



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
Σχολή Διοικητικών, Οικονομικών και Κοινωνικών Επιστημών
Τμήμα Αγωγής και Φροντίδας στην Πρώιμη Παιδική Ηλικία



Παιδαγωγικό τμήμα



Διδρυματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
**Παιδαγωγική μέσω Καινοτόμων Τεχνολογιών και Βιοϊατρικών
Προσεγγίσεων**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Prader - Willi. Αναπτυξιακές διαταραχές και συνοδά
προβλήματα ανά ηλικιακή ομάδα**

POST GRADUATE THESIS

**Prader – Willi: Developmental and related disorders per age
group**

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENTS

Σταματίνα Ματσάγγου
Stamatina Matsangou

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Γεωργατζάκου Χαρά
Georgatzakou Chara

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2022



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences
Faculty of Administrative, Financial and Social Sciences
Department of Early Childhood Education and Care



Department of Pedagogy



Inter-Institutional Post Graduate Program
Pedagogy through innovative Technologies and Biomedical approaches

POST GRADUATE THESIS

Prader – Willi: Developmental and related disorders per age group

Stamatina Matsangou

20063

matinamats5@gmail.com

FIRST SUPERVISOR

Georgatzakou Chara

SECOND SUPERVISOR

Kriebardis Anastasios

AIGALEO 2022

Εξεταστική ομάδα

1^{ος} Εξεταστής Χαρά Γεωργατζάκου

2^{ος} Εξεταστής Αναστάσιος Κριεμπάρδης

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Ματσάγγου Σταματίνα του Κωνσταντίνου, με αριθμό μητρώου 20063 φοιτήτρια του Διιδρυματικού Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Παιδαγωγική μέσωσων Καινοτόμων Τεχνολογιών και Βιοϊατρικών Προσεγγίσεων των Τμημάτων Βιοϊατρικών Επιστημών/Τμήμα Αγωγής και Φροντίδας στην Πρώιμη Παιδική Ηλικία/Παιδαγωγική τμήμα των Σχολών Επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής και της Ανώτατης Σχολής Παιδαγωγικής και Τεχνολογικής Εκπαίδευσης, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρου ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδης λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Ματσάγγου Σταματίνα

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου από καρδιάς στην κ. Γεωργατζάκου Χαρά για την αμέριστη βοήθεια που μου παρείχε σε αυτή μου τη προσπάθεια.

Στο κύριο Κριεμπάρδη Αναστάσιο, τον δεύτερο επιβλέποντα καθηγητή, που δέχτηκε να συμμετέχει στην αξιολόγηση της διπλωματικής μου εργασίας.

Αλλά και σε όλους τους καθηγητές του μεταπτυχιακού για το επικοινωνιακό και ταυτόχρονα όμορφο ταξίδι της μάθησης αυτά τα δύο χρόνια.

Αφιερώσεις

Αφιερώνω τη παρούσα διπλωματική στον αδελφό μου Σπύρο για τη σπίθα που άναψε μέσα μου για μάθηση, στον Μιχάλη για την υποστήριξη και την βοήθεια του όλο αυτό το διάστημα.

Στα παιδιά μου Νικόλα και Κωνσταντίνο και εύχομαι να ακολουθήσουν στη ζωή τους αυτό που αγαπούν και που θα τους κάνει πραγματικά ευτυχισμένους.

Στη συνάδελφό μου Μαίρη Κ. και να της εκφράσω το θαυμασμό μου για τη δύναμη ψυχής και για τον τρόπο που αντιμετωπίζει τις δυσκολίες της ζωής της.

Περίληψη

Στη παρούσα πτυχιακή εργασία με τίτλο «Prader-Willi. Αναπτυξιακές διαταραχές και συνοδά προβλήματα ανά ηλικιακή ομάδα» θα αναπτυχθεί το σύνδρομο Prader Willi προσεγγίζοντας τις αναπτυξιακές διαταραχές καθώς και τα πιθανά συνοδά προβλήματα που παρουσιάζονται ανά ηλικιακή ομάδα. Πρόκειται για γενετική διαταραχή που ανήκει στην κατηγορία των συνδρόμων μικροελλείψεων, κατά το οποίο το 75% οφείλεται σε μικροελλείψεις της χρωμοσωμικής περιοχής 15q11-13, το 24% σε δισωμία από την πλευρά της μητέρας και κατά 1% οφείλεται στο φαινόμενο της γενετικής αποτύπωσης. Οι κλινικές εκδηλώσεις, όπως η βρεφική υποτονία και η κακή σίτιση, η βουλιμία και η παχυσαρκία παρουσιάζονται στο 2ο-5ο έτος. Παρουσιάζονται επίσης κλινικά συμπτώματα όπως υπερφαγία, γνωστικές ελλείψεις και προβλήματα συμπεριφοράς. Φαινοτυπικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου είναι το χαμηλό ανάστημα, τα μικρά άκρα και το χαρακτηριστικό λεπτό άνω χείλος. Επίσης παρουσιάζουν υπογοναδισμό. Το σύνδρομο αυτό θεωρείται η συνηθέστερη γενετική αιτία της νοσηρής παχυσαρκίας που έχει ταυτοποιηθεί μέχρι στιγμής. Η συν-νοσηρότητα που παρουσιάζεται λόγω του συνδρόμου αφορά παθολογικά, κινητικά, ψυχιατρικά γνωστικά και συμπεριφοριστικά προβλήματα τα οποία ωστόσο θα πρέπει να εντοπίζονται έγκαιρα από τους εξειδικευμένους επαγγελματίες υγείας. Ως προς τις διαθέσιμες θεραπευτικές παρεμβάσεις, η συμβολή της αυξητικής ορμόνης θεωρείται σημαντική, παρά το ότι εφαρμόζεται για την αντιμετώπιση μερικών εκ των επί μέρους κλινικών εκδηλώσεων του συνδρόμου όπως το χαμηλό ανάστημα.

Η διαχείριση των ατόμων με PWS από το οικογενειακό τους περιβάλλον διαδραματίζει εξέχοντα ρόλο, εφόσον είναι ζωτικής σημασίας η παροχή της κατάλληλης φροντίδας για την ανακούφιση και υποβοήθηση των ανωτέρω προβλημάτων. Ο ρόλος των εξειδικευμένων επαγγελματιών υγείας, πρέπει εκτός των άλλων να είναι συμβουλευτικός αλλά και υποστηρικτικός προς την οικογένεια, προκειμένου αυτή να είναι σε θέση να εντοπίζει έγκαιρα τις όποιες πιθανές μελλοντικές διαταραχές που θα παρουσιαστούν.

Το PWS είναι ένα πολυσυστημικό σύνδρομο του οποίου η αντιμετώπιση προσεγγίζεται από διεπιστημονικές συνεργασίες μεταξύ κλινικών γιατρών, εξειδικευμένων φυσιοθεραπευτών, ενδοκρινολόγων, γαστρεντερολόγων, ψυχολόγων κ.ά. Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις είναι πολλαπλές και συνεχείς σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους.

Τέλος, κάποιες εκπαιδευτικές παρεμβάσεις δύνανται να βελτιώσουν τις γνωστικές ικανότητες, τις διατροφικές συνήθειες αλλά και την ποιότητα ζωής ως προς την αυτοεξυπηρέτηση και την αυτονομία αυτών των ατόμων.

Λέξεις κλειδιά: σύνδρομο Prader-Willi, κλινικά χαρακτηριστικά συνδρόμου, γονιδιακή ανάλυση, θεραπείες συνδρόμου, εκπαιδευτικές παρεμβάσεις.

Abstract

In the present dissertation entitled “Prader-Willi. Developmental disorders and intercurrent problems per age group” the Prader Willi syndrome will be analyzed by approaching the developmental disorders and the possible intercurrent problems which appear per age group. It is a genetic disorder that belongs to the micro-deficiencies syndrome category, 75% of which results from micro-deficiencies in the chromosome area 15q11-13, 24% results from disomia on the part of the mother and 1% results from the phenomenon of genetic imprinting. The clinical manifestations, including infantile hypotonia and poor feeding, bulimia and obesity are present in the 2nd-5th year of age. More clinical symptoms are also evident such as overeating, cognitive deficiencies and behavioural problems. The phenotypic characteristics of the particular syndrome are low stature, small limbs and a typical thin upper lip. Another characteristic is hypogonadism. This syndrome is considered to be the most common cause of morbid obesity that has been so far identified. The comorbidity which is due to the syndrome involves pathological, mobility, psychiatric, cognitive and behavioral problems which should be detected early on by specialized health professionals. With reference to available therapeutic interventions, the contribution of the growth hormone is considered important, even though it is used to deal with some of the individual clinical manifestations of the syndrome such as the low posture.

The family environment has a crucial role in handling people with PWS, since what is of crucial importance is to provide the proper care for the relief and aid the aforementioned problems. The role of specialized health professionals should, among other things, be consulting as well as supportive towards the family, in order for them to be able to recognize any possible future disorders that may appear.

The PWS is a multisystemic syndrome the treatment of which is approached by interdisciplinary co operations among clinical doctors, specialized physiotherapists, endocrinologists, gastroenterologists, psychologists etc. Therapeutic interventions are multiple and continuous throughout an individual’s life.

Finally, certain educational interventions can improve cognitive abilities and eating habits as well as the quality of life regarding the issues of self-handling and the autonomy of these individuals.

Key words: Prader-Willi syndrome, clinical characteristics of the syndrome, genetic analysis, syndrome therapies, educational interventions

Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας	iv
Ευχαριστίες	v
Αφιερώσεις	vi
Περίληψη.....	vii
Λέξεις κλειδιά: σύνδρομο Prader-Willi, κλινικά χαρακτηριστικά συνδρόμου, γονιδιακή ανάλυση, θεραπείες συνδρόμου, εκπαιδευτικές παρεμβάσεις.....	viii
Abstract.....	ix
Συνομογραφίες.....	xiii
Πρόλογος.....	1
1.Εισαγωγή	2
2. Σύνδρομο Prader-Willi.....	3
2.1 Ιστορική αναδρομή	3
2.2 Ορισμός του συνδρόμου Prader-Willi.....	4
2.3 Διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου Prader-Willi	5
2.4 Εργαστηριακή διάγνωση του συνδρόμου ή μοριακή διάγνωση	7
3. Κλινικά χαρακτηριστικά ανά ηλικιακή ομάδα	10
3.1 Κλινική εικόνα και μέθοδοι διάγνωσης κατά την προγεννητική περίοδο έως και τη βρεφική ηλικία	10
3.2 Κλινικά χαρακτηριστικά στη νηπιακή και παιδική ηλικία	12
3.3 Κλινική εικόνα στη προεφηβική και εφηβική ηλικία	16
3.4 Κλινική εικόνα στην ενήλικη ζωή	17
4. Συν-νοσηρότητα, θεραπείες και διαχείριση.....	20
4.1 Νοσηρή παχυσαρκία	20
4.2 Γαστρεντερολογικές διαταραχές.....	26
4.3 Οδοντιατρικές διαταραχές	27
4.4 Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος	27
4.5 Διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο.....	29
4.6 Κεντρική επινεφριδιακή ανεπάρκεια	30
4.7 Ψυχιατρικές διαταραχές	31
4.7.1 Συμπεριφορές.....	31
4.7.2 Φαινότυπος της υπερφαγίας.....	32
4.7.3 Skin-picking	32
4.7.4 Εκρήξεις θυμού.....	33
4.7.5 Αυτοκτονικός ιδεασμός και απόπειρα αυτοκτονίας	33
4.7.6 Επιδράσεις στη συμπεριφορά των ατόμων με PWS λόγω πανδημίας.....	34
5. Θεραπείες και φροντίδα	34
5.1 Θεραπεία με αυξητική ορμόνη.....	35
5.2 Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης φύλου	36
5.3 Ο ρόλος της ψυχοθεραπείας σε άτομα με PWS.....	38
5.4 Ο ρόλος της λογοθεραπείας και της εργοθεραπείας.....	39
5.5 Ο ρόλος της φυσιοθεραπείας	40

5.6 Ο ρόλος του διατροφολόγου	40
6. Εκπαιδευτικές παρεμβάσεις.....	43
6.1 Νοητικές και γνωστικές ικανότητες	43
6.2 Βασικές αρχές εκπαίδευσης των παιδιών με PWS.....	44
7.Η ποιότητα ζωής των οικογενειακών φροντιστών με άτομο PWS	45
7.1 Συμβουλευτική γονέων	46
8.Συμπεράσματα.....	47
Παράρτημα 1	50
ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	53

Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
PWS	Prader-Willi syndrome	Prader-Willi Σύνδρομο
GH	Growth hormone	Αναπτυξιακή ορμόνη
GHD	Growth hormone deficiency	Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης
mUPD	Maternal uniparental disomy 15	Μητρική μονογονεϊκή δισωμία 15
DEL	Paternal deletion of 15q11-13	Πατρική διαγραφή του 15q11-13
FTT	Failure to thrive	Αποτυχία ευδοκίμησης
FSH	Follicle-stimulating hormone	Ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη
LH	Luteinizing hormone	Ωχρινοτρόπος ορμόνη
CAI	Central adrenal insufficiency	Κεντρική επινεφριδική ανεπάρκεια
ACTH	Adrenocorticotropic hormone	Αδρενοκορτικοτροπική ορμόνη
EMO	Early-onset Morbid Obesity	Νοσηρή παχυσαρκία πρώιμη έναρξη
SibC	Normal non-obese Sibling Controls of PWS and EMO subjects	Μη παχύσαρκοι αδελφοί, άτομα ελέγχου με PWS και EMO

Πρόλογος

Το σύνδρομο Prader-Willi ορίζεται ως μια σύνθετη γενετική διαταραχή η οποία οφείλεται στην απώλεια της έκφρασης περισσότερων του ενός γονιδίων, που εδράζονται στο χρωμόσωμα 15. Αν και είναι μια σπάνια νευρογενετική διαταραχή, αποτελεί τη πιο κοινή γνωστή γενετική αιτία για την παχυσαρκία, σε βαθμό απειλητικό για τη ζωή των ατόμων με PWS ⁽¹⁾.

Τα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου καθιερώθηκαν μετά από εκτεταμένες μελέτες διεπιστημονικών ομάδων, με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση και την κατάλληλη παροχή φροντίδας. Στη διασφάλιση της εγκυρότητας της κλινικής διάγνωσης, συνέβαλε καθοριστικά η αλματώδης ανάπτυξη των μοριακών τεχνικών. Τα κλινικά διαγνωστικά κριτήρια σε συνδυασμό με τα γενετικά τεστ αποτελούν τη βάση για την αντιμετώπιση των διαταραχών που συναντάμε στο σύνδρομο PWS. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου, περιλαμβάνει ιατρικές και εκπαιδευτικές ειδικότητες, οι οποίες θα συμβάλουν στη φροντίδα των ατόμων στο μεγαλύτερο μέρος της ζωής τους με εξατομικευμένες θεραπείες. Λόγω της αυξημένης ευαλωτότητας των ασθενών με PWS απαιτείται τακτική εργαστηριακή επαναξιολόγηση για την συνέχιση ή την τροποποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ⁽²⁾.

Τα βασικά διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου είναι η βρεφική υποτονία, ο υπογναθισμός, η παχυσαρκία, οι συμπεριφορικές διαταραχές, η νοητική στέρηση και οι μαθησιακές δυσκολίες. Ωστόσο, σύμφωνα με τα εργαστηριακά ευρήματα, η μειωμένη παραγωγή της αυξητικής ορμόνης, καθώς και η απορύθμιση της παραγωγής των φυλετικών ορμονών οφείλεται στη δυσλειτουργία του υποθαλάμου, στην οποία επίσης οφείλεται και η μειωμένη αίσθηση κορεσμού που παρατηρείται στα άτομα με το σύνδρομο PWS. Η συννοσηρότητα που παρατηρείται, αφορά πολυσυστημικές διαταραχές όπως ορθοπεδικές οφθαλμολογικές, γαστρεντερολογικές με επιπτώσεις και σε οδοντιατρικές διαταραχές, πνευμονολογικές, ωτορινολαρυγγολογικές, καρδιαγγειακές και ψυχιατρικές ⁽²⁾.

Η διαχείριση των πολλαπλών διαταραχών απαιτεί την εγρήγορση των φροντιστών, λόγω της μεγάλης αντοχής στο πόνο που παρατηρείται στους ασθενείς. Η επιφόρτιση των οικογενειακών φροντιστών, από έρευνες που πραγματοποιήθηκαν, επιβεβαιώνουν ότι η ποιότητα ζωής της οικογένειας επηρεάζεται αρνητικά σε κοινωνικό, ψυχολογικό και οικονομικό επίπεδο. Ένα από τα σοβαρά προβλήματα που καλείται να αντιμετωπίσει η οικογένεια, είναι το ενδεχόμενο της υπερβολικής αύξησης σωματικού βάρους του πάσχοντα με, σε βαθμό παχυσαρκίας, από την πρώιμη νηπιακή ηλικία σε συνάρτηση με τις επιπλοκές

που επιφέρει η παχυσαρκία, η οποία απαιτεί επισιτιστική επιτήρηση σε όλη τη διάρκεια της ζωής των ασθενών με PWS ⁽³⁾.

Η παρούσα εργασία στοχεύει, βάσει βιβλιογραφικών αναφορών και ερευνητικών αποτελεσμάτων σχετικών μελετών, να περιγράψει το σύνδρομο PWS. Να καταγράψει τη κλινική εικόνα ανά ηλικιακή ομάδα, από την εμβρυακή ηλικία έως την ενήλικη ζωή, την συν-νοσηρότητα που συνοδεύει το σύνδρομο, τα αποτελέσματα των τρεχόντων θεραπευτικών σχημάτων, τις εκπαιδευτικές παρεμβάσεις που προτείνονται για την βέλτιστη ακαδημαϊκή πορεία των ατόμων με PWS. Τέλος, τις επιπτώσεις στην οικογένεια των ασθενών και τους τρόπους που μπορούν -κατά το μέγιστο δυνατό- να βοηθηθούν.

1.Εισαγωγή

Το σύνδρομο Prader-Willi είναι μια γενετική διαταραχή που φαινοτυπικά παρουσιάζει πολυσυστημικές εκδηλώσεις μεταξύ των οποίων, γνωστικές και συμπεριφορικές/ψυχιατρικές διαταραχές. Πρόκειται για διαταραχή που σχετίζεται με παραμόρφωση στη γενετική δόμηση που οφείλεται σε επιγενετικά φαινόμενα. Δεν έχει αποδειχθεί ούτε ο κληρονομικός ούτε ο φυλοσύνδετος χαρακτήρας του. Η συχνότητα εμφάνισης του είναι 1:15 000-1:25 000 στο γενικό πληθυσμό. Μερικά από τα κυριότερα χαρακτηριστικά του PWS είναι η νεογνική και βρεφική υποτονία, η κακή σίτιση, η καθυστερημένη κινητική και γλωσσική ανάπτυξη.

Η παχυσαρκία είναι από τα βασικότερα χαρακτηριστικά του συνδρόμου. Η βουλιμική παχυσαρκία εμφανίζεται μεταξύ του 2^{ου}-6^{ου} έτους, καθώς έχει ταυτοποιηθεί και ως νοσηρή παχυσαρκία. Ο υπογοναδισμός εκδηλώνεται και στα δύο φύλα με υποπλασία των γεννητικών οργάνων, καθυστερημένη εφηβική ανάπτυξη και σε κάποιες περιπτώσεις υπογονιμότητα ⁽⁴⁾. Οι ασθενείς με σύνδρομο PWS παρουσιάζουν νοητικό επίπεδο (IQ) μεταξύ 60-70 ενώ ένα μικρό ποσοστό εμφανίζει βαριά νοητική υστέρηση ⁽⁵⁾. Στα συμπεριφοριστικά χαρακτηριστικά παρατηρούνται εκρήξεις θυμού/ οργής, χειριστική συμπεριφορά και ιδεοψυχαναγκαστικά χαρακτηριστικά. Τα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου PWS καθιερώθηκαν για πρώτη φορά το 1993 από μια διεπιστημονική ομάδα, θέτοντας τόσο τις βάσεις για τη διάγνωση και κατ' επέκταση τις κατάλληλες ιατρικές παρεμβάσεις όσο και για τη μελλοντική κλινική και εργαστηριακή έρευνα που αφορά το σύνδρομο ⁽¹⁾. Η διαταραχή οφείλεται σε χρωμοσωμική βλάβη στο 15^ο ζεύγος χρωμοσωμάτων με τρεις κύριους μηχανισμούς, έλλειψη τμήματος του χρωμοσώματος 15(15q11.2-q13) που κληρονομείται από τον πατέρα, ή παρουσία δύο αντιγράφων του χρωμοσώματος 15 (δισωμία) από τη μητέρα ή διαγραφή προερχόμενη από χρωμοσωμική μετατόπιση ⁽²⁾.

2. Σύνδρομο Prader-Willi

2.1 Ιστορική αναδρομή

Η πρώτη αναφορά έγινε από τον Charles Dickens, στο μυθιστόρημα του Pickwick Papers, το 1830, όπου περιγράφει ένα αγόρι συνεχώς νυσταγμένο. Το 1861 ο Hopkins ID περιέγραψε έναν άνδρα ασθενή με τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου χωρίς όμως να πληροί τα τρέχοντα διαγνωστικά κριτήρια. Μεγαλύτερης αξιοπιστίας είναι τα ευρήματα και η θεωρία του Dr Langdon Down όπου το 1864 αναφέρθηκε στο σύνδρομο Down για την περίπτωση ενός κοριτσιού 26 ετών, με χαμηλό ανάστημα, υπέρβαρο, με κοντά άκρα και παιδικά σεξουαλικά χαρακτηριστικά. Τα ευρήματα από την νεκροψία του ήταν η υποπλασία της μήτρας και των ωοθηκών και παρομοίασε την εικόνα με τους θηλυκούς στειρωμένους χοίρους. Η παραπάνω διαταραχή ονομάστηκε ως «πολυσαρκία»⁽⁶⁾.

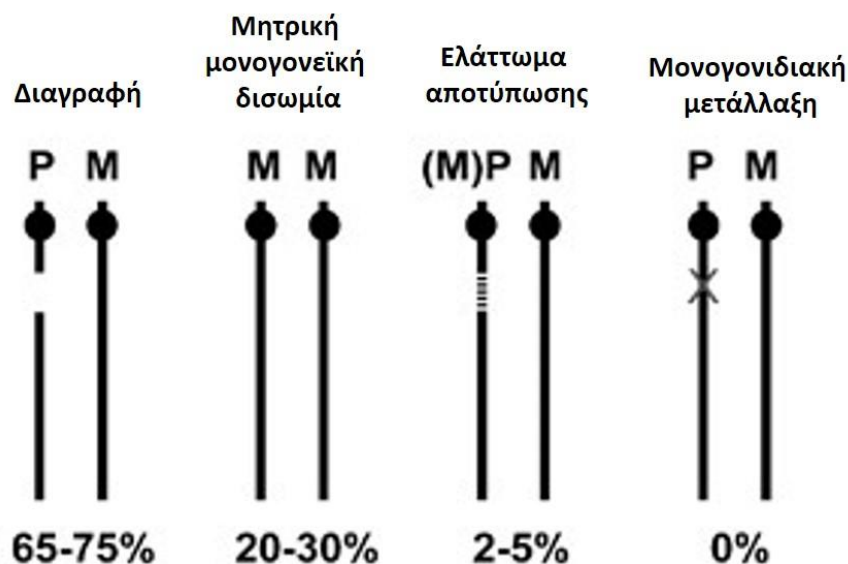
Επίσημα το σύνδρομο PWS περιγράφηκε το 1956 από τον παιδο-ενδοκρινολόγο Andrea Prader, τον ιατρό Alexis Labhart, και τον παιδίατρο Heinrich Willi με ειδικευση στη νεογνολογία. Δημοσίευσαν ένα άρθρο όπου περιέγραφαν εννέα ασθενείς, πέντε άνδρες και τέσσερις γυναίκες, ηλικίας από 3-23 ετών, οι οποίοι είχαν ως κοινό χαρακτηριστικό την ακραία νεογνική υποτονία. Παρατηρήθηκαν τα εξής χαρακτηριστικά: αδυναμία στην κίνηση, δυσκολία στο κλάμα και το πιπίλισμα, αδυναμία ή πλήρης απουσία κάποιων αντανακλαστικών. Παρατήρησαν επίσης πως προϊόντος του χρόνου η υποτονία των συμμετεχόντων βελτιώθηκε, ενώ παράλληλα παρατηρήθηκαν μαθησιακές δυσκολίες, βουλιμία και παχυσαρκία. Θεώρησαν ότι τα παραπάνω, ίσως να οφείλονται σε βλάβη του υποθαλάμου, χωρίς όμως να μπορέσουν να το τεκμηριώσουν και να το αιτιολογήσουν επιστημονικά. Περιέγραψαν σε μεγάλο βαθμό τα χαρακτηριστικά του PWS και οι έρευνες τους αποτέλεσαν τη βάση για την εξέλιξη των τρεχόντων διαγνωστικών κριτηρίων της διαταραχής. Οι Hawkey και Smithies το 1976 περιέγραψαν έναν ασθενή με PWS, ο οποίος σύμφωνα με την καρυοτυπική ανάλυση εμφάνιζε ανωμαλία στο 15^ο ζεύγος χρωμοσωμάτων. Στην συνέχεια, το 1981 επιβεβαιώθηκε από τον Ledbetter ότι η βλάβη στο ζεύγος αυτών των χρωμοσωμάτων είναι η αιτία του συνδρόμου, εφαρμόζοντας υψηλής ευκρίνειας χρωμοσωμική ανάλυση⁽⁷⁾.

Το σύνδρομο απασχόλησε και την τέχνη. Το 1680 ο ζωγράφος Juan Carreño de Miranda αποτύπωσε σε δύο έργα του με την ονομασία «La Monstrua» ένα εξάχρονο κορίτσι με τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου. Τα έργα εκτίθενται στο μουσείο Πράδο της Ισπανίας⁽⁸⁾.

2.2 Ορισμός του συνδρόμου Prader-Willi

Το σύνδρομο PWS προκαλείται από γενετικές και επιγενετικές διαταραχές στο χρωμόσωμα 15 στη περιοχή (περιοχή PW/AS). Στην περιοχή αυτή υπάρχουν γονίδια που εμπλέκονται στη λειτουργία και ανάπτυξη του εγκεφάλου, ωστόσο η έκφραση τους εξαρτάται από τη γονεϊκή τους προέλευση. Τα τέσσερα κύρια επιγενετικά φαινόμενα από τα οποία προέρχεται η εκδήλωση του συνδρόμου είναι:

- 1) Η πατρική μικροδιαγραφή στο πατρικό χρωμόσωμα 15 στη περιοχή 15q11-q13 και συμβαίνει στο 75-80% των περιπτώσεων (DEL).
- 2) Η μητρική μονογονεϊκή δισωμία όπου και τα δύο χρωμοσώματα κληρονομούνται από τη μητέρα και το συναντάμε στο 20-25% των περιπτώσεων (mUPD).
- 3) Η ελαττωματική αποτύπωση (ID) αφορά το 1-3% των περιπτώσεων
- 4) Δομικές ανωμαλίες των χρωμοσωμάτων⁽⁹⁾.



Εικόνα 1. Κατηγορίες των χρωμοσωμικών διαταραχών του PWS και οι συχνότητες τους. Διαγραφή 15q11.2-q13, μητρική μονογονεϊκή δισωμία (UPD), ελάττωμα αποτύπωσης (ID) και μονογονιδιακή μετάλλαξη. Ο γονέας προέλευσης κάθε χρωμοσώματος υποδεικνύεται με M (μητρικό) ή P (πατρικό). Σημειώνεται ότι υπάρχει διγονική συμβολή των δύο χρωμοσωμάτων 15 στην περίπτωση ID, αλλά η πατρική συνεισφορά (P) στο 15q11.2-q13 έχει μητρικά (M) επιγενετικά σημάδια (π.χ. μεθυλίωση DNA) και συμπεριφέρεται ανάλογα. (Πηγή: Eur J Hum Genet. 2009)

Επιπρόσθετα, το σύνδρομο PWS και το σύνδρομο Angelman έχουν παρόμοιο μηχανισμό παθογένεσης. Και τα δύο σύνδρομα προκύπτουν από την απώλεια έκφρασης αποτυπωμένων γονιδίων στην ίδια περιοχή. Τα κλινικά τους συμπτώματα διαφοροποιούνται ανάλογα με την γονεϊκή προσέλευση του αλλοιωμένου αλληλόμορφου. Το σύνδρομο Angelman

εμφανίζεται όταν έχουμε απώλεια της γονιδιακής έκφρασης της περιοχής 15q11-q13 στο μητρικό αλληλόμορφο ενώ αντίστοιχα εκδηλώνεται το σύνδρομο PWS όταν έχουμε απώλεια των γονιδίων της συγκεκριμένης περιοχής στο πατρικό αλληλόμορφο ⁽¹⁰⁾. Η βρεφική υποτονία, οι ελαττωμένες θηλαστικές κινήσεις και κατά συνέπεια η κακή σίτιση, η ανεπαρκής αύξηση βάρους και τα μειωμένα νεογνικά αντανακλαστικά είναι η πρώτες ενδείξεις του συνδρόμου στη νεογνική ηλικία ⁽¹¹⁾. Το πιο εμφανές χαρακτηριστικό του συνδρόμου είναι η ισχυρή βουλιμία για φαγητό με κατάληξη την παχυσαρκία. Εμφανίζεται συνήθως στη πρώιμη παιδική ηλικία, κατά το 2^ο-6^ο έτος. Το παράδοξο που συναντάμε στα παιδιά με σύνδρομο PWS, είναι λιποβαρή βρέφη που εξελίσσονται σε υπέρβαρα παιδιά. Οι επιπλοκές της παχυσαρκίας μπορούν να προκαλέσουν γαστρεντερολογικές, αναπνευστικές, καρδιολογικές διαταραχές, διαβήτη τύπου 2, ακόμη και θάνατος ⁽¹²⁾. Τα ιδιαίτερα μορφολογικά χαρακτηριστικά που έχουν παρατηρηθεί στα πάσχοντα παιδιά με σύνδρομο περιλαμβάνουν: αμυγδαλωτά μάτια, στραβισμό, λεπτό άνω χείλος, στενό μέτωπο κ.ά. Επιπλέον παρατηρείται υποχρωματισμός μαλλιών και ματιών σε σχέση με τα μέλη της οικογένειας. Οι διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος περιλαμβάνουν σκολίωση και κύφωση όπου σχετίζονται με την μυϊκή υποτονία. Η οστεοπόρωση και το χαμηλό ανάστημα είναι από τα συχνά προβλήματα των ασθενών με PWS και κατά κύριο λόγο ευθύνεται η ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης (GHD). Ο υπογοναδισμός διαπιστώνεται στην πλειονότητα των ασθενών και στα δύο φύλα. Γενικότερα, υπάρχει καθυστέρηση και ατελής ανάπτυξη των χαρακτηριστικών του φύλου ⁽¹³⁾. Τα προβλήματα συμπεριφοράς τα οποία περιγράφονται ως «συμπεριφορικός φαινότυπος» περιλαμβάνουν τη δυσλειτουργική κοινωνική συμπεριφορά με εκρήξεις θυμού, επιθετικότητα, αυτιστικές συμπεριφορές με εμμονές και αυτοτραυματισμούς που τα καθιστά συναισθηματικά ευάλωτα και κοινωνικά αδύναμα ⁽¹⁴⁾.

2.3 Διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου Prader-Willi

Για τη διάγνωση του συνδρόμου Prader-Willi είναι απαραίτητη η διεξοδική κλινική εξέταση και καταγραφή των συμπτωμάτων βάσει των διαγνωστικών κριτηρίων. Τα διαγνωστικά κριτήρια, κατηγοριοποιούνται σε μείζονα και ελάσσονα.

Μείζονα κριτήρια

1. Νεογνική υποτονία με αδύναμες θηλαστικές κινήσεις με προοδευτική βελτίωση με την ηλικία.
2. Διαταραχές σίτισης στη βρεφική και νηπιακή ηλικία με ανάγκη υποβοήθησης με διατροφικές τεχνικές για τη πρόσληψη βάρους για την επιβίωση του βρέφους.

3. Υπερβολική πρόσληψη βάρους μεταξύ του 2^{ου} και 6^{ου} έτους ζωής, με χαρακτηριστική συγκέντρωση λιπώδους μάζας στο κορμό και τους μηρούς, με ελεύθερα άκρα.
4. Χαρακτηριστικά προσώπου με δολιχοκεφαλία στη βρεφική ηλικία, αμυγδαλωτά μάτια, μικρό στόμα με λεπτό άνω χείλος και με φορά προς τα κάτω, στενό μέτωπο (απαιτούνται τουλάχιστον τρία χαρακτηριστικά).
5. Υπογοναδισμός. Υποπλασία των εξωτερικών γεννητικών οργάνων, κρυσορχία για τα αγόρια, σοβαρή υποπλασία ή απουσία των μικρών χειλέων ή και της κλειτορίδας στα κορίτσια. Καθυστέρηση στην έναρξη της εφηβείας με αραιή τριχοφυΐα και μικρή αλλαγή φωνής στα αγόρια και αμηνόρροια ή ολιγομηνόρροια στα κορίτσια.
6. Ολική νευροαναπτυξιακή διαταραχή στη παιδική ηλικία με μέτρια νοητική υστέρηση και μαθησιακές δυσκολίες στα μεγαλύτερα παιδιά.
7. Υπερφαγία και συνεχόμενη αναζήτηση τροφής με ψυχωσικά στοιχεία.

Ελάχιστονα κριτήρια

1. Μειωμένες εμβρυϊκές κινήσεις, αδύναμο κλάμα ή απουσία κλάματος με βελτίωση με τη πάροδο του χρόνου.
2. Προβλήματα συμπεριφοράς με εκρήξεις θυμού, ιδεοψυχαναγκαστική συμπεριφορά, χειριστική (μεγάλη συχνότητα για το φαγητό) και εμμονές στις δραστηριότητες ρουτίνας.
3. Υπνική άπνοια.
4. Κοντό ανάστημα, δυσανάλογο με την ηλικία (εφηβική ηλικία χωρίς χορήγηση αυξητικής ορμόνης).
5. Ανοιχτόχρωμο δέρμα και μαλλιά σε σύγκριση με τα μέλη της οικογένειας.
6. Μικρά χέρια ή και πόδια σε σχέση με την ηλικία.
7. Στενά χέρια με ευθεία ωλένια οστά.
8. Διαταραχές οφθαλμών (εσωτροπία, μυωπία).
9. Παχύρρευστο σάλιο.
10. Κακή άρθρωση του λόγου.
11. Τσιμπήματα στο δέρμα ⁽²⁾.

Επιπλέον στοιχεία που ωστόσο δεν αξιολογούνται αλλά θεωρούνται χαρακτηριστικά των ατόμων με PWS είναι η μεγάλη αντοχή στο πόνο, η ασταθής θερμοκρασία στη βρεφική ηλικία, σκολίωση και κύφωση, η πρόωρη αδενарχή (εμφάνιση πρώιμης τρίχωσης στο εφηβαίο και τις μασχάλες πριν τα 8 χρόνια), οστεοπόρωση και η ασυνήθιστη επιδεξιότητα στη σύνθεση πάζλ ⁽²⁾. Η διευκρίνιση που παρέχεται από την επιστημονική ομάδα που έθεσε τα κριτήρια είναι ότι τα κύρια διαγνωστικά κριτήρια ισχύουν για όλες τις ηλικιακές

ομάδες ενώ τα δευτερεύοντα τα συναντάμε σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες. Ο εργαστηριακός έλεγχος που μπορεί να βεβαιώσει την ύπαρξη του συνδρόμου PWS είναι η τεχνική του φθορίζοντος *in situ* υβριδισμού (FISH) και η ανάλυση μεθυλίωσης του DNA η οποία είναι η μόνη τεχνική που θα διαγνώσει και τις τρεις μοριακές κατηγορίες ⁽¹⁵⁾.

2.4 Εργαστηριακή διάγνωση του συνδρόμου ή μοριακή διάγνωση

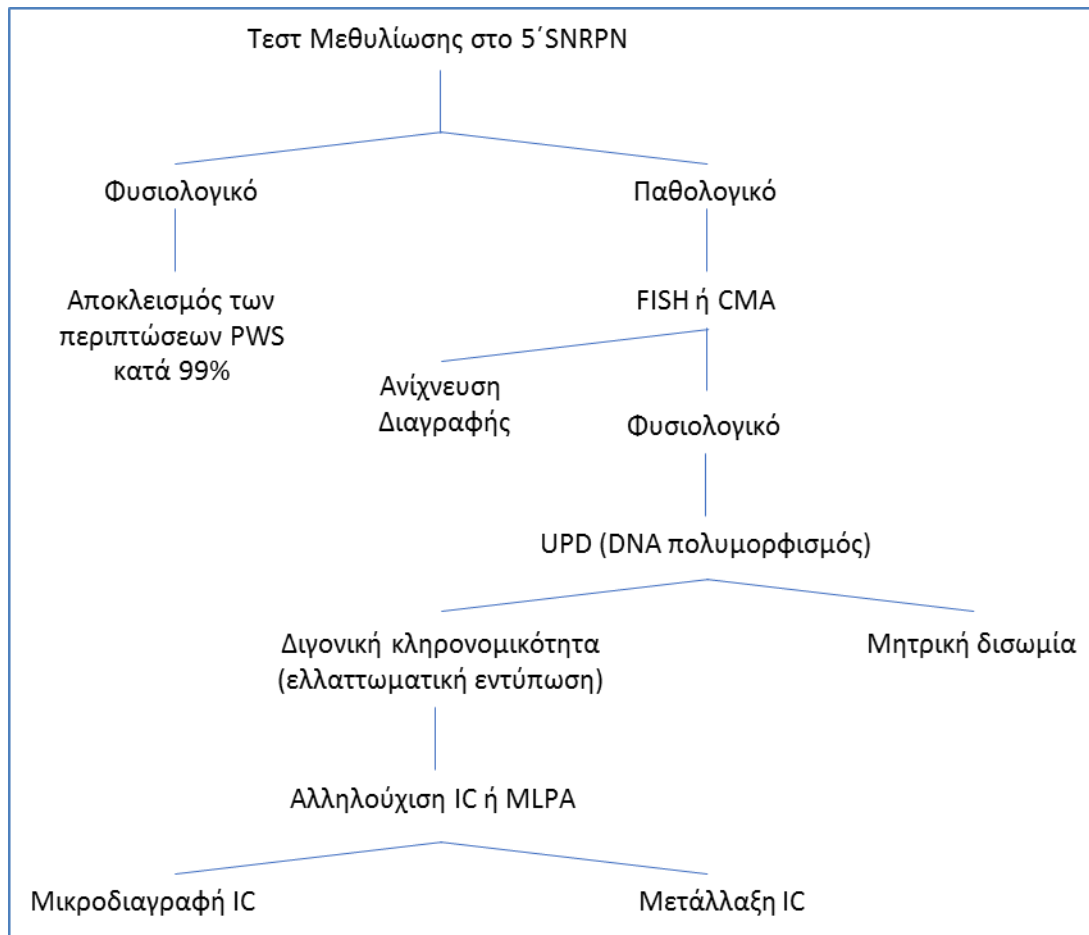
Ακόμη και μετά την καθιέρωση των διαγνωστικών κριτηρίων βάσει των κλινικών ευρημάτων του PWS, η ανάλυση της μεθυλίωσης του DNA, παραμένει η μόνη αξιόπιστη διαγνωστική μέθοδος. Η ανάλυση μεθυλίωσης του DNA, θέτει τη διάγνωση του PWS, καθώς και τη διαφοροδιάγνωση από το Angelman Syndrome (AS) στις περιπτώσεις διαγραφής. Η εργαστηριακή μοριακή μέθοδος εκλογής, η οποία ανιχνεύει το 99% των περιπτώσεων PWS, στοχεύει στο 5' CpG νησίδιο του γονιδίου SNURF-SNRPN. Ο συγκεκριμένος γονιδιακός τόπος αποτελούμενος από 465 kb είναι εξαιρετικά πολύπλοκος και οι πιθανές βλάβες του έχουν καθοριστικό ρόλο στην πιθανότητα εμφάνισης του συνδρόμου, ενώ τα νησίδια CpG είναι περιοχές που εμφανίζουν υψηλή μεθυλίωση (70-80%), λόγω της αυξημένης παρουσίας νουκλεοτιδίων κυτοσίνης-γουανίνης όπου τα δι-νουκλεοτίδια κυτοσίνης μεθυλιώνονται από τις μεθυλτρανσφεράσες, επηρεάζοντας έτσι την έκφραση των γονιδίων.

Προκειμένου ωστόσο, να διακριθεί ο γενετικός υπότυπος της βλάβης (διαγραφή του πατρικού 15q11-q13, μητρική δισωμία ή ελαττωματική εντύπωση), απαιτείται κυτταρογενετική ανάλυση. Ο φθορίζων *in situ* υβριδισμός (FISH) είναι η τεχνική που παραδοσιακά αποτέλεσε τη μέθοδο ανίχνευσης της διαγραφής του 15q11-q13. Ωστόσο, με την ανάπτυξη των τεχνικών χρωμοσωμικών μικροσυστοιχιών υψηλής ανάλυσης (CMA) είναι πλέον εφικτός ο προσδιορισμός όχι μόνο του μεγέθους της διαγραφής, αλλά και επιπρόσθετων χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε άλλους τόπους του γονιδιώματος, οι οποίες σταδιακά, φαίνεται πως παρουσιάζουν συσχετίσεις μεταξύ του γονοτύπου με τον φαινότυπο. Ωστόσο οι σπάνιες χρωμοσωμικές αναδιατάξεις όπως μεταθέσεις και αναστροφές, ανιχνεύονται με το συνδυασμό των τεχνικών της καρυοτυπικής ανάλυσης και της FISH.

Όταν το τεστ μεθυλίωσης είναι θετικό, αλλά δεν παρατηρείται διαγραφή, απαιτείται διευκρινιστική εργαστηριακή μέθοδος προκειμένου να διαχωρίσει τις περιπτώσεις μητρικής δισωμίας ή ελαττωματικής εντύπωσης. Αυτό επιτυγχάνεται με τη χρήση ανάλυσης πολυμορφισμών των επίτοπων του χρωμοσώματος 15, όπου με αυτό τον τρόπο μπορεί να διαγνωστεί η πλειοψηφία των περιπτώσεων μονογονεϊκής δισωμίας. Εάν η εξέταση πολυμορφισμού του εξεταζόμενου και των γονέων του, αποκαλύψει διγονική κληρονομικότητα των κρίσιμων επίτοπων του χρωμοσώματος 15 (και όχι της μητρικής UPD), τότε πρόκειται για ελαττωματική εντύπωση. Στη συνέχεια, είναι σημαντικό να καθοριστεί εάν

η ελαττωματική εντύπωση οφείλεται σε επίμεταλλαξη (χαμηλός κίνδυνος υποτροπής) ή σε μικροδιαγραφή στο σημείο εντύπωσης (IC15), καθώς στην τελευταία περίπτωση ο κίνδυνος υποτροπής μπορεί να φτάσει το 50% εάν ο πατέρας έχει επίσης διαγραφή IC15. Περίπου το 15% των ατόμων με PWS λόγω ελαττωματικής εντύπωσης έχουν διαγραφή IC και περίπου το 50% αυτών οφείλονται σε οικογενείς μεταλλάξεις. Ο έλεγχος για διαγραφή μπορεί να γίνει με αλληλούχιση της μικρότερης περιοχής του κέντρου εντύπωσης, η οποία είναι μια περιοχή περίπου 4,3 kb, ή με τη σχετικά πρόσφατα αναπτυγμένη μέθοδο MS-MLPA (methylation-specific multiplex-ligation probe amplification) η οποία έχει υψηλότατο ποσοστό ανίχνευσης (>99%). Συγκριτικά με την παραδοσιακή μεθοδολογία του τεστ μεθυλίωσης, η μέθοδος MS-MLPA πλεονεκτεί, διότι διερευνά 5 διαφορετικές μεθυλιωμένες περιοχές (και όχι μόνο μία όπως το αρχικό τεστ μεθυλίωσης DNA), δίνοντας λεπτομερείς ποιοτικές και ποσοτικές πληροφορίες της περιοχής 15q11.2.

Επιπλέον, η τεχνική MS-MLPA είναι πολύ πιο αποδοτική από πλευράς κόστους από την ανάλυση CMA, αν και η CMA παρέχει πιο ακριβείς πληροφορίες σχετικά με την έκταση της διαγραφής. Ως εκ τούτου, η ανάλυση MS-MLPA μπορεί να επιλεγεί ως η πρώτη εργαστηριακή διαγνωστική δοκιμασία, επί υποψίας AS ή PWS, ιδιαίτερα όταν αναμένονται σημαντικές συσχετίσεις γονότυπου-φαινοτύπου. Ωστόσο, όπως και στην περίπτωση της CMA, η μέθοδος MS-MLPA δεν θα ανιχνεύσει χρωμοσωμικές αναδιατάξεις (αναστροφές και μετατοπίσεις) που αφορούν το εγγύς 15, οι οποίες είναι ανιχνεύσιμες μόνο με το συνδυασμό ανάλυσης καρυότυπου και FISH⁽¹⁶⁾.



Το σύνδρομο PWS που προκύπτει από την τυπική διαγραφή 15q11-q13 έχει ταξινομηθεί σε δύο τύπους, τον τύπο I και τον τύπο II. Η ταξινόμηση έχει γίνει ανάλογα με τη θέση του σημείου διακοπής του χρωμοσώματος και το μέγεθός του. Η διαγραφή τύπου I διακόπτεται στο σημείο BP1 και BP3 και έχει μέγεθος 5Mb και η διαγραφή τύπου II διακόπτεται στο σημείο BP2 και BP3 και έχει μέγεθος 500 kb. Τα γονίδια ή οι μεταγραφές που αποτυπώνονται στη συγκεκριμένη περιοχή συμπεριλαμβάνουν τα SNURF-SNRPN, Necdin, μικρών πυρηνικών RNA (snoRNAs), MKRN3 και MAGEL2. Οι διαγραφές τύπου I και τύπου II πιθανόν να είναι υπεύθυνα για τα κλινικά και δυσμορφικά χαρακτηριστικά που παρατηρούνται στο PWS, επί παραδείγματι το Necdin για συγκεκριμένες δομές του νευρικού συστήματος όπως ο υποθάλαμος και οι αναπνευστικές διαταραχές, το MAGEL2 πιθανόν για τα δυσμορφικά χαρακτηριστικά ⁽¹⁷⁾.

3. Κλινική χαρακτηριστικά ανά ηλικιακή ομάδα

3.1 Κλινική εικόνα και μέθοδοι διάγνωσης κατά την προγεννητική περίοδο έως και τη βρεφική ηλικία

Ο προγεννητικός εργαστηριακός έλεγχος είναι πλέον εφικτός και συστήνεται στις οικογένειες που έχουν παιδιά με PWS προκειμένου να αποφευχθεί ο κίνδυνος και νέας γέννησης ατόμου με το σύνδρομο σε επόμενη κύηση. Τα ευρήματα του συνδρόμου κατά την προγεννητική περίοδο είναι η μειωμένη εμβρυϊκή κινητικότητα, η μη φυσιολογική θέση του εμβρύου, ενώ επίσης υπάρχει ένας μικρός συσχετισμός με την εμφάνιση πολύυδράμιου (αυξημένη ποσότητα αμνιακού υγρού). Κατά τον τοκετό συνήθως απαιτείται αυξημένη υποβοήθηση ή καισαρική τομή⁽¹⁸⁾. Οι εργαστηριακές εξετάσεις που μπορούν να γίνουν κατά την διάρκεια της κύησης είναι η δειγματοληψία χοριακής λάχνης καθώς και χρωμοσωμική ανάλυση αμνιοκυττάρων από δειγματοληψία αμνιοπαρακέντησης⁽¹⁹⁾.

Προκειμένου να εξεταστούν τυχόν διαφορές στη κύηση μεταξύ των δύο γενετικών υποτύπων πραγματοποιήθηκε μελέτη με 167 βρέφη κατά την διάρκεια κύησης και ανάπτυξης, 93 αγόρια και 74 κορίτσια. Τα 105 βρέφη είχαν διαγραφή 15q11-q13 και τα 62 βρέφη μητρική δισωμία 15. Στα αποτελέσματα των ερευνών δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στα δεδομένα ανάπτυξης σε βάρος γέννησης, μήκος σώματος, και περίμετρο κεφαλής. Τα συμπεράσματα που προέκυψαν από την μελέτη, ήταν ότι δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην ηλικία κύησης (σε εβδομάδες), στο βάρος γέννησης και στη περίμετρο κεφαλής μεταξύ των δύο γενετικών υποομάδων. Οι τοκετοί οι οποίοι ήταν μεταγενέστεροι, των 42 εβδομάδων, ήταν πιο συχνοί στην ομάδα της μητρικής δισωμίας σε σύγκριση με την ομάδα διαγραφής (chi-square test = 6,22, $p < 0,02$). Η μητρική δισωμία 15 στο PWS μπορεί να συμβάλει σε διαταραχές της ηλικίας κύησης και του τοκετού επηρεάζοντας τη δομή ή τη λειτουργία του πλακούντα δευτερογενώς στον μη φυσιολογικό χρωμοσωμικό αριθμό στα κύτταρα του πλακούντα ή σε μηχανισμούς που οδηγούν στην κατάσταση της μητρικής δισωμίας σε βρέφη με PWS.⁽²⁰⁾

Σε μελέτη που έγινε από το 1997 έως το 2007 σε 14 βρέφη νεογνικής και βρεφικής περιόδου, από 4 ημερών, παραπέμφθηκαν για μοριακό γενετικό έλεγχο λόγω της βρεφικής υποτονίας και των αδύναμων θηλαστικών κινήσεων που εμφάνιζαν. Τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων επιβεβαίωσαν τη νόσο. Τα δύο βρέφη βρέθηκε ότι είχαν μονογονεϊκή δισωμία, το ένα είχε ελάττωμα αποτύπωσης και τα υπόλοιπα 11 είχαν μη φυσιολογική μεθυλίωση και απουσία πατρικού αλληλόμορφου. Ο μέσος όρος ηλικίας των μητέρων ήταν τα 37,5 έτη. Τα πέντε βρέφη γεννήθηκαν με αυθόρμητο κοιλιακό τοκετό. Τα υπόλοιπα γεννήθηκαν με καισαρική τομή εκ των οποίων τα τέσσερα λόγω εμβρυϊκής δυ-

σφορίας, και ένα λόγω πολύυδράμιου. Οι υπόλοιπες γεννήσεις έγιναν κατά αυτόν τον τρόπο λόγω προγενέστερων καισαρικών τομών. Τα δέκα τρία γεννήθηκαν τελειόμηνα και ένα γεννήθηκε 33 εβδομάδων. Οι μέσες βαθμολογίες Apgar ήταν 8 στο πρώτο λεπτό (εύρος 4-9) και στο πέμπτο λεπτό ήταν 9 (εύρος 8-10). Σημειώνεται πως η κλίμακα Apgar είναι η κλίμακα αξιολόγησης της σωματικής κατάστασης ενός βρέφους κατά τη γέννησή του. Εκτιμάται η καρδιακή συχνότητα, η αναπνοή, ο μυϊκός τόνος, η αντίδραση στα ερεθίσματα και το χρώμα του βρέφους. Η πρώτη εκτίμηση γίνεται το πρώτο λεπτό μετά από τη γέννηση και η επανεκτίμηση γίνεται μετά από 5 λεπτά. Ο κάθε παράγοντας βαθμολογείται με 0, 1 ή 2 και το μέγιστο συνολικό σκορ είναι το 10. Όλα τα βρέφη, της προαναφερόμενης μελέτης, παρουσίαζαν αζονική υποτονία και κακή σίτιση ενώ απαιτήθηκε υποβοηθούμενη σίτιση μέσω ρινογαστρικού σωλήνα. Κάποια είχαν μειωμένο επίπεδο εγρήγορσης σε εξωτερικά ερεθίσματα ή και έλλειψη κίνησης, αδύναμο κλάμα ή απουσία κλάματος και υπνική άπνοια. Επιπρόσθετα παρατηρήθηκαν χαρακτηριστικά προσώπου όπως αμυγδαλωτά μάτια, μικρογναθία, στενή διμετωπιαία διάμετρος, κρυσορχία ή υποπλασία γεννητικών οργάνων. Ένα βρέφος χρειάστηκε αναπνευστική υποστήριξη λόγω προωρότητας (γέννηση στις 33 εβδομάδες) ⁽²¹⁾.

Επίσης έχει παρατηρηθεί ιστορικό θερμορυθμιστικής αστάθειας σε βρέφη με PWS το οποίο χαρακτηρίστηκε από κλινικούς ιατρούς, ως «πυρετός άγνωστης αιτιολογίας» ⁽²²⁾. Η μονόπλευρη ή αμφιτερόπλευρη κρυσορχία συνήθως εμφανίζεται σε πάνω από το 80% των αγοριών με PWS από την γέννηση. Οι χειρουργικές επεμβατικές πράξεις, όπως η ορχιδοπηξία συνιστάται να γίνεται μέχρι το δεύτερο έτος. Ωστόσο το 2006 σε κλινική και εργαστηριακή παρατήρηση σε 4 νεογέννητα αγόρια με PWS παρατηρήθηκε κρυσορχία σε 3 εξ αυτών, αν και τα επίπεδα τεστοστερόνης στο πλάσμα, η LH και η FSH καθώς και το μήκος του πέους ήταν σε φυσιολογικά επίπεδα από την 5^η έως και τη 10^η εβδομάδα ζωής. Η προτεινόμενη αιτιολογία από την πάρα πάνω παρατήρηση για τη παρουσία κρυσορχίας ήταν η μειωμένη ενδοκοιλιακή πίεση που σχετίζεται με την εμβρυϊκή υποτονία και όχι με τη μειωμένη έκκριση εμβρυϊκής γοναδοτροπίνης και τεστοστερόνης. Ως εκ τούτου ο υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός της εφηβείας πιθανών να οφείλεται σε μια εκφυλιστική διαδικασία των νευρώνων που εκκρίνουν ορμόνη απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης ⁽²³⁾.

Όπως έχει προαναφερθεί η βρεφική υποτονία, ο βρεφικός λήθαργος και η κακή σίτιση είναι κάποια από τα μείζονα κλινικά διαγνωστικά κριτήρια. Αν και τα δύο με την πάροδο του χρόνου βελτιώνονται, είναι σημαντικό να αντιμετωπισθούν έγκαιρα και ειδικότερα η σίτιση για την επιβίωση του βρέφους. Όσον αφορά την κακή σίτιση από τη βρεφική έως και την πρώιμη παιδική ηλικία, σε μελέτη που έγινε έχουν οριστεί, για τη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα, δύο φάσεις με δύο υποφάσεις. Η πρώτη φάση, από 0-17 μη-

νών είναι η κακή σίτιση του βρέφους και η υποβοήθηση του με ρινογαστρικό σωλήνα μέθοδος με ισχνά αποτελέσματα (FTT). Στην υπόφαση 1β παρατηρήθηκε πως τα βρέφη, που ανταποκρίνονται σε αυτή την τεχνική σίτισης βρίσκονται εντός της φυσιολογικής καμπύλης ανάπτυξης. Στη δεύτερη φάση, από 18-36 μηνών, καθώς και στην υπόφαση 2α δεν υπάρχουν σημαντικές αλλαγές στο σωματικό βάρος που να δημιουργούν υποψία παχυσαρκίας. Στην υπόφαση 2β το βρέφος αρχίζει να δείχνει αυξημένο ενδιαφέρον για το φαγητό και να γίνεται υπέρβαρο. Σε αυτή τη φάση θεωρείται ότι ξεκινάει η επισιτιστική επιτήρηση από το οικογενειακό περιβάλλον ⁽²⁴⁾.

Τα αναπτυξιακά χαρακτηριστικά όπως κάθισμα, βάδιση, ομιλία, ορθή στάση καθυστερούν σε σχέση με τα φυσιολογικά βρέφη. Το ανεξάρτητο κάθισμα κατακτάται στους 11-12 μήνες αντί του 6ου μήνα, ενώ η βάδιση περίπου στους 24 μήνες αντί των 12 όπως στα φυσιολογικά βρέφη. Η γλωσσικές και επικοινωνιακές ικανότητες θα εμφανιστούν και αυτές περίπου στα 2 έτη ⁽²⁵⁾.

3.2 Κλινικά χαρακτηριστικά στη νηπιακή και παιδική ηλικία

Η ψυχοκινητική ανάπτυξη στην νηπιακή και παιδική ηλικία υστερεί και γίνεται περισσότερο εμφανής καθώς τα αναπτυξιακά χαρακτηριστικά στοιχεία όπως η βάδιση και η ομιλία καθυστερούν με σημαντικές διαφορές από τα τυπικά παιδιά. Το περπάτημα μπορεί να κατακτηθεί από 2-4 ετών, ενώ η ομιλία πολύ αργότερα. Η υπερβολική κατανάλωση τροφής και η έλλειψη κορεσμού αποτελούν ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου PWS σε αυτή την ηλικιακή ομάδα ⁽²⁶⁾. Ο κίνδυνος της παχυσαρκίας στη παιδική ηλικία οφείλεται στους εξής παράγοντες:

- στην υπερφαγία εάν δεν ελέγχεται από το οικογενειακό περιβάλλον ή τους φροντιστές,
- στην υποτονία που συνεχίζεται στην παιδική ηλικία συχνά εμφανίζεται με ανεπαρκή συντονισμό της κίνησης. Με αυτού του είδους τη δυσκολία που αντιμετωπίζουν τα παιδιά με PWS προτιμούν τις καθιστικές δραστηριότητες από τις κινητικές. Εάν δεν υπάρχει η παρότρυνση από τους γονείς/φροντιστές για καθημερινή άσκηση, η υπερβολική αύξηση του βάρους είναι αναπόφευκτη,
- η μη φυσιολογική σύνθεση του σώματος καθιστά τα παιδιά με PWS με περισσότερο λίπος και λιγότερη άλιπη μάζα σε σύγκριση με τα παιδιά άνευ του συνδρόμου. Η έλλειψη άλιπης μυϊκής μάζας συνεπάγεται την μειωμένη παραγωγή ενέργειας ηρεμίας και αυτή με την σειρά της, την ελαττωμένη καταναλισκόμενη ενέργεια.

- στη μειωμένη ικανότητα να προκαλέσουν εμετό όταν αισθάνονται γαστρική δυσφορία μετά από υπερβολική κατανάλωση τροφής.

Επιπρόσθετα σε μελέτη που έγινε το 2003 σε 16 βρέφη και νήπια με PWS παρατηρήθηκε ότι η κατανάλωση ενέργειας ήταν 30% λιγότερη από τα φυσιολογικά παιδιά. Σε δεύτερη μελέτη με μεγαλύτερης ηλικίας παιδιά και εφήβους η κατανάλωση ενέργειας ήταν μέχρι και 50% λιγότερη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Αποδίδοντας το μεταβολικό ρυθμό στις διαφορές σύνθεσης σώματος. Παρατηρείται μεγαλύτερη εναπόθεση λίπους στη κοιλιά, τους μηρούς και τους γλουτούς⁽²⁷⁾.

Πιστεύεται ότι η διατροφική συνήθεια της υπερφαγίας, όπου λειτουργεί επιβαρυντικά στον οργανισμό, είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική και σχετίζεται με την μη φυσιολογική λειτουργία του υποθαλάμου ή με περιφερειακά σήματα κορεσμού. Όπως η γαστρική ορμόνη γκρελίνη ή αλλιώς ορεξιγονική ορμόνη όπου διεγείρει την πρόληψη της τροφής⁽²⁸⁾. Επίσης, να σημειωθεί ότι η γκρελίνη έχει πλειοτροπική δράση. Εκτός από την πρόληψη της τροφής παίζει σημαντικό ρόλο στην απελευθέρωση της αυξητικής ορμόνης, στη νευρογένεση, τη συμπεριφορά, τη μνήμη, τη μάθηση, τον ύπνο και στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων⁽²⁹⁾.

Οι γνωστικές λειτουργίες και ικανότητες υστερούν και αρχίζουν να είναι διακριτές στη πρώιμη παιδική ηλικία. Από μετρήσεις IQ που έγιναν σε 575 παιδιά με σύνδρομο PWS, ηλικίας 6 ετών είχαν μέσο όρο το 70%, ένα 5% ήταν στα κατώτερα φυσιολογικά (>85). Το 28% των ασθενών είχαν οριακή νοητική υστέρηση, το 34% ήπια, το 27% μέτρια και το 5% σοβαρή νοητική υστέρηση.

Επιπλέον το χαμηλό ανάστημα είναι παρόν σε όλη τη παιδική ηλικία, παρόλο που το μήκος γέννησης είναι φυσιολογικό ή στη χαμηλότερη καμπύλη. Η αιτία του χαμηλού αναστήματος είναι η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (GH). Η θεραπεία με χορήγηση ανασυνδυασμένης GH για PWS εγκρίθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες το 2000 και στην Ευρώπη το 2001. Σε μελέτες που έγιναν, σε παιδιά από 2-3 ετών, στα οποία τους χορηγήθηκε GH για 2 χρόνια, φάνηκε πως βελτιώθηκε το διάμεσο ύψος, ομαλοποιήθηκε η περίμετρος κεφαλής και οι γνωστικές ικανότητες. Αντίθετα δεν ομαλοποιήθηκαν σε ικανοποιητικό βαθμό το σωματικό λίπος, οι σωματικές αναλογίες και το SDS της άλιπη μάζας σώματος. Σύμφωνα, με την επιστημονική ομάδα της συγκεκριμένης μελέτης, επισημαίνουν ότι απαιτείται μακροπρόθεσμος έλεγχος για την αξιολόγηση των οφελών που προσφέρει η θεραπεία με GH καθώς επίσης έχουν υπάρξει ενδείξεις για σοβαρούς κινδύνους κατά την διάρκεια της θεραπείας με GH. Κάποιοι θεωρούν ότι η χορήγηση GH αντενδείκνυται στη σκολίωση. Επιπρόσθετα σε μικρότερες μελέτες έχουν καταγραφεί θάνατοι σε μικρά παιδιά με PWS που είχαν ιστορικό αναπνευστικής απόφραξης ή σοβαρής παχυσαρκίας. Αντίθετα

άλλες μελέτες υποστηρίζουν τον ευεργετικό ρόλο της θεραπείας με GH στη βελτιωμένη απόκριση του αερισμού στο διοξείδιο του άνθρακα και τη βελτίωση στην ποιότητα του ύπνου σε παιδιά με PWS. Δεν είναι σαφές εάν η θνησιμότητα σε ασθενείς με PWS που έλαβαν θεραπεία με GH υπερβαίνει την αναμενόμενη θνησιμότητα από το σύνδρομο ⁽³⁰⁾.

Οι διαταραχές ύπνου είναι συχνές σε παιδιά με PWS και μπορεί να εκδηλωθεί ως αποφρακτική άπνοια ύπνου, κεντρική άπνοια ύπνου και σύνδρομο υποαερισμού. Η αποφρακτική άπνοια ύπνου είναι πιο συχνή σε παιδιά άνω των 2 ετών, που πιθανόν να συνδέεται και με ενδορρινικά προβλήματα. Η παχυσαρκία μπορεί να επιδεινώσει τις διαταραχές ύπνου ⁽³¹⁾.

Ο υπογοναδισμός παρουσιάζεται τόσο στα αγόρια όσο και στα κορίτσια και αποτελεί ένα από τα σταθερά χαρακτηριστικά των ασθενών με PWS. Στα αγόρια διαγιγνώσκεται ο πρωτοπαθής υπογοναδισμός όπου η διαταραχή υπάρχει στους όρχεις, οι οποίοι δεν μπορούν να παράγουν τη φυσιολογική ποσότητα τεστοστερόνης. Τα πιο συχνά αίτια του πρωτοπαθούς υπογοναδισμού είναι η κρυπορχία. Στο δευτεροπαθή υπογοναδισμό το πρόβλημα παρουσιάζεται στον υποθάλαμο ή στην υπόφυση του εγκεφάλου. Στον υποθάλαμο, παράγεται φυσιολογικά μία ορμόνη, η γοναδοτροπίνη, η οποία θα διεγείρει την υπόφυση να παραγάγει την ωοθυλακιότροπο ορμόνη (FSH). Η FSH θα δώσει το μήνυμα στους όρχεις, για να παραγάγουν την τεστοστερόνη. Ο υπογοναδισμός μπορεί να αποτελεί συνδυασμό υποθαλαμικής και γοναδικής δυσλειτουργίας ⁽³²⁾. Επιπρόσθετα άλλα κλινικά χαρακτηριστικά που παρουσιάζονται εκτός της κρυπορχίας μονόπλευρης ή αμφίπλευρης λόγω του υπογοναδισμού είναι η υποπλασία του οσχέου, μικρός όγκος όρχεων, καθυστερημένη ή ατελής ανάπτυξη της εφηβείας και στειρότητα από την εφηβεία έως την ενήλικη ζωή. Το μέγεθος του πέους κατά τη γέννηση είναι μέσο αλλά στη παιδική ηλικία είναι κάτω από τη τυπική καμπύλη. Οι μετρήσεις που έγιναν διαχρονικά (από το 2002 έως το 2010) για την αξιολόγηση του υπογοναδισμού σε μικρής ηλικίας αγόρια, προεφήβους και ενήλικες άνδρες με PWS, κατέγραψαν τις μετρήσεις στην ανασταλτίνη-B (πρωτεϊνική ορμόνη), FSH, την τεστοστερόνη και την LH (ωχρινοτρόπος ορμόνη). Τα αγόρια ηλικίας από 6 μηνών μέχρι και 10 ετών είχαν φυσιολογικά επίπεδα ανασταλτίνης-B, ενώ μετά την έναρξη της εφηβείας τα επίπεδα ανασταλτίνης-B μειώθηκαν. Αντίθετα τα επίπεδα FSH ήταν υψηλά σε εφήβους και ενήλικες, υποδεικνύοντας όμως βλάβες στα κύτταρα Sertoli των όρχεων. Τα επίπεδα της τεστοστερόνης, μεταξύ της ηλικίας των 10 και 16 ετών αυξήθηκαν, χωρίς όμως να φτάσουν το κατώτερο φυσιολογικό επίπεδο της ομάδας ελέγχου. Στην ίδια ηλικιακή ομάδα παρατηρήθηκαν μεγάλες διακυμάνσεις στα επίπεδα FSH και LH. ⁽³³⁾

Όπως στα αγόρια έτσι και στα κορίτσια έχουμε τον πρωτογενή και δευτερογενή υπογοναδισμό. Η κλινική έκφραση του υπογοναδισμού στα κορίτσια με PWS περιλαμβάνει υποπλαστικά χείλη και κλειτορίδα κατά τη γέννηση στο 76% των ασθενών. Τα επίπεδα της FSH ήταν μεταβλητά, από ασυνήθιστα χαμηλά επίπεδα έως και τα ανώτατα φυσιολογικά όρια, ενώ δεν βρέθηκαν σημαντικές αλλαγές στην LH. Τα επίπεδα ανασταλτίνης-B ήταν σταθερά χαμηλά ή μη ανιχνεύσιμα σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Επιπρόσθετα, παρατηρείται υψηλό ποσοστό πρόωρης αδρεναρχής τόσο στα αγόρια όσο και στα κορίτσια με επιπολασμό 14-30% ⁽³⁴⁾.

Στην ηλικία των 3-5 ετών εντοπίζονται οι συμπεριφορικές αλλαγές όπως το «πείσμα» οι εκρήξεις θυμού, ιδιαίτερα αν πρόκειται για απαγόρευση φαγητού. Αν και η γενική συμπεριφορική εικόνα τους χαρακτηρίζεται από φιλικότητα, ευχάριστη και ευγενική συμπεριφορά, αλλά παράλληλα και παθητική. Τα προβλήματα κοινωνικής συμπεριφοράς των εμμοικών και ψυχαναγκαστικών συμπεριφορών είναι πιο εμφανή στην παιδική ηλικία, ενώ με την πάροδο του χρόνου αυξάνεται η συχνότητα και η ένταση με κορύφωση στην εφηβεία. Οι εκρήξεις θυμού που συνήθως έχουν σαν υποκείμενο τους γονείς ή τους φροντιστές, συχνότερα συσχετίζονται με το περιορισμό στο φαγητό. Επίσης σε αυτή την ηλικιακή ομάδα εμφανίζεται το τσίμπημα του δέρματος (skin-picking) και η τριχοτιλλομανία ⁽³⁵⁾.

Πρόσφατα πραγματοποιήθηκε μελέτη σε παιδιά ηλικίας από 2 έως 6 ετών με στόχο την διερεύνηση των δεξιοτήτων κοινωνικής προσαρμογής με τη χρήση αστείων βίντεο και η καταγραφή των αντιδράσεων και των εκφράσεων του προσώπου τους, όπου αναλύθηκαν με το Face Reader (λογισμικό για την αυτόματη ανάλυση των συναισθηματικών εκφράσεων του προσώπου όπου αναλύει την ένταση των συναισθημάτων της χαράς, του θυμού, του φόβου, της λύπης, της αηδίας και της έκπληξης). Η καταγραφή των κινήσεων του σώματος καταγράφηκαν με κάμερα. Επίσης συμπεριλήφθηκε ένα γαλλικό ερωτηματολόγιο που απευθύνεται στους γονείς/φροντιστές για την αξιολόγηση του Κοινωνικού- Προφίλ (PSA) και αφορά τις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις με τους γονείς και τους συνομήλικους τους. Τα αποτελέσματα της μελέτης αποκάλυψαν ότι οι εκφράσεις του προσώπου και του σώματος ήταν ιδιαίτερα διαφορούμενες σε πολλές περιπτώσεις και οι μιμήσεις φτωχές. Το ίδιο διαφορούμενη έκφραση είχε και το γέλιο των παιδιών. Συμπερασματικά, οι διαφορούμενες εκφράσεις μπορεί να δημιουργήσουν δυσκολίες στην κατανόηση των συναισθηματικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ του βρέφους και των μικρών παιδιών αλλά και καθυστέρηση στην ανταπόκριση των γονέων για την έγκαιρη παροχή φροντίδας. Οι ίδιες δυσκολίες παρατηρούνται και με τους συνομήλικους τους οι οποίες είναι καθοριστικές για την κοινωνικοποίηση τους ⁽³⁶⁾.

Τέλος, είναι σημαντικό στην νηπιακή και παιδική ηλικία να γίνεται τακτικός έλεγχος στις καμπύλες ανάπτυξης έτσι ώστε να εντοπιστούν τα σημεία που υστερούν ή εκεί που παρατηρείται υπερβολική αύξηση, επί παραδείγματι το χαμηλό ανάστημα, η υπερβολική αύξηση βάρους ⁽²⁾.

3.3 Κλινική εικόνα στη προεφηβική και εφηβική ηλικία

Στην ηλικιακή ομάδα των προεφήβων και εφήβων, σε αγόρια και σε κορίτσια, συνεχίζει να παρατηρείται το χαμηλό ανάστημα, μειωμένη εφηβική ανάπτυξη και μικρό ύψος ενηλίκου. Η κλινική εικόνα είναι βελτιωμένη ως προς τα παραπάνω χαρακτηριστικά, στους ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με GH, αλλά και στη σύσταση σώματος, στις κινητικές ικανότητες, στην άλιπη μυϊκή μάζα, στην πυκνότητα της οστικής μάζας (BMD) και στη καρδιαγγειακή υγεία. Στις περισσότερες μελέτες αναφέρεται φυσιολογική έναρξη εφηβείας και ανακοπή της εφηβικής εξέλιξης στο στάδιο Tanner 3 (στάδια εφηβικής ανάπτυξης). Στην αρχή της εφηβείας, στα αγόρια, τα επίπεδα τεστοστερόνης αυξάνονται αλλά παραμένουν σε χαμηλά επίπεδα. Στις μετρήσεις LH και FSH παρατηρείται μεταβλητότητα από χαμηλά φυσιολογικά έως φυσιολογικά. Οι μετρήσεις της ανασταλτίνης B (δείκτης σπερματογένεσης) είναι σε χαμηλά επίπεδα έως μη ανιχνεύσιμη γεγονός που συναντάται στους έφηβους με πιο εμφανή ανεπάρκεια όρχεων. Στην ηλικιακή ομάδα των αγοριών 15-16 ετών που εμφανίζουν καθυστερημένη ή ατελή εφηβεία συνιστάται η χορήγηση τεστοστερόνης.

Η έναρξη της εφηβείας στα κορίτσια συνήθως εμφανίζεται σε φυσιολογική ηλικία, η οποία ωστόσο στη συνέχεια ανακόπτεται. Σχεδόν σε όλα τα κορίτσια κατά τη διάρκεια της εφηβείας τα οιστρογόνα και η LH ήταν σε χαμηλά έως φυσιολογικά επίπεδα. Η FSH η οποία πιθανόν να θεωρείται ένδειξη των μικτών πρωτογενών διαταραχών παρουσίαζε μεγάλη μεταβλητότητα από φυσιολογικά έως υψηλά επίπεδα. Η ανασταλτίνη B ήταν σε χαμηλά ως μη ανιχνεύσιμα επίπεδα. Η ανάπτυξη των μαστών συνήθως συμβαίνει σε μια φυσιολογική ηλικία αλλά αρχίζει να καθυστερεί στο στάδιο Tanner 3 και 4, με πολύ λίγες ασθενείς να φτάνουν στο τελικό στάδιο Tanner 5. Ένα ποσοστό 8-25% των κοριτσιών με PWS έχουν αυθόρμητη περίοδο με μέση ηλικία τα 20 έτη και σχεδόν όλες είχαν ολιγομηνόρροια μετά την εμμηναρχή. Εάν δεν υπάρχουν ενδείξεις έναρξης εφηβείας, μεταξύ 13-16 ετών συστήνεται ορμονική υποκατάσταση με οιστρογόνα σε συνδυασμό με αντισυλληπτικό χάπι ⁽³⁷⁾. Τέλος, παρότι τα εφηβικά σημάδια καθυστερούν οι έφηβοι με σύνδρομο PWS δείχνουν το ίδιο ενδιαφέρον για ετεροφυλοφιλικές φιλίες και ερωτικές σχέσεις όπως και οι φυσιολογικοί έφηβοι ⁽³⁸⁾.

Τα φαινοτυπικά συμπεριφοριστικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν συναισθηματικές εκρήξεις «ξεσπάσματα εκρήξεων ή «κατάρρευση» μια από τις πιο κοινές δυσπροσαρ-

μοστικές συμπεριφορές των εφήβων με PWS, με σημαντικό αντίκτυπο στη κοινωνικοποίηση τους, στη ποιότητα ζωής στους ίδιους τους ασθενείς και στις οικογένειες τους. Ο περιορισμός και ο έλεγχος στη πρόσβαση της επιπλέον τροφής είναι η συχνότερη αιτία των συναισθηματικών εκρήξεων. Το άγχος είναι μία από τις πιο κοινές ψυχιατρικές διαγνώσεις σε εφήβους με PWS. Αν και μέχρι σήμερα δεν έχουν διεξαχθεί εκτεταμένες μελέτες που να αφορούν την ηλικιακή έναρξη του άγχους, το 2018 πραγματοποιήθηκε μία ανασκόπηση με τα δεδομένα από το Παγκόσμιο Μητρώο Ασθενών PWS όπου αναφέρεται από τους φροντιστές ως σημαντικό πρόβλημα που παρατηρείται από τη προσχολική ηλικία με κορύφωση στην εφηβεία⁽³⁹⁾.

Οι βιοψυχολογικές διαταραχές που παρατηρούνται στην εφηβεία παρουσιάζουν έντονες αλλαγές σε σχέση με την παιδική ηλικία. Στην Ιαπωνία πραγματοποιήθηκε μια μελέτη για τις διαταραχές που παρατηρούνται στους ασθενείς με PWS, στο φάσμα του αυτισμού, της υπερκινητικότητας, των παρορμητικών συμπεριφορών σε σύγκριση της μητρικής μονογονεϊκής δισωμίας και της πατρικής διαγραφής σε παιδιά και εφήβους. Επιπρόσθετα τα αποτελέσματα της Ιαπωνικής μελέτης συγκρίθηκαν με αντίστοιχες μελέτες των δυτικών χωρών και υποδηλώνουν ότι δεν υπάρχουν εθνολογικές διαφορές σε σχέση με τα ευρήματα. Όσον αφορά την αυτιστική συμπτωματολογία και την παρορμητική συμπεριφορά, δεν ανιχνεύθηκαν στα παιδιά με PWS, μεταξύ των συμμετεχόντων με mUPD και με DEL. Αντίθετα στην εφηβική ηλικία εμφανίζονται σημαντικές στατιστικές διαφορές με αυξημένη τάση στα αυτιστικά και παρορμητικά προβλήματα συμπεριφοράς με mUPD από ότι με DEL. Μεταξύ των δύο γονότυπων δεν εμφάνισαν κλινικούς δείκτες ΔΕΠΥ στις παρορμητικές και απρόσεκτες συμπεριφορές. Υπήρξαν σημαντικές διαφορές στην αντιληπτική οργάνωση και τη μνήμη εργασίας, με χαμηλή βαθμολόγηση (μειωμένες δεξιότητες) στη ομάδα εφήβων με mUPD και υψηλότερη βαθμολόγηση (αυξημένες δεξιότητες) στην ομάδα DEL⁽⁴⁰⁾.

Τα μυοσκελετικά προβλήματα που αντιμετωπίζουν οι έφηβοι με PWS εξαρτώνται από την παχυσαρκία και τον έλεγχο της διατροφής τους σε σχέση με το μέγεθος της υποτονίας και τη συχνότητα της σωματικής άσκησης⁽⁴¹⁾.

3.4 Κλινική εικόνα στην ενήλικη ζωή

Η ποιότητα ζωής των ενήλικων ατόμων με PWS εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την διαχείριση των προηγούμενων ετών, ιδιαίτερα σε ότι αφορά το πρόβλημα της υπερφαγίας και την αντιμετώπιση της συν-νοσηρότητας που «συνοδεύει» κάθε άτομο ξεχωριστά. Σαν ενήλικες οι ασθενείς με PWS έχουν ποικίλες δυνατότητες έτσι ώστε να ανεξαρτητοποιηθούν με κάποια μορφή επιτήρησης στον έλεγχο της τροφής και υποστήριξης στο

συναισθηματικό και κοινωνικό επίπεδο. Τα τελευταία χρόνια το προσδόκιμο ζωής τους αυξάνεται λόγω της καλύτερης διαιτητικής διαχείρισης και αντιμετώπισης των προβλημάτων υγείας που συνδέονται με το σύνδρομο.

Επιπρόσθετα υπάρχουν λιγότερες πληροφορίες για ηλικιωμένους ασθενείς με PWS γιατί η διάγνωση του συνδρόμου ήταν σπάνια, λόγω έλλειψης εργαστηριακών και διαγνωστικών κριτηρίων όπου αποδείκνυαν την ύπαρξη του συνδρόμου. Το πιο ηλικιωμένο άτομο που είναι γνωστό στην επιστημονική κοινότητα, είναι μια γυναίκα 72 ετών στο Ηνωμένο Βασίλειο. Οι ενήλικες έχουν να αντιμετωπίσουν τα ίδια προβλήματα με την ακόρεστη ορμή για φαγητό, τα κινητικά προβλήματα, την συναισθηματική ευαλωτότητα, τον περιορισμό στη σεξουαλική δραστηριότητα και τα προβλήματα συμπεριφοράς με σοβαρό αντίκτυπο στην οικογένεια και την κοινότητα. Επίσης παρατηρείται, κοντό ανάστημα, παχυσαρκία και με υπογεννητισμό και στα δύο φύλα ⁽⁴²⁾. Το 2011 πραγματοποιήθηκε μια μελέτη σε 82 ασθενείς με PWS, για τις διατροφικές φάσεις που διανύουν από την βρεφική ηλικία μέχρι και την ενηλικίωση, συσχετιζόμενη με την ακόρεστη πείνα και την ηλικία τους, χωρίς ωστόσο να διευκρινίζεται πόσοι ήταν οι ενήλικες. Μόνο δύο ενήλικες κατηγοριοποιήθηκαν στην Φάση 4 όπου η όρεξη για κατανάλωση τροφής έπαψε να είναι ακόρεστη και να είχαν αίσθημα κορεσμού μετά από ένα κανονικό γεύμα. Οι υπόλοιποι παρέμειναν στη Φάση 3 όπου συνέχισαν να είναι υπερφαγικοί και σπάνια ένιωθαν κορεσμό ⁽⁴³⁾.

Η υπνηλία κατά την διάρκεια της ημέρας και η κακή ποιότητα ύπνου κατά τις βραδινές ώρες είναι ένα πολύ κοινό χαρακτηριστικό που εμφανίζεται στο 70-100% των ενηλίκων με PWS. Σε μελέτη που έγινε με σκοπό τη διερεύνηση της συσχέτισης του νυχτερινού ύπνου και τα περιοδικά προβλήματα συμπεριφοράς διαπιστώθηκε ότι στο 43%, του δείγματος, ο διαταραγμένος νυχτερινός ύπνος σχετίζεται με την ημερήσια ευερεθιστότητα, τις εκρήξεις θυμού και τα προβλήματα προσοχής κατά την διάρκεια εκτέλεσης εργασιών. Αναφέρεται ότι η υπνηλία ήταν πιο συχνή τις ημέρες που δεν υπήρχαν προγραμματισμένες δραστηριότητες ή κατά τη διάρκεια του Σαββατοκύριακου καθώς το ημερήσιο πρόγραμμα ήταν λιγότερο οργανωμένο. Τα άτομα με PWS κοιμούνται εύκολα κατά τη διάρκεια της ημέρας όταν χάνουν το ενδιαφέρον τους για αυτό που συμβαίνει στο χώρο τους ή όταν βρίσκονται σε μια κατάσταση που δεν τους αρέσει. Όσον αφορά την επιθετική συμπεριφορά προς τους άλλους, μετά από έναν νυχτερινό διαταραγμένο ύπνο, ή τον αυτοτραυματισμό όπως το τσίμπημα του δέρματος, δεν έχει αποσαφηνιστεί η αιτία πρόκλησης τους ⁽⁴⁴⁾.

Σύμφωνα με πρόσφατη μετα-ανάλυση, για τα οφέλη της χορήγησης GHt (θεραπεία με αυξητική ορμόνη) τα συμπεράσματα ήταν θετικά για τη σύνθεση του σώματος των ενηλίκων με PWS αλλά και τη μείωση των καρδιακών επιπλοκών στους ασθενείς. Η θεραπεία

δρα αυξάνοντας την άλιπη μάζα σώματος και μειώνοντας τη μάζα λίπους, βελτιώνοντας τη μυϊκή δύναμη και την αντοχή, λειτουργώντας βοηθητικά στην εκγύμναση και κατ' επέκταση μειώνοντας τους καρδιαγγειακούς κινδύνους που εγκυμονεί η διατήρηση της παχυσαρκία. Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε στους ασθενείς που έλαβαν GH, μεγαλύτερη οστική γεωμετρία και οστική αντοχή σε αντίθεση με αυτούς που δεν έλαβαν. Ωστόσο υπάρχουν αμφιβολίες για την ασφάλεια της χορήγηση αυξητικής ορμόνης σε ενήλικες, καθώς μετά την χορήγηση GH αναστέλλεται η επίδραση της ινσουλίνης στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων ⁽⁴⁵⁾.

Η καθυστερημένη αντιμετώπιση του υπογοναδισμού, επιδεινώνει προβλήματα υγείας όπως η οστεοπόρωση, η μειωμένη μυϊκή μάζα, αυξημένη λιπώδης μάζα, κόπωση, καρδιαγγειακές διαταραχές και χαμηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Δεν έχει αναφερθεί περίπτωση πατρότητας στον ενήλικο ανδρικό πληθυσμό με PWS ⁽⁴⁶⁾. Παρόμοια και στις ενήλικες γυναίκες, ο υπογοναδισμός τόσο ο κεντρικός όσο και ο πρωτοπαθής και εάν δεν αντιμετωπιστεί μπορεί να προκαλέσει οστεοπόρωση, αυξημένη μάζα λίπους και χαμηλή άλιπη μάζα, ψυχολογικές και καρδιαγγειακές διαταραχές. Υπογοναδισμός στις ενήλικες γυναίκες ορίστηκε η απουσία ή η ακανόνιστη έμμηνος ρύση, ανεξάρτητα από τα επίπεδα οιστραδιόλης ορού ⁽⁴⁷⁾.

Η φαινοτυπική συμπεριφορά των ενηλίκων διερευνήθηκε, σε μελέτη που έγινε το 2011, με το ερώτημα, αν σχετίζονται οι δυσπροσαρμοστικές συμπεριφορές με τους γενετικούς τύπους και υπότυπους και αν παρατηρούνται αλλαγές κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Μελετήθηκαν άτομα με PWS με διαγραφή τύπου I τύπου II και mUPD. Επιπρόσθετα όπως έχει υποστηριχθεί από προγενέστερες μελέτες τα προβλήματα συμπεριφοράς επηρεάζονται όχι μόνο από το αναπτυξιακό στάδιο αλλά και από το γενετικό τύπο, αλλά αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν αντιφατικές αναφορές μεταξύ των συμπερασμάτων σε σχέση με τις διαγραφές που προαναφέρθηκαν. Στη συγκεκριμένη έρευνα συμμετείχαν 98 ενήλικες από 25 ετών έως 45+ ετών. Το 78% ζούσαν σε ιδρυματική οικιστική κοινότητα το 19% ζούσαν με την οικογένεια τους και το 1% ζούσε μόνο του με επιτήρηση. Συμπερασματικά, διαπιστώθηκε ότι τα πρώτα ψυχιατρικά επεισόδια συνέβησαν στη νεαρή ενήλικη ζωή. Οι εναλλασσόμενες αλλαγές στη διάθεση, το πείσμα, ο αυτοτραυματισμός (το δάγκωμα) και η απόκρυψη (φαγητό) ήταν πιο συχνά στη ηλικία κάτω των 35 ετών. Σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας παρατηρήθηκε υποκινητικότητα, γέλιο χωρίς εμφανή λόγο, λέρωμα έξω από την τουαλέτα και πανικό. Τα παραπάνω προβλήματα συμπεριφοράς μπορεί να είναι αποτέλεσμα της επιδεινούμενης σωματικής νοσηρότητας και της λειτουργικής έκπτωσης. Σε σχέση με τους γενετικούς υπότυπους τα άτομα με mUPD είχαν τις υψηλότερες βαθμολογίες σε στοιχεία όπως δυσαρέσκεια, μειωμένη συγκέντρωση, επαναλαμβανόμενα χτυπή-

ματα σε πράγματα, ουρλιαχτά, λέρωμα έξω από την τουαλέτα, ανυπομονησία, υπερδραστηριότητα, άσκοπη περιπλάνηση και αναφορά ψευδών πληροφοριών. Τα άτομα με διαγραφή τύπου I είχαν υψηλότερη βαθμολογία στην επανάληψη τις ίδιες λέξης ή φράσης ⁽⁴⁸⁾. Σε παλαιότερη μελέτη, το 2002, όπου διερευνήθηκαν οι γενετικός υπότυποι DEL και mUPD σε σχέση με την ψυχιατρική νοσηρότητα σε ενήλικα άτομα με PWS διαπιστώθηκε ότι είχαν σοβαρές συναισθηματικές διαταραχές με ψυχωσικά χαρακτηριστικά με φαινοτυπική διακύμανση ⁽⁴⁹⁾.

Τα γαστρεντερολογικά προβλήματα όπου παρατηρούνται στους ενήλικες πολύ συχνά είναι συνδεδεμένα με την υπερβολική κατανάλωση φαγητού και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις όπου έχουν επιφέρει το θάνατο με αιτιολογία τη ρήξη στομάχου και νέκρωση ή γαστρική διάταση και διάτρηση ⁽⁵⁰⁾. Επιπρόσθετα η συχνότητα γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης με σοβαρές συνέπειες στα δόντια φαίνεται να είναι υψηλή και να αυξάνεται με την πάροδο των ετών ⁽⁵¹⁾.

Η υψηλή νοσηρότητα στους ενήλικες με PWS έχει σαν αποτέλεσμα το χαμηλό προσδόκιμο ζωής και την υψηλή θνησιμότητα. Τα άτομα που φροντίζουν ασθενείς με PWS θα πρέπει να γνωρίζουν και να είναι σε εγρήγορση για την πιθανότητα εμφάνισης παθήσεων που σχετίζονται με το σύνδρομο. Οι επιπλοκές που συνήθως εμφανίζονται είναι οι καρδιαγγειακές, ο διαβήτης, ορθοπεδικά προβλήματα και οστεοπόρωση και τα δερματικά προβλήματα. Αξίζουν ιδιαίτερης προσοχής από τους φροντιστές τα προβλήματα ύπνου, η αστάθεια της θερμοκρασίας και η μεγάλη αντοχή στο πόνο, καθώς τα παραπάνω μπορούν να συγκαλύψουν τα αρχικά συμπτώματα κάποιας ασθένειας. Συνιστάται η τακτική επιτήρηση της υγείας από τους φροντιστές ⁽⁵²⁾.

4. Συν-νοσηρότητα, θεραπείες και διαχείριση

Σύμφωνα με τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν υπάρχει φαρμακευτική αγωγή για την πλήρη θεραπεία του συνδρόμου PWS. Η ιατροφαρμακευτική αντιμετώπιση είναι αυτή που στηρίζει την πολύπλευρη συν-νοσηρότητα των ασθενών με σύνδρομο PWS. Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις από διαφορετικές ειδικότητες συμβάλλουν στη φροντίδα των ασθενών καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Αρχικά από την διάγνωση του νεογνολόγου και την εργαστηριακή επιβεβαίωση του γενετιστή έως του ενδοκρινολόγου, του ψυχιάτρου και άλλων ειδικοτήτων όπως οι λογοθεραπευτές, φυσιοθεραπευτές, διατροφολόγοι και άλλοι.

4.1 Νοσηρή παχυσαρκία

Από το 1948 ο Π.Ο.Υ έχει εντάξει τη παχυσαρκία στο κατάλογο των παθήσεων, όπου πάθηση ορίζεται κάθε κατάσταση που μειώνει την ποιότητα και το προσδόκιμο ζωής. Παχυ-

σαρκία ορίζεται η υπερβολική συσσώρευση λίπους στο λιπώδη ιστό, η αύξηση του σωματικού λίπους δυσανάλογα προς τους άλλους ιστούς σε ποσοστό τουλάχιστον κατά 20% περισσότερο από το φυσιολογικό ⁽⁵³⁾.

Το Ερωτηματολόγιο Υπερφαγίας από το Dykens το 2007 καθιερώθηκε ως ένα ισχυρό εργαλείο στην έρευνα της συσχέτισης της νευροβιολογικής υπερφαγίας με τη συμπεριφορά αναζήτησης τροφής στο PWS (ερωτηματολόγιο Παράρτημα 1). Τα ποσοστά θανάτου λόγω επιπλοκών παχυσαρκίας στα άτομα με PWS σε σύγκριση με άλλα σύνδρομα νοητικής υστέρησης, είναι έξι φορές υψηλότερα ⁽⁵⁴⁾.

Από την πρώιμη παιδική ηλικία εμφανίζεται το χαρακτηριστικό του αυξημένου ενδιαφέροντος για φαγητό και κλιμακώνεται σε υπερφαγία με έλλειψη κορεσμού, η οποία οδηγεί σε υπερβολική αύξηση βάρους και νοσηρή παχυσαρκία. Με τη σειρά της οδηγεί στην ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου, σακχαρώδη διαβήτη τύπου2, επιδείνωση της υπνικής άπνοιας και της αναπνευστικής ανεπάρκειας και καρδιαγγειακά προβλήματα κατά την ενήλικη ζωή.

Η αναζήτηση για τροφή χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένες συμπεριφορές όπως την περισυλλογή και την απόκρυψη τροφής, κλοπή φαγητού ή χρημάτων για αγορά τροφής, κατανάλωση ακατάλληλων ειδών όπως υπολείμματα φαγητού από τα σκουπίδια, γρασίδι, σαπούνι κ.ά. Η πολυπλοκότητα της παθοφυσιολογίας της υπερφαγίας και της παχυσαρκίας παραμένει ασαφής και μπορεί μόνο εν μέρει να εξηγηθεί από τη δυσλειτουργία του υποθαλάμου ⁽⁵⁵⁾. Σε διαχρονική μελέτη παρακολούθησης της διατροφικής συμπεριφοράς έχουν εντοπιστεί δύο κύρια στάδια με πέντε κύριες διατροφικές φάσεις και υποφάσεις .

- το Στάδιο 1 στην βρεφική ηλικία με χαρακτηριστικό την κακή σίτιση,
- το Στάδιο 2 με χαρακτηριστικό την υπερφαγία που οδηγεί στη παχυσαρκία, τα οποία αποτελούνται από φάσεις και υποφάσεις,
- ✓ η φάση 0 παρατηρείται στην εμβρυακή ηλικία με μειωμένη εμβρυακή κινητικότητα,
- ✓ η φάση 1, στη βρεφική ηλικία όπου το βρέφος δεν είναι παχύσαρκο και χαρακτηρίζεται από υποτονία ακολουθούμενη στη υπόφαση 1α από δυσκολία σίτισης (0-9 μηνών). Στη φάση 1β το βρέφος σιτίζεται και αναπτύσσεται κανονικά, εντός της καμπύλης ανάπτυξης (9-25 μηνών),
- ✓ η φάση 2 έπειτα σχετίζεται με την αύξηση του σωματικού βάρους. Στην υπόφαση 2α αυξάνεται το βάρος χωρίς να παρατηρείται αυξημένη πρόσληψη τροφής (25 μηνών έως 4,5 ετών), ενώ στην υπόφαση 2β αυξάνεται το βάρος και η πρόσληψη τροφής (4,5-8 ετών),
- ✓ στη φάση 3 παρατηρείται υπερφαγία, συνεχόμενη αναζήτηση τροφής και έλλειψη κορεσμού,
- ✓ η τελευταία φάση 4, παρατηρείται μόνο στην ενήλικη ζωή, όπου το άτομο πλέον έχει το αίσθημα κορεσμού.

Ωστόσο, η πλειοψηφία των ατόμων με PWS παραμένουν καθηλωμένα στη φάση 3, ενώ στη συγκεκριμένη μελέτη αναφέρεται ότι μόνο δύο άτομα μεταβήκανε στη φάση 4 μετά το 20^ο έτος.⁽⁴³⁾

Υπάρχουν αντικρουόμενες βιβλιογραφικές αναφορές σχετικά με το ρόλο που διαδραματίζει η γκρελίνη, η ορεξιγονική ορμόνη η οποία εκκρίνεται κυρίως από το στομάχι και σε μικρότερο βαθμό από το πάγκρεας και τον υποθάλαμο, από την βρεφική ηλικία έως και την ενήλικη ζωή των ατόμων με PWS, ως προς την υπερφαγία και την παχυσαρκία. Σχετική μελέτη αναφέρεται σε αυξημένα επίπεδα γκρελίνης ήδη από τη βρεφική ηλικία όπου δεν παρατηρείται υπερφαγία, ενώ σε άλλη μελέτη αναφέρονται φυσιολογικά επίπεδα γκρελίνης σε ομάδα μικρών παιδιών τα οποία ήταν σε φάση υπερφαγίας. Ωστόσο, μια άλλη μελέτη ανέφερε υπεργκρελινεμία μόνο σε υποομάδα μικρών παιδιών σε φάση υπερφαγίας. Σε διαχρονική μελέτη, 12 ετών, της οποίας τα αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν το 2014, συμμετείχαν 60 άτομα με PWS, ηλικίας από 5 εβδομάδων από τη γέννηση έως και 36 ετών, επιπλέον 39 άτομα, χωρίς PWS, με πρώιμη έναρξη νοσηρής παχυσαρκίας άγνωστης προέλευσης (EMO) και 95 αδέρφια ατόμων με PWS φυσιολογικού βάρους (SibC) ή και EMO, λαμβάνοντας υπόψη και τη διατροφική φάση όπου διανύουν τα άτομα με PWS. Στόχος της μελέτης αυτής, ήταν η σύγκριση των συνολικών επιπέδων γκρελίνης ορού σε βρέφη, παιδιά και ενήλικες της ομάδας PWS με τις ομάδες SibC και EMO προσεγγίζοντας τη διατροφική φάση που βρίσκονται αλλά και ο προσδιορισμός του ρόλου των επιπέδων λεπτίνης, ινσουλίνης καθώς και η επίδραση της θεραπείας με GH στα επίπεδα γκρελίνης. Η ιδιαιτερότητα της παρούσας μελέτης είναι ότι θεωρεί τη διατροφική φάση ως σημαντικό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα των ολικών επιπέδων γκρελίνης στα άτομα με PWS. Συμπερασματικά, τα βρέφη από 0-1,99 ετών είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα γκρελίνης τα οποία ήταν αντίστοιχα με την ομάδα SibC (Πίνακας 1). Τα παιδιά ηλικία από 2-4,99 ετών με PWS είχαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα, σε σχέση με τα παιδιά SibC, τα παιδιά EMO ήταν σημαντικά υψηλότερα και από τις δύο ομάδες (Πίνακας 2). Η ηλικιακή ομάδα 5-11,9 ετών με PWS είχαν αυξημένα επίπεδα γκρελίνης σε σχέση με την ομάδα EMO, ωστόσο δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της ομάδας SibC και EMO (Πίνακας 3). Στους έφηβους και τους νεαρούς ενήλικες με PWS ήταν σημαντικά αυξημένο σε σχέση με τις δύο ομάδες (Πίνακας 4). Παρατηρήθηκε ότι η GHT μείωσε τα επίπεδα γκρελίνης κατά 1.202 pg/ml στα άτομα με PWS, επομένως είναι πιθανό η θεραπεία με αυξητική ορμόνη να συμβάλει στη μείωση των επιπέδων γκρελίνης.

Πίνακας 1. Κλινικά και ορμονικά δεδομένα για την ηλικία 0-1,99 ετών

Ηλικία 0-1,99 ετών	PWS	SibC	EMO	P1	P2	P3
Γκρελίνη (pg/ml)	5.521 ± 3696	2.883 ± 1172	N/A	0,016 * [0,0087 **]	N/A	N/A
Λεπτίνη (pg/ml)	272 ± 231	216 ± 145	N/A	0,48 [0,39]	N/A	N/A
Ινσουλίνη (mg/dl)	2,29 ± 2,01	2,53 ± 2,54	N/A	0,73 [0,77]	N/A	N/A
Βάρος προς μήκος (%)	25,07 ± 28,17	57,41 ± 37,50	N/A	0,025 * [0,015 *]	N/A	N/A
DEXA	21,36 ± 7,89	19,64 ± 6,33	N/A	0,57 [0,48]	N/A	N/A

Σημείωση: Τα δεδομένα εκφράζουν το Μέσο όρο ± SD. Οι τιμές P εκφράζουν τις αναλύσεις μέσου όρου όσο και το [Μικτό μοντέλο]. Η ανάλυση [Μικτό μοντέλο] λαμβάνει υπόψη επαναλαμβανόμενα μέτρα, ενώ ο μέσος όρος των μέσων όχι.

{* = P -τιμή μικρότερη από 0,05; ** = P -τιμή μικρότερη από 0,01}

P1 = P -τιμή για σύγκριση PWS έναντι SibC

P2 = P -τιμή για σύγκριση PWS έναντι EMO

N/A: Δεν εφαρμόστηκε ⁽⁵⁶⁾.

Πίνακας 2. Κλινικά και ορμονικά δεδομένα ηλικίας 2-4,99 ετών

Ηλικία 2-4,99 ετών	PWS	SibC	EMO	P1	P2	P3
Γκρελίνη (pg/ml)	3.113 ± 1.898	2.55 6 ± 927	3.430 ± 2.320	0,12 [0,041 *]	0,71 [1,0]	0,30 [0,18]
Λεπτίνη (pg/ml)	1.389 ± 1.785	150 ± 99	2248 ± 1.107	<0,001 ** [0,0040 *]	0,098 [0,15]	<0,001 ** [<0,001 **]
Ινσουλί- νη (mg/dl)	7,07 ± 5,79	4,04 ± 3,29	11,25 ± 7,36	0,0057 ** [0,013 *]	0,15 [0,032 *]	0,014 * [<0,001 **]
HOMA- IR	1,52 ± 1,46	0,86 ± 0,83	2,75 ± 1,71	0,016 * [0,028 *]	0,092 [0,017 *]	0,011 * [<0,001 **]
BMI z - score	0,93 ± 1,55	0,32 ± 1,19	4,29 ± 0,79	0,074 [0,083]	<0,001 ** [<0,001 1 **]	<0,001 ** [<0,001 **]
DEXA	24,98 ± 10,47	18,6 1 ± 6,39	44,04 ± 5,78	0,005** [0,0066]	<0,001 ** [<0,001 1 **]	<0,001 ** [<0,001 **]

Σημείωση: Τα δεδομένα εκφράζουν το Μέσο όρο \pm SD. Οι τιμές *P* εκφράζουν τις αναλύσεις μέσου όρου όσο και το [Μικτό μοντέλο]. Η ανάλυση [Μικτό μοντέλο] λαμβάνει υπόψη επαναλαμβανόμενα μέτρα, ενώ ο μέσος όρος των μέσων όχι.

{* = *P*-τιμή μικρότερη από 0,05; ** = *P*-τιμή μικρότερη από 0,01}

P1 = *P*-τιμή για σύγκριση PWS έναντι SibC

P2 = *P*-τιμή για σύγκριση PWS έναντι EMO⁽⁵⁶⁾

Πίνακας 3. Κλινικά και ορμονικά δεδομένα ηλικίας 5-11,99 ετών

Ηλικία 5-11,99 ετών	PWS	SibC	EMO	<i>P1</i>	<i>P2</i>	<i>P3</i>
Γκρελίνη (pg/ml)	2.476 \pm 1.332	2.11 \pm 1013	1.645 \pm 983	0,21 [0,044 *]	0,021 * [0,016 *]	0,10 [0,55]
Λεπτίνη (pg/ml)	2.107 \pm 1.572	397 \pm 720	2.408 \pm 1.569	<0,001 ** [<0,001 **]	0,56 [0,25]	<0,001 ** [<0,001 **]
Ινσουλίνη (mg/dl)	12,63 \pm 8,61	6,86 \pm 3,92	19,71 \pm 14,24	<0,001 ** [<0,001 **]	0,11 [0,024 *]	0,0011 ** [<0,001 **]
HOMA-IR	2,67 \pm 1,81	1,51 \pm 0,95	4,17 \pm 3,06	<0,001 ** [<0,001 **]	0,11 [0,019 *]	0,0011 ** [<0,001 **]
BMI z - score	1,62 \pm 1,17	0,35 \pm 0,92	2,72 \pm 0,22	<0,001 ** [<0,001 **]	<0,001 ** [<0,001 *]	<0,001 ** [<0,001 *]
DEXA	35,08 \pm 12,75	20,3 \pm 8,05	45,83 \pm 4,97	<0,001 ** [<0,001 **]	<0,001 ** [<0,001 *]	<0,001 ** [<0,001 *]

Σημείωση: Τα δεδομένα εκφράζουν το Μέσο όρο \pm SD. Οι τιμές *P* εκφράζουν τις αναλύσεις μέσου όρου όσο και το [Μικτό μοντέλο]. Η ανάλυση [Μικτό μοντέλο] λαμβάνει υπόψη επαναλαμβανόμενα μέτρα, ενώ ο μέσος όρος των μέσων όχι.

{* = *P*-τιμή μικρότερη από 0,05; ** = *P*-τιμή μικρότερη από 0,01}

P1 = *P*-τιμή για σύγκριση PWS έναντι SibC

P2 = *P*-τιμή για σύγκριση PWS έναντι EMO⁽⁵⁶⁾

Πίνακας 4. Κλινικά και ορμονικά δεδομένα ηλικίας 12-20,99 ετών

Ηλικία 12-20,99 ετών	PWS	SibC	EMO	<i>P1</i>	<i>P2</i>	<i>P3</i>
Γκρελίνη (pg/ml)	2.086 \pm 885	1.233 \pm 509	1.053 \pm 847	0,011* [<0,001 **]	0,0085 ** [0,0056 *]	0,49 [0,21]
Λεπτίνη (pg/ml)	2.837 \pm 1.839	1.138 \pm 1485	5.459 \pm 2.289	0,0094 ** [0,0090 **]	0,0060 ** [<0,001 *]	<0,001 ** [<0,001 **]
Ινσουλίνη (mg/dl)	13,36 \pm 9,26	11,08 \pm 5,33	27,07 \pm 18,79	0,37 [0,28]	0,015 * [0,0082 **]	0,0044 ** [<0,001 **]
HOMA-IR	3,10 \pm 2,41	2,48 \pm 1,23	5,63 \pm 3,97	0,35 [0,25]	0,036 * [0,026 *]	0,0070 ** [<0,001 **]
BMI z -		0,50 \pm	2,73 \pm	<0,001 ** [<	0,0051 ** [0,051]	<0,001 ** [<0

score	2,10 ± 0,66	1,08	0,34	0,001 **]		,001 **]
DEXA	47,95 ± 8,72	26,00 ± 10,79	54,28 ± 6,09	<0,001 ** [0,001 **]	0,049 * [0,090]	<0,001 ** [,001 **]

Σημείωση: Τα δεδομένα εκφράζουν το Μέσο όρο ± SD. Οι τιμές *P* εκφράζουν τις αναλύσεις μέσου όρου όσο και το [Μικτό μοντέλο]. Η ανάλυση [Μικτό μοντέλο] λαμβάνει υπόψη επαναλαμβανόμενα μέτρα, ενώ ο μέσος όρος των μέσων όχι.

{* = *P* -τιμή μικρότερη από 0,05; ** = *P* -τιμή μικρότερη από 0,01 }

P1 = *P* -τιμή για σύγκριση PWS έναντι SibC

P2 = *P* -τιμή για σύγκριση PWS έναντι EMO ⁽⁵⁶⁾.

Ωστόσο, μελλοντικές μελέτες θα μπορούσαν να εξετάσουν και άλλες ορμόνες καθώς και μεταβολικούς παράγοντες τόσο σε δείγματα νηστείας όσο και σε μεταγευματικά δείγματα για την ανάλυση βιοδεικτών στις διαφορετικές διατροφικές φάσεις του PWS ⁽⁵⁶⁾.

Για τη διατήρηση της ενεργειακής ισορροπίας χρειάζονται περίπου 20%-40% λιγότερες θερμίδες σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η αυξημένη σωματική άσκηση λειτουργεί ως συνεπικουρική θεραπεία για τη διαχείριση της παχυσαρκίας για την απώλεια βάρους και την αλλαγή σύνθεση του σώματος. Η ανεπάρκεια της GH επιδεινώνει το σωματικό βάρος. Η θεραπεία υποκατάστασης με GH έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την κινητική λειτουργία, την σύσταση του σώματος και την αύξηση της μυϊκής δύναμης, μειώνοντας το σωματικό λίπος και αυξάνοντας την άλιπη μυϊκή μάζα. Από μελέτη διαπιστώθηκε ότι μετά τη διακοπή της GH στην ενήλικη ζωή μετά την ολοκλήρωση της γραμμικής ανάπτυξης, αυξήθηκε ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός και ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ). Για τη διατήρηση της σύνθεσης σώματος προτείνεται η μακροχρόνια θεραπεία με GH στους ενήλικες.

Επιπρόσθετα, βρίσκονται σε εξέλιξη μελέτες φαρμακευτικών ουσιών στοχεύοντας στη βελτίωση της υπερφαγίας στα άτομα με PWS. Μερικές από τις τρέχουσες μελέτες αφορούν τις ακόλουθες ουσίες: AZP-531, ωοκυτοκίνη, καρμπετοκίνη, διαζοξειδίο (ελεγχόμενης αποδέσμευσης), σετμελανοτίδη, συνδυασμός τεσοφενσίνης και μετοπρολόλης GLWL 01 (επίδραση στα αυξημένα επίπεδα γκρελίνης). Η βαριατρική χειρουργική για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας δεν είχε τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Οι χειρουργικές προσεγγίσεις που πραγματοποιήθηκαν ήταν η βαγοτομή του κορμού, η γαστροπλαστική και η ενδοσκοπική τοποθέτηση μπαλονιού. Η διαιτητική διαχείριση μέσω του ελέγχου της κατανάλωσης της τροφής από τους γονείς/ φροντιστές εξακολουθεί να είναι ένα από τα πιο αποτελεσματικά μέσα για την αποφυγή της παχυσαρκίας σε όλη τη διάρκεια ζωής των ατόμων με PWS. Τέλος, θα πρέπει να τονισθεί η ψυχική επιφόρτιση που έχουν οι φροντιστές λόγω της συνεχόμενης επισιτιστικής επιτήρησης των ασθενών, καθώς γίνονται αποδέκτες εκδηλώσεων θυμού και επιθετικότητας ⁽⁵⁷⁾.

4.2 Γαστρεντερολογικές διαταραχές

Το σύνδρομο PWS επηρεάζει πολλαπλά συστήματα και ένα από αυτά είναι το γαστρεντερολογικό σύστημα με σοβαρές επιπλοκές και πολλές φορές απειλητικές για τη ζωή των ασθενών.

Στα βρέφη με PWS η γενικευμένη υποτονία που παρατηρείται καθιστά αδύναμο το θρεπτικό πιπίλισμα και το συντονισμό κατάποσης και αναπνοής. Για την αντιμετώπιση αυτής της διαταραχής η σίτισης των βρεφών γίνεται με ρινογαστρικό σωλήνα.

Η υψηλή αντοχή πόνου και η απουσία έμετου στις γαστρεντερολογικές διαταραχές μπορούν να αποβούν απειλητικές για την ζωή των ασθενών προκαλώντας τους, γαστρική διαστολή με διάτρηση ή και νέκρωση στομάχου, συνήθως μετά από υπερβολική κατανάλωση φαγητού. Σύμφωνα με στοιχεία που έχουν καταγραφεί από το «Πρόγραμμα πένθους Ένωσης Prader-Willi» των ΗΠΑ το 3% των θανάτων οφείλονται σε γαστρική ρήξη και νέκρωση, τα οποία επιβεβαιώθηκαν με νεκροψία. Επιπλέον, σε ακόμα μεγαλύτερο ποσοστό (περίπου 18%) έχουν αναφερθεί θάνατοι από ρήξη στομάχου ⁽⁵⁸⁾.

Σε μελέτη που έγινε με στόχο την περιγραφή της ορθοκολικής λειτουργίας σε ενήλικες με PWS παρατηρήθηκε ότι η δυσκοιλιότητα είναι πολύ συχνή και στην ψηλάφηση ανευρίσκονταν κόπρανα στο ορθό. Οι ασθενείς με PWS έχουν συνήθως μειωμένο τόνο των λείων μυϊκών κυττάρων εντός του παχέους εντέρου και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε δυσκοιλιότητα ή ατελή κένωση του ορθού. Η αξιολόγηση, για την περιγραφή της ορθοκολικής λειτουργίας έγινε με κριτήρια Rome III, λήψη ραδιοαδιαφανών δεικτών (ειδική εξέταση για τη μέτρηση χρόνου κολονικής διέλευσης), ημερολόγιο κοπράνων, ψηφιακή ορθική εξέταση ⁽⁵⁹⁾.

Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση φαίνεται να έχει υψηλό επιπολασμό στα άτομα με PWS και να αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου ⁽⁵¹⁾. Τα τρόφιμα που έχουν αναρροφηθεί περιέχουν γαστρικό οξύ το οποίο μπορεί να δημιουργήσει προβλήματα στον οισοφάγο το φάρυγγα, στη στοματική κοιλότητα και στα δόντια. Επίσης κανένας από τους ασθενείς με PWS και διαγνωσμένη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση δεν ανέφερε συμπτώματα της ασθένειας, λόγω της υψηλής αντοχής πόνου που χαρακτηρίζει του συγκεκριμένους ασθενείς. Επιπρόσθετα, έχουν αναφερθεί ιστορικά με μηρυκασμό. Είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από εκούσια παλινδρόμηση του γαστρικού περιεχομένου που στη συνέχεια αναμασάται και ξανά καταπίνεται ⁽¹²⁾.

4.3 Οδοντιατρικές διαταραχές

Στα άτομα με PWS έχουν παρατηρηθεί πρόωρες οδοντιατρικές διαταραχές και εκτεταμένες φθορές στην οδοντοστοιχία τους. Οι παράγοντες που συμβάλλουν στη οδοντική φθορά των ατόμων με PWS είναι το παχύρευστο σάλιο και η μειωμένη ροή του, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και ο μηρυκασμός. Το σάλιο όταν αποτελείται από ισορροπημένες τιμές και με φυσιολογική ροή, λειτουργεί προστατευτικά για την στοματική κοιλότητα ως λιπαντικό για την κάθαρση και αραίωση των οξέων, γεγονός που δεν συμβαίνει στα άτομα με PWS. Η υποσιελόρροια που παρατηρείται σε άτομα με PWS και οι διαφορές στη σύσταση του είναι ένας παράγοντας που συμβάλλει στη φθορά των δοντιών. Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση είναι ένας σημαντικός ενδογενής παράγοντας στην οδοντική διάβρωση. Η φθορά των δοντιών μπορεί επίσης να οφείλεται στο τρίξιμο των δοντιών το οποίο προκαλεί απώλεια σμάλτου και οδοντίνης, παρόλο που η επιφάνεια του σμάλτου είναι φυσιολογική.⁽⁶⁰⁾

4.4 Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος

Στις μυοσκελετικές διαταραχές των ατόμων με PWS περιλαμβάνονται :

- η σκολίωση,
- η κύφωση,
- η δυσπλασία ισχίων,
- η οστεοπόρωση.

Η σκολίωση, η κύφωση και η κυφοσκολίωση εμφανίζονται κατά την παιδική και εφηβική ηλικία με επιπολασμό παραμορφώσεων της σπονδυλικής στήλης μεταξύ 15% και 86% στα άτομα με PWS. Οι μετρήσεις των παραμορφώσεων της σπονδυλικής στήλης γίνονται συνήθως με τη μέθοδο γωνίας Cobb ο οποίος είναι ο πιο διαδεδομένος τρόπος μέτρησης της πλάγιας κλίσης της σπονδυλικής στήλης και καθορίζει τον βαθμό της σκολίωσης σε μοίρες. Οι καμπύλες κάτω των 10° δεν αξιολογούνται ως σκολίωση, ενώ μεταξύ 10° και 20° επανεξετάζονται σε κοντινά χρονικά διαστήματα για την εξέλιξη τους.

Σε έρευνα που έγινε από τη Prader-Willi Syndrome Association (PWSA) αναφέρθηκε ότι το 40% των 1603 συμμετεχόντων διαγνώστηκε με σκολίωση ή και κύφωση. Οι γυναίκες που συμμετείχαν είχαν 10% περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν σκολίωση, αλλά και τα δύο φύλα είχαν εξίσου τον ίδιο κίνδυνο εξέλιξης της καμπύλης. Η σκολίωση φαίνεται να προέρχεται από την υποτονία που χαρακτηρίζει το σύνδρομο. Επίσης δεν έχουν εντοπισθεί γονίδια που να σχετίζονται με τη σκολίωση στα άτομα με PWS, αλλά απαιτείται περαιτέρω έρευνα.

Ωστόσο, όσον αφορά στα παιδιά και τους έφηβους που υποβάλλονται σε θεραπεία με GH και ανταποκρίνονται θετικά στη ανάπτυξη του αναστήματος, την άλιπη μάζα σώματος την ενδυνάμωση της φυσικής δραστηριότητας, και της οστεοπόρωσης όταν πλέον ενηλικιωθούν ανακύπτουν ερωτήματα για την πιθανότητα επιδείνωσης της σκολίωσης. Σε κάθε περίπτωση απαιτείται ο συστηματικός κλινικός έλεγχος σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους.

Η κύφωση δημιουργεί προβλήματα στο συνολικό κέντρο ισορροπίας. Επιπρόσθετα η σκολίωση και η κύφωση συμβάλλουν επιβαρυντικά στις αναπνευστικές διαταραχές, λόγω των παραμορφώσεων που προκαλούν στο θώρακα ⁽⁶¹⁾.

Κατόπιν επιμελούς ακτινολογικού ελέγχου οι θεραπευτικές επιλογές είναι οι φυσιοθεραπευτικές συνεδρίες, η εφαρμογή κηδεμόνα, οι χειρουργικές επεμβάσεις ανάλογα με το μέγεθος της καμπύλης, της ηλικίας και της σκελετικής ωριμότητας του ασθενή ⁽⁶²⁾.

Η δυσπλασία ισχίου εμφανίζεται στο 10% των ασθενών με PWS και σχετίζεται σε πολύ μεγάλο βαθμό με το αυξημένο σωματικό βάρος, την υποτονία και τη χαλαρότητα των συνδέσμων. Είναι πιθανό για τη συγκεκριμένη πάθηση να λειτουργεί προστατευτικά ο σχετικά αδρανής τρόπος ζωής και η καθυστερημένη εφηβεία ⁽⁶³⁾.

Η οστεοπόρωση εμφανίζεται στο 60% με 90% στα άτομα με PWS, συνήθως είναι ασυμπτωματική και διαπιστώνεται μετά από τυχαίο κάταγμα. Η διάγνωση γίνεται με μέτρηση οστικής μάζας στη περιοχή της σπονδυλικής στήλης και βιοχημικές εξετάσεις με τις οποίες παρέχονται συμπληρωματικές πληροφορίες για την οστική πυκνότητα. Η οστική πυκνότητα επηρεάζεται από τα χαμηλά επίπεδα GH, του υποθυρεοειδισμού, του υπογοναδισμού, του καθιστικού τρόπου ζωής και της παχυσαρκίας. Σε μελέτη που έγινε σε παιδιά και εφήβους με PWS σε σχέση με την οστική πυκνότητα, παρατηρήθηκε ότι τα παιδιά και οι προέφηβοι ήταν σε σταθερά χαμηλά επίπεδα αλλά κατά την διάρκεια της εφηβείας μειώνεται η οστική πυκνότητα παράλληλα με την ατελή εφηβική ανάπτυξη ⁽⁶⁴⁾. Επιπλέον σε προγενέστερη μελέτη αναφέρεται πως η οστική πυκνότητα των παχύσαρκων ατόμων με PWS ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη σε σχέση με των παχύσαρκων ατόμων της ομάδας ελέγχου. ⁽¹⁴⁾

Η αντιμετώπιση για την οστεοπόρωση γίνεται από κλινικούς γιατρούς, αξιολογώντας τα εργαστηριακά ευρήματα που αφορούν τα επίπεδα GH και των σεξουαλικών ορμονών έτσι ώστε να βρεθεί ο βέλτιστος συνδυασμός θεραπείας. Συχνά συνιστάται συμπλήρωμα ασβεστίου και βιταμίνης D ⁽⁶⁴⁾.

4.5 Διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο

Οι αναπνευστικές διαταραχές που σχετίζονται με τον ύπνο είναι πολύ συχνές σε άτομα με PWS. Η πολυπνοογραφική εξέταση μελετά τις διαταραχές ύπνου.

Οι τύποι των διαταραχών ύπνου, που έχουν παρατηρηθεί σε άτομα με PWS, είναι οι εξής:

- σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας ύπνου (ΣΑΑΥ),
- άπνοιες κεντρικού τύπου,
- υποαερισμός,
- νυχτερινή υποξαιμία ⁽³¹⁾.

Η παρατεταμένη άπνοια κατά την διάρκεια του ύπνου προκαλεί πτώση του κορεσμού του αίματος σε οξυγόνο και αύξηση των επιπέδων CO₂ στο αίμα. Η αναπνευστική δυσλειτουργία οφείλεται στις κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες που προκαλούν μικρούς αεραγωγούς, στην υποτονία, στη σκολίωση και στην παχυσαρκία. Ορισμένες μελέτες έχουν βρει υψηλότερη συχνότητα μετά τα δύο πρώτα χρόνια ζωής και ως κύριος παράγοντας κινδύνου για την αποφρακτική άπνοια ύπνου είναι η υπερκατανάλωση τροφής και η παχυσαρκία. Στα παιδιά, μπορεί να επηρεάσει το κεντρικό νευρικό, το καρδιαγγειακό και το μεταβολικό σύστημα, επηρεάζοντας παράλληλα τη σωματική ανάπτυξη.

Επίσης αν και τα άτομα με PWS παρουσιάζουν υπογοναδισμό εντοπίζονται διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα. Στους άνδρες εντοπίζεται η επιδείνωση του ΣΑΑΥ, μετά την εφηβεία λόγω των ορμονικών αλλαγών ή λόγω ανώμαλης ανατομικής κατασκευής. Στις γυναίκες εμφανίζεται στην μετεμμηνοπαυσική περίοδο της ζωής τους.

Επιπρόσθετα παρατηρείται υψηλός επιπολασμός της βραχείας έναρξης ύπνου και καθυστέρηση της φάσης ύπνου REM λόγω δυσλειτουργίας του κεντρικού υποθαλάμου. Από έξι μελέτες που έγιναν σε παιδιά, οι δυσλειτουργίες του υποθαλάμου σχετίζονται και με την ημερήσια υπνηλία που συνοδεύεται από ναρκοληψία, σε ποσοστό 35,71% ⁽⁶⁵⁾.

Από μελέτες που έχουν γίνει για την παθοφυσιολογία των αναπνευστικών διαταραχών οι οποίες αποτελούν τη πιο συχνή αιτία θανάτου στα άτομα με PWS, έχει διαπιστωθεί ο ρόλος του γονιδίου *Necdin*. Οι ασθενείς, όπου το σύνδρομο προέρχεται λόγω της πατρικής διαγραφής στη περιοχή 15q11-q13, σε αυτή τη περιοχή περιλαμβάνεται μεταξύ των άλλων και το γονίδιο *Necdin*. Η ίδια μελέτη αναζήτησε τη σχέση μεταξύ της ανεπάρκειας *Necdin* με τις διαταραχές του μεταβολισμού της σεροτονίνης. Συμπερασματικά η σεροτονίνη ως νευροδιαβιβαστής του εγκεφάλου συμμετέχει στη ρύθμιση του ύπνου και στον έλεγχο της αναπνοής. Λόγω της απώλειας του *Necdin* μπορεί να προκληθούν αναπνευστικές δυσκολίες, στα άτομα με PWS, μέσω επιδράσεων στο σύστημα σεροτονίνης. Τα

εργαστηριακά ποντίκια που δεν διέθεταν το γονίδιο Necdin είχαν νευρώνες με μη φυσιολογικό σχήμα και παρουσίαζαν τις ίδιες αναπνευστικές δυσκολίες με αυτές των ατόμων με PWS.

Η κεντρική άπνοια παρατηρείται κατά τη βρεφική ηλικία ενώ η αποφρακτική άπνοια είναι πιο συχνή στους έφηβους. Ως αιτία θανάτου έχει καταγραφεί στα βρέφη το 73% και στους ενήλικες το 26%⁽⁶⁶⁾.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των αναπνευστικών δυσλειτουργιών έχουν ιδιαίτερη σημασία και συνιστάται να γίνεται από διεπιστημονική ομάδα κλινικών γιατρών που περιλαμβάνει πνευμονολόγο, ενδοκρινολόγο, ωτορινολαρυγγολόγο κ.ά. για το συντονισμό της αντιμετώπισης.

Μερικές από τις παρεμβάσεις που συστήνονται είναι:

- η απώλεια βάρους σε συνδυασμό με χορήγηση αυξητικής ορμόνης με συχνή ιατρική παρακολούθηση τυχόν ανεπιθύμητων παρενεργειών,
- αμυγδαλεκτομή,
- θετική πίεση αεραγωγών με τη χρήση ρινικής ή ρινοστοματικής μάσκας (όταν η αμυγδαλεκτομή δεν έχει τα αναμενόμενα αποτελέσματα),
- χορήγηση ρινικών κορτικοστεροειδών για τη μείωση του μεγέθους των αδενοειδών εκβλαστήσεων,
- χειρουργικές επεμβάσεις των κρανιοπροσωπικών ανωμαλιών, όπως γναθοπροσωπικής χειρουργικής, φαρυγγοπλαστική,
- τραχειοστομία, προτείνεται σαν έσχατη λύση καθώς παρουσιάζει σοβαρές επιπλοκές⁽³¹⁾.

4.6 Κεντρική επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, οι ασθενείς με PWS πάσχουν από δυσλειτουργίες του υποθαλάμου οι οποίες ευθύνονται για πολλές ενδοκρινικές ανεπάρκειες. Λόγω του υψηλού ποσοστού θνησιμότητας εξαιτίας αυτών των δυσλειτουργιών (3%), το 2008 πραγματοποιήθηκε μελέτη με στόχο την διερεύνηση της πιθανότητας ύπαρξης νόσου κεντρικής επινεφριδιακής ανεπάρκειας (CAI) της οποίας τα συμπτώματα εκδηλώνονται έντονα κατά τη διάρκεια στρεσογόνων καταστάσεων ή κατά τη διάρκεια ήπιων λοιμώξεων. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε νοσοκομειακό περιβάλλον από 6,8-13,6 ετών, οι οποίοι εκείνη την περίοδο δεν αντιμετώπιζαν κάποιο επιπλέον πρόβλημα υγείας. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε δοκιμασία μετυραπόνης (δυναμική εξέταση για τη διάγνωση της CAI). Η μετυραπόνη εμποδίζει τη σύνθεση της κορτιζόλης και έτσι η μείωση της κορτιζόλης στο πλάσμα διεγεί-

ρει την παραγωγή της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνη (ACTH). Η λειτουργία της ACTH είναι η ρύθμιση των επιπέδων της στεροειδούς ορμόνης κορτιζόλης, η οποία απελευθερώνεται από τα επινεφρίδια και είναι η απάντηση σε ερεθίσματα όπως το στρες. Η μελέτη έδειξε πως το 60% των ασθενών με PWS είχαν CAI. Σε αυτό αποδόθηκε το υψηλό ποσοστό αιφνίδιου θανάτου ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του στρες που σχετίζεται με λοιμώξεις ⁽⁶⁷⁾.

Σε άλλη αντίστοιχη μελέτη οι ασθενείς πριν υποβληθούν στη δοκιμασία μετραπόνης είχαν ελεγχθεί με ολονύχτια πολυυπνογραφία, σε εξειδικευμένο κέντρο ύπνου, για την αξιολόγηση της αναπνοής. Τα παιδιά που διαγνώστηκαν με CAI είχαν υψηλότερο δείκτη κεντρικής άπνοιας και αύξηση του δείκτη κεντρικής άπνοιας κατά τη διάρκεια του στρες. Ο συνδυασμός CAI και αναπνευστικών διαταραχών στον ύπνο πιθανόν να επιδεινώσει την κατάσταση ενός ασθενούς κατά τη διάρκεια κάποιας ασθένειας με αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου ⁽⁶⁸⁾.

Η θεραπεία που προτείνεται είναι η χορήγηση υδροκορτιζόνης, η δοσολογία καθορίζεται από παιδίατρο και παιδοενδοκρινολόγο σε συνεργασία με τους γονείς των παιδιών με PWS καθώς οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένη αντοχή στο πόνο και δεν παρουσιάζουν κλασικά συμπτώματα ασθένειας (πυρετό, αδυναμία έμετου κ.ά.) ⁽⁶⁷⁾.

4.7 Ψυχιατρικές διαταραχές

Η αυξημένη συχνότητα ανάπτυξης ψυχιατρικών διαταραχών επηρεάζει τη ποιότητα ζωής τόσο των ίδιων των ασθενών όσο και του οικογενειακού τους περιβάλλοντος. Παρουσιάζουν σοβαρά προβλήματα με νευροσυμπεριφορικές διαταραχές και διανοητική αναπηρία, συμπεριφορικές δυσκολίες όπως ψυχαναγκασμό, παρορμητισμό, άγχος, δυσκολία αλλαγής στη ρουτίνα, αυτοτραυματιστική συμπεριφορά, κατάθλιψη, έλλειμμα κοινωνικής επικοινωνίας, ψύχωση και διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού σε σύγκριση με άλλου είδους ασθενείς με διανοητική αναπηρία. Αναφέρεται ως η πιο δύσκολη πτυχή της πάθησης προς διαχείριση από τους φροντιστές. Οι γονείς και οι φροντιστές των ατόμων με PWS επηρεάζονται αρνητικά στις ρομαντικές σχέσεις, την ικανότητα της εργασίας με οικονομικό αντίκτυπο στο σύνολο της οικογένειας, τον ύπνο και την γενικότερη διάθεση τους ⁽⁶⁹⁾.

4.7.1 Συμπεριφορές

Το 89% των ατόμων με PWS είχαν τουλάχιστον μια ψυχιατρική διαταραχή με πιο κοινή το άγχος. Σε όλους τους γενετικούς υπότυπους ο βασικός συμπεριφορικός φαινότυπος χαρακτηρίζεται από εκρήξεις θυμού, επαναλαμβανόμενες και τελετουργικές συμπεριφορές, συναισθηματική αστάθεια, τρίξιμο δοντιών και τσίμπημα δέρματος (skin picking). Οι επι-

θετικές συμπεριφορές διαφέρουν μεταξύ των ηλικιακών ομάδων. Το « χτύπημα στους άλλους» παρουσιάζεται στα παιδιά, ενώ η «λεκτική επιθετικότητα» παρουσιάζεται στους έφηβους και τους ενήλικες. Στα άτομα με γενετικό υπότυπο mUPD παρατηρείται υψηλός επιπολασμός ψύχωσης σε ποσοστό 60-100% καθ' όλη τη διάρκεια ζωής. Φαίνεται επίσης πως υπάρχει αυξημένη ευερεθιστότητα που αντιμετωπίζεται με αντιψυχωσική αγωγή. Σε μικρότερο ποσοστό παρατηρούνται τρεις ή και περισσότερες ψυχιατρικές διαγνώσεις, γεγονός που υποδηλώνει τη πολυπλοκότητα των ψυχιατρικών διαταραχών στο PWS ⁽⁷⁰⁾. Η μέση ηλικία έναρξης για τις ψυχιατρικές διαταραχές είναι η ηλικία των 16 ετών. Το άγχος είναι η συνηθέστερη διάγνωση στους έφηβους και τους ενήλικες, οι ενήλικες εμφανίζουν κατάθλιψη, ψύχωση και διπολική διαταραχή.

4.7.2 Φαινότυπος της υπερφαγίας

Ο συμπεριφορικός φαινότυπος συνήθως εμφανίζεται γύρω στην ηλικία των 4 ετών, με την ακραία ορμή για φαγητό, όπου είναι ένας παράγοντας άγχους σε ολόκληρη τη ζωή συνοδευόμενο σε μεγάλη συχνότητα με εκρήξεις θυμού και αντιπαραθέσεις με το οικογενειακό περιβάλλον. Η υπερφαγική συμπεριφορά περιλαμβάνει υπερβολική συζήτηση με επίκεντρο το φαγητό, επαναλαμβανόμενες ερωτήσεις σχετικά με το τι και πότε θα φάει, κλοπή φαγητού ή χρημάτων για την αγορά αυτού, κατανάλωση μη τροφίμων όπως γρασίδι, σαπούνι ή και σκουπίδια και αναζήτηση φαγητού κατά την διάρκεια της νύχτας. Καθώς οι γονείς είναι αυτοί που θα πρέπει να τηρήσουν την επισιτιστική ασφάλεια των ασθενών με PWS, έχει διαπιστωθεί ότι και οι ίδιοι αντιμετωπίζουν ψυχολογικές δυσκολίες όπως φοβικό άγχος, σωματοποίηση του άγχους και ιδεοψυχαναγκαστικά προβλήματα ⁽⁷¹⁾.

4.7.3 Skin-picking

Το τσίμπημα του δέρματος (skin-picking) έχει χαρακτηριστεί ως αυτοτραυματιστική συμπεριφορά αλλά και ως συμπεριφορά αυτοακρωτηριασμού καθώς έχουν νοσηλευθεί ασθενείς με PWS για την θεραπεία σοβαρών τραυμάτων που προκλήθηκαν μετά από επίμονο skin-picking. Ο επιπολασμός του skin-picking στους ασθενείς με PWS είναι σημαντικά υψηλότερος σε σχέση με άλλες νοητικές αναπηρίες ⁽⁷²⁾. Το 2010 πραγματοποιήθηκε μελέτη για τη κατανόηση της συμπεριφοράς του skin-picking για το ποιες περιοχές του σώματος επιλέγονται, οι δερματικοί παράγοντες αλλά και κάτω από ποιες συνθήκες γίνεται, επί παραδείγματι αν σχετίζεται με το άγχος. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι το 95% των ασθενών με PWS κάνουν skin-picking. Η επιλογή της περιοχής δέρματος σε μεγάλη συχνότητα γίνεται εστιασμένα και πολύ λιγότερο σε τυχαία περιοχή. Όταν η επιλογή είναι εστιασμένη περιοχή θεωρείται ως καταναγκαστική συμπεριφορά και χαρακτηρίζεται ιδεο-

ψυχαναγκαστικό σύμπτωμα, ενώ η τυχαία επιλογή περιοχής χαρακτηρίζεται ως παρορμητική συμπεριφορά. Οι πιο συχνές περιοχές είναι τα χέρια, τα πόδια και το πρόσωπο λιγότερα συχνά το κεφάλι, το σώμα, ο πρωκτός και τα γεννητικά όργανα. Συνήθως χρησιμοποιούν τα νύχια ή τα δάχτυλα και λιγότερο χρησιμοποιούν αιχμηρά αντικείμενα όπως μολύβι, καρφί και ψαλίδι. Οι περισσότεροι συμμετέχοντες το έκαναν κατά τη διάρκεια του σχολείου, όταν παρακολουθούσαν τηλεόραση, στο αυτοκίνητο ή στο κρεβάτι. Σύμφωνα με τα ευρήματα προηγούμενων μελετών αλλά και της παρούσης μελέτης το skin-picking γίνεται ως αυτοδιέγερση σε περιόδους σχετικής αδράνειας, αρνητικών συναισθημάτων ή για να μειωθεί η σωματική δυσφορία. Ως θεραπεία της χρόνιας δερματοσυλλογής υποδεικνύονται ορισμένα φάρμακα που μπορεί να είναι αποτελεσματικά για την εξασθένιση αυτής της συμπεριφοράς σε συνδυασμό με την εκπαίδευση των ασθενών ως διαχείριση παρόρμησης⁽⁷³⁾.

4.7.4 Εκρήξεις θυμού

Οι εκρήξεις θυμού είναι μια από τις πιο δυσπροσαρμοστικές συμπεριφορές που αναφέρονται από τους γονείς και τους φροντιστές των ατόμων με PWS από την παιδική ηλικία έως και την εφηβεία να είναι πιο συχνές και μεγαλύτερης έντασης με φθίνουσα πορεία στην ενήλικη ζωή.

Οι λόγοι που μπορεί να προκληθούν εκρήξεις θυμού είναι η άρνηση σε κάτι που έχουν ζητήσει (εκτός από φαγητό), η αλλαγή της ρουτίνας και το αίσθημα αδικίας. Μερικές από τις συμπεριφορές που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια στις εκρήξεις θυμού είναι:

- κλάμα,
- φωνές,
- πέταγμα και χτύπημα αντικειμένων,
- πρόκληση ζημιών,
- εκούσια πτώση στο έδαφος,
- κλωτσιές κ.ά.⁽⁷⁴⁾

4.7.5 Αυτοκτονικός ιδεασμός και απόπειρα αυτοκτονίας

Τα άτομα με PWS παρουσιάζουν αυτοκτονικό ιδεασμό σε ποσοστό 9,2% και οι απόπειρες αυτοκτονίας κατά 2,7%. Η φυλή και η εθνικότητα δεν συσχετίζονται. Τα άτομα με αυτοκτονικό ιδεασμό πιθανόν να έχουν ιστορικό με κατάθλιψη, άγχος, διπολική διαταραχή ή ψύχωση και να λαμβάνουν φαρμακευτική θεραπεία ή είναι σε πρόγραμμα θεραπείας ψυχικής υγείας. Επιπρόσθετα, εκτός από την ψυχιατρική συν-νοσηρότητα πιθανόν να σχετίζο-

νται οι κοινωνικοί και οικογενειακοί παράγοντες καθώς και το οικογενειακό ψυχιατρικό ιστορικό με την αυτοκτονία των ατόμων με PWS ⁽⁷⁵⁾.

4.7.6 Επιδράσεις στη συμπεριφορά των ατόμων με PWS λόγω πανδημίας

Η τρέχουσα πανδημία του κορονοϊού Covid-19 έχει επιφέρει περιορισμούς, στα πλαίσια των μέτρων για το περιορισμό της διασπορά (lockdown), τόσο στην υγειονομική περίθαλψη όσο στην κοινωνική και εκπαιδευτική ζωή παγκοσμίως. Το 2021 πραγματοποιήθηκε έρευνα, στη Γερμανία, για τις επιπτώσεις της πανδημίας Covid-19 και του lockdown στη καθημερινή ζωή και στη ψυχική υγεία των ατόμων με PWS. Η έρευνα έγινε μέσω διαδικτυακού ερωτηματολογίου προς του γονείς και τους φροντιστές. Για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων οι συμμετέχοντες διακριθήκαν σε αυτούς που διέμεναν σε οικογενειακό περιβάλλον και σε αυτούς που διαβιούσαν σε εξειδικευμένη μονάδα φροντίδας.

Οι αλλαγές στη συμπεριφορά που καταγράφηκαν, σύμφωνα με το διαχωρισμό καταλύματος, καταγράφηκαν ως εξής στο παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 5. Αλλαγές συμπεριφοράς λόγω πανδημίας ανάλογα με το κατάλυμα διαμονής

ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ	ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ	ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΜΟΝΑΔΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ PWS
Άγχος	42,9%	56,0%
Εκρήξεις θυμού	57,1%	36,0%
Συγκρούσεις με άλλα άτομα	60,7%	40,0%
Συγκέντρωση	39,3%	28,0%
Διαταραχές ύπνου	35,7%	12,5%
Ψυχαναγκαστική συμπεριφορά	42,9%	24,0%
Skin-picking	57. 1%	32,0%

Υπήρξαν μικρές αυξητικές ποσοστιαίες διαφορές μεταξύ των ομάδων για την ημερήσια υπνηλία, τη ψύχωση και την ιδεοληπτική αυτοκτονία. Επιπρόσθετα δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων.

Φαίνεται πως τα άτομα με PWS που ζουν με την οικογένεια είναι πιο ευάλωτα κατά τη διάρκεια της πανδημίας από εκείνα που ζουν σε εξειδικευμένες μονάδες φροντίδας. Το δομημένο περιβάλλον και η εξειδικευμένη φροντίδα που παρέχετε σε αυτές τις μονάδες μπορεί να βοηθήσει στην καλύτερη αντιμετώπιση των επιπτώσεων της πανδημίας και του lockdown που επιβάλλεται ανά χρονικά διαστήματα ⁽⁷⁶⁾.

5. Θεραπείες και φροντίδα

Το σύνδρομο Prader-Willi ως μια σύνθετη πολυσυστηματική γενετική διαταραχή απαιτεί θεραπευτικές παρεμβάσεις που αφορούν πολλαπλές ιατρικές ειδικότητες, οι οποίες θα συμμετάσχουν στη φροντίδα του ασθενούς καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του. Το θερα-

πενυτικό πρόγραμμα σχεδιάζεται εξατομικευμένα βάσει των αναγκών του ατόμου. Η πολυεπιστημονική φροντίδα, με βάση τη συντονισμένη διαχείριση των συμπτωμάτων του συνδρόμου, μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ⁽⁷⁷⁾.

5.1 Θεραπεία με αυξητική ορμόνη

Η θεραπεία με ανασυνδυασμένη αυξητική ορμόνη σε ασθενείς με PWS έχει πολλαπλά οφέλη:

- αύξηση ύψους,
- βελτίωση σύστασης σώματος,
- αποφυγή παχυσαρκίας,
- βελτίωση ικανότητας της σωματικής άσκησης.

Επίσης έχει αναφερθεί ότι λειτουργεί θετικά στην εξέλιξη της ομιλίας και στις γνωστικές λειτουργίες κατόπιν σύγκρισης σε τεστ ανάπτυξης που πραγματοποιήθηκαν πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η βέλτιστη ηλικία έναρξης της χορήγησης της hGH δεν είναι γνωστή, αλλά οι ειδικοί, στη πλειοψηφία τους, συνιστούν την έναρξη της χορήγησης πριν την εμφάνιση της παχυσαρκίας, η οποία εμφανίζεται συνήθως στην ηλικία των 2 ετών. Ωστόσο, άλλες ερευνητικές ομάδες συνιστούν την έναρξη της θεραπείας από την ηλικία των 3 μηνών ⁽⁷⁸⁾.

Το 2013 θεσπίστηκαν τα παρακάτω κριτήρια για την χορήγηση της αυξητικής ορμόνης:

1. Γενετική επιβεβαίωση και διάγνωση του συνδρόμου
2. Οι δοκιμασίες διέγερσης αυξητικής ορμόνης δεν είναι απαραίτητες για την έναρξη της αγωγής σε παιδιά
3. Οι ενήλικες θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο του άξονα αυξητικής ορμόνης-ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα (IGF1) πριν την έναρξη της θεραπείας.
4. Η σκολίωση δεν αποτελεί αποθαρρυντικό κριτήριο για την έναρξη της θεραπείας
5. Βρέφη και παιδιά συστήνεται να ξεκινούν με ημερήσια δόση 0,5mg/m²/d υποδόρια και σταδιακή αύξηση έως 1mg/m²/d ανά 3-6 μήνες σύμφωνα με την ανταπόκριση και με τα επίπεδα τιμών IGF1.
6. Οι ενήλικες ξεκινούν με δοσολογία 0,1-0,2mg/d. Η δοσολογία εξαρτάται από την ηλικία, την κλινική ανταπόκριση και τα επίπεδα IGF1.
7. Η δοσολογία και η επιλογή των ασθενών είναι ανεξάρτητη από το γενετικό τύπο του συνδρόμου.
8. Τα επίπεδα IGF1 θα πρέπει να κυμαίνονται στις ανώτερες φυσιολογικές τιμές.
9. Τα θεραπευτικά αποτελέσματα αξιολογούνται ανάλογα με την ηλικία, τη σωματική διάπλαση και το βαθμό της νοητικής στέρησης

10. Η ιατρική παρακολούθηση της θεραπείας μπορεί να ωφελήσει συγκεκριμένους τομείς με το ενδεχόμενο ανεπιθύμητων παρενεργειών
11. Παράλληλες διαιτητικές και περιβαλλοντικές παρεμβάσεις
12. Η νοητική υστέρηση δε αποτελεί εμπόδιο στην έναρξη της θεραπείας.

Πριν την έναρξη της αγωγής με αυξητική ορμόνη είναι απαραίτητη η εξέταση της πολυπνογραφικής μελέτης ύπνου του ασθενή για τυχόν διάγνωση του Συνδρόμου Αποφρακτικών Απνοιών-Υποπνοιών Ύπνου. Οι πιθανότητες αμυγδαλεκτομής πρέπει να εκτιμηθούν από ωτορινολαρυγγολόγο. Οι λόγοι που αντενδείκνυται η θεραπεία με αυξητική ορμόνη είναι οι εξής:

- σοβαρή παχυσαρκία,
- μη ελεγχόμενος διαβήτης,
- αποφρακτική άπνοια ύπνου,
- ενεργός νεοπλασματική νόσος,
- ψύχωση,
- υπερτροφία των αδενοαμυγδαλών ⁽⁷⁹⁾.

5.2 Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης φύλου

Η πιο κοινή ορμονική ανεπάρκεια στο PWS είναι ο υπογοναδισμός και στα δύο φύλα. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία στον ανδρικό υπογοναδισμό είναι σημαντική, καθώς εάν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα σχετίζεται με σοβαρές διαταραχές, όπως έχει προαναφερθεί στο κεφάλαιο 3.4. Θεραπευτικά προτείνεται η χορήγηση τεστοστερόνης. Ωστόσο, πριν την έναρξη της θεραπείας με τεστοστερόνη, προτείνεται ο έλεγχος των παρακάτω:

- έλεγχος των συμπτωμάτων για αποφρακτική άπνοια ύπνου και θεραπεία αυτής,
- έλεγχος για αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα όπως αντιεπιληπτικά, ψυχοδιεγερτικά κ.ά. καθώς και την αλληλεπίδραση με τη θεραπεία της αυξητικής ορμόνης και την προσαρμογή της δοσολογίας,
- καρδιοαγγειακός έλεγχος για τον αποκλεισμό ή την διαχείριση της καρδιακής ανεπάρκειας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τεστοστερόνη προτείνεται να ελέγχονται σε τακτά χρονικά διαστήματα τα εξής:

- έλεγχος της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου με πολυπνογραφία,
- αξιολόγηση της προκλητικής συμπεριφοράς όπως η επιθετικότητα, υπερσεξουαλικότητα και εκρήξεις θυμού. Θα πρέπει η δοσολογία να αυξάνεται σταδιακά ή να επιστρέφει στην τελευταία δόση όπου η συμπεριφορά είναι αποδεκτή,

- έλεγχος του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης ανά διαστήματα, καθώς η μακροχρόνια θεραπεία με τεστοστερόνη μπορεί να προκαλέσει ερυθροκυττάρωση,
- έλεγχος για αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών,
- έλεγχος προστατικού αντιγόνου (PSA) στους άνω των 40 ετών καθώς είναι άγνωστες οι επιπτώσεις της μακροχρόνιας θεραπείας με τεστοστερόνη στον προστάτη στους ασθενείς με PWS ⁽⁴⁶⁾.

Όσον αφορά τον γυναικείο υπογναθισμό όπως έχει προαναφερθεί στο κεφάλαιο 3.4, η έγκαιρη αντιμετώπιση του μειώνει τις πιθανότητες επιδείνωσης άλλων διαταραχών. Η συνηθέστερη ορμονική υποκατάσταση στις γυναίκες με PWS είναι η χορήγηση οιστρογόνων και αντισυλληπτικών. Οι συστάσεις που δίνονται για την ορμονική υποκατάσταση είναι οι εξής:

- εκτίμηση της γοναδικής λειτουργίας με βάση στον εμμηνορροϊκό κύκλο και όχι τα επίπεδα οιστραδιόλης ορού,
- μέτρηση οστικής πυκνότητας,
- η επανεκτίμηση του θεραπευτικού σχήματος σε περιπτώσεις σεξουαλικής δραστηριότητας,
- αλληλεπιδράσεις με τη χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων,
- αλληλεπιδράσεις με τη χρήση αυξητικής ορμόνης,
- εκμάθηση ή επιτήρηση για θέματα υγιεινής κατά την έμμηνο ρύση,
- έλεγχος για την αύξηση βάρους σε συνδυασμό με την έναρξη θεραπείας με αντισυλληπτικά,
- προσυμπτωματικός έλεγχος για τον καρκίνο του μαστού,
- έλεγχος θρομβωτικών επεισοδίων,
- αξιολόγηση της προκλητικής συμπεριφοράς. Μια πιθανή εξήγηση είναι η θέαση στο αίμα της περιόδου να προκαλέσει αίσθημα φόβου, ειδικά σε ασθενείς με σημαντική νοητική υστέρηση,
- αντιμετώπιση για την αποφυγή σεξουαλικής κακοποίησης έναντι φαγητού,
- έλεγχος του θεραπευτικού σχήματος για την πρόληψη του καρκίνου του ενδομητρίου. Ο συγκεκριμένος κίνδυνος αυξάνεται στην περίπτωση όταν χορηγούνται σκευάσματα μόνο με οιστρογόνα,
- ιδιαίτερη ψυχολογική και ιατρική φροντίδα κατά την εμμηνοπαυσιακή περίοδο ⁽⁴⁷⁾.

5.3 Ο ρόλος της ψυχοθεραπείας σε άτομα με PWS

Αρκετοί ασθενείς με PWS χρειάζονται ψυχολογική-ψυχιατρική υποστήριξη για αρκετά μεγάλα χρονικά διαστήματα. Οι περισσότερες ψυχιατρικές διαταραχές, που έχουν προαναφερθεί, εμφανίζονται πιο έντονα συνήθως από 13-26 ετών. Στην πλειοψηφία τους οι ψυχιατρικές διαταραχές αντιμετωπίζονται με φαρμακευτική αγωγή. Επιπρόσθετα, δεν υπάρχει εξειδικευμένη φαρμακολογική θεραπεία για διαταραχές συμπεριφοράς ασθενών με PWS. Ωστόσο ο συνδυασμός των δυσπροσαρμοστικών συμπεριφορών και της νοητικής υστέρησης που παρουσιάζουν τα άτομα με PWS, μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την ποιότητα ζωής τους. Με την έγκαιρη διάγνωση καθώς και τη προληπτική προσέγγιση μπορεί να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής τους⁽⁸⁰⁾. Στην προσχολική και παιδική ηλικία η ψυχοθεραπεία μπορεί να γίνει μέσω της παιγνιοθεραπείας. Η χρήση του παιχνιδιού βοηθά στην ευκολότερη έκφραση των συναισθημάτων και φόβων του παιδιού σε σύγκριση με το λεκτικό τρόπο επικοινωνίας⁽⁸¹⁾.

Το παρατεταμένο άγχος που σχετίζεται με την αναζήτηση τροφής μπορεί να αποτελέσει τη βάση των δυσπροσαρμοστικών συμπεριφορών και των συναισθηματικών διαταραχών των ατόμων με PWS. Η συνεργασία ψυχοθεραπευτή, διατροφολόγου και οικογένειας θεωρείται απαραίτητη για τη διαχείριση των προβλημάτων συμπεριφοράς που αφορούν τη τροφή.

Ορισμένες μελέτες, με μικρό δείγμα, αναφέρουν την αποτελεσματική παρέμβαση στις δυσπροσαρμοστικές συμπεριφορές, εφαρμόζοντας διαδικασίες Εφαρμοσμένης Ανάλυσης Συμπεριφοράς (ABA) χρησιμοποιώντας την μέθοδο της Διαφορικής Ενίσχυσης Άλλης Συμπεριφοράς (DRO). Η μέθοδος DRO έχει ως πρακτική της, την ενίσχυση της θετικής συμπεριφοράς με επιβράβευση. Η επιβράβευση έχει ως αποτέλεσμα την ενίσχυση της θετικής συμπεριφοράς και αποτελεί τον σημαντικότερο θετικό ενισχυτή. Μετά από κάθε παρέμβαση παρέχεται η κατάλληλη ανατροφοδότηση έτσι ώστε το άτομο, με τη πάροδο του χρόνου και τη συνεχή εκπαίδευση, να αποκτήσει κατά το δυνατόν περισσότερες κοινωνικές δεξιότητες⁽⁸⁰⁾.

Τέλος, όπως αναφέρεται δεδομένου του επιπολασμού των ψυχιατρικών διαταραχών με την πάροδο του χρόνου θα πρέπει η οικογένεια και οι φροντιστές να επαγρυπνούν για τα ψυχιατρικά συμπτώματα που παρουσιάζουν τα άτομα με PWS. Με βάση τα συμπτώματα θα πρέπει να διερευνάται ο αποτελεσματικός συνδυασμός ψυχοθεραπείας και φαρμακευτικής αγωγής⁽⁸²⁾.

5.4 Ο ρόλος της λογοθεραπείας και της εργοθεραπείας

Αρκετά από τα άτομα με PWS δεν είναι λειτουργικά στη καθημερινότητα τους εάν δεν λάβουν θεραπεία από λογοθεραπευτές και εργοθεραπευτές. Ο συνδυασμός της ήπιας νοητικής υστέρησης και των δυσπροσαρμοστικών συμπεριφορών καθιστά δύσκολη την απόδοση του μέγιστου των νοητικών τους δυνατοτήτων

Τα χαρακτηριστικά που παρατηρούνται, στην ομιλία, περιλαμβάνει κακή ανάπτυξη ομιλίας-ήχου, μειωμένες στοματικές κινητικές δεξιότητες και γλωσσικά ελλείμματα. Επιπρόσθετα, έχει παρατηρηθεί καθυστέρηση του λόγου, σε παιδιά με PWS, μέχρι και 6 ετών. Η μειωμένη ανάπτυξη ομιλίας μπορεί να οφείλεται στο παχύ σάλιο, στην υποτονία και στα γνωστικά ελλείμματα. Οι φτωχές γλωσσικές δεξιότητες επηρεάζουν αρνητικά την επικοινωνία και τις κοινωνικές συναναστροφές. Η παρέμβαση του λογοθεραπευτή μπορεί να ξεκινήσει από τη βρεφική ηλικία, για την ενίσχυση των στοματικών κινητικών δεξιοτήτων και την υποβοήθηση της σίτισης. Από τη προσχολική ηλικία και έπειτα, οι θεραπευτικές συνεδρίες λογοθεραπείας θα πρέπει να περιλαμβάνουν ασκήσεις για την βελτίωση του μυϊκού ελέγχου του στόματος, της γλώσσας και του λαιμού, με στόχο την ενίσχυση της άρθρωσης και της προφοράς, την ανάπτυξη λεξιλογίου και την κατανόηση του. Σε πιο επιβαρυνμένες περιπτώσεις ασθενών είναι χρήσιμη η εκμάθηση της νοηματικής γλώσσας⁽⁸⁰⁾. Στις περιπτώσεις με σοβαρά προβλήματα ομιλίας και επικοινωνίας, οι δυνατότητες που υπάρχουν για εναλλακτική επικοινωνία μπορεί να είναι η εκμάθηση της νοηματικής γλώσσας, με πίνακα επικοινωνίας και με την Επαυξημένη Εναλλακτική Επικοινωνία. Η Επαυξημένη Εναλλακτική Επικοινωνία περιλαμβάνει συστήματα χαμηλής, μεσαίας και υψηλής τεχνολογίας, μεθόδους που συμπληρώνουν ή αντικαθιστούν την ομιλία και τη γραφή⁽⁸³⁾.



Εικόνα 2: Παραδείγματα συστημάτων Επαυξημένης Εναλλακτικής Επικοινωνίας.

Η συνεισφορά της εργοθεραπείας μέσω της εκπαίδευσης του ατόμου συμβάλει στη βελτίωση της καθημερινής ζωής και την ανεξαρτητοποίηση του, ανάλογα με την ηλικία και την νοητική κατάσταση του ατόμου. Οι επαγγελματίες υγείας που θα ασχοληθούν με την εργοθεραπευτική παρέμβαση θα πρέπει να λάβουν υπ' όψιν της τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των γενετικών υποτύπων του συνδρόμου και να εξατομικεύσουν τις πρακτικές που θα χρησιμοποιήσουν. Οι δραστηριότητες της εργοθεραπείας στοχεύουν στη βελτίωση της οργάνωσης της σκέψης, της μνήμης, τη συγκέντρωση και προσοχή, ανάπτυξη της κριτικής ικανότητας και στο συντονισμό της λεπτής κινητικότητας (λαβή μολυβιού κ.ά.). Επιπρόσθετα, όσον αναφορά τη μνήμη η εργοθεραπεία θα συμβάλει στη βελτίωση του ελλείμματος της βραχύχρονης μνήμης που παρατηρείται στο σύνδρομο ⁽⁸⁴⁾.

5.5 Ο ρόλος της φυσιοθεραπείας

Με δεδομένα, την βρεφική υποτονία τις μυοσκελετικές και ορμονικές διαταραχές που παρατηρούνται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους, η φυσιοθεραπεία μπορεί να συμπεριληφθεί στη φροντίδα των ατόμων με PWS, τόσο ως προληπτική αντιμετώπιση όσο και ως θεραπευτική αντιμετώπιση ⁽⁸⁵⁾. Κατά την βρεφική ηλικία και την πρώιμη παιδική, οι φυσιοθεραπευτικές συνεδρίες στοχεύουν στην ενδυνάμωση του κορμού και την αισθητηριακή ολοκλήρωση. Ως διαταραχή αισθητηριακής ολοκλήρωσης χαρακτηρίζεται η αδυναμία του ατόμου να αλληλεπιδράσει στα ερεθίσματα και τις πληροφορίες από το περιβάλλον με το σώμα του ⁽⁶¹⁾. Τα προγράμματα φυσικοθεραπείας που ακολουθούνται στοχεύουν επίσης στην βελτίωση της λειτουργικής κίνησης, την μυϊκή ενδυνάμωση και τον κινητικό έλεγχο. Επιπλέον ατομικά ή ομαδικά προγράμματα φυσιοθεραπείας συνδυαστικά με γυμναστική και σε συνεργασία με το γυμναστή, μπορούν να ενταχθούν στο ειδικό σχολείο βελτιώνοντας την καρδιοαναπνευστική λειτουργία, στην πρόληψη μυοσκελετικών προβλημάτων, την μυϊκή ενδυνάμωση, στη βελτίωση του οπτικοκινητικού συντονισμού. Ο φυσιοθεραπευτής του ειδικού σχολείου συμμετέχει στην ομάδα αξιολόγησης μαζί με τον ειδικό παιδαγωγό, το γυμναστή, τον εργοθεραπευτή, τον ψυχολόγο και τον κοινωνικό λειτουργό για την στοχοθεσία των θεραπειών και των μεθόδων που θα χρησιμοποιηθούν ⁽⁸⁶⁾.

5.6 Ο ρόλος του διατροφολόγου

Όπως έχει ήδη αναφερθεί η παχυσαρκία αποτελεί το κύριο χαρακτηριστικό του συνδρόμου. Χωρίς την κατάλληλη διαιτητική αντιμετώπιση το ποσοστό του σωματικού λίπους μπορεί να φτάσει μέχρι 40-50% και το σωματικό βάρος μπορεί να ξεπερνά το 200% του ιδανικού βάρους σώματος. Η αύξηση του σωματικού βάρους μπορεί να επιδεινώσει τα ήδη υπάρχοντα προβλήματα υγείας, όπως την αναπνευστική διαταραχή ύπνου, τη σκολίωση, τα καρδιαγγειακά προβλήματα, σακχαρώδη διαβήτη κ.ά. ⁽²⁾. Η φροντίδα για το δια-

τροφικό έλεγχο είναι ζωτικής σημασίας για τα άτομα με PWS καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Η διατροφολογική αντιμετώπιση από επαγγελματία διατροφολόγο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, γιατί εκτός από τον περιορισμό της παχυσαρκίας θα πρέπει να διασφαλίσει και την τυπική ανάπτυξη του ατόμου σε κάθε μια ηλικιακή ομάδα ξεχωριστά.

Κατά τη βρεφική ηλικία η παρακολούθηση της ανάπτυξης και της θρέψης θα πρέπει να γίνεται από παιδίατρο, λογοθεραπευτή και διατροφολόγο, έτσι ώστε να αντιμετωπιστούν τα προβλήματα σίτισης που παρουσιάζονται στα βρέφη με PWS. Η καθυστέρηση των αντανακλαστικών του στόματος, της κατάποσης και της μειωμένης παραγωγής σάλιου για να αντιμετωπιστούν χρησιμοποιούνται τεχνικές όπως ειδικές θηλές και ρινογαστρική σίτιση. Για την ομαλή μετάβαση από την ρινογαστρική σίτιση στη δια στόματος διατροφή αλλά και από την υγρή τροφή στη πολτοποιημένη και αργότερα στη στερεά και τα είδη των τροφών που θα προστεθούν, η καθοδήγηση γίνεται από τις παραπάνω ειδικότητες επαγγελματιών υγείας.

Στην νηπιακή και παιδική ηλικία αυξάνεται ο κίνδυνος της υπερβολικής αύξησης βάρους. Σε αυτή τη φάση είναι πολύ σημαντικό να εφαρμοστεί η δομημένη διατροφή, η οποία θα πρέπει να τηρείται αυστηρά από τους γονείς ή τους φροντιστές για την διατροφική εκπαίδευση των παιδιών με PWS. Η έγκαιρη διατροφική εκπαίδευση θα λειτουργήσει βοηθητικά και στις δυσπροσαρμοστικές συμπεριφορές που παρουσιάζονται στο σύνδρομο.

Η αποτελεσματικότητα της δομημένης διατροφής απαιτεί συνεργασία του διατροφολόγου και των γονέων-φροντιστών τηρώντας, τηρώντας βασικούς κανόνες καλών διατροφικών συμπεριφορών όπως οι παρακάτω:

- επικεντρωμένο ημερήσιο διατροφολόγιο με ποικιλία από τις βασικές ομάδες τροφίμων,
- εκπαίδευση στην κατανάλωση υγιεινών τροφών,
- τήρηση υγιεινού διαιτολογίου από τους γονείς ως παράδειγμα προς μίμηση,
- επιλογή τροφίμων με χαμηλά λιπαρά, όπως τα γαλακτοκομικά προϊόντα, από το δεύτερο έτος ζωής του παιδιού,
- αυξημένη κατανάλωση νερού,
- η ένταξη της σωματικής άσκησης στο ημερήσιο πρόγραμμα⁽⁸⁷⁾.

Κατά τη διάρκεια της προεφηβικής και εφηβικής περιόδου διατηρείται το επικεντρωμένο διατροφικό πλάνο, προσαρμοσμένο σύμφωνα με τις ηλικιακές διατροφικές ανάγκες των ατόμων και πάντα σε συνδυασμό με σωματική άσκηση. Η επιτήρηση και η εκπαίδευση, από τους γονείς/ φροντιστές, συχνά εντατικοποιείται σε αυτή την ηλικιακή ομάδα καθώς παρατηρείται αύξηση στην αναζήτηση τροφής με κάθε δυνατό τρόπο. Ο συνδυασμός

της έντονης επιθυμίας για περισσότερο φαγητό και οι ψυχιατρικές διαταραχές που παρατηρούνται να γίνονται πιο έντονες στην εφηβεία απαιτούν ιδιαίτερους χειρισμούς και τεχνικές αυτοσυγκράτησης από την πλευρά των γονέων⁽³⁹⁾.

Η πρόληψη και αντιμετώπιση της παχυσαρκίας είναι με αέναη προσπάθεια τόσο από τα άτομα με PWS όσο και από το περιβάλλον φροντίδας. Μερικές στρατηγικές που προτείνουν οι διατροφολόγοι στους γονείς και τους φροντιστές για την εκπαίδευση της αυτορρύθμισης στη κατανάλωση τροφής είναι οι ακόλουθες:

- τα σημεία φύλαξης των τροφίμων να ασφαλίζονται,
- επίβλεψη για την πιθανότητα κατανάλωσης μη βρώσιμης τροφής (σκουπίδια, αποφάγια, ζωοτροφή κ.ά.),
- χρήση μικρών πιάτων με ψιλοκομμένα τρόφιμα για τη δημιουργία εντύπωσης μεγαλύτερης ποσότητας,
- καθαρισμός των σκευών μετά το τέλος των γευμάτων,
- ενημέρωση των ατόμων που συναναστρέφονται ώστε να μην τους δίνουν επιπλέον φαγητό,
- η επιβράβευση σε καλές συμπεριφορές ή σε επιτεύγματα δεν θα πρέπει να περιλαμβάνει φαγητό ή γλυκό,
- έγκαιρη ενημέρωση σε ενδεχόμενη αλλαγή του ημερήσιου διαιτητικού πλάνου,
- συναισθηματική στήριξη στις εκρήξεις θυμού.

Στο «Διατροφικό πιάτο για το PWS» απεικονίζονται τα ποσοστά που προτείνουν οι διατροφολόγοι για το εκάστοτε γεύμα⁽⁸⁷⁾.



Εικόνα 3: Διατροφικό Πιάτο για το PWS (Prader-Willi Plate)-USDA (Ekaitis, 2010)

Επιπλέον, η προτεινόμενη θερμιδική ημερήσια πρόσληψη για τη διατήρηση του σωματικού βάρους είναι 600-800 kcal για μικρά παιδιά και 800-1300 kcal για έφηβους και ενήλικες. Τέλος, λόγω των παρατεταμένων διατροφικών περιορισμών συχνά παρατηρείται έλλειψη βιταμινών και μετάλλων και απαιτείται συμπλήρωση με πολυβιταμίνες, ασβέστιο και βιταμίνη D ⁽⁸⁸⁾.

6. Εκπαιδευτικές παρεμβάσεις

6.1 Νοητικές και γνωστικές ικανότητες

Σε έρευνες που έχουν γίνει για το δείκτη νοημοσύνης των ατόμων με PWS δείχνουν ότι οι ικανότητες τους διαφέρουν σημαντικά. Το 35% είχε ελαφριά νοητική υστέρηση, το 27% μέτρια, το 6% βαριά, το 27% οριακή και το 5% είχε νοημοσύνη μέσου όρου. Ωστόσο, λόγω των προβλημάτων συμπεριφοράς δυσκολεύονται να αποδώσουν τα μέγιστα ⁽⁸⁹⁾. Επίσης έχουν αναγνωριστεί ότι έχουν υψηλές γνωστικές αποδόσεις, σε σχέση με παιδιά ίδιας ηλικίας και ίδιου δείκτη νοημοσύνης χωρίς το σύνδρομο, στα εξής πέντε σημεία:

- καλή μακροπρόθεσμη μνήμη,
- καλή προσληπτική γλώσσα,
- καλή οπτικοχωρική αντίληψη,
- καλή οπτική επεξεργασία,

- ελαφρά υπεροχή στην ανάγνωση και στη γραφή. Για την συγκεκριμένη δεξιότητα πιθανόν να θυμούνται οπτικά τις λέξεις παρά να χρησιμοποιούν τη συλλαβική μέθοδο.

Αντίθετα οι δυσκολίες που παρουσιάζονται στο γνωστικό και μαθησιακό τομέα είναι:

- φτωχές δεξιότητες στον οπτικοκινητικό συντονισμό στη λεπτή και αδρή κινητικότητα,
- δυσκολία στην επεξεργασία ακουστικών πληροφοριών,
- δυσκολία στη βραχύχρονη μνήμη,
- δυσκολία στη «σειροθετική» επεξεργασία (κατανόηση σχέσεων αιτίου-αποτελέσματος) για την επίλυση προβλημάτων που απαιτούν διαδικασία βήμα προς βήμα, επί παραδείγματι η τοποθέτηση γεγονότων κατά χρονική σειρά ή σε ενέργειες της καθημερινότητας όπως η εκτέλεση μια μαγειρικής συνταγής,
- δυσκολία στα μαθηματικά, επί παραδείγματι αν καταφέρουν να μάθουν την πράξη της αφαίρεσης και της πρόσθεσης δεν μπορούν να επιλέξουν ποια πράξη θα χρησιμοποιήσουν για την επίλυση ενός συγκεκριμένου προβλήματος,
- δυσκολία στο προφορικό λόγο (άρθρωσης, τόνο φωνής, περιορισμένο λεξιλόγιο),
- λεκτικές εμμονές για ένα περιορισμένο αριθμό θεμάτων ⁽⁵⁾.

6.2 Βασικές αρχές εκπαίδευσης των παιδιών με PWS

Υπάρχουν εκπαιδευτικές στρατηγικές που θα μπορούσαν να είναι αποδοτικές στην εκπαιδευτική διαδικασία των παιδιών με PWS. Η αποτελεσματικότητα των εκπαιδευτικών τεχνικών εξαρτάται από το βαθμό των μαθησιακών δυσκολιών που αντιμετωπίζει το κάθε παιδί. Μέχρι πρότινος επικρατούσε η αντίληψη ότι τα παιδιά με PWS μπορούν να φοιτούν σε κανονικό σχολείο. Ωστόσο, η άποψη αυτή αντιστράφηκε. Η εξειδικευμένη και εξατομικευμένη ψυχοπαιδαγωγική παρέμβαση θεωρείται επιβεβλημένη στα παιδιά με PWS, η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ειδικό σχολείο. Λόγω της πολυσύνθετης διαταραχής που χαρακτηρίζει το σύνδρομο η συνεργασία σχολείου και γονέων είναι απαραίτητη. Το παιδαγωγικό προσωπικό πρέπει να λαμβάνει πληροφορίες από τους γονείς τόσο σε θέματα ψυχικής υγείας όσο και σε θέματα σωματικής υγείας που αφορούν το παιδί. Οι εκπαιδευτικές στρατηγικές που προτείνονται είναι οι ακόλουθες:

- διδασκαλία «ένα προς ένα» ή σε μικρές ομάδες,
- ολιστική μέθοδος διδασκαλίας έργου, επί παραδείγματι, όταν διδάσκεται να γράφει το όνομα σκόπιμο είναι να γίνεται μαζί με το επίθετο,

- η διδασκαλία να συνοδεύεται από οπτικό υλικό (φωτογραφίες, βίντεο). Όπως έχει αναφερθεί κατά τη διαδικασία της μάθησης έχουν καλύτερη οπτική επεξεργασία σε σχέση με την ακουστική,
- επανάληψη κατά τη διδασκαλία,
- σταθερό και δομημένο ημερήσιο πρόγραμμα,
- χρήση υπολογιστή ως βοηθητικό μέσο για τη γραφή,
- επιπλέον χρόνος για την διεκπεραίωση έργου,
- οι γνωστικές δραστηριότητες συστήνεται να πραγματοποιούνται πρωινές ώρες,
- οι δραστηριότητες εξαιρετικού ενδιαφέροντος να γίνονται πριν το μεσημεριανό γεύμα,
- ιδιαίτερη έμφαση στη σωματική άσκηση εντός του ημερήσιου προγράμματος,
- επιβράβευση και ενθάρρυνση τόσο στις γνωστικές ασκήσεις όσο και στις ασκήσεις σωματικής εκγύμνασης ⁽⁵⁾.

7.Η ποιότητα ζωής των οικογενειακών φροντιστών με άτομο PWS

Οι γονείς που έρχονται αντιμέτωποι με τη γέννηση ενός παιδιού με υστέρηση περνάνε από πέντε στάδια συναισθηματικής προσαρμογής:

1. Το στάδιο της έκπληξης (σοκ), οφείλεται στην απώλεια του «ιδανικού» παιδιού που δεν γεννήθηκε.
2. Το στάδιο της άρνησης. Δείχνουν δυσπιστία στις ιατρικές διαγνώσεις όπου επιβεβαιώνεται η υστέρηση του παιδιού τους, αναζητώντας καινούργιες διαγνώσεις που να αναιρούν τις προηγούμενες.
3. Το στάδιο της θλίψης και του θυμού καθώς και των ενδοσυζυγικών αντιπαραθέσεων. Τα συναισθήματα του θυμού και της θλίψης εναλλάσσονται. Ο θυμός προέρχεται από την απρόσμενη γέννηση του παιδιού με υστέρηση και το συναίσθημα της θλίψης βιώνεται ως απώλεια στο βαθμό του πένθους. Σε αυτό το στάδιο διαταράσσεται η οικογενειακή αρμονία αναζητώντας το ποιος από τους δύο μπορεί να έχει μεγαλύτερο μερίδιο ευθύνης.
4. Το στάδιο της αποδοχής και του συμβιβασμού. Πλέον γίνεται η πλήρης αποδοχή της υστέρησης του παιδιού τους και ο συμβιβασμός με τη νέα πραγματικότητα.
5. Το στάδιο της αναδιοργάνωσης. Αρχίζουν να προγραμματίζουν και να παίρνουν αποφάσεις για την αναζήτηση βοήθειας προκειμένου να έχουν το καλύτερο αποτέλεσμα για το παιδί τους.

Τα παραπάνω στάδια δεν έχουν την ίδια χρονική διάρκεια ή την ίδια χρονική σειρά για το κάθε ζευγάρι που έρχεται αντιμέτωπο με τέτοιου είδους πρόβλημα. Η κλιμάκωση των σταδίων μέχρι το αυτό της αποδοχής και του συμβιβασμού εξαρτάται από την προσωπικό-

τητα του, το σύστημα αξιών του αλλά και την αντίληψη που έχει το ευρύτερο οικογενειακό και κοινωνικό του περιβάλλον για το θέμα ⁽⁹⁰⁾.

Η πολυεπίπεδη, μακροχρόνια αλλά και πολύπλοκη φροντίδα που καλείται να παρέχει η οικογένεια στο άτομο με PWS, μπορεί να προκαλέσει αυξημένο γονεϊκό άγχος. Σε μελέτη που έγινε σε γονείς παιδιών με PWS, παρατηρήθηκε υψηλότερο γονεϊκό άγχος σε σύγκριση με γονείς παιδιών με άλλα σύνδρομα. Η αύξηση του γονεϊκού άγχους παρατηρείται κατά την διάρκεια της εφηβικής ηλικίας το οποίο συνδέεται με τη παχυσαρκία και τα προβλήματα που επιφέρει, τη σοβαρή νοητική υστέρηση και τα προβλήματα συμπεριφοράς. Τα χαμηλότερα επίπεδα γονεϊκού άγχους παρατηρούνται κατά τη βρεφική και παιδική ηλικία ⁽⁹¹⁾. Η ψυχολογική και σωματική επιβάρυνση των γονέων και των φροντιστών καταγράφεται σε παρόμοια μελέτη που έγινε το 2020. Σε αυτή τη μελέτη καταγράφονται υψηλότερες οικογενειακές συγκρούσεις και άγχους στις οικογένειες με παιδί με PWS σε σύγκριση από γονείς με άλλα σύνδρομα. Επιπρόσθετα τα αδέλφια παιδιών με PWS είχαν χαμηλότερα ποσοστά ποιότητας ζωής σε σύγκριση με τους συνομήλικους τους ⁽³⁾. Σε μελέτη που έγινε το 2014 για την ποιότητα ζωής των οικογενειακών φροντιστών με αναφορά την ηλικία και τον γονότυπο, τα συμπεράσματα ήταν τα εξής: μικρή διαφορά στη συνολική ποιότητα ζωής των γονέων με έφηβους DEL και στους γονείς με παιδιά DEL. Χαμηλότερη ποιότητα ζωής των γονέων με έφηβους mUPD από τους γονείς με παιδιά mUPD η οποία ήταν ίδια με του γονείς με έφηβους DEL. Επιπρόσθετα στην εν λόγω έρευνα αναφέρεται ότι οι κύριοι οικογενειακοί φροντιστές ήταν μητέρες, αλλά και πως η ποιότητα ζωής των οικογενειών εξαρτάται από το επίπεδο εκπαίδευσης, την οικονομική κατάσταση, την απασχόληση και την υγεία με περαιτέρω διερεύνηση των κοινωνικών και οικονομικών χαρακτηριστικών ⁽⁹²⁾.

Τέλος, έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2009 έδειξε ποσοστό 11% οικογενειών με ασθενείς PWS, χρειάστηκε να μετακομίσουν σε σπίτι κατάλληλα διαμορφωμένο, ποσοστό 32% μετακόμισε για να είναι πιο κοντά σε ειδικό κέντρο φροντίδας, επίσης ποσοστό 32% μετακόμισε κοντά σε συγγενείς ή σε περιοχή όπου υπάρχουν επαγγελματίες υγείας για το συγκεκριμένο σύνδρομο. Το 63% από τους συμμετέχοντες αναγκάστηκε να διακόψει ή να μειώσει την επαγγελματική τους δραστηριότητα έτσι ώστε να φροντίσει τον ασθενή με PWS ⁽⁹³⁾.

7.1 Συμβουλευτική γονέων

Οι γονείς των παιδιών με ειδικές ανάγκες βιώνουν ένα πλήθος δυσάρεστων καταστάσεων και προβλημάτων για το υπόλοιπο της ζωής τους. Έρχονται αντιμέτωποι με ψυχικά, συναισθηματικά, κοινωνικά και οικονομικά προβλήματα. Η εξειδικευμένη και συνήθως πολυδάπανη φροντίδα, η ανησυχία για το μέλλον του παιδιού με ειδικές ανάγκες, οι

ελλείψεις ή ο κατακερματισμός των κρατικών δομών φροντίδας, η ασυνέχεια των παροχών του κράτους πρόνοιας, η κοινωνική απομόνωση, οι ισορροπίες που θα πρέπει να δημιουργηθούν στην αδελφική σχέση κ.ά. είναι μερικά από τα προβλήματα που μπορεί να διαταράξουν την οικογενειακή και συζυγική αρμονία ⁽⁹⁴⁾. Επιπρόσθετα, είναι συχνό φαινόμενο τα τυπικά αδέρφια να νιώθουν ότι παραμελούνται από τους γονείς τους και ότι καταναλώνουν τον περισσότερο χρόνο τους για την κάλυψη των αναγκών του αδελφού με αναπηρία. Οι αντιδράσεις των τυπικών αδελφών που παρατηρούνται είναι είτε υπερπροστατευτικές, είτε αισθήματα ντροπής, ζήλιας και θυμού. Η εξέλιξη της σχέσης των αδελφών εξαρτάται από την διαχείριση των γονέων αλλά και από το υπόλοιπο συγγενικό και κοινωνικό περιβάλλον ⁽⁹⁵⁾.

Η συμβουλευτική υποστήριξη από ειδικούς μπορεί να συμβάλει θετικά στην οικογενειακή ευρυθμία τόσο στη ψυχική ενδυνάμωση της οικογένειας όσο και στη παιδαγωγική στήριξη για την εκπαίδευση του παιδιού με ειδικές ανάγκες. Η συμβουλευτική μπορεί να είναι ατομική ή ομαδική με άλλα άτομα που έχουν κάτι κοινό μεταξύ τους, όπου ο κάθε συμβουλευόμενος υποστηρίζεται για την ανάπτυξη της προσωπικής του αυτογνωσίας έτσι ώστε να ξεπεράσει τις δυσκολίες του. Μέλημα της συμβουλευτικής μπορεί να είναι η δημιουργία θετικών αλληλεπιδράσεων και σχέσεων μεταξύ γονέων παιδιού με ειδικές ανάγκες, γονέων με τυπικό παιδί, τυπικού παιδιού και παιδιού με ειδικές ανάγκες. Επιπλέον συμβάλει στην κατανόηση του τρόπου ανάπτυξης και στις ανάγκες που προκύπτουν παρέχοντας τις απαραίτητες πληροφορίες για την κάλυψη αυτών των αναγκών είτε αυτές αφορούν το κράτος πρόνοιας είτε άλλες ομάδες στήριξης, λειτουργώντας συμπληρωματικά. Επί παραδείγματι, η πληροφόρηση για την ύπαρξη εθελοντικής ομάδας ή ενός συλλόγου όπου θα απασχολήσει το παιδί με ειδικές ανάγκες, με δημιουργικό ή ψυχαγωγικό τρόπο μερικές ώρες την εβδομάδα, αυτόματα θα δημιουργήσει ελεύθερο χρόνο για τους γονείς.

Τέλος, η συμβουλευτική γονέων αποσκοπεί στη εξισορρόπηση των ενδοοικογενειακών συναισθηματικών αναγκών και στην δημιουργία ολοκληρωμένων προσωπικοτήτων ⁽⁹⁴⁾.

8.Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, το PWS θεωρείται ως το γενετικής αιτιολογίας σύνδρομο της νοσηρής παχυσαρκίας συνοδευόμενο από πολυσυστημικές διαταραχές. Η διαχείριση και αντιμετώπιση του σε συνδυασμό με τις διαταραχές συμπεριφοράς, αποτελεί μια δια βίου πηγή άγχους τόσο στους φροντιστές όσο και στους ασθενείς.

Λόγω των πολυσυστημικών διαταραχών οι θεραπευτικές προσεγγίσεις του συνδρόμου εί-

ναι συνήθως ποικίλες και μακροχρόνιες με απαραίτητη προϋπόθεση την εναρμονισμένη διεπιστημονική προσέγγιση για τη βελτίωση των σωματικών και πνευματικών ικανοτήτων των ασθενών. Οι πιο κύριες θεραπευτικές προσεγγίσεις αφορούν την υποκατάσταση της αυξητικής ορμόνης και της ορμόνης φύλου.

Επιπρόσθετα η διαταραγμένη ψυχική υγεία σε συνδυασμό με τη νοητική υστέρηση υποχρεώνουν τα άτομα με PWS στη δια βίου έλλειψη αυτονομίας και μειωμένης κοινωνικής ενσωμάτωσης.

Αν και έχουν γίνει σημαντικά βήματα και στη χώρα μας, για την βελτίωση των συνθηκών και παροχών για τα άτομα με PWS πάρα αυτά σύμφωνα με τα στοιχεία που παραθέτει ο Πανελλήνιος σύλλογος γονέων, κηδεμόνων συγγενών και φίλων για ειδικά άτομα με Πράντερ Γουίλλι (Prader Willi) «Κανένα πάσχον μέλος μας δεν διαβιεί, εργάζεται ή λειτουργεί αυτόνομα. Ανεξαρτήτως ηλικίας, συνδυασμού ή κλιμάκωσης συμπτωματολογίας, όλα τα μέλη ας τελούν υπό συνεχή επιτήρηση της οικογένειας, εκτός 2 εσώκλειστων σε εγχώρια οικοτροφεία της Ειδικής Αγωγής και 1 που διαβιεί σε εξειδικευμένο Κέντρο Υποστηριζόμενης Διαβίωσης του εξωτερικού.». Τέλος χρόνιο αίτημα του συλλόγου είναι η δημιουργία εξειδικευμένης ιατρικής μονάδας για το σύνδρομο καθώς τα πάσχοντα μέλη παρακολουθούνται συστηματικά σε τακτά χρονικά διαστήματα από 7 κατ' ελάχιστο έως 14 διαφορετικές ιατρικές ειδικότητες, καθώς και εξειδικευμένο Κέντρο διαβίωσης για τα ενήλικα άτομα όταν πλέον είναι αδύνατη η φροντίδα από το οικογενειακό περιβάλλον ⁽⁹⁶⁾.

Παράρτημα 1

Ερωτηματολόγιο Υπερφαγίας

1) Πόσο αναστατώνεται γενικά το παιδί σας όταν του αρνούνται ένα επιθυμητό φαγητό;

- ❖ Καθόλου αναστατωμένος
- ❖ Λίγο αναστατωμένος
- ❖ Κάπως αναστατωμένος
- ❖ Πολύ αναστατωμένος
- ❖ Εξαιρετικά αναστατωμένος

2) Πόσο συχνά το παιδί σας προσπαθεί να διαπραγματευτεί ή να χειραγωγήσει για να πάρει περισσότερο φαγητό στα γεύματα;

- ❖ Μερικές φορές το χρόνο
- ❖ Μερικές φορές το μήνα
- ❖ Μερικές φορές την εβδομάδα
- ❖ Αρκετές φορές την εβδομάδα
- ❖ Αρκετές φορές την ημέρα

3) Από τη στιγμή που το παιδί σας έχει στο μυαλό του το φαγητό, πόσο εύκολο είναι για εσάς ή τους άλλους να επανακατευθύνετε το παιδί σας μακριά από το φαγητό σε άλλα πράγματα;

- ❖ Εξαιρετικά εύκολο, χρειάζεται ελάχιστη προσπάθεια για να γίνει αυτό
- ❖ Πολύ εύκολο, χρειάζεται μόνο λίγη προσπάθεια για να γίνει αυτό
- ❖ Κάπως δύσκολο, χρειάζεται λίγη προσπάθεια για να γίνει αυτό
- ❖ Πολύ δύσκολο, χρειάζεται πολλή δουλειά για να γίνει αυτό
- ❖ Εξαιρετικά δύσκολο, χρειάζεται συνεχής και σκληρή δουλειά για να γίνει αυτό

4) Πόσο συχνά το παιδί σας αναζητά τροφή στα σκουπίδια;

- ❖ Ποτέ
- ❖ Μερικές φορές το χρόνο
- ❖ 1-2 φορές το μήνα
- ❖ 1-3 φορές την εβδομάδα
- ❖ 4 έως 7 φορές την εβδομάδα

5) Πόσο συχνά σηκώνεται το παιδί σας τη νύχτα για να αναζητήσει φαγητό;

- ❖ Ποτέ
- ❖ Λίγες νύχτες το χρόνο
- ❖ 1-2 διανυκτερεύσεις το μήνα
- ❖ 1-3 νύχτες την εβδομάδα
- ❖ 4 έως 7 νύχτες την εβδομάδα

6) Πόσο επίμονο είναι το παιδί σας στο να ζητάει ή να ψάχνει φαγητό αφού του πουν «όχι» ή «όχι άλλο»;

- ❖ Αφήνει την ιδέα για φαγητό πολύ γρήγορα και εύκολα
- ❖ Κάπως επίμονο με την ιδέα για φαγητό

- ❖ Πολύ επίμονο με την ιδέα για φαγητό
- ❖ Εξαιρετικά επίμονο με την ιδέα για φαγητό

7) Εκτός των κανονικών ωρών γευμάτων, πόσο χρόνο αφιερώνει το παιδί σας μιλώντας για το φαγητό ή συμμετέχει σε συμπεριφορές που σχετίζονται με το φαγητό;

- ❖ Λιγότερο από 15 λεπτά την ημέρα
- ❖ 15 έως 30 λεπτά την ημέρα
- ❖ 30 λεπτά έως μία ώρα
- ❖ 1 έως 3 ώρες την ημέρα
- ❖ Περισσότερες από 3 ώρες την ημέρα

8) Πόσο συχνά το παιδί σας προσπαθεί να κλέψει φαγητό (που γνωρίζετε;)

- ❖ Μερικές φορές το χρόνο
- ❖ Μερικές φορές το μήνα
- ❖ Μερικές φορές την εβδομάδα
- ❖ Αρκετές φορές την εβδομάδα
- ❖ Αρκετές φορές την ημέρα

9) Όταν οι άλλοι προσπαθούν να εμποδίσουν το παιδί σας να μιλήσει για φαγητό ή να εμπλέκεται σε συμπεριφορές που σχετίζονται με το φαγητό, γενικά οδηγεί σε:

- ❖ Καμία αγωνία ή αναστάτωση
- ❖ Ήπια στενοχώρια ή αναστάτωση
- ❖ Μέτρια αγωνία ή αναστάτωση
- ❖ Σοβαρή αγωνία ή αναστάτωση
- ❖ Ακραία αγωνία, οι συμπεριφορές συνήθως δεν μπορούν να σταματήσουν

10) Πόσο έξυπνο ή γρήγορο είναι το παιδί σας στην απόκτηση τροφής;

- ❖ Όχι ιδιαίτερα έξυπνο ή γρήγορο
- ❖ Λίγο έξυπνο ή γρήγορο
- ❖ Κάπως έξυπνο ή γρήγορο
- ❖ Πολύ έξυπνο ή γρήγορο
- ❖ Εξαιρετικά έξυπνο ή γρήγορο

11) Σε ποιο βαθμό οι σκέψεις, η ομιλία ή η συμπεριφορά που σχετίζονται με το φαγητό επηρεάζουν τις κανονικές καθημερινές ρουτίνες, τη φροντίδα του εαυτού, το σχολείο ή την εργασία του παιδιού σας;

- ❖ Καμία παρέμβαση
- ❖ Ήπια παρεμβολή. Περιστασιακές παρεμβολές που σχετίζονται με τα τρόφιμα στην ολοκλήρωση εργασιών σχολείου, εργασίας ή υγιεινής
- ❖ Μέτρια παρεμβολή. Συχνές παρεμβολές που σχετίζονται με τα τρόφιμα στην ολοκλήρωση εργασιών σχολείου, εργασίας ή υγιεινής
- ❖ Σοβαρές παρεμβολές. Σχεδόν καθημερινή παρέμβαση που σχετίζεται με τα τρόφιμα στην ολοκλήρωση εργασιών σχολείου, εργασίας ή υγιεινής
- ❖ Ακραία παρέμβαση. Συχνά ανίκανη να συμμετάσχει σε εργασίες υγιεινής ή να πάει στο σχολείο ή στη δουλειά λόγω δυσκολιών που σχετίζονται με τα τρόφιμα

Πρόσθετα στοιχεία:

12) Πόσο χρονών ήταν το παιδί σας όταν έδειξε για πρώτη φορά αυξημένο ενδιαφέρον για το φαγητό;

13) Πόσο μεταβλητή είναι η ενασχόληση ή το ενδιαφέρον του παιδιού σας για το φαγητό;

- ❖ Σχεδόν ποτέ, ποικίλλει
- ❖ Συνήθως παραμένει περίπου το ίδιο
- ❖ Πηγαίνει πάνω-κάτω περιστασιακά
- ❖ Πηγαίνει πάνω-κάτω αρκετά
- ❖ Πηγαίνει πάνω-κάτω όλη την ώρα ⁽⁵⁴⁾

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. **Holm V A, Cassidy S B, Butler M G, Hanchett J M, Greenswag L R, Whitman B Y.** Prader-Willi syndrome consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*. 91, 1993, Vol. 2, pp. 398-402.
2. **Cassidy, S., B., Driscoll, D., J.,.** Prader-Willi syndrome. *European Journal of Human Genetics*. January 2009, 19 , σσ. 3-13.
3. **Meade C, Martin R, McCrann A, Lyons J, Meehan J, Hoey H, Roche E.** Prader-Willi Syndrome in children: Quality of life and caregiver burden. *Act Paediatrica*. Dec 30, 2020, Vol. 110, 5, pp. 1665-1670.
4. **Driscoll, D.,J.,Miller,J.,L.,Schwartz,S.,Cassidy,S.,B.,.** Prader-Willi Syndrome. *GeneReviews*. 14 December 2017.
5. **Αλευριάδου Α. & Γκιαούρη Σ.** *Γενετικά σύνδρομα Νοητικής Καθυστέρησης:Αναπτυξιακή και Εκπαιδευτική Προσέγγιση*. Θεσσαλονίκη : UNIVERSITY STUDIO PRESS, 2009.
6. **C., Ward O.** Prader-Willi syndrome. *The Lancet*. 25 November 2000, Vol. 356, 9244, p. 1856.
7. **Chen C., Visootsak J., Dills S., & Grahana J. J.** Prader-Willi syndrome: an update and review for the primary pediatrician. 46(7), pp.580-591. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007, Vol. 46, 7, pp. 580-591.
8. <https://www.museodelprado.es/en/the-collection/art-work/eugenia-martinez-vallejo-clothed/f8092cbd-8dd4-4c63-af63-1402940150f0>. [Online]
9. **Grechi E., Cammarata B., Mariani B., Di Cndia S.,Chiumello G.,.** Prader-Willi Syndrome: Clinical aspects. *Journal of Obesity*. August 21, 2012, Vol. 2012.
10. **Καραβιτάκης, Ε.** Επιγενετικοί μηχανισμοί και η σημασία τους στη παιδιατρική. *Παιδιατρική Θεραπευτική ενημέρωση. Επίκαιρα II*. 2010, σσ. 182-183.
11. **Miller S.P., Riley P., Shevell S.I.,.** The neonatal presentation of Prader-Willi syndrome revisited. *The journal of pediatrics*. February 1999, Vol. 134, pp. 226-228.
12. **Scheimann A O, Lee P D K, Ellis K.,** *Management of Prader-Willi Syndrome*. New York : Springer, 2006. pp. 153-200.
13. **McCandless S E., Cassidy S E.,.** *Management of Prader-Willi Syndrome*. New York : Springer, 2006. p. 50.
14. **Butler M., Lee P., & Whitman B.,.** *Management of Prader-Willi Syndrome*. New York : Springer, 2006.
15. **Amos-Landgraf J. M., Ji Y., Gottlieb W., Depinet T., Wandstrat A. E., Cassidy S. B. , Driscoll D. J., Rogan P K,Schwartz S, Nicholls R D,.** Chromosome breakage in the Prader-Willi and Angelman syndromes involves recombination between large, transcribed repeats at proximal and distal breakpoints. *American Journal of human genetics*. 1999, 65 (2) 370-86.
16. **Jiang Y., Wauki K., Liu Q.,Bressler J.,Pan Y., Kashork D. C., Shaffer G.L., Beudet L.A.** Genomic analysis of the chromosome 15q11-q13 Prader-Willi syndrome region and characterization of transcripts for GOLGA8E and WHCD1L1 from the proximal breakpoint region. *doi: 10.1186/1471-2164-9-50*. [Online] Jan 28, 2008.
17. **Bittel C.B., Butler G.M.** Prader-Willi syndrome: clinical genetics, cytogenetics and molecular biology. *PMC*. Joul 25, 2005.
18. **Cassidy S B, Schwartz S , Miller J L, Driscoll D J,.** Prader-Willi syndrome. *Genetics in Medicine*. 2012, Vol. 14, 1, pp. 10-26.
19. **Cassidy S. B., Lai L. W., Erickson R. P., Magnuson L., Thomas E. , Gendron R., Herrmann J.,.** Trisomy 15 with loss of the paternal 15 as a cause of Prader-Willi syndrome due to maternal disomy. *The American Journal of Human Genetics*. October 1992, Vol. 51, 4, pp. 701-708.

20. **Butler M. G., Sturich J., Myers S. E., Gold J. A., Kimonis V., Driscoll D. J.** Is gestation in Prader-Willi syndrome affected by the genetic subtype? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. August 2009, Vol. 26 , 8, pp. 461-466.
21. **McSweeney N, Cowan F, Manzur A, Robb S, Muntoni F.** Perinatal dyskinesia as a presenting feature in Prader Willi Syndrome. *European Journal of Paediatric Neurology*. July 2009, Vol. 13, 4, pp. 350-355.
22. **Cassidy S B, McKillop J A.** Temperature regulation in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet*. 1991, Vol. 41, 4, p. 528.
23. **Fillion M, Cheri L, Deal L. M, Van Vliet G.** Normal minipuberty of infancy in boys with Prader-Willi syndrome. *The Journal of Pediatrics*. Dec 2006, Vol. 149, 6, pp. 874-876.
24. **Goldstone A P, A. J. Holland A J, Hauffa B P, Hokken-Koelega A C, Tauber M.** Recommendations for the Diagnosis and Management of Prader-Willi Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. November 2008, Vol. 93, 11, pp. 4183-4197.
25. **Μακρής Γ.** Το σύνδρομο Prader Willi (PWS) μία περίπτωση μελέτης,. *23ο Πανελλήνιο Εκπαιδευτικό Συνέδριο της Π.Α.Λ.Ο "Ειδική Αγωγή και Μαθησιακές Δυσκολίες. Αποτύπωση θεωρητικών τάσεων και καινοτόμων πρακτικών σε δύσκολες οικονομικές περιόδους"*,. Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου, Νοέμ 2012.
26. **Afifi A K, Zellweger H.** Pathology of Muscular Hypotonia in the Prader-Willi Syndrome. *Journal of the neurological Sciences*. 1968, p. 49.
27. **Nicholls R, Knepper J.** Genome organisation, Function and imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2001, Vol. 2, pp. 153-175.
28. **Haqq A M, Grambow S C, Muehlbauer M, Christopher B. Newgard C B, Laura P. Svetkey L P, Carrel A L, Yanovski J A, Purnell J Q, Freemark M,.** Ghrelin concentrations in Prader-Willi syndrome (PWS) infants and children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008, Vol. 69, 6, pp. 911-920.
29. **Kojima M, Kenji Kangawa K.** Ghrelin: more than endogenous growth hormone secretagogue. *Annals of the New York Academy of Sciences*. Jul 06, 2010, Vol. 1200, 1, pp. 140-148.
30. **Irizarry K A, Miller M, Freemark M, Haqq A M,.** Prader Willi Syndrome: genetics, metabolomics, hormonal function, and new approaches to therapy. *Adv Pediatr*. 2016, Vol. 63, 1, pp. 47-77.
31. **Πολυτάρχου Α.** Υπνική άπνοια σε παιδιά με σύνδρομο Prader-Willi. Αθήνα : Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2019. σ. 41.
32. **Eiholzer U, l'Allemand D, Rousson V, Schlumpf M Gasser T, Ju" rg Girard J.** Hypothalamic and Gonadal Components of Hypogonadism in Boys with Prader-LabhartWilli Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006, Vol. 91, 3, pp. 892-898.
33. **Siemensma E P C, Lind van Wijngaarden R F A, Otten B J, Jong H J, Jong F H, Hokken-Koelega A S C,.** Testicular Failure in Boys with Prader-Willi Syndrome: Longitudinal Studies of Reproductive Hormones. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*,. 1 March 2012, Vol. 97, 3, pp. E452-E459.
34. **Eldar-Geva T, Hirsch H J , Benarroch F , Rubinstein O , Gross-Tsur V,.** *European Society of Endocrinology*. 2010, Vol. 162, 2, pp. 377-384.
35. **Akefeldt A, Gillberg C,.** Behavior and Personality y Characteristics of Children and Young Adults With Prader-Willi Syndrome:A Controlled Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1999, Vol. 38, 6, pp. 761-769.
36. **Famelart N, Diene G, Çabal-Berthoumieu S, Glattard M, Molinas C, Guidetti M, Tauber M.** Equivocal expression of emotions in children with Prader-Willi syndrome: what are the

consequences for emotional abilities and social adjustment? *Orphanet Journal of Rare Diseases*. Feb 2020, Vol. 15.

37. **Heksch R, Kamboj M, Anglin K, Obryn K,**. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. *Translational Pediatrics*. Octob 2017, Vol. 6, 4, pp. 274-285.

38. **Thompson T, Butler M G, William E, MacLean Jr W E, Joseph B,**. Prader–Willi Syndrome: Genetics and Behavior. *Peabody J Educ*. 1996, Vol. 76, 4.

39. **Schwartz L, Assumpta A, Dimitropoulos A, Dykens E, Duis J, Einfeld S, Gallagher L, Holland A, Rice L, Roof E, Salehi P, Strong T, Taylor B, Woodcock,**. Behavioral features in Prader-Willi syndrome (PWS): consensus paper from the International PWS Clinical Trial Consortium. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. Jun 2021.

40. **Ogata H, Ihara H, Murakami N, Gito M, Kido Y, Nagai T,**. Autism spectrum disorders and hyperactive/impulsive behaviors in Japanese patients with Prader–Willi syndrome: A comparison between maternal uniparental disomy and deletion cases. *American Journal of Medical Genetics*. 2014, Vol. 164, 9, pp. 2180-2186.

41. **Passone G B G, Pasqualucci P L, Franco R R, Ito S S, Farjalla Mattar L B, Koiffman C P, Soster L A, Aivazoglou Carneiro J D, Cabral H, Filho M, Damiani D,**. PRADER-WILLI SYNDROME: WHAT IS THE GENERAL PEDIATRICIAN SUPPOSED TO DO? - A REVIEW. *Revista Paulista de Pediatria*. Jul-Sep 2018, pp. 345-352.

42. **Greenswag L R.** ADULTS WITH PRADER-WILLI SYNDROME: A SURVEY OF 232 CASES. *Developmental Medicine & Child Neurology*. Apr 1987, Vol. 29, 2, pp. 145-152.

43. **Miller L J, Lynn H C, Driscoll C D, Goldstone P A, Gold A J, Kimonis V, Dykens E, Butler G M, Shuster J J, Driscoll J D,**. Nutritional Phases in Prader–Willi Syndrome. *American Journal of Medical Genetics*. Apr 4, 2011, Vol. 155, 5, pp. 1040-1049.

44. **Clarke D J, Waters J, & Corbett J A,**. Adults with Prader-Willi syndrome: abnormalities of sleep and behaviour. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1989, Vol. 82.

45. **Rosenberg G W A, Passone G B C, Pellikaan K, Damiani D, Aart J van der Lely, Polak M, Bernardo M W, de Graaff C G L,**. Growth Hormone Treatment for Adults With Prader-Willi Syndrome: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Oct 2021, Vol. 106, 10, pp. 3068-3091.

46. **Pellikaan K, Ben Brahim Y, Rosenberg G W A, Kirsten Davidse K, Poitou C, Coupaye M, Goldstone P A, et.al.** Hypogonadism in Adult Males with Prader-Willi Syndrome—Clinical Recommendations Based on a Dutch Cohort Study, Review of the Literature and an International Expert Panel Discussion. *Journal of Clinical Medicine*. Oct 2021, Vol. 10, 19.

47. **Pellikaan K, Brahim B Y, Anna G. W. Rosenberg G W A, Davidse K, Poitou C, Coupaye M, Goldstone P A, et.al.** Hypogonadism in Women with Prader-Willi Syndrome—Clinical Recommendations Based on a Dutch Cohort Study, Review of the Literature and an International Expert Panel Discussion. *Journal of Clinical Medicine*. Dec 2021, Vol. 10, 24.

48. **Sinnema M, Einfeld L S, Constance TRM Schrandler-Stumpel, Maaskant A M, Boer H, Curfs MG L.** Behavioral phenotype in adults with Prader–Willi syndrome. *Research in Developmental Disabilities*. March- April 2011, Vol. 32, 2, pp. 604-612.

49. **Boer H, Holland A, Whittington J, Butler J, Webb T, Clarke D,**. Psychotic illness in people with Prader Willi syndrome due to chromosome 15 maternal uniparental disomy. *Lancet*. Jan 2002, Vol. 359, 9351, pp. 135-136.

50. **Stevenson A D, Heinemann J, Angulo M, Butler G M, Loker J, Rupe N, Kendell P, Cassidy B S, Scheimann A,**. Gastric Rupture and Necrosis in Prader-Willi Syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Aug 2007, Vol. 45, 2, pp. 272-274.

51. **Saeves R, Strøm F, Sandvik L, Nordgarden H.** Gastro-oesophageal reflux - an important causative factor of severe tooth wear in Prader-Willi syndrome? *Orphanet Journal of Rare Diseases*. Apr 2018, Vol. 13, 1.
52. **Sinnema M, Constance T.R.M. Schrande-Stumpel, Maaskant A M, Boer H, Curfs M G L.** Aging in Prader-Willi syndrome: Twelve persons over the age of 50 years+. *American Journal of Medical Genetics*. 2012, Vol. 158A, 6, pp. 1326-1336.
53. **WHO.** The world health report 2000: health systems: improving performance.(First ed.). Switzerland : World Health Organization, 2000.
54. **Dykens M E, Maxwell A M, Pantino E, Kossler R, Roof E.** Assessment of Hyperphagia in Prader-Willi Syndrome. *Obesity*. Sep 2012, Vol. 15, 7, pp. 1816-1826.
55. **Polex-Wolf J, Yh Lam B , Larder R, Tadross J, Rimmington D, Bosch F, Jiménez Cenzano V, Ayuso E, Kl Ma M, Rainbow K, Coll P A, O'Rahilly S, Sh Yeo G.** Hypothalamic loss of Snord116 recapitulates the hyperphagia of Prader-Willi syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*. Mar 2018, Vol. 128, 3, pp. 960-969.
56. **Kweh F A, Miller J L, Sulsona C R, Wasserfall C, Atkinson M, Shuster J J, Goldstone A P, Driscoll DJ.** Hyperghrelinemia in Prader-Willi syndrome begins in early infancy long before the onset of hyperphagia. *American Journal of Medical Genetic*. 1, Oct. 29, 2014, Vol. 167, pp. 69-79.
57. **Tan Q, Orsso E C., Deehan C E, Triador L, Field J C, Tun M H, Han C J, Müller D T, Haqq M A.** Current and emerging therapies for managing hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome: A narrative review. *Obesity*. Dec 30, 2019, Vol. 21, 5.
58. **Stevenson A D, Heinemann J, Angulo M, Butler G M, Loker J, Rupe N, Kendell P, Cassidy B S, Scheimann A.** Gastric Rupture and Necrosis in Prader-Willi Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Aug 2007, Vol. 45, 2, pp. 272-274.
59. **Kuhlmann L, Moeller Joensson I, Broendum Froekjaer J, Krogh K, Farholt S.** A descriptive study of colorectal function in adults with Prader-Willi Syndrome: high prevalence of constipation. *BMC Gastroenterol*. Apr 2014, Vol. 14:63.
60. **Saeves R, Strøm F, Sandvik L, Nordgarden H.** Gastro-oesophageal reflux - an important causative factor of severe tooth wear in Prader-Willi syndrome? *Orphanet Journal of Rare Diseases*,. Apr 23, 2018, Vol. 13, 1:64.
61. **van Bosse J P H, Merlin G. Butler G M.** Clinical Observations and Treatment Approaches for Scoliosis in Prader-Willi Syndrome. *Genes (Basel)*. Mar 2020, Vol. 11, 3.
62. **Greggi T, Konstantinos Martikos K, Lolli F, Bakaloudis G, Di Silvestre M, Cioni A, Barbanti Bròdano G, Giacomini S.** Treatment of scoliosis in patients affected with Prader-Willi syndrome using various techniques. *Scoliosis Bio Med Central*. 2010, Vol. 5, 11.
63. **West L A, Ballock R T.** High Incidence of Hip Dysplasia but Not Slipped Capital Femoral Epiphysis in Patients With Prader-Willi Syndrome. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. Oct 2004, Vol. 24, 5, pp. 565-567.
64. **Bakker N E, Kuppens R J , EPC Siemensma E P C , Tummers-de Lind van Wijngaarden R F A, Festen D A M, Bindels-de Heus G C B , Bocca G , Haring D A J P , Hoorweg-Nijman J J G, Houdijk E C A M, ,** Bone Mineral Density in Children and Adolescents With Prader-Willi Syndrome: A Longitudinal Study During Puberty and 9 Years of Growth Hormone Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*,. Apr 2015, Vol. 100, 4, pp. 1609-1618.
65. **Sedky K, Bennett S D, Pumariega A.** Prader Willi Syndrome and Obstructive Sleep Apnea: Co-occurrence in the Pediatric Population. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. Apr 15, 2014, Vol. 10, 4, pp. 403-409.

66. **Matarazzo V, Caccialupi L, Schaller F, Shvarev Y, Kourdougli N, Bertoni A, Menuet C, Voituron N, Deneris E, Gaspar P, Bezin L, Durbec P, Hilaire G, Muscatelli F.** Necdin shapes serotonergic development and SERT activity modulating breathing in a mouse model for Prader-Willi syndrome. *eLife*. 2017.
67. **de Lind van Wijngaarden F A R, Otten J B, Festen A M D, Joosten F M K, de Jong H F, Sweep C G J F, Hokken-Koelega C S A.** High Prevalence of Central Adrenal Insufficiency in Patients with Prader-Willi Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*,. May 1, 2008, Vol. 93, pp. 1649-1654.
68. **de Lind van Wijngaarden F A R, Joosten F M K, van den Berg S, Otten J B, de Jong H F,) Sweep C G J, de Weerd W A, Hokken-Koelega C S A.** The Relationship between Central Adrenal Insufficiency and Sleep-Related Breathing Disorders in Children with Prader-Willi Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Jul 1, 2009, Vol. 94, 7, pp. 2387- 2393.
69. **Dykens E, Shah B.** Psychiatric Disorders in Prader-Willi Syndrome. *CNS Drugs*. 2003, Vol. 17, pp. 167-178.
70. **Feighan S M, Hughes M, Maunder K, Roche E, Gallagher L.** A profile of mental health and behaviour in Prader–Willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*. Dec 17, 2019, Vol. 64, 2, pp. 158-169.
71. **Gantz G M, Andrews M A, Wheeler C A.** Food and Non-Food-Related Behavior across Settings in Children with Prader–Willi Syndrome. *Genes*. Feb 17, 2020, Vol. 11, 2.
72. **Emberson J, Walker E.** Self-injurious behaviour in people with a mental handicap. *Nursing times*. Jun 6, 1990, Vol. 86, 23, pp. 43-46.
73. **Morgan R J, Eric A, Storch A E, Woods W D, Bodzin D, Lewin B A, Murphy K T.** A Preliminary Analysis of the Phenomenology of Skin-picking in Prader-Willi Syndrome. *Child Psychiatry & Human Development*. Apr 20, 2010, 41, pp. 448-463.
74. **Rice J L, Woodcock K, Einfeld L S.** The characteristics of temper outbursts in Prader–Willi syndrome. *American Journal of Medical Genetics*. Oct 5, 2018, Vol. 176, 11, pp. 2292-2300.
75. **Peleggi A, Bohonowych J, Strong V T, Schwartz L, Kim J S.** Suicidality in individuals with Prader-Willi syndrome: a review of registry survey data. *BMC Psychiatry*. Sep. 6, 2021, Vol. 21:438.
76. **Wieting J, Eberlein C, Bleich S, Frieling H, Deest M.** Behavioural change in Prader–Willi syndrome during COVID-19 pandemic. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2021, Vol. 65, 7, pp. 609-616.
77. **Duis J, van Wattum J P, Scheimann A, Salehi P, Elly Brokamp E, Fairbrother L, Childers A, Robinson Shelton A, Bingham C N, Shoemaker H A, Miller L J.** A multidisciplinary approach to the clinical management of Prader–Willi syndrome. *Molecular Genet Genomic Medicine*. 2019, Vol. 7, 3.
78. **Cheri L. Deal, Tony M, Höybye C, Allen B D, Tauber M, Christiansen S J.** Growth Hormone Research Society Workshop Summary: Consensus Guidelines for Recombinant Human Growth Hormone Therapy in Prader-Willi Syndrome. *The Journal of Clin Endocrinol Metab*. Jun 2013, Vol. 98, 6.
79. **Deal C L, Tony M, Hoybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen J S.** Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013, Vol. 98, 6, pp. 1072-87.
80. **Y Ho A, Dimitropoulos A.** Clinical management of behavioral characteristics of Prader–Willi syndrome. *Neuropsychiatr Disease and Treatment*. May 6, 2010, Vol. 6, pp. 107-118.
81. **Ευδοκίμου-Παπαγεωργίου, Ρ.** *Δραματοθεραπεία-Μουσικοθεραπεία*. Αθήνα : s.n., 1999.

82. **DYKENSM E, ROBERT M.HODAPP M R,WALSH K,NASH J L.** Adaptive and Maladaptive Behavior in Prader-Willi Syndrome. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. Nov 1992, Τόμ. 31, 6, σσ. 1131-1136.
83. **Γεωργοπούλου, Χ Σ.** *Τεχνολογία Επαγγελματικής & Εναλλακτικής Επικοινωνίας*. Πάτρα : Κωνσταντάρας, 2013.
84. *Ο Προσανατολισμός των Εκπαιδευτικών Παρεμβάσεων σε Παιδιά με Σύνδρομο Prader Willi.* **Χατζηιωσήφιδου Θ Χ, Μαλεγιαννάκη Α Χ.** Λάρισα : s.n., 2018 12-14 Οκτωβρίου. 4οΔιεθνές Συνέδριο για την Προώθηση της Εκπαιδευτικής Καινοτομίας.
85. **E, McCandless Shawn.** Health Supervision for Children With Prader-Willi Syndrome. *American Academy of Pediatrics*. Jan 2011, Vol. 127, 1, pp. 2010-2820.
86. **Π, Αγγελίδη Κ.** *Τα οφέλη της συνεχόμενης και διαλειμματικής αερόβιας άσκησης στη φυσική κατάσταση και στην καθημερινή σωματική δραστηριότητα εφήβων με νοητική υστέρηση. Μελέτη Περίπτωσης".* 2017. σσ. 7-8.
87. **Βέη, Β.** *Σύνδρομο Prader-Willi:Συσχέτιση διατροφής και συνδρόμου.* Σητεία : Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Κρήτης.Τμήμα Διατροφής και Διαιτολογίας, 2016.
88. **Irizarry K A, Miller M, Freemark M, Haqq A M,.** Prader Willi Syndrome: genetics, metabolomics, hormonal function, and new approaches to therapy. *Adv Pediatr*. 2016, Vol. 63, 1, pp. 47-77.
89. **Dykens M E, Hodapp M R, Walsh K, Nash J L.** Profiles, Correlates, and Trajectories of Intelligence in Prader-Willi Syndrome. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. Nov 1992, Vol. 31, 6, pp. 1125-1130.
90. **J, Blacher.** Sequential stages of parental adjustment to the birth of a child with handicaps: Fact or artifact? *American Psychological Association*. 1984, 22, pp. 56-68.
91. **Wong S-B, Wang T-S,Wen-Hsin Tsai W-H, Tzeng I-S,Tsai L-P.** Parenting stress in families of children with Prader–Willi syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*. Oct 2020, Vol. 185, 1, pp. 83-89.
92. **Ihara H, Ogata H,Sayama M, Kato A,Masao Gito M,Nobuyuki Murakami N, Kido Y, Nagai T.** QOL in caregivers of Japanese patients with Prader–Willi syndrome with reference to age and genotype. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2014, Vol. 164, 9, pp. 2226-2231.
93. **Eurodis.** Experiences and Exrectations of Rare Disease Patients on Diagnosis and Care in Europe. *The Voice of 12.000 Patients*. 2009.
94. **Αποστολίδου, Μ.** *Οικογένειες παιδιών με ειδικές ανάγκες: οι επιπτώσεις της γέννησης ενός παιδιού με ειδικές ανάγκες στο ζευγάρι και η συμβολή του κράτους πρόνοιας.* Θεσσαλονίκη : Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, 2015.
95. **Τσιαούση, Ε.** *Αποκατάσταση αναπηρίας- Βιοηθικά διλήμματα.* Αλεξανδρούπολη : Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης Τμήμα Ιατρικής, 2017.
96. Βεβαίωση. Αθήνα, Μιχαλακοπούλου 5 : s.n., 9 Απρίλιος 2012. σ. 1.
97. **Dimitropoulos A, Schultz R J,.** Food-related Neural Circuitry in Prader-Willi Syndrome: Response to High-Versus Low-calorie Foods. *Autism Dev. Disord*. 2008, pp. 1642-1653.
98. **Αντωνοπούλου Α, Σταμπολτζή Κ, [επιμέλεια].** Σύνδρομο Prader-Willi: Ιατρικές, κοινωνικές και παιδαγωγικές συμβουλές. *Θέματα ειδικής αγωγής.* χ.χ, σσ. 62-67.
99. **Butler M G, Miller J L, Forster J L.** Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis. and Treatment Approaches: An Update. *Curr Pediatr*. 2019, Vol. 4, pp. 207-244.
100. **Moix Gil E., Gimenez-Palop O, Caixas A,.** Treatment with growth hormone in the prader-willi syndrome. *Endocrinologia diabetes y nutricion*. 2018, Vol. 65, 4, pp. 36-229.

101. **Goldstone A P, Holland A J, Hauffa B P, Hokken-Koelega A C, Tauber M,.** Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *The journal of clinical endocrinology and metabolism.* 93, 2008, Vol. 11, pp. 4183-97.