

# ENDOKRINOLOŠKE OSOBITOSTI PRADER WILLI SINDROMA

---

Marš, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:660869>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINA

**Lucija Marš**

**ENDOKRINOLOŠKE OSOBITOSTI PRADER WILLI SINDROMA**

**Diplomski rad**

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINA

**Lucija Marš**

**ENDOKRINOLOŠKE OSOBITOSTI PRADER WILLI SINDROMA**

**Diplomski rad**

Rijeka, 2024.

Mentor rada: doc.dr.sc.Kristina Lah Tomulić, dr.med.

Komentor rada: dr.sc.Ivona Butorac Ahel, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ na Katedri za pedijatriju Medicinskog fakultet Sveučilišta u Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv.prof. dr.sc. Srećko Severinski, dr.med.

2. prof.dr.sc. Srđan Banac, dr.med.

3. prof. dr.sc.Goran Palčevski, dr.med.

Rad sadrži 37 stranice, 3 slike, 2 tablice i 41 literaturnih navoda.

## **ZAHVALA**

*Ponajprije se zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc.Kristini Lah Tomulić i komentorici dr.sc. Ivoni Butorac-Ahel na pristupačnosti, strpljenju i iskazanoj pomoći pri pisanju ovog rada.*

*Zahvaljujem se svojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci tokom cijelog mog obrazovanja. Hvala Vam na svojoj ljubavi i razumijevanju koje ste imali. Hvala Vam što ste me podupirali u svim mojim usponima i padovima. Posebno se zahvaljujem najboljoj mami na svijetu što je uvijek bila uz mene. Mama, bez tebe bi ovo bilo nemoguće!*

*Na kraju, zahvaljujem se i svim mojim prijateljima koji su ovo putovanje uljepšali. Hvala Vam na riječima podrške i ohrabrenju kada mi je to bilo potrebno.*

*Ovaj diplomski rad posvećujem svojem ocu, mom anđelu čuvaru, znajući da bi bio ponosan.*

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA .....	2
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....	3
3.1. GENETIKA.....	3
3.2. MEHANIZAM NASTANKA .....	4
3.3. KLINIČKA OBILJEŽJA PWS .....	5
3.3.1. Intrauterino razdoblje .....	5
3.3.2. Novorođenačko i dojenačko razdoblje .....	5
3.3.2. Razdoblje djetinjstva.....	5
3.3.3. Razdoblje adolescencije.....	6
3.3.5. Terapijske mogućnosti.....	8
3.3.6. Prognoza .....	8
3.4. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI ZA PWS.....	9
3.4.1. Klinička dijagnostika .....	9
3.4.2. Molekularna dijagnostika .....	10
3.5. ENDOKRINOLOŠKE OSOBITOSTI.....	11
3.5.1. DEBLJINA .....	12
3.5.4. INSUFICIJENCIJA NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE .....	20
3.5.5. HIPOTIREOZA .....	21
3.5.6. ŠEĆERNA BOLEST .....	22
4. RASPRAVA .....	24
5. ZAKLJUČAK .....	29
6. SAŽETAK .....	30
7. SUMMARY .....	31
8. LITERATURA.....	32
9. ŽIVOTOPIS.....	38

## **POPIS KRATICA**

**ACTH**- adrenokortikotropnog hormona

**AMH**- anti-Müllerovog hormona

**CMA**-kromosomskim mikronizom

**FDG-PET**- fluoro-deoksi-glukozna pozitronska emisijska tomografija

**FISH**-fluorescentnom in situ hibridizacijom

**fMRI**- funkcionalna magnetska rezonancija

**ft4**- slobodni tiroksin

**GLP-1**-agonisti glukagona slični peptide 1

**hCG**- humanog korionskog gonadotropina

**HR**- hormon rasta

**IGF-1**- inzulinu sličnog faktora rasta 1

**INŽ**-insuficijencija nadbubrežne žlijezde

**IQ**- kvocijent inteligencije

**MAGEL2**- *MAGE Family Member L2*

**MKRN3**- *Makorin Ring Finger Protein 3*

**MS-MLPA**- Methylation-Specific Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification

**OFC**- orbitofrontalni korteks

**OGTT**- test tolerancije na glukozu

**PCR**-lančana reakcija polimerazom

**PWS**- Prader Willi sindrom

**rhHR**- rekombinantni humani hormon rasta

**SNRPN**- *Small Nuclear Ribonucleoprotein Polypeptide N)*

**ŠB2**- šećernom bolesti tipa 2

**TM**-tjelesna masa

## 1. UVOD

Prader Willi sindrom (PWS) rijedak je i složeni genetički poremećaj te jedan od najčešćih uzroka teške debljine u ranoj dječjoj dobi. Nastaje kao posljedica nedostatka aktivnih očevih gena kromosomske regije *11.2-q13* na 15.kromosomu (1). Klinička obilježja sindroma prvi put su opisana 1887. godine, no sindrom je ostao nepoznat sve do 1956. godine kada su Andrea Prader, Alexis Labhart i Heinrich Willi objavili prikaz devetero osoba istih kliničkih osobina. Godine 1981. dr. Ledbetter dokazao je da sindrom nastaje kao posljedica delecije na 15. kromosomu, a 1989. molekularnom analizom dokazano je da se delecija događa na očevom kromosomu (2).

Prevalencija PWS-a je oko 1 na 20 000 do 1 na 30 000 rođenih. Približno 400 000 osoba u svijetu boluje od ovog sindroma. Podjednako je zastupljen u oba spola i u svim etničkim skupinama (3).

PWS obilježen je u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi mišićnom hipotonijom što dovodi do poteškoća hranjenja i slabijeg napredovanja na tjelesnoj masi. Između druge i šeste godine života u ovih bolesnika se javlja hiperfagija koja dovodi do ekstremne pretilosti (1). U bolesnika s PWS prisutna su tipična dizmorfična obilježja i niskog su rasta. Fenotip je praćen i poremećenom funkcijom hipotalamusa. Osim ekstremne debljine, glavni endokrinološki poremećaju u ovih bolesnika jesu deficit hormona rasta (HR), hipogonadizam, hipotireoza, adrenalna insuficijencija, premturane adrenarhe, prijevremeni pubertet i poremećaj metabolizma glukoze (4). Često je prisutno zaostajanje u psihomotornom razvoju kao i poremećaji u ponašanju i kognitivne poteškoće (1).



## **2. SVRHA RADA**

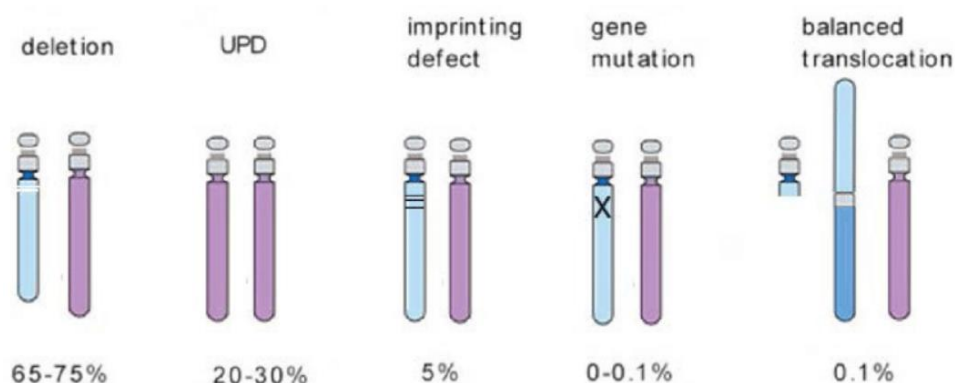
Svrha ovog rada je prikazati sveobuhvatan pregled etiologije, kliničkih manifestacija, dijagnostičkih pristupa s posebnim naglaskom na endokrinološke manifestacije PWS i njihovo liječenje. Ovaj diplomski rad može poslužiti i kao vrijedan izvor informacija za zdravstvene djelatnike i obitelji pogođene PWS-om.

### 3.PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

#### 3.1. GENETIKA

PWS je prvi otkriveni poremećaj imprintinga (5). Patogeneza je utemeljena na nedostatku očevih gena određene kromosomske regije na 15.kromosomu (15q11.2-g13) (1). To može nastati na četiri načina. Prvi je mikrodelecija (70% slučajeva) spomenute regije na 15.kromosomu naslijeđenom od oca. Drugi način, prisutan u 25 do 30% oboljelih, majčinska je uniparentna disomija 15.kromosoma. To znači da osoba nosi oba majčina kromosoma 15., pa i tu nedostaju očevi aleli na 15q11.2-g13 regiji (1). U rijetkim slučajevima, očevi geni jesu prisutni, ali nema njihove ekspresije zbog mutacije gena odgovornih za genomski imprinting. Iznimno rijetko, može nastati zbog translokacije koja uključuje 15q11.2-g13 regiju (5).

Unatoč tome što je pojava PWS-a u 90% slučajeva sporadična, važno je napraviti genetičko testiranje kako bi se mogao procijeniti rizik od ponovne pojave u idućim trudnoćama. Vjerojatnost ponovne pojave PWS-a velika je za roditelje kada dijete nosi mikrodeleciju imprinting centra (50%) ili translokaciju (10-25%) (5).



Slika 1.: Ideogrami koji prikazuju moguće uzroke kromosomskih abnormalnosti u PWS-u (6).

### 3.2. MEHANIZAM NASTANKA

Gubitak funkcije nekoliko ključnih gena u regiji 15q11-q13 rezultira značajnim poremećajima u biološkim procesima, posebice onima kojima upravlja hipotalamus.

SNRPN (*Small Nuclear Ribonucleoprotein Polypeptide N*) je neophodan za obradu malih nuklearnih ribonukleoproteina (eng. *small nuclear ribonucleoproteins*, snRNP), koji su uključeni u spajanje pre-mRNA. Odsutnost SNRPN-a utječe na spajanje mRNA, što dovodi do raširenih promjena u ekspresiji gena. Ovaj poremećaj može utjecati na više staničnih procesa i pridonijeti složenom fenotipu PWS-a.

Necdin igra ključnu ulogu u diferencijaciji i preživljavanju neurona, kao i u regulaciji staničnog ciklusa i apoptoze u neuronima. Gubitak NDN-a utječe na razvoj i funkciju neurona, pridonoseći kognitivnim oštećenjima i abnormalnostima u ponašanju. Necdinova uloga u promicanju preživljavanja neurona ključna je za normalan razvoj mozga, a njegov nedostatak dovodi do strukturnih i funkcionalnih moždanih deficita. MAGEL2 (eng. *MAGE Family Member L2*) je uključen u regulaciju funkcija hipotalamusa, uključujući apetit, metabolizam i cirkadijalni ritam. Utječe na promet proteina i neuronsku signalizaciju. Poremećaj MAGEL2 dovodi do značajne disfunkcije hipotalamusa, koja se očituje kao hiperfagija i pretilost zbog poremećene regulacije gladi i sitosti. Dodatno, MAGEL2 utječe na cirkadijalne ritmove, pridonoseći poremećajima spavanja i metaboličkim nepravilnostima.

MKRN3 (eng. *Makorin Ring Finger Protein 3*) je E3 ubikvitin ligaza uključena u regulaciju početka puberteta i reproduktivnog razvoja. Nedostatak MKRN3 rezultira hipogonadotropnim hipogonadizmom, karakteriziranim smanjenom funkcijom gonada i odgođenim ili nepotpunim pubertetom (5). Ovaj je gen ključan za normalno vrijeme puberteta, a njegov poremećaj dovodi do značajnih reproduktivnih problema kod PWS-a.

### **3.3. KLINIČKA OBILJEŽJA PWS**

#### **3.3.1. Intrauterino razdoblje**

Već intrauterino hipotonija dovodi do smanjene pokretljivosti ploda, mijenja njegov prirodni položaj te povećava učestalost intervencija prilikom poroda (7). Plod je malen za gestacijsku dob te može biti praćen asimetričnim zastojem u rastu. Ultrazvuk u trećem tromjesečju može pokazati neobičan položaj šaka i stopala fetusa, sa savijenim zapešćima i dorzalno ispruženim stopalima sa savijenim nožnim prstima (8).

#### **3.3.2. Novorođenačko i dojenačko razdoblje**

Porodna dužina i masa osoba s PWS-om su za 15 do 20% manje u odnosu na njihovu braću i sestre (4,9). Hipotonija remeti i hranjenje i napredovanje tokom novorođenečke i dojenačke dobi. Također, za to razdoblje je karakteristično i oslabljen refleks sisanja i gutanja, a plač je tih. Mišićna hipotonija i poteškoće prilikom hranjenja povlače se između 6. i 12. mjeseca života. Također, po porodu se uočava genitalna hipoplazija. Hipopigmentacija kože, šarenice očiju i kose je česta (10).

#### **3.3.2. Razdoblje djetinjstva**

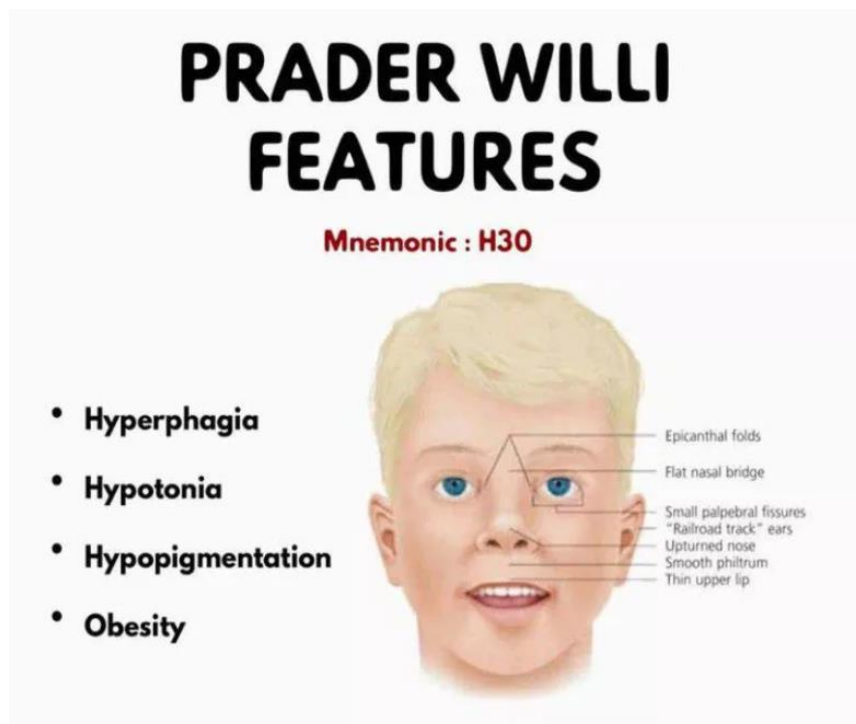
Od 12. mjeseca života javlja se abnormalna potreba za hranom koja dovodi do prekomjerne debljine, ali rast u visinu zaostaje. Razdoblje djetinjstva karakterizirano je usporenim psihomotornim razvojem. Djeca sa PWS-om samostalno sjedaju tek s 12 mjeseci, prohodaju s 24 mjeseca, a tek s 36 mjeseci usvajaju desetak riječi (4,11). Ozbiljan poremećaj u razvoju govora ima tek manji broj bolesnika, dok većina ima dobre verbalne mogućnosti uz problem artikulacije. Manji broj djece ima održan kvocijent inteligencije (IQ), dok je u većine djece stupanj oštećenja značajan s prosječnim IQ od 61, u rasponu od 40-103 (4). Približno 40% ima

graničnu intelektualnu teškoću ili nisku normalu inteligencije, a oko 20% ima umjerenu intelektualnu invalidnost (11).

### 3.3.3. Razdoblje adolescencije

Tokom adolescencije ukoliko se ne kontrolira pacijentova prehrana, mogu doseći tjelesnu masu (TM) i do čak 150kg (4). Poremećaj ponašanja javlja se u 70 do 90% pacijenata, posebno izljevi bijesa prilikom zabrane obroka, a u 10% razvijaju se ozbiljni psihijatrijski problemi. Djeca se samoozljeđuju, čupaju kosu i grizu nokte. Navedene smetnje progrediraju s debljinom, da bi u odrasloj dobi jenjavale.

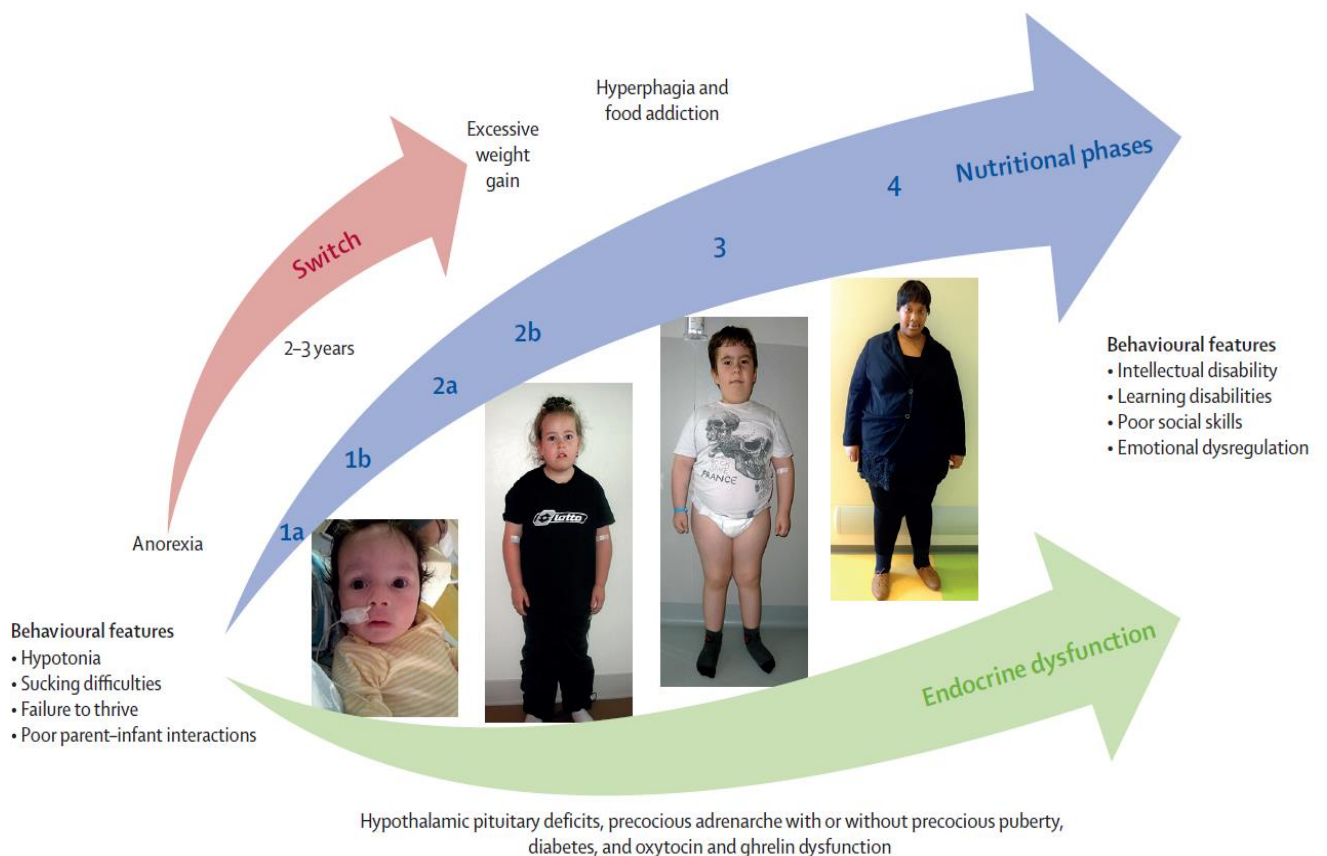
Česta su dizmorfična kraniofacijalna obilježja s dolichocefalijom, uskim bifrontalnim promjerom, uskim očnim rasporcima, tankom gornjom usnom i spuštenim usnim kutovima. Slina im je oskudna i gusta, a zubna caklina hipoplastična (4).



Slika 2.: Karakteristike PWS-a (12)

Prevalencija oftamoloških problema znatno je veća u populaciji s PWS-om u usporedbi s općom populacijom. Strabizam razvije oko 60 d 70% pacijenata (13). Osobe s PWS-om treba rano i redovito pregledavati zbog problema s vidom (14).

Skolioza je česta kod PWS-a. Skolioza s Cobbovim kutom  $>10^\circ$  pogađa do 80% pacijenata, 20 do 40% pacijenata ima klinički značajnu skoliozu, a 13% pacijenata zahtijeva liječenje ili operaciju. Zahvaćeno je otprilike 30% dojenčadi i djece, a prevalencija raste s dobi (15). U bolesnika s pretiļoću može biti teško otkriti skoliozu fizikalnim pregledom, stoga se preporučuje radiološka procjena. Bolesnici s PWS-om također imaju povećan rizik od displazije kukova koja se javlja u otprilike 10 do 20% oboljelih (13).



Slika 3.: Faze razvoja (5)

### **3.3.5 Terapijske mogućnosti**

Zbrinjavanje bolesnika s PWS-om zahtijeva multidisciplinarni tim koji uključuje primarnog pedijatra, genetičara, endokrinologa, nutricionista, fizijatra, logopeda, psihologa, psihijatra te prema potrebi druge subspecialiste radi sprječavanja razvoja teške debljine i liječenja pridruženih morbiditeta. Terapija se temelji na kontroliranom unosu uravnotežene prehrane te supstituciji rHHR-a uz nadoknadu hormona štitnjače, spolnih hormona i glukokortikoida u slučaju da se razvije nedostatak. Drugim mjerama potrebno je poticati psihomotorički razvoj bolesnika te rješavati pridružene morbiditete (4).

### **3.3.6. Prognoza**

Prognoza bolesnika s PWS-om ovisi o ranom kliničkom tijeku i stupnju komplikacija. Pacijenti koji su rano započeli s terapijom mogu dosegnuti prosječan životni vijek. Komplikacije kao što su pretilost, dijabetes, zatajenje srca, ako nisu liječene, mogu skratiti životni vijek. Smrt obično nastupa u četvrtom desetljeću ako komorbiditeti nisu dobro kontrolirani, ali ako je težina dobro regulirana, mogu doživjeti i sedmo desetljeće života (3). Unatoč velikim poboljšanjima u praćenju i liječenju i multidisciplinarnoj skrbi, stope morbiditeta i mortaliteta u ovih bolesnika se kreću između 1.25 i 3% godišnje. Glavni uzroci smrtnosti u osoba s PWS su respiratorne bolesti u svim životnim dobima (više od 50% pojedinaca), nezgode, gušenje povezano s hiperfagijom, gastrointestinalne perforacije u adolescenata i mladih odraslih osoba, te srčano i respiratorno zatajenje povezano s pretilošću u odraslih (5).

### 3.4. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI ZA PWS

Dijagnoza PWS-a prije se postavljala tek u doba puberteta, dok se danas postavlja već u prvim tjednima djetetova života. Vrlo rijetko, PWS se može dijagnosticirati tokom trudnoće. Znakovi su nespecifični, a većina njih postaje očita tokom zadnjeg tromjesečja. Tu ubrajamo smanjene pokrete fetusa (u 27% slučajeva), polihidramnion (u 17% slučajeva) i abnormalni krvni markeri s ultrazvučnim značajkama, kao što su ograničeni intrauterini rast i abnormalni položaji šaka i stopala koji dovode do amniocenteze (u 20% slučajeva) (5).

#### 3.4.1. Klinička dijagnostika

Prije dostupnosti genetičke analize sastavljeni su klinički dijagnostički kriteriji koji se služe numeričkom ljestvicom (Tablica 1.). Klasifikacija se dijeli na velike i male kriterije, od koji svaki nosi 1, tj. ½ boda. Za kliničku dijagnozu potrebno je minimalno 5 bodova, od toga 4 iz skupine velikih kriterija za dob do tri godine, a u starijih od 3 godine 8 bodova, od kojih 5 iz skupine velikih kriterija (4).

Tablica 1.: Dijagnostički kriteriji za PWS (4)

Veliki kriteriji ( 1 bod )	Mali kriteriji ( ½ boda)
Neonatalna/dojenačka hipotonija i slabo sisanje	Smanjena fetalna pokretljivost I dojenačka letargija
Poteškoće hranjenja i nenapredovanje	Tipični problemi u ponašanju
Prirast na težini u dobi 1-6 godina; pretilost; hiperfagija	Apneja u snu
Dizmorfične crte lica	Niski rast u drugom desetljeću
Hipoplastično spolovilo, izostali ili nepotpuni pubertet	Svjetlija kosa, oči i put u odnosu na obitelj
Zaostajanje u psihomotoričkom razvoju	Male šake i stopala
	Uske šake, ravna ranica ulne
	Strabizam, miopija
	Gusta, viskozna slina
	Poremećaj artikulacije govora
	Čupkanje kože



### 3.4.2. Molekularna dijagnostika

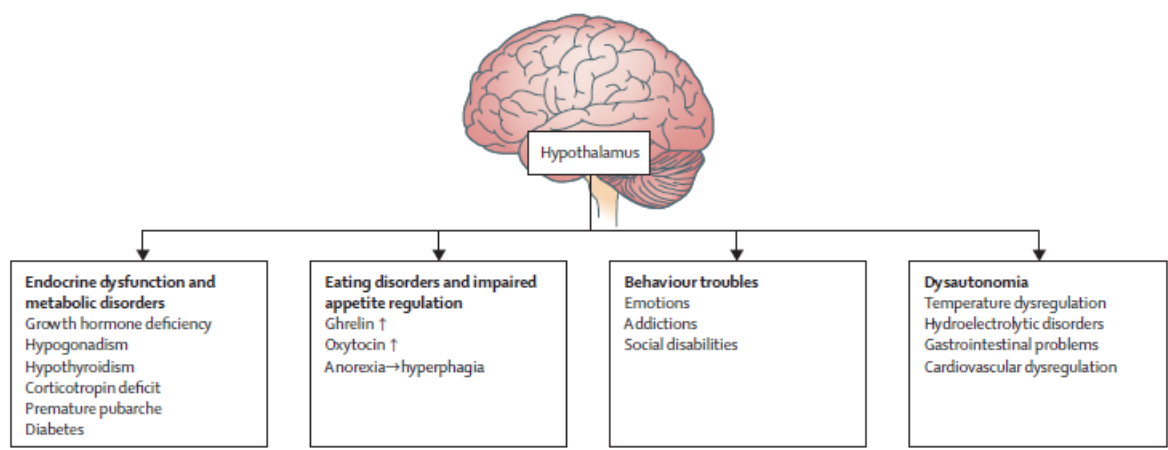
Dijagnoza PWS-a potvrđuje se genetičkim testiranjem (2). Obilježja koja trebaju potaknuti na genetičku analizu mijenjaju se s djetetovom dobi. Do druge godine života to su hipotonija i otežano hranjenje, a od 2.-6. godine anamnestički podatci o hipotoniji i otežanom hranjenju uz zaostajanje u psihomotoričkom razvoju. Od 6. do 12. godine uz prethodno navedene znakove očita postaje i debljina centralnog tipa. Od 13. godine do odrasle dobi debljina i hiperfagija sve su očitiji uz znakove hipogonadizma i smetnje ponašanja (4). Moguće je provesti prenatalno genetsko testiranje ukoliko postoje abnormalni ultrazvučni nalazi ili za trudnoće u obitelji u kojoj postoji dijete s PWS-om (16).

Prvi i najvažniji korak u molekularnoj dijagnozi je DNA metilacijska analiza koja detektira abnormalno utiskivanje metilacije specifično za roditelja unutar PWS kritične regije na 15q11.2-13. Opcije za analizu metilacije DNA sada uključuju lančanu reakciju polimeraze (PCR) zajedno sa Southern blotom SNRPN probe za regiju kromosoma 15q11-q13 ili Methylation-Specific Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MS-MLPA) pristupi koji koriste nekoliko utisnutih probi iz ove regije kromosoma (17). Potom je potrebno provesti specifičnije testiranje kako bi se odredila vrsta mutacije. Delecija regije za PWS detektira se fluorescentnom in situ hibridizacijom (FISH) pomoću probe SNRPN ili kromosomskim mikronizom (CMA). Ako su FISH ili CMA pozitivni, može biti indicirano dodatno ispitivanje kako bi se utvrdilo je li prisutna translokacija. Testiranje na uniparentalnu disomiju, analiza DNA polimorfizma, uključuje mikrosatelitske probe ili polimorfizme jednog nukleotida i provodi se na roditeljima i oboljelom djetetu. Ako mikrosatelitski markeri ne otkriju uniparentalnu disomiju, sumnja se na defekt koji utječe na centar za utiskivanje. Daljnje dijagnostičke studije kao što su sekvencioniranje cijelog egzoma, CMA visoke rezolucije ili digitalni PCR s kapljicama mogu biti potrebne za razlikovanje ovih vrsta defekata središta utiskivanja.

### 3.5. ENDOKRINOLOŠKE OSOBITOSTI

Pretpostavlja se da je složena kromosomska regija PWS-a ključna za razvoj i funkciju hipotalamusa (5). Hipotalamus je uključen u kontrolu homeostaze endokrinih i metaboličkih procesa, te regulaciju apetita i ponašanja povezane s autonomnim živčanim sustavom. Hipoplazija hipofize primijećena je u 63–74% pacijenata s PWS-om, a mnogi također pokazuju abnormalnu svijetlu točku stražnjeg režnja hipofize i smanjenu perfuziju hipotalamusa na MRI (5). Studije funkcionalne neuroslikovne obrade utvrdile su abnormalnosti u subkortikalnim i kortikalnim strukturama koje su uključene u prehranu i ponašanje u bolesnika PWS-om.

PWS je hipotalamička bolest, a većina pacijenata pokazuje znakove disfunkcije hipotalamusa i hipofize koja uključuje nedostatak HR (koji pridonosi niskom rastu i promijenjenom sastavu tijela), hipogonadizam (uzrokuje kriptorhizam i odgođeni pubertet) i hipotireozu. Nasuprot tome, centralna adrenalna insuficijencija je rijetka. Uz disfunkciju hipotalamusa i nedostatak sitosti, osobe s PWS imaju manju potrošnju energije u mirovanju. Stoga je povećan rizik od pretilosti koja može biti komplicirana metaboličkim sindromom i šećernom bolesti tipa 2 ( ŠB 2) (18).



Slika 2.: Poremećaj razvoja i funkcije hipotalamusa objašnjava većinu tipičnih obilježja PWS-a

(5)

### 3.5.1. DEBLJINA

PWS predstavlja najčešći uzrok sindromske pretilosti, koja je odgovorna za povećanu učestalost metaboličkih komplikacija i mortalitet (19). Učestalost pretilosti u djece je oko 40%, a u odraslih se kreće između 82 i 98% (5). Riječ je o pretilosti centralnog tipa, tj. masno tkivo nakuplja se u području trbuha, gluteusa i bedara. Komplikacije uzrokovane debljinom uzrok su visoke stope smrtnosti u adolescenta i odraslih s PWS (20). Ostali problemi povezani s pretilošću koji se često viđaju u bolesnika s PWS-om uključuju dislipidemiju, kolelitijazu, gastroezofagealni refluks i nealkoholnu masnu bolest jetre. Ukoliko se ne kontrolira, oboljeli mogu doseći TM od 150 do 200 kg.

Točan mehanizam razvoja pretilosti još uvijek nije u potpunosti razjašnjen. Patogeneza uključuje više čimbenika, uključujući genetske, hormonske i neurobiološke komponente. Disfunkcija hipotalamusa dovodi do nekontrolirane želje za hranom, tj. hiperfagije. Osobe s PWS-om često nemaju normalne znakove sitosti pa zbog toga vrlo brzo nakon obroka ponovno unose hranu. Međutim, abnormalno ponašanje u prehrani kod PWS-a ne može se pripisati isključivo disfunkciji hipotalamusa. Funkcionalne tehnike snimanja mozga, kao što je funkcionalna magnetska rezonancija (eng. *functional Magnetic Resonance Imaging*, fMRI) i fluoro-deoksi-glukozna pozitronska emisijska tomografija (FDG-PET), pokazale su da se orbitofrontalni korteks (eng. *Orbitofrontal Cortex*, OFC) aktivira kada pojedinci konzumiraju hranu dok ne osjete sitost. Signali povezani sa sitošću i visceralnim znakovima unutar OFC-a značajno utječu na percepciju hrane, što rezultira odgovorom koji odražava vrijednost nagrade ili privlačnost hrane. U studijama funkcionalnog snimanja mozga utvrđeno je da su osobe s PWS-om promijenile OFC odgovore na osjećaj sitosti. Olfaktivni sustav također igra ključnu ulogu u prehrani i društvenom ponašanju. Može potaknuti specifičan apetit za relevantnu

hranu, poznat kao senzorski specifičan apetit, pomažući nam da otkrijemo i reagiramo na hranu u našem okruženju. Studija koja je uključivala odrasle osobe s PWS-om otkrila je abnormalnu aktivnost sustava nagrađivanja mozga, posebno na razini desne amigdale, kao odgovor na mirise hrane. Ova pojačana aktivnost amigdale odgovara brznoj reakciji na miris koja izaziva žudnju, što je u skladu s konceptom ovisničkog ponašanja povezanog s hranom. Dodatno, ova povećana aktivnost povezana je s ozbiljnošću hiperfagije, što sugerira da promjene u moždanim krugovima koji obrađuju mirise hrane mogu pridonijeti ovom fenomenu kod PWS-a (21). Pojedinci s PWS-om imaju povišene razine grelina i oksitocina, koji su uključeni u ovisnička ponašanja. Ovi hormoni ne samo da utječu na hipotalamus i limbički sustav, već također utječu na olfaktorni bulbus, utječući na senzornu obradu. Opisane su povišene razine grelina natašte, hiperadiponektinemija, hipoinzulinemija i povećane vrijednosti grelina/ peptida YY u usporedbi s pretilim kontrolnim osobama. Abnormalnosti grelina mogu pridonijeti hiperfagiji i mislima i žudnjama povezanim s hranom kod PWS-a, dok disfunkcija oksitocina može utjecati na emocionalnu obradu i regulaciju apetita (5,21).

Donedavno se smatralo da postoje samo dvije prehrambene faze kod bolesnika s PWS, no danas se zna da je prijelaz između faza mnogo složeniji. Faza 0 započinje još *in utero*, obilježena je smanjenim pokretima fetusa i ograničenim rastom. Važno je istaknuti da u ovih bolesnika dobivanje na TM započinje prije hiperfagije, obično između 2.1 i 4.5 godina. Hiperfagija, koja se javlja između 4.5 i 8 godina uz gubitak osjećaja sitosti dovode do ekstremne pretilosti. Velika većina bolesnika s PWS, iako ne svi, prolaze kroz opisane faze. Osim toga, neke odrasle osobe napreduju do faze 4, kada osoba više nema nezasitan apetit i može se osjećati sitom (22). Prehrambene faze sumirane su u Tablici 2.

Tablica 2. Prehrambene faze u PWS-U (11)

Razdoblja	Medijan godina	Kliničke osobitosti
<b>0</b>	Prenatalno do rođenja	Smanjena fetalna pokretljivost Niža rodna masa od braće
<b>1a</b>	0-9 mjesec	Hipotonija s poteškoćama hranjenja uz smanjeni apetit
<b>1b</b>	9-25 mjeseci	Poboljšanje apetita, lakše hranjenje, adekvatan rast
<b>2a</b>	2.1-4.5 godina	Porast tjelesne mase bez povećanja kalorijskog unosa
<b>2b</b>	4.5-8 godina	Hiperfagija uz održan osjećaj sitosti
<b>3</b>	8 godina do punoljetnosti	Hiperfagija, rijetko prisutan osjećaj sitosti
<b>4</b>	Odrasli	Bolja kontrola hiperfagije

Vrlo je važno periodički kontrolirati tjelesnu masu i na vrijeme prepoznati komplikacije debljine (11). Važno je što ranije započeti sa prehrambenim mjerama. Od dojenačkog razdoblja do odrasle dobi potrebno je održavati i TM i BMI između 50. i 75. centile, služeći se krivuljama rasta za djecu s PWS-om (23). Dijeta s ograničenim kalorijama, ali uravnotežena u pogledu makronutrijenata i bogata vlakanima pokazala se najučinkovitija (11). Kalorijski unos treba uskladiti s onom potrebnom za željenu stopu rasta i/ili željenu težinu, a rijetko će biti iznad 1000–1400 Kcal/dan osim ako osoba uzima hormon rasta i/ili puno vježba. Postoji značajna varijabilnost u prehrambenim preporukama među onima koji provode specijalizirane programe za liječenje PWS-a. Kalorijski unos u male i vrlo male djece treba u početku iznositi otprilike 800–900 Kcal/dan. Unos se postepeno povećava za 100 Kcal prema tablici rasta. Opseg aktivnosti i korištenje terapije hormonom rasta utječu na dopušteni kalorijski unos hrane. Za one koji su već postali pretili, unos od približno 1000 Kcal/dan kod osoba starijih od 6 godina općenito rezultira sporim, ali stabilnim gubitkom težine i prikladan je za zdravu prehranu (11). Bez obzira na vrstu prehrane, potrebno je osigurati dodatni unos vitamina i

odgovarajući unos kalcija da se osigura odgovarajuća mineralna gustoća kostiju. Preporučeno je ograničiti pristup hrani, npr. zaključavanjem kuhinje ili hladnjaka. Kako bi se smanjila anksioznost, preporučeno je održavanje obroka uvijek u isto vrijeme. Od iznimne je važnosti educirati roditelje i njegovatelje te je važno u proces uključiti i psihologa. Svakodnevna fizička aktivnost primjerena dobi i stupnju debljine povećava mišićnu masu i snagu, potrošnju energije te time pridonosi kontroli debljine (4). Provedeno je nekoliko istraživanja o farmakoterapijskom i kirurškom pristupu pretilosti povezanoj s PWS-om, no zbog rijetkosti bolesti, dokazi su ograničeni. Agonisti glukagonu slični peptidi 1 (GLP 1) preporučeni su adolescentima i odraslima, posebno onima s ŠB2. Analogi grelina, diazoksid s kontroliranim otpuštanjem, setmelanotid i tesofensin-metoprolol još su uvijek u fazama ispitivanja. Barijatrijska kirurgija smatra se opcijom liječenja kod pacijenata s PWS-om s ekstremnom pretilošću i teškim komplikacijama kod kojih se drugi oblici liječenja nisu pokazali učinkoviti. Želučana premosnica ili vertikalna resekcija želuca imaju ograničenu ulogu u liječenju jer ne utječu na prehrambene navike.

Akutne komplikacije hiperfagije su gušenje te distenzija i perforacija želuca. Istraživanja pokazuju da je oko 8% smrti u bolesnika s PWS-om posljedica gušenja. Prosječna dob smrti od gušenja je oko 24 godine, s većom prevalencijom kod muškaraca (24). Obuka u korištenju Heimlichovog hvata preporučuje se svim obiteljima i njegovateljima pacijenata s PWS-om. Distenzija i ruptura želuca ozbiljne su i potencijalno fatalne komplikacije kod pacijenata s PWS-om. Izvještaji pokazuju da ove komplikacije predstavljaju značajan dio neočekivanih smrti pacijenata s PWS-om. Znakovi na koje treba obratiti pozornost uključuju iznenadnu bol u trbuhu, nadutost i povraćanje. Preventivne mjere uključuju pažljivo praćenje unosa hrane, edukaciju njegovatelja o rizicima i osiguravanje brze medicinske procjene ako se pojave gastrointestinalni simptomi.

### 3.5.2. NEDOSTATAK HORMONA RASTA

Nedostatak HR najčešće je zabilježena endokrinopatija u osoba s PWS-om i prisutna je u 40 do 100% oboljele djece (18,25). Prevalencija nedostatka HR u odraslih s PWS-om nije dovoljno istražena i prema literaturnim podacima kreće se između 8 i 95% (25). Niski rast se u djece s PWS-om uočava već rano tijekom djetinjstva. U gotovo sve djece postaje očit u drugom desetljeću života jer izostaje pubertetski skok rasta. Bez terapije, konačna visina muškarca prosječno iznosi oko 155, a žena 148 cm (11).

Patogeneza nedostatka HR kod PWS-a nije u potpunosti razjašnjena. Djeca s PWS-om pokazuju smanjeno spontano 24-satno lučenje HR, uz neadekvatan odgovor HR u stimulacijskim testovima (18). Razina inzulina sličnog faktora rasta 1 (IGF-1) u serumu u ovih je bolesnika niska.

Za početak primjene hormona rasta u ovih bolesnika nije potrebno izvoditi stimulacijske testove, već je dovoljna genetska potvrda PWS-a. Iako nema preporuka o optimalnoj dobi za uvođenje terapije hormonom rasta, većina autora preporuča početak primjene hormona rasta prije pojave debljine i hiperfagije (25). Liječenje se provodi primjenom rekombinantnog humanog hormona rasta (rhHR). Također preporučena je primjena terapije rhHR tijekom prijelaznog razdoblja (tj. između kasne adolescencije i mlade odrasle dobi) i za odrasle (26). Početna doza za dojenčad i djecu iznosi 0,5 mg/m<sup>2</sup>/dan uz postupno povećanje do 1 mg/m<sup>2</sup> subkutano uvečer (27). U odraslih početna doza je 0,1 do 0,2 mg/dan. Pozitivan učinak terapije rhHR-om u bolesnika s PWS-om očituje se ubrzanjem rasta, boljom konačnom visinom, povećanom količinom i tonusom mišićnog tkiva, većom mišićnom snagom i tjelesnom aktivnošću te smanjenim udjelom masnog tkiva (4). Kontraindikacije za korištenje rhGH su teška pretilost, ozbiljno oštećenje dišnog sustava, aktivna maligna bolest, aktivna proliferativna ili teška neproliferativna dijabetička retinopatija, psihoza i preosjetljivost na rhHR (27). Skolioza

nije kontraindikacija za primjenu rhHR, ali zahtjeva praćenje tokom liječenja kako ne bi došlo do progresije (27). Liječenje rhHR može uzrokovati inzulinsku rezistenciju, stoga je potrebno redovito provjeravati razinu glukoze i inzulina natašte te vrijednost HbA1C (27). Zbog mogućih neželjenih učinaka koji HR može imati na razvoj poremećaja disanja u spavanju te malignu bolest, tijekom terapije rhHR-om nadzire se i razina IGF-a 1 koji nastaje pod utjecajem rhHR-a. Bolesnici s PWS-om imaju povećanu osjetljivost na rhHR, zbog čega značajno raste razina IGF-a 1, ali omjer IGF-a 1 i veznog proteina za IGF I 3 (IGF BP3) ostaje isti. Stoga se drži da razina bioraspoloživog IGF-a 1 nije iznad one u izoliranom deficitu HR-a. Razina IGF-a 1 kontrolira se svakih šest mjeseci i ne bi smjela biti iznad 2 SDS-a kako bi se izbjegli neželjeni učinci terapije (4).

### **3.5.3. HIPOGONADIZAM**

Hipogonadizam je vrlo često obilježje PWS-a, a manifestira se u obliku genitalne hipoplazije, izostalog, zakašnjelog ili nedovršenog pubertetskog razvoja i infertilitetom (13).

Genitalna hipoplazija očita je pri rođenju i tijekom života. Pri rođenju, prevalencija kriptorhizma i hipoplazije skrotuma kreće se od 75% do 95%. Učestalost mikropenisa kreće se između 78% do 90%. Kod djevojčica, učestalost hipoplazije klitorisa i malih usana kreće se između 93% i 88% (28). Dob početka puberteta u dječaka je normalna, ali se pubertetski razvoj često zaustavlja oko 13. ili 14. godine sa srednjim volumenom testisa od 4mL i usporenom brzinom rasta. U to vrijeme rast stidnih dlaka doseže po Tanneru stupanj 3 – 5 zbog prematurnih pubarhi. Za vrijeme puberteta, razina testosterona se povećava, ali ostaje niska (3,27). Sve do puberteta razine inhibina B, LH i FSH ostaju na donjoj granici raspona normalne koncentracije. Tokom puberteta LH i FSH također se povećavaju. Vrijednosti LH obično dosežu samo niske vrijednosti normalnog raspona, a vrijednosti FSH su normalne do visoke. Suprotno



tome, vrijednosti inhibina B padaju na niske, pa čak i nemjerljive razine u odrasloj dobi. Ovaj uzorak, zajedno s niskim razinama anti-Müllerovog hormona (AMH) u serumu, ukazuje na primarni defekt na razini testisa (28).

U djevojčica, pubertet i razvoj grudi počinju u normalnoj dobi, iako je prijevremeni pubertet opisan u literaturi u nekoliko djevojčica. Daljnji razvoj tkiva dojke značajno je odgođen u stupnju Tanner 3 i Tanner 4, a vrlo malo pacijentica doseže Tanner 5 i to tek nakon 15. godine (18,28). Vrijednosti estrogena i LH su niske do normalne, dok je vrijednost FSH normalna do visoka u pubertetu. Prosječna dob menarhe je oko 20 godina. Nakon menarhe redovita krvarenja su rijetka, a najčešća nastupa oligomenoreja. Neke bolesnice ipak imaju krvarenja, najvjerojatnije uzrokovana neometanim djelovanjem estrogena koji potječu iz masnog tkiva.

Kod većine muškaraca s PWS-om, histologija testisa pokazala je smanjen broj ili odsutnost spermatogonija. Kod pacijentica s PWS-om primijećena je ili odsutnost razvoja folikula ili normalna histologija jajnika, s niskim do normalnim koncentracijama inhibina B opisanim u nekoliko osoba, što ukazuje na moguću plodnost i važnost mjerenja koncentracije inhibina (5). Do sada nema izvješća o tome da su muškarci s PWS-om postali očevi, ali postoje dokazi o trudnoći kod žena s PWS-om (28).

Prevalencija prematirnih adrenarhi je visoka i kod muškog i kod ženskog spola s PWS-om i kreće se između 14 i 30% (18). U nekim je slučajevima zabilježena povećana brzina rasta i uznapredovala koštana dob, iako prisutnost pretilosti također može pridonijeti ubrzanju koštane dobi (19). Premature adrenarhe kod PWS-a tipično nije brzo progresivna niti povezana s drugim znakovima centralnog prijevremenog puberteta, te se općenito smatra benignom (18).

Liječenje kriptorhizma može započeti primjenom humanog korionskog gonadotropina (hCG) kako bih se izbjeglo kirurško liječenje (29). Kirurško liječenje, tj. orhidopeksija, preporuča se učiniti unutar prvih godinu dana života. Poticaj ili daljnji razvoj puberteta provodi se u skladu s fiziološkim pubertetom uz postupnu progresiju sekundarnih spolnih obilježja, povećanje mišićne mase, mineralizaciju kosti i ukupan osjećaj zdravlja. Odluka o početku primjene nadomjesne hormonske terapije ide u dogovoru s obitelji i endokrinologom. U dječaka terapija započinje oko 14.godine primjenom testosterona. Početna doza je 50mg intramuskularno svaka četiri tjedna, a potom se doza povećava za 25 do 50 mg svakih šest mjeseci (30). Za odrasle je preporuka 250 mg/ 4 tjedana (28). Potrebno je pažljivo pratiti rast i sazrijevanje kostura kako bi se izbjegli nepovoljni učinci konačne visine. Nakon što su muškarci na dozama za odrasle, mogu se razmotriti drugi oblici primjene testosterona, uključujući flastere ili gelove s testosteronom, iako treba biti oprezan kod osoba sa sklonošću čupkanja kože. Budući da su ti pacijenti već izloženi riziku od problema u ponašanju i agresivnih ispada, obitelji treba savjetovati o mogućem pogoršanju takvih ispada uz primjenu testosterona.

U djevojčica liječenje započinje oko 12. godine primjenom  $17\beta$  estradiola 0,25 mg/dan oralno ili 14  $\mu$ g/dan transkutano flasterom koji se primjenjuje dva puta na tjedan (30). Početna doza nije dovoljna da bi potaknula menstruaciju, stoga je potrebno postepeno povećavati dozu kroz dvije godine kako bi postigli dozu za odrasle koja iznosi 2-4 mg/dan oralno ili 100-200  $\mu$ g/dan transkutanim pripravkom. Kad nastupi probojno krvarenje ili nakon dvije godine izolirane estrogenske terapije, da bi se spriječila hiperplazija endometrija, dodaje se gestagen, mikronizirani progesteron 200 mg/dan oralno, 10-14 dana ciklusa. Kako postoje zabilježeni slučajevi majčinstva, u djevojčaka je potrebno uvesti i odgovarajuću kontracepciju.

#### **3.5.4. INSUFICIJENCIJA NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE**

Hipotalamička disfunkcija u bolesnika s PWS-om može uzrokovati i centralnu insuficijenciju nadbubrežne žlijezde (INŽ) (4). Učestalost INŽ u ovih bolesnika se kreće od 0 do 60% (18,31).

Neki radovi sugeriraju da bi nedijagnosticirana INŽ mogla biti jedan čimbenika koji doprinosi smrtnosti od 3% koja je zabilježena u osoba s PWS-om (18).

Simptomi centralne INŽ uglavnom su vrlo nespecifični. Mogu se očitovati kao opća slabost, glavobolja, ponavljajuće infekcije te bolovi u zglobovima i mišićima. U slučaju parcijalnog nedostatka glukokortikoida, bolest može biti asimptomatska i manifestirati se samo u stanjima stresa (32). Dijagnoza centralne INŽ temelji se na određivanju razine adrenokortikotropnog hormona (ACTH) i kortizola u jutarnjim satima. Na INŽ se može posumnjati kada je razina kortizola niska ( $< 83$  nmol/L), razina ACTH normalna ili snižena, a razina elektrolita normalna (32). Nema jasnih preporuka kojim stimulacijskim testovima postaviti dijagnozu centralne INŽ kao ni kad započeti liječenje. Većina autora preporuča primjenu stresne doze glukokortikoida prilikom akutne bolesti ili tijekom operativnog zahvata. Preporuča se terapija glukokortikoidima u dozi od 30-50 mg/m<sup>2</sup>/dan tijekom blage ili umjerene bolesti tri puta dnevno, te 75-100 mg/m<sup>2</sup>/dozu danu neposredno prije velike operacije ili anestezije (18). Potreban je oprez prilikom uvođenja kronične nadomjesne terapije zbog povećanog rizika od debljine i demineralizacije kostiju koji ionako karakteriziraju ovaj sindrom (19). Osim toga, nadomjesna terapija glukokortikoidima može dovesti i do hiperglikemije s inzulinskom rezistencijom.

Zbog povećanog rizika od smrtnog ishoda u slučaju nedijagnosticirane INŽ, preporuča se da se procjena funkcije nadbubrežne žlijezde u ovih bolesnika učini barem jednom, a svakako procjenu treba ponoviti u slučaju pojave simptoma (32).

### 3.5.5. HIPOTIREOZA

Podaci o prevalenciji hipotireoze u PWS-a su različiti i kreću se od 2 do 30% (5). U svih bolesnika riječ je o centralnoj hipotireozi koja je obilježena niskom razinom slobodnog tiroksina (fT4) i normalnom ili sniženom razinom tireotropnog hormona (TSH).

Diferencijalno dijagnostički kao uzrok hipotonije treba uzeti u obzir i hipotireozu (11). Zbog hipotonije i niske mišićne mase povezane sa sindromom, odrasli s PWS-om imaju nisku stopu bazalnog metabolizma što, u kombinaciji s hiperfagijom, povećava rizik od razvoja pretilosti (33). Ukoliko se hipotireoza ne prepozna i liječi na vrijeme, pacijent neće moći izgubiti na tjelesnoj masi te će se time povećati kardiovaskularni rizik. Niske razine hormona štitnjače povezane su s dijastoličkom hipertenzijom, povećanim sistemskim vaskularnim otporom koji dovodi do smanjenog minutnog volumena srca, ukočenošću miokarda, dijastoličkom disfunkcijom lijevog ventrikula, ubrzanom aterosklerozom i koronarnom arterijskom bolešću. Čak je i subklinička hipotireoza povezana s povećanim rizikom od koronarne bolesti srca i smrtnosti (33). Hipotireoza može također utjecati na kognitivnu funkciju i na psihičko zdravlje. Dovodi do slabije kognicije, pada koncentracije, usporene obrade informacija, slabijeg pamćenje. Nadalje, kod pacijenata s hipotireozom često se javljaju simptomi anksioznosti i depresije (33).

Ispitivanje funkcije štitnjače potrebno je svakih nekoliko mjeseci unutar prve godine života, a potom jedanput godišnje. Također, preporuka je provesti testiranje prije započinjanja i svaka 3 do 4 mjeseca nakon početka terapije rhHR (33).

Hipotireoza liječi se nadoknadom hormona štitnjače, tj. supstitucijom levotiroksinom u dozi od 1 – 2 µg/kg na dan (4).

### 3.5.6. ŠEĆERNA BOLEST

Šećerna bolest tipa 2 (ŠB2) u osoba s PWS-om nastaje kao posljedica hiperfagije i pretilosti. Prevalencija ŠB2 u ovih bolesnika kreće se između 7% do 24% (34). Prosječna dob pojava bolesti je oko 20. godine (13). Smatra se da je uzrok inzulinske osjetljivosti povišene razine grelina i adiopenektina u plazmi. Acilirani grelin je oreksigenski hormon, koji je povezan s pretilošću izazvanom hiperfagijom, uzrokuje pozitivnu energetska ravnotežu i moguće je uključen u razvoj dijabetesa u PWS-u (35). Drugi mogući razlog je smanjen odgovor  $\beta$ -stanica na stimulaciju glukozom (36). Mogući razlog za hipoinzulinemiju kod PWS-a je poremećena obrada proinzulina u inzulin, zbog nedostatka prohormonske konvertaze PC1. Studije su utvrdile da liječenje rhHR može dovesti do povećanja razine glukoze i inzulinske rezistencije (37).

Metabolički sindrom povezuje se i sa ŠB2 i s koronarnom bolešću te se smatra jednim od uzroka smrtnosti u pacijenata s PWS-om (37). Većina pacijenata sa ŠB2 je asimptomatska, no u rijetkim slučajevima može se manifestirati poliurijom, polidipsijom, a vrlo rijetko neočekivanim gubitkom TM unatoč hiperfagiji (37).

Preporučeno je redovito praćenje pretilih pacijenata. Potrebno je jednom godišnje mjeriti glukozu u krvi natašte, provjeravati vrijednost hemoglobina A1c(HbA1c) te provoditi test tolerancije na glukozu (OGTT) nakon 9. ili 10. godine (37). Osim toga, potrebno je kontrolirati lipidogram, transaminaze i krvni tlak. Također, preporuča se procjena rizika od dijabetesa prije početka uzimanja rhHR u pretilih pacijenata starijih od 12 godina te periodičnim nadzorom onih koji su na liječenju rhHR zbog mogućeg pogoršanja inzulinske rezistencije (38).

Mogući razvoj mikrokomplikacija kao što su retinopatija, nefropatija, neuropatija, zahtijevaju najmanje jednom godišnje pregled oftalmologa, 24-satno prikupljanje urina s kreatininom i mikroalbuminom, probirom na autonomnu neuropatiju te kardiološki pregled (37).

Nema preporuka za liječenje ŠB2 u osoba s PWS-om. Prevencija pretilosti ostaje najvažniji cilj terapijske strategije kod svih bolesnika s PWS-om budući da je izražena prekomjerna TM svakako potiče razvoj ŠB2. Kontinuirani doživotni nadzor, stroga kontrola pristupa hrani, restrikcija prehrane i redovita tjelovježba još uvijek su jedine dostupne opcije. To je zato što do danas ne postoje učinkoviti lijekovi za liječenja hiperfagije i pretjeranog ponašanja u prehrani kod PWS-a (37). Većina istraživanja preporuča primjenu GLP-1 agonista zbog njihovog pozitivnog učinka na gubitak TM.

#### 4. RASPRAVA

Iako je PWS rijedak genetski poremećaj, postoje opsežna saznanja o kliničkom tijeku, patogenezi, genetici i udruženim endokrinološkim poremećajima u ovih bolesnika. Poremećen razvoj i funkcija hipotalamusa odgovorni su za većinu fenotipskih obilježja PWS-a: od poteškoća hranjenja pri rođenju, pretjeranog dobivanja na težini koja prethodi hiperfagiji, morbidne pretilosti do multiplih hormonskih deficita i problema u ponašanju. Debljina, nedostatak HR, hipogonadizam, hipotireoza, premturane nadrenarhe, insuficijencija nadbubrežne žlijezde, preuranjeni pubertet i poremećaji metabolizma glukoze glavni su endokrinološki poremećaji u ovih bolesnika. Osim toga, kao rezultat disfunkcije hipotalamusa, sustavi oksitocina i grelina su oštećeni kod većine oboljelih.

PWS je prvenstveno uzrokovan gubitkom funkcije očinskih gena na kromosomu 15q11-q13. Ova genetska anomalija utječe na hipotalamus, ključnu regiju mozga koja regulira glad, sitost, rast i lučenje hormona. Disfunkcija hipotalamusa kod PWS-a dovodi do značajnih endokrinih abnormalnosti, uključujući nedostatak HR, hipotireozu, hipogonadizam i INŽ.

Jedna od značajnih endokrinih karakteristika PWS-a je nedostatak HR. HR igra vitalnu ulogu u rastu, sastavu tijela i metabolizmu. Pojedinci s PWS-om često pokazuju nizak rast, smanjenu mišićnu masu i povećanu tjelesnu masnoću, što se može pripisati nedostatku HR. HR bio je prvi (i još je uvijek jedini) medicinski odobreno liječenje za PWS-a u SAD-u i Europi. Liječenje rhHR pokazalo je obećavajuće rezultate u poboljšanju brzine rasta, sastava tijela i fizičke snage, naglašavajući njegovu ključnu ulogu u liječenju PWS-om. Također, liječenje rhHR dovodi do znatnog poboljšanje motoričkog razvoja s boljim kapacitetom vježbanja i jačanjem tjelesnih performansi, ali i kognitivnog razvoja u područjima kao što su jezične sposobnosti i bolje

vještine odnosa i socijalizacije (23). Studije su pokazale da primjena rhHR dovodi do značajnog poboljšanja mišićne snage i motorike (39,40). Terapija dovodi do povećanja mišićne mase što je vrlo bitno jer PWS karakterizira hipotonija i smanjena mišićna masa. HR potiče sintezu proteina i rast mišića, što dovodi do povećanja mišićne mase i snage. Poboljšanjem mišićne funkcije dovodi do poboljšanja izdržljivosti i boljeg fizičkog performansa što omogućava pacijentima bolje liječenje pretilosti. Studije su pokazale da što ranija primjena rhHR, prije 1. godine života, dovodi do boljih adaptivnih komunikacijskih vještina i poboljšanju ukupnog IQ . Djelovanje rhGH na kognitivnu funkciju moglo bi se objasniti prisutnošću moždanih HR receptora, osobito u mlađoj dobi, tijekom koje se razvoj mozga odvija intenzivnijim tempom

Hipogonadizam je još jedan česti endokrinološki problem u PWS-u, koji se manifestira nerazvijenim genitalijama, odgođenim ili nepotpunim pubertetom i neplodnosti. Ovo stanje nastaje zbog centralnih (hipotalamusnih) i perifernih (gonadnih) čimbenika. Hormonska nadomjesna terapija može potaknuti razvoj puberteta, sekundarne spolne karakteristike i poboljšati kvalitetu života, iako plodnost ostaje značajan izazov. Glavni razlog za indukciju puberteta je izbjegavanje usporavanog rasta i omogućavanje sazrijevanja kostiju(28). Daljnji razlozi su postizanje potpunog spolnog sazrijevanja, odgovarajuće mišićne mase i normalne konačne koštane mase. Argumenti protiv indukcije puberteta u prvom redu obuhvaćaju povećan rizik od razvitka tromboembolije te rizik od razvitka karcinoma, prije svega prostate i dojke. Osim medicinskih, tu su i psihološki čimbenici. Naime, PWS je često povezan s problemima u ponašanju, a uvođenje spolnih hormona moglo bi pogoršati te probleme, dovodeći do povećane agresije ili promjena raspoloženja (28).

Važno pitanje vezano uz hipogonadizam jest kada započeti indukciju puberteta. Početak indukcije puberteta treba biti individualiziran. Preporuka je da se supstitucija spolnih hormona



u dječaka započne između 13. i 14. godine, a u djevojčica između 11. i 12. godine života. U onih bolesnika u kojih postoji pubertetsku razvoj, preporuka je da se uvede supstitucijska terapija kada se spolni razvoj zaustavi (28).

Hipotireoza, koju karakterizira niska razina hormona štitnjače, česta je kod PWS-a. Ovo stanje pridonosi cjelokupnoj metaboličkoj disfunkciji, uključujući pretilost i smanjenu potrošnju energije. Redoviti probir i nadoknada hormona štitnjače ključni su za hipotireozom u PWS-u, poboljšanje metaboličkih ishoda i kognitivnih funkcija.

Iako rjeđe, INŽ može se pojaviti kod PWS-a, što dovodi do oslabljenog odgovora na stres. Ovo stanje zahtijeva oprez tijekom bolesti ili operacije, gdje je reakcija na stres kritična. Nadomjesna terapija glukokortikoidima primjenjuje se kada je potrebno za ublažavanje rizika povezanih s INŽ.

Hiperfagija, nezasitan apetit koji dovodi do teške pretilosti, je posebna značajka PWS-a, koja je posljedica disfunkcije hipotalamusa. Nemogućnost reguliranja osjećaja gladi i sitosti dovodi do prekomjernog unosa hrane, što zahtijeva strogu kontrolu od strane okoline. Kontrola hiperfagije PWS-a je izazovna i zahtijeva sveobuhvatan, individualiziran pristup koji uključuje medicinske, prehrambene, bihevioralne i psihološke strategije. Farmakološka terapija hiperfagije i pretilosti u PWS-u još uvijek se istražuje, a trenutno niti jedan ispitani lijek nije pokazao značajnu učinkovitost u kontroli apetita. Metformin, uz inzulinski senzibilizirajući učinak na jetru i mišiće, djeluje centralno na hipotalamo-hipofizni put i također određuje povećanu intestinalnu proizvodnju GLP-1. Lijek koristan za smanjenje crijevne apsorpcije masti je orlistat, inhibitor lipaze gušterače indiciran za liječenje pretilosti, ali postoji malo podataka o toleranciji i učinkovitosti za pretilost u PWS-u. Ostali ispitani lijekovi su naltrekson i bupropion, koji mogu sinergistički stimulirati neurone hipotalamusa u suzbijanju gladi, poboljšavajući kontrolu težine. Neka klinička ispitivanja ispitivala su upotrebu agonista GLP-1,

poput liraglutida i eksenatida, koji uzrokuju lučenje inzulina gušterače ovisno o glukozi, s ciljem inhibicije apetita i debljanja. Drugi testirani lijekovi, poput sibutamina (nespecifičnog inhibitora ponovne pohrane serotonina i norepinefrina) i rimonabanta (antagonista endokanabinoidnog 1 receptora) umjesto toga se povlače zbog dokazanih štetnih učinaka. Topiramata, koji se primjenjuje kao antikonvulzivna terapija, pokazao je poboljšane aspekte ponašanja kod bolesnika s PWS-om, ali bez učinka na kontrolu tjelesne težine. Do danas je istraženo mnogo lijekova koji utječu na metabolizam lipida i regulaciju puteva sitosti/apetita, poput intranazalnog oksitocina i analoga oksitocina, diazoksida i beloraniba. Međutim, nažalost, randomizirana studija o beloranibu prekinuta je zbog venskih tromboembolijskih incidenata. Livoletid, neacilirani analog grelina, prvobitno je predložen za ublažavanje hiperfagije u PWS-u međutim, ispitivanja su prekinuta zbog nedostatka učinkovitosti. Nove potencijalne strategije protiv pretilosti, koje se već koriste u pacijenata s pretilošću hipotalamusa, kao što su simpatomimetici sa centralnim djelovanjem, također se mogu razmotriti u PWS-u (23). Liječenje rhHR pokazalo se učinkovito jer može povećati mišićnu masu, smanjiti tjelesnu masnoću i poboljšati fizičku aktivnost (41). Sve dok ne postoje specifični tretmani za liječenje hiperfagije podliježe se tradicionalnom pristupu kontroli TM. Od izričite važnosti je uspostaviti rutinu obroka i međuobroka te onemogućiti pristup hrani zaključavanjem kuhinje ili skrivanjem grickalica. Potrebno je pažljivo praćenje unosa kalorija osiguravanje hranjive prehrane koja zadovoljava potrebe pojedinca. Prema novim smjernicama preporučena je prehrana s 45% ili manje složenih ugljikohidrata (do 20g/vlakana na dan), 30% masti i 25% proteina (41). Također, potrebno je poticati na svakodnevnu tjelesnu aktivnost u trajanju od 30 do 60 minuta (11). Kognitivno-bihevioralna terapija i drugi oblici terapije mogu pomoći u upravljanju bihevioralnim aspektima PWS-a. Važno je educirati njegovatelje i članove obitelji te uključiti ih u plan liječenja. Pružanje psihološke podrške

oboljelima i njihovim obiteljima treba uključiti u koncept liječenja. Endokrinološki aspekti pretilosti u PWS-u dodatno su komplicirani inzulinskom rezistencijom, povećavajući rizik od ŠB2.

Inzulinska rezistencija često se opaža kod osoba s PWS-om, što ih predisponira za ŠB2. Kombinacija pretilosti, niske mišićne mase i abnormalne raspodjele masti povećava ovaj rizik. Praćenje razine glukoze i provođenje intervencija u načinu života, uključujući prehranu i tjelesnu aktivnost, ključni su za prevenciju i upravljanje dijabetesom u PWS.

## 5. ZAKLJUČAK

Endokrinološke osobitosti PWS-a obuhvaćaju niz hormonalnih nedostataka i metaboličkih disfunkcija, značajno utječući na kvalitetu života i dugoročne zdravstvene ishode pogođenih pojedinaca. Zamršena disfunkcija hipotalamusa ubrzava kaskadu hormonalnih abnormalnosti koje značajno utječu na rast, razvoj i cjelokupno metaboličko zdravlje osobe s PWS-om. Nedostatak HR, hipogonadizam, hipotireoza, pretilost, inzulinska rezistencija i, u nekim slučajevima, INŽ čine temeljne endokrine manifestacije PWS-a. Rana dijagnoza i proaktivno liječenje ključni su za ublažavanje štetnih učinaka i poboljšanje kvalitete života ovih bolesnika. Sveobuhvatno liječenje uključuje multidisciplinarni pristup, liječenje rhHR-om i supstituciju odgovarajućih hormona u slučaju endokrinopatije. Napredak u razumijevanju genetskih i molekularnih mehanizama ove bolesti možda će u budućnosti omogućiti razvoj ciljanog liječenja bolesnika s PWS-om.

## 6. SAŽETAK

PWS složen je genetski poremećaj uzrokovan gubitkom funkcije očinskih gena na kromosomu 15q11-q13, što dovodi do disfunkcije hipotalamusa. Ovaj pregledni rad prikazuje endokrinološke osobitosti povezane s PWS-om, usredotočujući se na višestruku hormonsku neravnotežu i njihove kliničke manifestacije. Ključni endokrini problemi uključuju nedostatak hormona rasta, hipogonadizam, hipotireozu, hiperfagiju, pretilost, inzulinsku rezistenciju i INŽ. Nedostatak HR pridonosi niskom rastu, smanjenoj mišićnoj masi i povećanoj adipoznosti, dok hipogonadizam rezultira odgođenim ili nepotpunim pubertetom i neplodnošću. Hipotireoza pogoršava metaboličke izazove, a hiperfagija uzrokuje ozbiljnu pretilost, zahtijevajući stroge strategije liječenja. Inzulinska rezistencija povećava rizik od ŠB2, a adrenalna insuficijencija, iako rijetka, predstavlja dodatne zdravstvene rizike. Ovim radom želi se naglasiti ključna uloga rane dijagnoze i sveobuhvatnog, multidisciplinarnog liječenja u optimiziranju rasta, razvoja i metaboličkog zdravlja kod osoba s PWS-om.

Ključne riječi: Prader Willi sindrom, endokrinologija, debljina, hiperfagija, nedostatak hormona rasta, hipogonadizam, insuficijencija nadbubrežne žlijezde, hipotireoza, šećerna bolest tipa 2

## **7. SUMMARY**

PWS is a complex genetic disorder caused by the loss of function of paternal genes on chromosome 15q11-q13, leading to profound hypothalamic dysfunction. This overview thesis examines the endocrinological peculiarities associated with PWS, focusing on the multifaceted hormonal imbalances and their clinical manifestations. Key endocrine issues include growth hormone deficiency, hypogonadism, hypothyroidism, hyperphagia, obesity, insulin resistance, and adrenal insufficiency. Growth hormone deficiency contributes to short stature, reduced muscle mass, and increased adiposity, while hypogonadism results in delayed or incomplete puberty and infertility. Hypothyroidism exacerbates metabolic challenges, and hyperphagia drives severe obesity, necessitating stringent management strategies. Insulin resistance heightens the risk of type 2 diabetes, and adrenal insufficiency, though less common, poses additional health risks. This thesis underscores the critical role of early diagnosis and comprehensive, multidisciplinary management in optimizing growth, development, and metabolic health in individuals with PWS.

Key words: Prader Willi syndrome, endocrinology, obesity, hyperphagia, growth hormone deficiency, hypogonadism, adrenal insufficiency, hypothyroidism, type 2 diabetes

## 8. LITERATURA

1. Mardešić D. i sur. Pedijatrija. 8.prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
2. Ahakoud M, Daha Belghiti H, Nedbour A, Bouramtane A, Chaouki S, Bouguenouch L, i sur. The Diagnosis and Genetic Mechanisms of Prader-Willi Syndrome: Findings From a Moroccan Population Study. *Cureus*. 15(4):e37866.
3. Fermin Gutierrez MA, Mendez MD. Prader-Willi Syndrome. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 08. svibanj 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553161/>
4. Stipančić G, Požgaj Šepec M, La Grasta Sabolić L. Sindrom Prader Willi – pregled kliničkih i endokrinoloških osobitosti i mogućnosti liječenja. *Paediatrica Croatica* [Internet]. 2016 [citirano 08.svibnja 2024.];60(4):153-159.Dostupno na: <https://doi.org/10.13112/PC.2016.23>
5. Tauber M, Hoybye C. Endocrine disorders in Prader-Willi syndrome: a model to understand and treat hypothalamic dysfunction. *Lancet Diabetes Endocrinol*. travanj 2021.;9(4):235–46.
6. Rocha CF, Paiva CLA. Prader-Willi-like phenotypes: a systematic review of their chromosomal abnormalities. *Genet Mol Res GMR*. 31. ožujak 2014.;13(1):2290–8.
7. Butler MG, Sturich J, Myers SE, Gold JA, Kimonis V, Driscoll DJ. Is gestation in Prader-Willi syndrome affected by the genetic subtype? *J Assist Reprod Genet*. kolovoz 2009.;26(8):461–6.

8. Bigi N, Faure JM, Coubes C, Puechberty J, Lefort G, Sarda P, i sur. Prader-Willi syndrome: is there a recognizable fetal phenotype? *Prenat Diagn.* rujanj 2008.;28(9):796–9.
9. Butler MG, Sturich J, Lee J, Myers SE, Whitman BY, Gold JA, i sur. Growth Standards of Infants With Prader-Willi Syndrome. *Pediatrics.* travanj 2011.;127(4):687–95.
10. Butler MG. Hypopigmentation: a common feature of Prader-Labhart-Willi syndrome. *Am J Hum Genet.* srpanj 1989.;45(1):140–6.
11. McCandless SE, Cassidy SB. PRADER–WILLI SYNDROME. U: Carey JC, Battaglia A, Viskochil D, Cassidy SB, urednici. *Cassidy and Allanson’s Management of Genetic Syndromes* [Internet]. 1. izd. Wiley; 2021 [citirano 11. svibanj 2024.]. str. 735–61. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119432692.ch46>
12. Prader–Willi syndrome- Features - MEDizzy [Internet]. [citirano 04. lipanj 2024.]. Dostupno na: <https://medizy.com/feed/34668100>
13. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med.* siječanj 2012.;14(1):10–26.
14. Bohonowych JE, Vrana-Diaz CJ, Miller JL, McCandless SE, Strong TV. Incidence of strabismus, strabismus surgeries, and other vision conditions in Prader-Willi syndrome: data from the Global Prader-Willi Syndrome Registry. *BMC Ophthalmol.* 12. kolovoz 2021.;21:296.
15. de Lind van Wijngaarden RFA, de Klerk LWL, Festen D a. M, Hokken-Koelega ACS. Scoliosis in Prader-Willi syndrome: prevalence, effects of age, gender, body mass index, lean body mass and genotype. *Arch Dis Child.* prosinac 2008.;93(12):1012–6.



16. Gross N, Rabinowitz R, Gross-Tsur V, Hirsch HJ, Eldar-Geva T. Prader-Willi syndrome can be diagnosed prenatally. *Am J Med Genet A*. siječanj 2015.;167A(1):80–5.
17. Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. *Curr Pediatr Rev*. 2019.;15(4):207–44.
18. Heksch R, Kamboj M, Anglin K, Obrynba K. Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. *Transl Pediatr*. listopad 2017.;6(4):274–85.
19. Muscogiuri G, Formoso G, Pugliese G, Ruggeri RM, Scarano E, Colao A, i sur. Prader-Willi syndrome: An uptodate on endocrine and metabolic complications. *Rev Endocr Metab Disord*. lipanj 2019.;20(2):239–50.
20. Schrandt-Stumpel CThRM, Curfs LMG, Sastrowijoto P, Cassidy SB, Schrandt JJP, Fryns J. Prader-Willi syndrome: Causes of death in an international series of 27 cases. *Am J Med Genet A*. veljača 2004.;124A(4):333–8.
21. Madeo SF, Zagaroli L, Vandelli S, Calcaterra V, Crinò A, De Sanctis L, i sur. Endocrine features of Prader-Willi syndrome: a narrative review focusing on genotype-phenotype correlation. *Front Endocrinol*. 26. travanj 2024.;15:1382583.
22. Miller JL. Approach to the Child with Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. studeni 2012.;97(11):3837–44.
23. Calcaterra V, Magenes VC, Destro F, Baldassarre P, Silvestro GS, Tricella C, i sur. Prader-Willi Syndrome and Weight Gain Control: From Prevention to Surgery—A Narrative Review. *Children*. ožujak 2023.;10(3):564.

24. CHES KB PhD, MS. Choking Education an Important Element of Care for Prader-Willi Syndrome Families – Pediatrics Nationwide [Internet]. 2020 [citirano 28. svibanj 2024.]. Dostupno na: <https://pediatricsnationwide.org/2020/07/31/choking-education-an-important-element-of-care-for-prader-willi-syndrome-families/>
25. Moix Gil E, Giménez-Palop O, Caixàs A. Tratamiento con hormona de crecimiento en el síndrome de Prader-Willi. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 01. travanj 2018.;65(4):229–36.
26. Höybye C, Holland AJ, Driscoll DJ. Time for a general approval of growth hormone treatment in adults with Prader–Willi syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 08. veljača 2021.;16:69.
27. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS, i sur. Growth Hormone Research Society Workshop Summary: Consensus Guidelines for Recombinant Human Growth Hormone Therapy in Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* lipanj 2013.;98(6):E1072–87.
28. Noordam C, Höybye C, Eiholzer U. Prader–Willi Syndrome and Hypogonadism: A Review Article. *Int J Mol Sci.* siječanj 2021.;22(5):2705.
29. McCandless SE, The Committee on Genetics. Health Supervision for Children With Prader-Willi Syndrome. *Pediatrics.* 01. siječanj 2011.;127(1):195–204.
30. Butler MG, Manzardo AM, Forster JL. Prader-Willi Syndrome: Clinical Genetics and Diagnostic Aspects with Treatment Approaches. *Curr Pediatr Rev.* 2016.;12(2):136–66.

31. de Lind van Wijngaarden RFA, Otten BJ, Festen DAM, Joosten KFM, de Jong FH, Sweep FCGJ, i sur. High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* svibanj 2008.;93(5):1649–54.
32. Kusz MJ, Gawlik AM. Adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome. *Front Endocrinol.* 17. studeni 2022.;13:1021704.
33. Pellikaan K, Snijders F, Rosenberg AGW, Davidse K, van den Berg SAA, Visser WE, i sur. Thyroid Function in Adults with Prader-Willi Syndrome; a Cohort Study and Literature Review. *J Clin Med.* 25. kolovoz 2021.;10(17):3804.
34. Xu X, Wang D, Pan H, Li J, Li B, He Z. Ketonuria in an adult with Prader-Willi syndrome and diabetes mellitus: A case report. *Medicine (Baltimore).* 26. siječanj 2024.;103(4):e37096.
35. Yang A, Kim J, Cho SY, Jin DK. Prevalence and risk factors for type 2 diabetes mellitus with Prader–Willi syndrome: a single center experience. *Orphanet J Rare Dis.* 30. kolovoz 2017.;12:146.
36. Höybye C, Tauber M. Approach to the Patient With Prader–Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 12. veljača 2022.;107(6):1698–705.
37. Crinò A, Grugni G. Update on Diabetes Mellitus and Glucose Metabolism Alterations in Prader-Willi Syndrome. *Curr Diab Rep.* 06. veljača 2020.;20(2):7.
38. Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013.;2013(1):14.

39. Luo Y, Zheng Z, Yang Y, Bai X, Yang H, Zhu H, i sur. Effects of growth hormone on cognitive, motor, and behavioral development in Prader-Willi syndrome children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. veljača 2021.;71(2):321–30.
40. Passone C de GB, Franco RR, Ito SS, Trindade E, Polak M, Damiani D, i sur. Growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatr Open*. 2020.;4(1):e000630.
41. Erhardt É, Molnár D. Prader–Willi Syndrome: Possibilities of Weight Gain Prevention and Treatment. *Nutrients*. 06. svibanj 2022.;14(9):1950.

## **9. ŽIVOTOPIS**

Lucija Marš rođena je 31. srpnja 1999. godine u Zagrebu. Pohađala je Osnovnu školu Ljubljana, a 2014. godine upisuje XV. gimnaziju u Zagrebu. Završetkom srednjoškolskog obrazovanja, 2018. godine upisuje Medicinski fakultet u Rijeci. Tijekom studija bila je član organizacijskog odbora kongresa neuroznanosti (NeuRi). Također je i autor i koautor radova na kongresima.

