



**Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al  
Republicii Moldova**

## **Sindromul Prader-Willi**

**Protocol clinic național**

**PCN-364**

Chișinău, 2020

**Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției  
Sociale a Republicii Moldova din 18.12.2019, proces verbal nr. 4  
Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale a Republicii Moldova  
nr.138 din 12.02.2020 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național  
„Sindromul Prader-Willi”**

**Elaborat de colectivul de autori:**

<b>Ninel Revenco</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Ina Pali</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Svetlana Hadjiu</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Jana Chihai</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Mariana Sprâncean</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Rodica Eremciuc</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Smaranda Diaconescu</b>	Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași, România
<b>Aliona Dumitraș-Gorincioi</b>	Asociația Obștească «SOS AUTISM»

**Recenzenți oficiali:**

<b>Nicolae Bacinschi</b>	Catedra Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”;
<b>Valentin Gudumac</b>	Catedra Medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”;
<b>Ghenadie Curocichin</b>	Catedra Medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
<b>Iurie Osoianu</b>	Compania Națională de Asigurări în Medicină;
<b>Silvia Cibotari</b>	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale;
<b>Petru Martalog</b>	Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Adrian Rotari</b>	Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

## CUPRINS

Abrevierile folosite în document .....	4
Prefață .....	4
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ.....	4
A.1. Diagnosticul .....	4
A.2. Codul bolii (CIM 10).....	4
A.3. Utilizatorii.....	5
A.4.Scopul protocolului .....	5
A.5. Elaborat.....	5
A.6. Revizuire.....	5
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborare	5
A.8. Definițiile folosite în document .....	5
A.9.Informația epidemiologică.....	6
B. PARTEA GENERALĂ .....	7
B.1 Nivelul de asistență medicală primară.....	7
B.2 Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator .....	8
B.3 Nivelul de asistență medicală spitalicească .....	9
C. 1. ALGORITMI DE CONDUIȚĂ .....	11
C.1.1.Algoritmul pentru diagnosticul molecular al sindromului Prader-Willi .....	11
C.1.2.Panelul testării genetice pentru sindromul Prader-Willi .....	12
C.2. DESCRIEREA METODELOR,TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR.....	13
C.2.1.Criterii de diagnostic .....	13
C.2.2. Profilaxia .....	14
C.2.2.1. Sfat genetic .....	14
C.2.2.2. Defectele moleculare și recurența riscului în SPW .....	14
C.2.2.3. Diagnostic prenatal .....	15
C.2.3. Screening-ul.....	15
C.2.4. Conduita pacientului .....	15
C.2.4.1. Anamneza.....	15
C.2.4.2. Examenul fizic.....	16
C.2.4.3. Fazele nutriționale în SPW.....	17
C.2.5. Investigațiile paraclinice.....	17
C.2.6. Diagnosticul diferențiat .....	18
C.2.7. Prognosticul .....	20
C.2.8. Conduita terapeutică.....	20
C.2.8.1. Criteriile de spitalizare .....	21
C.2.8.2. Tratamentul: .....	21
C.2.10. Evoluția.....	23
C.2.11. Supravegherea.....	23
C.2.12. Stările de urgență .....	24
C.2.13. Complicațiile.....	24
D.RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI .....	25
E.INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI CONFORM SCOPURILOR .....	27
ANEXE .....	28
Anexa1. Fișa standardizată de audit medical .....	28
Anexa 2. Curbele de creștere pentru indicele de masă corporală după vârstă, sexe .....	29
Anexa3. Informații pentru părinți.....	33
BIBLIOGRAFIE.....	35

## ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

ADN	Acid deoxiribonucleic
ALT	Alaninaminotransferaza
AST	Aspartataminotransferaza
AO	Asociația obștească
CMA	Hibridizare genomica comparativa prin aranjare
FISH	Hibridizarea fluorescență in situ
IC	Imprinting centru
IGF1	Factorul de creștere al insulinei 1
IMC	Indicele de masă corporală
IMSP IMȘC	Instituția medico-sanitaro publică Institutul Mamei și Copilului
MLPA	Tehnica MLPA (Amplificare cu Probe de înaltă specificitate a regiunii cromozomiale de interes)
MSMPS RM	Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova
ORL	Otorinolaringolog
SNP	Polimorfismul uninucleotidic
SNRPN	Proteina N mică asociată ribonucleoproteinei nucleare
SPW	Sindromul Prader-Willi
TSH	Hormonul tireostimulant
TTOG	Testul de toleranță orală la glucoză
USMF	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

## PREFAȚĂ

Protocolul național a fost elaborat de către grupul de lucru al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova (MSMPS RM), constituit din specialiștii IMSP Institutul Mamei și Copilului și Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Protocolul de față a fost elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind „Sindromul Prader-Willi la copil” și va servi drept matrice pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MSMPS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

## A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

### A.1. Diagnosticul

- Sindromul Prader-Willi

### A.2. Codul bolii (CIM 10): Q87.1

Q87	Alte sindroame congenitale specificate cu malformații ce afectează multiple sisteme
Q87.1	Sindroame congenitale cu malformații asociate predominant cu statură joasă (se aplică la: sindromul Prader-Willi, sindromul Aarskog, sindromul Cockayne, sindromul De Lange, sindromul Dubowitz, sindromul Noonan, sindromul Robinow-Silverman-Smith, sindromul Russell-Silver, sindromul Seckel).

### A.3. Utilizatorii

- Prestatorii de servicii medicale la nivel de AMP;
- Prestatori de servicii specializate de ambulatoriu (medici otorinolaringologi, endocrinologi-pediatri, neuropediatri, pediatri);
- Secțiile de copii ale spitalelor raionale și municipale (medici pediatri, endocrinologi, otorinolaringologi, neurologi pediatri);
- IMSP Institutul Mamei și Copilului (medici pediatri, endocrinologi, otorinolaringologi, neurologi pediatri, ortopezi, cardiologi).

### A.4. Scopul protocolului

- Diagnosticul precoce.
- Monitorizarea continuă
- Depistarea complicațiilor la fazele subclinice.
- Prevenirea instalării complicațiilor cu risc sporit de dizabilitate.

### A.5. Elaborat: 2020

### A.6. Revizuire: 2025

### A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborare.

Nume, prenume	Funcția
Ninel Revenco	d.h.ș.m., profesor universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Ina Palii	d.h.ș.m., profesor universitar, IMSP Institutul Mamei și Copilului
Svetlana Hadjiu	d.h.ș.m., profesor universitar Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Jana Chihai	doctor în științe psihologice, conferențiar universitar Catedra de psihiatrie, narcologie și psihologie medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”
Mariana Sprîncean	doctor în științe psihologice, conferențiar universitar Catedra de biologie moleculară și genetică umană, USMF „Nicolae Testemițanu”
Rodica Eremciuc	asistent universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”.
Smaranda Diaconescu	Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T.Popa”, Iași, România
Aliona Dumitraș-Gorincioi	Asociația Obștească «SOS AUTISM»

### Protocolul a fost discutat, avizat și aprobat

Denumirea instituției	Persoana responsabilă – semnătura
Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”	Ninel Revenco
Comisia Științifico-Metodică de profil „Pediatrie și neonatologie”	Ion Mihu
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	Silvia Cibotari
Consiliul de experți al MSMPS RM	Aurel Grosu
Compania Națională de Asigurări în Medicină	Iurie Osoianu

### A.8. Definițiile folosite în document

**Sindromul Prader -Willi** (numit și sindromul Prader-Labhart-Willi ) reprezintă o maladie genetică rară caracterizată prin abnormalități hipotalamo-hipofizare cu hipotonie severă în perioada

neonatală și în primii doi ani de viață, debut al hiperfagiei cu risc înalt de obezitate morbidă în perioada copilăriei și de adult, dificultăți cognitive și comportamentale sau dereglări psihiatrice. Afecțiunea genetică complexă multisistemică apare din cauza lipsei expresiei genei paterne dobândite pe cromozomul 15q11-q13 (1-5).

**Hipotonie** reprezintă scăderea tonusului muscular. Poate apărea ca urmare a afectării cerebrale, a măduvei spinării, nervilor sau mușchilor. Simptome ale hipotoniei includ: tulburări de mișcare și postură; achiziții motorii întârziate; dificultăți de respirație și vorbire; curgerea salivei din gură; forță musculară scăzută; atenție scăzută; uneori constipație; laxitate ligamentară și articulară; reflexe deficitare.

**Hiperfagie** reprezintă consumul unor cantități mari de mâncare mai repede decât în mod normal, de mâncatul până la apariția sentimentului inconfortabil de saturație, de mâncatul excesiv atunci când persoanei afectate nu îi este foame, de consumarea alimentelor în singurătate, de apariția dezgustului față de sine, a depresiei sau a vinei în urma supraalimentației.

**Termoreglarea** este abilitatea unui organism de a-și menține temperatura într-un anumit interval fiziologic, indiferent de temperatura mediului ambiant.

**Obezitate** este o tulburare cronică a stării de nutriție caracterizată prin creșterea greutateii corporale pe seama țesutului adipos, ce rezultă dintr-o lipsă de corelare dintre aportul caloric crescut și cheltuielile energetice reduse.

## A.9. Informația epidemiologică

Sindromul Prader-Willi este cea mai frecventă formă sindromală a obezității. Afectează între 350000 și 400000 subiecți la nivel mondial. Ambele sexe pot fi afectate în mod egal. Marea majoritate a cazurilor survin sporadic. Maladia afectează 1/25000 nașteri.

Prevalența: 1-9/100 000.

În timp ce studiile anterioare estimau prevalența SPW în Statele Unite ale Americii în intervalul de 1 la 8000-20.000 locuitori, cercetările epidemiologice recente din Europa și Australia au estimat limita inferioară a incidenței la naștere la aproximativ 1 din 30.000, iar prevalența la aproximativ 1 din 50.000 locuitori. În fiecare dintre aceste populații, SPW reprezintă o foarte mică parte de copii cu obezitate sau chiar obezitate severă. Prevalența SPW este mai mare la subiecții suspecți pentru principalele caracteristici clinice. Un studiu a raportat SPW la 11% dintre sugari ce prezintă hipotonie. Prevalența SPW în rândul persoanelor cu dizabilități intelectuale este mai mică de 1%.

Studiile recente au evidențiat ratele ridicate și cauzele variate ale morbidității și mortalității în istoria naturală a bolii.

Riscul de apariție a SPW la un frate al unui individ afectat este foarte scăzut, cu excepția cazului în care există o deleție cromozomială care afectează centrul de imprimare (mai puțin de 1% din cazuri SPW).

Conform literaturii de specialitate, nici o trăsătură fenotipică nu corelează cu vreunul din mecanismele moleculare de bază, care duc la SPW. Totodată, au fost stabilite diferențe în trăsăturile fenotipice ale celor două mecanisme moleculare mai frecvente (deleția și disomia) ale SPW.

## B. PARTEA GENERALĂ

### B.1 Nivelul de asistență medicală primară

Descrierea măsurilor	Motivale	Pașii
I	II	III
<b>1. Profilaxia</b>		
1.1. Profilaxia primară <b>C.2.2.1- C.2.2.2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metode de profilaxie primară se întreprind în cazul familiilor cu predispoziției genetice.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Planificarea familiei (<i>casetele 2,3,4</i>)</li> </ul>
1.2. Profilaxia secundară <b>C.2.2.1- C.2.2.2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Profilaxia secundară constă în prevenirea complicațiilor.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Înlăturarea factorilor de risc (<i>caseta 5, tabel 2</i>)</li> </ul>
1.3 Screening-ul <b>C.2.3.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluarea semnelor clinice sugestive pentru aprecierea necesității testării genetice.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Criterii sugestive pentru inițierea analizei genetice (<i>caseta 5</i>).</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
Suspectarea diagnosticului de sindrom Prader-Willi <b>C.2.1.-C.2.5.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Particularitățile de anamneză conform vârstei copilului, în vederea depistării semnelor sugestive pentru SPW.</li> <li>Manifestările clinice sunt grupate în criterii majore, minore și semne sugestive.</li> <li>Investigațiile de laborator includ: hemoleucograma, teste biochimice, sumarul urinei.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza (<i>caseta 6</i>)</li> <li>Examenul fizic (<i>caseta 7</i>)</li> <li>Examenul paraclinic obligatoriu și recomandabil (<i>tabel 3</i>)</li> <li>Diagnosticul diferențiat (<i>casetele 8,9, tabel 4</i>) etc.</li> </ul>
Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării <b>C.2.3.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Confirmarea diagnosticului și evaluarea comorbidităților</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Toți pacienții cu suspecție la sindrom Prader-Willi vor fi îndreptați la consultația geneticului (<i>casetele 3,4,5</i>).</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul nemedicamentos <b>C.2.8.2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Regimul igieno-dietetic este direcționat spre diminuarea masei ponderale</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Respectarea regimului igieno-dietetic (<i>casetele 11,13,14,15</i>)</li> </ul>
3.2. Tratamentul medicamentos <b>C.2.8.2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Protocolul terapeutic necesită gestionarea conform simptomatologiei de comun cu medicii-specialiști din cadrul serviciilor specializate.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Direcționarea pacienților pentru corijarea tratamentului medicamentos către medicii specialişti. (<i>casetele 16,17, tabel 5</i>)</li> </ul>
4. Supravegherea <b>C.2.11</b>	Supravegherea pacienților se efectuează în comun cu medicul de familie, neonatolog, genetician, pediatru, asistent social.	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se va elabora un plan individual de supraveghere în funcție de evoluția clinică și complicații. (<i>casetele 18,19,20</i>)</li> </ul>

## B.2 Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator

Descrierea măsurilor	Motivele	Pașii
I	II	III
<b>1. Profilaxia</b>		
1.1. Profilaxia primară <b>C.2.2.1- C.2.2.2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metode de profilaxie primară se întreprind în cazul familiilor cu predispoziției genetice.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Planificarea familiei (<i>casetele 2,3,4</i>)</li> </ul>
1.2. Profilaxia secundară <b>C.2.2.1- C.2.2.2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Profilaxia secundară constă în prevenirea complicațiilor.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Înlăturarea factorilor de risc(<i>caseta 5, tabel 2</i>)</li> </ul>
1.3. Screening-ul <b>C.2.3.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Evaluarea semnelor clinice sugestive pentru aprecierea necesității testării genetice.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Criterii sugestive pentru inițierea analizei genetice (<i>caseta 5</i>)</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
Suspectarea diagnosticului de sindrom Prader-Willi <b>C.2.1.-C.2.5.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Particularitățile de anamneză conform vârstei copilului, în vederea depistării semnelor sugestive pentru SPW.</li> <li>▪ Manifestările clinice sunt grupate în criterii majore, minore și semne sugestive.</li> <li>▪ Investigațiile de laborator includ: hemoleucograma, teste biochimice, sumarul urinei.</li> <li>▪ Investigațiile instrumentale: ecografia abdominală, radiografia palmelor, osteodensitometria DEXA, oftalmoscopia, screening audiologic, polisomnografia.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anamneza (<i>caseta 6</i>)</li> <li>▪ Examenul fizic (<i>caseta 7</i>)</li> <li>▪ Examenul paraclinic obligatoriu și recomandabil (<i>tabel 3</i>)</li> <li>▪ Diagnosticul diferențiat (<i>casetele 8,9, tabel 4</i>) etc.</li> </ul>
Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării <b>C.2.3.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Confirmarea diagnosticului și evaluarea comorbidităților</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Toți pacienții cu suspecție la sindrom Prader-Willi vor fi îndreptați la consultația geneticului. (<i>casetele 3,4,5</i>).</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul nemedicamentos <b>C.2.8.2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Regimul igieno-dietetic este direcționat spre diminuarea masei ponderale</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Respectarea regimului igieno-dietetic. (<i>casetele 11,13,14,15</i>)</li> </ul>
3.2. Tratamentul medicamentos <b>C.2.8.2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Protocolul terapeutic necesită gestionarea conform simptomatologiei de comun cu medicii-specialiști din cadrul serviciilor specializate.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Direcționarea pacienților pentru corectarea tratamentului medicamentos către medicii specialiști. (<i>casetele 18,19, tabelele 5,6</i>)</li> </ul>



<p>3.3. Supravegherea 3.4. <b>C.2.11</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Supravegherea pacienților se efectuează în comun cu medicul de familie, neonatolog, genetician, pediatru, pediatru-endocrinolog, gastroenterolog, pneumolog, neuropediatru, oftalmolog, medic ORL, psihiatru, ortoped, chirurg pediatru, stomatolog, logoped, somnolog, dietician, psiholog, kinetoterapeut, asistent social.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se va elabora un plan individual de supraveghere în funcție de evoluția clinică și complicații. (<i>casetele 19,20,21</i>)</li> </ul>
--	---	---

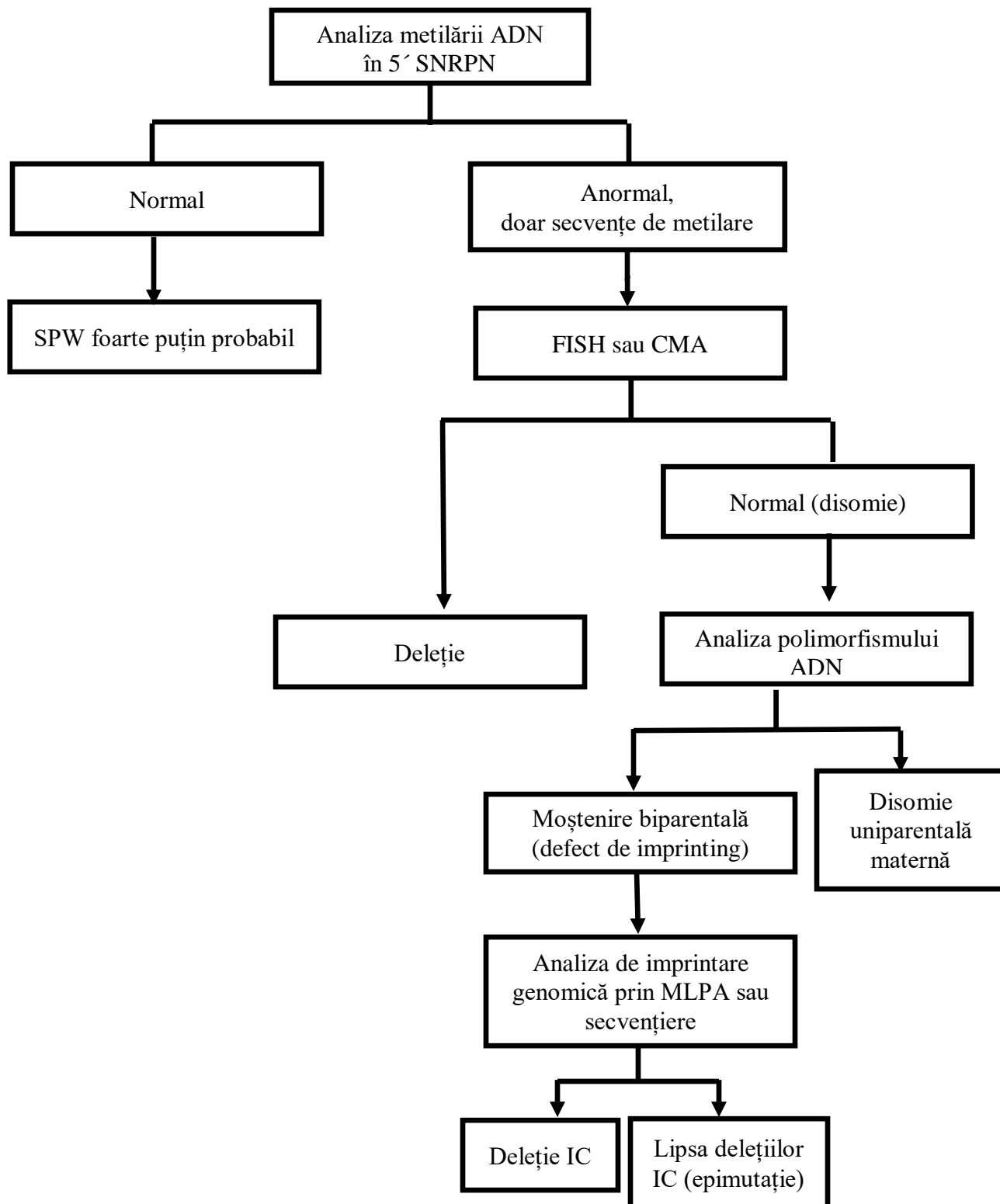
### B.3 Nivelulde asistență medicală spitalicească

Descrierea măsurilor	Motivele	Pașii
I	II	III
<p>1. Spitalizare <b>C.2.8.1</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Spitalizarea este necesară pentru confirmarea diagnosticului, efectuarea procedurilor diagnostice și terapeutice care nu pot fi efectuate în condiții de ambulator.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Criteriile de spitalizare. (<i>caseta 12</i>)</li> </ul>
<p>2.Diagnostic</p>		
<p>2.1. Confirmarea diagnosticului de sindrom Prader-Willi <b>C.2.2.2.</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Particularitățile de anamneză conform vârstei copilului, în vederea depistării semnelor sugestive pentru SPW.</li> <li>▪ Manifestările clinice sunt grupate în criterii majore, minore și semne sugestive.</li> <li>▪ Investigațiile de laborator includ: hemoleucograma, teste biochimice, sumarul urinei.</li> <li>▪ Investigațiile instrumentale suplimentare necesare pentru confirmarea/infirmarea comorbidităților asociate.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (<i>caseta 6</i>)</li> <li>• Examenul fizic (<i>caseta 7</i>)</li> <li>• Examenul paraclinic obligatoriu și recomandabil (<i>tabel 3</i>)</li> <li>• Diagnosticul diferențiat (<i>casetele 8,9, tabel 4</i>)</li> </ul>
<p>3. Tratament</p>		
<p>3.1.Tratament, inclusiv de recuperare <b>C.2.8.2</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei sub supravegherea medicului specialist vizat.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Utilizarea protocoalelor clinice naționale și instituționale pentru comorbiditățile asociate SPW. (<i>casetele 21,22</i>)</li> </ul>

<p>4. Externare <b>C.2.10-C.2.11.</b></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Durata aflării în staționar poate fi în funcție de evoluția bolii, complicații și eficacitatea tratamentului.</li><li>▪ Supravegherea pacientului se face în comun cu medicul de familie, neonatolog, genetician, pediatru, pediatru-endocrinolog, gastroenterolog, pneumolog, neuropediatru, oftalmolog, medic ORL, psihiatru, ortoped, chirurg pediatru, stomatolog, logoped, somnolog, dietician, psiholog, kinetoterapeut, asistent social.</li></ul>	<p>Extrasul <i>obligatoriu</i> va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Diagnosticul precizat desfășurat</li><li>- Rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat.</li><li>- Recomandări explicite pentru pacient și medicul de familie.</li></ul> <p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Aplicarea criteriilor de externare</li><li>▪ Elaborarea planului individual de supraveghere în funcție de evoluția bolii conform planului tip de supraveghere.</li><li>▪ Oferirea informației pentru pacient.</li></ul>
---	---	---

## C. 1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

### C.1.1. Algoritm pentru diagnosticul molecular al sindromului Prader-Willi



### C.1.2. Panelul testării genetice pentru sindromul Prader-Willi

<i>Defectul ce determină SPW</i>	<i>% cazuri SPW</i>	<i>Constatări moleculare</i>	<i>Riscul de recădere la potențialii probanzi, %</i>
Deleția în regiunea-critică SPW în crs patern 15q11-q13	65-75	Studii de metilare anormale	<1*
		Analiza deleției – anormale (FISH sau CMA)	
Disomie uniparentală maternă	20-30	Studii de metilare anormale	<1*
		Analiza deleției – anormale (FISH sau CMA)	
		Analiza disomiei uniparentale – abnormală (analiza polimorfismului ADN cu utilizarea probelor microsatelite sau SNP) Această tehnică necesită testarea copilului și părinților.	
<b>Defecte ale centrelor de imprinting</b>			
Epimutații fără deleție	2	Studii de metilare anormale	<1
		Analiza deleției – anormale (FISH sau CMA)	
		Analiza disomiei uniparentale – normală	
Deleții	<0,5	Cele sus-menționate și, suplimentar, analiza secvenței ADN	Până la 50

## C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

### C.2.1. Criterii de diagnostic

#### Caseta 1. Criteriile de diagnostic ale SPW

##### *Criteriile majore*

1. Hipotonia neonatală și hipotonia infantilă de tip central cu reflex de sugere diminuat, cu ameliorare treptată o dată cu vârsta;
2. Tulburări de alimentație în perioada de sugar, cu necesități de alimentație speciale și adaos ponderal insuficient or stagnarea creșterii;
3. Adaos ponderal rapid sau excesiv, demonstrat pe somatogramele masă-după-talie (excesiv este definit ca depășire a două culoare centilice) după 12 luni, dar înainte de vârsta de 6 ani; obezitate de tip central în absența metodelor de intervenție;
4. Trăsături faciale caracteristice cu dolicocefalie în perioada de sugar, față îngustă sau diametrul bifrontal micșorat, ochi în formă de migdal, gură mică cu buza superioară subțire, colțurile gurii direcționate în jos (sunt necesare 3 și mai multe);
5. Hipogonadism – cu oricare dintre următoarele criterii prezente în dependență de vârstă:
  - a. Hipoplazie genitală (băieți: hipoplazie scrotală, criptorchidism, micropenis și/sau volumul testicular < percentila 5 după vârstă; fete: absența sau hipoplazie severă sau labia minora și/sau a clitorisului);
  - b. Maturare gonadală întârziată sau incompletă cu semne de pubertate întârziată în absența intervențiilor după vârsta de 16 ani (băieți: gonade mici, pilozitate diminuată pe față și corp, lipsa schimbării vocii; fete: amenoree/oligomenoree după vârsta de 16 ani).
6. Întârzierea dezvoltării globale la copilul cu vârsta mai mică de 6 ani; retard mental ușor până la moderat, sau probleme de învățare la copiii mai mari;
7. Hiperfagie / căutarea excesivă a hrăni / obsesie alimentară
8. Deleția 15q11-13 de înaltă rezoluție (650 benzi) sau alte anomalii moleculare citogenetice localizate în regiunea cromozomului Prader-Willi, inclusiv disomie maternă.

##### *Criteriile minore*

1. Mișcări fetale diminuate sau letargie infantilă sau plâns slab în perioada de sugar, cu ameliorare cu vârsta.
2. Abnormalități comportamentale caracteristice – tantrumuri temperamentale, izbucniri violente și tulburări obsesiv-compulsive, tendința de a fi argumentativ, în opoziție, rigid, manipulare posesivă și încăpățânat; perseverent, furând mâncare și minciunind (sunt necesare 5 și mai multe dintre simptome).
3. Dereglări de somn și apnee de somn
4. Statură joasă pentru predispoziția genetică până la vârsta de 15 ani în absența tratamentului cu hormon de creștere.
5. Hipopigmentare – piele și păr frumos spre deosebire de membrii familiei.
6. Mâini mici (<percentila 25) și/sau picioare mici (<percentila 10) pentru înălțimea după vârstă
7. Mâini înguste cu margini ulnare drepte
8. Abnormalități ale vederii (esotropie, miopie)
9. Salivă groasă/vâscoasă cu cruste la colțurile gurii
10. Defecte de articulare verbală
11. Ciupirea pielii

##### Semne clinice suplimentare (suport/argumentare)

1. Prag de durere ridicat;
2. Reflexul de vomă diminuată;

3. Instabilitate termică în perioada de sugar sau sensibilitate anormală la temperatură la copii mai mari și adulți;
4. Scolioză și/sau cifoză;
5. Adrenarh precoce;
6. Osteoporoza;
7. Îndemânare neobișnuită de rezolvare a puzzle-urilor.
8. Studii neuromusculare în limitele normei.

**Aprecierea scorului:**

Pentru a aprecia scorul, pentru fiecare criteriu major se punctează cu 1 punct fiecare; și pentru fiecare criteriu minor cu câte 0,5 puncte fiecare. Semnele clinice suplimentare sporesc certitudinea de diagnostic, dar nu se punctează.

**Interpretare:**

Pentru copiii cu vârsta de până la 3 ani, sunt necesare 5 puncte, 4 dintre care să fie din cadrul criteriilor majore.

Pentru copiii mai mari de 3 ani și pentru adulți, un scor total de 8 puncte este necesar; iar criteriile majore trebuie să obțină 5 și mai multe puncte din scorul total.

## C.2.2. Profilaxia

Caseta 2. Metode de profilaxie în SPW	
Profilaxia primară	Testarea promptă a ADN-lui pentru SPW.
Profilaxia secundară	vizează prevenirea manifestărilor primare și complicațiilor.

### C.2.2.1. Sfat genetic

<b>Caseta 3. Sfatul genetic în SPW</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Părinții pacientului cu sindrom PW sunt sănătoși.</li> <li>▪ Riscul de recurență depinde de mecanismul cauzal al sindromului; datorită complexității cauzale a sindromului este necesar un sfat genetic individualizat fiecărui caz în parte.</li> <li>▪ Părinții cu un copil cu sindrom PW cauzat de deleția regiunii critice sau de disomia uniparentală maternă a cromozomului 15 au un risc mai mic de 1% de a mai avea încă un copil afectat.</li> <li>▪ În cazul unui defect al centrului de amprenare riscul de recurență este de 50%.</li> <li>▪ Majoritatea pacienților cu sindrom PW nu se reproduc, dar riscul de a avea un copil afectat cu sindrom Prader Willi (daca tatăl este afectat) sau cu sindrom Angelman (dacă mama este afectată) este de 50%.</li> </ul>

### C.2.2.2. Defectele moleculare și recurența riscului în SPW

Tabel 1. Diagnosticul molecular genetic în SPW		
<i>Defectul genetic</i>	<i>Proporția de cazuri</i>	<i>Riscul recurenței</i>
Deleția <i>de novo</i> a 15q11-q13 pe cromozomul paternal	75-80 %	<1 %
Disomia uniparentală maternă a crs 15	20-25 %	<1 %
Defect de imprinting (cu excluderea unei deleții de pe centrul de imprinting)	~ 1 %	<1 %
Deleții ale centrului de imprinting	~ 10-15 % dintre pacienții cu un defect de imprinting	Până la 50% (dacă este prezent la tată)

### C.2.2.3. Diagnostic prenatal

#### Caseta 4. Diagnosticul prenatal în SPW

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

### C.2.3. Screening-ul

#### Caseta 5. Criterii sugestive pentru inițierea analizei genetice:

<i>Vârsta de examinare</i>	<i>Manifestări clinice suficiente pentru testarea promptă a ADN-lui</i>
<i>Naștere – 2 ani</i>	1. Hipotonie cu capacitatea de sugere diminuată.
<i>2 – 6 ani</i>	1. Hipotonie cu istoric de supt slab; 2. Întârziere de dezvoltare globală.
<i>6 – 12 ani</i>	1. Hipotonie cu istoric de supt slab (hipotonie persistentă); 2. Întârziere de dezvoltare globală; 3. Alimentație în exces (hiperfagie; comportament alimentar obsesiv) cu obezitate centrală necontrolată.
<i>13 ani - adult</i>	1. Tulburări cognitive; de obicei retard mental ușor; 2. Alimentație în exces (hiperfagie; comportament alimentar obsesiv) cu obezitate centrală necontrolată; 3. Hipogonadism hipotalamic și/sau tulburări comportamentale tipice (inclusiv tatumuri temperamentale și tulburări obsesiv-compulsive).

### C.2.4. Conduita pacientului

#### C.2.4.1. Anamneza

#### Caseta 6. Factorii cheie în colectarea anamnezei, în dependență de vârstă:

<i>Naștere – 1 lună</i>	Creșterea și dezvoltarea Dificultăți de alimentare; și Simptome ale apneei obstructive.
<i>1 lună – 1 an</i>	Interpretarea creșterii conform graficelor de creștere, atenție specială față de graficul masa-după-talie. Monitorizarea timpului de alimentare; Evaluarea dezvoltării neuropsihice; Evaluarea băieților în caz de lipsa coborârii testiculelor (sau criptohidism) și hernie inghinală; Evaluarea vederii copilului Aprecierea statului emoțional al părinților și relațiilor intrafamiliale.
<i>1-5 ani</i>	Evaluarea fizică: antropometria și utilizarea graficelor de creștere. Curbele de creștere specifice SPW se utilizează doar la acei pacienți cărora nu se administrează hormon de creștere. Graficele obișnuite se utilizează la cei cu tratament cu hormon de creștere. Evaluarea dezvoltării neuropsihice. Aprecierea tulburărilor comportamentale alimentare. Screening auditiv și vizual anual până la vârsta de 3 ani. Dereglări de postură (scolioză). Aprecierea regulată a tonusului muscular.

	Evaluarea dentară. Dereglări de somn.
<b>5-13 ani</b>	Auxologie. Aprecierea indicelui de masă corporală. Evaluarea dezvoltării neuropsihice. Tulburări comportamentale, alimentare, obsesive. Screening vizual anual. Screening tiroidian Adrenarha precoce Ciupit cutanat
<b>13 ani – adult</b>	Examinare fizică complexă, cu evidențiere datelor de: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiență cardiacă</li> <li>• Edem periferic</li> <li>• Ciupit cutanat</li> <li>• Scolioză</li> </ul> Evaluare alimentară complexă; inițierea dietei hipocalorice Screening vizual anual Semne precoce de psihoză, sau tulburări obsesiv-compulsive Evaluarea pubertară.

### C.2.4.2. Examenul fizic

<b>Caseta 7. Datele obiective în SPW</b>	
Fetali	Poziția pelviană a fătului; activitatea fetală diminuată; polihidramnios.
Creșterea	Statură joasă; adaos ponderal insuficient în perioada de sugar; obezitate de tip central.
Cap și gât	Dolicocefalie; diametrul bitemporal îngust; ochii în formă de migdale; strabism; înclinarea oblică a fisurii palpebrale; miopie; hiperopie; buza superioară îngustă; gura de dimensiuni mici; colțurile gurii întoarse în jos; salivă groasă/ vîscoasă/ redusă; hipoplazia enamelului; carii dentare precoce; dinți înghesuți sau malocluzie.
Oculari	Strabism; nistagmus; cataractă (rar); hipopigmentare retineală; hipoplazie foveală; hiperopie; miopie.
Afectare respiratorie	Hipoventilare; apnea obstructivă de somn; apneea în somn de tip central.
Afectare gastrointestinală	Dificultăți de alimentare în perioada de sugar; reflux gastroesofageal; reflexul de vomă scăzut.
Afectare genito-urinară	Micropenis; hipoplazie scrotală; criptorhidism; hipoplazia labiei minor; clitoris hipoplasic.
Modificări scheletice	Osteoporoză; osteopenie; scolioză; cifoasă; palme și plante mici; mâini înguste cu margini ulnare drepte; clinodactilie.
Afectarea pielii, fanerelor	Hipopigmentare; păr blond spre cafeniu deschis; căderea părului frontal.
Afectarea neurologică	Hipotonie neonatală severă cu ameliorare odată cu creșterea; Reflexul de sugere și salivăție scăzut în perioada neonatală; Coordonare motorie grosieră și fină diminuată; Retard mental ușor până la moderat Tulburări cognitive Risc sporit de convulsii



	Întârzierea dezvoltării globale Tulburări de vorbire Hiperfagie
Dereglări de somn	Sforăit/ apnee obstructivă de somn Apnee de tip central în timpul somnului Somnolență excesivă în timpul somnului Trezire dimineața-devreme Treziri nocturne pentru căutarea de alimente
Vocea	Vocea nazonată; plâns slab în perioada de sugar
Dereglări de endocrine	Hiperinsulinemie; deficit al hormonului de creștere; hipogonadism hipogonadotrop; diabet zaharat tip 2
Tulburări de comportament / sănătatea mentală	Ciupitul pielii; ciupit rectal; tulburări comportamentale alimentare; tantrumuri temperamentale; perioade de tranziție dificile; încăpățănare; tulburări obsesive; vorbire perseverentă; dereglări obsesiv-compulsive; psihoze; fugă de acasă.
Diverse manifestări	Instabilitate termică; prag de durere ridicat; îndemânare neobișnuită de rezolvare a puzzle-urilor.

### C.2.4.3. Fazele nutriționale în SPW

**Tabel 2. Fazele nutriționale la pacienții cu SPW**

<i>Fazele</i>	<i>Vârsta medie</i>	<i>Caracteristici clinice</i>
0	Prenatal – naștere	Diminuarea mișcărilor fetale și masă mică la naștere față de frați/surori.
1a	0 – 9 luni	Hipotonie cu dificultăți de alimentare și diminuarea apetitului.
1b	9 – 25 luni	Ameliorarea alimentației și apetitului; creștere adecvată.
2a	2,1 – 4,5 ani	Adaos ponderal excesiv fără sporirea apetitului sau exces caloric.
2b	4,5 – 8 ani	Creșterea apetitului și aportului caloric, dar păstrarea senzației de sațietate.
3	8 ani – adult	Hiperfagie, lipsa sațietății.
4	Adult	Apetitul nu mai controlează sațietatea pentru unii pacienți.

### C.2.5. Investigațiile paraclinice

**Tabel 3. Investigațiile de laborator și imagistice la diferite nivele de asistență medicală**

<b>Investigația</b>	<b>Asistența medicală primară</b>	<b>Asistența medicală specializată de ambulator</b>	<b>Asistența medicală spitalicească</b>
Hemoleucograma	O	O	O
Sumarul urinei	O	O	O
ALT, AST	O	O	O
Bilirubina și fracții	O	O	O
Glucosa	O	O	O
Hemoglobina glicozilată		R	O
TTOG		R	O
Echilibrul acido-bazic			O
Ionograma		R	O
TSH, fT4, fT3		R	O
IGF1		R	O
Examen genetic		R	O

### C.2.6. Diagnosticul diferențiat

<b>Caseta 8. Recomandările de diagnostic diferențiat în baza manifestărilor clinice predominante</b>	
Hipotonie	Distrofia miotonică congenitală Atrofia musculară spinală Sindrom Angelman Sindromul Rett Sindrom FRAX
Obezitate, retard mental	Sindrom Rett Hiperfagie
Statură mică	Craniofaringiom
Retard mental, obezitate, hipogonadism	Osteodistrofia ereditară Albright Sindrom Laurence-Moon-Bardet-Biedl Sindromul Cohen

- Pacienții testați pentru sindromul Prader-Willi cu rezultate negative trebuie să fie investigați și pentru alte deleții și duplicări cromozomiale, precum și pentru posibile defecte monogenice care sunt asociate caracteristicilor acestui sindrom.
- Testul FISH poate stabili diagnosticul diferențiat între sindromul Angelman și sindromul Prader-Willi, deoarece și acesta prezintă trăsături asemănătoare, respectiv hipotonie și dificultăți de hrănire. Dacă în cazul sindromului Prader-Willi deleția are cauză paternă, în cazul sindromului Angelman defectul genetic se datorează unei deleții pe cromozomul 15q11.2-q13 matern.
- De asemenea, alte sindroame cu obezitate genetică, cum sunt sindromul Bardet-Biedel și sindromul X fragil, asociate cu tulburări cognitive, pot provoca uneori confuzii clinice. În cazul sindromului Bardet-Biedel, deși tulburările de vedere nu se observă, în mod obișnuit, până la vârsta de 6-8 ani, sunt prezente alte trăsături în fenotipuri, cum este polidactilia (două din trei cazuri) sau brahidactilia, care pot stabili diagnosticul diferențial precoce.

<b>Tabel 4. Diagnosticul diferențiat al SPW cu alte nozologii și/sau sindroame genetice</b>	
<i>Sindromul Angelman (SA)</i>	este cauzat de expresia sau funcția insuficientă a alelei UBE3A (moștenită pe linia maternă) și pierderea amprentării pe locusul matern 15q11.2-13 [15]. Microcefalia în SA poate fi confirmată la 75% -80% din persoane prin testul de metilare a ADN-ului cromozomului 15. Se caracterizează prin: întârzierea dezvoltării sau retard mintal, tulburări de vorbire, ataxia mersului, comportament unic cu manifestări inadecvate de fericire (râset frecvent, zâmbete și excitabilitate sporită). Sunt posibile convulsii. Tabloul clinic se deosebește puțin de SPW: în copilărie, hipotonia poate fi unica manifestare, sunt caracteristice probleme de sugere, hipogonadismul și fenotipul SPW [1].
<i>Distrofia miotonică congenitală tip 1</i>	se caracterizează prin: hipotonie și slăbiciune generalizată severă la naștere, adesea însoțită de insuficiență respiratorie și moarte precoce; retardul mintal este frecvent. Este cauzată de repetiția trinucleotidică CTG în sectorul DMPK.
<i>Unele miopatii și neuropatii, atrofie</i>	Sunt caracteristice eforturile respiratorii slabe, care rareori sunt observate la SPW. Deseori sunt necesare testarea genetica-moleculară

<i>musculară spinală</i>	și / sau biopsia musculară pentru a diferenția aceste stări.
<i>Dizabilitatea intelectuală asociată cu WAC</i>	se caracterizează de obicei prin diferite grade de întârziere generală în dezvoltare și/sau retard mintal. Tulburările comportamentale, inclusiv anxietatea, ADHD (tulburarea de deficit de atenție / hiperactivitate) și/sau TSA se constată la majoritatea copiilor mari și adulților. Majoritatea copiilor afectați prezintă la naștere semne semnificative, dar nespecifice: hipotonia nou-născutului și probleme legate de alimentare. Unii au probleme de respirație sau vedere. Caracteristicile feței pot fi nespecifice. Diagnosticul se stabilește prin testarea genético-moleculară.
<i>Osteodistrofia ereditară Albright</i>	se manifestă prin statură joasă, dar fără hipotonie și există diferite caracteristici distincte ale feței (față rotundă). Un test specific va confirma diagnosticul.
<i>Sindromul Borjeson-Forssman-Lehman</i>	este o boală asociată cu cromozomul X (zona PHG6). Se caracterizează prin: deficit cognitiv sever, epilepsie, hipogonadism, obezitate severă, hipotonie, statură joasă. Este cauzată de variantele patogene din PHF6.
<i>Sindromul Alstrom</i>	caracterizează prin: patologia rinichilor, debut precoce al obezității, tulburare progresivă neurosenzorială de auz, cardiomiopatie (60%), sindromul de rezistență la insulină/diabetul de tip 2, întârziere în dezvoltare (50%), hipotiroidism, hipogonadismul hipogonadotrop. Testul ALMS1 este pozitiv la 70-80% din persoanele de origine nord-europeană și la aproximativ 40% în întreaga lume.
<i>Apneea în somn</i>	se caracterizează prin obstrucția episodică a căilor respiratorii superioare, care se produce în timpul somnului și poate avea diverse cauze. Obstrucția căilor respiratorii poate fi totală sau parțială. Se efectuează polisomnografia în timpul somnului de noapte și testarea genetică la SPW.
<i>Sindromul cromozomului X fragil (sindromul Martin-Bell sau sindromul X-marker)</i>	este cea mai frecventă cauză a retardului mintal ereditar sau a retardului mintal asociat cu TSA. Tulburările comportamentale, care uneori includ TSA, sunt comune pentru SPW și sindromul cromozomului X fragil. Criteriile pentru un test standard de diagnosticare includ metode genético-moleculare care detectează gena FMR1. Sunt caracteristice dificultatea de a adormi, trezirea frecventă, somnul superficial, sforăitul puternic cu sau fără apnee obstructivă în timpul somnului. De asemenea, se caracterizează prin: probleme de supt, hipogonadism, fenotipul SPW.
<i>Hipogonadismul</i>	- pentru o diagnosticare corectă este necesară efectuarea următoarelor investigații: <b>la ambele sexe cu hipogonadism:</b> cariotipare, nivelul hormonului foliculo-stimulant (FSH), nivelul hormonului luteinizant (LH), nivelul prolactinei (PRL), funcția tiroidian. <b>La femei:</b> nivelul estradiolului, nivelul anticorpilor anti-ovarieni. <b>la bărbați:</b> nivelul testosteronului, examinarea lichidului seminal, biopsia testiculară.

#### **Caseta 9. Diagnosticul diferențiat al sindroamelor genetice asociate cu obezitatea infantilă**

<i>Sindromul Bardet-Biedl</i>	este o tulburare genetică rară, cu simptome foarte variabile, care
-------------------------------	--

	<p>includ degenerarea retinei, obezitatea, scăderea funcției renale, polidactilia. Fenotipul feței este diferit față de SPW. Boala este asociată cu mai mult de 20 de gene, fiind clasificată ca ciliopatie. Aproximativ un sfert din toate cazurile de sindrom Bardet-Biedl sunt rezultatul mutațiilor genei BBS1. 20% din cazuri sunt cauzate de mutații în gena BBS10. La aproximativ 25% dintre persoanele cu sindrom Bardet-Biedl nu este cunoscută cauza tulburării.</p>
<i>Sindromul Cohen</i>	<p>mutațiile din gena VPS13B (numită și gena COH1) cauzează sindromul Cohen. Aceasta este o boală ereditară caracterizată prin dezvoltare întârziată, retard mintal, microcefalie, hipotonie, distrofie retiniană, hipermobilitate articulară și trăsături specifice ale feței, diferite de fenotipul SPW.</p>
<i>Sindromul Turner</i>	<p>monosomia cromozomului X, care afectează dezvoltarea femeilor. Se caracterizează prin statură mică, pierderea funcției ovariene</p>
<i>Sindromul Down</i>	<p>trisomia 21 a cromozomului X, manifestată prin retard mintal, fenotip caracteristic al feței și hipotonie în copilărie</p>
<i>Tulburări hormonale asociate cu obezitatea infantilă:</i>	<p>deficiența hormonului de creștere, rezistența la hormonii de creștere, hipotiroidism, deficit de leptină sau rezistență la leptină, exces de glucocorticoizi (sindromul Cushing), pubertate precoce, sindromul ovarului polichistic (SCPC), tumori producătoare de prolactină.</p>
<i>Medicamente care pot cauza creșterea în greutate la copii și adolescenți:</i>	<p>glucocorticoizii, megestrolul, medicamentele antidiabetice, antidepresivele triciclice (TCA), inhibitorii monoaminoxidazei (MAO), contraceptivele orale, insulina (în doze excesive), risperidona, clozapina.</p>
<i>Craniofaringioma</i>	<p>Se manifestă prin simptome clinice caracteristice SPW, fapt care este asociat cu patologia hipotalamusului, în special cu manifestări la o vârstă fragedă. Anamneza și analiza metilării ADN-ului vor distinge craniofaringioma de SPW.</p>
<i>Statură mică hiperfagică</i>	<p>această stare dobândită, asociată cu stresul psihosocial, implică o deficiență a hormonului de creștere, hiperfagie și incapacitate ușoară de a învăța. Diferențierea acestei tulburări de SPW se face în baza anamnezei și analizei metilării ADN-lui</p>

### C.2.7. Prognosticul

#### Caseta 10. Pronosticul pacienților cu SPW

- Prognosticul nu este cel mai bun, dar în ultimii ani calitatea vieții acestor pacienți s-a îmbunătățit, atât timp cât se poate crea un mediu special adaptat la nevoile lor speciale.
- Pacienții cu sindrom Prader Willi ajung adesea la vârsta adultă dar, datorită complexității afecțiunii, necesită îngrijiri particulare și multidisciplinare.

### C.2.8. Conduita terapeutică

#### Caseta 11. Managementul terapeutic al pacienților cu SPW

- În SPW, se utilizează tratamentul medicamentos și non-farmacologic, psiho-educația și managementul comportamentului. Intervențiile cât mai timpurii de fizioterapie pot îmbunătăți forța musculară și promova dezvoltarea.
- La copii este necesară utilizarea programelor educaționale (ședințe de logopedie în caz de vorbire întârziată și tulburări de articulare și educație specială).
- Tulburările comportamentale trebuie eliminate cu ajutorul terapiei comportamentale (stabilirea

restricțiilor stricte). Deși nu există medicamente specifice pentru controlul comportamentului la pacienții cu SPW, se recomandă prescrierea inhibitorilor recaptării serotoninei, în special în caz de simptome obsesiv-compulsive.

### C.2.8.1. Criteriile de spitalizare

#### Caseta 12. Criteriile de spitalizare a copiilor cu SPW

- Confirmarea sau infirmarea diagnosticului
- Prezența complicațiilor
- Necesitatea investigațiilor invazive

### C.2.8.2. Tratamentul:

Managementul sindromului Prader-Willi se realizează toată viața și include sport, dietă și terapie comportamentală.

#### Caseta 13. Recomandări majore pentru managementul SPW

1. Diagnostic precoce în perioada de sugar, cu considerarea utilizării testelor genetice acreditate și includerea pentru intervenție timpurie.
2. Echipă multidisciplinară cu experiență în managementul SPW poate oferi cea mai bună conduită.
3. Educarea familiei și suport, intervenție timpurie, și educația individuală direcționată este vitală.
4. Controlul viguros al culturii alimentației și activitatea fizică regulată este esențială în managementul hiperfagiei și obezității.
5. Tratamentul cu hormon de creștere trebuie să fie inițiat în perioada de copilărie, luând în considerare precauțiile și contraindicațiile relative.
6. Monitoringul adecvat în perioada tratamentului cu hormon de creștere este esențial.
7. Managementul perioadei de tranziție de la medicina adolescentului la etapa de adult impune atenție specifică și asistență medicală, în special pentru asigurarea autonomiei pacientului și prevenirea complicațiilor endocrine.
8. Ameliorarea accesibilității față de asociațiile cu experiență în managementul SPW este necesar pentru suplinirea asistenței medicale, calității vieții și problemelor de sănătate din perioada de adult.
9. Recunoașterea diferențierii dintre tulburările comportamentale din cadrul SPW și afecțiunea psihiatrică acută este esențială.

#### Caseta 14. Tratamentul nemedicamentos la pacienții cu SPW

- Regim alimentar hipocaloric; inițierea culturii alimentare la pacient și în cadrul familiei; asigurarea suportului de lungă durată.
- Activitate fizică regulată/constantă;
- Suport psihologic. Consiliere de lungă durată
- Intervenție timpurie pentru asigurarea dezvoltării globale și prevenirea întârzierii acesteia.

#### Caseta 15. Regimul alimentar recomandabil la copiii cu SPW

- În copilărie, este necesară monitorizarea strictă a consumului zilnic de alimente, evaluarea constantă a înălțimii, greutateii, indicelui masei corporale (IMC).
- Atunci când se limitează creșterea excesivă în greutate (menținerea unui indice IMC <2 sau mai mare) și se promovează activitatea fizică, este important de a asigura necesarul de energie.
- În copilăria timpurie, se recomandă utilizarea unor biberoane speciale sau alimentarea prin sondă pentru a asigura o nutriție adecvată.
- Se recomandă o dieta bogată în calciu și vitamina D.

**Caseta 16. Tratamentul medicamentos la pacienții cu SPW**

- Se poate aplica terapia cu hormoni de creștere.
- Pacienții cu SPW sunt foarte sensibili la medicamente, astfel se recomandă începerea tratamentului cu cele mai mici doze. La 20 iunie 2000, FDA a aprobat utilizarea hormonului de creștere la copiii cu SPW și dereglări ale creșterii. Hormonul de creștere este recomandat ca terapie de substituție cu scopul de: normalizare a creșterii, creștere a masei musculare și a mobilității, reducere a masei de grăsime.

**Tabel 5. Managementul tratamentului cu hormon de creștere la pacienții cu SPW**

	<i>Management de monitorizare</i>
<i>Înainte de inițierea tratamentului cu hormon de creștere</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Confirmarea genetică a SPW.</li><li>▪ Evaluarea statutului IGF-1 și, în caz de posibilitate, a statutului hormonului de creștere.</li><li>▪ Evaluare nutrițională și acordarea sfatului medical.</li><li>▪ Evaluarea densității osoase (DEXA, z-score).</li><li>▪ Controlul prioritar al culturii alimentare, în special la copiii obezi.</li><li>▪ Examinare clinică completă, inclusiv probe funcționale respiratorii și în timpul somnului.</li><li>▪ TTOG, în special la pacienții obezi și/sau mai mari de 2 ani și istoric familial de diabet.</li><li>▪ Instrucții familiei pentru tratamentul cu hormon de creștere inclusiv beneficii și riscuri ale tratamentului și importanța monitoringului adecvat.</li><li>▪ Evaluarea scoliozei, inclusiv prin metode radiologice.</li><li>▪ Evaluarea hipotiroidismului (TSH, forma liberă a T4, forma liberă a T3). În caz de necesitate, tratament de substituție.</li></ul>
<i>În timpul tratamentului cu hormon de creștere</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Evaluarea clinică regulată a indicilor antropometrici: înălțime, masă, IMC, densitate osoasă, statut pubertar, scolioza, IGF-1 și efectele adverse la fiecare 3-6 luni.</li><li>▪ TTOG în caz de valori precedente anormale ale toleranței la glucoză, obezitate, sau istoric familial de diabet.</li><li>▪ Evaluare complexă ORL și polisomnografie în primele 6 luni</li><li>▪ Examinare radiologică și consult ortopedic în caz de suspecție a scoliozei.</li><li>▪ Aprecierea vârstei biologice repetate, în special în timpul perioadei pubertare</li><li>▪ Monitorizarea hipotiroidismului.</li></ul>
<i>La sistarea tratamentului cu hormon de creștere</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Progresia necontrolată a obezității.</li><li>▪ Agravarea continuă a controlului glicemic, în pofida controlului masei ponderale, medicației diabetice și valorilor normale ale IGF-1.</li><li>▪ Agravarea continuă a dereglărilor de respirație în timpul somnului, în pofida controlului masei ponderale, tonsilectomiei, adenoidectomiei și valorilor normale ale IGF-1.</li><li>▪ Obținerea taliei finale (însă datorită efectelor benefice în perioada de adult asupra compoziției corporale, masei osoase, cogniției și calității vieții, reevaluarea deficitului persistent a hormonului de creștere – tratamentul de substituție cu dozele de la adult poate fi continuat.</li></ul>

<b>Tabel 6. Remedii medicamentoase – forme farmaceutice, doze și mod de administrare</b>			
<i>Remediul medicamentos</i>	<i>Denumirea comună internațională</i>	<i>Forma farmaceutică</i>	<i>Doze și mod de administrare</i>
Hormonul de creștere	Somatropin	Soluție injectabilă	Până la 0,24 mg / kg pe săptămână; împărțit în 6 sau 7 zile de injecții subcutanate
Vitamina D	Ergocalciferolum	Soluție, picături orale Comprimate	Doza recomandată în dependență de vârstă: Sugari 1000 IU/zi; Copii 1-10 ani: 2000 IU/zi; Copii și adolescenți 11-17 ani: 4000 IU/zi.
	Cholecalciferolum		
Calciu	Calcium	Comprimate masticabile Suspensie/granule	Copii 2-5 ani: 400 mg, per os, 3 ori/zi, Dmax 1200 mg/zi. Copii 6-11 ani: 800 mg, per os, 3 ori/zi, Dmax 2400 mg/zi. Copii >12 ani: 1000-2000 mg per os, 3 ori/zi, Dmax 7500 mg/zi

#### **Caseta 17. Tratamentul chirurgical la pacienții cu SPW**

- Se admite în caz de complicații; afectări ginecologice și/sau urologice; probleme ORL.
- Tehnici chirurgicale de chirurgie bariatrică la copiii cu obezitate severă/morbidă în populația pediatrică nu sunt acceptate.

### **C.2.10. Evoluția**

#### **Caseta 18. Evoluția pacienților cu SPW**

- În perioada de sugar hipotonia se soldează cu supt dificil și retard motor. Tehnici speciale de alăptat, gavajul trebuie adaptate pentru a asigura o nutriție adecvată. Terapia fizică poate îmbunătăți statusul muscular. Criptorhidia se poate rezolva spontan sau necesită intervenție terapeutică hormonală sau chirurgicală. Strabismul necesită corecție oftalmologică.
- La vârsta adultă obezitatea este elementul principal al morbidității fiind răspunzătoare de deficiențele cardio-pulmonare, diabetul zaharat tip II, tromboflebite, edeme cronice.

### **C.2.11. Supravegherea**

#### **Caseta 19. Recomandări de supraveghere:**

Perioada de sugar	Lunar
1 – 10 ani	La fiecare 6 luni
10 ani – adult	Cel puțin anual

#### **Caseta 20. Echipa multidisciplinară de management a copiilor și adulților cu SPW**

<i>Pentru copii</i>	<i>Pentru adulți</i>
Neonatolog Genetician* Pediateru	Genetic* Cardiolog

Pediatru-endocrinolog*	Endocrinolog/diabetolog*
Gastroenterolog	Gastroenterolog
Pneumolog	Pneumolog
Neuropediatru	
Oftalmolog	
Medic ORL	
Psihiatru*	Psihiatru*
Ortoped*	Ortoped*
Chirurg pediatru (în caz de orhidopexie)	Ginecolog/urolog*
Stomatolog	
Logoped	
Somnolog	Somnolog
Dietician*	Dietician*
Psiholog*	Psiholog*
Kinetoterapeut	Kinetoterapeut
Asistent social*	Asistent social*

\* *Specialiști implicați în mod deosebit în perioada de tranziție de la medicina adolescentului la etapa de adult*

### **C.2.12. Stările de urgență** (se recomandă un *PROTOCOL clinic standardizat*)

<b>Caseta 21. Stările de urgență în SPW</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sindrom de detresă respiratorie</li> <li>- Sindrom de aspirație</li> <li>- Sindrom de vomă (semn de afecțiune severă și prognostic rezervat)</li> <li>- Dilatația gastrică acută idiopatică</li> <li>- Perforație gastrointestinală</li> <li>- Gastropareză</li> <li>- Anasarca</li> <li>- Hipotermie → comă</li> <li>- Psihoze</li> </ul>

### **C.2.13. Complicațiile** (se recomandă un *PROTOCOL separat*)

<b>Caseta 22. Complicațiile SPW</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Apnea obstructivă de somn (centrală sau mixtă)</li> <li>- Dereglări de postură (scolioză)</li> <li>- Displazia coxo-femurală</li> <li>- Diabet</li> <li>- Hipotiroidism</li> <li>- Hipertensiune pulmonară</li> <li>- Edeme (generalizate → anasarcă)</li> <li>- Litiaza biliară</li> <li>- Pancreatita</li> <li>- Hipertermia și hipotermia idiopatică</li> <li>- Tulburări obsesiv-compulsive</li> </ul>



## D.RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<p><b><i>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</i></b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic de familie certificat;</li> <li>• asistenta medicală.</li> </ul>
	<p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• panglica–centimetru;</li> <li>• cântar;</li> <li>• taliometru;</li> <li>• fonendoscop;</li> <li>• tonometru;</li> <li>• electrocardiograf;</li> <li>• laborator clinic standard pentru realizare de: (hemoleucogramă, sumar al urinei; pentru determinare de: VSH, proteină C reactivă).</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormon de creștere</li> <li>• Preparate de calciu, vitamina D.</li> </ul>
<p><b><i>D.2. Instituțiile/ secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu</i></b></p>	<p><b>Personal (de verificat)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pediatru, neonatolog, endocrinolog, psiholog, ORL, chirurg</li> <li>• asistente medicale;</li> <li>• asistente sociale</li> <li>• medic de laborator.</li> </ul>
	<p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• panglica–centimetru;</li> <li>• cântar;</li> <li>• taliometru;</li> <li>• fonendoscop;</li> <li>• tonometru;</li> <li>• electrocardiograf;</li> <li>• cabinet de diagnostic funcțional;</li> <li>• cabinet radiologic;</li> <li>• laborator clinic standard pentru realizare de: (hemoleucogramă, proteină totală și fracțiile ei, fibrinogen, sumar al urinei; pentru determinare de: ALT, AST, bilirubină și fracțiile ei, creatinină serică, fosfatază alcalină, profil lipidic, ionogramă (Ca, Mg, P, Cu), hormoni tiroidieni.</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormon de creștere; preparate de calciu, vitamina D.</li> </ul>
	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• neonatolog, genetician, pediatru, pediatru-endocrinolog, gastroenterolog, pneumolog, neuropediatru, oftalmolog, medic ORL, psihiatru, ortoped, chirurg pediatru, stomatolog, logoped, somnolog, dietician, psiholog, kinetoterapeut, asistent social.</li> <li>• asistente medicale;</li> </ul>

<p><b>D.3.</b> <b><i>Instituțiile de asistență medicală spitalicească</i></b></p>	<p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tonometru;</li> <li>• fonendoscop;</li> <li>• electrocardiograf;</li> <li>• taliometru;</li> <li>• panglica – centimetru;</li> <li>• cântar;</li> <li>• cabinet de diagnostic funcțional;</li> <li>• cabinet radiologic;</li> <li>• laborator clinic standard pentru realizare de: hemoleucogramă, sumar al urinei, proteină totală și fracțiile ei, fibrinogen, creatinină serică; pentru determinare de: ALT, AST, bilirubină totală și fracțiile ei, fosfatază alcalină, profil lipidic, ionogramă (Ca, Mg, P, Cu), hormoni tiroidieni.</li> <li>• Testul de toleranță orală la glucoză</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormon de creștere; preparate de calciu, vitamina D.</li> </ul>

## E.INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI CONFORM SCOPURILOR

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Sporirea numărului de pacienți, cărora li s-a stabilit în primii ani de viață diagnosticul de <i>Sindrom Prader-Willi</i>	Ponderea pacienților cu diagnosticul de <i>Sindrom Prader-Willi</i> , în vârstă de până la 18ani, cărora li s-a stabilit diagnosticul în primii 3 ani de viață (în %)	Numărul de pacienți cu diagnosticul de <i>Sindrom Prader-Willi</i> , în vârstă de până la 18ani, cărora li s-a stabilit diagnosticul în primii 3 ani de viață, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de <i>Sindrom Prader-Willi</i> , în vârstă de până la 18 ani, care se află la supravegherea medicului de familie, pe parcursul ultimului an
2.	Îmbunătățirea calității în examinările clinice și paraclinice ale pacienților cu <i>Sindrom Prader-Willi</i>	Ponderea pacienților cu diagnosticul de <i>Sindrom Prader-Willi</i> , în vârstă de până la 18 ani, cărora li s-a efectuat examenele clinice și paraclinice obligatoriu, conform recomandărilor din PCN- <i>Sindromul Prader-Willi</i> (în %)	Numărul de pacienți cu diagnosticul de <i>Sindrom Prader-Willi</i> , în vârstă de până la 18ani,cărora li s-a efectuat examenele clinice și paraclinice obligatoriu, conform recomandărilor din PCN- <i>Sindromul Prader-Willi</i> , pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de <i>Sindrom Prader-Willi</i> , în vârstă de până la 18 ani, care s-au aflat la tratament de staționar în secțiile specializate, pe parcursul ultimului an
3.	Ameliorarea calității tratamentului la pacienții cu <i>Sindrom Prader-Willi</i>	Ponderea pacienților cu diagnosticul de <i>Sindrom Prader-Willi</i> , în vârstă de până la 18 ani, cărora li s-a indicat tratament conform recomandărilor din PCN- <i>Sindromul Prader-Willi</i> (în %)	Numărul de pacienți cu diagnosticul de <i>Sindrom Prader-Willi</i> , în vârstă de până la 18 ani, cărora li s-a indicat tratament conform recomandărilor din Protocolul clinic național (PCN - ) <i>Sindromul Prader-Willi</i> pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de <i>Sindrom Prader-Willi</i> , în vârstă de până la 18 ani, care s-au aflat la tratament de staționar în secțiile specializate, pe parcursul ultimului an

## ANEXE

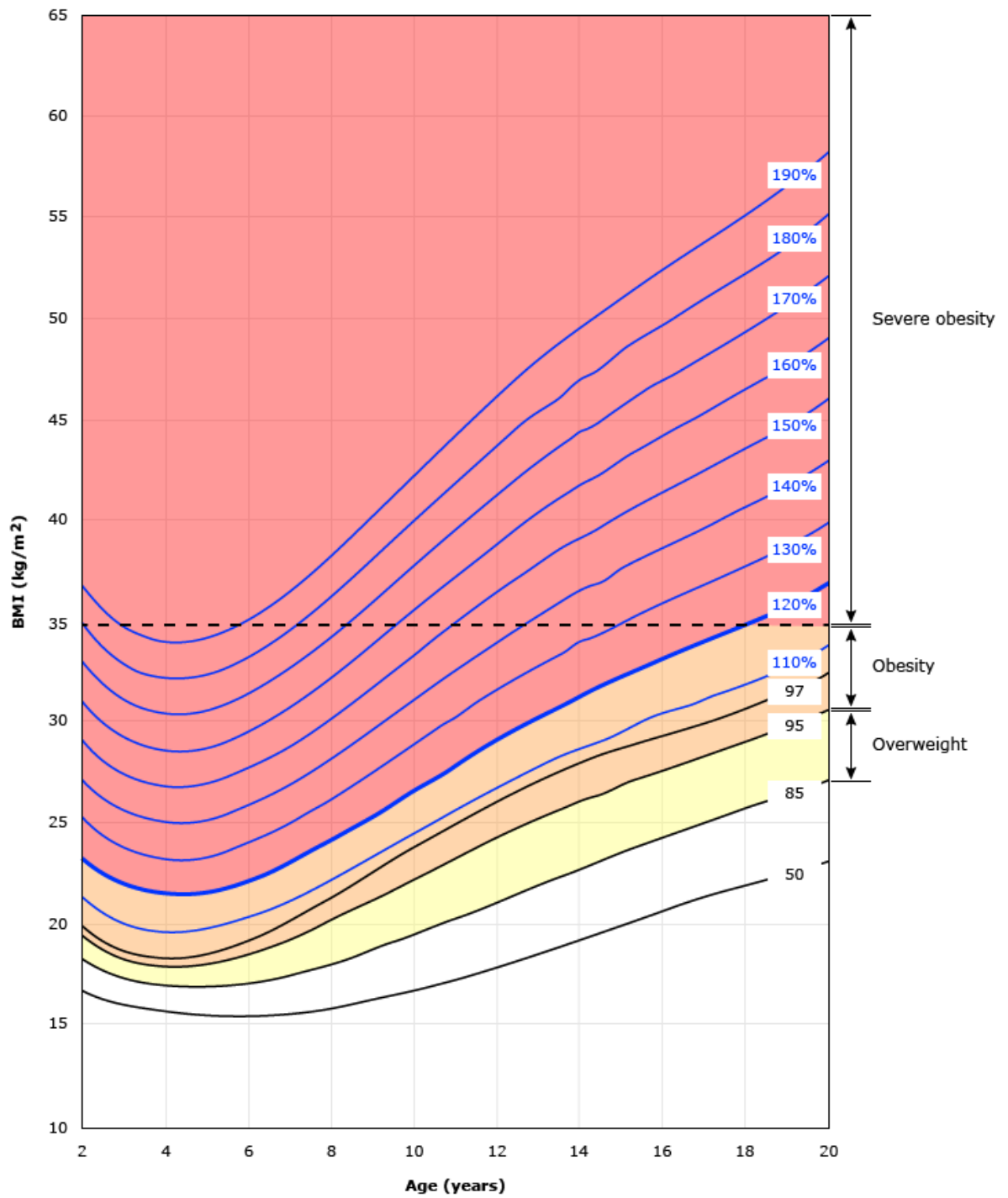
### Anexa1. Fișa standardizată de audit medical

FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PCN SINDROMUL PRADER-WILLI		
	Domeniul Prompt	Definiții și note
1	Denumirea IMSP evaluată prin audit	
2	Persoana responsabilă de completarea fișei	Nume, prenume, telefon de contact
3	Nr. de înregistrare a pacientului din "Registrul de evidență a bolilor infecțioase f.060/e"	
4	Nr fișei medicale a bolnavului staționar f.300/e	
5	Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
6	Mediul de reședință	0=urban; 1=rural; 9=nu știu.
7	Genul/sexul pacientului	0 = masculin; 1 = feminin; 9 = nu este specificat.
9	Numele medicului curant	
10	Categoria Sindromul Prader Willi	
<b>INTERNAREA</b>		
11	Data debutului simptomelor	Data (DD: MM: AAAA) sau 9 = necunoscută
12	Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
13	Timpul/ora internării la spital	Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut
14	Secția de internare	Secția de profil terapeutic = 0; Secția de profil chirurgical = 1; Secția de terapie intensivă = 2;
15	Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea stării generale a copilului	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>DIAGNOSTICUL</b>		
16	Evaluarea semnelor critice clinice	după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
17	Anamneza	după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
18	Examenul fizic, incluzând evaluarea statutului funcțional	după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
19	Investigații paraclinice	Au fost efectuate: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
21	Aprecierea factorilor de risc	Au fost estimați după internare: nu = 0; da = 1
<b>ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR (pentru HCAP)</b>		
22	Pacienții internați de urgență în staționar	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
23	Pacienții internați programat cu îndreptare de la medicul de familie	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>TRATAMENTUL</b>		
24	Tratament cu hormone de creștere	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
25	Tratament cu preparate de calciu, vitamina D	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
26	Tratament simptomatic	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA</b>		
27	Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital, precum și data decesului.
<b>DECESUL PACIENTULUI LA 30 DE ZILE DE LA INTERNARE</b>		
29	Decesul în spital	Nu = 0; Deces al persoanei cu VS = 1; Deces favorizat de VS= 2; Alte cauze de deces = 3; nu se știe = 9

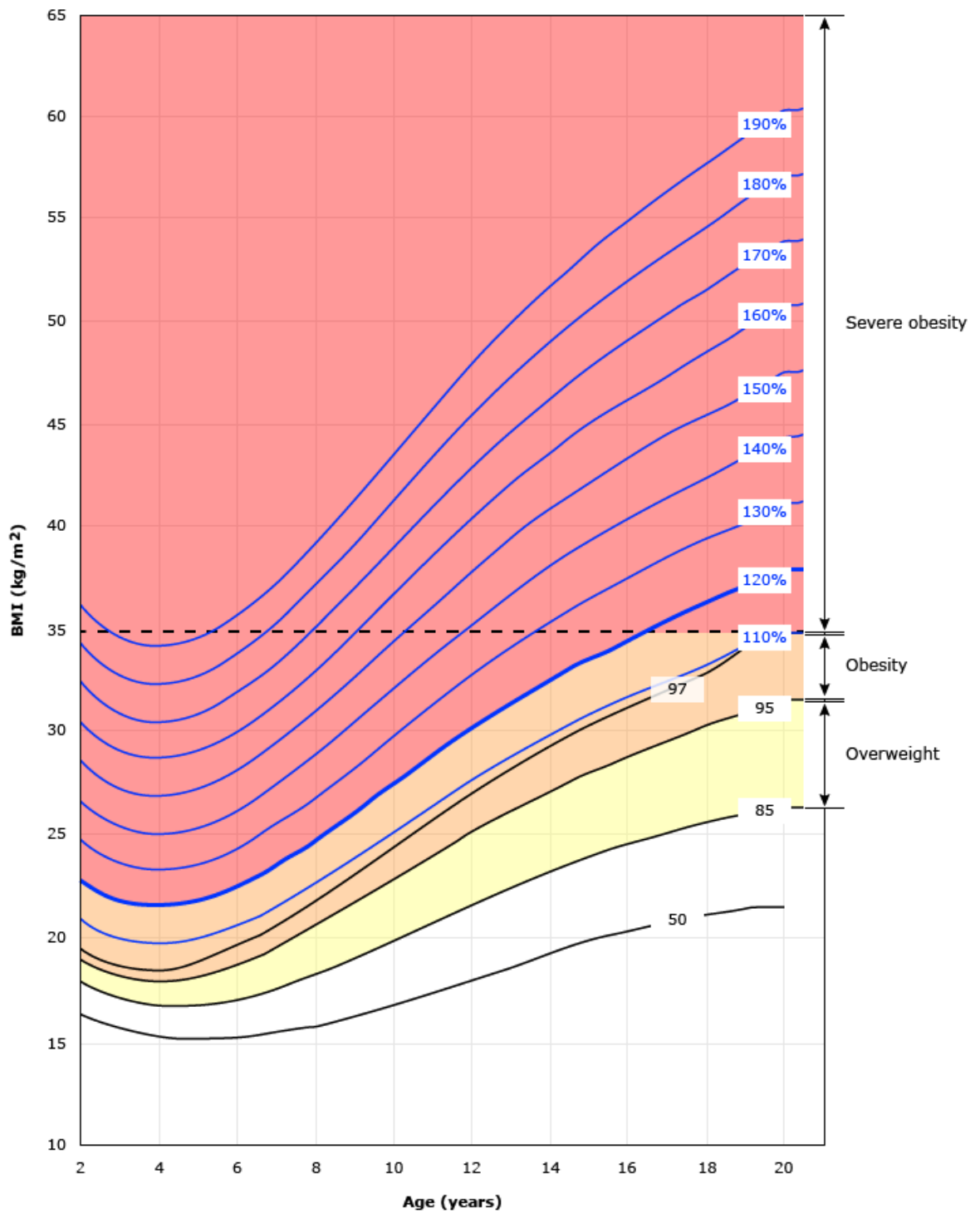




## BMI curves for boys with severe obesity



## BMI curves for girls with severe obesity





## **Anexa3. Informații pentru părinți**

### **Sindromul Prader-Willi - Informații pentru părinți**

#### Generalități

Sindromul Prader-Willi este o afecțiune complexă, de natură genetică, ce afectează mai multe părți ale corpului. Această condiție este caracterizată, în copilărie, de tonus muscular slab (hipotonie), dificultăți de hrănire, încetinirea creșterii și dezvoltare întârziată. Încă din copilărie, bolnavii dezvoltă un apetit insatiabil, ceea ce conduce la supraalimentare cronică (hiperfagie) și obezitate. Unele persoane cu acest sindrom, în special cele care suferă de obezitate, dezvoltă diabet zaharat de tip 2.

#### Semne, simptome și caracteristici ale bolii Prader-Willi

Persoanele cu sindromul Prader-Willi au dizabilități de învățare și nivelul intelectual este slab până la moderat. Problemele de comportament sunt des întâlnite și se manifestă prin accese temperamentale, încăpățănare și comportament compulsiv.

Multe dintre persoanele afectate prezintă tulburări de somn. În plus, persoanele care suferă de sindromul Prader Willi au caracteristici faciale distinctive: statură mică, mâini și picioare cu dimensiuni reduse, pielea ar putea fi neobișnuit de albă, părul va fi deschis la culoare, iar organele genitale ar putea fi subdezvoltate.

Pubertatea este întârziată sau incompletă și bolnavii se află în imposibilitatea de a avea copii. Sindromul Prader-Willi se manifestă atât la bărbați cât și la femei.

#### Cauzele sindromului Prader Willi

Sindromul Prader-Willi este cauzat de absența unor gene într-o anumită zonă a cromozomului 15. Oamenii moștenesc, în mod normal o copie a acestui cromozom de la fiecare părinte. În cazul anumitor gene sunt activate doar copiile moștenite de la tată, de exemplu (copia paternă).

Activarea specifică a genelor transmise de la părinți este determinată de un fenomen numit imprimare genomică. Sindromul Prader Willi se produce atunci când lipsește regiunea cromozomului 15 patern care conține aceste gene.

Cercetătorii încă încearcă să identifice genele de pe cromozomul 15 care sunt responsabile pentru trăsăturile caracteristice sindromului Prader-Willi. Aceștia au descoperit că eliminarea genei OCA2 de pe cromozomul 15 este asociată cu pielea neobișnuit de albă și culoarea foarte deschisă a părului, la unele dintre persoanele afectate, deoarece proteina produsă de această genă ajută la determinarea culorii pielii, părului și ochilor.

Cele mai multe cazuri ale afecțiunii (aproximativ 70%) apar atunci când un segment al cromozomului patern 15 este eliminat din fiecare celulă. În 25% din cazuri, la persoanele cu sindromul Prader Willi există două copii ale cromozomului 15 moștenite de la mamă în loc de o copie de la fiecare părinte. Acest fenomen se numește disomie uniparentală maternă. Rar, sindromul Prader-Willi poate fi cauzat de o rearanjare cromozomială numită translocăție, de o mutație sau de un alt defect de altă natură care inactivează genele de pe cromozomul 15 patern. Fiecare dintre aceste modificări genetice rezultă din pierderea funcției genei într-o zonă critică a cromozomului 15.

- Într-o primă etapă, un copil care suferă de sindromul Prader-Willi va avea dificultăți de creștere și va lua excesiv în greutate. Din cauza hipotoniei, copilul nu va fi capabil să bea din sticlă și trebuie să învețe tehnici speciale de hrănire până când mușchii săi devin mai puternici. Copiii diagnosticați cu această condiție sunt mai puțin dezvoltați decât cei de aceeași vârstă cu ei.

- Copiii cu vârsta între 1-6 ani, la care a fost depistat sindromul Prader-Willi dezvoltă un interes brusc pentru mâncare și vor începe să se supraalimenteze. Se consideră că un copil care suferă de această condiție nu se va satura niciodată după masă. Părinții copiilor cu acest sindrom încearcă deseori să restricționeze accesul copiilor lor la produsele alimentare, însă la acea vârstă copiii iau rapid în greutate.

### Teste și diagnostic

La sugar, semnele care pot determina medicul să solicite analize de sânge pentru depistarea sindromului Prader Willi, includ:

- tonus muscular slab
- ochi migdalați
- îngustarea capului în zona tâmpelor.

La copiii mai mari medicul poate suspecta sindromul Prader Willi dacă aceștia manifestă:

- probleme de comportament
- creștere excesivă în greutate.

Un diagnostic definitiv poate fi stabilit cu ajutorul analizelor de laborator. Teste genetice speciale pot identifica anomalii caracteristice sindromului Prader-Willi la nivelul cromozomilor copilului.

### Tratament

Cei mai mulți dintre copiii cu sindromul Prader-Willi necesită îngrijirea specialiștilor și tratamente speciale.

- Nutriție adecvată - Mulți dintre copiii cu sindromul Prader Willi au dificultăți de alimentare din cauza tonusului muscular scăzut. Medicul poate să recomande un regim alimentar cu multe calorii pentru a ajuta la creșterea în greutate a copilului și va monitoriza dezvoltarea sa.

- Tratament cu hormoni de creștere - Hormonii de creștere stimulează creșterea și influențează conversia alimentelor în energie (metabolismul). Unele studii au constatat că tratamentul cu hormoni de creștere la copiii cu sindromul Prader Willi ajută la creșterea acestora, la îmbunătățirea tonusului muscular și scăderea țesutului adipos, dar efectele pe termen lung ale tratamentului cu hormoni de creștere nu sunt cunoscute.

- Tratament hormonal pentru dezvoltarea sexuală normală - Medicul endocrinolog este cel care ar putea să recomande terapie de substituție hormonală pentru a reface nivelurile scăzute de hormoni sexuali, în plus, terapia de substituție hormonală poate ajuta la reducerea riscului pe care copilul îl prezintă, de a dezvolta osteoporoza.

- Regim alimentar sănătos - Pe măsură ce copilul crește, trebuie să urmeze sfaturile unui nutriționist pentru o dezvoltare sănătoasă, să urmeze o dietă cu puține calorii astfel încât să aibă o greutate normală și o nutriție adecvată.

- Dezvoltare generală - Copilul va beneficia, probabil, de o serie de tratamente:

- fizioterapie, pentru ca abilitățile motrice să fie dezvoltate și consolidate
- terapie pentru dezvoltarea abilităților verbale și a limbajului
- terapie ocupațională.

Ar putea fi util tratamentul pentru susținerea dezvoltării generale pentru ca bolnavul să dispună de comportamente, abilități sociale și interpersonale corespunzătoare vârstei.

- Sănătate mintală - Un psiholog sau psihiatru va recomanda tratament și terapie pentru problemele psihologice ale copilului, cum ar fi comportamentul obsesiv-compulsiv sau tulburările de dispoziție. Alte tratamente pot fi necesare în funcție de simptomele specifice pe care le manifesta copilul sau de complicațiile care pot să apară.

## BIBLIOGRAFIE

1. Angulo M.A., Butler M.G., Cataletto M.E., Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings, *J Endocrinol Invest.* 2015; 38: 1249–1263, Published online 2015 Jun 11. doi: 10.1007/s40618-015-0312-9
2. Butler M.G., Manzardo A.M., Forster J.L., Prader-Willi Syndrome: Clinical Genetics and Diagnostic Aspects with Treatment Approaches, *Curr Pediatr Rev.* 2016;12(2):136-66.
3. Butler M.G., Miller J.L., Forster J.L., Prader-Willi Syndrome – Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update, *Curr Pediatr Rev.* 2019 Jul 16. doi: 10.2174/1573396315666190716120925.
4. Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, et al. Prader-Willi Syndrome. 1998 Oct 6 [Updated 2017 Dec 14]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookc/NBK1330/>
5. Goldstone A.P., et al., Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi Syndrome, *J Clin Endocrinol Metab*, November 2008, 93(11):4183–4197, doi: 10.1210/jc.2008-0649
6. Gunay-Aygun M., et al., The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria, *Pediatrics* 2001; 108; e92, DOI: 10.1542/peds.108.5.e92, <http://pediatrics.aappublications.org/content/108/5/e92>
7. International Prader-Willi syndrome organisation, [www.ipwso.org](http://www.ipwso.org)
8. McCanless S.E., and The Committee on Genetics, Clinica Report – Health Supervision for children with Prader-Willi Syndrome, *PEDIATRICS* Volume 127, Number 1, January 2011, [www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-2820](http://www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-2820), doi:10.1542/peds.2010-2820
9. Puiu M., et al., Prader-Willi syndrome and diagnostic protocols: a preliminary study in Romania, *Revista Română de Medicină de Laborator* Vol. 18, Nr. 1/4, Martie 2010, p.15-22
10. Ramsden S.C., Clayton-Smith J., Birch R., Buiting K., Practice guidelines for the molecular analysis of Prader-Willi and Angelman syndromes, *BMC Medical Genetics* 2010, 11:70, <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/11/70>
11. Smith A., Hung D., The dilemma of diagnostic testing for Prader-Willi syndrome, *Transl Pediatr* 2017;6(1):46-56, doi: 10.21037/tp.2016.07.04