

# Κινητικά προβλήματα σε ασθενή με σύνδρομο Prader-Willi.

## Παρουσίαση ενδιαφέρουσας περίπτωσης

Πετράκης Ιορδάνης, Τσιτούρας Δημοσθένης, Αλαφροπάτης Ηλίας,  
Αδάμ Στέργιος, Σαρής Ιωάννης, Κύρκος Ιωάννης

Γ' Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική ΑΠΘ, Γ.Ν. Θεσσαλονίκης "Παπαγεωργίου", Θεσσαλονίκη

### Περίληψη

#### Όροι ευρητηρίου:

Σύνδρομο Prader-Willi

Παχυσαρκία

Αυξητική ορμόνη

Υποτονία

Καθυστέρηση της ανάπτυξης

Γενετική

Κλινικές εκδηλώσεις

Το σύνδρομο Prader-Willi είναι μία σπάνια γενετική διαταραχή η οποία σχετίζεται με δομικές ανωμαλίες στο χρωμόσωμα 15. Στις κύριες εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό σύστημα περιλαμβάνονται η σκολίωση, η κύφωση, η οστεοπόρωση, η δυσπλασία του ισχίου, η κακή ευθυγράμμιση των κάτω άκρων και οι ανωμαλίες του άκρου πόδα.

Σκοπός της συγκεκριμένης εργασίας είναι η παρουσίαση της ενδιαφέρουσας περίπτωσης ενός άνδρα ασθενούς που έπασχε από σύνδρομο Prader-Willi, με συνοδό βαριά αρθροπάθεια Charcot και άτονα διαβητικά έλκη στους άκρους πόδες άμφω, και η σύντομη ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας.

### Motor problems in a Prader-Willi syndrome patient. A case report

*Petrakis J., Tsitouras D., Alafropatis I.,  
Adam S., Sarris J., Kyrkos JM.*

*3<sup>rd</sup> University Orthopaedic Department, Aristotle University of  
Thessaloniki, "Papageorgiou" General Hospital, Thessaloniki*

### Abstract

Prader-Willi syndrome is a rare genetic disorder which is characterized as an abnormality of chromosome 15. Major muscu-

---

**Key words:**

Prader-Willi syndrome

Obesity

Growth hormone

Hypotonia

Developmental delay

Genetics

Clinical manifestations

loskeletal abnormalities include scoliosis, kyphosis, osteoporosis, hip dysplasia, lower limb malalignments and foot abnormalities.

A case of a bed-ridden male patient with Charcot foot arthropathy and feet ulcers suffering from Prader-Willi syndrome is hereby presented. The choice of treatment was conservative, based on the consensual opinion of his family. The current literature is reviewed and all major clinical concerns for the orthopaedic surgeon are discussed.

## Εισαγωγή

Το σύνδρομο Prader-Willi (PWS) είναι μία νευρογενετική ανωμαλία, με κύριες εκφάνσεις τη νεογνική και βρεφική υποτονία, την κινητική και νοητική υστέρηση, τον υπογοναδισμό, την υπερφαγία, την παθολογική παχυσαρκία και τα ιδιαίτερα μορφολογικά χαρακτηριστικά του προσώπου, κυρίως στην παιδική ηλικία αλλά και στην εφηβεία και στην ενήλικη ζωή. Η υπερφαγία θεωρείται υποθαλαμικής αιτιολογίας (Ozcelik και συν., 1992), οφείλεται σε έλλειψη της αίσθησης κορεσμού και οδηγεί σε παθολογική παχυσαρκία (Clarke και συν., 1995). Αποτέλεσμα της παχυσαρκίας είναι η καρδιοπνευμονική επιβάρυνση, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, η υπέρταση, η θρομβοφλεβίτιδα και το χρόνιο οίδημα των κάτω άκρων (Schrandner-Stumpel και συν., 2004 / Stevenson και συν., 2004).

Τα κινητικά προβλήματα στους ασθενείς με PWS σχετίζονται με την μη ομαλή κατανομή της μάζας στο σώμα τους και με τις νευρομυϊκές διαταραχές που εμφανίζουν (Reus και συν., 2011). Η ολοκληρωμένη αντιμετώπιση των ασθενών αυτών απαιτεί τη συνεργασία του ορθοπαιδικού χειρουργού με ιατρούς άλλων ειδικοτήτων. Η εφαρμογή στοχευμένων πρωτοκόλλων αποκατάστασης και κινησιοθεραπείας είναι ιδιαίτερα σημαντική (Cimolin και συν., 2011).

## Περιγραφή περίπτωσης

Άνδρας ασθενής 34 ετών, με γνωστό ιστορικό συνδρόμου Prader-Willi εισήχθη στην κλινική μας για την αντιμετώπιση κινητικών προβλημάτων που ανέπτυξε εξαιτίας της πάθησής του. Ο ασθενής παρέμεινε κατακεκλιμένος κατά την τελευταία τριετία, και εμφάνιζε χρόνια άτονα διαβητικά έλκη στο έξω χείλος των άκρων ποδών άμφω. Ο ασθενής έπασχε από παθολογική κεντρική παχυσαρκία, με σωματικό βάρος που ξεπερνούσε τα 150 kg (εικ. 1), ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και σύνδρομο υπνικών απνοιών για την οποία ήταν απαραίτητη η υποστήριξή του με συσκευή εφαρμογής Συνεχούς Θετικής Πίεσεως στον Αεραγωγό (c-pap μάσκα).



**Εικ. 1.** Ο ασθενής (κεντρική παχυσαρκία - κοντά άνω και κάτω άκρα)

Ο ασθενής είχε όλα τα τυπικά μορφολογικά χαρακτηριστικά στο πρόσωπό του (εικ. 2) που εκδηλώνονται σε ασθενείς με PWS, όπως αμυγδαλωτά μάτια με ήπια πλευρική παρέκκλιση και στραβισμό, στενή απόσταση των ματιών από τη ρινική γέφυρα, στενό μέτωπο, λεπτό άνω χείλος και πτώση του στόματος, χαρακτηριστικό που συνήθως συνδυάζεται με την βρεφική υποτονία.



**Εικ. 2.** Ιδιαίτερα μορφολογικά χαρακτηριστικά του προσώπου

Το χαμηλό ανάστημα του ασθενούς ήταν εμφανές, με έκδηλη κεντρικού τύπου παχυσαρκία. Τα άνω και τα κάτω άκρα ήταν ανομοιόμορφα κοντύτερα και λεπτότερα του υπολοίπου σώματος (εικ. 1), και τα εξωτερικά γεννητικά όργανα υποπλαστικά. Βάσει του ιστορικού, η σεξουαλική δραστηριότητα του ατόμου ήταν ελάχιστη έως ανύπαρκτη, ενώ ουδέποτε ακολούθησε φαρμακευτική αγωγή αντιμετώπισης του υπογοναδισμού με αυξητική ορμόνη. Το νοητικό του επίπεδο παρέμεινε χαμηλό, ενώ την εικόνα της ατελούς ανάπτυξης των χαρα-

κτηριστικών του φύλλου ολοκλήρωνε ο ιδιαίτερα λεπτός τόνος της φωνής του. Κατά τη διάρκεια παραμονής στην κλινική μας, ο ασθενής υπήρξε φιλικός, κοινωνικός, με αίσθηση του χιούμορ προς το προσωπικό. Ωστόσο, προβλήματα συμπεριφοράς όπως εμμονές, εκρήξεις θυμού, έντονο πείσμα και κτητικότητα ήταν έκδηλα ανά τακτά διαστήματα.

Κύριες επιπλοκές της παχυσαρκίας του ασθενούς ήταν η καρδιοαναπνευστική επιβάρυνση, η άπνοια ύπνου, η θρομβοφλεβίτιδα και τα χρόνια οιδήματα των κάτω άκρων (εικ. 3). Ο απεικονιστικός έλεγχος στον οποίο υποβλήθηκε δεν ανέδειξε την εικόνα σκολίωσης, κύφωσης ή οστεοπόρωσης, παθήσεις οι οποίες συνοδεύουν αρκετά συχνά άτομα με σύνδρομο Prader-Willi.



**Εικ. 3.** Χρόνια οιδήματα - φλεβική ανεπάρκεια κάτω άκρων

Ο ασθενής αναζήτησε βοήθεια στην κλινική μας εξαιτίας των κινητικών προβλημάτων που σχετίζονταν άμεσα με την παθολογία των άκρων ποδών. Η βαριά αρthropάθεια του μέσου και του οπισθίου ποδός, η κοιλοποδία και το πυορροούντα άτονα δερματικά έλκη συνέθεταν την εικόνα διαβητικού ποδιού άμφω, σε έναν ασθενή με αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη και έκδηλες νευρομυϊκές διαταραχές (εικ.4-5, εικ.6-7, εικ.7-8, εικ.8-9).



**Εικ. 4-5.** Άτονες εξελκώσεις



**Εικ. 6-7:** Παραμορφώσεις στον άκρο πόδα



**Εικ. 8-9.** Αρθροπάθεια άκρου ποδός άμφω.

Λόγω των σοβαρών συνυπαρχουσών παθήσεων και σε συνεννόηση με τους οικείους του ασθενούς, προκρίθηκε η συντηρητική αντιμετώπιση του ασθενούς, με τη χρήση ειδικών επιθεμάτων και την προσπάθεια ρύθμισης του σακχαρώδους διαβήτη. Σε δεύτερο χρόνο, και εφόσον το επιτρέψει η κλινική εικόνα του ασθενούς, συνεστήθη η χειρουργική αντιμετώπιση των παθήσεων του άκρου ποδός, με οστεοτομίες και τη σταδιακή διόρθωση και αρθρόδεση πολλαπλών αρθρώσεων με τη χρήση κυκλικού τύπου συστήματος εξωτερικής οστεοσύνθεσης. Τελικός σκοπός είναι ο ασθενής να μπορέσει να πελματοβατήσει.

## Συζήτηση

Οι Prader, Labhart και Willi ήταν οι πρώτοι, οι οποίοι περιέγραψαν το σύνδρομο Prader-Willi το 1956 (Prader et al., 1956). Το PWS είναι μία νευρογενετική διαταραχή. Αποτελεί τυπικό παράδειγμα ενός φαινομένου που καλείται γενετική αποτύπωση (Genetic Imprinting) και αφορά έναν επιγενετικό μηχανισμό, σύμφωνα με τον οποίο τα αλληλία (alleles) ενός ατόμου αποκτούν ένα διαφορετικό πρότυπο μεθυλίωσης και ενεργότητας ανάλογα με τη γονεϊκή τους προέλευση. Στο 70% των περιπτώσεων οφείλεται σε ελλείμματα της περιοχής 15q11-13 στο πατρικής προέλευσης χρωμόσωμα (Butler και συν., 1986 / Ledbetter και συν., 1981), στο 25% των ασθενών παρατηρείται παρουσία δύο χρωμοσωμάτων μητρικής προέλευσης (μητρική μονογονεϊκή δισωμία) (Holm και συν., 1993 / Mascari και συν., 1992 / Nicholls και συν., 1989), και σε ένα μικρό ποσοστό 1-5% η βλάβη αφορά σε διαταραχές στο πρότυπο μεθυλίωσης (Cassidy, 1997 / Saitoh και συν., 1997). Το PWS είναι ένα πολυγονιδιακό νόσημα, με κίνδυνο επανεμφάνισης που κυμαίνεται από 1-2% για τα ελλείμματα, 2-4% για τη μητρική μονογονεϊκή δισωμία και έως 50%, εάν αφορά σε σημειακές μεταλλάξεις αλλοίωσης της γενετικής αποτύπωσης. Η επίπτωση του συν-

δρόμου υπολογίζεται σε 1 ασθενή ανά 10.000-30.000 γεννήσεις (Whittington και συν., 2001).

Η κινητική λειτουργία ατόμων με PWS επηρεάζεται ιδιαίτερα κατά την νηπιακή περίοδο της ζωής. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, τα νεογέννητα βρέφη είναι υποτονικά και νωθρά, δίχως να εκτελούν ενεργητικές κινήσεις του σώματος. Συνήθως ύστερα από την πάροδο εβδομάδων ή και μηνών αρχίζουν να ανταποκρίνονται καλύτερα και να εμφανίζουν εκούσιες κινήσεις. Ωστόσο, εξακολουθούν να υποφέρουν από υποτονία και μυϊκή αδυναμία, που έχει ως επακόλουθο την καθυστέρηση στην κινητική τους ανάπτυξη (Afifi και Zellweger, 1969 / Cassidy, 1984 / Eiholzer και συν., 2001 - 2008, / Festen και συν., 2008). Τα κινητικά προβλήματα εξακολουθούν να είναι έκδηλα κατά την παιδική και την εφηβική ηλικία, και υπάρχει πλήθος αναφορών πως οι ασθενείς αυτοί έχουν ελάχιστες δραστηριότητες (Butler και συν., 2007 / Davies και Joughin, 1993 / Hill και συν., 1990 / Schoeller και συν., 1988 / Van Mil και συν., 2000). Η συνολική λειτουργική αξιολόγηση ατόμων με PWS που υποβάλλονται σε κλινικές κινητικές δοκιμασίες είναι πολύ χαμηλότερη του μέσου όρου (Carrel και συν., 2002 / Mullins και Vogl-Maier, 1987), και εμφανίζουν ένα μη φυσιολογικό τρόπο βάδισης (Vismara και συν., 2007). Η αιτιοπαθογένεια της υποτονίας, της μυϊκής αδυναμίας και των κινητικών προβλημάτων παραμένει ασαφής. Εικάζεται πως διάφοροι παράγοντες ενοχοποιούνται, με κυρίαρχους την ανώμαλη κατανομή μυϊκού και λιπώδους ιστού στη μάζα του σώματος, καθώς και τις νευρομυϊκές διαταραχές. (Lewis, 2000 / Sone, 1994).

Αναφορικά με τη νευρομυϊκή λειτουργία στο PWS, οι περισσότερες εργασίες εστιάζουν στις δομικές και τις λειτουργικές δυσλειτουργίες του μυϊκού ιστού σχετικά με τη συστατικότητα των ινών, τα μιτοχόνδρια (Afifi και Zellweger, 1969), την τύπου 2 μυϊκή ατροφία με ανεπάρκεια των τύπου 2B μυϊκών ινών και την υπεροχή των τύπου 2C μη ώριμων μυϊκών ινών (Sone, 1994), τη μείωση του μεγέθους των τύπου 1 μυϊκών ινών (Sone, 1994.), τη μείωση των επιπέδων του συνενζύμου CoQ10 στον μυϊκό ιστό που προδιαθέτει σε μιτοχονδριακή δυσλειτουργία (Butler και συν., 2003), την εξασθενημένη δράση των θωρακικών και των καμπήρων μυών του γόνατος (Capodaglio και συν., 2009 / Hakonarson και συν. 1995), και την μειωμένη δι-

εγερσιμότητα των κινητικών περιοχών του εγκεφαλικού φλοιού (Civardi και συν., 2004). Επομένως, μέρος των κλινικών κινητικών συμπτωμάτων απορρέουν από την παθολογία τόσο του εγκεφάλου όσο και του μυϊκού συστήματος και δεν αποδίδονται δευτερογενώς σε φαινόμενα δυσχρηστίας.

Η μυϊκή μάζα σε ασθενείς με PWS είναι μειωμένη κατά 25-37% και σχετίζεται με την ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης που αυτοί εμφανίζουν (Burman και συν., 2001 / Eiholzer και Whitman, 2004 / Swaab, 1997). Επιπλέον, η αδράνεια των κινήσεων του σώματος συμβάλλει στη ελάττωση της μυϊκής μάζας και της μυϊκής ισχύος, καθώς η υποτονία στα βρέφη με PWS ξεκινά στην περίοδο της εγκυμοσύνης πριν τη γέννηση (Whittington και συν., 2008). Η κινητική αυτή αδράνεια συμβάλλει αρνητικά στη διάπλαση των κινητικών περιοχών του εγκεφαλικού φλοιού και του νευρομυϊκού συστήματος (Changeux, 1997 / Hadders- Algra, 2001 / Hadders- Algra, 2004 / Purves και Lichtman, 1980). Μία ακόμη άποψη που συντείνει στα προβλήματα κίνησης υποστηρίζει πως ενώ οι ασθενείς αυτοί χρειάζονται μεγαλύτερη μυϊκή δύναμη στις καθημερινές τους δραστηριότητες εξαιτίας του ολόένα και αυξανόμενου σωματικού τους, η αναλογία μεταξύ μυϊκού και λιπώδους ιστού διαρκώς μειώνεται. Επιπρόσθετα, δομικές αρχιτεκτονικές ανωμαλίες του εγκεφαλικού φλοιού έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία σε ασθενείς με PWS (Gabreels και συν., 1998 / Lughetti και συν., 2008 / Kim και συν., 2006 / Miller και συν., 1996, 2008 / Swaab και συν., 1995 / Yamada και συν., 2006), ωστόσο μία μόνο εργασία υποστηρίζει πως υπάρχει συσχέτιση μεταξύ εγκεφαλικών ανωμαλιών και υποτονίας. (Yamada και συν., 2006).

Στις βασικές διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος σε ασθενείς με PWS θα πρέπει να αναφερθούν η σκολίωση, η κύφωση, η δυσπλασία ισχίων και η οστεοπόρωση. Η σκολίωση μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, ενώ η κύφωση μπορεί να αναπτυχθεί στην εφηβεία και την πρώιμη ενήλικη ζωή. Και τα δύο είναι πιθανά να σχετίζονται με τη μυϊκή υποτονία. Η δυσπλασία των ισχίων εμφανίζεται περίπου στο 10% των ατόμων (West και Ballock, 2004), ενώ η οστεοπόρωση εμφανίζεται επίσης συχνά, με τις πρόσφατες μελέτες να δείχνουν σημαντική μείωση της συνολικής πυκνότη-

τας των οστών της σπονδυλικής στήλης καθώς και της συνολικής οστικής πυκνότητας (Butler, Haber και συν., 2001 / Hoybey, Hilding και συν., 2003). Αρκετοί παράγοντες συμβάλλουν στην παθοφυσιολογία της οστεοπόρωσης σε PWS, η οποία προκαλείται από τον υπογοναδισμό, την ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, την υποτονία, την αδράνεια και, λόγω του περιορισμένου διαιτολογίου, το μειωμένο ασβέστιο (Chen, Visootsak και συν., 2007).

Η ανάπτυξη σκολίωσης αποτελεί την κύρια ανησυχία στους ασθενείς με σύνδρομο Prader-Willi και η κλινική εξέταση ανά τακτά διαστήματα θεωρείται επιβεβλημένη (Odent και συν., 2008). Δύο τύποι σκολίωσης έχουν περιγραφεί: 1) μεγάλης καμπύλης τύπου C και 2) ιδιοπαθής σκολίωση (de Lind van Wijngaarden και συν., 2008). Η επίπτωση της σκολίωσης ανέρχεται στο 37.5% των ασθενών, ποσοστό το οποίο αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας. Σε βρέφη και παιδιά ανέρχεται στο 30%, σε εφήβους στο 80%, ενώ στο 44% του συνόλου των αρρώστων η γωνία Cobb είναι μεγαλύτερη των 20 μοιρών. Τα παιδιά με σκολίωση είναι ηλικιακά μεγαλύτερα από αυτά που δεν εμφανίζουν σκολίωση, ενώ αυτά με τύπου I είναι νεότερα και περισσότερο υποτονικά από αυτά με τύπου II. Λόγω του υψηλού επιπολασμού της σκολίωσης σε άτομα με PWS, το 13% αυτών αντιμετωπίζεται είτε χειρουργικά, είτε συντηρητικά για αυτή τη συνοσπρότητα (de Lind van Wijngaarden και συν., 2008). Ωστόσο, εξαιτίας του υψηλού ποσοστού επιπλοκών σε ασθενείς με PWS που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο σπονδυλικής στήλης για την αντιμετώπιση σκολίωσης (Accadbled και συν., 2008 / Weiss και συν., 2008 - 2008 / Hawes και συν., 2006 - 2008) και των αμφιλεγόμενων ωφελειών των χειρουργείων αυτών για την υγεία αυτής της κατηγορίας του πληθυσμού (Weiss και συν., 2007 - 2008), η ένδειξη για συντηρητική αντιμετώπιση έναντι της σπονδυλοδεσίας κρίνεται ως περισσότερο ασφαλής.

Μελέτες έχουν αναδείξει την υψηλή επίπτωση των παραμορφώσεων της σπονδυλικής στήλης, της κακής ευθυγράμμισης των κάτω άκρων καθώς και διαφόρων ανωμαλιών στον άκρο πόδα (Shim και συν., 2010). Η ίδια ομάδα ερευνητών απέδειξε τη συσχέτιση μεταξύ διαφόρων μυοσκελετικών διαταραχών, ανεξάρτητα από την παχυσαρκία και τόνισε το γεγονός ότι η παχυσαρκία μπορεί να αποκρύψει την εκδήλωσή τους κυρίως στα αρχικά

στάδια. Για τον λόγο αυτό η ετήσια παρακολούθηση και εκτίμηση της κατάστασης του μυοσκελετικού για ανεύρεση σκολιωτικής παραμόρφωσης, δυσπλασίας των ισχίων, ανωμαλιών αρχιτεκτονικής του ποδιού και κακής ευθυγράμμισης των κάτω άκρων κρίνεται ως απαραίτητη (Vismara και συν., 2007). Η επιφυσιολίσθηση της άνω μηριαίας επίφυσης συναντάται συχνά σε παχύσαρκα υγιή παιδιά στο γενικό πληθυσμό, δίχως να παρουσιάζει ιδιαίτερη αύξηση της επίπτωσης σε παιδιά με PWS. Σε πρόσφατες εργασίες (Cimolin και συν., 2010), έγινε ανάλυση και σύγκριση του τρόπου βάδισης μεταξύ ασθενών με PWS και υγιών παχύσαρκων και -μη ατόμων. Από τη μελέτη βρέθηκε πως τα άτομα με PWS βαδίζουν με πιο αργό ρυθμό, έχουν μικρότερο διασκελισμό και μεγαλύτερη στατική φάση βάδισης συγκρινόμενα με τα άτομα της ομάδας ελέγχου. Το εύρος των κινήσεων στο επίπεδο του γόνατος και της ποδοκνημικής επίσης ήταν σημαντικά μειωμένο.

Τα παιδιά με PWS εμφανίζουν μία ευρεία βάση ορθοστάτησης, βλαισότητα στα ισχία και στα γόνατα, καθώς και μεγαλύτερο εύρος εξωτερικής στροφής των άκρων (Pearson και συν., 1971). Υποστηρίζεται πως η παχυσαρκία και η γενικευμένη υποτονία συμβάλλουν σε αυτές τις δομικές παραμορφώσεις του κάτω άκρου (Pearson και συν., 1971). Λοιπές εκδηλώσεις από τα κάτω άκρα που έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία περιλαμβάνουν το βραχύ μήκος της περόνης, το έξω υπεξάρθρομα του αστραγάλου, κοντά και λεπτά χέρια και πόδια (Franklin και Summerbell, 2005), την κλινοδακτυλία, την συνδακτυλία καθώς άλλες συγγενείς διαταραχές όπως την κοιλοποδία.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει κάποια στοχευμένη θεραπεία για το σύνδρομο Prader-Willi. Ωστόσο, η

ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών έχει βελτιωθεί σημαντικά καθώς ο προγεννητικός έλεγχος καθοδηγεί την πρώιμη διάγνωση και την ιατρική παρέμβαση. Στα αρχικά στάδια της νόσου, η συστηματική χορήγηση αυξητικής ορμόνης βελτιώνει το ύψος, εξισορροπεί τη σύνθεση του σώματος σε λιπώδη και μυϊκό ιστό και ενισχύει τη μυϊκή δύναμη. Η παχυσαρκία και οι συνέπειες αυτής παραμένουν οι κύριοι παράγοντες θνησιμότητας ατόμων με PWS, ακόμη και ύστερα από συστηματική παρέμβαση στην ψυχική και νοητική σφαίρα με σκοπό την καταστολή του αισθήματος της πολυφαγίας (Einfeld και συν., 2006).

Ο ορθοπαιδικός χειρουργός οφείλει να παρακολουθεί στενά τους ασθενείς με σύνδρομο Prader-Willi, από τη βρεφική έως και την ενήλικη ζωή. Ο κλινικοεργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος θα πρέπει να πραγματοποιείται σε ετήσια βάση με σκοπό την εκτίμηση της σκολίωσης, την ανεύρεση τυχόν δυσπλασίας των ισχίων, ανωμαλιών του άκρου ποδός και κακής ευθυγράμμισης των κάτω άκρων. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή καθώς τα μυοσκελετικά αυτά προβλήματα συχνά επικαλύπτονται από την εικόνα της έντονης παχυσαρκίας (Shim και συν., 2010).

Η οστεοπενία, η νοητική υστέρηση -σε συνδυασμό με τις συχνές εκρήξεις θυμού- και η εξαιρετικά μειωμένη αντίληψη της αίσθησης του πόνου, αποτελούν μείζονος σημασίας πτυχές του συνδρόμου Prader-Willi, που θα καθορίσουν την απόφαση για χειρουργική ή συντηρητική θεραπεία (Kroonen και συν., 2006). Ο θεράπων ορθοπαιδικός οφείλει να σχεδιάσει προσεκτικά και με επιφύλαξη το πλάνο θεραπείας κάθε φορά που καλείται να αντιμετωπίσει παιδιά αλλά και ενήλικες με σύνδρομο Prader-Willi.

## Βιβλιογραφία

1. Accadbled F, Odent T, Moine A, Chau E, Glorion C, Diene G, de Gauzy JS: Complications of scoliosis surgery in Prader-Willi syndrome. *Spine* 2008, 33(4):394-401.
2. Afifi, A.K., Zellweger, H.: Pathology of muscular hypotonia in the Prader-Willi syndrome. Light and electron microscopic study. *J. Neurol. Sci.* (1969) 9, 49, 61.
3. Burman, P., Ritzen, E.M., Lindgren, A.C., (2001). Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocr. Rev.* 22, 787-799.
4. Butler, M.G., Meaney, F.J., Palmer, C.G.: Clinical and cytogenetic survey of 39 individuals with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Am. J. Med. Genet.* (1986) 23, 793-809.
5. Butler, M.G., Theodoro, M.F., Bittel, D.C., Donnelly, J.E., 2007. Energy expenditure

- and physical activity in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects. *Am. J. Med. Genet. A* 143, 449-459.
6. Capodaglio, P., Vismara, L., Menegoni, F., Baccalaro, G., Galli, M., Grugni, G., 2009. Strength characterization of knee flexor and extensor muscles in Prader-Willi and obese patients. *BMC Musculoskelet. Disord.* 10, 47.
  7. Carrel, A.L., Myers, S.E., Whitman, B.Y., Allen, D.B., 2002. Benefits of longterm GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 1581-1585.
  8. Cassidy S.B.: Prader-Willi syndrome. *Curr. Probl. Pediatr.* (1984) 14, 1-55.
  9. Cassidy S.B.: Prader-Willi syndrome. *J. Med. Genet.* (1997) 34, 917-923.
  10. Cataletto M, Angulo M, Hertz G, Whitman B: Prader-Willi syndrome: A primer for clinicians. *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2011, 2011:12.
  11. Changeux, J.P., 1997. Variation and selection in neural function. *Trends Neurosci.* 20, 291-293.
  12. Cimolin V., Galli M., Grugni G., Vismara L., Albertini G., Rigoldi C., Capodaglio P.: Gait patterns in Prader-Willi and Down syndrome patients. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 2010, 7:28.
  13. Civardi, C., Vicentini, R., Grugni, G., Cantello, R., 2004. Corticospinal physiology in patients with Prader-Willi syndrome: a transcranial magnetic stimulation study. *Arch. Neurol.* 61, 1585-1589.
  14. Clarke DJ, Boer H.: Genetic and behavioural aspects of Prader-Willi syndrome: a review with a translation of the original paper. *Ment Handicap Res.* 1995;8:38-53.
  15. Davies P.S.W., Joughin C., 1993. Using stable isotopes to assess reduced physical activity of individuals with Prader-Willi syndrome. *Am. J. Ment. Retard.* 98 (3), 349-353.
  16. Eiholzer, U., Schlumpf, M., Nordmann, Y., L'Allemand, D., 2001. Early manifestations of Prader-Willi syndrome: influence of growth hormone. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 14 (6), 1441-1444.
  17. Eiholzer, U., Whitman, B.Y., 2004. A comprehensive team approach to the management of patients with Prader-Willi syndrome. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 17, 1153-1175.
  18. Eiholzer, U., Meinhardt, U., Rousson, V., Petrovic, N., Schlumpf, M., L'Allemand, D., 2008. Developmental profiles in young children with Prader- Labhart-Willi syndrome: effects of weight and therapy with growth hormone or coenzyme Q10. *Am. J. Med. Genet. A* 146, 873-880.
  19. Einfeld SL, Kavanaugh SJ, Smith A, Evans EJ, Tonge BJ, Taffe J: Mortality in Prader-Willi syndrome. *Am J Ment Retard* 2006, 111(3):193-8.
  20. Festen, D.A.M., Wevers, M., Lindgren, A.C., Bohm, B., Otten, B.J., Wit, J.M., Duivenvoorden, H.J., Hokken-Koelega, A.C., 2008. Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *Clin. Endocrinol.* 68 (6), 919-925.
  21. Gabreels, B.A., Swaab, D.F., De Kleijn, D.P., Seidah, N.G., Van de Loo, J.W., Van de Ven, W.J., Martens, G.J., Van Leeuwen, F.W., 1998. Attenuation of the polypeptide 7B2, prohormone convertase PC2, and vasopressin in the hypothalamus of some Prader-Willi patients: indications for a processing defect. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 591-599.
  22. 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. *J Clin Endocrinol Metab*, November 2008, 93(11):4183-4197
  23. Hadders-Algra, M., 2001. Early brain damage and the development of motor behavior in children: clues for therapeutic inter-



- vention? *Neural Plast.* 8, 3149.
24. Hadders-Algra M., 2004. General movements: a window for early identification of children at high risk for developmental disorders. *J. Pediatr.* 145, S12-S18.
  25. Hakonarson, H., Moskovitz, J., Daigle, K.L., Cassidy, S.B., Cloutier, M.M., 1995. Pulmonary function abnormalities in Prader-Willi syndrome. *J. Pediatr.* 126, 565-570.
  26. Hawes MC, O'Brien JP: A century of spine surgery: what can patients expect? *Disabil Rehabil* 2008, 30(10):808-17.
  27. Hawkey C.J. and Smithies A.: The Prader-Willi syndrome with a 15/15 translocation. Case report and review of the literature. *J Med Genet* 1976 13: 152-157.
  28. Hill J.O., Kaler M., Spetalnick B., Reed G., Butler M.G., 1990. Resting metabolic rate in Prader-Willi syndrome. *Dysmorphol. Clin. Genet.* 4 (1), 2732.
  29. Holm, V.A., Cassidy, S.B., Butler, M.G., Hanchett, J.M., Greenswag, L.R., Whitman, B.Y., Greenberg, F. : Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* (1993) 91, 398-402.
  30. Hoybye C., Hilding A., Jacobsson H., Thoren M., 2003. Growth hormone treatment improves body composition in adults with Prader-Willi syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 58, 653-661.
  31. Kim S.E., Jin D.K., Cho S.S., Kim J.H., Hong S.D., Paik K.H., Oh Y.J., Kim A.H., Kwon E.K., Choe Y.H., 2006. Regional cerebral glucose metabolic abnormality in Prader-Willi syndrome: a 18F-FDG PET study under sedation. *J. Nucl. Med.* 47, 1088-1092.
  32. Ledbetter, D.H., Riccardi, V.M., Airhart, S.D., Strobel, R.J., Keenan, B.S., Crawford, J.D.: Deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader-Willi syndrome. *N. Engl. J. Med.* (1981) 304, 325-329.
  33. Lewis, C.L., 2000. Prader-Willi syndrome: a review for pediatric physical therapists. *Pediatr. Phys. Ther.* 12 (2), 87-95.
  34. Lughetti L., Bosio L., Corrias A., Gargantini L., Ragusa L., Livieri C., Predieri B., Bruzzi P., Caselli G., Grugni G., 2008. Pituitary height and neuroradiological alterations in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Eur. J. Pediatr.* 167, 701-702.
  35. Mascari, M.J., Gottlieb, W., Rogan, P.K., Butler, M.G., Waller, D.A., Armour, J.A., Jeffreys, A.J., Ladda, R.L., Nicholls, R.D.: The frequency of uniparental disomy in Prader-Willi syndrome. Implications for molecular diagnosis. *N. Engl. J. Med.* (1992) 326, 1599-1607.
  36. van Mil, E.G., Westerterp, K.R., Kester, A.D., Curfs, L.M., Gerver, W.J., Schranderstumpel, C.T., Saris, W.H., 2000. Activity related energy expenditure in children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 24 (4), 429-434.
  37. Milesis G : Nutritional intervention to children with Prader Willi syndrome. *Ann Clin Paediatr* 2010, 57(1):34-42.
  38. Miller L., Angulo M., Price D., Taneja S., 1996. MR of the pituitary in patients with Prader-Willi syndrome: size determination and imaging findings. *Pediatr. Radiol.* 26, 43-47.
  39. Miller J.L., Goldstone A.P., Couch J.A., Shuster J., He G., Driscoll D.J., Liu Y., Schmalfluss I.M., 2008. Pituitary abnormalities in Prader-Willi syndrome and early onset morbid obesity. *Am. J. Med. Genet. A* 146, 570-577.
  40. Mullins, J.B., Vogl-Maier, B., 1987. Weight management of youth with Prader-Willi syndrome. *Int. J. Eat. Disord.* 6 (3), 419-425.
  41. Nicholls, R.D., Knoll, J.H., Butler, M.G., Karam, S., Lalande, M.: Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in nondeletion Prader-Willi syndrome. *Nature* (1989) 342, 281-285.
  42. Odent T, Accadbled F, Koureas G, Cournot

- M, Moine A, Diene G, Molinas C, Pinto G, Tauber M, Gomes B, de Gauzy JS, Glorion C: Scoliosis in patients with Prader-Willi Syndrome. *Pediatrics* 2008, 122(2):e499-503.
43. Ozcelik T, Leff S, Robinson W, et al.: Small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N (SNRPN), and expressed gene in the Prader-Willi syndrome critical region. *Nat Genet.* 1992;2:265-269.
  44. Pearson, K., Stenbach, H., Bier, D.: Roentgenographic manifestations of the Prader-Willi syndrome. *Radiology* 100:369-377, 1971.
  45. Prader, A., Labhart, A., Willi, H.: Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myatonieartigem Zustand im Neugeborenenalter. *Schweiz. Med. Wochenschr., Basel* (1956) 86, 1260-1261.
  46. Purves, D., Lichtman, J.W., 1980. Elimination of synapses in the developing nervous system. *Science* 210, 153-157.
  47. Reus L., Zwartsb M., van Vlimmerena L.A., Willemsenc M.A., Ottend B.J., van der Sandene M.W.G. N.: Motor problems in Prader-Willi syndrome: A systematic review on body composition and neuromuscular functioning. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 35 (2011) 956-969.
  48. Saitoh, S., Buiting, K., Cassidy, S.B., Conroy, J.M., Driscoll, D.J., Gabriel, J.M., Gillissen-Kaesbach, G., Glenn, C.C., Greenswag, L.R., Horsthemke, B., Kondo, I., Kuwajima, K., Nikawa, N., Rogan, P.K., Schwartz, S., Seip, J., Williams, C.A., Nicholls, R.D.: Clinical spectrum and molecular diagnosis of Angelman and Prader-Willi syndrome patients with an imprinting mutation. *Am. J. Med. Genet.* (1997) 68, 195-206.
  49. Schoeller, D.A., Levitsky, L.L., Bandini, L.G., Dietz, W.W., Walczak, A., 1988. Energy expenditure and body composition in Prader-Willi syndrome. *Metabolism* 37, 115-120.
  50. Schrandner-Stumpel CT, Curfs L, Sastrowijoto P, Cassidy SB, Schrandner JU, Fryns JP. : Prader-Willi syndrome: causes of death in an international series of cases. *Am J Med Genet.* 2004;124A:333-338.
  51. Shim JS, Lee SH, Seo SW, Koo KH, Jin DK: The Musculoskeletal manifestations of Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Orthop* 2010, 30(4):390-395.
  52. Sone, S., 1994. Muscle histochemistry in the Prader-Willi syndrome. *Brain Dev.* 16, 183-188.
  53. Stevenson DA, Anaya TM, Clayton-Smith J, et al. : Unexpected death and critical illness in Prader-Willi syndrome: report of ten individuals. *Am J Med Genet.* 2004;124A:154-164.
  54. Swaab D.F., Purba J.S., Hofman M.A., 1995. Alterations in the hypothalamic paraventricular nucleus and its oxytocin neurons (putative satiety cells) in Prader-Willi syndrome: a study of five cases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80, 573-579.
  55. Swaab, D.F., 1997. Prader-Willi syndrome and the hypothalamus. *Acta Paediatr. Suppl.* 423, 50-54.
  56. Vismara L, Romei M, Galli M, Montesano A, Baccalaro G, et al: Clinical implications of gait analysis in the rehabilitation of adult patients with Prader-Willi syndrome: a cross sectional comparative study. *J Neuroeng Rehabil* 2007, 4:14.
  57. Vismara, L., Romei, M., Galli, M., Montesano, A., Baccalaro, G., Crivellini, M., Grugni, G., 2007. Clinical implications of gait analysis in the rehabilitation of adult patients with "Prader-Willi" Syndrome: a cross-sectional comparative study ("Prader-Willi" Syndrome vs matched obese patients and healthy subjects). *J. Neuroeng. Rehabil.*, 4-14.
  58. Volpe R.G., Clark N.E., Mazzatta J.A., Schlein S.R.: The Lower Extremity Manifestations of Prader-Willi Syndrome. *The Journal Of Foot And Ankle Surgery* Vol. 34, Number 2

(1995) 223-227.

59. Weiss HR, Bess S, Wong MS, Patel V, Goodall D, Burger E: Adolescent idiopathic scoliosis - to operate or not? A debate article. *Patient Saf Surg* 2008, 2(1):25.
60. Weiss HR, Goodall D: Rate of complications in scoliosis surgery - a systematic review of the Pub Med literature. *Scoliosis* 2008, 3:9. Hawes M: Impact of spine surgery on signs and symptoms of spinal deformity. *Pediatr Rehabil* 2006, 9(4):318-39.
61. Weiss HR: Is there a body of evidence for the treatment of patients with Adolescent Idiopathic Scoliosis (AIS)? *Scoliosis* 2007, 2:19.
62. Weiss HR: Adolescent idiopathic scoliosis (AIS) - an indication for surgery? A systematic review of the literature. *Disabil Rehabil* 2008, 30(10):799-807.
63. Weiss HR, Goodall D: Treatment of Adolescent Idiopathic Scoliosis (AIS) according to present evidence - a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2008, 44(2):177-93.
64. Weiss H.R., Goodall D.: Scoliosis in patients with Prader Willi Syndrome - comparisons of conservative and surgical treatment. *Scoliosis* 2009, 4:10.
65. Whittington, J.E., Holland, A.J., Webb, T., Butler, J., Clarke, D., Boer, H.: Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region. *J. Med. Genet.* (2001) 38, 792-798.
66. Whittington, J.E., Butler, J.V., Holland, A.J., 2008. Pre-, peri- and postnatal complications in Prader-Willi syndrome in a UK sample. *Early Hum. Dev.* 84, 331-336.
67. de Lind van Wijngaarden RF, de Klerk LW, Festen DA, Hokken-Koelega AC: Scoliosis in Prader-Willi syndrome: Prevalence, effects of age, gender, body mass index, lean body mass and genotype. *Arch Dis Child* 2008, 93(12):1012- 6.
68. Yamada K., Matsuzawa H., Uchiyama M., Kwee I.L., Nakada T., 2006. Brain developmental abnormalities in Prader-Willi syndrome detected by diffusion tensor imaging. *Pediatrics* 118, e442-e448.