



Postępowanie u osób dorosłych z zespołem Pradera-Williego — co endokrynolog wiedzieć powinien. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego i Polskiego Towarzystwa Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej

Magdalena Górska¹, Tomasz Bednarczuk¹, Marek Rosłon¹, Maria Libura², Mieczysław Szalecki^{3, 4}, Maciej Hilczer^{5, 6}, Renata Stawerska⁵, Joanna Smyczyńska⁵, Małgorzata Karbownik-Lewińska⁷, Mieczysław Walczak⁸, Andrzej Lewiński^{5, 9}

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

²Zakład Dydaktyki i Symulacji Medycznej, Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego, Olsztyn

³Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik — Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

⁴Wydział Lekarski i Nauki o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce

⁵Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

⁶Klinika Endokrynologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny, Łódź

⁷Zakład Endokrynologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny, Łódź

⁸Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieku Rozwojowego, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

⁹Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Górska M., Bednarczuk T., Rosłon M., Libura M., Szalecki M., Hilczer M., Stawerska R., Smyczyńska J., Karbownik-Lewińska M., Walczak M., Lewiński A. Management of Prader-Willi Syndrome (PWS) in adults — what an endocrinologist needs to know. Recommendations of the Polish Society of Endocrinology and the Polish Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology. *Endokrynol Pol* 2018; 69 (4): 345–355. Należy cytować wersję pierwotną. Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej na stronach 353–355

Streszczenie

Zespół Pradera-Williego (PWS) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, której cechami charakterystycznymi są występująca w wieku niemowlęcym hipotonia i specyficzny obraz fenotypowy, a następnie narastająca otyłość i niskorosłość. W ostatnich 20 latach w Polsce zauważalny jest istotny postęp w opiece nad pacjentami z PWS. Dzięki zwiększeniu świadomości lekarzy w ośrodkach noworodkowych i pediatrycznych zaburzenie to może zostać rozpoznane już w okresie noworodkowym, co pozwala włączyć odpowiednie postępowanie dietetyczne i rehabilitację, a także wcześniej rozpocząć farmakoterapię rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu. Terapia hormonem wzrostu prowadzona jest w Polsce w ramach programu „Leczenie zespołu Prader-Willi”. Leczenie rozpoczęte w ośrodkach pediatrycznych należy kontynuować w wielospecjalistycznych ośrodkach dla dorosłych. Głównym celem leczenia dorosłych pacjentów z PWS jest zapobieganie otyłości i jej powikłaniom, a także wyrównanie zaburzeń hormonalnych, stabilizacja stanu psychicznego, odpowiednie postępowanie dietetyczne i stałe leczenie rehabilitacyjne. Tylko dzięki terapii zintegrowanej jest szansa, aby pacjenci z tą poważną, uwarunkowaną genetycznie chorobą mogli nie tylko żyć tak długo jak inni, ale aby jakość ich życia była lepsza. (*Endokrynol Pol* 2018; 69 (4): 356–364)

Słowa kluczowe: zespół Pradera-Williego (PWS), rekombinowany ludzki hormon wzrostu (rhGH), terapia zintegrowana, choroby rzadkie

Wstęp

Zespół Pradera-Williego (PWS, ang. *Prader-Willi Syndrome*) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, pierwszym rozpoznany ludzkim zaburzeniem imprintingu genetycznego. Głównymi objawami klinicznymi PWS są hipotonia, opóźnienie rozwoju

psychoruchowego i trudności w karmieniu w 1. roku życia. Później pojawia się narastający brak poczucia sytości, prowadzący od wczesnego okresu dziecięcego do rozwoju otyłości. Inne objawy to: hipogonadyzm, niski wzrost, zaburzenia funkcji poznawczych i upośledzenie umysłowe. Objawy wynikają z uszkodzenia funkcji podwzgórza.



prof. Andrzej Lewiński, Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, Polska, tel.: +48 42 271 11 41, faks: +48 42 271 11 40, e-mail: alewin@csk.umed.lodz.pl

W ostatnich latach nastąpił istotny postęp w zakresie opieki nad pacjentami z PWS. Dostępna jest opieka wieloprofilowa i wsparcie Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Osobom z Zespołem Pradera-Williego, organizacji, która określa aktualne potrzeby pacjentów i ich opiekunów. W Polsce, dzięki wczesnemu rozpoznaniu i prowadzeniu zintegrowanej terapii opartej na rehabilitacji, leczeniu dietetycznym i farmakoterapii, obejmującej leczenie ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu (rhGH), według Programu „Leczenie dzieci z zespołem Prader-Willi”, które jest refundowane od 2006 r. dla dzieci, a od 2016 r. dla dorosłych pacjentów z PWS, można zaobserwować, że obraz fenotypowy uległ zasadniczej zmianie [1]. Przekłada się to na poprawę rozwoju psychospołecznego: pacjenci często kontynuują edukację, kończą szkołę (w zależności od stopnia upośledzenia umysłowego), biorą udział w warsztatach terapii zajęciowej. Leczenie rozpoczęte w ośrodkach pediatrycznych musi być kontynuowane w wielospecjalistycznych ośrodkach dla dorosłych.

Przedstawiono rekomendacje Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (PTE) i Polskiego Towarzystwa Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej (PTEiDD) dotyczące postępowania u dorosłych pacjentów z PWS.

Etiologia i częstość występowania

Zespół Pradera-Williego to uwarunkowany genetycznie zespół wad wrodzonych, po raz pierwszy opisany przez szwajcarskich lekarzy Pradera, Labharta i Williego w 1956 r. [2]. Występuje u obu płci z jednakową częstością, dotyczy 1:10 000–1:30 000 dzieci żywo urodzonych [3]. Jest związany z zaburzeniem ekspresji ojcowskiego allela chromosomu 15 dotyczącym regionu 15q11–q13, który jest określany jako region krytyczny dla PWS (tj. z delecją lub inną nieprawidłowością dotyczącą tego regionu na chromosomie ojcowskim bądź z disomią matczyną 15. pary chromosomów) [4, 5]. Biorąc pod uwagę powyższe dane, można oszacować, że w Polsce rocznie rodzi się 20–35 dzieci z tą chorobą. Aktualnie programem leczenia hormonem wzrostu jest objętych około 180 dzieci i 8 dorosłych z PWS.

Według danych uzyskanych z Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie (CZD) około 80% dzieci z PWS pozostających pod opieką tego ośrodka jest leczone rhGH. Jednym z głównych warunków włączenia do programu i pozostania w nim jest utrzymanie wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) < 97. centyla dla płci i wieku [1, 6–8].

Śmiertelność w grupie pacjentów z PWS jest wyższa w porównaniu z populacją osób w podobnym wieku z upośledzeniem umysłowym, otyłością i jej powikłaniami [9]. W 2002 r. wskaźnik śmiertelności w populacji szacowano na 3% rocznie [10], a w kolejnych latach, po

zastosowaniu leczenia zintegrowanego, obserwowano zmniejszenie śmiertelności do 1,25% rocznie [11].

Najczęstszymi przyczynami zgonów u dzieci były zaburzenia oddychania, które uległy nasileniu w przebiegu zakażeń górnych dróg oddechowych. Problem ten ma szczególne znaczenie u pacjentów ze stwierdzonym wcześniej przerostem migdałów, które mogą ulec dalszemu powiększeniu pod wpływem leczenia rhGH. Dlatego tak ważna jest ocena laryngologiczna przed zastosowaniem rhGH i okresowa kontrola w trakcie leczenia.

Do niedawna pacjenci z PWS rzadko żyli dłużej niż 50 lat. Obecnie, dzięki terapii zintegrowanej, długość życia zwiększa się. U części chorych (ok. 15%) obserwuje się zaburzenia otępienne, które występują wcześniej i postępują szybciej niż w populacji ogólnej [11].

U pacjentów dorosłych przyczynami zgonu są:

- powikłania otyłości (choroby układu sercowo-naczyniowego, obturacyjny bezdech senny, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze) [9];
- niedoczynność kory nadnerczy (w trakcie badania sekcyjnego u chorych stwierdzano niewielkie rozmiary nadnerczy) [12];
- perforacja przewodu pokarmowego (zwykle po niekontrolowanym spożyciu bardzo obfitego posiłku), przy czym — ze względu na podwyższony próg odczuwania bólu u chorych z PWS — rozpoznanie może być opóźnione [13].

Rozpoznanie u dzieci i dorosłych

Kryteria kliniczne oparte na cechach fenotypowych, pozwalające na rozpoznanie PWS, zostały opracowane po raz pierwszy w 1993 r. przez Holm [14]. W kolejnych latach zostały doprecyzowane, dzięki czemu nadal są użyteczne dla klinicysty [15]. Potwierdzenie diagnozy wymaga zawsze wykonania molekularnych badań genetycznych.

Typowe objawy dysmorficzne PWS to: wąska twarz, zmniejszony wymiar dwuskroniowy, migdałowaty kształt szpar powiekowych, małe usta, cienka górna warga, małe dłonie i stopy, niski wzrost, charakterystyczna jest również hipopigmentacja włosów, oczu i skóry [15, 16].

Objawy kliniczne obserwowane u pacjentów różnią się w poszczególnych przedziałach wiekowych. W wieku niemowlęcym typowe są obniżenie napięcia mięśniowego i osłabiony odruch ssania. Obecnie u większości dzieci rozpoznanie jest stawiane właśnie na tym etapie, przy czym każdorazowo wskazane jest potwierdzenie rozpoznania badaniem genetycznym [17, 18]. Zdarza się jednak, że rozpoznanie choroby zostaje postawione w wieku późniejszym (nastoletniego, a nawet u młodego dorosłego). Objawy, które mogą sugerować PWS i powinny skłaniać do dalszej diagnostyki, przedstawiono w Tabeli I.

Tabela I. Objawy, które mogą być wskazaniem do diagnostyki w kierunku PWS [3, 15, 19]

W wieku niemowlęcym:	
—	hipotonia
—	upośledzony odruch ssania i problemy z karmieniem
—	osłabiony płacz, zmniejszona aktywność
—	upośledzenie rozwoju psychoruchowego
—	hipogonadyzm
W wieku dziecięcym:	
2.–4. rż.	— pogłębienie opóźnienia psychoruchowego
	— zwolnienie szybkości wzrastania
	— nadmierny przyrost masy ciała
	— nadmierny apetyt
6.–12. rż.	— utrzymanie obniżonego napięcia mięśniowego (u znacznej części pacjentów)
	— stałe poczucie braku sytości
	— narastająca otyłość typu centralnego
	— różny stopień upośledzenia umysłowego (u większości chorych)
	— hipogonadyzm
W okresie dojrzewania u obu płci:	
—	opóźnione pokwitanie
—	niedobór wzrostu
—	pogłębiająca się otyłość
—	trudności z wentylacją (szczególnie w czasie snu)
—	wady postawy (skolioza)
—	zaburzenia zachowania (mogą ulec nasileniu w tym okresie życia)
W wieku dorosłym:	
—	otyłość i jej powikłania z towarzyszącymi:
	• niskim wzrostem
	• upośledzeniem umysłowym
	• zaburzeniami zachowania
—	hipogonadyzm
—	charakterystyczne zmiany dysmorficzne (drobne dłonie i stopy, wygląd twarzy)
—	w wywiadach hipotonia i zaburzenia zachowania w dzieciństwie

Występujące w PWS stałe poczucie braku sytości, prowadzące do otyłości, zmniejszenie szybkości wzrastania, hipogonadyzm, a także współistniejące zaburzenia termoregulacji, podwyższony próg odczuwania bólu i zmniejszony odruch wymiotny związane są z zaburzeniami funkcji podwzgórza i przysadki [3, 20].

Genotyp a fenotyp w PWS

Poszczególne cechy fenotypowe nie są ściśle powiązane z konkretnymi defektami genetycznymi będącymi przyczynami PWS. Obserwuje się jednak różnice

w częstoci lub nasileniu niektórych objawów pomiędzy dwoma najczęściej występującymi zaburzeniami (delecja ojcowska i disomia jednorodzielska matczyzna). U pacjentów z delecją regionu 15q11–q13 częściej obserwowuje się:

- typowe objawy fenotypowe PWS z charakterystycznym wyglądem twarzy, hipopigmentacją włosów, oczu i skóry;
- większą częstość występowania zaburzeń zachowania, zaburzeń snu, niedowładów i zaburzeń artykulacji [21];
- u osób z nieco większymi delecjami (typu 1) nasilone zachowania stereotypowe.

Pacjenci wykazują także mniejsze możliwości intelektualne i adaptacyjne w porównaniu z pacjentami z delecją typu 2 [22, 23].

U chorych z disomią jednorodzielską (UPD, *uniparental disomy*):

- rzadziej obserwuje się typowe cechy dysmorficzne (typowy wygląd twarzy, hipopigmentację), co może skutkować późniejszym rozpoznaniem [3, 23];
- mniejsze umiejętności w układaniu puzzli (charakterystyczne dla pacjentów z PWS);
- wyższe werbalne IQ i mniejsze problemy z zachowaniem [24];
- częstsze zaburzenia autystyczne [24];
- zwiększone ryzyko wystąpienia psychoz [22].

Zaburzenia zachowania

Charakterystyczne dla pacjentów z PWS są liczne, głębokie zaburzenia zachowania, między innymi: brak elastyczności umysłowej i zachowania stereotypowe, silny opór przed zmianą raz wprowadzonego porządku, deficyty w rozumieniu relacji społecznych, zachowania kompulsywne i persewacje oraz nagle napady złości [18, 19].

Stopień upośledzenia umysłowego jest bardzo zróżnicowany: od głębokiego przez umiarkowany do lekkiego, przy czym u 5% pacjentów stwierdza się prawidłowe IQ (szczegóły przedstawiono w Tabeli II). Niezależnie od stopnia upośledzenia umysłowego, kompetencje społeczne są obniżone u wszystkich pacjentów: pacjenci nie są w stanie samodzielnie funkcjonować, wymagają stałej opieki [25, 26].

Wiele cech behawioralnych sugeruje autyzm. Dane wskazują, że może on dotyczyć nawet 19% pacjentów z PWS [26], przy czym szczególne ryzyko wystąpienia zaburzeń autystycznych istnieje u chorych z disomią matczyną i delecją typu 1 [27].

Zaobserwowano, że takie zaburzenia zachowania mają związek z wiekiem i BMI, zwłaszcza w okresie dojrzewania [28], z tendencją do zmniejszania się ich nasilenia u osób starszych [29]. Epizody psychotyczne są obserwowane u 10–20% młodych pacjentów [30].

Tabela II. Rozkład wyników ilorazu inteligencji w populacji osób z PWS [25]

IQ	%
Norma	5
Dolna granica normy (70–85)	27
Niepełnosprawność intelektualna w stopniu lekkim (55–69)	34
Niepełnosprawność intelektualna w stopniu umiarkowanym (40–54)	27
Niepełnosprawność intelektualna w stopniu głębokim (< 40)	6

Wielodyscyplinarna opieka nad chorymi dorosłymi

Kluczem do efektywnego leczenia dorosłych pacjentów z PWS jest postępowanie zintegrowane, podobnie jak w praktyce pediatrycznej [3, 15]. Jeszcze do lat 90. XX wieku podstawą leczenia była dieta redukcyjna i rehabilitacja. Takie postępowanie często, pomimo dużego zaangażowania opiekunów i lekarzy, nie zapobiegało rozwojowi otyłości. Od tego czasu nastąpiły duże zmiany w postępowaniu terapeutycznym zarówno u dzieci, jak i u dorosłych [18]. To ostatnie zagadnienie przedstawiono w tabeli III.

Leczenie chorych z PWS

Cele leczenia dorosłych pacjentów z PWS:

- zapobieganie rozwojowi otyłości i jej powikłań (cel główny);
- wczesna diagnostyka i leczenie powikłań metabolicznych;
- wyrównanie zaburzeń hormonalnych;
- stabilizacja stanu psychicznego;
- odpowiednie postępowanie dietetyczne;
- stałe leczenie rehabilitacyjne (skolioza);
- wczesne wykrycie innych powikłań (np. zaburzeń obturacyjnych podczas snu).
Aby zapobiegać rozwojowi otyłości i powikłań metabolicznych, zaleca się:
 - kontynuowanie leczenia dietetycznego (stałe stosowanie odpowiednio zbilansowanych posiłków o obniżonej kaloryczności — około 1000 kcal/dzień);
 - kontynuowanie leczenia rehabilitacyjnego (regularny wysiłek fizyczny);
 - leczenie rhGH;
 - diagnostykę i leczenie hipogonadyzmu.

Niedobór hormonu wzrostu

Stają się cechą pacjentów z PWS jest niedobór wzrostu, wynikający z zaburzeń wydzielania hormonu

Tabela III. Zadania dla specjalistów i najczęstsze problemy w opiece nad dorosłymi pacjentami z PWS i ich leczeniu [3]

Specjalista	Diagnostyka i leczenie
Endokrynolog	Terapia ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu Hipogonadyzm Niedoczynność tarczycy Niedoczynność kory nadnerczy Otyłość Osteoporoza
Diabetolog	Insulinooporność/Stan przedcukrzycowy Cukrzyca typu 2
Ortopeda/ Rehabilitant	Skolioza Rehabilitacja korekcyjna i usprawniająca
Pulmonolog	Obturacyjny bezdech podczas snu Infekcje dróg oddechowych
Laryngolog	Przerost migdałków podniebiennych
Kardiolog	Zaburzenia gospodarki lipidowej Nadciśnienie tętnicze
Gastroenterolog	Zaparcia Refluks żołądkowo-przelykowy Przepukliny
Dietetyk	Stale stosowanie diety o obniżonej kaloryczności
Psychiatra/ Psycholog	Zaburzenia zachowania Psychozy Zaburzenia adaptacyjne
Stomatolog	Gęsta ślina przyczyniająca się do powstawania ubytków w uzębieniu
Urolog	Niezstąpienie jąder Stulejka
Ginekolog	Kontrola ginekologiczna w trakcie stosowania hormonalnej terapii zastępczej
Dermatolog	Zmiany skórne spowodowane samouszkodzeniami (tzw. <i>skin picking</i>)
Anestezjolog	Problemy z intubacją (wynikające z budowy twarzoczaszki oraz zmniejszonej mobilności kręgosłupa szyjnego) oraz z wentylacją Zmieniona reakcja na standardowo stosowane dawki leków anestetycznych

wzrostu (GH, *growth hormone*), na które składa się: zmniejszone spontaniczne wydzielanie GH, nieprawidłowa — zmniejszona — odpowiedź GH w testach stymulacyjnych oraz zmniejszone wytwarzanie insulinopodobnego czynnika wzrostu I (IGF-I, *insulin-like growth factor-I*) [31].

Pierwsze próby leczenia preparatami rhGH podjęto w latach 70. i 80. XX wieku. Wykazano wtedy, że wpływają one korzystnie nie tylko na szybkość wzrastania, ale także na skład masy ciała [9, 32].



Rycina 1. A. Dorosły pacjent (19 lat) z PWS: wzrost 176 cm, BMI 24 kg/m²; **B.** Dorosła pacjentka z PWS (26 lat): wzrost 163 cm, BMI 22 kg/m². Oboje leczeni rhGH w ośrodkach pediatrycznych, kontynuują leczenie w ośrodku dla osób dorosłych



Rycina 2. Dorosła pacjentka z PWS (20 lat): wzrost 155 cm, BMI 39 kg/m², nieleczona rhGH

W niektórych krajach od lat 90. XX wieku leczenie hormonem wzrostu stało się elementem zintegrowanej terapii pacjentów z PWS. W Polsce w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (obecnie: programu lekowego), finansowanego przez NFZ, od 2006 r. dzieci z PWS leczone są preparatami rhGH, a od 2016 r. leczenie to jest kontynuowane u osób dorosłych [1, 3, 7, 8]. Lista ośrodków prowadzących leczenie jest dostępna na stronie internetowej Ministerstwa Zdrowia (<http://www.mz.gov.pl>) [1].

Celem leczenia hormonem wzrostu w okresie rozwojowym jest uzyskanie wzrostu końcowego w granicach normy populacyjnej oraz wyrównanie zaburzeń metabolicznych spowodowanych bezwzględny lub względnym niedoborem GH [33]. Mając na uwadze korzyści metaboliczne, bardzo istotne jest kontynuowanie leczenia w wieku dorosłym. Pomaga to uchronić pacjenta przed psychologicznymi konsekwencjami znacznego niedoboru wzrostu oraz otyłości [3, 33–36] (ryc. 1A i 1B). Niski wzrost, nawet jeśli nie zawsze jest zauważalny we wczesnym dzieciństwie, jest prawie zawsze widoczny w 2. dekadzie życia. U pacjentów nieleczonych rhGH średni wzrost wynosi 155 cm u mężczyzn i 148 cm u kobiet (ryc. 2). Mniejsze są także dłonie i stopy (średnia długość stopy dorosłego mężczyzny wynosiła 22,3 cm, a stopy dorosłej kobiety — 20,3 cm) [37].

Zależnie od okresu rozwoju pacjenta hormon wzrostu spełnia różne funkcje [38]. W okresie wzra-

stania stymuluje wzrost i wpływa na mineralizację kości. Na skutek działania anabolicznego powoduje zwiększenie masy i siły mięśniowej. Poprzez działanie lipolityczne zmniejsza procentowy udział tłuszczu w składzie ciała, obniża stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji cholesterolu LDL i triglicerydów, a zwiększa stężenie frakcji cholesterolu HDL [20, 32, 39]. W przypadku pacjentów z PWS celem terapii jest także poprawienie wentylacji i toru oddychania, dzięki czemu ryzyko bezdechów nocnych i ich następstw, ze zgonem włącznie, może się zmniejszyć. Ponadto, w wyniku zwiększenia spoczynkowego wydatku energetycznego, możliwe jest zwiększenie aktywności ruchowej, co ułatwia prowadzenie rehabilitacji i kontrolę stanu odżywienia. Ma to kluczowe znaczenie w terapii pacjentów z PWS. Postępowaniem z wyboru jest jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia preparatem rhGH. Często leczenie włączane jest już w pierwszych miesiącach życia dziecka, tuż po potwierdzeniu rozpoznania [1, 28, 39, 40]. Leczenie rhGH wpływa korzystnie na siłę i napięcie mięśniowe, co przekłada się na lepsze efekty rehabilitacji.

Pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem PWS do leczenia rhGH kwalifikuje Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu. Zgodnie z opisem programu lekowego „Leczenie zespołu Prader-Willi” [41] do terapii kwalifikują się pacjenci z BMI < 97. centyla dla płci i wieku, u których udokumentowano systematyczne stosowanie diety redukcyjnej i leczenia rehabilitacyjnego.

Przed kwalifikacją do programu leczenia rhGH obowiązuje 6-miesięczna obserwacja w ośrodku referencyjnym prowadzącym terapię hormonem wzrostu [1, 41]. Wydaje się, że wymóg ten nie znajduje uzasadnienia w przypadku niemowląt i małych dzieci, u których nie doszło jeszcze do rozwoju otyłości. Zmiana taka powinna zostać uwzględniona w programie lekowym.

Leczenie rhGH jest przeciwwskazane u osób z aktywną chorobą rozrostową oraz u pacjentów z objawami nadciśnienia wewnątrzczaszkowego. Lek podaje się w podskórnych iniekcjach w jednej dawce codziennie wieczorem, przy pomocy specjalnego wstrzykiwacza. Zgodnie z opisem programu lekowego, do leczenia rhGH kwalifikowani są pacjenci w wieku < 18 lat. U osób dorosłych terapia rhGH jest obecnie prowadzona jedynie jako kontynuacja leczenia rozpoczętego w dzieciństwie.

Wykazano, że u pacjentów z PWS skuteczną dawką rhGH, pozwalającą uzyskać w przypadku dzieci oczekiwany efekt wzrostowy i metaboliczny, jest 0,18–0,47 mg/kg/tydzień [1]. Z uwagi na obserwowane nagłe zgony u pacjentów, u których podjęto terapię rhGH (najczęściej w trakcie pierwszych 9 miesięcy leczenia) [3, 12, 40], zaleca się rozpoczęcie leczenia od niższych dawek (np. 0,009–0,012 mg/kg/dzień), a następnie ich zwiększanie pod kontrolą IGF-I oraz objawów klinicznych (zalecenie to nie jest obecnie ujęte w programie leczenia PWS).

U dorosłych zapotrzebowanie na hormon wzrostu jest zdecydowanie mniejsze i wynosi około 30–50% dawki stosowanej w leczeniu dzieci. Jeśli leczenie rhGH rozpoczynane jest u dorosłego pacjenta z PWS, rekomendowana jest dawka początkowa 0,1–0,2 mg/dobę [3]. Dawkę należy stopniowo zwiększać (maksymalnie do 1,6 mg/dzień), kontrolując stan kliniczny i stężenie IGF-I, które powinno pozostawać w górnym przedziale zakresu referencyjnego [42]. Rekomendacje te powinny znaleźć odzwierciedlenie w zapisach programu lekowego. W przypadku zakończenia leczenia rhGH u dorosłych pacjentów z PWS obserwowane było narastanie otyłości oraz zmiana składu masy ciała (zmniejszenie masy mięśniowej na rzecz tkanki tłuszczowej). W badaniach laboratoryjnych wykazano obniżenie stężenia IGF-I i cholesterolu HDL [39, 43–45].

Monitorowanie leczenia

W przypadku wszystkich pacjentów z PWS leczonych rhGH wskazane jest monitorowanie stężenia IGF-I i białka 3 wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu (IGFBP-3, *insulin-like growth factor-binding protein 3*). Przed rozpoczęciem terapii oraz podczas niej u wszystkich chorych należy wykonywać badania oceniające gospodarkę węglowodanową [1] (Tabela IV).

U osób z PWS mogą występować zaburzenia oddychania w czasie snu, zarówno typu centralnego, jak

i obwodowego. Zaburzenia typu obwodowego mogą być skutkiem: otyłości, obecności zbyt gęstej, lepkiej śliny, skrzywień kręgosłupa, przerostu migdałków, wąskich dróg oddechowych lub połączenia wymienionych przyczyn. Wpływ leczenia rhGH na zaburzenia oddychania był oceniany wielokrotnie [43, 46, 47]. Opisywano poprawę wentylacji u części pacjentów, prawdopodobnie wynikającą między innymi z poprawy siły mięśniowej. Jednak u innych pacjentów stwierdzano nasilenie liczby incydentów obturacyjnych bezdechów nocnych — dotyczyło to przede wszystkim pacjentów z infekcją dróg oddechowych oraz z przerostem migdałków. Dlatego w rekomendacjach dotyczących leczenia rhGH pacjentów z PWS zaleca się, poza regularną kontrolą laryngologiczną oceniającą drożność górnych dróg oddechowych, okresowe wykonywanie badania polisomnograficznego [1, 3, 12].

U wszystkich chorych z PWS leczonych rhGH w okresie wzrastania należy zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia i/lub nasilenia się skoliozy. Zaleca się stałą kontrolę ortopedyczną i rehabilitacyjną. Sama skolioza rzadko jest wskazaniem do przerwania leczenia [9, 48].

Hormon wzrostu obniża poziom kortyzolu w osoczu poprzez zwiększenie aktywności dehydrogenazy 11-beta hydroksysteroidowej typu 2, co może być szczególnie niekorzystne u pacjentów z PWS. Dlatego przed wprowadzeniem terapii rhGH zalecana jest ocena czynności kory nadnerczy [49].

Leczenie otyłości

W przypadku pacjentów z PWS szczególnie ważna jest profilaktyka otyłości. Zespół Pradera-Williego jest jednym z najczęściej występujących zespołów uwarunkowanych genetycznie, w których cechom dysmorfii towarzyszy otyłość. Stały brak poczucia sytości i zwiększony apetyt występują u tych chorych od około 2 roku życia, przez całe dzieciństwo i okres dojrzewania, w którym zwykle ulegają nasileniu.

U części dorosłych z PWS obserwowana jest stabilizacja łaknienia. Nie zostało dotychczas jednoznacznie ustalone, czy ma to związek z nawykami żywieniowymi, czy jest wynikiem procesów zachodzących z wiekiem w układzie neurohormonalnym [50–52]. Z uwagi na nieskuteczność leczenia otyłości aktualnie dostępnymi środkami farmakologicznymi [53–56] postępowaniem z wyboru jest stałe stosowanie diety o obniżonej kaloryczności (1000–1400 kcal) i regularny wysiłek fizyczny.

W przypadku PWS nie zaleca się wykonywania operacji bariatrycznych, ponieważ nie wpływają one na poczucie sytości i nie ograniczają ilości przyjmowanych posiłków, a wiążą się z wysoką częstością powikłań [57].

Tabela IV. *Badania diagnostyczne i konsultacje wykonywane w ramach programu lekowego [1]*

Badania przy kwalifikacji do leczenia:	
—	rozpoznanie zespołu Pradera-Williego na podstawie cech klinicznych potwierdzonych badaniem genetycznym
—	pomiar stężenia IGF-I
—	ocena dojrzałości szkieletu (wiek kostny) < 16 lat u dziewcząt i < 18 lat u chłopców
—	stan odżywienia mierzony BMI: < 97. centyla dla płci i wieku
—	ocena gospodarki węglowodanowej — wymagane jest wykonanie testu obciążenia glukozą (OGTT) z pomiarem glikemii i insulinemii
—	konsultacja laryngologiczna z uwagi na możliwość nasilenia lub wystąpienia nocnych bezdechów
Monitorowanie leczenia:	
po 30 dniach	— konsultacja laryngologiczna
po 90 dniach	— pomiar stężenia IGF-I; kolejne oznaczenia stężenia IGF-I do czasu ustalenia optymalnej dawki rhGH co 90 dni, a następnie co roku — konsultacja laryngologiczna, następnie — w zależności od potrzeb
co 90 dni	— konsultacja dietetyka — konsultacja rehabilitanta
co 180 dni	— pomiar stężenia glukozy w surowicy krwi — pomiar stężenia TSH — pomiar stężenia FT4 — oznaczenie jonogramu
co 365 dni	— konsultacja dietetyka — konsultacja ortopedy i/lub rehabilitanta — konsultacja ginekologa (dotyczy dziewcząt > 10. rż.: u dziewcząt < 10. rż. w zależności od potrzeb) — u osób z wadami układu sercowo naczyniowego konsultacja kardiologiczna i USG serca — konsultacja psychologa z oceną rozwoju intelektualnego (u dzieci > 7. rż.) — ocena rozwoju psychoruchowego (u dzieci < 7. rż.) — ocena lipidogramu (cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, triglicerydów) — pomiar odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA _{1c}) — test obciążenia glukozą z pomiarem glikemii i insulinemii — oznaczenie IGF-I — RTG śródreżcza z bliższą przynasadą kości przedramienia (do oceny wieku kostnego; badania nie należy wykonywać w kolejnych latach u osób kontynuujących leczenie po osiągnięciu wieku kostnego 18 lat) — u pacjentów z zaburzeniami pokwitania test stymulacji wydzielania gonadotropin (w zależności od potrzeb) — w przypadku nawracających zakażeń układu moczowego lub wad wrodzonych tego układu konsultacja nefrologa i urologa, USG jamy brzusznej, badanie ogólne moczu i badanie moczu na posiew — przy podejrzeniu złuszczenia głowy kości udowej: konsultacja ortopedyczna, badania obrazowe (RTG, USG, TK, MR) — w przypadku wystąpienia objawów sugerujących guza OUN (<i>pseudo-tumor cerebri</i>): konsultacja neurologiczna i okulistyczna, obrazowanie OUN (TK, MR)
Kryteria wyłączenia z leczenia:	
—	brak współpracy z pacjentem lub opiekunami, zaniechanie systematycznego leczenia rehabilitacyjnego lub dietetycznego
—	narastanie otyłości pomimo kompleksowego leczenia: hormonem wzrostu, dietą i rehabilitacją (wzrost BMI w odniesieniu do norm populacyjnych przyjętych dla wieku i płci o 2 odchylenia standardowe lub więcej)
—	pojawienie się nocnych bezdechów lub ich nasilenie
—	cukrzyca lub jej ujawnienie się w czasie terapii hormonem wzrostu

Leczenie hipogonadyzmu

Hipogonadyzm jest obserwowany u obu płci, dlatego każdy pacjent z PWS wymaga diagnostyki w tym kierunku. Najczęściej jest pochodzenia ośrodkowego (hi-

pogonadyzm hipogonadotropowy), jednak u niektórych pacjentów, zwykle płci męskiej, może mieć charakter pierwotnej niedoczynności gonad (hipogonadyzm hiperogonadotropowy) [58]. W obrazie klinicznym u mężczyzn obserwowany jest mikropenis, małe, hipoplasytyczne

jądra ze zmniejszoną pigmentacją skóry moszny, u ponad 80% chłopców rozpoznaje się wnetrostwo [59, 60]. U kobiet obserwuje się niedorozwój warg sromowych i lechtaczki, pierwotny brak miesiączki (ok. 54% chorych). U pozostałych *menarche* występuje zwykle po 15. roku życia. Zaleca się włączenie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) w okresie dojrzewania i jej kontynuowanie u dorosłych. Upośledzenie umysłowe nie powinno być czynnikiem opóźniającym zastosowanie leczenia.

Nie ma jednoznacznie określonego schematu leczenia pacjentów dorosłych. U kobiet wygodniejsze wydaje się stosowanie transdermalnego systemu HTZ, który jest dobrze tolerowany i nie wpływa na metabolizm rhGH w wątrobie. U chłopców leczenie testosteronem należy rozpoczynać od małej dawki (1/3–1/2 dawki zalecanej dla dorosłych mężczyzn, np. 50 mg *i.m.* co 2 tygodnie), którą należy stopniowo zwiększać. Preferowany jest testosteron podawany domięśniowo. Preparaty transdermalne oraz w żelu, ze względu na nawyki pacjentów z PWS (samouszkodzenia skóry), stosuje się rzadziej.

U pacjentów leczonych suplementacyjnie testosteronem nie obserwuje się ani nasilenia zachowań agresywnych, ani pobudzenia. Włączenie i kontynuacja HTZ w wieku dorosłym korzystnie wpływa na zwiększenie gęstości mineralnej kości i masy mięśniowej oraz na rozwój emocjonalny i psychiczny. Tak leczeni pacjenci z PWS nie różnią się rozwojem fizycznym od rówieśników [60, 61].

Z uwagi na upośledzenie umysłowe część pacjentów (zwłaszcza pacjentek) może być ofiarą wykorzystywania seksualnego. Warto zwrócić na to uwagę opiekunów oraz pracowników ośrodków szkolnych.

Znane są pojedyncze przypadki ciąży u pacjentek z PWS [62, 63]. Jednak biorąc pod uwagę upośledzenie umysłowe, niedojrzałość emocjonalną i społeczną oraz ryzyko urodzenia dziecka z zespołem Angelmana (spowodowanym delecją regionu 15q11-q13 na chromosomie pochodzącym od matki, rzadziej jednorodzicielską disomią ojcowską chromosomu 15 lub nieprawidłowym imprintingiem), zaleca się postępowanie antykoncepcyjne. Pomocna, zarówno dla pacjentów, jak i opiekunów, może być konsultacja seksuologa.

U pacjentów z PWS, ze względu na współistniejący niedobór hormonu wzrostu i hormonów płciowych, stwierdza się obniżoną gęstość mineralną kości (BMD, *bone mineral density*), zwiększającą ryzyko osteoporozy oraz zmniejszoną sprawność mięśniową i podwyższone stężenie markerów obrotu kostnego [64, 65]. Powoduje to zwiększone ryzyko złamań kości długich i krótkich [3]. Nie opracowano jednoznacznych schematów postępowania dotyczącego dorosłych z PWS i osteoporozą. U tych pacjentów zwykle stosuje się HTZ i suplementuje w razie konieczności wapń oraz witaminę D3. Wskazana jest także kontrola densytometryczna.

Tarczycza

Niedoczynność tarczycy u pacjentów z PWS może mieć charakter ośrodkowy lub obwodowy. Częstość jej występowania szacowana jest w niektórych badaniach na 20–30%, w innych na 2,1% (częstość populacyjna) [3, 5, 66]. Wszystkie dzieci zaraz po urodzeniu poddawane są badaniu przesiewowemu oceniającemu stężenie hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormone*) w celu wykrycia wrodzonej pierwotnej niedoczynności tarczycy. Biorąc pod uwagę, że niedoczynność tarczycy (zarówno pierwotna, jak i wtórna) może wystąpić lub ujawnić się w okresie późniejszym, zaleca się oznaczenie stężenia TSH i wolnych hormonów tarczycy [wolnej trijodotyroniny (FT3, *free triiodothyronine*), wolnej tyroksyny (FT4, *free thyroxine*)] zaraz po ustaleniu rozpoznania PWS, a następnie ich okresową kontrolę w trakcie terapii rhGH (co około 6 miesięcy). Warto także pamiętać o monitorowaniu funkcji tarczycy u młodych dorosłych, kiedy dawki rhGH są zmniejszane. W przypadku stwierdzenia niedoczynności tarczycy należy wprowadzić leczenie suplementacyjne preparatem L-tyroksyny według ogólnie przyjętych zasad [3, 67].

Nadnercza

Pacjenci z PWS są w grupie ryzyka wystąpienia wtórnej niedoczynności kory nadnerczy. Pierwsze publikacje wskazywały, że może ona dotyczyć nawet 60% pacjentów [68]. Jednak późniejsze badania, przeprowadzone z zastosowaniem innych metod oceny czynności nadnerczy [test z hormonem adrenokortykotropowym (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*)], nie potwierdziły tak wysokiej częstości występowania niedoczynności kory nadnerczy u pacjentów z PWS [69, 70].

Wykazano, że rozpoczęcie terapii rhGH może wywołać przełom nadnerczowy u pacjentów z wczesną (subkliniczną) niewydolnością kory nadnerczy. Jest to związane z przyspieszeniem obwodowego metabolizmu kortyzolu, co może wyjaśnić związek między częstością nagłego zgonu na początku leczenia rhGH osób z zespołem PWS i niedoczynnością kory nadnerczy [49, 71, 72]. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia rhGH należy oznaczyć poranne stężenie kortyzolu w surowicy, podobnie jak w przypadku pacjentów, u których konieczne jest podawanie L-tyroksyny.

Rzeczywista częstość występowania niedoczynności kory nadnerczy u pacjentów z PWS nie została dotychczas dokładnie określona, jak również nie ma konsensusu wśród endokrynologów co do wskazań do leczenia suplementacyjnego czynnościowej ośrodkowej niedoczynności kory nadnerczy [3, 15]. Być

Tabela V. Główne zalecenia dotyczące postępowania z pacjentami z PWS

Wczesne rozpoznanie na podstawie obrazu klinicznego, potwierdzone badaniem genetycznym, warunkuje szybkie wdrożenie właściwego postępowania leczniczego (nawet w wieku niemowlęcym)
Ścisła współpraca pediatrów i specjalistów chorób dorosłych podczas przekazywania opieki nad pacjentami, którzy osiągnęli pełnoletniość, do referencyjnych ośrodków wielospecjalistycznych
Wsparcie i edukacja rodziny oraz opiekunów dotyczące zasad opieki
Nauczenie odpowiednich nawyków żywieniowych i stała kontrola ich stosowania oraz regularne ćwiczenia fizyczne w ramach profilaktyki otyłości
Rozpoczęcie terapii rhGH we wczesnym dzieciństwie i jej kontynuowanie u osób dorosłych, warunkujące największą skuteczność leczenia
Potrzeba zwiększenia dostępności domów/ośrodków, w których dorośli pacjenci z PWS mogliby przebywać i pozostawać pod opieką wykwalifikowanych opiekunów (m.in. psychologa, dietetyka i rehabilitanta)

może zasadne byłoby stosowanie dawki pomocniczej hydrokortyzonu w przypadku znacznego stresu (np. zabieg operacyjny) u pacjentów z istotnym podejrzeniem niedoczynności kory nadnerczy. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów o objawach niedoczynności kory nadnerczy i zasadach postępowania w razie ich wystąpienia, pamiętając przy tym, że objawy mogą nie być charakterystyczne, między innymi ze względu na podwyższony próg odczuwania bólu i osłabienie odruchu wymiotnego u pacjentów z PWS [3, 6].

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w PWS mogą być skutkiem zaburzeń łaknienia i następcej otyłości lub powikłaniem leczenia rhGH. Kluczową rolę w patogenezie cukrzycy odgrywa insulinooporność. Kilkanaście lat temu cukrzyca dotyczyła nawet 25% dorosłych pacjentów z PWS (szczególnie tych o znacznej otyłości) [6, 27]. Średni wiek zachorowania wynosił 20 lat. Wydaje się, że w ostatnich 15 latach wcześniejsze diagnozowanie, edukowanie rodziców i stosowanie terapii hormonem wzrostu, zmniejszając rozwój otyłości olbrzymiej, wpłynęło na zmniejszenie występowania zaburzeń węglowodanowych u osób z PWS. U niektórych nastolatków w okresie dojrzewania występuje nieprawidłowa glikemia na czczo i nietolerancja glukozy [3, 15]. Dobrze tolerowane i skuteczne jest leczenie preparatami metforminy.

Leczenie zaburzeń zachowania

Zaburzenia zachowania występują u pacjentów z PWS w każdym wieku. Część z nich może być spowodowana utrudnioną komunikacją werbalną. W przypadku PWS często występują zaburzenia mowy i artykulacji, które mają złożoną etiologię (nieprawidłowości w budowie twarzoczaszki, gęsta ślina, różny stopień upośledzenia umysłowego, zaburzenia ze spektrum autyzmu). Zaleca się stałą opiekę psychoterapeuty i logopedy [18].

Problemy z nauką występują u dzieci z PWS nawet w przypadku prawidłowego IQ. Pacjenci zwykle wymagają pomocy w nauce. Dla dzieci lepiej funkcjonujących najlepszym wyborem wydają się klasy integracyjne. Bardzo korzystne jest uczestnictwo w warsztatach zajęciowych rozwijających umiejętności społeczne.

Kluczowe jest poznanie specyfiki choroby przez opiekunów i nauczycieli sprawujących opiekę nad osobami z PWS.

Nie określono jednoznacznie, jakie leki należy zalecać w leczeniu zaburzeń zachowania u chorych z zespołem PWS. Korzystne działanie wydają się mieć inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*), które pomagają w leczeniu nastolatków i dorosłych z PWS, zwłaszcza z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi [73].

Podsumowanie

Podstawą skutecznego leczenia pacjenta z PWS jest postępowanie zintegrowane, które obejmuje odpowiednie nawyki dietetyczne, wsparcie otoczenia (rodziny, przyjaciół, szkoły) oraz kompleksową, wielospecjalistyczną opiekę lekarską.

Podczas gdy cele i zasady dotyczące postępowania z dziećmi poznano w ciągu ostatnich lat, to opieka nad dorosłymi chorymi z PWS w dużym stopniu opiera się na doświadczeniach z obserwacji małych grup, obejmujących głównie stosunkowo młodych pacjentów. Wstępne obserwacje pozwalają jednak ustalić, jakie zadania powinny być realizowane w ramach opieki nad dorosłym pacjentem z PWS. Opiekę powinny sprawować ośrodki referencyjne, ponieważ wymaga ona współpracy endokrynologa, diabetologa, ginekologa, androloga, urologa, psychologa, psychiatry, dietetyka, ortopedy i laryngologa (Tabela V).

Tylko taka opieka daje szansę na to, aby pacjenci z tą poważną, uwarunkowaną genetycznie chorobą mogli nie tylko żyć tak długo jak inni, ale także aby jakość ich życia była lepsza.