improves food-seeking behavior, skin-picking, and atypical psychoses	Fatigue, dizziness, paresthesia, somnolence, ataxia, sedation, nephrolithiasis, mild confusion.
• Liraglutide or Exenatide 	Glucagon-like polypeptide-1 (GLP-1) receptor agonists, increases insulin secretion	Improves glycemic control; increases satiety and reduces body weight	Nausea, Delayed gastric emptying. Significant increase in heart rate.

Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence

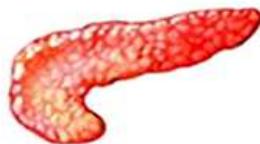
Adverse effects



↑ nausea and vomiting



↑ heart rate



Pancreatitis risk

GLP-1 is an hormone produced by the gastrointestinal tract (*cell L*) in response to incoming nutrients, and has important actions that contribute to glucose homeostasis

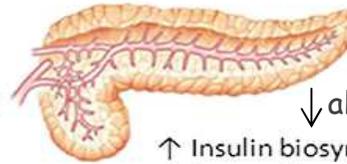


GLP-1

Liraglutide

Liraglutide è un analogo del *GLP-1* umano umano già disponibile in mono-somministrazione giornaliera iniettiva per il trattamento del Diabete mellito tipo 2 (*Victoza*®).

Efficacy effects



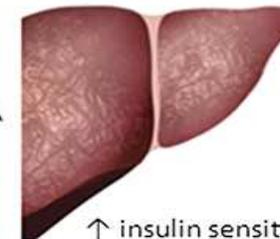
↓ alfa cell secretion (glucagon)
↑ Insulin biosynthesis
↑ beta cell proliferation
↓ beta cell apoptosis



↑ neuroprotection
↓ appetite



↓ gastric emptying



↑ insulin sensitivity
↓ glucose production

Use of GLP-1 Receptor Agonists in Prader-Willi Syndrome: Report of Six Cases

Danilo Fintini,¹ Graziano Grugni,²
 Claudia Brufani,¹ Sarah Bocchini,¹
 Marco Cappa,³ and Antonino Crinò¹

Diabetes Care 2014;37:e76–e77 | DOI: 10.2337/dc13-2575

3 del15, 3 UPD (1 with IGT and 5 with T2DM)
 None of them experienced GH therapy.

Table 1—Characteristics of the patients and variation of parameters and therapy during the period of therapy/observation of six PWS patients

All had a liver steatosis

Patient	Sex	Age (years)	Therapy	Basal		12 months		24 months		Therapy
				BMI	HbA _{1c} % (mmol/mol)	BMI	HbA _{1c} % (mmol/mol)	BMI	HbA _{1c} % (mmol/mol)	
1	M	37.3	Lrg 1.2 Met 1,700	36	7.6 (60)	33	6.3 (45)	32.4	6.9 (52)	Testosterone 250 mg Ramipril 5 mg Calcitriol 0.5 µg
2	M	20.7	Exn 20 Met 3,000	28	8.2 (66)	28	7 (53)	26.5	6.8 (51)	Topiramate 40 mg
3	M	27.7	Lrg 1.2 Met 1,700	44	7.5 (58)	44	6.9 (52)	44	7.4 (57)	Ramipril 5 mg Candesartan 8 mg
4	F	30.4	Lrg 1.2 Met 3,000	50	8.7 (72)	48	7.3 (56)	48.1	7.8 (62)	Allopurinol 150 mg
5	F	37.1	Lrg 1.8 Met 2,000 Glic 30	30	8.3 (67)	31	8.6 (70)	30.2	9.3 (78)	Simvastatin 20 mg EEPP
6	F	34.5	Exn 20 Met 3,000	57	9.5 (80)	59	9.5 (80)	58.5	10.1 (87)	Furosemide 25 mg

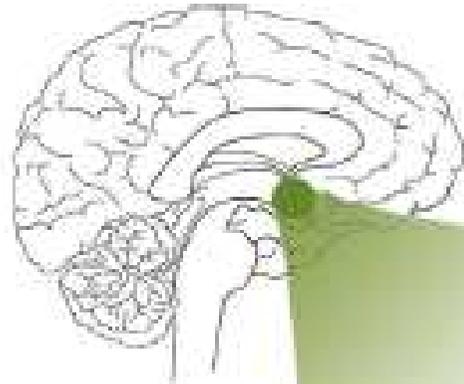
All therapies are intended daily except for testosterone (patient 1), which was administered monthly. EEPP, estroprogestin; Exn, exenatide (µg/day); F, female; Glic, gliclazide (mg/day); Lrg, liraglutide (mg/day); M, male; Met, metformin (mg/day).

During the 24 months of treatment, we detected a **tendency to decrease BMI, HbA_{1c} and waist circumference** and a significant **decrease of mean glycemia** during continuous glycemic monitoring at 12 months in respect to baseline.

No side effects were reported in PWS patients. Mild reduction of appetite was observed by patients and parents, although not documented by questionnaire.

Naltrexone/bupropion for obesity: An investigational combination pharmacotherapy for weight loss

Indicated for adult patients (≥ 18 years) with initial BMI of $\geq 30\text{kg/m}^2$ or $\geq 27\text{kg/m}^2$ to $<30\text{kg/m}^2$ in the presence of one or more weight-related co-morbidities
(Please refer to SmPC for full prescribing information)



Decreased appetite +
Increased energy expenditure
= **Weight loss**

Naltrexone/bupropion

Opioid (β -endorphin) receptor antagonist + Norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor (increase in POMC activity in the hypothalamic melanocortin system)

POMC stimulus
(bupropion)

POMC autoinhibitory loop
(β -endorphin)

MOP-R antagonist
(naltrexone)



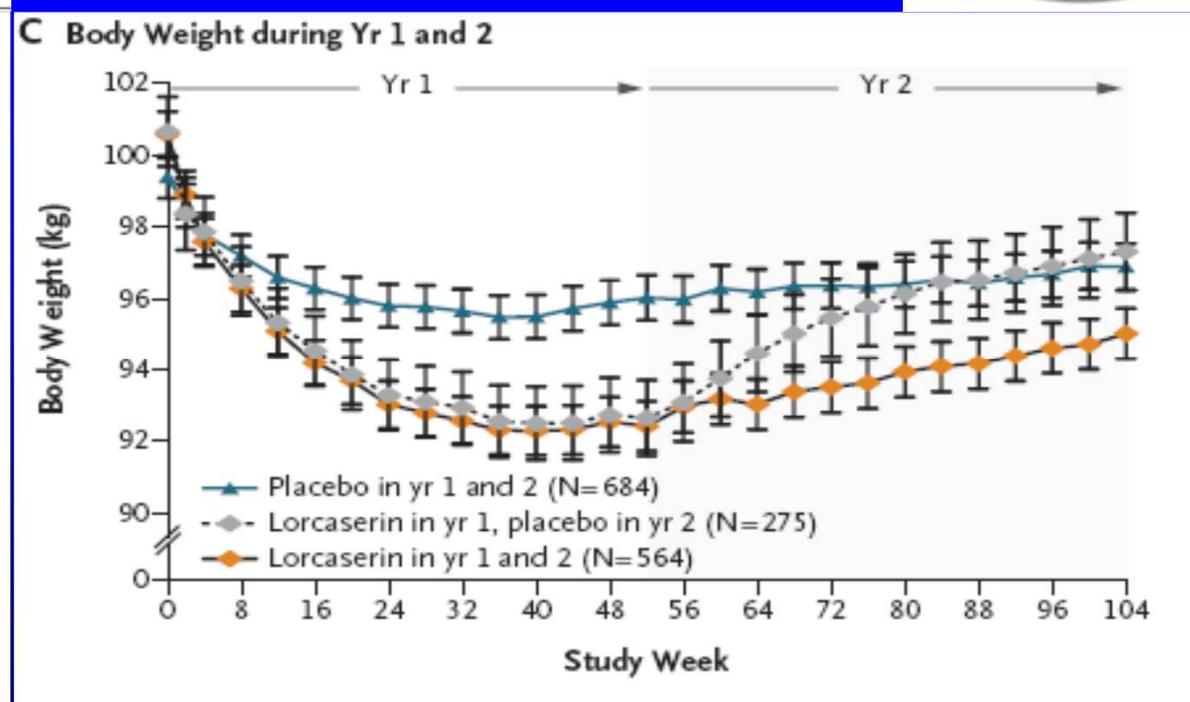
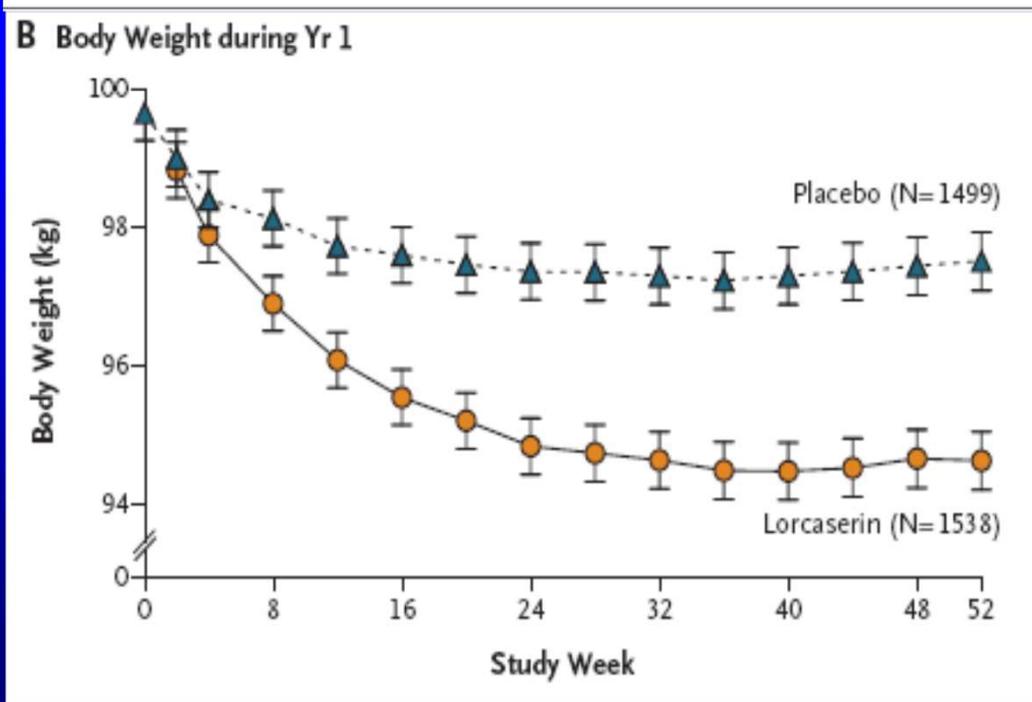
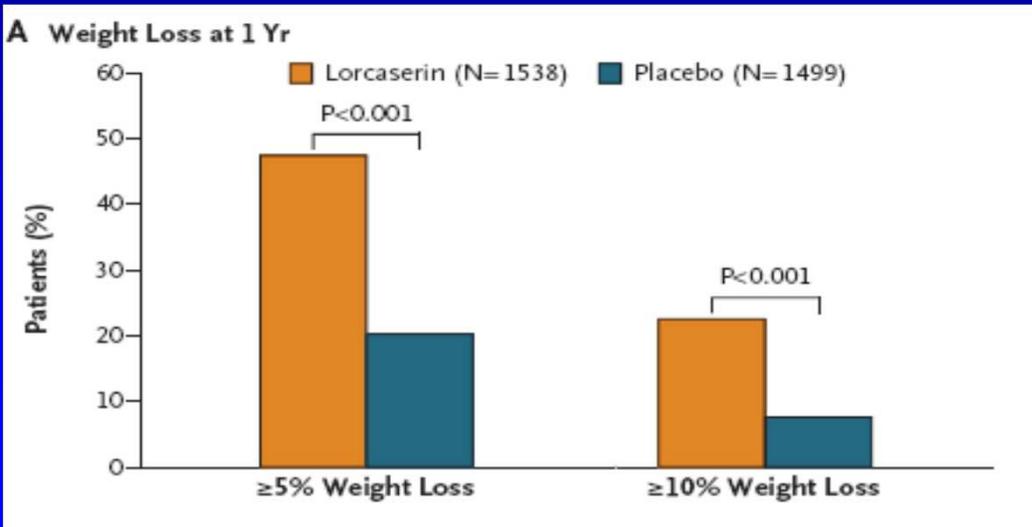
FDA & EMA
approved

Lorcaserin (APD356) è un potente e selettivo agonista del recettore serotoninergico 2C

~15-volte e 100-volte maggiore selettività
rispettivamente vs. i recettori 5-2A (allucinazioni)
e 2B (valvulopatia, ipertensione polmonare)

Effetti collaterali: cefalea, infezioni
tratto respiratorio, nausea

BLOOM Study-Smith SR et al
NEJM 2010 15;363(3):245-56



CLINICAL STUDY

Side effects: acute psychoses

Long-acting octreotide treatment causes a sustained decrease in ghrelin concentrations but does not affect weight, behaviour and appetite in subjects with Prader–Willi syndrome

Kathleen De Waele, Stacey L Ishkanian, Roberto Bogarin, Charmaine A Miranda¹, Mohammad A Ghatei², Stephen R Bloom², Danièle Pacaud³ and Jean-Pierre Chanoine

A 56-week prospective, randomized, cross-over trial.

Results: Eight subjects completed the study. Oct caused a decrease in both acylated (–53%) and desacyl (–54%) fasting ghrelin concentrations ($P < 0.05$) but did not significantly affect BMI. Oct had no significant effect on peptide YY concentrations, appetite or compulsive behaviour towards food. Oct caused a decrease in insulin-like growth factor-I concentrations, an increase in HbA1c and transient elevation of blood glucose in two subjects. Three subjects developed gallstones.

Conclusions: Oct treatment caused a prolonged decrease in ghrelin concentrations in adolescents with PWS but did not improve body mass or appetite. Future intervention studies aiming at clarifying the role of ghrelin in PWS should focus on the administration of specific inhibitors of ghrelin secretion or ghrelin receptor activity that do not interfere with other appetite-regulating peptides.



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Medical Genetics

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ejmg>



Original article

Psychiatric adverse effects of rimonabant in adults with Prader Willi syndrome

Roja Motaghedi^{a,*}, Elizabeth G. Lipman^a, Jeannette E. Hogg^b, Paul J. Christos^c,
Maria G. Vogiatzi^a, Moris A. Angulo^d

Endocannabinoid receptor CB1 antagonist, rimonabant, has been effective for treatment of obesity in adult subjects. Rimonabant promotes weight loss by multiple proposed mechanisms, including decreases appetite and lipogenesis, and increased energy expenditure.

Double blind placebo controlled study

Results: Due to psychiatric adverse effects, 50% of subjects in the rimonabant group withdrew, and the study was terminated early ($N = 10$) for safety concerns. There was a trend for weight loss, lower fat mass and higher IGF1 level at the end of study in this group. Leptin followed the fat mass and decreased with rimonabant treatment.

Conclusion: Rimonabant administration may be efficacious for weight loss in adults with PWS; unfortunately it is associated with an unacceptably high risk of psychiatric side effects. Future CB1 antagonists will need a better psychiatric profile before considered in the treatment of obesity in this genetic condition.

Effects of Topiramate in Adults With Prader-Willi Syndrome

Modulates Na⁺ channels, GABA and AMPA/kainite receptors

Nathan A. Shapira, Mary C. Lessig, Mark H. Lewis, Wayne K. Goodman, and Daniel J. Driscoll
University of Florida

Am J Ment Retard. 2004 Jul;109(4):301-9

. Topiramate did not significantly change calories consumed, Body Mass Index, or increase self-reported appetite. In addition, there were no significant changes in compulsions. Surprisingly, topiramate treatment resulted in a clinically significant improvement in the self-injury (i.e., skin-picking) that is characteristic of this syndrome. Potential benefits of topiramate for self-injury should be evaluated further in controlled trials.

Topiramate in the treatment of Prader-Willi syndrome: A case report

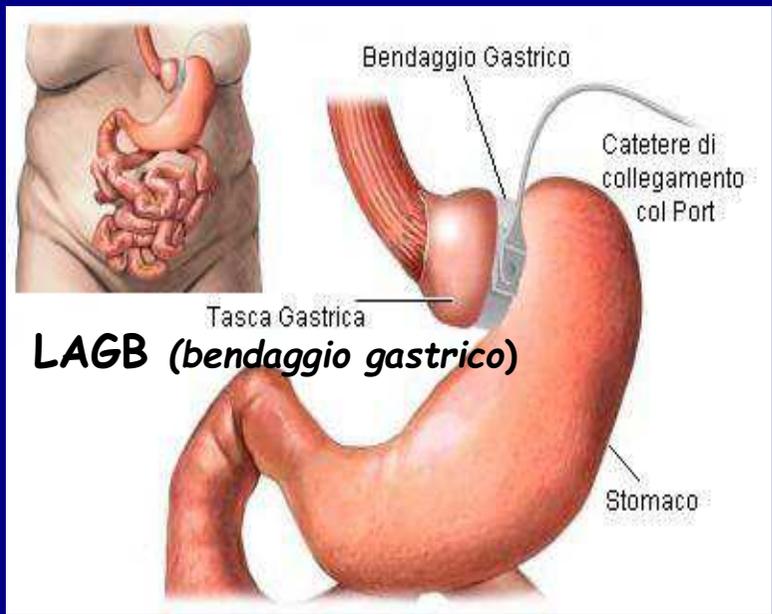
Ment Health Clin. 2018 Mar 23;7(1):7-9.

Nicole East, PharmD¹

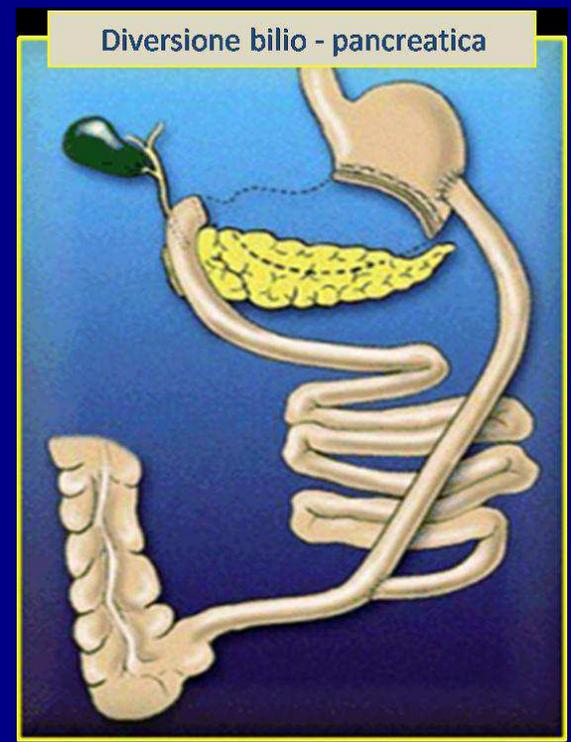
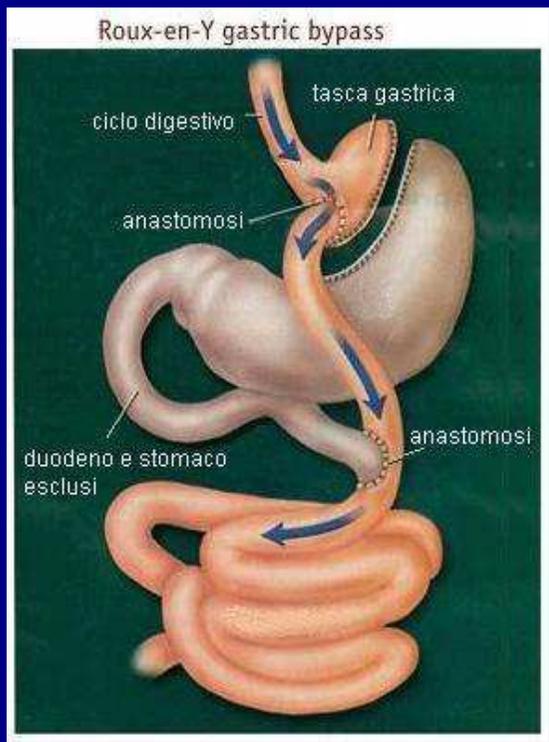
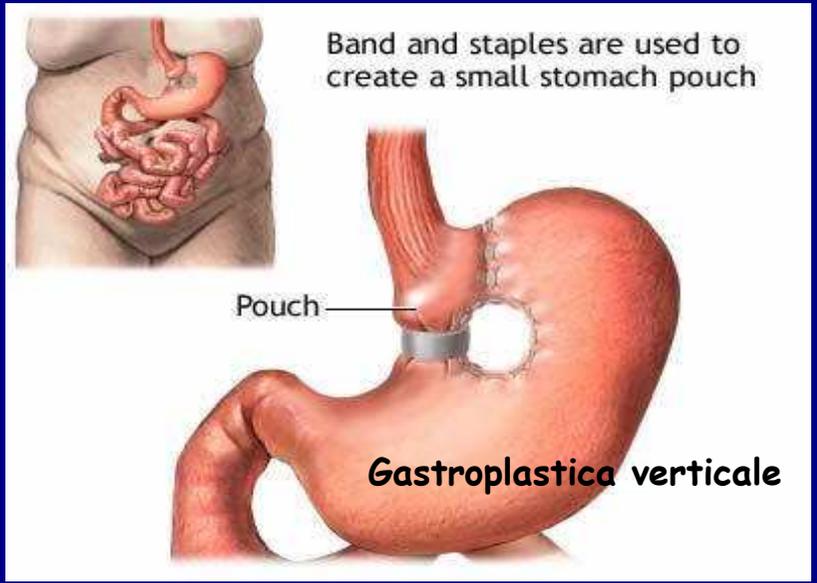
Megan Maroney, PharmD, BCPP²

Discussion: This case demonstrates the positive effects of topiramate for reducing aggression and demand for food in a child with PWS most likely due to an increase in satiety. It is hard to definitively attribute the positive response directly to topiramate. Further research should be conducted to determine if topiramate is an effective treatment option in these individuals.

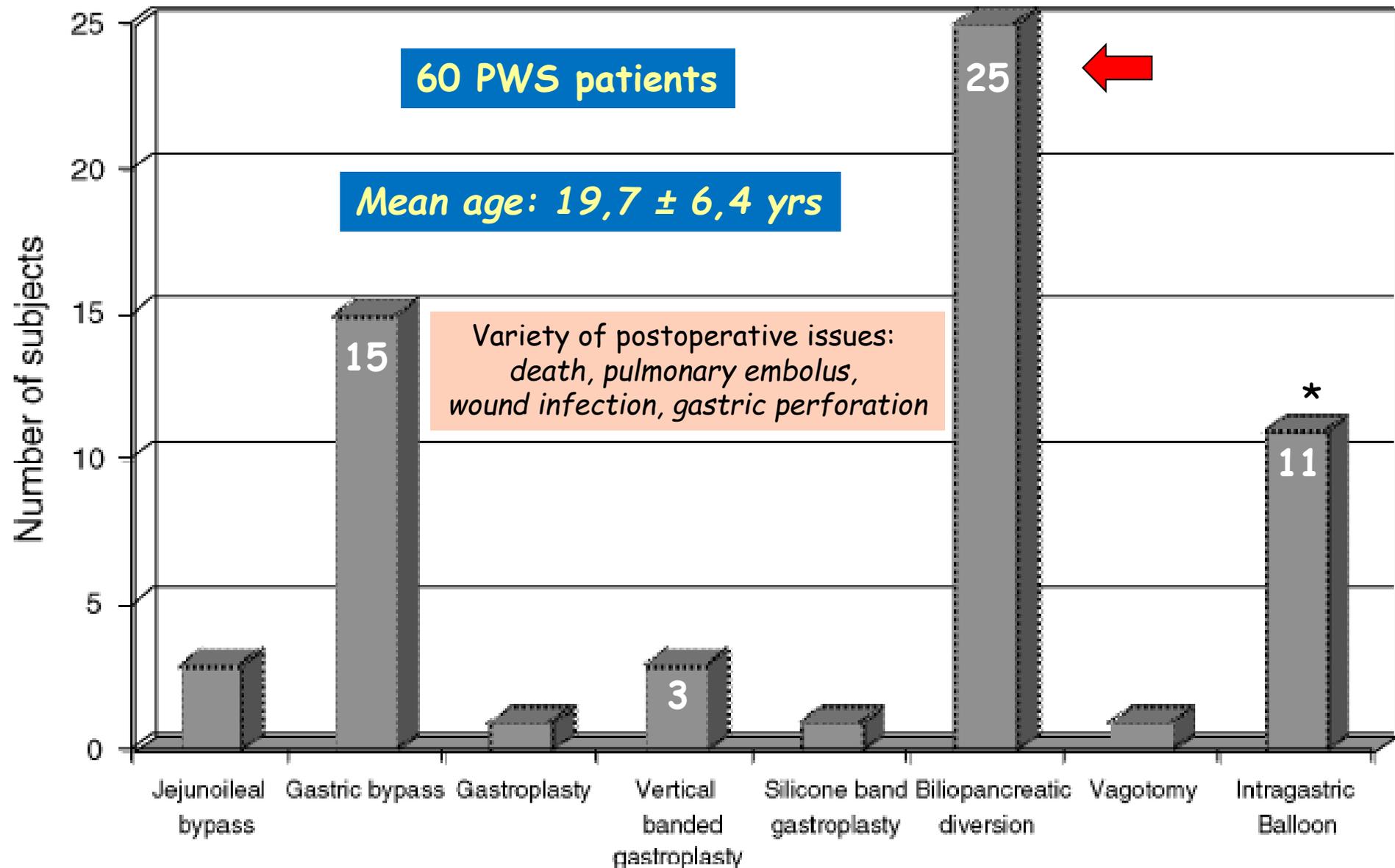
Interventi di Chirurgia Bariatrica



Restrittivi
 Malassorbitivi
 Misti



Types of bariatric procedures performed on individuals with PWS

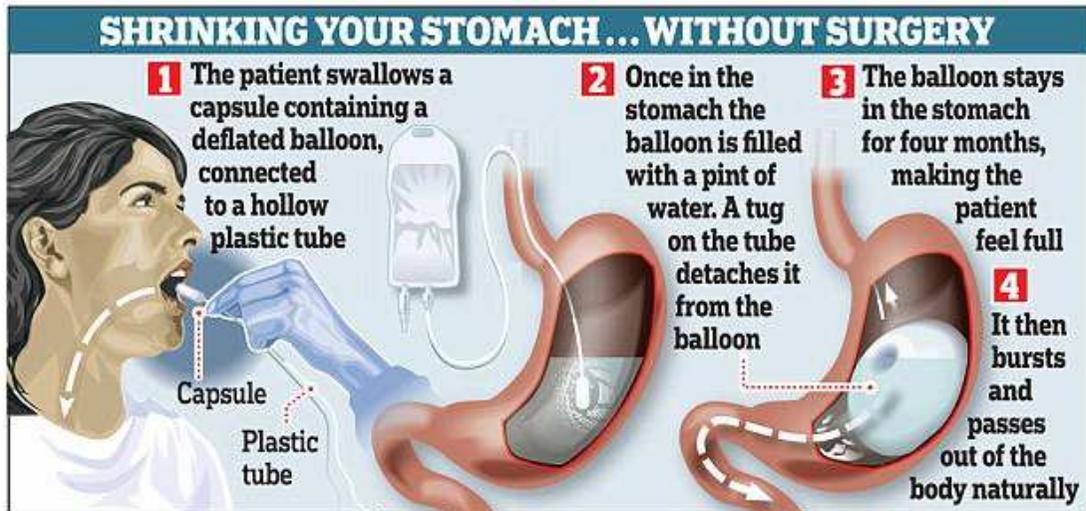
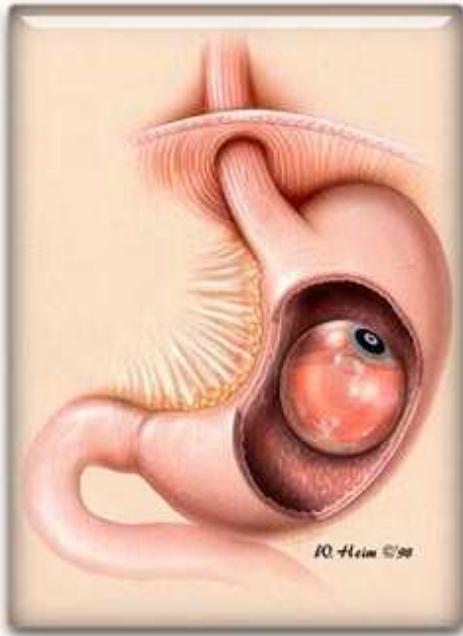


* Italian study (De Peppo F et al)

A. Scheimann, J Pediatr Gastroenterol Nutr, 46:80-83, 2008

Palloncino Intragastrico (BIB)

Inserzione endoscopica dell'Obalon



Il palloncino intragastrico (BIB)

- E' un trattamento di tipo provvisorio che non modifica l'anatomia gastro-intestinale.
- Puo' essere mantenuto in sede per 6-8 mesi.
- Il trattamento puo' essere ripetuto varie volte.
- Può essere utile anche nei pazienti molto giovani per mantenere sotto controllo il peso fino alla maggiore età e poi valutare l'opzione chirurgica definitiva.
- Pazienti adulti con obesità grave sono stati trattati con incoraggianti risultati.
- Complicanze: rottura del palloncino, distensione e perforazione gastrica, dolori addominali, diarrea, aerofagia.
- Necessità di seguire una corretta alimentazione.



BioEnterics Intragastric Balloon for Treatment of Morbid Obesity in Prader–Willi Syndrome: Specific Risks and Benefits

F. De Peppo · G. Di Giorgio · M. Germani · E. Ceriati ·
P. Marchetti · C. Galli · M. G. Ubertini · S. Spera ·
G. Ferrante · M. Cuttini · M. Cappa ·
G. Castelli Gattinara · M. Rivosecchi · A. Crinò

Received: 15 February 2008 / Accepted: 18 March 2008
© Springer Science + Business Media, LLC 2008



Abstract

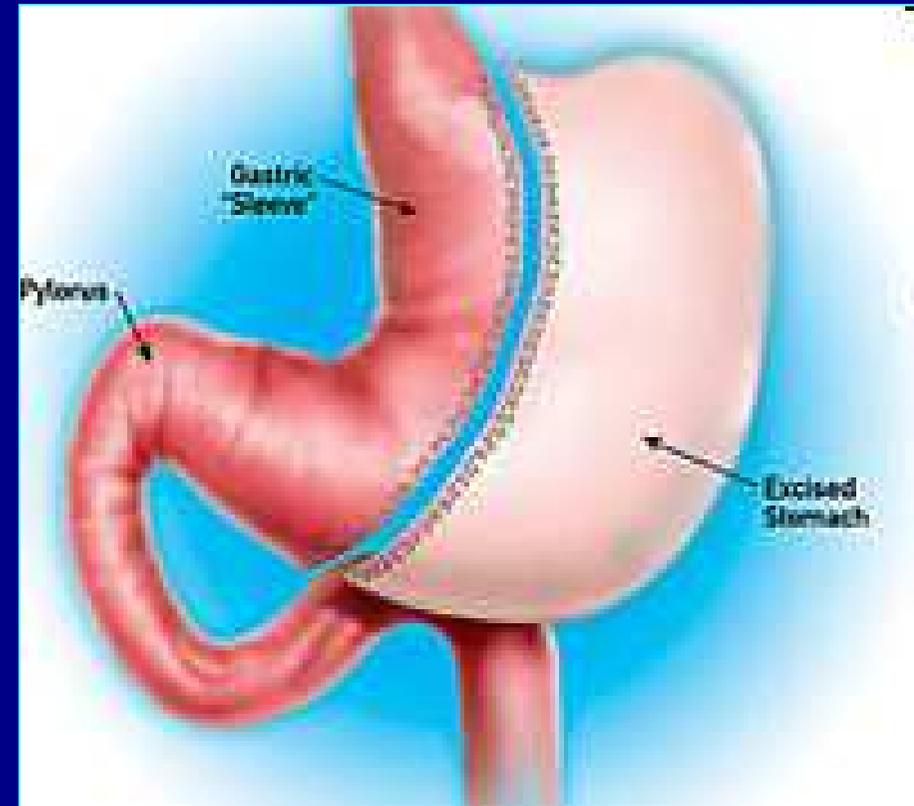
Background Obesity in Prader–Willi Syndrome (PWS) is progressive, severe, and associated with significant physical, and behavioral complications. The use of the BioEnterics Intragastric Balloon (BIB) is mandatory to prevent or delay the onset of severe metabolic complications. **Objective** The aim of this study was to assess risks and benefits of BioEnterics Intragastric Balloon (BIB) for treatment of morbid obesity in PWS patients. **Methods** Twenty-one BIB were positioned in 12 PWS patients (4 M, 8 F), aged from 8.1 to 30.1 years, and removed

12 PWS (8,1–30 aa) per un periodo di 8 mesi,
1 morte per perforazione gastrica e
2 rimozioni precoci

after 5–10 months (range: 5–10 months). Auxological, biochemical, and behavioral data were performed every 2 months. All patients were analysed by DXA. One patient (8.1 years, BMI: 57.6 kg/m²) died (100%) after 25 days because of symptoms suggesting gastric perforation (not confirmed). The remaining ten patients showed a significant decrease of BMI ($p=0.005$) and of fat tissue as measured by DXA ($p=0.012$).

Vertical Sleeve Gastrectomy (VSG)

- In laparoscopia
- **Parzialmente restrittivo**
- Preliminare all'intervento di DBP (ma anche come intervento isolato)
- Senso di sazietà precoce
- Da sola determina significativa e importante perdita di peso (~60%)

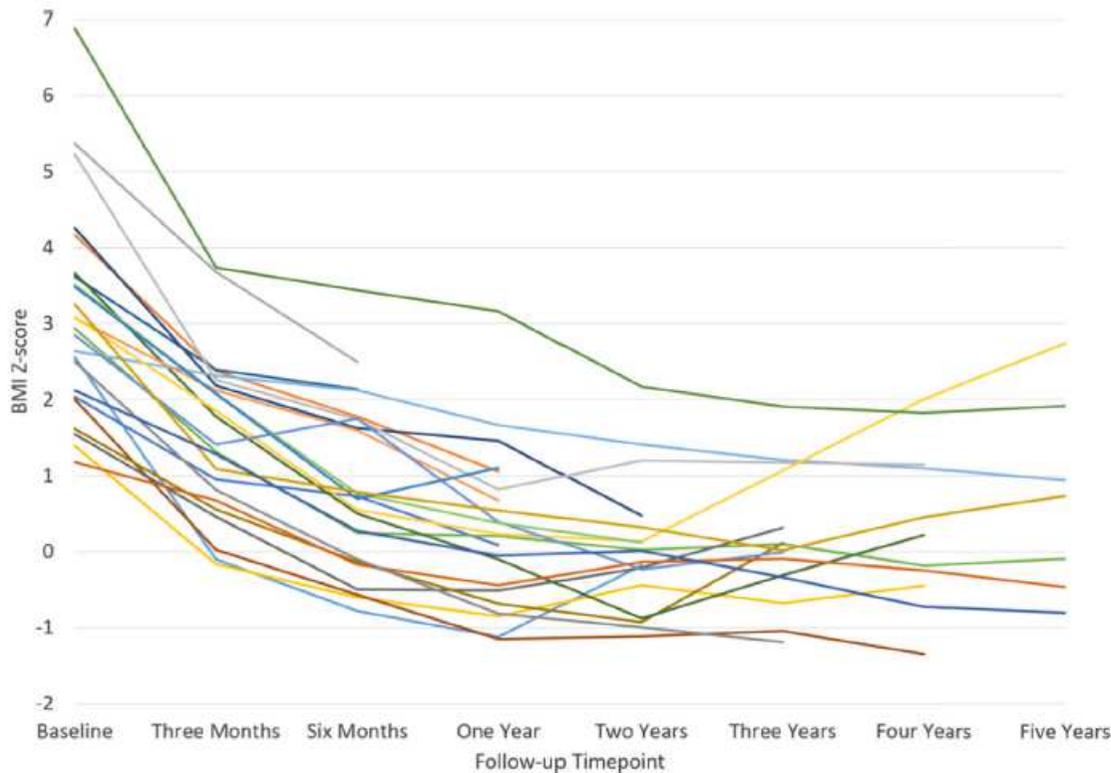


- Alternativa sicura al bypass gastrico con minori rischi nutrizionali.
- Modificazione della secrezione di entero-ormoni (↓ ghrelina)
- Mortalità operatoria: ~ 0.2%
- Non ancora risultati a lungo termine (possibile ripresa ponderale)

Laparoscopic sleeve gastrectomy in children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a matched-control study

Aayed R. Alqahtani, M.D., F.R.C.S.C., F.A.C.S.^{a,*}, Mohamed O. Elahmedi, M.B.B.S.^a,
Awadh R. Al Qahtani, M.D., M.Sc., F.R.C.S.C.^a, Jaehoon Lee, Ph.D.^b,
Merlin G. Butler, M.D., Ph.D., F.F.A.C.M.G.^c

Surgery for obesity and related diseases, 2015



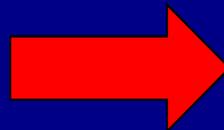
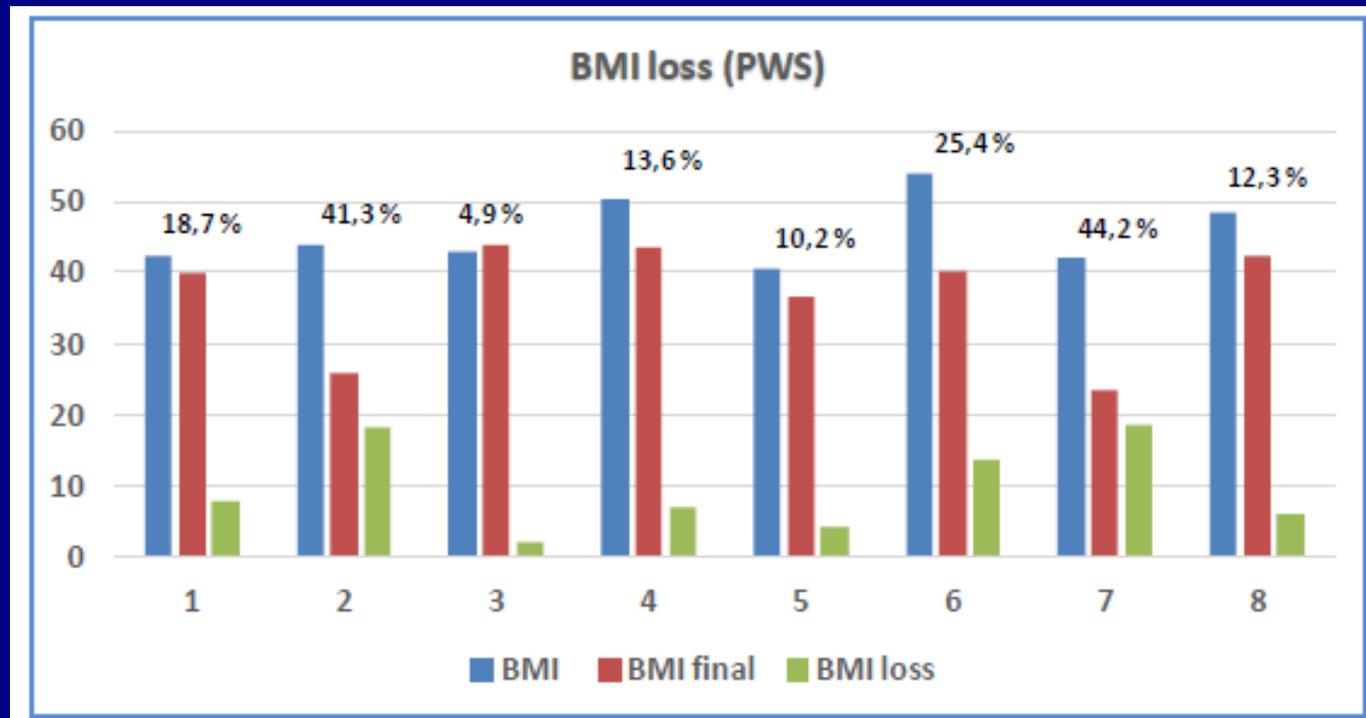
- 24 PWS pts
(mean age 10,7; 6<8 yr old, range 4,9-18)
- BMI: 46.2 ± 12,2
- Follow-up: 5 yrs
- No mortality or major morbidity was observed

CONCLUSIONS

PWS children and adolescents underwent effective weight loss and resolution of co-morbidities after LSG, without mortality, significant morbidity, or slowing of growth. LSG should be offered to obese PWS patients with heightened mortality particularly because no other effective alternative therapy is available.

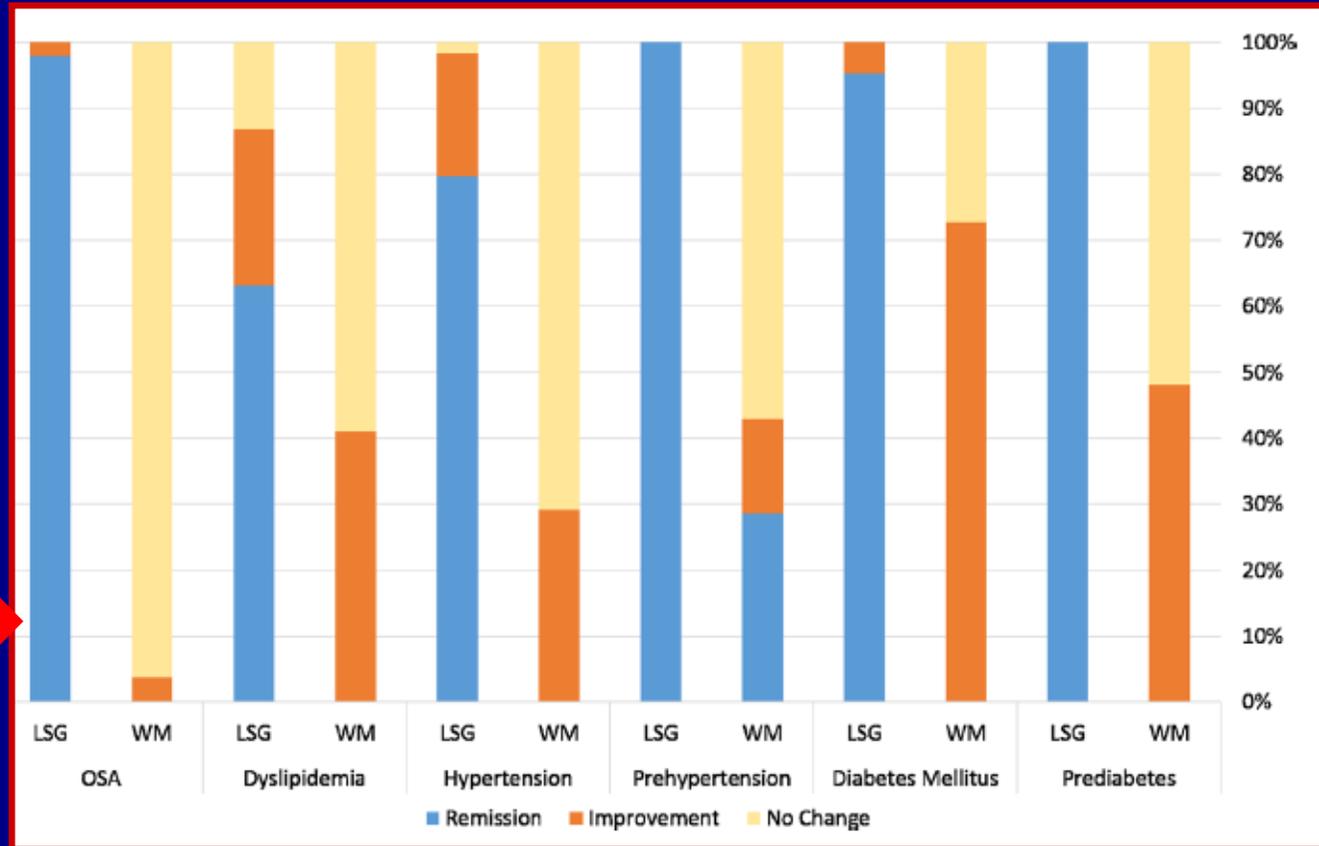
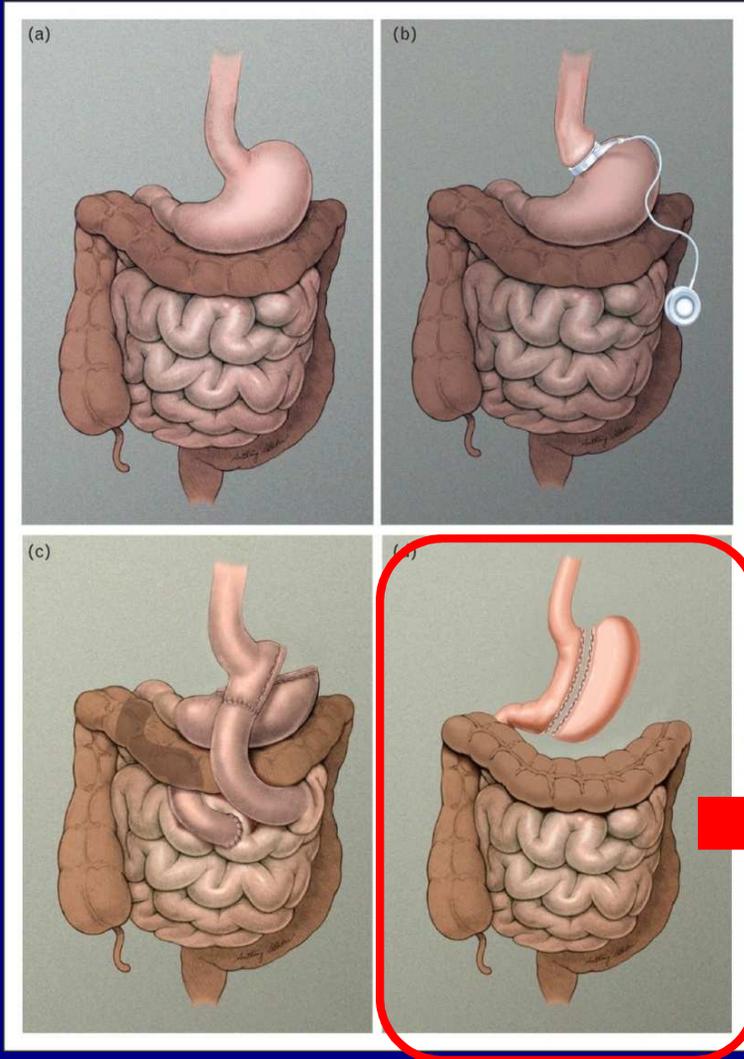
Sleeve gastrectomy in pazienti PWS

8 pazienti PWS (5M; 3F)
età media $17,4 \pm 5,9$ anni
(range 8,1-26,8 anni)
Follow-up = anni 2



Interventi di Chirurgia Bariatrica

Risoluzione della complicitanze dopo intervento di sleeve gastrectomy



a) apparato gastrointestinale normale, b) bendaggio gastrico, c) by pass gastrico Roux-en-Y, d) sleeve gastrectomy

Thakker RK, et al.
Current Opin. Pediatric, 2015 June

Fig. 3 Comorbidity resolution (complete remission, improvement, or no change) in children and adolescents who underwent LSG (laparoscopic sleeve gastrectomy) compared to those on WM (non-surgical weight management)

Alqathani Ar et al
Obes Surg. 25:910, 2015

BARIATRIC SURGERY DURING THE TRANSITION PHASE IN PRADER-WILLI SYNDROME: LONG-TERM OUTCOME AFTER BILIOPANCREATIC DIVERSION

Antonino Crinò', Danilo Fintini, Alessio Convertino, Sarah Bocchini, Graziano Grugni.

Oral presentation IPWSO –Toronto 2017

10 pazienti PWS sottoposti a DBP

- Età media: $18,8 \pm 2,9$ yrs (mean \pm SD) (range: 15,4-24,3 yrs)

- BMI medio $49,3 \pm 6,4$) + severe comorbidities

- follow-up : $13,7 \pm 7,4$ anni (range: 4.1-27 anni)

- maximum weight loss% (MWL%) : $30,7 \pm 10$ (10,1-52,6).

- BMI medio all'ultima visita: $40,5 \pm 8,8$ (28,9-51,6).

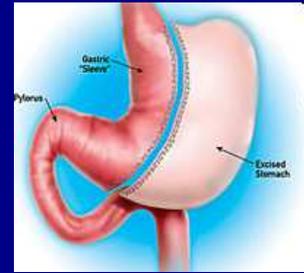
•Complicanze:

- 6 anemia e diarrea; 5 OSAS; Osteoporosi/osteopenia in tutti; DMT2 assente in tutti; 1 morte improvvisa a 37.3 anni. Supplementazione nutrizionale e vitaminica in tutti.

BPD sembra essere una possibile opzione nelle obesità severe con presenza di severe comorbidità in pazienti con PWS selezionati e famiglie molto collaborative, quando ogni altro approccio è fallito.

In considerazione degli effetti collaterali è necessario una follow up multidisciplinare molto attento.

Chirurgia bariatrica nella PWS



- La chirurgia bariatrica rappresenta **un'arma terapeutica efficace** per il trattamento del paziente obeso PWS in cui tutte le altre opzioni terapeutiche sono risultate fallimentari.
- La letteratura scientifica ha ampiamente acclarato che la chirurgia bariatrica non solo determina la riduzione del peso corporeo, ma **contribuisce al controllo ed alla risoluzione delle comorbidità associate all'obesità** che configurano la sindrome metabolica - come l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito tipo 2, le dislipidemie, la NAFLD e l'OSAS - migliorando la qualità della vita dei pazienti.
- L'approccio chirurgico in tali pazienti deve essere effettuato **sempre con molta prudenza** (possibili complicanze specifiche a breve e a lungo termine) e la scelta dovrebbe scaturire da una **decisione multidisciplinare che valuti i rischi e i benefici**.

IPOGONADISMO e PUBERTA' nella PWS

- PUBERTA' RITARDATA
- INCOMPLETA MATURAZIONE GONADICA



MASCHI

Gonadi piccole
Criptorchidismo
Scarsa crescita barba e peluria
Assenza cambio voce
Arresto dello sviluppo puberale



FEMMINE

Ipoplasia piccole labbra
Ipoplasia clitoridea
Amenorrea primaria
Amenorrea secondaria
Oligomenorrea

- ADRENARCA PRECOCE (14%)
- PUBERTA' PRECOCE (rara)
- INFERTILITA'

ORIGINAL PAPER

A. Crinò · R. Schiaffini · P. Ciampalini · S. Spera
L. Beccaria · F. Benzi · L. Bosio · A. Corrias
L. Gargantini · A. Salvatoni · G. Tonini
G. Trifirò · C. Livieri · Genetic Obesity Study Group of
Italian Society of Pediatric Endocrinology and
Diabetology (SIEDP)

Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome



MASCHI	Età (anni)	Criptorchidismo	Microrchidia	Ipoplasia scotale	Micropene	Fimosi
n.42	14.2 ±9.3	42/42 (100%)	32/42 (76%)	29/42 (69%)	15/42 (36%)	13/42 (31%)
FEMMINE	Età (anni)	Ipoplasia clitoride/piccole labbra	Amenorrea primaria	Menarca (> 15 aa)	Amenorrea secondaria	--
n. 42	17.5 ±6.7	32/42 (76%)	18/32 (56%)	14/32 (44%)	6/14 (43%)	--



IPOGONADISMO e PUBERTA' nella PWS

- PUBERTA' RITARDATA
- INCOMPLETA MATURAZIONE GONADICA



MASCHI

Gonadi piccole
Criptorchidismo
Scarsa crescita barba e peluria
Assenza cambio voce
Arresto dello sviluppo puberale



FEMMINE

Ipoplasia piccole labbra
Ipoplasia clitoridea
Amenorrea primaria
Amenorrea secondaria
Oligomenorrea

- ADRENARCA PRECOCE (14%)
- PUBERTA' PRECOCE (rara)
- INFERTILITA'

ORIGINAL PAPER

A. Crinò · R. Schiaffini · P. Ciampalini · S. Spera
L. Beccaria · F. Benzi · L. Bosio · A. Corrias
L. Gargantini · A. Salvatoni · G. Tonini
G. Trifirò · C. Livieri · Genetic Obesity Study Group of
Italian Society of Pediatric Endocrinology and
Diabetology (SIEDP)

Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome



MASCHI	Età (anni)	Criptorchidismo	Microrchidia	Ipoplasia scotale	Micropene	Fimosi
n.42	14.2 ±9.3	42/42 (100%)	32/42 (76%)	29/42 (69%)	15/42 (36%)	13/42 (31%)
FEMMINE	Età (anni)	Ipoplasia clitoride/piccole labbra	Amenorrea primaria	Menarca (> 15 aa)	Amenorrea secondaria	--
n. 42	17.5 ±6.7	32/42 (76%)	18/32 (56%)	14/32 (44%)	6/14 (43%)	--



Fertilità nella sindrome di Prader-Willi

Infertilità è ritenuta una caratteristica in entrambi i sessi

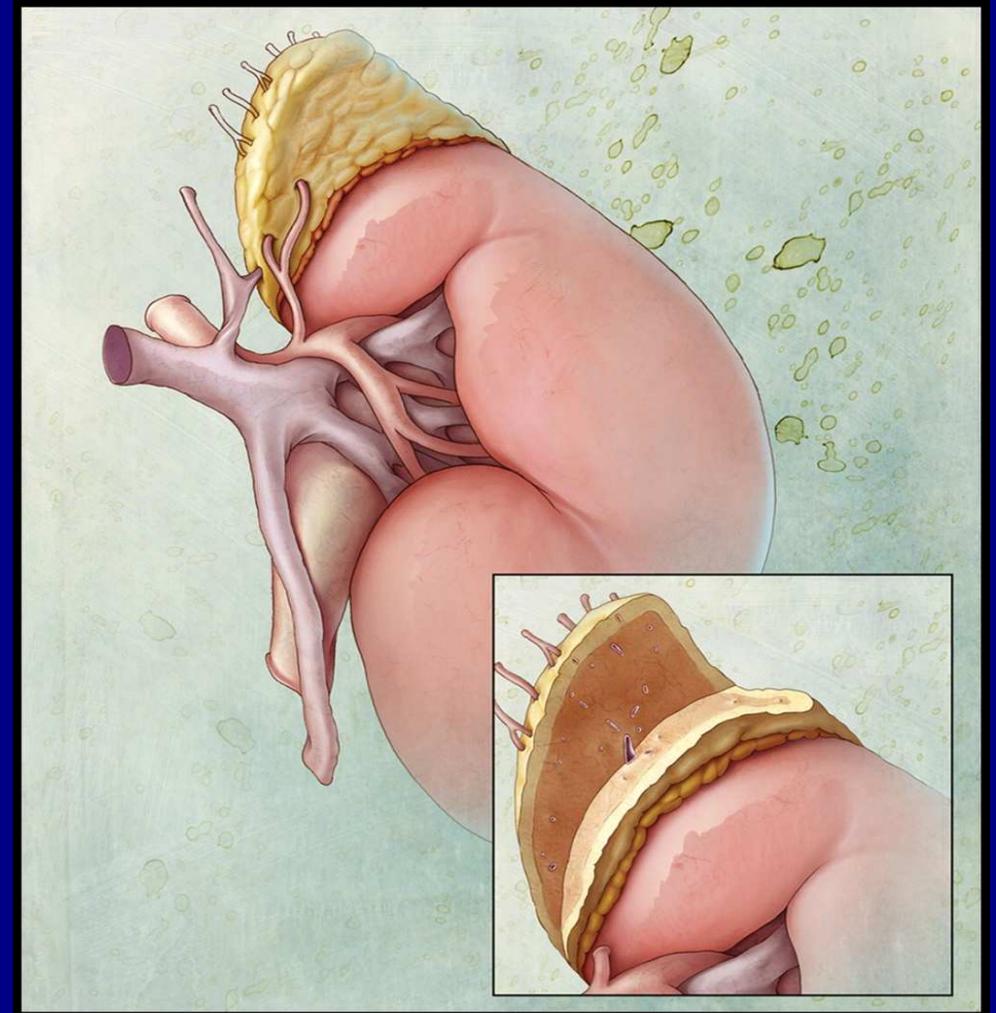
Tuttavia, poche donne con PWS, confermata geneticamente, hanno sviluppato una gravidanza:

- in un caso, una donna (33 aa) con UPD ha partorito una bambina sana (*Akefeldt A, Dev Med Child Neurol, 41 (11):789-90, 1999*)
- un'altra donna (32 aa), con delezione del cromosoma 15 ha partorito una bambina affetta da sindrome di Angelman (*Schulze A et al, Acta Paediatr 90:455-459, 2001*)
- In altri rari reports (*Laxova, 1973; Hockey, 1986-88*) la diagnosi di PWS non è stata confermata dalle indagini di genetica molecolare.

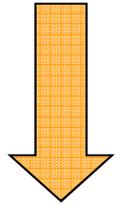
Nessun caso di fertilità è stato riportato nel sesso maschile

PWS e INSUFFICIENZA SURRENALICA

Anche nel soggetto adulto con PWS l'insufficienza surrenalica centrale (CAI) è un evento raro. Tuttavia deve essere tenuta sempre in considerazione e, nel caso trattata adeguatamente.



Insufficienza surrenalica di origine “centrale”

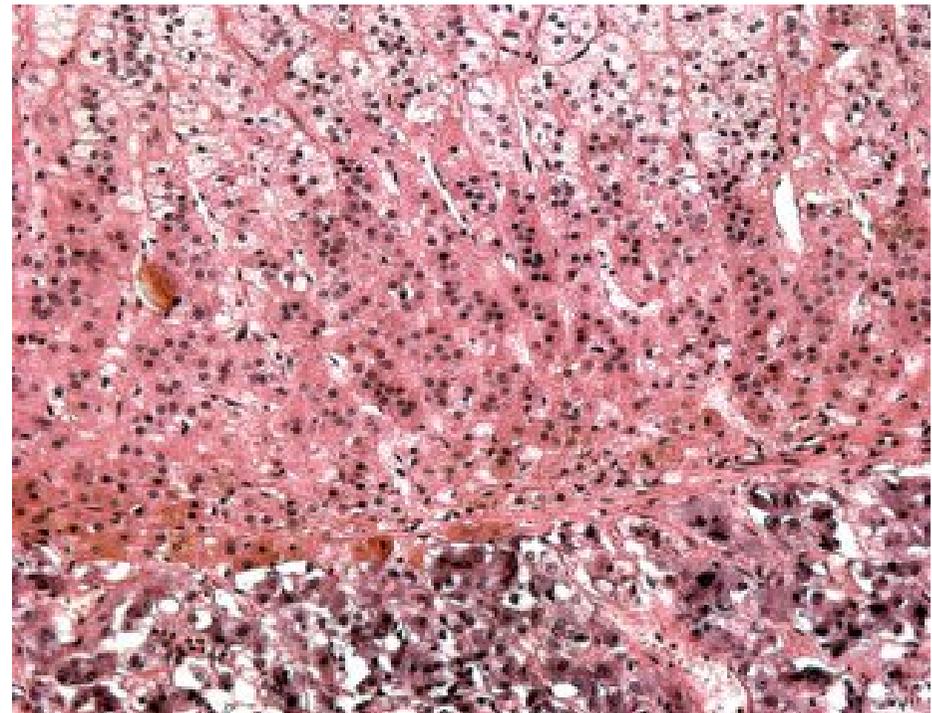
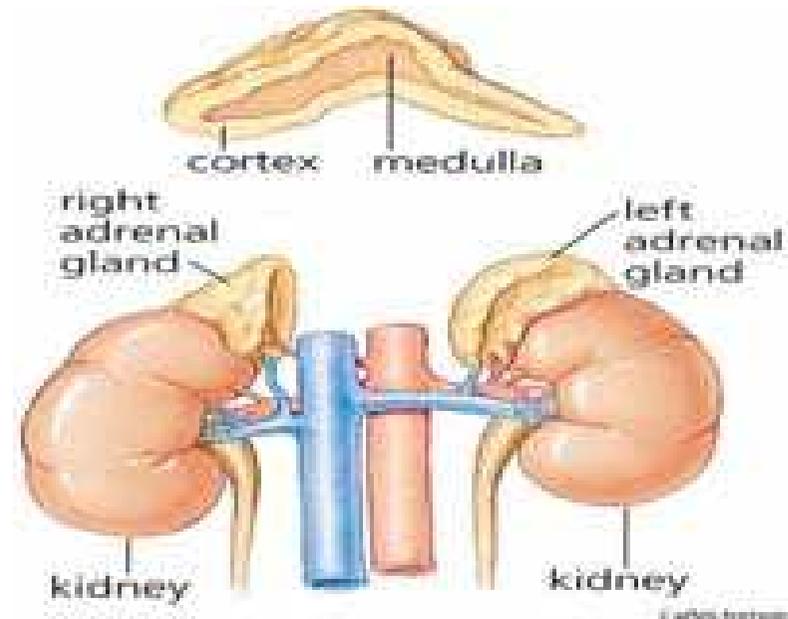


Morbilità e mortalità

In generale: condizioni di stress e malattie gastrointestinali acute possono indurre in pazienti PWS una crisi iposurrenalica.

Valutazione periodica con ACTH test a basso dosaggio (1 mcg ev).
(ITT gold standard ma effetti collaterali)

Trattamento preventivo con idrocortisone
(50-100 mg/m² o 1.2 mg/kg ev in bolo)



Alterazioni tiroidee nella PWS



- Studi sulla funzione tiroidea nella PWS sono molto scarsi.
- Diversi AA. riportano che la funzione tiroidea è normale nella maggior parte dei pazienti PWS e che la **frequenza dell'ipotiroidismo è simile nella PWS rispetto alla popolazione generale (~2%)** (Butler MG, Am J Med Genet 143A, 2007).
- Altri studi (Tauber et al 2010; Miller et al 2008) riportano una più **elevata frequenza di ipotiroidismo nella popolazione PWS maggiormente dovuta ad un difetto di origine centrale (ipotiroidismo ipotalamico)** (19-24% dei casi).
- Sono descritti rari casi di ipotiroidismo congenito dovuto a tiroide ectopica linguale.



**R.M. Insoft et al: Prader-Willi syndrome associated with fetal goiter: a case report
Am J Perinatology, 1999**

**C. Sher et al: Congenital hypothyroidism with Prader-Willi syndrome
J Pediatr Endocrinol Metab, 2002**

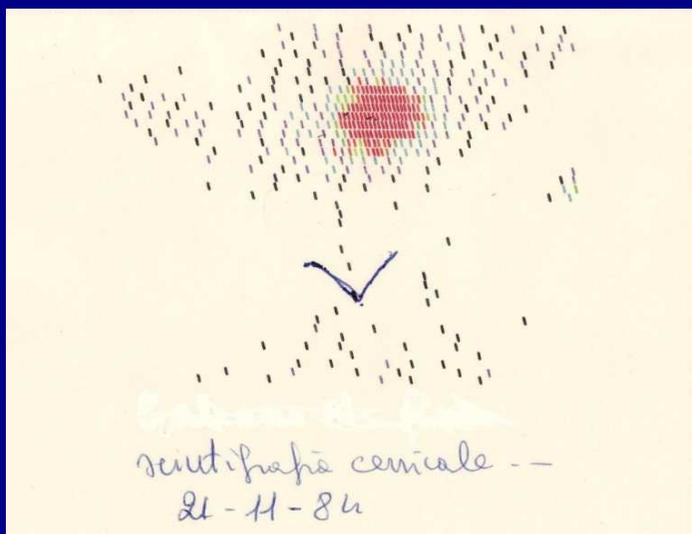
CASE REPORT

Open Access



Congenital hypothyroidism due to ectopic sublingual thyroid gland in Prader-Willi Syndrome: a case report

Sarah Bocchini¹, Danilo Fintini², Graziano Grugni³, Arianna Boiani¹, Alessio Convertino¹ and Antonino Crinò^{1*}



At the age of 9 months diagnosis of congenital hypothyroidism because of elevated TSH (40 $\mu\text{U/ml}$), low FT4 and normal FT3.

At the age of 9 yrs, PWS was suspected based on the phenotype.

Follow-up: ~ 26 yrs



- This is the second reported case of congenital hypothyroidism due to a sublingual ectopic thyroid gland in PWS.
- This case is also worth reporting to show that the diagnosis of PWS may have been delayed because mental retardation, obesity and short stature were attributed to hypothyroidism.

Thyroid function in patients with Prader-Willi syndrome: an Italian multicentre study of 339 patients.

Lorenzo. Iughetti¹, Giulia. Vivi¹, Antonio Balsamo², Andrea Corrias³, Antonio Crinò⁴, Maurizio Delvecchio⁵, Luigi Gargantini⁶, Nella Augusta Greggio⁷, Graziano Grugni⁸, Uros Hladnik⁹, Alba. Pilotta¹⁰, Letizia Ragusa¹¹, Alessandro Salvatoni¹², Malgorzata Wasniewska¹³, Giovanna Weber¹⁴, Barbara Predieri¹

Results: 339 patients entered the study: 243 children and adolescents and 96 adults. All subjects had genetically confirmed diagnosis of PWS. The prevalence of thyroid dysfunction was 13.6%. C-HT was found in 4 children (1.18%), HT in 6 patients (1.77%), CE-HT in 23 patients (6.78%), and SH in 13 patients (3.83%). All other subjects were in EuT (89.3%).

Conclusions: Thyroid dysfunction seems to be a frequent feature in subjects with PWS and should be regularly investigated in all PWS patients both at the diagnosis and during follow up.

PWS adulto: l'osteoporosi

Valutazione dello stato minerale osseo già dall'età adolescenziale:

- monitoraggio annuale di PTH e vit. D, dei markers di neoformazione e di riassorbimento osseo, degli elettroliti sierici ed urinari + DEXA vertebro-femorale ogni 3-4 anni (*più spesso se l'osteoporosi è già presente*).
- La terapia si basa sull'**esercizio fisico**, la supplementazione con **calcio+vitamina D**, l'uso degli **steroidi sessuali** ed eventualmente del **GH**.
- Solo nei casi più gravi sono indicati i **bifosfonati**: in tal caso bisogna porre particolare attenzione, soprattutto in presenza di scarsa igiene orale, al rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella, che tuttavia è di rara insorgenza con le formulazioni orali.

Clinical Trials in Prader-Willi syndrome (in progress/starting soon)

Drug Name	Compound	Company	Phase	Type of study	Eligible Ages (yrs)	Study Length (weeks)	When will trial start?	#of participants to be included
• GLWL-01	Inhibitor of GOAT enzyme that converts UAG (<i>unacylated ghrelin</i>) in AG (<i>acylated ghrelin</i>): It decreases AG levels	GLWL Research, Canada	II	Triple blind randomized crossover	16-65	18 w	February 2018	34
• DCCR	Diazoxide	Soleno Therapeutics	III	Triple blind, placebo-controlled	>4	15 w	May 2018	about 100
• Cannabidiol (CBD) oral solution	Cannabinoid receptor CB1 antagonists; Serotonin 1 receptor modulators	Insys Therapeutics	II	Randomized, double-blind, placebo controlled	8-17	12 w	June 2018	66
• Carbetocin (LV-101)	Intranasal Oxytocin analog	Levo Therapeutics	III	Blinded, randomized (followed by open label)	7-18	Blinded period, followed by open label follow-up (56 w)	October 2018	175
• Livoletide	AZ-531	Millendo Therapeutics	IIb/III	Double blind, randomized, placebo-controlled study	12-65	3 months	2019	about 150
• RM-493	Setmelanotide	Rhythm Pharmaceuticals	IIa	Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Pilot Study	>16	4 w	Completed No moving to Phase 3	40
• Liraglutide (Saxenda®)	GLP-1 Receptor agonists	Novo Nordisk	III	Randomized, double-Blind, placebo-controlled	6-18	52 w	November 2015	60
• Tesofensine/ Metoprolol	Tesomet	Saniona, Denmark	IIa	Randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study	12-17 18-30	12 w	April 2017	10-15
• Beloranib	Methionine aminopeptidase 2 (MetAP2) inhibitor	Zafgen	III	Randomized, double blind, placebo-controlled study	12-65	26 w	ZGN1061 (in the future)	107



Primary endpoint = modification of hyperphagia measured by the Hyperphagia Questionnaire for Clinical Trials (HQ-CT) (Dickens EM, 2007)

Unacylated Ghrelin

UAG

The 28 amino acid peptide



AZP-502



UAG 6-13 fragment is rapidly degraded in serum



AZP-531

Analog of human unacylated ghrelin



Same pharmacological profile as UAG

STUDIO con AZP-531 (analogo della grelina deacilata)

2 forme di Grelina = unacylated (UAG) e acylated (AG)

Unacylated Ghrelin (UAG) inibisce la Grelina acilata (AG) e quindi inibisce il consumo di cibo; previene il deposito di grasso e migliora l'insulino-sensibilità.

E' presente un relativo deficit di (UAG) in PWS obesi

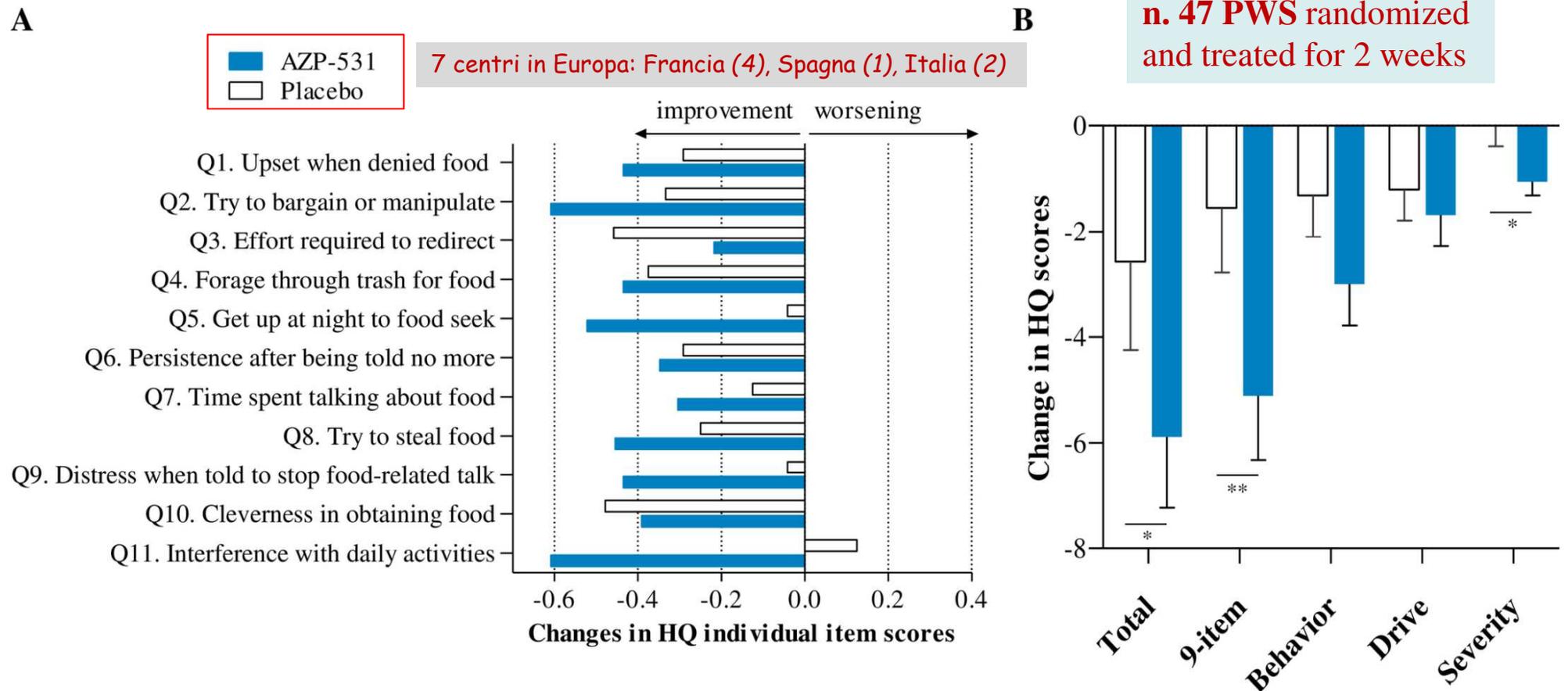
- Studio multicentrico in Fase IIa, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo
- Scopo: valutare gli effetti, la sicurezza e la tollerabilità di AZP-531 sul comportamento alimentare nella PWS
- Sponsor: Ditta Alizè Pharma - Francia

Coordinatore dello studio:
Prof. M. Tauber (Tolosa-Francia)

AZP-531, an unacylated ghrelin analog, improves food-related behavior in patients with

Prader-Willi syndrome: A randomized placebo-controlled trial

Soraya Allas^{1*}, Assumpta Caixàs², Christine Poitou³, Muriel Coupaye³, Denise Thuilleaux⁴, Francoise Lorenzini⁵, Gwenaëlle Diene⁶, Antonino Crinò⁷, Frédéric Illouz⁸, Graziano Grugni⁹, Diane Potvin¹⁰, Sarah Bocchini⁷, Thomas Delale¹, Thierry Aribat¹, Maithè Tauber^{6,11}



Conclusions: AZP-531 may constitute a new treatment strategy to improve hyperphagia and metabolic issues in patients with PWS. These findings support further investigation in longer-term clinical trials.

S. Allas et al, PLoS One, 10;13(1): e0190849, 2018

M E D P **A** C E



AZP01-CLI-003
Livoletide AZP531
Phase 2b/3 Study

Canada

Italy

France

Spain

UK

USA

About 150 pts
(55 Centres)

12-65 yrs

DIAZOSSIDO e DCCR

Diazossido

- Agonista dei canali del potassio ATP sensibile (K_{ATP}) [approvato nel 1976]
- Usato (sospensione orale) per il trattamento degli insulinomi (adulti) e dell'iperinsulinismo congenito (neonati e bambini)
- In passato utilizzato nell'ipertensione maligna (e.v.)

DCCR (Diazoxide Choline Controlled-Release) tablets

- Utilizzati sali di colina di diazossido (Ditta Essentialis)
- Unica somministrazione giornaliera (in compresse)
- Utilizzato in studi di fase 2 in obesi, dislipidemici e PWS
- Oltre 200 casi trattati
- Studio pilota in PWS PC025 (n.13 PWS pts; 11-21yrs)

Azione a livello ipotalamico, periferico e centrale

Complessivamente riduce l'iperfagia, aumenta la spesa energetica, riduce la massa grassa e il peso corporeo; può avere un impatto sul comportamento aggressivo.

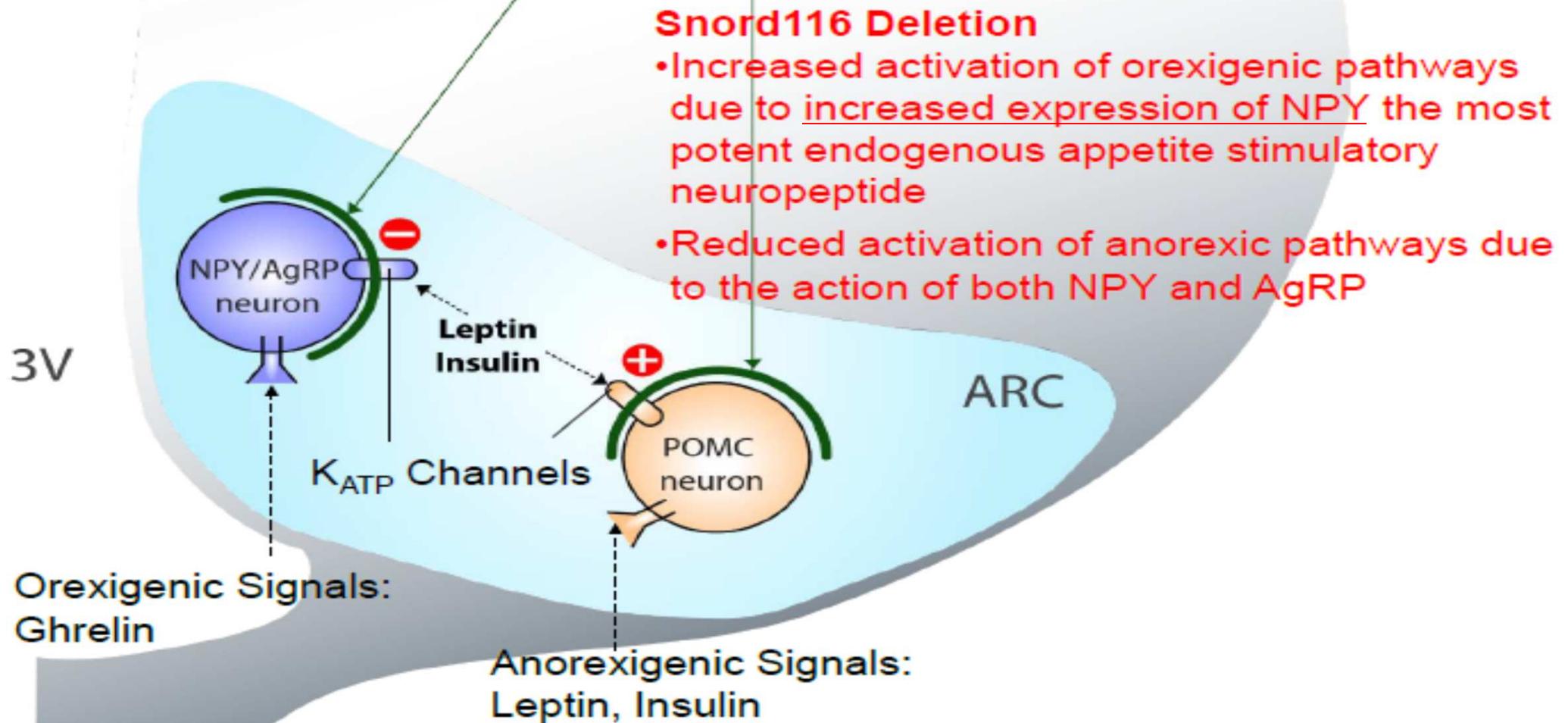


DCCR Mode of Action – Hyperphagia in PWS

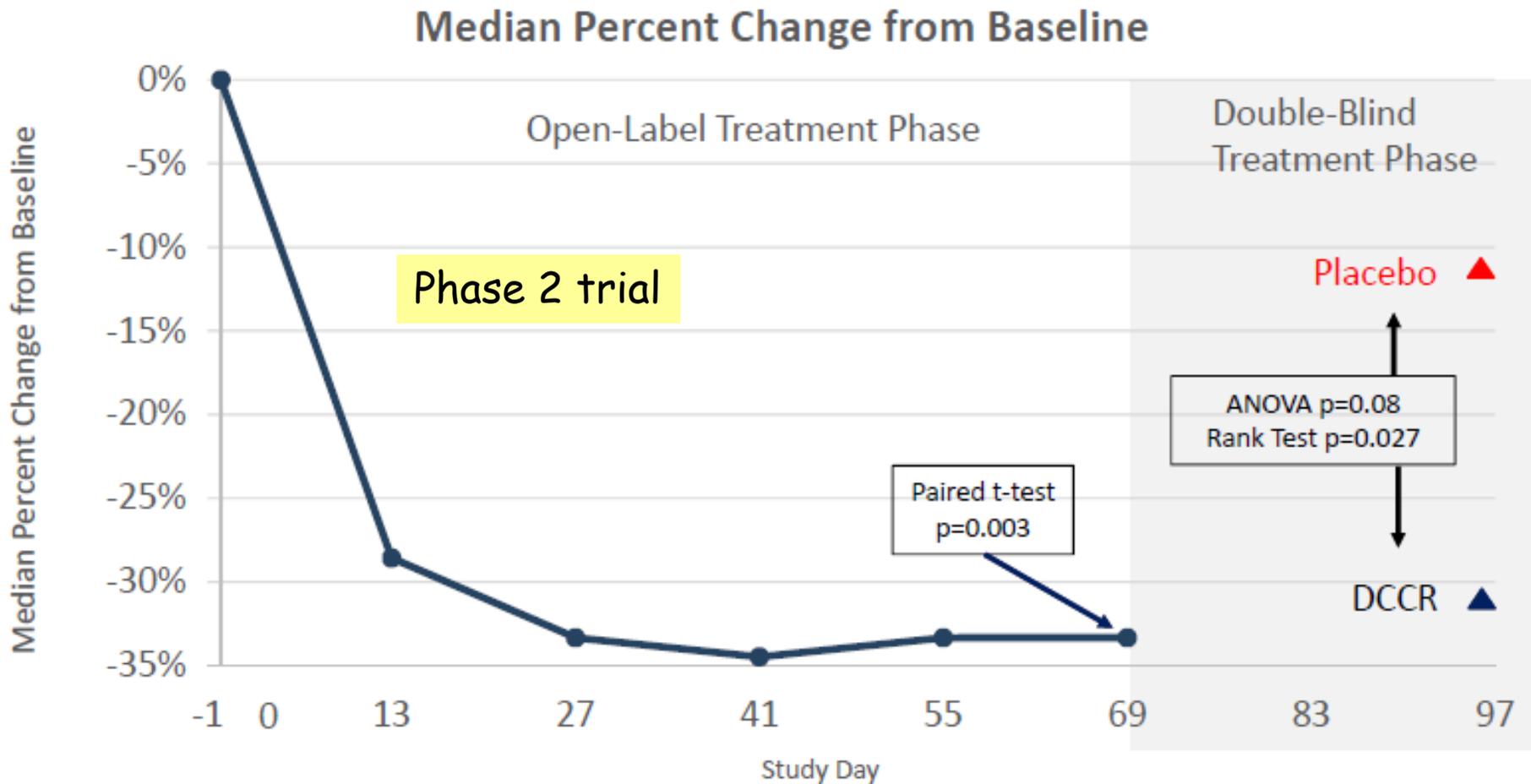
Appetite controlled by 2 sets of neurons in the hypothalamus

- NPY/AgRP – secrete NPY and AgRP, appetite stimulatory neuropeptides
- POMC – secretes POMC, an appetite suppressive neuropeptide
- Express K_{ATP} channels

DCCR agonizing the K_{ATP} channels amplifies the regulatory effects of leptin and insulin, further downregulating the synthesis and secretion of NPY and AgRP, thereby reducing hyperphagia.



DCCR: Significant Hyperphagia Response



Hyperphagia was measured using a standard (Modified Dykens) questionnaire which assessed a range of PWS specific food related behaviors

The impact on fat mass and lean body mass are huge, especially in the context of improvement of hyperphagia (J. Miller)
DCCR reduces aggressive behaviors (in 30% of cases - after 10 weeks of treatment)
Side effects in '8-30% = peripheral edema (often transitory), hypotension, headache, hyperglycemia



In the past it was Essenzialis

Soleno Therapeutics Announces Expansion of Ongoing Phase III Trial of DCCR in Prader-Willi Syndrome to Include Younger Patients

September 6, 2018

Diazoxide Choline Controlled-Release (DCCR) tablets

- Randomized, double-blind, placebo-controlled study
- Once daily oral administration
- Approximately 100 patients
- Approximately 15 sites in the U.S (*there is a European development of DCCR*)
- Eligible ages = > 4 yrs
- Duration: 15 weeks (*enrollment in an open-label, 9 month safety extension study*)
- It was initiated in May 2018 (expected to be completed in the first half of 2019)

Tesofensin/Metoprolol (*Tesomet*)

- Tesofensine is a triple serotonin-noradrenaline-dopamine inhibitor.
- Metoprolol is a type of medication known as a beta-blocker.

Tesofensine has previously investigated in a Phase 2 study in obese subjects
(*normalization of appetite, reduction in the craving for food, an increase of metabolic rate*)

Tesomet is well tolerated and metoprolol can eliminate the increase in heart rate caused by tesofensin

Double-blind placebo controlled Phase 2a study for Tesomet (tablets) in 9 adult PWS started in April 2017 (*in the 3-month study: reduction in hyperphagia and weight - drop-out in 5*)

Cannabidiol oral solution (*Epidiolex*)

- Cannabinoid receptor CB1 antagonists; serotonin 1 receptor modulators

Antiepileptic drug - indicated for treatment of seizures in pts 2 yrs of age and older

Some adverse reactions = *somnolence, sedation, decreased appetite, hepatic disorders, behavior and ideation, gastrointestinal disorders, infections*

Randomized, double-blind, placebo controlled study - Phase 2 trial started in PWS pts (8-17 yrs old) in June 2018 (*10 clinical sites in USA*)

Conclusioni

- La **diagnosi precoce** e **l'approccio terapeutico multidisciplinare integrato** hanno modificato significativamente l'evoluzione clinica della PWS, in particolare nei primi anni di vita, e hanno contribuito a migliorare la gestione di tali pazienti.
- Un precoce intervento sulla alimentazione, attività fisica e terapia occupazionale sono in grado di modificare la storia naturale di tali pazienti.
- La **prevenzione dell'obesità** (fin dai primi mesi di vita) è uno dei più importanti obiettivi nella strategia terapeutica del paziente PWS perché quando l'obesità si è già sviluppata non è possibile mantenere un controllo dell'introito calorico.
- Informazione, istruzione e **coinvolgimento costante dei familiari**.
- I nuovi farmaci aprono importanti speranze nel contenere l'iperfagia e il progressivo incremento di peso in tali pazienti.
- Il trattamento con GH iniziato il più precocemente possibile è in grado di modificare il fenotipo di tali pazienti.
- Nel paziente con progressivo incremento di peso è necessario adottare misure più specifiche e aggressive.

Vi ringrazio per l'attenzione

