

**ARTYKUŁ PRZEGLĄDOWY**  
**REVIEW PAPER**

## Zespół Pradera i Williego – fenotyp wczoraj i dziś. Znaczenie wczesnej diagnozy

### Prader-Willi syndrome – a phenotype in the past and now. The importance of early diagnosis

Magdalena Cabała, Robert Śmigiel

Katedra Pediatrii, Zakład Propedeutyki Pediatrii i Chorób Rzadkich, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław, Polska

#### STRESZCZENIE

Zespół Pradera i Williego (PWS) jest heterogennym, rzadkim zespołem genetycznym z charakterystyczną hiperfagią prowadzącą do śmiertelnej otyłości oraz z mnogością zaburzeń behawioralnych i poznawczych. Do objawów klinicznych należą również: znaczna hipotonia oraz problemy z karmieniem w okresie noworodkowo-wczesnoniemowlęcym, charakterystyczna dysmorfia twarzoczaszki, hipogonadyzm i inne zaburzenia endokrynologiczne. Przyczyną PWS jest brak ekspresji genów regionu krytycznego dla PWS (tj. 15q11-q13), który ulega piętnowaniu rodzicielskiemu. W znacznej części przypadków (ok. 70%) spowodowane jest to powstałą *de novo* delecją regionu 15q11-q13 pochodzącą od ojca. Obecnie obraz kliniczny PWS zmienia się z uwagi na jego wczesne rozpoznawanie oraz zapobieganie i leczenie otyłości. Głównymi objawami u dzieci z PWS stają się zaburzenia behawioralne. Pacjenci z PWS wymagają wielospecjalistycznej opieki. Potwierdzoną i skuteczną farmakoterapią jest terapia hormonem wzrostu, która – poza poprawą ostatecznego wzrostu pacjentów – wpływa korzystnie na skład tkanek ciała, tolerancję wysiłku fizycznego oraz całościowy rozwój.

#### SŁOWA KLUCZOWE:

**choroba rzadka, zespół Pradera i Williego, region chromosomowy 15q11-q13, cechy dysmorficzne, terapia hormonem wzrostu.**

#### ABSTRACT

Prader-Willi syndrome (PWS) is a rare, heterogeneous genetic disorder characterised by hyperphagia leading to life-threatening obesity, cognitive problems, and numerous behavioural disturbances such as temper tantrums, stubbornness, manipulative behaviour, and obsessive-compulsive characteristics. Clinical symptoms involve severe hypotonia and feeding difficulties in early infancy, characteristic facial features, hypogonadism, and multiple endocrinological disturbances. PWS is caused by an absence of expression of imprinted genes in the paternally derived PWS region (i.e. 15q11-q13). About 70% of PWS cases result from *de novo* deletions. Nowadays, the clinical picture of Prader-Willi syndrome is changing due to diagnosis in early infancy and prompt prevention and treatment of obesity. Hence the issue of behavioural disturbances has become the main challenge in PWS management. Individuals with Prader-Willi syndrome need multispecialty medical care. Amongst numerous clinical trials targeting the main symptoms of PWS, the only effective and approved regimen is growth hormone treatment.

#### KEY WORDS:

**rare disease, Prader-Willi syndrome, chromosome 15q11-q13 region, dysmorphic features, growth hormone therapy.**

#### ADRES DO KORESPONDENCJI:

Magdalena Cabała, Katedra Pediatrii, Zakład Propedeutyki Pediatrii i Chorób Rzadkich, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Bartła 5, 51-618 Wrocław, Polska, e-mail: [magdalena.cabala@umed.wroc.pl](mailto:magdalena.cabala@umed.wroc.pl)

## WSTĘP

Zespół Pradera i Williego (PWS) jest złożonym, heterogennym zespołem, zarówno pod względem symptomatologii, jak i etiologii. Typowe cechy zespołu w okresie noworodkowym i niemowlęcym to znacznie obniżone napięcie mięśniowe (dziecko wiotkie), włącznie z okresem prenatalnym (słabe ruchy płodu), problemy ze ssaniem (brak lub znacznie osłabiony odruch ssania) i przyborem masy ciała oraz hipogonadyzm, szczególnie zauważalny u chłopców (np. wnętrostwo, hipoplazja moszny). Od okresu niemowlęcego zaznaczają się charakterystyczne cechy dysmorficzne twarzoczaszki, dłoni i stóp. Od ok. 18. miesiąca życia pojawia się narastający problem z nadmiernym apetytem, czasem prowadzący do śmiertelnej w skutkach otyłości. U dzieci z PWS wraz z wiekiem pojawiają się również charakterystyczne zaburzenia behawioralne, m.in. ataki agresji, upór, zachowania manipulacyjne i zaburzenia obsesyjno-kompulsywne. Rozwój psychoruchowy, rozwój mowy i intelektualny u osób z PWS jest opóźniony w różnym stopniu, część pacjentów pozostaje w normie intelektualnej.

W przypadku wczesnego rozpoznania w okresie noworodkowo-niemowlęcym przebieg kliniczny PWS jest odmienny od dotychczas opisywanej w literaturze, naturalnej historii choroby. Dzięki temu możliwe jest wczesne zapobieganie i leczenie otyłości, wprowadzenie kluczowej dla wielu aspektów PWS terapii hormonem wzrostu oraz terapii psychologicznej, pedagogicznej, neurologopedycznej. W związku z tym głównymi objawami u starszych dzieci z PWS stają się zaburzenia behawioralne.

Celem artykułu jest przedstawienie charakterystycznych cech PWS oraz zmian w głównych objawach fenotypowych u dzieci i pacjentów nastoletnich w związku z wczesną diagnozą, a także zwrócenie uwagi na problemy współczesnych pacjentów z PWS i ich opiekunów.

## ETIOLOGIA

Zespół Pradera i Williego jest chorobą rzadką, genetycznie uwarunkowaną, występującą z częstością 1 na 15 000 do 30 000 żywych urodzeń. Bezpośrednia przyczyna genetyczna opiera się na zjawisku piętnowania rodzicielskiego, zwanego inaczej imprintingiem genomowym, które polega na odmiennym wzorze metylacji fragmentów DNA w zależności od pochodzenia – ojcowskiego czy matczynego. W przypadku PWS brak jest ekspresji genów pochodzących od ojca, znajdujących się na długim ramieniu chromosomu 15 (15q11-q13). Najczęściej spowodowane jest to delecją fragmentu 15q11-q13 pochodzenia ojcowskiego (ok. 70% przypadków, w znacznej większości *de novo*). W pozostałej części przypadków PWS podłożem genetycznym jest matczyzna uniparentalna disomia (mUPD), kiedy dwie kopie regionu krytycznego, tj. 15q11-q13, pochodzą od matki (ok. 25%), oraz

mutacje w centrum imprintingowym regionu krytycznego dla PWS (ok. 1%) [1].

## OBRAZ KLINICZNY

W związku z dużą różnorodnością objawów PWS w różnych okresach rozwojowych oraz diametralną zmianą jego głównych symptomów warto podsumować kliniczne objawy na podstawie historii naturalnej pacjenta z PWS w różnych etapach jego życia.

### OKRES PRENATALNY, NOWORODKOWY I WCZESNONIEMOWLĘCY

Niepokojące sygnały, często retrospektywnie zauważane, pojawiają się w trakcie życia płodowego. Matka może odczuwać zmniejszone ruchy płodu. Często stwierdza się położenie miednicowe płodu, wielowodzie, statystycznie częściej niż w zdrowej populacji stwierdza się również hipotrofię symetryczną i asymetryczną płodu, z podwyższonym wskaźnikiem obwodu głowy do obwodu brzucha [2]. Zaraz po urodzeniu uwagę zwraca znacznie obniżone napięcie mięśniowe (dzieci leżące, „jak żabki”) z upośledzonym odruchem ssania (ryc. 1) [3]. Konsekwencją tego jest słaby przybór masy ciała w okresie noworodkowo-niemowlęcym. Często pacjenci z PWS w tym okresie życia wymagają karmienia przez sondę nosowo-żołądkową. Ponadto od urodzenia zauważalne są cechy hipogonadyzmu (u noworodków płci męskiej: małe prącie, hipoplastyczna moszna, wnętrostwo u no-



RYCINA 1. Noworodek z zespołem Pradera i Williego. Pozycja ciała wskazująca na obniżone napięcie mięśniowe, widoczny zgłębnik żołądkowy w prawym nozdrzu przednim



**RYCINA 2.** Siedmioletnia pacjentka z PWS. Widoczne cechy dysmorficzne twarzoczaszki: szpary powiekowe w kształcie migdałów, kąciaki ust skierowane ku dołowi, wąska górna warga, niewielkie zwężenie dwuskroniowe. Uwagę zwraca również hipopigmentacja skóry i włosów (zdjęcie wykonano za zgodą rodziców pacjentki)



**RYCINA 3.** Samouszkodzenie poprzez skubanie skóry u dziewięcioletniego pacjenta z PWS

worodków płci żeńskiej: hipoplastyczne wargi sromowe i łechtaczka). Rozwój psychoruchowy i mowy u dziecka jest opóźniony. Z czasem zaznaczają się charakterystyczne cechy dysmorficzne twarzoczaszki (zwężenie dwuskroniowe, oczy w kształcie migdałów, kąciaki ust skierowane ku dołowi, gęsta ślina) oraz dłoni i stóp w postaci małych dłoni i stóp. Poza hipogonadyzmem u pacjentów z PWS obserwuje się inne manifestacje nieprawidłowej funkcji podwzgórza, tj. niedobór hormonu wzrostu, niedoczynność tarczycy, niedoczynność nadnerczy, zaburzenia snu, zaburzenia termoregulacji, podwyższony próg czucia bólu oraz brak poczucia sytości [4].

## OKRES DZIECIŃSTWA

W przypadku braku odpowiedniego postępowania kontrolującego nadmierny apetyt oraz zapewnienia zmniejszonej podaży kalorii (zapotrzebowanie kaloryczne pacjentów z PWS stanowi 50–80% zapotrzebowania zdrowego człowieka o tej samej masie ciała) od ok. 2.–4. roku życia u pacjentów z PWS rozwija się znaczna otyłość, prowadząca do śmiertelnych powikłań sercowo-naczyniowych, zespołu bezdechu śródsewnego, zakrzepicy żyłnej już w wieku nastoletnim [5, 6]. Dysmorfia twarzoczaszki u kilkuletnich dzieci jest delikatnie wyrażona, ale bardzo specyficzna i typowa (ryc. 2). Dodatkowo w okresie przedszkolnym i wczesnoszkolnym u pacjentów z PWS rozwijają się zaburzenia behawioralne i psychiczne, które stają się ich dominującym problemem, który narasta wraz z wiekiem. Część zaburzeń wynika z braku poczucia sytości oraz podwyższonego progu czucia bólu, jak w przypadku skubania skóry (ryc. 3).

Wśród szerokiego spektrum zaburzeń u pacjentów z PWS obserwuje się ataki agresji, upór, zachowania manipulacyjne, zaburzenia autystyczne, psychozy, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, zaburzenia nastroju i depresję. Charakterystyczny profil behawioralny pacjentów z PWS obejmuje hiperfagię oraz brak odpowiednich zachowań społecznych. Trudności w nawiązywaniu relacji, rutynowe i stereotypowe zachowania, sztywne myślenie, upór, gniew, napady furii w sytuacjach zmian, labilność emocjonalna, połączone dodatkowo z niepełnosprawnością intelektualną, stanowią dla dzieci z PWS ogromną barierę we właściwym i satysfakcjonującym funkcjonowaniu w społeczeństwie czy grupie rówieśników. Nasilenie zaburzeń behawioralnych pacjentów z PWS w sposób odwrotnie proporcjonalny wpływa na jakość życia ich rodziców i opiekunów [7–10].

## OKRES NASTOLETNI I DOROSŁY

W dobie wczesnej diagnozy i właściwego postępowania dietetycznego oraz terapii ruchowej coraz więcej pacjentów z PWS dożywa wieku dorosłego. Wcześniej powikłania znacznej otyłości stanowiły przyczynę nagłych zgonów już w wieku nastoletnim. W wieku nastoletnim i dorosłym typowy profil behawioralny niejednokrotnie przeplata się z zaburzeniami psychiatrycznymi, w tym zaburzeniami psychotycznymi, omamami, halucynacjami, zaburzeniami nastroju, agresją, niespecyficznymi zaburzeniami dwubiegunowymi. Obecnie zaburzenia behawioralne i psychiczne są w tej grupie wiekowej dominującym problemem, z jakim boryka się środowisko pacjenta [10, 11]. Pacjenci z PWS mają lekką do umiarkowanej niepełnosprawność intelektualną, jednak ok. 5% pacjentów pozostaje w normie intelektualnej [12]. Nowym (w związku ze zwiększeniem populacji pacjentów z PWS w wieku dorosłym) i trudnym problemem jest ponadto kwestia seksualności. Mimo klinicznych i laboratoryjnych cech hipogonadyzmu pacjenci z PWS, jak

**TABELA 1.** Kryteria rozpoznania zespołu Pradera i Williego wg Holma. Do 3. roku życia do rozpoznania potrzeba 5 punktów, w tym spełnione 4 kryteria duże. Powyżej 3. roku życia – 8 punktów, w tym spełnionych 5 kryteriów dużych

Kryteria duże (1 punkt za każde kryterium)
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hipotonia osiowa w okresie noworodkowo-niemowlęcym, ze słabym odruchem ssania, poprawiająca się wraz z wiekiem</li> <li>2. Problemy z karmieniem w okresie niemowlęcym wymagające technik wspomagających karmienie i słaby przyrost masy ciała</li> <li>3. Nadmierny i szybki przyrost masy ciała (powyżej 2 kanałów centylogowych) po 12. miesiącu życia, ale przed 6. rokiem życia, otyłość brzuszna w przypadku braku interwencji żywieniowych</li> <li>4. Charakterystyczne cechy dysmorficzne twarzoczaszki (<math>\geq 3</math>): dolichocefalia, wąska twarz lub zwężenie dwuskroniowe, szpary powiekowe w kształcie migdałów, małe usta z wąską górną wargą, kąćki ust skierowane ku dołowi</li> <li>5. Hipogonadyzm z hipoplazją narządów płciowych zewnętrznych i/lub opóźnionym, niepełnym dojrzewaniem płciowym</li> <li>6. Opóźnienie rozwoju psychoruchowego (pacjenci &lt; 6. roku życia), łagodna do umiarkowanej niepełnosprawność intelektualna lub trudności w nauce u starszych dzieci</li> <li>7. Hipertrofia/poszukiwanie jedzenia/obsesje na temat jedzenia</li> <li>8. Zmiany w regionie krytycznym dla PWS, 15q11-q13, tj. delecja, mUPD (uniparentalna disomia matczyzna)</li> </ol>
Kryteria małe (0,5 punktu za każde kryterium)
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Osłabione ruchy płodu</li> <li>2. Charakterystyczne zaburzenia behawioralne (<math>\geq 5</math>): wybuchy złości, agresja, upór, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, tendencja do kłótności, zachowań oportunistycznych, manipulacyjnych, brak elastyczności, persewacje, kradzieże, okłamywanie</li> <li>3. Zaburzenia snu i bezdechy senne</li> <li>4. Niski wzrost</li> <li>5. Hipopigmentacja skóry i włosów</li> <li>6. Małe dłonie i/lub stopy w stosunku do wysokości ciała</li> <li>7. Wąskie dłonie z prostą linią odłokciową</li> <li>8. Wady wzroku (zez, krótkowzroczność)</li> <li>9. Gęsta, lepka ślina, zasychająca w kąćkach ust</li> <li>10. Zaburzenia artykulacji</li> <li>11. Skubanie skóry (samouszkodzenia)</li> </ol>
Kryteria dodatkowe
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wysoki próg odczuwania bólu</li> <li>2. Brak odruchu wymiotnego</li> <li>3. Zaburzenia termoregulacji</li> <li>4. Skolioza i/lub kyfoza</li> <li>5. <i>Adrenarcho praecox</i></li> <li>6. Osteoporoza</li> <li>7. Nadzwyczajne zdolności do układania puzzli</li> <li>8. Brak zaburzeń nerwowo-mięśniowych w badaniach dodatkowych</li> </ol>

wykazują obserwacje grupy badaczy z Izraela, są żywo zainteresowani swoją płciowością i doświadczają bliskości partnerskiej, niezależnie od stężenia hormonów płciowych oraz rzeczywistej dojrzałości płciowej ocenianej w skali Tannera [13].

#### STAN OBECNY

Kiedy diagnoza jest stawiana w wieku noworodkowym lub niemowlęcym, obraz kliniczny PWS znacznie różni się od tego, który znamy z przeszłości. Kluczowym czynnikiem zmiany fenotypu pacjentów jest zapobieżenie otyłości, która musi być jednak kontrolowana przez całe życie pacjenta [14]. Dzieci z PWS mogą uczęszczać do szkoły zwykłej lub integracyjnej. Natomiast charakter objawów występujących u pacjentów z PWS w wieku szkolnym i dorosłym oraz charakterystyka problemów zgłaszanych przez rodziców, opiekunów i środowisko pacjenta zdecydowanie przeważają szalę w stronę zaburzeń behawioralnych i psychiatrycznych [10]. Instytucjonalne

wsparcie w postaci adekwatnego orzeczenia o niepełnosprawności umożliwiające korzystanie z wielospecjalistycznej pomocy jest warunkiem optymalnego rozwoju pacjentów oraz największej możliwej samodzielności dorosłych z PWS. Nie zawsze spotyka się to ze zrozumieniem, szczególnie gdy pacjent nie ma charakterystycznych cech fenotypowych, w tym otyłości.

#### KRYTERIA ROZPOZNANIA I DIAGNOSTYKA

Jako pierwsi kryteria rozpoznania PWS zaproponowali Holm i wsp. w 1993 r. (tab. 1) [15]. W celu szybkiego ustalenia wskazań do badań genetycznych w kierunku PWS w 2001 r. zmodyfikowali je Gunay-Aygun i wsp. (tab. 2) [16]. Warto zwrócić szczególną uwagę na objaw znacznie obniżonego napięcia mięśniowego u noworodków. Tuysuz i wsp. zdiagnozowali PWS u 10% noworodków z hipotonią jako wiodącym objawem patologicznym [3]. Dlatego podkreśla się, że w każdej sytuacji obniżonego napięcia mięśniowego oraz osłabionego odruchu ssa-

TABELA 2. Kryteria rozpoznania wg Gunay-Aygun

Wiek pacjenta w momencie oceny klinicznej	Objawy wskazujące na konieczność wykonania badania DNA
od urodzenia do 2. roku życia	hipotonia, słaby odruch ssania
2.–6. rok życia	hipotonia, w wywiadzie słaby odruch ssania opóźnienie rozwoju psychoruchowego
6.–12. rok życia	w wywiadzie hipotonia i słaby odruch ssania (często nadal utrzymuje się hipotonia) opóźnienie rozwoju psychoruchowego nadmierne jedzenie (hiperfagia, obsesje na temat jedzenia) z otyłością brzuszną w przypadku braku kontroli ilości przyjmowanego pokarmu
13. rok życia do okresu dorosłości	niepełnosprawność intelektualna, zazwyczaj w stopniu lekkim nadmierne jedzenie (hiperfagia, obsesje na temat jedzenia), otyłość brzuszna w przypadku braku kontroli ilości przyjmowanego pokarmu cechy hipogonadyzmu podwzgórzowego i/lub typowe zaburzenia behawioralne (w tym wybuchy agresji, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne)

nia u noworodka i młodego niemowlaka bez określonej przyczyny (np. wcześniactwo, niedotlenienie okołoporodowe, infekcja uogólniona) w diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę PWS. Podejrzenie PWS potęgowane jest przez obserwację typowych cech dysmorfii twarzoczaszki, a u chłopców dodatkowo wnetrostwa i hipoplazji zewnętrznych narządów płciowych. Klinicznie wysunięte podejrzenie PWS w każdym przypadku powinno być potwierdzone odpowiednimi badaniami genetycznymi, wykonywanymi standardowo w diagnostyce genetycznej w Polsce i na świecie.

## POSTĘPOWANIE

Biorąc pod uwagę różnorodny obraz kliniczny PWS, nie dziwi, że postępowanie z pacjentem wymaga zaangażowania wielu specjalistów, ale również jego rodziców i opiekunów. Ogromną rolę odgrywają także osoby z otoczenia, w którym dziecko na co dzień przebywa (przedszkole, szkoła, dalsza rodzina). W skład zespołu specjalistycznego obejmującego wieloetapową i długofalową opiekę nad pacjentem z PWS wchodzi neonatolog, genetyk kliniczny, pediatra, dietetyk, endokrynolog, ortopeda, urolog, fizjoterapeuta, logopeda, psycholog, psychiatra.

W literaturze opisuje się wiele badań klinicznych nad hiperfagią u osób z PWS. Obiecujące wydają się badania na temat donosowej aplikacji oksytocyny, której działanie uderza w istotne zaburzenia związane z PWS, tj. zachowania związane z poszukiwaniem jedzenia, labilność emocjonalną, interakcje społeczne [17, 18]. Obecnie farmakoterapia pacjentów z PWS, która ma klinicznie potwierdzone korzyści, skupia się na terapii hormonem wzrostu (GHT). Pozytywne rezultaty GHT w przypadku PWS, poza zwiększonym ostatecznym wzrostem ciała, obejmują poprawę wskaźnika masy ciała, BMI oraz składu i proporcji ciała, tj. zwiększenie beztłuszczowej masy ciała. Wtórnią korzyścią jest podwyższenie bazowego zapotrzebowania kalorycznego i zmniejszenie gromadzenia tkanki tłuszczowej. Zauważa się ponadto poprawę profilu

lipidowego, zwiększenie aktywności fizycznej pacjentów, przyspieszenie osiągania kroków milowych w rozwoju psychoruchowym dzieci, rozwoju mowy i poprawę w zakresie umiejętności poznawczych [5, 19–23]. Mimo że zdecydowanie mniej jest w literaturze danych na temat GHT u dorosłych, świadczą one również o korzystnym wpływie na skład tkanek ciała i jakość życia pacjentów [24, 25].

W Polsce program lekowy zapewnia refundację GHT pacjentom do 18. roku życia oraz dorosłym pacjentom, u których leczenie jest kontynuacją terapii rozpoczętej w wieku dziecięcym. Leczenie i monitorowanie skutków ubocznych oraz ewentualna decyzja o wstrzymaniu leczenia odbywają się pod ścisłą opieką endokrynologiczną. Przeciwwskazaniem do rozpoczęcia i/lub kontynuacji GHT jest znaczna otyłość, niekontrolowana cukrzyca, ciężki zespół bezdechów śródśennych, aktywna choroba nowotworowa i aktywne zaburzenia psychiatryczne. Ponadto, aby osiągnąć jak najlepsze rezultaty GHT u pacjentów z PWS, terapię należy rozpocząć jak najwcześniej, bezwzględnie przed 2. rokiem życia (przed rozwinięciem otyłości), a optymalnie ok. 6.–12. miesiąca życia. Niestety nie ma jeszcze długofalowych danych o skutkach obejmujących pacjentów obserwowanych od dzieciństwa poprzez wiek nastoletni do wieku dorosłego [25].

Warto również zwrócić uwagę na weryfikację konieczności suplementacji hormonów płciowych u nastoletnich i dorosłych pacjentów z PWS. Wraz z hormonem wzrostu mogą one synergistycznie wpłynąć korzystnie na poprawę składu ciała [5]. Kido i wsp. przeprowadzili dwuletnie badanie eksperymentalne dotyczące terapii substytucyjnej testosteronem u pacjentów płci męskiej powyżej 16. roku życia, której rezultatem był spadek tkanki tłuszczowej, wzrost beztłuszczowej masy ciała, wzrost gęstości mineralnej kości przy jednoczesnym braku wzrostu zachowań agresywnych u badanych pacjentów z PWS [26]. Co równie ważne, pomoc psychologiczno-psychiatryczna nastolatkom i dorosłym z PWS oraz ich opiekunom powinna uwzględniać też odpowiednią do potrzeb edukację i poradnictwo w zakresie seksualności.

## WNIOSKI

Zespół Pradera i Williego jest przykładem choroby genetycznej, w której wczesna diagnoza i odpowiednie postępowanie terapeutyczne diametralnie zmieniają spodziewany obraz kliniczny (zapobiegając znacznej otyłości i jej konsekwencjom) i poprawiają rokowanie, ale jednocześnie rodzą nowe wyzwania i problemy kliniczno-terapeutyczne. Wczesna wielodyscyplinarna opieka warunkuje poprawę jakości życia pacjentów z PWS i ich rodzin, zapobiega wielu powikłaniom, zwiększając spodziewaną długość życia pacjentów. Rolą pracowników systemu opieki zdrowotnej oraz instytucji opieki społecznej jest zapewnienie optymalnego leczenia i wsparcia, a także zwiększanie świadomości na temat chorób rzadkich, w tym PWS.

Wyzwaniem współczesnej medycyny jest również kompleksowa opieka nad dorosłym pacjentem z PWS, szczególnie w szerokim aspekcie psychiatrycznym i endokrynologicznym, obok terapii hormonem wzrostu obejmująca wyrównywanie zaburzeń hormonów płciowych i monitorowanie funkcji innych gruczołów wydzielania wewnętrznego. Ogromnym wyzwaniem jest wreszcie podejmowanie działań mających na celu jak największe usamodzielnienie dorosłych z PWS.

## OŚWIADCZENIE

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## PIŚMIENICTWO

- Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 3-13
- Gross N, Rabinowitz R, Gross-Tsur V i wsp. Prader-Willi syndrome can be diagnosed prenatally. *Am J Med Genet Part A* 2015; 167: 80-85.
- Tuysuz B, Kartal N, Erener-Ercan T i wsp. Prevalence of Prader-Willi syndrome among infants with hypotonia. *J Pediatr* 2014; 164: 1064-1067.
- Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol* 2013; 2013: 14.
- Bridges N. What is the value of growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome? *Arch Dis Child* 2014; 99: 166-170.
- Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC i wsp. Nutritional Phases in Prader-Willi Syndrome. *Am J Med Genet A* 2011; 155A: 1040-1049.
- Rice LJ, Gray KM, Howlin P i wsp. The Developmental Trajectory of Disruptive Behavior in Down Syndrome, Fragile X Syndrome, Prader-Willi Syndrome and Williams Syndrome. *Am J Med Genet Part C (Seminars Med Genet)* 2015; 169: 182-187.
- Butler MG, Bittel DC, Kibiryeveva N i wsp. Behavioral differences among subjects with Prader-Willi syndrome and type I or type II deletion and maternal disomy. *Pediatrics* 2004; 113: 565-573.
- Skokauskas N, Sweeny E. Mental Health Problems in Children with Prader-Willi Syndrome. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 21: 194-203.
- Kreff M, Śmigiel R, Stembalska A. Profil behawioralny w zespole Pradera i Williego – gdy otyłość przestaje być głównym objawem. *Stand Med Pediatr* 2014; 11: 740-747.
- Jauregi J, Laurier V, Copet P i wsp. Behavioral profile of adults with Prader-Willi syndrome: correlations with individual and environmental variables. *J Neurodev Disord* 2013; 5: 18.
- Curfs LM, Fryns JP. Prader-Willi syndrome: a review with special attention to the cognitive and behavioral profile. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1992; 28: 99-104.
- Gross-Tsur V, Eldar-Geva T, Benarroch F i wsp. Body image and sexual interests in adolescents and young adults with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24: 469-475.
- Stembalska A, Śmigiel R. Znaczenie kliniczne wczesnej diagnostyki zespołu Pradera-Williego – historia trzech chorych. *Pediatr Pol* 2009; 84: 88-94.
- Holm VA, Cassidy SB, Butler MG i wsp. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993; 91: 398-402.
- Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S i wsp. Criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* 2001; 108: 1-5.
- Miller JL, Tamura R, Butler MG i wsp. Oxytocin treatment in children with Prader-Willi syndrome: A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Med Genet A* 2017; 173: 1243-1250.
- Tauber M, Mantoulan C, Copet P i wsp. Oxytocin may be useful to increase trust in others and decrease disruptive behaviours in patients with Prader-Willi syndrome: a randomised placebo-controlled trial in 24 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 47.
- Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EPC i wsp. Eight years of growth hormone treatment in children with prader-willi syndrome: Maintaining the positive effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4013-4022.
- Grechi E, Cammarata B, Mariani B i wsp. Prader-Willi syndrome: Clinical aspects. *J Obes* 2012; 2012: 473941.
- Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: A review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest* 2015; 38: 1249-1263.
- Reus L, Pillen S, Pelzer BJ i wsp. Growth hormone therapy, muscle thickness, and motor development in Prader-Willi syndrome: an RCT. *Pediatrics* 2014; 134: e1619-27.
- Wolffgram PM, Carrel AL, Allen DB. Long-term effects of recombinant human growth hormone therapy in children with Prader-Willi syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25: 509-514.
- Butler MG, Smith BK, Lee J i wsp. Effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *Growth Horm IGF Res* 2013; 23: 81-87.
- Deal CL, Tony M, Hoybye C i wsp. Growth hormone research society workshop summary: Consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E1072-1087.
- Kido Y, Sakazume S, Abe Y i wsp. Testosterone replacement therapy to improve secondary sexual characteristics and body composition without adverse behavioral problems in adult male patients with Prader-Willi syndrome: an observational study. *Am J Med Genet A* 2013; 161A: 2167-2173.