

Il trattamento di pazienti Prader-Willi adulti attraverso periodici e prolungati cicli di riabilitazione specifici per la patologia

Versione in italiano, non ufficiale

Emanuele Grolla¹, Gilberto Andrighetto¹, Pietro Parmigiani¹, Uros Hladnik¹, Gabriela Ferrari¹, Roberta Bernardelle¹, Martina Dal Lago¹, Anna Albarello¹, Giuseppe Baschirotto¹, Giuseppe Filippi², Roberto Lovato³, and Diego Dolcetta^{1*}

1 Istituto Malattie Rare "M. Baschirotto" - B.I.R.D., Centro Diagnostico-riabilitativo per la Diagnosi Terapia e Cura delle Malattie Rare, Costozza di Longare-Vicenza, Italy

2. Ospedale "Camillo de Lellis", Dipartimento di riabilitazione "Alto Vicentino", ULSS4-Schio, Italy

3. Casa di cura "Villa Berica", Vicenza, Italy

ABSTRACT

Obiettivo: rivedere a posteriori l'efficacia del nostro approccio riabilitativo, analizzando i dati ottenuti da 49 pazienti tardo-adolescenti e adulti con Sindrome di Prader-Willi (21 femmine e 28 maschi). La sindrome di Prader-Willi è generalmente caratterizzata da deficit cognitivo, anomalie del comportamento e dalla compulsione tipica all'iperfagia. I pazienti sono notoriamente recalcitranti all'esercizio fisico. Nonostante la terapia ormonale, il controllo del peso in pazienti adulti può essere difficile.

Metodi: presso l'Istituto vengono organizzati cicli di riabilitazione residenziali, trimestrali, della durata di 4 settimane. Sono specifici per la malattia: è prevista una dieta giornaliera di 1500 Kcal associata a prolungata attività fisica (6h 30'/die), psicomotricità, musicoterapia, attività educativo/occupazionali e ricreative.

Risultati: l'indice di massa corporea è diminuito in media di 2,1 punti per ogni ciclo. In 3 pazienti che hanno frequentato regolarmente i nostri cicli riabilitativi abbiamo registrato una riduzione di 8,9 punti in 6 anni. Una frequenza di almeno 3 cicli l'anno sembra essere necessaria per contribuire in modo sostanziale al controllo del peso.

Conclusioni: una perdita di peso importante potrebbe essere ottenuta, negli adolescenti e negli adulti con Sindrome di Prader-Willi, mediante una normale dieta quotidiana ed un approccio pluridisciplinare. Il metodo proposto potrebbe essere adatto anche per altre sindromi che presentano obesità e ritardo mentale.

INTRODUZIONE

La Sindrome di Prader-Willi (PWS) è una rara malattia genetica (prevalenza di 1:10,000-1:25,000), e tuttavia resta la più comune tra le obesità genetiche. E' dovuta alla mancanza dell'allele paterno nella regione cromosomica 15q11-q13. Questa è causata principalmente dalla delezione emizigote della regione stessa o da disomia uniparentale materna (UPD) [1]. Dal punto di vista endocrinologico, la PWS mostra una tipica disfunzione ipotalamo-ipofisaria [2] caratterizzata in particolare da bassi livelli di ormone della crescita (GH) e ipogonadismo. I pazienti affetti da Sindrome di Prader-Willi (PWS) sono tipici "lattanti floppy" alla nascita, con ipotonia e ritardo di crescita. Il tono muscolare ridotto rimarrà una delle caratteristiche della malattia, anche se migliora circa 8-10 mesi dopo la nascita. A 1-6 anni di età, compare un'incontrollata iperfagia, che causa rapidamente obesità, se non trattenuta; il metabolismo del glucosio è spesso alterato, ed obbliga alla somministrazione di antidiabetici orali [3].

L'ormone della crescita umano (HGH) è la terapia sostitutiva ampiamente riconosciuta in grado di correggere il disturbo della crescita [4], nonostante alcune preoccupazioni emergenti circa un rischio a lungo termine di effetti negativi per i bambini [5]. È ormai dimostrato che HGH svolge un ruolo importante anche negli adulti, aiutando a migliorare il rapporto grasso/magro nella massa corporea e le abilità nell'esercizio fisico [6,7].

Tuttavia nei pazienti PWS, nonostante il trattamento con HGH, il ritardo mentale, i disturbi comportamentali e l'iperfagia rendono difficile lo sviluppo del paziente e la sua gestione a livello sociale [8]. L'iperfagia sfrenata molto spesso porta ad obesità grave e avvia un circolo vizioso pericoloso: l'obesità provoca apnea notturna, conseguentemente sonnolenza durante le ore diurne [9], quindi minore attività ed aumento di peso. Va inoltre osservato che i pazienti con PWS presentano difficoltà nella gestione domestica a causa dei loro tratti ossessivo-compulsivi, come i tipici 'capricci' (scatti d'ira) e la compulsione a ledere la propria cute (skin-picking) [10-11]. Questo porta frequentemente al trattamento con farmaci antipsicotici, che contribuisce al circolo vizioso descritto. Il trattamento della PWS, dall'infanzia in poi, quando appare iperfagia, ha tra i principali obiettivi il controllo del peso - quindi la prevenzione delle complicanze -, l'acquisizione e il mantenimento delle autonomie, e lo sviluppo degli aspetti sociali e comportamentali [12-13].

Molto è stato pubblicato in materia di gestione e controllo del peso dei pazienti PWS durante l'infanzia e l'adolescenza [14], molto meno invece sulla gestione dei pazienti adulti [15]. Le difficoltà nella cura quotidiana dei pazienti PWS e il controllo del loro peso è stata evidenziata da Van Hooren et al. [16]. Gli adulti PWS del terzo e quarto decennio di età sono riportati, da Dykens EM, essere a più alto rischio di disadattamento e comportamento compulsivo [17].

L'approccio multidisciplinare che proponiamo si concentra su questa seconda fase, sulla popolazione PWS tardo adolescenziale e adulta. Inoltre, il recente allungamento della durata delle aspettative di vita dei pazienti PWS obbliga a riconsiderare l'intera gestione degli stessi [18].

Inoltre, l'uso di trattamenti multipli e prolungati durante l'anno, offre periodi di sollievo apprezzati dalle famiglie. Il miglioramento medio del BMI ottenuto dal nostro approccio, di 2,1 punti ad ogni ciclo riabilitativo negli ultimi 2 anni, è il risultato di un'esperienza di sei anni. Numerose sono le domande sorte da essa, che ora stiamo cercando di affrontare.

PAZIENTI E METODI

Popolazione PWS

Tra i soggetti PWS che sono stati visitati presso il nostro Istituto per la valutazione, 53 (28 maschi e 25 femmine) hanno deciso di sottoporsi ai nostri cicli di di trattamento riabilitativo specifico per la Sindrome di Prader-Willi (PWR). In tale occasione sono state raccolte informazioni circa il genotipo del paziente e sono stati eseguiti un esame obiettivo e la valutazione psichiatrica. Se non disponibile, l'analisi genetica è stata condotta nel laboratorio di genetica medica del nostro Istituto.

Dopo le esperienze iniziali - che coinvolgono anche pazienti molto giovani -, abbiamo focalizzato la nostra attività su 49 pazienti adulti e adolescenti (28 maschi e 21 femmine). L'età media della popolazione trattata era di 25,1 anni (SEM 0,99) e la distribuzione per età dei pazienti variava tra i 13 ei 42 anni. Tutti i pazienti PWS hanno effettuato la visita genetica (presso il nostro Istituto se non già eseguita). Di questi, 33 (16 femmine, 17 maschi) hanno mostrato una delezione nella regione 15q11.2-q13 del cromosoma paterno; 6 (1 femmina, 5 maschi) avevano una disomia uniparentale (UPD) del cromosoma 15; 10 (5 femmine, 5 maschi) erano positivi al test di metilazione e negativi per la delezione della regione cromosomica 15q11.2-q13 (il test di UPD non poteva essere eseguito). Una sintesi dei pazienti coinvolti nello studio è riportata in tabella 1. I PWR sono stati organizzati indipendentemente dalla gravità del genotipo e della disabilità del paziente. Lo studio è stato effettuato dopo l'approvazione del comitato etico ed il consenso scritto dei genitori dei pazienti PWS.

Tabella 1. Pazienti PWS

Patient n°	Sex	Age on admission	Age at discharge	BMI on first admission	BMI on final discharge	Attendance (cycles)
1	M	13	18	28,04	25,16	20
2	F	26	30	51,6	55,6	6
3	F	22	22	32,56	30,96	2
4	F	26	26	20,67	20,42	1
5	M	23	27	49,24	48,22	6
6	M	16	17	23,39	24,96	2
7	M	42	42	47,59	44,6	1
8	M	31	32	50,59	43	4
9	F	35	35	51,73	50,8	1
10	M	30	32	41,02	39,92	2
11	M	14	14	39,3	38,49	1
12	F	14	14	35,63	34,71	1
13	F	39	39	30,31	29,8	1
14	M	25	25	41,88	41,88	2
15	F	30	33	33,55	26,65	13
16	F	21	25	45,13	29,64	20
17	M	26	30	31,84	35,34	3
18	M	29	32	38,67	39,78	2
19	F	27	27	53,05	48,42	1
20	F	15	16	51,53	53,45	2
21	F	13	17	32,86	28,12	5
22	M	16	17	27,64	28,05	2
23	M	20	24	31,03	22,19	8
24	M	16	16	23,73	23,43	1
25	F	35	36	41,09	37,16	2
26	M	17	20	21,73	22,27	8
27	M	28	28	50,11	49,2	1
28	M	16	20	33,31	38,88	2
29	M	22	23	44,7	40,34	5
30	M	17	17	46,18	44,43	1
31	M	24	25	29,73	22,85	4
32	F	15	16	31,84	31,22	1
33	F	31	32	24,38	27,3	6
34	M	33	33	29,34	25,29	2
35	F	20	21	37,12	33,01	2
36	M	16	16	28,5	27,11	1
37	M	19	20	33,83	30,78	3
38	M	18	19	49,13	45,04	5
39	F	26	26	48,22	46,44	1
40	M	32	32	36,09	34,73	1
41	M	26	26	29,6	28,84	1
42	F	26	27	48,39	40,94	3
43	F	32	33	47,44	40	3
44	F	24	29	46,09	41,05	3
45	M	27	31	41,18	32,49	6
46	M	19	20	58,69	42,79	2
47	M	21	22	34,63	33,72	1
48	F	22	22	53,07	51,76	1
49	F	27	27	39,01	38,5	1
	M=28 - F=21	23,7 (± 1,0)	25,1 (± 0,9)	38,7 (± 1,4)	36,1 (± 1,3)	3,5 (± 0,6)

Caratteristiche della popolazione PWS che ha partecipato ai cicli riabilitativi

Parametri dei pazienti registrati per l'ammissione /dimissione

Il nostro team multidisciplinare di riabilitazione per la PWS è stabilmente composto da uno psichiatra, un fisiatra, un genetista ed un neurologo. Uno psicologo, un musicoterapista, due terapisti della neuro-psicomotricità, un fisioterapista, un dietista, e due educatori completano il nostro team.

All'ammissione, la visita ha incluso la misurazione di altezza e peso, ed il Body Mass Index (BMI) (calcolato come peso in chilogrammi diviso per il quadrato dell'altezza in centimetri). La valutazione psichiatrica è stata effettuata tramite colloquio al fine di valutare le caratteristiche cliniche e per delineare gli obiettivi del trattamento. La terapia farmacologica è stata valutata e, se necessario, temporaneamente modificata durante il PWR. Alla dimissione ad ogni paziente è stata consegnata un referto conclusivo, che includeva una valutazione finale fisica e psichiatrica, con una particolare attenzione ai risultati del paziente, la terapia farmacologica alla dimissione ed i suggerimenti per ulteriori indagini mediche.

Riabilitazione: orario di frequenza, durata, e programma giornalier del ciclo di trattamento

Prima del 2006 la durata dei PWR era di 2-3 settimane e la frequenza variava ampiamente. In un primo momento, i PWR erano stati aperti ai pazienti di tutte le età; successivamente i PWR sono stati limitati ai pazienti adolescenti ed adulti. Pertanto, i dati riguardanti gli adolescenti PWS non sono stati inclusi nel presente studio. Dal 2006 la durata dei PWR è stata di 4 settimane - esattamente 26 giorni -, con una frequenza di 4 PWR / anno. I pazienti vengono ricoverati presso l'Istituto il Lunedì mattina della prima settimana, e vengono dimessi il pomeriggio del Venerdì dell'ultima settimana. Poiché i pazienti PWS solitamente manifestano un deficit rispetto alle abilità sociali, sono stati preferiti trattamenti di gruppo.

Un aspetto cruciale nel controllo del peso nei PWS è l'esercizio fisico [14,19]. Per questo motivo abbiamo attuato un programma di attività fisiche costituito da esercizi svolti quotidianamente. Il consumo calorico delle attività è stato calcolato confrontando i dati del USDA (United States Department of Agriculture), dal sito della rivista ufficiale dell'American College of Sports Medicine: *Medicine & Science in Sports & Exercise*. Al Mattino l'esercizio consisteva in 30 minuti di cyclette (consumo calorico teorico, in media: 800Kcal/h), seguita da 30 minuti di attività allo step (consumo calorico teorico, in media: 500Kcal/h) e 60 minuti di esercizio fisico a tappeto (consumo calorico teorico, in media: 500Kcal/h). Queste attività sono state effettuate a bassa velocità e quindi probabilmente con dispendio energetico molto inferiore. Ogni attività è stata seguita da un sufficiente periodo di riposo. L'attività fisica del mattino è stata completata con 90 minuti di cammino all'aperto, se possibile, altrimenti al coperto (consumo calorico teorico, in media: 500Kcal/h).

Nel pomeriggio ai pazienti venivano richieste due sessioni di passeggiata di 90 minuti l'una, intervallate da 2 ore di psicomotricità e/o musicoterapia e attività ricreative. Il tempo totale giornaliero, speso per l'attività fisica, è stato di 6.5 ore, più 90 minuti di attività ricreative.

Questo protocollo per l'esercizio fisico quotidiano è stato in alcuni casi alleggerito per pazienti con una condizione di BMI meno grave.

La domenica l'esercizio fisico è stato molto ridotto a favore di attività ricreative e terapia occupazionale. L'attività fisica consisteva in 90 minuti di passeggiata effettuata nei dintorni dell'Istituto o durante una gita.

Tabella II. Programma giornaliero dell'esercizio fisico.

Programma Giornaliero	Tempo	Consumo calorico teorico (Kcal/h)
Mattino		
Attività alla cyclette	30 min	800
Attività allo step	30 min	500
Esercizi a tappeto	60 min	500
Passeggiata	90 min	500
Pomeriggio		
Passeggiata	90 min	500
Psicomotricità e Musicoterapia	(120 min)	
Passeggiata	90 min	500
Totale	6h 30' (+2h)	3300

Il programma delle attività quotidiane è riassunto in tabella. Sulla colonna di destra sono segnate le calorie teoriche bruciate, ma - a causa delle condizioni sperimentali - è difficile dedurre il reale consumo. Al contrario, il consumo calorico in 2 ore di terapia psicomotoria o musicoterapia è imprevedibile, in quanto gli esercizi motori associati a queste attività variano ampiamente.

Regime dietetico

Un'altra caratteristica fondamentale del nostro PWR è la dieta, calcolata in 1500Kcal/die in media. Abbiamo scelto una dieta mediterranea [20], senza aggiunta di olio. L'assunzione di cibo è stata suddivisa in 5 pasti: colazione, due pasti principali - pranzo e cena - e due spuntini. I pasti principali erano iniziati con frutta e abbondanti verdure cotte e crude. Il valore nutrizionale settimanale del cibo è stato attentamente calcolato per garantire una dieta ben bilanciata. Non abbiamo regolato le calorie in relazione a sesso ed altezza perchè le differenze di trattamento tra pazienti con PWS sono mal tollerate.

Considerato che la dipendenza da cibo coinvolge anche l'introito liquido, e che a volte anche questo raggiunge livelli pericolosi, l'accesso all'acqua potabile è stato consentito solo durante i pasti e gli spuntini. Abbiamo stimato l'assunzione di acqua al giorno a circa 1,5-2,5 litri. Il peso corporeo è stato valutato ogni mattina prima di vestirsi.

Attività per il miglioramento dello sviluppo sociale e psicologico dei pazienti

Ogni giorno sono state effettuate almeno due ore di attività psicomotoria o di musicoterapia. Durante le sedute di psicomotricità le attività preferibilmente svolte consistono in giochi di gruppo con un importante coinvolgimento dell'aspetto motorio. Abilità motorie, coordinazione, attenzione, memoria, sviluppo socio-psicologico vengono quindi tutte stimolate. Tali attività rappresentano un importante mezzo di consumo calorico difficilmente quantificabile. Ultimo aspetto, ma non meno importante, consiste nel fatto che i pazienti si divertono molto.

Esercizi di respirazione, educazione ritmica, attività di danza, canto, e suono di strumenti, sono le principali attività di gruppo svolte durante le sedute di musicoterapia. Sia la psicomotricità che la musicoterapia sono finalizzate allo sviluppo sociale ed al miglioramento comportamentale, sfruttando il divertimento dei pazienti. In queste occasioni, la dinamica di gruppo è stata studiata e rinforzata dal nostro psicologo [21] e sono state prese misure adeguate per migliorare ulteriormente la coesione. Ognuna di queste attività ha contribuito al miglioramento della percezione dello spazio e della motilità nei pazienti [22]. Allo stesso tempo, i pazienti beneficiano di momenti di rilassamento, dopo ore di considerevole fatica fisica e stress psicologico.

Assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA)

All'inizio e alla fine di un PWR è stato eseguito un same DXA (Hologic, Bedford, MA; Discovery A model) per l'analisi della composizione corporea. Negli 8 pazienti partecipanti al PWR - 4 maschi (età media 25 anni) e 4 femmine (età media 32 anni) - l'esame è stato eseguito nello stesso giorno. L'elaborazione dei dati è stata effettuata utilizzando il software Hologic [23]. Sono stati valutati la composizione minerale ossea (BMC) ed i volumi di massa grassa e magra.

Analisi statistica

I dati sono stati analizzati utilizzando il programma di statistica SPSS v. 16.0. I dati dei pazienti sono stati espressi come media \pm errore standard della media (SEM). Le linee di regressione mostrate in fig. 2 sono le migliori curve in grado di rappresentare l'andamento dei dati osservati, e sono state calcolate utilizzando l'analisi di stima delle curve (law of diminishing return) che tiene conto dei valori previsti e dei residui. Le linee di regressione mostrate in Fig. 3-4 sono state analizzate utilizzando il test ANOVA. In tutte le analisi è stato considerato significativo un valore $p < 0,05$.

RISULTATI

Pazienti PWS che hanno partecipato ai programmi di riabilitazione.

Durante il periodo esaminato sono stati organizzati dall'Istituto un totale di 27 PWR con una media di 4 PWR/anno. Questa è la frequenza sistematicamente mantenuta dal 2006. I pazienti sono stati trattati dal nostro team in 6 anni con una media di 7,2 pazienti/PWR (SEM 0,65). Nessuno dei nostri pazienti ha partecipato, nel contempo, ad altri programmi di riabilitazione.

35 pazienti (71,4%) hanno frequentato l'istituto già adulti, mentre 14 (28,6%) dall'età adolescenziale. Quest'ultimi hanno avuto una variazione media in altezza pari a 4,8 cm dal primo all'ultimo PWR frequentato (SEM 1,4). All'ingresso 47 (96%) pazienti erano sottoposti a terapia farmacologica, mantenuta durante il soggiorno, o leggermente modificata in base alle esigenze dei pazienti: 5 (10%) erano in trattamento con benzodiazepine, 12 (24,5%) con farmaci neurolettici e 5 (10%) con entrambi; 11 (22,5%) erano in trattamento con farmaci anti-epilettici. Il 67% dei pazienti era quindi in trattamento con farmaci psicotropi. 4 (8%) pazienti sono stati trattati per parkinsonismo. Solamente 5 (10%) sono stati trattati con ormone della crescita (HGH) durante lo studio e 8 (16%) con ipoglicemizzanti orali. 8 (16%) femmine sono state trattate con ormoni sessuali.

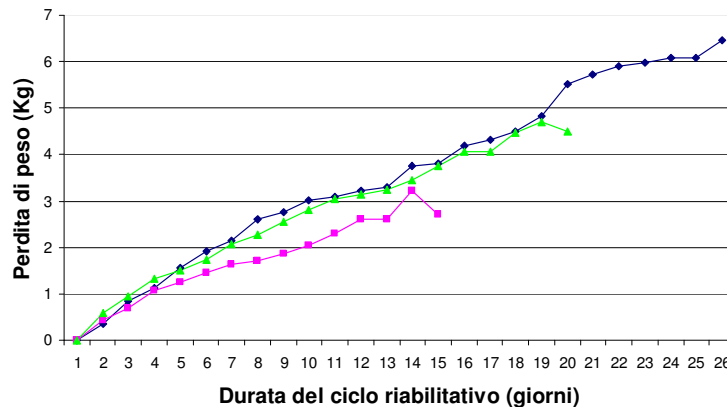
Perdita di peso e durata dei PWR.

All'inizio del nostro studio i cicli di riabilitazione avevano una durata massima di 2 settimane. Durante questi periodi i pazienti hanno manifestato stress psicologico, misurato come mancato adeguamento all'esercizio fisico. Un forte calo dell'aderenza al trattamento riabilitativo, durante la seconda settimana, era dimostrato da una maggiore incidenza degli accessi d'ira. Questo si è verificato nonostante le attività educative e fisiche siano state eseguite in piccoli gruppi e che la dieta proposta non era eccessivamente restrittiva (1500 Kcal/giorno). Abbiamo ottenuto il mantenimento di una soddisfacente compliance fino al termine della terza settimana quando abbiamo introdotto attività di animazione e gli esercizi fisici sono stati equilibrati con adeguati periodi di riposo. I cicli terapeutici sono stati estesi a 4 settimane dal 2006, quando abbiamo introdotto la psicomotricità e la musicoterapia. I dati analizzati con il metodo statistico ANOVA hanno mostrato che i cicli della durata di 15, 21 o 26 giorni hanno portato ad una perdita giornaliera di peso corporeo rispettivamente di 0,19 kg (SEM \pm 0,37), 0,22 kg (SEM \pm 0,42) e 0,26 kg (SEM \pm 0,23). Abbiamo spesso registrato giorni di inattività completa del paziente - a causa delle usuali malattie stagionali -, ed un aumento di peso (molto probabilmente dovuto alla ritenzione idrica), causando una dispersione eccessiva di dati e compromettendo la significatività statistica dei risultati. Tuttavia essi indicano chiaramente che la perdita di peso corporeo dipende strettamente dalla durata del PWR (Figura1).

Inoltre, mentre nei PWR di due (33 pazienti) e 3 settimane (28 pazienti) abbiamo potuto osservare una progressiva riduzione della compliance con conseguente riduzione della perdita di peso, nei più recenti PWR di 4 settimane (17 pazienti) è stata mantenuta una

perdita di peso sostanzialmente lineare durante tutto il programma riabilitativo (Figura 1). Ad ogni PWR è stata osservata una perdita di peso media di 5,3 Kg, corrispondente a 2,1 unità di BMI (SEM 0,2), in pazienti che hanno completato il ciclo di 26 giorni. Questi dati indicano che la perdita di peso giornaliera è stata migliorata negli anni e che attualmente la durata del trattamento può essere portata a 4 settimane senza perdita della compliance precedentemente sperimentata.

Figura 1, 2, 3 e 4



Controllo del peso e frequenza ai PWR

Durante il periodo esaminato i 49 pazienti hanno mostrato una riduzione media del BMI di circa 2,5 punti (6,6%) all'ultima dimissione, rispetto al BMI registrato alla prima ammissione (Tabella 1).

Abbiamo registrato una partecipazione eterogenea e per meglio capire l'effetto della terapia in correlazione alla frequenza, abbiamo suddiviso la popolazione in 3 gruppi. Il gruppo 1 (8 PWS) comprende i pazienti con una frequenza di almeno 3 PWR consecutivi; il gruppo 2 (12 PWS) è composto da pazienti che hanno partecipato ad almeno 3 PWR, ma non consecutivi; il gruppo 3 (29 PWS) comprende i pazienti che hanno frequentato meno di 3 PWR. Gli effetti, della frequenza ai PWR in ciascun gruppo è riportata in figura 1. La percentuale di perdita di BMI registrata nei pazienti trattati frequentemente (gruppo 1: 13,4%, SEM 4.9) è stata superiore a quella del gruppo 2 (gruppo 2: 8,5%, SEM 3.5) e ancora superiore a quella dei pazienti trattati con minore frequenza (gruppo 3: 3,1%, SEM 1.3). A conferma di questi dati abbiamo analizzato la variazione di BMI in 3 pazienti PWS che hanno partecipato al 91%, 87% e 80% dei cicli programmati. Come illustrato in figura 2, in tutti e 3 i pazienti il BMI registrato alla fine del trattamento era significativamente più basso (8,9, \pm SEM 4.2) rispetto all'inizio. La frequenza a più dell'80% dei PWR programmati garantisce un controllo efficace del peso con una diminuzione del BMI rapida e costante nel tempo (figura 3A). Una bassa frequenza ai cicli o non continuativa, è stata comunque efficace ma il BMI, nel periodo di tempo monitorato, ha mostrato una diminuzione secondo una linea di regressione cubica (cfr. fig. 2A con fig. 2 B, C).

Abbiamo effettuato un sondaggio telefonico su 9 pazienti che non hanno mai frequentato i nostri cicli di riabilitazione o solamente una volta, ma non negli ultimi 2 anni. Questo ha dimostrato che attualmente il loro indice di massa corporea media è di 44,9 (SEM 2,9), mentre in media era di 42,4 (SEM 2,9) al momento dell'ultima visita effettuata in Istituto. I pazienti che frequentano i nostri PWR con maggiore frequenza hanno mostrato all'ingresso un BMI di 38,5 (SEM 1.7) e attualmente un BMI di 35,2 (SEM 1.6).

Questi dati mostrano chiaramente che la nostra terapia è efficace nella riduzione del BMI, e che la perdita di peso nella popolazione trattata è proporzionale all'assiduità della frequenza al programma di riabilitazione.

Distribuzione della perdita di peso come determinato dalla densitometria a raggi X(DXA)

L'analisi DXA è stata eseguita due volte, nell'arco di 1 PWR solo, all'inizio e alla fine del ciclo (Tabella 3). Nonostante le due valutazioni siano state eseguite su un numero basso di pazienti, l'analisi DXA permette di avere una chiara idea della distribuzione della riduzione del peso. La perdita di grasso era di 1976g (DS 574); la perdita media di massa magra di 2283g (DS 1262). Pertanto, la perdita totale in questo lasso di tempo è stata in media di 4250g (DS 1511). La massa magra è costituita anche dal contenuto liquido dei tessuti. Il software a nostra disposizione non era in grado di distinguere tra muscolo e acqua. Considerando il mantenimento o il miglioramento delle capacità motorie e della resistenza durante il PWR, è sembrato logico attribuire la diminuzione della massa magra alla perdita di acqua, quindi di affermare che abbiamo osservato un'equa distribuzione della perdita di peso tra massa grassa e acqua.

Tabella III

Differenza di genere nella perdita di peso corporeo

È stato analizzato l'effetto dei PWR sul controllo del peso in pazienti PWS maschi e femmine. In figura 4 è riportata la perdita quotidiana di peso registrato in 6 femmine e 11 maschi che hanno partecipato a cicli di 4 settimane di PWR. L'analisi statistica dei dati mostra che la perdita di peso corporeo è correlata positivamente con la durata del ciclo riabilitativo sia nei pazienti di sesso maschile che femminile.

I coefficienti di correlazione calcolati dalle linee di regressione sono stati rispettivamente $R^2 = 0,975$ e $R^2 = 0,973$ per il sesso femminile e maschile. Al test ANOVA i dati sono risultati significativi in entrambi i gruppi con un valore $p < 0,001$. Le due linee di regressione sono risultate significativamente differenti come misurato dalla distanza euclidea del test statistico ($p < 0,001$).

Infatti, le femmine hanno perso peso più lentamente (media 0,28 kg/giorno \pm SEM 0,29) rispetto ai pazienti maschi (in media 0,4 Kg/giorno \pm SEM 0,4). Le femmine hanno perso una media di 1,8 punti BMI (SEM 0,2) (4,3 Kg) ad ogni ciclo, mentre i maschi hanno raggiunto una perdita di peso di 2,9 punti BMI (SEM 0,3) (6,5Kg).

È noto che l'alterazione genetica in PWS conduce alla disfunzione di alcuni centri ipotalamici e al deficit dell'ormone della crescita. A nostra conoscenza non sono disponibili informazioni sugli effetti della fisiologia di genere nell'iperfagia dei pazienti con PWS. I nostri dati suggeriscono l'esistenza di meccanismi che portano ad una perdita di peso corporeo più efficiente nei maschi che non nelle femmine.

Figura 4

DISCUSSIONE

Il modello descritto è stato applicato al trattamento di pazienti PWS adolescenti e adulti. Tra i pazienti con PWS, questo gruppo dimostra le peggiori complicanze disadattive [17,24], con morbosità e mortalità principalmente legate all'obesità [3]. Per quanto ci è dato di sapere, la strategia qui descritta - trimestrale, 4 cicli/anno di riabilitazione residenziale, della durata di 4 settimane - rappresenta un modello unico per il controllo del peso e la riabilitazione di obesità con ritardo mentale. Il trattamento non è alternativo, ma complementare alle terapie farmacologiche di base. Si basa su un controllo dietetico restrittivo, ma non troppo, completato da un aumento dell'esercizio fisico e da una ricca attività educativa e ricreativa.

All'inizio dell'esperienza il nostro problema principale era quello di raggiungere e mantenere la compliance riabilitativa per tutta la sua durata. Come mostrato in figura 1, all'inizio la perdita della compliance rispetto all'esercizio fisico era già evidente durante la seconda settimana, portando ad una forte riduzione della perdita di peso.

È ampiamente accettato che il mantenimento o la perdita di peso nei pazienti con PWS sono realizzati attraverso una stretta restrizione dell'introito calorico [2,25]. Tuttavia, un apporto calorico contenuto, facilmente - anche se non necessariamente - si traduce in uno stress fisiologico e psicologico per i pazienti, con un peggioramento del tono dell'umore e un aggravamento dei disturbi comportamentali. Fin dal primo PWR abbiamo scelto una dieta di 1500 Kcal/giorno, che è molto più di quello che di solito è consentito ai pazienti PWS in altri trattamenti riabilitativi (ad esempio, al Wenger et al., 1987 [26]). L'abbondanza di verdure cotte, verdure crude e frutta, e l'accesso senza limiti all'acqua durante i pasti, portano ad un basso apporto calorico ma ad un significativo volume degli alimenti. Ciò accresce il senso di sazietà, aiuta a mantenere l'ansia a un livello basso e contribuisce notevolmente alla tollerabilità del trattamento.

Il regime dietetico è stato leggermente modificato nel corso degli anni, non solo migliorando il rapporto volume/calorie, ma anche invertendo l'ordine classico delle pietanze servite. I pasti iniziano con della frutta alla quale segue la verdura, ecc... Il valore nutrizionale ottimale dei pasti ha continuato ad essere una priorità. Inoltre, è stato posto l'accento sull'educazione del comportamento a tavola, evitando gli eccessi. Questo facilita genericamente l'accettazione da parte della società dei soggetti PWS e aiuta la loro stessa capacità di auto-controllo. Abbiamo sempre consigliato alle famiglie di continuare ad insistere anche a casa sul buon comportamento durante i pasti.

Attraverso l'ottimizzazione delle strategie dietetiche e l'aggiunta di attività di intrattenimento, abbiamo potuto ottenere una buona resistenza fino alla terza settimana, nonostante una diminuzione della perdita di peso durante l'ultima settimana.

Va sottolineato che le attività devono essere sempre sapientemente miscelate con adeguati tempi di riposo, dal momento che la fatica e lo stress possono provocare crisi di collera e la perdita episodica della compliance terapeutica, tipici della PWS. Essi possono scaturire dal singolo paziente e destabilizzare l'intero gruppo. La loro prevenzione, mediata da queste attività, è quindi fondamentale.

Il miglioramento definitivo è stato raggiunto con l'introduzione di un'altra caratteristica chiave del WR: l'attività di musicoterapia e di psicomotricità. Questo ha permesso di prevenire la caduta della compliance durante la terza settimana e di prolungare la PWR a 4 settimane. Abbiamo continuato ad osservare una regolare perdita di peso giornaliera ed il mantenimento dell'aderenza allo stretto piano riabilitativo quotidiano, dal primo all'ultimo giorno. Inoltre era evidente l'efficacia di tali attività sull'umore dei pazienti durante il periodo di trattamento. Essi erano distratti dall'ossessione alimentare, la loro percezione di sé migliorava, il sentimento di amicizia e lo spirito di gruppo venivano rafforzati.

Il protocollo attuale è il risultato di molti anni di pratica e follow-up. Esso si è evoluto attraverso stadi successivi, ognuno dei quali era caratterizzato dal prolungamento dei PWR di 1 settimana, fino al raggiungimento delle attuali 4 settimane. Potremmo quindi considerare ciascuna fase come gruppo di controllo di quello successivo in cui è stato realizzato un aumento della compliance (vedi figura 1): dopo i primi tentativi, che hanno permesso di stabilire i principi fondamentali del nostro approccio - dieta non restrittiva ed attività fisica come il principale mezzo per perdere peso -, nella seconda fase si è agito principalmente su dieta, comportamento alimentare e attività di intrattenimento non-strutturate. La terza fase è stata caratterizzata dall'introduzione di una regolare e quotidiana attività psicomotoria e di musicoterapia.

La nostra opinione è che PWR più lunghi delle attuali 4 settimane mostrerebbero una caduta della compliance dei pazienti, e che gruppi di più di 10 pazienti sarebbero di difficile gestione a causa delle complesse dinamiche sociali. I pazienti PWS si mostrano molto recalcitranti all'attività motoria. Per garantire l'adesione dei pazienti al programma di esercizio fisico è necessario combinare tra loro diverse strategie. Divertimento, lavoro di gruppo, competizione, sono fattori estremamente importanti per la stimolazione e la motivazione. Allo stesso tempo deve essere evitato l'eccessivo affaticamento che porterebbe a crisi di collera e comportamento di rifiuto. Sorprendentemente, le attività motorie effettuate agli attrezzi sono ben accettate dai pazienti: sembrano solleticare il loro orgoglio e aumentare la loro autostima. Sono state aggiunte 2 ore di terapia psicomotoria e musicoterapia. Considerando le difficoltà

che abbiamo incontrato per ottenere questi risultati (vedi figura 1), e osservando al tempo stesso un aumento della fedeltà dei pazienti ai PWR negli ultimi anni, abbiamo considerato questo come un risultato importante.

Un'attività fisica giornaliera di 6h 30' può sembrare eccessiva ed insostenibile, se pensiamo a generici pazienti obesi, ma ricordiamo che ogni esercizio viene effettuato ad una velocità molto inferiore alla norma e con frequenti interruzioni. Laddove persone con una generica obesità mostrerebbero un dispendio energetico di circa 3400-4000Kcal per le quotidiane attività descritte, in pazienti PWS il consumo calorico sembra ridursi di circa il 20% [27]. Inoltre, qualche esercizio non può essere effettuato alla normale velocità (vedi Metodi), determinando in tal modo un dispendio energetico inferiore. Al contrario, la terapia psicomotoria, che certamente può portare a importante consumo calorico, si alterna alla musicoterapia, un'attività molto più debole nel dispendio calorico. Questo spiega perché otteniamo una perdita di peso giornaliera di 0,26 kg. Ora possiamo ragionevolmente sostenere che circa la metà di questo è acqua (vedi Risultati e Tabella III). Pertanto possiamo affermare che, nonostante le apparenze, l'esercizio fisico giornaliero effettuato dai pazienti permette di ottenere un reale consumo energetico di circa 1000Kcal oltre al metabolismo basale. I volumi di massa magra, rilevata mediante DXA, coinvolgono anche l'acqua extracellulare contenuta in essa. La PWS è caratterizzata anche da un ben noto disturbo del metabolismo dell'acqua [28]. Pertanto, è ipotizzabile che la perdita di massa magra osservata (Tabella III) potrebbe essere rappresentata da una perdita d'acqua invece che da una vera e propria perdita di massa muscolare: quest'ultima sarebbe in contrasto con la stabilità o miglioramento nella resistenza fisica dei pazienti e con la progressiva diminuzione di peso avuta negli anni, mostrata dal gruppo ad alta frequenza (gruppo 1). Una recente pubblicazione ipotizza che il rischio di linfedema potrebbe essere largamente sottostimato nei pazienti PWS [29]. D'altra parte, la ritenzione idrica nella PWS è un problema ben noto. Il trattamento con GH, invece, viene ritenuto favorire il corretto rapporto massa grassa/massa magra in adulti PWS, e in generale il metabolismo dei liquidi [6,7]. Nella PWS, il rapporto acqua extracellulare/acqua intracellulare è stato trovato ridotto rispetto al normale, e questo costituisce un altro elemento chiave della composizione corporea nella PWS, insieme alla massa grassa. La composizione corporea è stata trovata correlata sia alla funzione del GH sia all'attività fisica [30]. Pertanto, non è sorprendente che l'intensa attività fisica svolta durante i PWR migliori il BMI riducendo sia la massa grassa, sia il rapporto tra l'acqua extracellulare e l'acqua intracellulare.

La perdita media di 5,3 Kg ad ogni PWR, corrispondente a 2,1 unità di BMI (SEM 0,2), possono essere mantenuti, nell'intervallo tra cicli, se la famiglia e/o comunità aderiscono alle nostre linee guida, basate su dieta e movimento fisico. Sfortunatamente, questo non sempre è possibile. Abbiamo visto che il risultato migliore viene ottenuto con quei pazienti che frequentano regolarmente un centro diurno con il quale il nostro Istituto si coordina. Rispetto ad altri approcci attuati con questo tipo di patologia, il nostro programma realizza lo scopo principale mantenendo i pazienti strettamente legati alle loro famiglie e nel contempo promuovendo il loro benessere generale.

Dykens MD [17] notò differenze di genere nel comportamento della sua popolazione di pazienti PWS. Abbiamo scoperto che anche la perdita di peso è sesso-dipendente (Figura 4), anche se non ha raggiunto la significatività statistica. Le femmine sembrano più lente nel perdere peso durante i PWR. Non abbiamo trovato alcuna correlazione con ormoni sessuali e della crescita, e farmaci psicotropi. Un'ipotesi potrebbe essere basata sulla differenza di massa muscolare tra maschi e femmine, considerando che gran parte del controllo del peso è ottenuta attraverso l'esercizio fisico.

Nella nostra popolazione di pazienti PWS, per ragioni ignote la terapia con HGH è stata raramente somministrata in età adulta, e solamente in giovani adulti. Le ragioni sono presumibilmente culturali e probabilmente vi sarà un progressivo aumento del suo uso nei prossimi anni. Inoltre la terapia psichiatrica era spesso somministrata in modo eccessivo. Dopo un'attenta analisi della storia clinica e la valutazione delle attuali condizioni cliniche, abbiamo spesso riconsiderato i sintomi psicotici, riformulando la diagnosi in disturbo distimico. Inoltre, gli effetti sedativi delle benzodiazepine possono ostacolare l'attività dei pazienti e indurre sonnolenza, riducendo la compliance terapeutica. Il loro dosaggio è stato quindi molto spesso ridotto durante il soggiorno senza alcuna recrudescenza dei sintomi.

Ci è stata inviata una paziente femmina con sospetto diagnostico di PWS ma senza alcuna conferma dal punto di vista molecolare. È stata diagnosticata negativa per la PWS, ma affetta da altra obesità genetica con ritardo mentale, ancora in fase di valutazione. Pertanto, non è stata inclusa nel presente studio. Tuttavia, ha mostrato una buona risposta ai PWR e una perdita di peso paragonabile alle altre pazienti femmine PWS. Nonostante i nostri cicli di riabilitazione siano assolutamente focalizzati sulla PWS, pazienti con altre obesità genetiche potrebbero beneficiare dello stesso approccio [31].

Quello che è veramente nuovo, a nostra conoscenza, è che la perdita di peso - e in alcuni casi il controllo del peso - nei pazienti PWS tardo-adolescenti ed adulti, potrebbe essere raggiunto con periodici (4/anno) e prolungati (4 settimane) trattamenti residenziali, specifici per malattia, senza rigide restrizioni alimentari. In questi pazienti, che generalmente mostrano una forte resistenza all'attività motoria e sono difficilmente distraibili dall'iperfagia, abbiamo ottenuto una piena aderenza allo stretto programma giornaliero di attività fisica, lavorando sul loro sviluppo sociale e migliorando la loro qualità di vita, almeno durante il soggiorno.

Stiamo attualmente concentrando la nostra attenzione sui seguenti temi che saranno affrontati in ulteriori studi: la quantificazione dell'efficacia e la migliore organizzazione della terapia psicomotoria e musicoterapica, la valutazione della forza muscolare e delle capacità motorie dei pazienti [32], le differenze genotipo/comportamentali ed il miglioramento del mantenimento del peso durante gli intervalli tra PWR.

Ringraziamenti.

Gli autori dedicano questo articolo a Pam Eisen, presidente dell'IPWSO, recentemente scomparsa. Gli autori sono grati a lei per aver creduto e sostenuto moralmente il progetto fin dall'inizio, insieme a Giorgio Fornasier, attuale direttore esecutivo dell'IPWSO, e l'intero consiglio dell'IPWSO. In particolare ringraziano i volontari dell'Associazione "Mauro Baschiroto" per il loro aiuto, e ringraziano inoltre Elisabetta Fortunati, Ph.D, per il suo prezioso aiuto nell'analisi statistica. La ricerca è finanziata dal 'Servizio Sanitario Nazionale - Regione Veneto', dalla Fondazione BIRD e dall'Associazione Malattie Rare "Mauro Baschiroto".

Dichiarazione di interesse

RIFERIMENTI

1. Horsthemke B, Wagstaff J. Mechanisms of imprinting of the prader-Willi/Angelman region. *Am J Med Genet A* 2008 Aug 15;146A(16):2041-52.
2. Burman P, Ritzen EM, Lindgren AC. Endocrine dysfunction in prader-willi syndrome: A review with special reference to GH. *Endocr Rev* 2001 Dec;22(6):787-99.
3. Grugni G, Crino A, Bosio L, Corrias A, Cuttini M, De Toni T, Di Battista E, Franzese A, Gargantini L, Greggio N, Iughetti L, Livieri C, Naselli A, Pagano C, Pozzan G, Ragusa L, Salvatoni A, Trifiro G, Beccaria L, Bellizzi M, Bellone J, Brunani A, Cappa M, Caselli G, Cerioni V, Delvecchio M, Giardino D, Ianni F, Memo L, Pilotta A, Pomara C, Radetti G, Sacco M, Sanzari A, Sartorio A, Tonini G, Vettor R, Zaglia F, Chiumello G, Genetic Obesity Study Group of Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). The italian national survey for prader-willi syndrome: An epidemiologic study. *Am J Med Genet A* 2008 Apr 1;146(7):861-72.
4. Hardin DS, Kemp SF, Allen DB. Twenty years of recombinant human growth hormone in children: Relevance to pediatric care providers. *Clin Pediatr (Phila)* 2007 May;46(4):279-86.
5. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Nov 11.
6. Hoybye C. Five-years growth hormone (GH) treatment in adults with prader-willi syndrome. *Acta Paediatr* 2007 Mar;96(3):410-3.
7. Lindgren AC, Lindberg A. Growth hormone treatment completely normalizes adult height and improves body composition in prader-willi syndrome: Experience from KIGS (pfizer international growth database). *Horm Res* 2008;70(3):182-7.
8. Clarke DJ, Boer H, Chung MC, Sturmey P, Webb T. Maladaptive behaviour in prader-willi syndrome in adult life. *J Intellect Disabil Res* 1996 Apr;40 (Pt 2)(Pt 2):159-65.
9. Nixon GM, Brouillette RT. Sleep and breathing in prader-willi syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2002 Sep;34(3):209-17.
10. Symons FJ, Butler MG, Sanders MD, Feurer ID, Thompson T. Self-injurious behavior and prader-willi syndrome: Behavioral forms and body locations. *Am J Ment Retard* 1999 May;104(3):260-9.
11. Dimitropoulos A, Feurer ID, Butler MG, Thompson T. Emergence of compulsive behavior and tantrums in children with prader-willi syndrome. *Am J Ment Retard* 2001 Jan;106(1):39-51.
12. Butler MG. Management of obesity in prader-willi syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006 Nov;2(11):592-3.
13. Dykens EM, Hodapp RM, Walsh K, Nash LJ. Adaptive and maladaptive behavior in prader-willi syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992 Nov;31(6):1131-6.
14. Eiholzer U, Whitman BY. A comprehensive team approach to the management of patients with prader-willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004 Sep;17(9):1153-75.
15. Descheemaeker MJ, Swillen A, Plissart L, Borghgraef M, Rasenberg S, Curfs LM, Fryns JP. The prader-willi syndrome: A self supporting program for children, youngsters and adults. *Genet Couns* 1994;5(2):199-205.
16. van Hooren RH, Widdershoven GA, van der Bruggen H, van den Borne HW, Curfs LM. Values in the care for young persons with prader-willi syndrome: Creating a meaningful life together. *Child Care Health Dev* 2005 May;31(3):309-19.
17. Dykens EM. Maladaptive and compulsive behavior in prader-willi syndrome: New insights from older adults. *Am J Ment Retard* 2004 Mar;109(2):142-53.
18. Schrandt-Stumpel CT, Sinnema M, van den Hout L, Maaskant MA, van Schrojenstein Lantman-de Valk HM, Wagemans A, Schrandt JJ, Curfs LM. Healthcare transition in persons with intellectual disabilities: General issues, the maastricht model, and prader-willi syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007 Aug 15;145C(3):241-7.
19. Eiholzer U, Nordmann Y, l'Allemand D, Schlumpf M, Schmid S, Kromeyer-Hauschild K. Improving body composition and physical activity in prader-willi syndrome. *J Pediatr* 2003 Jan;142(1):73-8.
20. Keys A. Mediterranean diet and public health: Personal reflections. *Am J Clin Nutr* 1995 Jun;61(6 Suppl):1321S-3S.
21. Rickson DJ, Watkins WG. Music therapy to promote prosocial behaviors in aggressive adolescent boys--a pilot study. *J Music Ther* 2003 Winter;40(4):283-301.
22. Wang YP, Wang CC, Huang MH, Su CY. Prospective study of the effect of sensory integration, neurodevelopmental treatment, and perceptual-motor therapy on the sensorimotor performance in children with mild mental retardation. *Am J Occup Ther* 2009 Jul-Aug;63(4):441-52.
23. Schoeller DA, Tylavsky FA, Baer DJ, Chumlea WC, Earthman CP, Fuerst T, Harris TB, Heymsfield SB, Horlick M, Lohman TG, Lukaski HC, Shepherd J, Siervogel RM, Borrud LG. QDR 4500A dual-energy X-ray absorptiometer underestimates fat mass in comparison with criterion methods in adults. *Am J Clin Nutr* 2005 May;81(5):1018-25.
24. Pituch KA, Green VA, Didden R, Lang R, O'Reilly MF, Lancioni GE, Whittle L, Hodis F, Sigafos J. Rehabilitation priorities for individuals with prader-willi syndrome. *Disabil Rehabil* 2010 May 4.
25. Messersmith NV, Slifer KJ, Pulbrook-Vetter V, Bellipanni K. Interdisciplinary behavioral intervention for life-threatening obesity in an adolescent with prader-willi syndrome - a case report. *J Dev Behav Pediatr* 2008 Apr;29(2):129-34.
26. Wenger SL, Hanchett JM, Steele MW, Maier BV, Golden WL. Clinical comparison of 59 Prader-Willi patients with and without the 15(q12) deletion. *Am J Med Genet* 1987;28:881-887.
27. Butler MG, Theodoro MF, Bittel DC, Donnelly JE. Energy expenditure and physical activity in prader-willi syndrome: Comparison with obese subjects. *Am J Med Genet A* 2007 Mar 1;143(5):449-59.
28. Akefeldt A. Water intake and risk of hyponatraemia in prader-willi syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2009 Jun;53(6):521-8.
29. Heitink MV, Sinnema M, van Steensel MA, Schrandt-Stumpel CT, Frank J, Curfs LM. Lymphedema in prader-willi syndrome. *Int J Dermatol* 2008 Nov;47 Suppl 1:42-4.

30. van Mil EG, Westerterp KR, Gerver WJ, Van Marken Lichtenbelt WD, Kester AD, Saris WH. Body composition in Prader-Willi syndrome compared with nonsyndromal obesity: relationship to physical activity and growth hormone function. *J Pediatr* 2001;139:708-714.
31. Froguel P, Blakemore AI. The power of the extreme in elucidating obesity. *N Engl J Med* 2008 Aug 28;359(9):891-3.
32. Sode-Carlsen R, Farholt S, Rabben KF, Bollerslev J, Sandahl Christiansen J, Hoybye C. Assessment of physical function in adults with prader-willi syndrome. *Disabil Rehabil* 2009 May 20:1-5.