



PSDTA

SINDROME DI PRADER-WILLI

Maggio 2026

PREMESSA

L'articolo 1 della legge regionale (LR) 26 ottobre 2021, n. 26 (in seguito parzialmente modificata dall'art. 1 della L.R. n. 2 del 25 marzo 2022) ha previsto l'istituzione dell'Azienda Sanitaria Zero, quale Ente del Servizio Sanitario Regionale dotato di personalità giuridica pubblica e di autonomia amministrativa, patrimoniale, organizzativa, contabile, gestionale e tecnica.

Con Decreto del Presidente della Giunta Regionale (DPGR) n. 9 del 18/2/2022 è stata costituita, ai sensi e per gli effetti della citata legge regionale 26 ottobre 2021, n. 26, l'Azienda Zero.

Con Deliberazione della Giunta Regionale (DGR) 28 giugno 2022, n. 4-5268 sono state attribuite ad Azienda Zero le prime funzioni, tra cui "coordinamento in materia di medicina territoriale, con particolare riferimento ai percorsi di presa in carico e gestione dei pazienti fragili-cronici e di continuità ospedale-territorio, nonché delle attività relative all'assistenza primaria".

La DGR n. 6-5905 del 04.11.2022 avente ad oggetto: "L.R. n. 26 del 26/10/2021 – Azienda Sanitaria Zero - Approvazione del Piano di Attività annuale 2022", ha disposto testualmente che: "L'Azienda Zero attiva e coordina, di concerto con il Settore Programmazione dei servizi sanitari e sociosanitari dell'Assessorato alla Sanità, i tavoli aventi per tematica lo sviluppo e il monitoraggio delle Reti di Patologia".

La Deliberazione del Consiglio Regionale (DCR) n. 272-9734 del 12 aprile 2023, recante "Individuazione, ai sensi dell'articolo 23, comma 3, della legge regionale 6 agosto 2007, n. 18, di ulteriori servizi amministrativi e di supporto da attribuire all'Azienda Sanitaria Zero istituita dalla legge regionale 26 ottobre 2021, n. 26", fra gli ulteriori servizi amministrativi e di supporto da attribuire all'Azienda Sanitaria Zero ha previsto il coordinamento reti di patologia.

SOMMARIO

1. INTRODUZIONE E PRESENTAZIONE DEL DOCUMENTO	3
2. REDAZIONE	3
3. DESTINATARI E LISTA DISTRIBUZIONE	4
4. GRUPPO DI LAVORO E COORDINAMENTO	5
5. GLOSSARIO, TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI	8
6. FINALITÀ	11
7. ANALISI DEL PROBLEMA DI SALUTE/PATOLOGIA OGGETTO DEL PSDTA	12
8. LETTERATURA SCIENTIFICA E NORMATIVA	14
9. CONTESTO ORGANIZZATIVO IN CUI SI SVILUPPA IL PSDTA	15
10. CRITERI DI INGRESSO/ELEGGIBILITÀ	18
11. DESCRIZIONE DELLO SVILUPPO COMPLESSIVO DEL PSDTA	18
12. RAPPRESENTAZIONE IN FORMA SINTETICA DEL PSDTA	37
13. DIFFUSIONE ED IMPLEMENTAZIONE DEL PSDTA	38
14. MONITORAGGIO, VERIFICA DELL'APPLICAZIONE ED INDICATORI	39
15. PIANO DI MIGLIORAMENTO	41
16. AGGIORNAMENTO	41
17. ARCHIVIAZIONE	41
18. VALUTAZIONE DI QUALITÀ PSDTA	42
19. RIFERIMENTI	42
20. ALLEGATI	44
ALLEGATO 1	44
ALLEGATO 2	45
ALLEGATO 3	46

1. INTRODUZIONE E PRESENTAZIONE DEL DOCUMENTO

Il documento è stato elaborato per fornire al personale sanitario, amministrativo e di direzione un’accurata analisi della Sindrome di Prader-Willi (PWS) e dei procedimenti diagnostico terapeutici ad esso correlati. A tal fine è stato elaborato un Percorso di Salute e Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PSDTA), finalizzato a razionalizzare e standardizzare le procedure cliniche, con l’obiettivo di ridurre la latenza tra l’esordio dei sintomi e la presa in carico del paziente.

Tale visione rientra negli obiettivi definiti dall’Health Technology Assessment (HTA) e consente di valutare la congruità delle attività svolte rispetto agli obiettivi, alle linee guida di riferimento e alle risorse disponibili. La sua applicazione permette inoltre il confronto e la misurazione delle attività e degli outcomes, mediante indicatori specifici, favorendo il miglioramento della qualità.

Il PSDTA per la Sindrome di Prader-Willi può essere altresì inteso come strumento di governance, in quanto ideato e progettato attraverso l’individuazione e la valorizzazione di tutte le componenti della filiera clinico-assistenziale.

La redazione di un Percorso di Salute e Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PSDTA) favorisce il perseguimento della migliore Quality of Care (QoC) da parte dei clinici prescrittori, di tutto il network dell’assistenza sanitaria e della Quality of Life (QoL) per il paziente. Nelle sezioni seguenti vengono riportati i principali interventi di diagnosi, cura e gestione del paziente affetto da Sindrome di Prader-Willi, così come suggerito dalle più aggiornate indicazioni presenti in letteratura e dalle buone pratiche cliniche.

2. REDAZIONE

Il committente del PSDTA è rappresentato dalla Rete Regionale delle Malattie Rare istituita in Azienda Sanitaria Zero.

Le Aziende Sanitarie contestualizzano i contenuti del presente documento e delle linee guida di riferimento a livello locale.

I riferimenti per la redazione sono definiti secondo i punti di seguito elencati, ai fini di una corretta identificazione dei documenti e della formulazione dei necessari aggiornamenti.

Data di stesura del primo documento	Maggio 2026
Numero della revisione	0
Data di revisione	
Numero della revisione	

3. DESTINATARI E LISTA DISTRIBUZIONE

Il PSDTA deve prevedere una modalità di diffusione interna ed esterna (intese rispettivamente come Azienda/Regione e popolazione generale).

Per la diffusione a livello di popolazione, i documenti andranno veicolati (prevalentemente attraverso le forme digitali) attraverso le associazioni dei pazienti e la promozione di campagne di comunicazione alla popolazione.

Affinché un PSDTA possa entrare pienamente nella pratica clinica quotidiana di tutti i soggetti coinvolti viene predisposta la seguente lista di distribuzione.

Direzioni strategiche delle Aziende Sanitarie Regionali (ASR)
Direzioni mediche di Presidio Ospedaliero
Direzioni di Distretto delle ASL
Direttori e responsabili dei Dipartimenti
Responsabili Strutture territoriali
Medici di Medicina Generale (MMG)
Direttori sanitari di strutture cliniche accreditate delle Regione Piemonte
Associazioni di pazienti e/o famigliari

4. GRUPPO DI LAVORO E COORDINAMENTO

Il presente PSDTA è stato elaborato su mandato del Gruppo Tecnico Regionale (GTR) Malattie Rare istituito in Azienda Sanitaria Zero.

Il documento è approvato dal coordinatore del GTR di seguito indicato.

Cognome Nome	Ruolo	Unità operativa	Azienda	Approvazione
ROCCATELLO Dario	Coordinatore	CMID - Centro Multidisciplinare di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare - ERK-net, ERN-Reconnet, RITA-ERN P.O. San Giovanni Bosco	ASL Città di Torino	Agli atti

Nello specifico, il GTR si è avvalso per la realizzazione del PSDTA in oggetto del seguente Gruppo di Lavoro (GdL), con il coordinamento e supporto di Azienda Sanitaria Zero.

GRUPPO DI LAVORO

Cognome Nome	Ruolo	Unità operativa	Azienda
ALPA Mirella	Referenti	CMID - Centro Multidisciplinare di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare - ERK-net, ERN-Reconnet, RITA-ERN P.O. San Giovanni Bosco	ASL Città di Torino
CORSI Daniela		SSD Integrazione Ospedale–Territorio	AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
BECHIS Daniela	Componenti	SCDU Neuropsichiatria infantile U	AOU Città della Salute e della Scienza di Torino - OIRM

Cognome Nome	Ruolo	Unità operativa	Azienda
BIAMINO Elisa	Componenti	S.C. Pediatria	AOU Città della Salute e della Scienza di Torino - OIRM
BO Simona		SC Dietetica e Nutrizione Clinica	AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
BUGANZA Raffaele		S.S.D. di Endocrinologia Pediatrica	AOU Città della Salute e della Scienza di Torino - OIRM
CRAVINO Mattia		SSD Ortopedia e traumatologia pediatrica	AOU Città della Salute e della Scienza di Torino - OIRM
DE SANCTIS Luisa		SC Pediatria specialistica U - P.O. Regina Margherita	AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
FENOGLIO Roberta		S.C. Nefrologia e Dialisi 1 ERK-net, ERN-Reconnet, RITA-ERN P.O. San Giovanni Bosco	ASL Città di Torino
FERRERO Cinzia		SC Pneumologia pediatrica	AOU Città della Salute e della Scienza di Torino - OIRM
GASCO Valentina		S.C. Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo U	AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
PANERO Matteo		S.C. Centro Esperto Regionale DCA U	AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
PASINI Barbara		S.C.D.U Genetica Medica U	AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
PONTILLO Carlo		SC Cure Domiciliari e Disabilità	ASL Città di Torino

Cognome Nome	Ruolo	Unità operativa	Azienda
RAHIMI Farnaz	Componenti	SC Dietetica e Nutrizione Clinica	AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
ROCCATELLO Dario		CMID - Centro Multidisciplinare di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare - ERK-net, ERN-Reconnet, RITA-ERN P.O. San Giovanni Bosco	ASL Città di Torino
SAMBATARO Anna Maria		SC Cure Domiciliari e Disabilità	ASL Città di Torino
TABBIA Giuseppe		SC Pneumologia U	AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

COORDINAMENTO E SUPPORTO AZIENDA SANITARIA ZERO

Cognome Nome	Ruolo	Unità operativa
RICCIO Federica	Componenti	SC Medicina Territoriale e Reti di Patologia
PICCIONI Daniela		SC Farmaceutica
CIOFFI Michele		SC. Epidemiologia
DOGLIOTTI Daniele		SC Epidemiologia
SARACINO Marlene		SC Farmaceutica
UGONIA Andrea Piercarlo		SC Medicina Territoriale e Reti di Patologia

Nel PSDTA il coinvolgimento dei rappresentanti dei pazienti e del volontariato garantiscono:

- il supporto alle attività di costruzione e di sviluppo del PSDTA
- l'attività di informazione e affiancamento di pazienti e delle loro famiglie attraverso l'organizzazione di contatti e auto-aiuto
- l'informazione, educazione del paziente affinché possa individuare i Percorsi e gli interlocutori e accedere ai servizi sociosanitari, mantenendo uno stretto rapporto con i singoli componenti dell'equipe interdisciplinare sanitaria
- la formazione teorico pratica dei volontari impegnati, seminari su problematiche specifiche della malattia

5. GLOSSARIO, TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI

ACRONIMO	DESCRIZIONE
ACTH	Corticotropina
ADOS	Autism Diagnostic Observation Schedule
ASR	Azienda Sanitaria Regionale
BIVA	Bioelectrical Impedance Vectorial Analysis
BMI	Body Mass Index
CBCL	Child Behavior Checklist
CGH	Comparative Genomic Hybridization
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CSA	Central Sleep Apnea
DEL15	Delezione della regione 15q11-q13
DEXA	Mineralometria Ossea Computerizzata
DS	Deviazioni Standard
EBM / EBN	Evidence Based Medicine / Evidence Based Nursing
EDS	Residual Excessive Daytime Sleepiness
FAD	Formazione a Distanza
FSH	Ormone Follicolo Stimolante
FT4	Tiroxina Libera
GH	Ormone della Crescita
GLP-1R	Glucagon Like Peptide-1
HbA1c	Emoglobina Glicata
HDL	High-Density Lipoprotein
HOMA-index	Homeostatic Model Assesment-index
HTA	Health Technology Assessment
IC defects	Difetti del centro dell'imprinting
IGF-I	Insulin like Growth Factor I
ITT	Insuline Tolerance Test
IUGR	Ritardo della Crescita Intrauterina
LH	Ormone Luteinizzante
LHRH	LH-Releasing Hormone

ACRONIMO	DESCRIZIONE
MEP	Maximum Exspiratory Pressure
MIP	Maximum Inspiratory Pressure
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
MMG	Medico di Medicina Generale
NIV	Ventilazione Non Invasiva
NPI	Neuropsichiatria Infantile
OSA	Apnee Ostruttive nel Sonno
OSAS	Obstructive Sleep Apnea Syndrome
PAI	Piano Assistenziale Individualizzato
PLS	Pediatra di Libera Scelta
PSDTA	Percorso di Salute Diagnostico Terapeutico Assistenziale
PtcCO2	Pressione transcutanea di anidride carbonica
PTH	Paratormone
PWS	Sindrome di Prader-Willi
QoC	Quality of Care
QoL	Quality of Life
RMN	Risonanza magnetica nucleare
SSN	Sistema Sanitario Nazionale
T1D	Delezione paterna della regione 15q11.2-q13 Tipo I
T2D	Delezione paterna della regione 15q11.2-q13 Tipo II
TSH	Tireotropina
UMVD	Unità Multidisciplinare di Valutazione della Disabilità
UPD	Disomia Uniparentale
UPD-15	Disomia Uniparentale materna del cromosoma 15

LINEE GUIDA

Le linee guida sono raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare i medici e i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche (Institute of Medicine, 1990).

PDTA/PSDTA

Il Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) è una sequenza predefinita, articolata e coordinata di prestazioni erogate a livello ambulatoriale e/o di ricovero e/o territoriale, che prevede la partecipazione integrata di diversi specialisti e professionisti (oltre al paziente stesso), a livello ospedaliero e/o territoriale, al fine di realizzare la diagnosi e la terapia più adeguate per una specifica situazione patologica o anche l'assistenza sanitaria necessaria in particolari condizioni della vita, come ad esempio la gravidanza e il parto (PNGLA 2025-2027). Il Percorso di salute e diagnostico terapeutico assistenziale (PSDTA) rafforza il concetto sull'attenzione agli aspetti della prevenzione e della presa in carico proattiva della persona assistita, di seguito le tipologie esistenti.

- PSDTA ideale: il "Percorso ideale" è relativo alle migliori pratiche professionali e gestionali sulla base di EBM/EBN e delle linee guida a supporto, per disegnare un modello che serva da indirizzo a cui tendere progressivamente
- PSDTA effettivo: il "Percorso effettivo" rappresenta che cosa effettivamente accade ad un paziente tipo nel suo Percorso di prevenzione, diagnosi, terapia, assistenza nello specifico contesto organizzativo in analisi
- PSDTA di riferimento: il "Percorso di riferimento" rappresenta, in relazione al Percorso ideale, la migliore sequenza temporale e spaziale possibile delle attività da svolgere nel contesto di quella determinata situazione organizzativa e di risorse

PIANO ASSISTENZIALE INDIVIDUALIZZATO

Il Piano Assistenziale Individualizzato (PAI) è il documento di sintesi che raccoglie e descrive in ottica multidisciplinare le informazioni relative ai soggetti in condizioni di bisogno con l'intento di formulare ed attuare un progetto di cura e assistenza che possa favorire la migliore condizione di salute e benessere raggiungibile per il paziente; all'interno del PAI trovano spazio elementi di valutazione clinica, assistenziale, sociale, psicologica e linguistico-comunicativa, tutti integrati e condivisi con il nucleo familiare e/o con i caregivers del paziente, in modo da garantirne quanto più possibile l'empowerment.

APPROPRIATEZZA

L'appropriatezza definisce un intervento sanitario (preventivo, diagnostico, terapeutico, riabilitativo) correlato al bisogno del paziente (o della collettività), fornito nei modi e nei tempi adeguati, sulla base di standard riconosciuti, con un bilancio positivo tra benefici, rischi e costi ("Manuale di formazione per il governo clinico: Appropriatezza" Ministero della Salute, luglio 2012).

6. FINALITÀ

Il seguente PSDTA è finalizzato a rispondere a bisogni complessi di salute, promuovendo continuità assistenziale, integrazione tra operatori, riduzione della variabilità clinica, uso appropriato delle risorse e applicazione della medicina basata sulle evidenze.

Rappresentando uno strumento di Clinical Governance che:

- definisce obiettivi, ruoli e ambiti di intervento
- chiarisce compiti agli operatori e informazioni al paziente
- migliora qualità, uniformità e riproducibilità delle prestazioni
- riduce rischi e complicanze
- favorisce flessibilità e adattamento ai cambiamenti in contesti multiprofessionali

Attraverso indicatori di attività e risultato, il PSDTA può essere valutato, aggiornato e validato, fornendo indicazioni di comportamento affidabili per la gestione del paziente in base alla gravità della malattia.

Nel caso di familiarità per PWS, il PSDTA permette di:

- uniformare il percorso diagnostico (indicazioni per l'invio in consulenza specialistica da parte del Medico di Medicina Generale (MMG)/Pediatra di Libera Scelta (PLS), esami clinici e strumentali iniziali e di controllo, identificazione di eventuali comorbidità)
- ottimizzare la gestione terapeutica-assistenziale (indicazioni per profilassi pre-procedurale e a lungo termine, standardizzazione delle terapie e del follow-up)

7. ANALISI DEL PROBLEMA DI SALUTE/PATOLOGIA OGGETTO DEL PSDTA

7.1 DEFINIZIONE

La sindrome di Prader-Willi (PWS) è una patologia multisistemica congenita determinata da diverse alterazioni nella regione del cromosoma 15q11-q13. Rappresenta la causa più comune di obesità sindromica su base genetica ed è caratterizzata da anomalie ipotalamo-ipofisarie, grave ipotonia in epoca neonatale, ritardo delle tappe dello sviluppo psicomotorio, disabilità intellettiva (per lo più lieve-moderato) e variabili disturbi psicologici e psichiatrici. Dopo una prima fase con difficoltà di alimentazione, legata all'importante ipotonia, si assiste in seguito ad un viraggio verso l'iperfagia, con conseguente rischio di obesità. Le più frequenti alterazioni endocrine possono comportare bassa statura, ipotiroidismo, iposurrenalismo e sviluppo puberale incompleto. Anche se non esistono ad oggi trattamenti specifici, va sottolineato come la diagnosi precoce, il trattamento con ormone della crescita, la riabilitazione neuromotoria a partire dai primi mesi di vita e le misure di prevenzione dell'eccesso ponderale abbiano consentito di cambiare sensibilmente la storia clinica dei soggetti con PWS.

7.2 EPIDEMIOLOGIA

Al 1° gennaio 2025 sul Registro Malattie Rare del Piemonte vi sono 58 segnalazioni di persone con PWS. La distribuzione per sesso vede una leggera prevalenza della patologia tra i maschi, con rapporto F:M – 1:1,3. L'incidenza media è stimata in 1 caso ogni 13.000 nati vivi, la prevalenza nella popolazione in 1 caso ogni 73.000 residenti (fonte dati: Rugar Piemonte).

Di seguito è riportata la distribuzione delle segnalazioni provenienti dai presidi appartenenti alla rete regionale, suddivise per anno di segnalazione [Tabella 1].

AZIENDA DI SEGNALAZIONE	ANNO DI CERTIFICAZIONE			
	Antecedente 2022	2022	2023	2024
AOU Città della Salute e della Scienza - Torino	40	1		3
ASL Città di Torino	6			
AO Maggiore della carità - Novara	1		1	
AO. S. Croce e Carle - Cuneo	1			1
Asl Bi	1			
Asl Cn2				1
Asl VCO	2			
TOTALE	51	1	1	5

Tabella 1. Distribuzione delle segnalazioni di PWS

La distribuzione delle persone con PWS attualmente vive e residenti nella Regione Piemonte, suddivisa per Area Omogenea di riferimento e per classi di età, è riportata nella Tabella 2.

Area	Fascia età (espressa in anni)							
	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	Totale
Torino: ASL Città di Torino, ASL TO4, ASL TO5, AOU Città della Salute di Torino.	3	9	4	2	1	1	0	20
Torino Ovest: ASL TO3, AOU S. Luigi di Orbassano, AO Ordine Mauriziano di Torino.	3	4	1	3	1	0	0	12
Piemonte Sud Ovest: ASL CN 1, ASL CN 2, AO S. Croce e Carle di Cuneo	3	2	1	3	0	0	0	9
Piemonte Nord Est: ASL NO, ASL VCO, ASL VC, ASL BI, AOU Maggiore della Carità di Novara.	2	6	2	0	0	0	1	11
Piemonte Sud Est: ASL AL, ASL AT, AO SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo di Alessandria.	0	3	1	2	0	0	0	6
Totale	11	24	9	10	2	1	1	58

Tabella 2. Distribuzione delle persone con PWS per Area Omogenea

8. LETTERATURA SCIENTIFICA E NORMATIVA

La ricerca delle fonti di letteratura EBM/EBN, relative al problema individuato oggetto del PSDTA, ha lo scopo di definire le migliori pratiche professionali e gestionali e disegnare un percorso “ideale” che serva da riferimento e confronto per valutare incongruenze e punti critici del percorso “effettivo” oggetto di modifica e monitoraggio.

Il PSDTA corrente è stato redatto dopo valutazione delle principali e più recenti linee guida nazionali ed internazionali.

Di seguito è riportata la letteratura scientifica più rilevante e recente.

- Madeo SF, Zagaroli L, Vandelli S, Calcaterra V, Crinò A, De Sanctis L et al. Endocrine features of Prader-Willi syndrome: a narrative review focusing on genotype-phenotype correlation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Apr 26;15:1382583. doi: 10.3389/fendo.2024.1382583. PMID: 38737552; PMCID: PMC11082343
- Shaikh MG, Barrett TG, Bridges N, Chung R, Gevers EF, Goldstone AP et al. Prader-Willi syndrome: guidance for children and transition into adulthood. *Endocr Connect*. 2024 Jul 10;13(8):e240091. doi: 10.1530/EC-24-0091. PMID: 38838713; PMCID: PMC11301552

9. CONTESTO ORGANIZZATIVO IN CUI SI SVILUPPA IL PSDTA

Nella figura seguente viene presentata la piramide di età della popolazione della Regione, con riferimento 2022 [Figura 1].

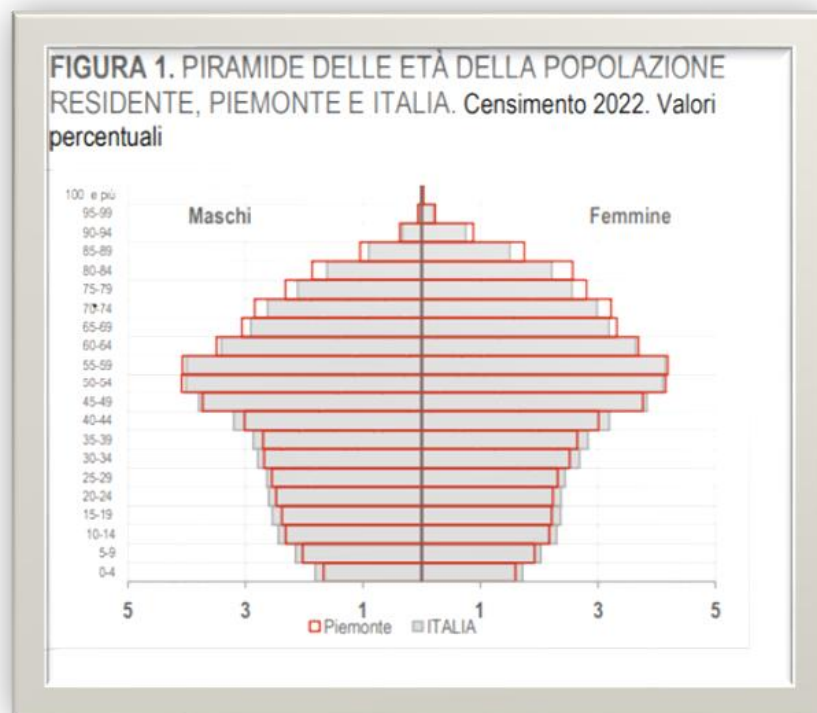


Figura 1. Piramide di età della popolazione della Regione Piemonte 2022

La risultante dell'aumento della speranza di vita, della riduzione della mortalità e della costante riduzione dei tassi di natalità, è rappresentata dall'aumento dell'indice di vecchiaia, ovvero dal rapporto percentuale tra gli over 65 e gli under 14. Pertanto, il Piemonte, al pari del resto di Italia, sta gradualmente cambiando il proprio profilo sociodemografico verso un futuro caratterizzato da una maggior prevalenza di popolazione anziana rispetto alla popolazione attiva, un cambiamento epidemiologico che risulta impattante nei diversi scenari di cura.

Il modello della rete sanitaria e sociosanitaria prevede l'organizzazione in aree funzionali omogenee, come di seguito illustrato:

- area omogenea Torino: ASL Città di Torino, ASL TO4, ASL TO5, AOU Città della Salute di Torino
- area omogenea Torino Ovest: ASL TO3, AOU S. Luigi di Orbassano, AO Ordine Mauriziano di Torino
- area omogenea Piemonte Sud Ovest: ASL CN 1, ASL CN 2, AO S. Croce e Carle di Cuneo
- area omogenea Piemonte Nord Est: ASL NO, ASL VCO, ASL VC, ASL BI, AOU

Maggiore della Carità di Novara

- area omogenea Piemonte Sud Est: ASL AL, ASL AT, IRCCS - AOU SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo di Alessandria

Nello specifico l'attuale rete sanitaria di erogazione è così configurata:

- 12 Aziende Sanitarie Locali (ASL)
- Azienda Zero, costituita con D.P.G.R. n. 9 del 18.02.2022, ai sensi e per gli effetti della citata legge regionale 26 ottobre 2021, n. 26
- 2 Aziende Ospedaliere e 4 Aziende Ospedaliere Universitarie (di cui 1 IRCCS)
- Distretti
- Dipartimenti di Prevenzione e Servizi di Igiene e Sanità Pubblica
- Ospedali a gestione diretta ed ex Sperimentazioni Gestionali
- IRCCS pubblici e non pubblici
- Case di Cura private

Fondamentale è quindi la descrizione del contesto di riferimento locale in cui il PSDTA si sviluppa, in modo particolare il sistema di offerta sanitario e sociosanitario.

A partire dall'analisi dei bisogni e dei flussi informativi regionali e con metodologia standardizzata sono riportate le principali informazioni relative:

- agli aspetti di natura epidemiologica, con i dati epidemiologici più rilevanti (incidenza, prevalenza, ecc.)
- al sistema di offerta a livello regionale/aziendale, con le Unità Operative sanitarie e sociosanitarie coinvolte nella gestione dei pazienti, le modalità delle loro interconnessioni e i principali dati di attività

Affinché PSDTA si concretizzi è opportuno configurare una rete strutturata che preveda, all'interno dei due poli, territoriale e ospedaliero, l'intero ventaglio dei servizi destinati ai pazienti cronici:

- **Dipartimenti di Prevenzione:** sviluppano, in modo proattivo, le attività di Promozione della Salute e di Prevenzione, integrandosi con gli altri Servizi dei Distretti
- **Distretti:** attivano, governano e valutano i PSDTA nel territorio di propria competenza, garantendo l'opportuna integrazione tra i professionisti
- **Medici di Medicina Generale (MMG) e Pediatri di Libera Scelta (PLS):** primo contatto dei cittadini con il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), collaborano alla fase diagnostica e alla presa in carico, partecipano al follow up garantendo la continuità clinico assistenziale
- **Cure domiciliari:** prendono in carico, assistono e curano le persone al proprio domicilio
- **Centri specialistici competenti per patologia:** prendono in carico i pazienti e programmano il follow up in collaborazione con le cure primarie

- **Strutture semiresidenziali territoriali:** accolgono i pazienti nelle ore diurne e permettono la loro permanenza al domicilio
- **Strutture residenziali territoriali:** forniscono interventi integrati sanitari e socio-sanitari a soggetti non autosufficienti, non assistibili al domicilio
- **Strutture/Attività riabilitative:** forniscono interventi riabilitativi con finalità di recupero e/o mantenimento
- **Rete Ospedaliera (Strutture ospedaliere Hub, Spoke, Base e Area disagiata):** gestiscono l'acuzie (cronici acutizzati con polimorbilità), in collegamento con l'assistenza territoriale. Occorre modulare la rete assistenziale per ciascun paziente sulla base del grado di complessità della patologia e dei relativi bisogni. L'integrazione tra cure primarie e specialistiche, tra ospedale e territorio e tra attività sanitarie e sociali rappresenta il presupposto per il buon funzionamento della rete
- **Servizi sociali delle Aziende Sanitarie e Enti Gestori dei Servizi socioassistenziali:** valutano e soddisfano i bisogni sociali e assistenziali dei pazienti e dei loro familiari
- **Rete Informali:** si attivano per collaborare con i servizi sanitari, socio-sanitari e sociali per ottimizzare le risposte ai pazienti e alle loro famiglie

La Rete delle malattie rare in Piemonte si organizza, secondo quanto disposto dalla normativa regionale DGR n. 21-380 del 18 novembre 2024 (aggiornamento della DGR n. 22-11870 del 2 marzo 2004).

CENTRI DI PRIMO LIVELLO

Come in altri casi di malattie rare, i centri di primo livello sono raramente coinvolti nella diagnosi. Tuttavia, può essere previsto, soprattutto in fase di transizione, un coinvolgimento nella presa in carico, nel follow-up e nell'erogazione di farmaci specifici prescritti su piani terapeutici elaborati in centri di livello superiore o, direttamente, di farmaci per patologie comuni intercorrenti. Intervengono anche nella gestione di episodi acuti intercorrenti di patologie comuni che non necessitino di multidisciplinarietà specifica.

CENTRI DI SECONDO LIVELLO E DI RIFERIMENTO

Gestiscono le fasi di acuzie complicata, in collegamento con l'assistenza territoriale, sulla base del grado di complessità della patologia e dei relativi bisogni. In questo contesto è importante l'integrazione tra cure primarie e specialistiche, tra ospedale e territorio.

Svolgono le seguenti attività:

- diagnosi o conferma diagnostica nei casi dubbi
- follow-up dei pazienti con PWS
- presa in carico del paziente con PWS per percorsi multidisciplinari
- prescrizione di farmaci specifici
- presa in carico, anche a lungo termine, di pazienti particolarmente complessi

10. CRITERI DI INGRESSO/ELEGGIBILITÀ

Il presente PSDTA si rivolge a tutti i pazienti con diagnosi clinica di PWS confermata geneticamente.

11. DESCRIZIONE DELLO SVILUPPO COMPLESSIVO DEL PSDTA

11.1 DIAGNOSI DI PWS: SOSPETTO DIAGNOSTICO E DIAGNOSI GENETICA

La PWS viene generalmente sospettata già in epoca neonatale in presenza di un quadro clinico tipico, dominato da ipotonia marcata, difficoltà di suzione con talvolta necessità di nutrizione assistita tramite sondino naso-gastrico, letargia, scarsa reattività, pianto debole. Altri elementi di supporto possono includere criptorchidismo nei maschi, mani e piedi piccoli, tratti facciali caratteristici (restringimento bitemporale, occhi a mandorla, bocca a carpa), presenza di movimenti spontanei ridotti e, in molti casi, un pattern ecografico prenatale suggestivo (polidramnios, riduzione dei movimenti fetali, posizione podalica, ritardo di crescita intrauterino – IUGR).

In presenza di questa combinazione di segni, l'esecuzione tempestiva dei test genetici è rilevante per avviare la corretta presa in carico.

La PWS deriva dalla perdita dell'espressione dei geni paterni localizzati nella regione 15q11.2-q13, che è regolata da un delicato sistema di imprinting genico. La regione 15q11.2-q13 contiene geni essenziali per la regolazione dell'appetito, del tono muscolare, dell'accrescimento e di molte funzioni neuro cognitive. In particolare, la mancata espressione del cluster SNORD116, ormai riconosciuto come elemento chiave del fenotipo PWS, sembra rappresentare il denominatore comune dei diversi meccanismi molecolari alla base della sindrome.

11.1.1 Meccanismi molecolari causativi della PWS

I meccanismi molecolari causativi della PWS sono molteplici, di seguito vengono brevemente descritti.

Delezione paterna della regione 15q11.2-q13

È il meccanismo più frequente, responsabile di circa il 65–75% dei casi, e consiste nella perdita del segmento cromosomico paterno che contiene i geni soggetti a imprinting. Le delezioni si suddividono principalmente in:

- tipo I (T1D) – delezione più estesa, con punto di rottura prossimale in BP1
- tipo II (T2D) – delezione più ristretta, con punto di rottura prossimale in BP2

Entrambe condividono il punto di rottura distale BP3.

Disomia uniparentale materna (UPD)

È il secondo meccanismo in ordine di frequenza, responsabile di circa il 20–30% dei casi. In questo caso il paziente eredita entrambi i cromosomi 15 dalla madre (disomia uniparentale materna del cromosoma 15 – UPD-15), senza alcun contributo paterno. È spesso il risultato di un fenomeno di “trisomy rescue” post-zigotico: un concepimento con trisomia 15 (due copie materne + una paterna) viene “corretto” eliminando il cromosoma paterno.

L'UPD può presentarsi in due forme:

- eterodisomia materna, in cui i due cromosomi materni sono differenti (errore in meiosi I)
- isodisomia materna, in cui i due cromosomi sono identici (errore in meiosi II o duplicazione post-zigotica)

L'isodisomia può determinare segmenti di omozigosi estesi, con implicazioni aggiuntive sul rischio di malattie autosomiche recessive non correlate alla PWS.

Dal punto di vista clinico, alcuni studi analizzati suggeriscono che la UPD possa associarsi più spesso a tratti comportamentali autistici o ad alcune specificità cognitive, anche se il fenotipo complessivo rimane sovrapponibile.

Difetti del centro dell'imprinting (IC defects)

Rappresentano circa l'1-3% dei casi. Si tratta di alterazioni a carico del regolatore epigenetico che controlla l'espressione paterna dei geni contenuti nella regione 15q11.2-q13.

Il centro dell'imprinting è localizzato in corrispondenza del gene SNURF-SNRPN, il cui promotore contiene le sequenze chiave per l'attivazione paterna ed il silenziamento materno dei geni della regione.

I difetti possono essere:

- epimutazioni, ovvero alterazioni della metilazione senza variazione della sequenza del DNA (più frequenti e solitamente di origine de novo ossia non ereditati)
- microdelezioni del centro dell'imprinting (IC), ovvero piccole delezioni che coinvolgono il promotore SNURF-SNRPN (ereditarie in circa il 50% dei casi con conseguente rischio di ricorrenza del 50%, molto superiore alle altre forme)

Traslocazioni e riarrangiamenti del cromosoma 15

Sono la causa meno frequente e comprendono traslocazioni bilanciate, marker soprannumerari, riarrangiamenti cromosomici complessi coinvolgenti il locus 15q11.2-q13. Possono comportare un rischio di ricorrenza aumentato.

In questi casi il fenotipo PWS deriva dalla perdita funzionale dell'espressione paterna, anche senza vera e propria delezione.

11.1.2 Iter diagnostico genetico

Per la diagnosi della PWS l'esame genetico di primo livello è la MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) sensibile alla metilazione (MS-MLPA), una tecnica molecolare che combina la determinazione del numero di copie del DNA con l'analisi dello stato di metilazione.

L'MS-MLPA rileva con elevata sensibilità il difetto di metilazione caratteristico della PWS:

- un risultato normale permette di escludere la sindrome con alta probabilità
- un risultato patologico permette di confermare la diagnosi e di caratterizzare con precisione una eventuale delezione della regione 15q11-q13 (DEL15)

Qualora l'MS-MLPA non individuasse una DEL15 è necessario avviare l'analisi dei microsatelliti per individuare una eventuale UPD-15.

In caso di ulteriore negatività è necessario effettuare un'analisi del centro dell'imprinting ed eventualmente contestualmente avviare CGH (Comparative Genomic Hybridization) array/cariotipo standard per identificare riarrangiamenti cromosomici complessi.

La definizione del genotipo è mandatoria per determinare il rischio di ricorrenza nella famiglia.

11.2 EVOLUZIONE DELLA PWS NEL PAZIENTE PEDIATRICO

Per quanto riguarda l'ambito clinico, nella PWS si possono riconoscere diversi stadi cronologici distinti, le cui principali caratteristiche cliniche compaiono in successione.

Durante la gestazione vengono segnalati scarsi e tardivi movimenti fetali ed alterazioni quantitative del liquido amniotico (poli/oligoidramnios), oltre a un IUGR in una percentuale significativa di soggetti.

Alla nascita è presente l'ipotonìa caratteristica che, nei primi mesi di vita, è responsabile della difficoltà di suzione con conseguente necessità di posizionamento di un sondino naso-gastrico per alimentare il neonato. Inoltre, l'incidenza di depressione respiratoria appare aumentata e può determinare asfissia.

Il neonato con PWS ha la tendenza a dormire molto; molti neonati appaiono apatici, con pianto flebile o assente. Si rilevano spesso testicoli ritenuti e ipospadia nel maschio, ipoplasia clitoridea e delle piccole labbra nella femmina.

Sono presenti i caratteristici segni dismorfici quali: fronte prominente, strabismo, labbro superiore sottile, mani e piedi piccoli. Può essere segnalato anche, un disturbo della termoregolazione (ipertermia o, più frequentemente, ipotermia, che può manifestarsi con assenza di febbre in corso di gravi infezioni); tali alterazioni possono essere segnalate anche in altri periodi dell'età evolutiva o di quella adulta.

Fin dai primi mesi di vita possono essere segnalate apnee ostruttive (OSAS – obstructive sleep apnea syndrome) o centrali (CSA – central sleep apnea). Le prime sono legate alla combinazione della ipotonia e debolezza dei muscoli respiratori, mentre le CSA sembrano dovute ad un disturbo ipotalamico e vengono successivamente accentuate da una condizione comune a questi pazienti, ovvero l'obesità. Clinicamente il lattante è astenico, irritabile, presenta frequente o continua apertura della bocca, respiro russante, posizioni particolari nel sonno, cianosi, risvegli notturni e eccessiva sudorazione. Il quadro clinico si complica in presenza di infezioni del tratto respiratorio o ipertrofia adenotonsillare.

Il ritardo motorio e psichico è presente già dai primi mesi. Quando l'ipotonia diviene meno pronunciata vengono gradualmente raggiunte le tappe fondamentali dello sviluppo motorio: l'età media per la posizione seduta non supportata e per la deambulazione spontanea sono, rispettivamente, di 12 e di 24 mesi. La disabilità intellettiva è solitamente medio-lieve, ma i disturbi emotivi e le reazioni comportamentali anomale sono rilevanti, con frequenti problemi di adattamento sociale. Le tipiche caratteristiche comportamentali sono il cambiamento di umore, la testardaggine, la ripetitività nelle azioni e nel linguaggio, gli episodi di aggressività e rabbia, l'autolesionismo e, in particolare, l'iperfagia. Tali problematiche diventano particolarmente evidenti durante l'adolescenza, con possibile tendenza alla psicosi che può presentarsi anche in età adulta.

Dopo i 2 anni di età (in media), l'atteggiamento anomalo verso il cibo è uno dei tratti peculiari del soggetto con PWS. Il bambino comincia ad aumentare di peso, anche se l'aumento significativo dell'interesse per il cibo inizia ai 3.5-5 anni e una vera e propria iperfagia compare in media dopo gli 8 anni, con range di età però molto variabile tra 5 e 13 anni.

Diversamente dall'obesità essenziale, c'è una riduzione della massa magra, con un accumulo di massa grassa, a parità di Indice di Massa Corporea (BMI). In generale la condizione di obesità è difficilmente reversibile e determina un aumento delle morbidità e della mortalità per le complicanze associate di natura metabolica (alterazioni del metabolismo glucidico, dislipidemia), cardiovascolare (scompenso cardiaco congestizio, ipertensione, meno frequente l'infarto del miocardio), respiratoria ed ortopedica.

Da un punto di vista ortopedico è frequente la presenza di piede piatto, ginocchio valgo e, già dai primi anni di vita e quasi costantemente in epoca prepuberale-puberale, possono manifestarsi gradi variabili di distorsioni del rachide, come scoliosi e cifosi.

Per quanto riguarda le alterazioni endocrinologiche, in epoca precedente l'utilizzo della terapia con ormone della crescita, la bassa statura era presente in oltre il 90% dei soggetti con PWS, con statura quasi sempre inferiore a -2 deviazioni standard (DS). L'inizio precoce della terapia con ormone della crescita ha migliorato significativamente la prognosi staturale, con statura finale nei limiti della norma in buona parte dei soggetti, oltre che un incremento di massa magra. Le altre possibili alterazioni endocrinologiche nei soggetti con PWS includono obesità, ipotiroidismo, iposurrenalismo e sviluppo puberale incompleto, derivanti dall'alterata funzionalità a livello ipotalamo-ipofisario.

Dal punto di vista pneumologico, i pazienti con PWS presentano un'elevata predisposizione ai disturbi respiratori, determinata dall'interazione tra caratteristiche cranio-facciali tipiche, ipotonia, obesità e disfunzione ipotalamica. La debolezza muscolare e l'eccesso ponderale determinano una compromissione restrittiva della funzione respiratoria, spesso aggravata da scoliosi o cifoscoliosi, che alterano la meccanica toracica e aumentano il rischio di ipoventilazione. La riduzione della forza dei muscoli espiratori può compromettere l'efficacia della tosse, soprattutto durante infezioni respiratorie, con conseguente rischio aumentato di complicanze broncopolmonari.

L'obesità in età pediatrica aggrava il deficit ventilatorio, può associarsi a comorbidità asmatiche e contribuire al peggioramento della ventilazione sotto sforzo. Inoltre, le caratteristiche anatomiche e neuromuscolari dei bambini con PWS determinano un aumento delle resistenze delle vie aeree superiori e un'alterazione del controllo ventilatorio, favorendo l'insorgenza di apnee ostruttive nel sonno (OSA) e CSA. La loro risposta ventilatoria a ipossia e ipercapnia è attenuata, predisponendo a ipoventilazione notturna e a desaturazioni ossiemoglobiniche più marcate rispetto ai coetanei. Nei primi due anni di vita prevalgono le CSA, mentre successivamente l'OSA diventa il reperto più comune. La prevalenza di OSA nei bambini con PWS è stimata fino al 70–80%.

Il fenotipo neurologico e cognitivo-comportamentale della PWS, come in altre sindromi genetiche, è età correlato. Nella prima infanzia il problema rilevante è l'ipotonia muscolare con il conseguente ritardo dello sviluppo motorio; l'ipotonia muscolare che è rilevante nel periodo neonatale e che sicuramente rappresenta la problematica più significativa nei primi mesi di vita ha comunque un'evoluzione migliorativa nel tempo. La disabilità intellettiva è presente nella maggioranza dei pazienti. Sono state identificate aree di miglior funzionamento (discriminazione visivo-motoria, attenzione visiva, processamento visivo, memoria a lungo termine) e aree di debolezza (discriminazione uditivo verbale, attenzione uditiva, processamento uditivo, memoria a breve termine), di cui è necessario tenere conto per l'impostazione del trattamento riabilitativo. Durante la scolarizzazione spesso si evidenziano difficoltà di apprendimento in diverse aree, quali le nozioni temporali, l'astrazione ed il ragionamento deduttivo, i deficit visivo-percettivi e visivo-motori. Anche il fenotipo comportamentale è età correlato e caratterizzato dalle differenti problematiche precedentemente descritte (iperfagia, problematiche della sfera emotivo-comportamentale, autolesionismo, disturbi psicotici). Spesso gli aspetti comportamentali devono essere affrontati utilizzando anche strategie educative ed interventi comportamentali, che comprendano un ambiente di vita strutturato e una rete integrata fra famiglia, scuola e neuropsichiatria infantile.

I principali segni e sintomi, suddivisi per fascia di età, della PWS sono riportati nella tabella seguente [Tabella 3]

Periodo	Segni e sintomi
Preconcezionale	Valutazione genetica preconcezionale di familiarità per PWS
Fetale	Valutazione ipotonia fetale
Nascita – 2 anni	Ipotonia, suzione ipovalida, ritardo dello sviluppo psicomotorio, criptorchidismo (nel maschio)
2 – 6 anni	Ipotonia con anamnesi positiva per suzione ipovalida, ritardo dello sviluppo psicomotorio, criptorchidismo (nel maschio), bassa statura con accelerato incremento ponderale
6 – 12 anni	Anamnesi di ipotonia (che spesso persiste) e suzione debole, ritardo dello sviluppo psicomotorio, iperfagia e ossessività verso il cibo con obesità centrale (se non controllata)
13 anni – età adulta	Deficit cognitivo (solitamente disabilità intellettiva di grado lieve-moderato), iperfagia con obesità centrale (se non controllata), ipogonadismo e ritardo puberale, disturbi comportamentali tipici (accessi d'ira e manifestazioni compulsive di vario tipo)

Tabella 3. Principali segni e sintomi, divisi per fascia di età, della PWS

La gestione della PWS nel tempo prevede quindi, sin dall'età neonatale, una presa in carico multidisciplinare.

11.3 PRINCIPALI SPECIALISTI COINVOLTI NELLA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE

Si annoverano i seguenti specialisti che intervengono per affrontare le diverse manifestazioni cliniche e per definire l'iter diagnostico, le modalità di presa in carico e il follow-up del paziente:

- il genetista è preposto all'identificazione e conferma diagnostica tramite l'individuazione delle mutazioni caratteristiche della PWS
- l'endocrinologo (o il pediatra endocrinologo, per l'età pediatrica) valuta l'accrescimento staturo-ponderale e lo stadio puberale del soggetto ed è il riferimento per la gestione delle eventuali alterazioni ormonali e per la terapia con ormone della crescita, il trattamento dell'ipogonadismo, delle eventuali alterazioni del metabolismo glicolipidico e quello della eventuale osteoporosi. In caso di diabete occorre controllare nel tempo le possibili alterazioni a livello retinico e renale, oltre a quelle a carico del sistema nervoso e dell'apparato cardiovascolare
- il neuropsichiatra infantile per l'età pediatrica, lo psichiatra e il neurologo nell'età adulta seguiranno, con l'eventuale sostegno dello psicologo, lo sviluppo neurologico e psichico, coordinando anche altre figure professionali come il neuropsicomotricista e il fisioterapista, che devono intervenire in base al tono muscolare e alle performances psicomotorie, e il logopedista, in particolare per i difetti di deglutizione dell'infanzia
- il dietologo, con l'ausilio del dietista/nutrizionista, nelle prime fasi della vita del soggetto ha il ruolo di predisporre un'alimentazione corretta per il paziente che fatica ad alimentarsi per la sua ipotonia; in seguito, interviene sulla presenza di alterazioni dell'omeostasi glucidica e nel tentativo di prevenire, ed eventualmente trattare,

l'obesità legata all'iperfagia

- il pneumologo e l'otorinolaringoiatra intervengono per il frequente riscontro di patologia respiratoria restrittiva, di natura ostruttiva (per l'ipertrofia adenotonsillare) o centrale
- l'ortopedico è coinvolto data l'alta prevalenza di scoliosi nella PWS e, in seguito, può collaborare nella gestione dell'osteoporosi
- l'oculista e il tecnico ortottista sono coinvolti in epoca neonatale per la frequente presenza di disturbi, come lo strabismo, e in epoca adulta interviene per l'elevata frequenza di miopia e danni da retinopatia diabetica, con controlli regolari nel tempo
- il chirurgo pediatrico o l'urologo pediatrico sono coinvolti per il frequente criptorchidismo nei maschi
- l'anestesista deve conoscere le caratteristiche peculiari della PWS per i rischi legati a patologia respiratorie, rischio di iposurrenalismo centrale, ipotonia, deficit cognitivo, turbe comportamentali, ecc...
- l'odontostomatologo è coinvolto per la cura dentale e la prevenzione delle carie

11.4 ESAMI STRUMENTALI

È prevista l'esecuzione dei seguenti esami strumentali come monitoraggio per l'evoluzione della malattia:

- polisonnografia prima della terapia con ormone della crescita (GH), per dettagli su tempistiche fare riferimento ai capitoli 11.5 Esami ematochimici e altri accertamenti specialistici e 11.6 Trattamento
- rx mano e polso per il calcolo dell'età ossea ogni 1-2 anni (iniziando non prima dei 3 anni di età) e, se in terapia con GH, fino a fine crescita staturale
- composizione corporea mediante plicometria e/o DEXA (mineralometria ossea computerizzata) total body e/o BIA (bioimpedenziometria) a cadenza annuale dopo i 2 anni di età
- DEXA vertebrale ogni 2 anni (ogni anno in presenza di osteopenia/osteoporosi) dall'età adolescenziale, poi dai 18 anni ogni 2-3 anni
- rx colonna vertebrale in base al quadro clinico (annuale/semestrale se presente scoliosi)
- ecografia addome ogni 2 anni dai 10 anni di età
- RMN cerebrale in caso di sintomatologia neurologica e di endocrinopatie
- ecografia genito-pelvica nelle donne con ritardo puberale e/o patologia mestruale

11.5 ESAMI EMATOCHIMICI E ALTRI ACCERTAMENTI SPECIALISTICI

Sulla base dell'esperienza sviluppata dal Gruppo di lavoro confrontata con le linee guida e la letteratura corrente, si riportano nella seguente tabella gli esami ematochimici e gli accertamenti specialistici utili al monitoraggio del paziente affetto da PWS [Tabella 4].

Ambito	Tipologia esame
Esami ematochimici generali	Emocromo, transaminasi, creatininemia, sodiemia, potassiemia, esame urine, calcemia, fosforemia, magnesiemia, paratormone (PTH) e 25-idrossi vitamina ogni 6-12 mesi
Valutazione del metabolismo glucidico e lipidico	Glicemia, emoglobina glicata (HbA1c) ed insulinemia basale: annuale prima della terapia con GH od in sua assenza; semestrale durante la terapia con GH Curva da carico orale di glucosio: nei casi con obesità e/o con valori basali alterati di insulina e/o HbA1c Colesterolo totale, HDL (High Density Lipoprotein) e trigliceridi: ogni anno o ogni 6 mesi se incremento ponderale o terapia con GH
Indagini ormonali	Valutazione della secrezione di GH, solo in adolescenti dopo la sospensione della terapia con ormone della crescita all'età di transizione o in adulti: mediante test dell'ipoglicemia insulinica (ITT) o test del glucagone Funzionalità tiroidea: mediante dosaggio sia di tiroxina libera (FT4) che di TSH (tireotropina) ogni anno o ogni sei mesi nei pazienti in trattamento con GH o con levotiroxina Insulin like Growth Factor I (IGF-I): ogni anno o ogni 6 mesi durante il trattamento con GH; negli adulti se sintomi indicativi di deficit di GH (se non trattati) Funzionalità surrenalica: controllo annuale della cortisolemia basale del mattino ore 8.00; nei casi con valori di cortisolo ridotto o ai limiti inferiori della norma fare corticotropina (ACTH) test a basse dosi (1 mcg), ITT o test del glucagone Funzionalità gonadica: valutazione di LH (ormone luteinizzante) e FSH (ormone follicolo stimolante) sia basale che eventualmente dopo LH-Releasing Hormone (LHRH) test (su indicazione clinica), testosterone (maschi) o 17 beta estradiolo (femmine) in tutti soggetti con ritardo puberale e/o con lenta evoluzione dei fenomeni puberali, oltre che nelle femmine con alterazioni mestruali; in queste ultime dosare anche il progesterone

Tabella 4. Esami ematochimici e accertamenti specialistici

Accertamenti pneumologici

Polisonnografia:

- sotto i 5 anni la polisonnografia viene eseguita ogni 2-3 anni, o prima se emergono segni clinici sospetti (russamento, pause respiratorie, sonnolenza diurna)
- oltre i 5 anni la ripetizione dello studio del sonno viene effettuato in base a sintomi, variazioni ponderali o altri fattori di rischio

Saturimetria notturna: utile come screening, ma non sostituisce la polisonnografia quando vi è sospetto di OSA.

Valutazioni neuropsichiatriche

Durante la crescita, sono necessarie valutazioni neuropsicologiche periodiche e interazione costante con scuola e servizi territoriali.

Accertamenti raccomandati:

- valutazione neuropsichiatrica ogni 6-12 mesi
- screening psicodiagnostico (Child Behavior Checklist – CBCL, Vineland, Autism Diagnostic Observation Schedule – ADOS se indicato)
- risonanza magnetica nucleare (RMN) encefalo (se indicata)
- supporto nutrizionale e counseling familiare
- supporto psicologico continuativo

11.6 TRATTAMENTO

Viene preso in considerazione il trattamento farmacologico e il disease management non farmacologico con warning specifici.

11.6.1 Trattamento farmacologico

Vista l'estrema specificità della presa in carico di questa patologia, l'uso di specifiche terapie farmacologiche per la cura delle diverse manifestazioni cliniche è demandata agli specialisti coinvolti e valutata sul singolo paziente.

Solo la terapia con GH, a meno di controindicazioni, viene indicata in tutti i soggetti con PWS in età pediatrica come previsto dalla nota AIFA 39, indipendentemente dalla dimostrazione o meno di un deficit somatotropinico. È raccomandato l'inizio della terapia anche nei primi mesi di vita e comunque prima del compimento del 12° mese. Il dosaggio consigliato è di 0,035 mg per kg di peso corporeo al giorno o 1,0 mg per m² di superficie corporea al giorno, che va però modulato in base a diversi fattori tra cui, in particolare, i livelli di IGF-I (che non devono superare le +2 DS) e gli esiti della polisonnografia. È bene iniziare la terapia con un dosaggio di circa 1/2-1/3 della dose raccomandata. Nella fase della transizione (tra il completamento della crescita staturale e l'età di 25 anni) e nella età adulta (dopo i 25 anni di età) la terapia

con GH nei pazienti con PWS può essere proseguita solo in caso di dimostrazione di un deficit di GH, secondo quanto previsto dall'ultima versione della nota AIFA 39. In questi soggetti è indicato utilizzare uno schema di trattamento che non tiene conto del peso, iniziando con una dose standard di 0,2-0,5 mg/die, da modificare in base ai livelli di IGF-I. È sconsigliato intraprendere la terapia con GH in presenza di obesità grave, diabete mellito scompensato, psicosi attiva, neoplasie e gravi disturbi cardiovascolari.

Inoltre, il trattamento con GH può favorire l'aumento del tessuto linfoide adenotonsillare mediato dall'IGF-I e peggiorare un'eventuale OSA preesistente, pertanto:

- è raccomandata una polisonnografia prima dell'inizio della terapia con GH
- l'OSA moderata o severa deve essere trattata prima di iniziare la terapia con GH
- è raccomandato un controllo polisonnografico a 3-12 mesi dall'avvio della terapia con GH o prima in presenza di sintomi respiratori nuovi
- in caso di peggioramento dell'OSA, la terapia con GH deve essere sospesa o rivalutata
- la presenza di CSA isolate non rappresenta una controindicazione alla terapia con GH

11.6.2 Disease management non farmacologico e warning specifici

Si distingue la terapia dietetico-nutrizionale, indicazioni per le apnee ostruttive e ventilazione assistita, la terapia neuroriabilitativa neuropsichiatrica e gli interventi chirurgici.

Terapia dietetico-nutrizionale

La presa in carico nutrizionale nei soggetti con PWS nei primi mesi di vita deve prevedere un adeguato introito calorico, valutando, in caso di impossibilità ad alimentarsi autonomamente, anche l'utilizzo di biberon speciali e del sondino naso-gastrico, presidi che raramente sono necessari oltre i 3-6 mesi di vita.

Nelle fasi successive l'obiettivo è invece quello di contrastare l'iperfagia e l'obesità. Va peraltro considerato che il metabolismo basale e il dispendio energetico nei soggetti con PWS sono ridotti, anche per la ridotta massa muscolare e la limitata attività fisica, con una necessità calorica del 20-40% inferiore a quella della popolazione generale di pari età.

La valutazione delle calorie deve tuttavia essere sempre personalizzata considerando altezza, peso, attività fisica e massa muscolare. La migliore strategia nutrizionale sembra essere rappresentata da una dieta ipocalorica ben bilanciata, con 45% di carboidrati, 30% di grassi e 25% di proteine, con almeno 20 g di fibre al giorno. Attualmente poche sono le evidenze su efficacia e outcome di specifici pattern dietetici, anche se le caratteristiche della dieta mediterranea presentano molteplici aspetti favorevoli.

Apnee ostruttive e ventilazione assistita

L'indicazione alla terapia ventilatoria notturna non si discosta da quanto previsto nei bambini non sindromici. Nei bambini sotto i 2 anni con prevalenza di CSA può essere indicata la

somministrazione di ossigeno a basso flusso con titolazione o, più raramente, la ventilazione non invasiva (NIV).

In caso di OSA moderata o severa:

- valutazione otorinolaringoiatrica e, se indicato, adenotonsillectomia
- è necessaria una sorveglianza post-operatoria intensiva, poiché i bambini con PWS possono presentare difficoltà di risveglio, necessità di ossigenoterapia o comparsa di apnee centrali
- l'OSA residua dopo l'intervento chirurgico è frequente, è raccomandata la ripetizione della polisonnografia a circa 3 mesi. In caso di persistenza di OSA moderata o severa, il paziente va avviato al servizio di pneumologia pediatrica per valutazione di terapia ventilatoria notturna (es. Continuous Positive Airway Pressure – CPAP)

Terapia riabilitativa neuropsichiatrica

La presa in carico neuropsichiatrica infantile prevede un percorso integrato, precoce e multidisciplinare.

Alla diagnosi genetica, il paziente è preso in carico da un'équipe multidisciplinare comprensiva del neuropsichiatra infantile. Il neuropsichiatra infantile svolge un ruolo rilevante e continuativo lungo tutto il percorso di cura:

- valuta il profilo neuroevolutivo (sviluppo psicomotorio, linguaggio, abilità cognitive e sociali)
- identifica precocemente le comorbilità psichiatriche (disturbi del comportamento, tratti dello spettro dell'autismo, ansia, disturbi dell'umore) e coordina gli interventi terapeutici individuali e familiari
- è responsabile della supervisione del progetto riabilitativo personalizzato, del raccordo con i servizi di neuropsichiatria infantile (NPI) territoriali
- partecipa inoltre con l'équipe multidisciplinare nella pianificazione della transizione all'età adulta

Interventi chirurgici

Ove siano necessari interventi chirurgici d'elezione o d'urgenza occorre tener presente l'aumentato rischio anestesilogico.

11.7 EVOLUZIONE DELLA PWS NELL'ADULTO

La collaborazione interprofessionale garantisce una presa in carico continuativa, con pianificazione precoce del progetto di transizione ai servizi per adulti.

Manifestazioni comuni della PWS nell'adulto comprendono le problematiche di seguito elencate.

- Problemi ormonali: ipogonadismo (sviluppo sessuale incompleto) e deficit dell'ormone della crescita. La comparsa dei fenomeni puberali è generalmente ritardata e incompleta in entrambi i sessi. Nel maschio, i testicoli, al termine dell'accrescimento sono di solito di piccole dimensioni (quasi sempre di volume < 6 ml). La fertilità maschile a tutt'oggi non è mai stata riportata. Si osserva una amenorrea primaria in 2/3 delle donne con PWS e nelle rimanenti il menarca può insorgere in età adulta, con successiva presenza di oligo/amenorrea secondaria. Sono stati descritti alcuni casi di donne con PWS che hanno condotto a termine una gravidanza. Sono stati inoltre riportati casi di pubertà precoce di origine centrale. Nei soggetti adulti di entrambi i sessi l'ipogonadismo può contribuire, in associazione con altri fattori, alla riduzione della massa e della densità ossea. A queste problematiche ormonali possono associarsi anche quadri più complessi di deficit ipofisari (ipotiroidismo ed ipocorticosurrenalismo centrali) che possono sfociare fino ad un quadro di panipopituitarismo anteriore
- Obesità conseguente all'iperfagia: è il sintomo più grave e persistente, con un rischio significativo di complicanze metaboliche (insulino-resistenza, diabete, dislipidemia) e cardiorespiratorie
- Disturbi comportamentali: includono tratti ossessivo-compulsivi e, in alcuni casi, disturbi psichiatrici più gravi
- Problemi cognitivi: difficoltà di apprendimento e scarse competenze sociali
- Problemi fisici: mani e piedi piccoli, dismorfismi facciali e problemi scheletrici come la scoliosi
- Problemi cardiologici: il cardiologo è coinvolto soprattutto nella gestione del PWS adulto, quando si prevedono controlli ogni 2-3 anni (ogni anno se in terapia con GH e/o in caso di rapido aumento di peso e/o presenza di OSA), con valutazione ECG ed ecocardiografica, a seconda del quadro clinico

La gestione ed il trattamento del paziente adulto affetto da PWS, si basa su un approccio multidisciplinare che richiede il coinvolgimento di vari specialisti per affrontare i diversi aspetti della sindrome, inclusi endocrinologi, nutrizionisti, pneumologi, cardiologi, psichiatri, psicologi e fisioterapisti.

In questo contesto risulta fondamentale la prevenzione e la gestione dell'obesità grave, data la costante fame insaziabile.

Risulta inoltre necessario monitorare e trattare attivamente le complicanze dell'obesità, come diabete, ipertensione e problemi cardiopolmonari, che rappresentano le principali cause di mortalità nell'adulto.

11.7.1 Aspetti endocrinologici

Per quanto attiene la gestione ed il trattamento in cronico del paziente adulto affetto da PWS di più stretta competenza endocrinologica si prevede un percorso organizzato in quattro fasi principali:

- valutazione iniziale multidimensionale
- impostazione terapeutica
- follow-up periodico
- integrazione multidisciplinare

Valutazione iniziale multidimensionale

La prima fase prevede una valutazione endocrinologica completa, finalizzata a:

- confermare e definire i deficit ormonali ipotalamo-ipofisari
- identificare precocemente le complicanze metaboliche dell'obesità
- pianificare il follow-up personalizzato

Accertamenti clinico-anamnestici:

- raccolta anamnestica dettagliata (inclusa anamnesi nutrizionale, farmacologica e familiare)
- valutazione dello sviluppo puberale e della funzione sessuale
- esame obiettivo completo con particolare attenzione a peso, BMI, circonferenza vita, pressione arteriosa, segni di ipotiroidismo e ipogonadismo

Gli accertamenti laboratoristici consigliati sono di seguito elencati.

- Funzione ipofisaria: GH/IGF-I (valutazione deficit GH, eventuale test di stimolo con test al glucagone o ITT), LH, FSH, estradiolo/testosterone, TSH, FT4, cortisolo basale ore 8.00 ed eventuale test di stimolo con ACTH, glucagone o ITT, in caso di sospetto deficit surrenalico centrale, prolattina
- Profilo metabolico: glicemia, HbA1c, insulinemia e calcolo HOMA-index (Homeostatic Model Assesment-index), lipidogramma completo, funzionalità epatica e renale, acido urico
- Altri esami utili: esame emocromocitometrico, calcemia, fosforemia, 25(OH)-vitamina D, PTH

Valutazioni strumentali:

- MOC-DEXA per valutazione densità ossea
- ECG basale
- ecografia epatica per valutazione presenza e grado di steatosi con successivo eventuale elastografia epatica transitoria (Fibroscan) in casi selezionati
- ecocardiogramma e/o spirometria (in collaborazione con cardiologo/pneumologo)
- valutazione del pattern respiratorio notturno, screening per OSA (in collaborazione con pneumologo)
- eventuale valutazione strumentale delle complicanze sistemiche del diabete mellito, se presente

Impostazione terapeutica

La terapia ormonale sostitutiva (se indicata) prevede i trattamenti di seguito elencati.

- Ormone della crescita (GH): indicato nei soggetti adulti con deficit confermato. I benefici sono il miglioramento della composizione corporea, riduzione massa grassa viscerale, miglioramento della forza muscolare e del profilo lipidico. Inizio con dosaggi bassi, titolati in base ai livelli di IGF-I e alla tolleranza clinica. Controindicato in caso di obesità grave non controllata, diabete mellito scompensato o in presenza di retinopatia diabetica proliferante o OSA non trattata
- Terapia sostitutiva gonadica: nei maschi con testosterone per via intramuscolare o transdermica, nelle femmine con terapia estro-progestinica sequenziale. Gli obiettivi sono lo sviluppo e mantenimento dei caratteri sessuali secondari, salute ossea e benessere psicofisico
- Terapia sostitutiva tiroidea: in presenza di ipotiroidismo centrale, levotiroxina a dosaggio personalizzato (monitoraggio FT4)
- Terapia sostitutiva cortisonica: in caso di ipocorticosurrenalismo centrale si utilizza idrocortisone o equivalente, con educazione del paziente al “sick day management” ovvero alle strategie di gestione della terapia farmacologica durante periodi di malattia acuta

Gestione delle complicanze metaboliche dell'obesità:

- promozione dell'attività fisica adattata
- valutazione periodica del rischio cardiovascolare
- eventuale utilizzo di farmaci antiobesità o per il controllo glicemico come, ad esempio, Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1R) agonisti, se appropriati (utilizzo off label che andrà valutato nell'ambito dei percorsi delle commissioni farmaceutiche interne delle singole ASR)
- trattamento del diabete mellito secondo linee guida correnti, preferendo farmaci con basso rischio ipoglicemico

Follow-up e monitoraggio

Il follow-up endocrinologico deve essere regolare e personalizzato in base al profilo clinico del paziente. La cadenza suggerita per tali controlli è ogni 6-12 mesi, prevedendosi rivalutazioni straordinarie in caso di variazioni ponderali significative o comparsa di nuovi sintomi.

Controlli periodici:

- rivalutazione antropometrica e clinica (peso, BMI, pressione arteriosa)
- monitoraggio laboratoristico del compenso ormonale e metabolico e degli effetti collaterali delle terapie ormonali (IGF-I, profilo tiroideo, elettroliti, ormoni gonadici, glicemia, HbA1c, insulina, lipidogramma, acido urico, 25OHvitD, calcemia, albumina, esame emocromocitometrico, funzione renale ed enzimi epatici)

- valutazione densità ossea ogni 2-3 anni
- valutazione composizione corporea mediante DEXA e/o BIVA (Bioelectrical Impedance Vectorial Analysis) annuale
- valutazione ecografia epatica per valutazione grado di steatosi ogni 1-2 anni con successivo eventuale Fibroscan in casi selezionati

Integrazione multidisciplinare

Il ruolo dell'endocrinologo è rilevante ma deve integrarsi con:

- nutrizionista/dietista per il controllo dell'apporto calorico
- psicologo e psichiatra per la gestione dei disturbi comportamentali e dell'iperfagia compulsiva
- fisiatra/fisioterapista per l'attività motoria adattata
- pneumologo e cardiologo per il monitoraggio delle complicanze cardiorespiratorie

11.7.2 Aspetti nutrizionali

La gestione nutrizionale dell'adulto con PWS richiede una presa in carico integrata e continuativa, dati i problemi di iperfagia, ridotto metabolismo basale e obesità severa.

Valutazione nutrizionale iniziale

La valutazione nutrizionale comprende:

- anamnesi alimentare dettagliata (pattern di assunzione, accesso al cibo, condotte di ricerca compulsiva, crisi comportamentali correlate al cibo)
- valutazione antropometrica (peso, statura, circonferenze)
- analisi della composizione corporea (bioimpedenziometria – BIA)
- stima del fabbisogno energetico
- valutazione dei parametri metabolici (glicemia, lipidi, enzimi epatici) e nutrizionali (proteine, oligoelementi, assetto marziale)

Obiettivi del trattamento nutrizionale

Gli obiettivi primari comprendono:

- prevenzione dell'incremento ponderale e, se necessario, induzione controllata di perdita di peso
- miglioramento della composizione corporea con preservazione della massa magra, correzione di eventuali deficit nutrizionali
- prevenzione o gestione delle complicanze metaboliche (diabete mellito di tipo 2, sindrome metabolica, apnea ostruttiva del sonno)
- supporto al sistema di cura (familiari, caregiver, operatori) per gestire l'iperfagia

Pianificazione nutrizionale

Il piano alimentare sarà redatto dal dietista e dovrà essere personalizzato, con apporto energetico definito secondo la stima del metabolismo basale e composizione corporea. Supplementazioni mirate (vitamina D, calcio, oligoelementi) possono essere indicate sulla base della valutazione clinica. Saranno inoltre necessarie strategie comportamentali per la gestione dell'iperfagia.

Terapia con farmaci per la cura dell'obesità

Gli agonisti del recettore GLP-1 possono offrire benefici modesti per il peso, il controllo glicemico e la regolazione dell'appetito nella PWS, con un profilo di sicurezza accettabile, ma le evidenze attuali non sono sufficienti a supportare un uso di routine come terapia standard. Sono necessari ulteriori studi su larga scala e controllati per chiarirne l'efficacia, la sicurezza e l'impatto a lungo termine in questa popolazione.

La tirzepatide non è ancora supportata da prove dirette di efficacia o sicurezza nella PWS, e il suo utilizzo dovrebbe essere considerato sperimentale fino a quando non saranno disponibili dati specifici per la malattia.

Monitoraggio e follow-up

La gestione nutrizionale richiede follow-up regolare:

- controlli periodici con valutazione del peso e del comportamento alimentare a seconda delle necessità (esempio, 3-6 mesi)
- rivalutazione periodica della composizione corporea
- analisi dell'aderenza al piano e dei fattori critici emergenti in ambiente domestico o strutturato
- coordinamento costante con tutti gli altri professionisti sanitari che collaborano al PSDTA

11.7.3 Aspetti pneumologici

I pazienti adulti con PWS mostrano un controllo ventilatorio compromesso, insieme a molteplici tratti fisici che contribuiscono a una meccanica polmonare non ottimale. Tra questi fattori abbiamo ipotonia muscolare, debolezza dei muscoli respiratori, scoliosi e obesità. L'ipotonia dei muscoli delle vie aeree superiori e il deposito di grasso nella parete faringea, in associazione con un aumento della collapsabilità delle vie aeree superiori dovuto alla riduzione del volume polmonare, possono predisporre i pazienti all'OSA.

Di conseguenza, le anomalie respiratorie sono frequenti e possono essere gravi nei pazienti con PWS, in particolare durante il sonno.

Alterazioni respiratorie notturne nell'età adulta:

- gli adulti con PWS hanno un tasso più elevato di apnee notturne (ostruttive ma anche centrali), ipossiemia notturna e ipoventilazione notturna rispetto ai controlli per età, sesso e BMI

Approccio diagnostico:

- la polisonnografia (o almeno un monitoraggio cardiorespiratorio completo) eventualmente associata ad un monitoraggio transcutaneo della pressione di anidride carbonica (PtcCO₂) è il gold standard per la diagnosi dei disturbi respiratori sonno-relati negli adulti con PWS
- l'esecuzione di un'emogasanalisi arteriosa può evidenziare la presenza di una ipercapnia anche diurna
- l'esecuzione di prove di funzionalità respiratoria comprensive di MIP (Maximum Inspiratory Pressure) e MEP (Maximum Expiratory Pressure) e la determinazione del picco di tosse possono evidenziare deficit restrittivi (o ostruttivi) e quantificare l'eventuale debolezza dei muscoli respiratori

Approccio terapeutico:

- l'utilizzo della CPAP notturna è il trattamento di scelta nei pazienti con OSA e PWS
- spesso la compliance dei pazienti al trattamento è bassa
- nei pazienti con ipoventilazione (con o senza apnee) è indicato il trattamento con la ventilazione non invasiva con una pressione di supporto

In pazienti con PWS un'eccessiva sonnolenza diurna residua (EDS – Residual Excessive Daytime Sleepiness) può persistere nonostante un adeguato trattamento dell'OSA. Per la corretta identificazione del disturbo (narcolessia, ipersonnia centrale, fenotipo ipersonnolento borderline) e per un corretto trattamento, eventualmente anche farmacologico, è rilevante un approccio multidisciplinare.

11.7.4 Aspetti psichiatrici

I soggetti affetti dalla PWS transitano dalla NPI ai servizi di psichiatria dell'adulto o altri servizi territoriali. Successivamente, per le note problematiche alimentari, i servizi territoriali possono richiedere una consulenza farmacologica per valutare se è possibile contenere l'impulso alimentare con un trattamento biologico. Allo stato attuale la letteratura scientifica sul tema è scarsa, prevalentemente dovuta a case series. Il farmaco più testato è la fluoxetina, che è anche l'unico psicofarmaco che ha indicazione per la Bulimia Nervosa.

Previa attenta valutazione psichiatrica, consenso informato del soggetto o degli amministratori di sostegno o tutori se presenti, e nell'ambito dei percorsi delle commissioni farmaceutiche interne delle singole ASR per utilizzo off label dei farmaci, possono essere considerati ulteriori farmaci "antifame", psicofarmaci solitamente utilizzati per i soggetti affetti da Bulimia Nervosa o da Disturbo da Binge Eating.

Il percorso del paziente con PWS è riportato nel Capitolo 12 - flow chart 1.

11.8 TRANSIZIONE DALLE CURE PEDIATRICHE ALLE CURE NELL'ADULTO

Il percorso di transizione viene avviato al compimento dei 17 anni e si conclude entro il compimento dei 19 anni.

Nel caso in cui non siano presenti necessità particolari e sia stata raggiunta un'adeguata autonomia nella gestione delle attività quotidiane la transizione segue un percorso standard che prevede un passaggio diretto tra specialisti pediatrici e dell'adulto attraverso una visita congiunta.

In caso di necessità di transizione per aspetti specifici (endocrinologici, nutrizionali, pneumologici, psichiatrici ecc.), è necessaria la predisposizione da parte degli specialisti pediatrici di una sintesi clinica comprensiva della storia clinica, degli accertamenti diagnostici eseguiti e delle indicazioni terapeutico-assistenziali, nonché di un colloquio di passaggio tra gli specialisti pediatrici e quelli dell'adulto, al fine di garantire la continuità assistenziale e l'adeguato follow-up nel tempo.

È opportuno che la transizione sia sempre accompagnata da una relazione di transizione, stilata a cura dell'equipe pediatrica in cui siano presenti, ove necessari, i seguenti elementi:

- tipo di anomalia cromosomica alla base della trisomia (libera, traslocazione, mosaicismi)
- epoca della diagnosi
- problematiche internistiche insorte durante il follow-up dell'età pediatrica
- grado di autonomia dell'adolescente e notizie riguardanti la socializzazione (attività sportive, tempo libero, rete amicale, ecc.)
- problemi clinici attivi/non attivi e relativi piani di cura
- presenza di patologie concomitanti e/o correlate e specialisti da coinvolgere nel percorso di cura
- condizioni psicologico/cliniche del paziente e del nucleo familiare
- aspetti legati alla fertilità/sexualità
- utilizzo di presidi/ausili/piani terapeutici e relativo codice esenzione 065
- bisogni riabilitativi e bisogni assistenziali ed educativi
- livello di adeguatezza del paziente e/o del caregiver all'attuazione del piano assistenziale e riabilitativo
- fragilità/risorse sociali e previdenziali (necessità di supporto sociale, presenza di certificazione per invalidità, disabilità per i maggiori di 16 anni e agevolazioni per legge 104 nei casi più complessi; necessità di avvio richiesta di tutore o amministratore di sostegno al compimento di 18 anni; supporto alla scelta del percorso più adeguato formativo/lavorativo e rendimento scolastico in collaborazione con i servizi territoriali)

Il paziente prosegue, quindi, il percorso con controlli semestrali/annuali in regime ambulatoriale presso i servizi dell'adulto, con l'attivazione delle eventuali ulteriori figure

professionali richieste. All'avvenuta transizione, lo specialista dell'adulto potrà contattare l'equipe pediatrica per richiedere un eventuale consulto o per la segnalazione di aspetti che richiedano una rivalutazione collegiale.

Al termine della visita si procede alla programmazione temporale dei controlli successivi.

Sul territorio i pazienti sono già in carico alla NPI territoriale che al compimento del 18 anno in presenza di concomitanti patologie psichiatriche o neurologiche deve mettere in atto la transizione verso i competenti servizi territoriali (es. psichiatria). Ulteriori servizi sanitari territoriali sono attivati in base alle esigenze del paziente.

In caso di residenza fuori Regione, viene proposta la transizione presso altri Centri di competenza territoriale, dotati di adeguata esperienza e multidisciplinarietà e in base alle preferenze del paziente, secondo le indicazioni della DD 2/3/2022 n. 347.

11.9 L'UNITA' MULTIDISCIPLINARE DI VALUTAZIONE DELLA DISABILITA'

In ambito regionale e delle aziende sanitarie l'UMVD (Unità Multidisciplinare di Valutazione della Disabilità), regolata dalla DGR 26-13680 del 29/03/2010, è composta da figure sanitarie e socioassistenziali, con l'obiettivo di garantire risposte adeguate ai bisogni complessi di soggetti adulti da 18 a 64 anni che presentino le seguenti condizioni di disabilità:

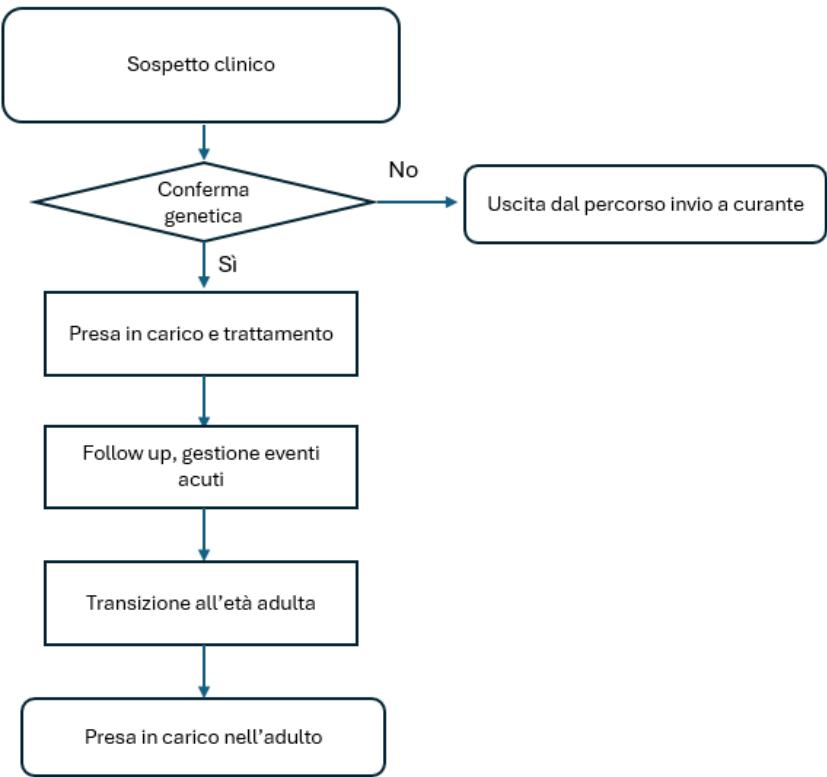
- adulti affetti da patologie croniche invalidanti, con notevoli limitazioni della loro autonomia
- adulti con disabilità fisica e/o sensoriale
- adulti con deficit intellettivo e/o fisico associato a disturbi del comportamento e relazionali non prevalenti

La valutazione degli interventi necessari in età pediatrica viene effettuata dalla NPI di competenza territoriale e sottoposta alla UMVD per ratifica.

Obiettivi della presa in carico

Valutare i bisogni effettivi della persona e predisporre un progetto personalizzato tale da permettere gli interventi più adeguati al benessere della persona e favorirne l'inclusione sociale, l'integrazione e il miglioramento della qualità di vita sia nel contesto familiare che sociale.

12. RAPPRESENTAZIONE IN FORMA SINTETICA DEL PSDTA



Flow chart 1. Percorso del paziente con PWS

Nella figura che segue viene presentata la matrice delle responsabilità da contestualizzare a livello aziendale/interaziendale.

Attività (esempi)	Responsabile area (esempio)	Dirigenti (esempio)	Singoli operatori (esempio)		
Prevenzione					
Presa in carico					
Valutazione					
Diagnostica					
Trattamento					
Riabilitazione					
Dimissione					
Follow-up					
Ecc.					

R) responsabile C) collaboratore

13. DIFFUSIONE ED IMPLEMENTAZIONE DEL PSDTA

Un punto fondamentale è rappresentato dalla diffusione ed implementazione dei contenuti del PSDTA.

Il PSDTA deve prevedere una modalità di diffusione interna ed esterna (intese rispettivamente come Azienda/Regione e popolazione generale).

In particolare, per la diffusione interna dovrà essere distribuito in formato cartaceo e digitale a livello regionale in tutte le strutture assistenziali preposte del SSN attraverso specifica comunicazione alle Direzioni Generali e Sanitarie delle ASL e delle AO del territorio regionale ed ai Direttori delle Strutture Semplici e Complesse interessate della Regione Piemonte, oltre che comunicate alle associazioni dei MMG.

Per la diffusione a livello di popolazione il documento andrà veicolato (prevalentemente attraverso le forme digitali) attraverso le associazioni dei pazienti e la promozione di campagne di comunicazione alla popolazione.

La formazione è uno strumento importante di disseminazione. I corsi di formazione anche a distanza (FAD), con attribuzione di crediti formativi ECM, possono essere indicati.

Per implementare il PSDTA, inoltre, i Centri di riferimento, in collaborazione con le associazioni pazienti, creeranno:

- percorsi educazionali dedicati ai pazienti
- percorsi educazionali dedicati ai caregiver
- percorsi di formazione rivolti ai MMG ed altri professionisti delle Professioni Sanitarie

14. MONITORAGGIO, VERIFICA DELL'APPLICAZIONE ED INDICATORI

La verifica dell'applicazione dei PSDTA viene effettuata mediante autovalutazioni e audit:

- le autovalutazioni sono realizzate dal personale della struttura
- gli audit interni vengono condotti da personale appartenente all'organizzazione aziendale
- gli audit esterni sono eseguiti da personale esterno all'organizzazione

L'audit clinico è un processo di miglioramento della qualità finalizzato a ottimizzare l'assistenza al paziente e i relativi esiti, attraverso una revisione sistematica delle pratiche assistenziali rispetto a criteri precisi e l'implementazione dei cambiamenti necessari. Gli aspetti di struttura, processo ed esito vengono selezionati e valutati sistematicamente in relazione a criteri espliciti. Quando indicato, i cambiamenti vengono realizzati a livello individuale, di team o di servizio, e successivamente vengono effettuati monitoraggi periodici per confermare il miglioramento dell'assistenza sanitaria erogata (National Institute for Health and Clinical Excellence 2002).

Il processo dell'audit clinico può essere rappresentato come un ciclo, costituito da cinque passaggi chiave, gerarchicamente subordinati:

- identificare l'ambito e lo scopo dell'audit clinico
- definire criteri, indicatori e standard
- osservare la pratica e raccogliere i dati
- confrontare i risultati con gli standard
- attuare il cambiamento

È necessaria, pertanto, una valutazione degli effetti del PSDTA e dell'impatto da esso generato sulla diagnosi e cura del PWS. Nella tabella che segue sono presentati gli indicatori di riferimento.

I seguenti indicatori [Tabella 5] sono tratti dalla DGR 21-380 del 18/11/2024, ed adattati alla specificità della patologia.

	Denominazione	Numeratore	Denominatore	Valore osservato	Fonte dati e Periodo di rilevazione
1.	Adozione del PSDTA presso le ASR			Presenza delibera di adozione del PSDTA a livello aziendale	ASR del Piemonte
2.	Nuove diagnosi e classe età	N. nuove diagnosi di PWS e classe di età dei soggetti		Numero ed età	Registro interregionale malattie rare / anno solare
3.	Provenienza dei pazienti alla diagnosi	N. nuove diagnosi residenti in Piemonte	N. nuove diagnosi totali	Rapporto %	Registro interregionale malattie rare / anno solare
4.	Numero di casi trattati e classe d'età	Casi trattati per PWS e classe di età dei soggetti		Numero ed età	Registro interregionale malattie rare / anno solare
5.	Provenienza dei pazienti in trattamento	N. pazienti in trattamento residenti in Piemonte	N. pazienti in trattamento totali	Rapporto %	Registro interregionale malattie rare / anno solare

Tabella 5. Indicatori tratti dalla DGR 21-380 del 18/11/2024, ed adattati alla specificità della patologia

15. PIANO DI MIGLIORAMENTO

A seguito di audit, in relazione alle criticità evidenziate nella fase di verifica, viene pianificato l'intervento di adeguamento, riportando e dando evidenza:

- agli obiettivi (l'adeguamento nei confronti degli standard)
- alle azioni correttive e preventive da effettuare

In tale ambito è molto utile schematizzare il piano di miglioramento attraverso il diagramma di Gantt, come di seguito esplicitato.

	Obiettivi	Azioni	Tempi	Attori
1.				
2.				
3.				

16. AGGIORNAMENTO

L'aggiornamento è l'attività di verifica che il gruppo di lavoro, a cadenza periodica, deve svolgere per attestare che quanto proposto nel PSDTA sia sempre in linea con le evidenze scientifiche disponibili e con le eventuali modifiche degli assetti organizzativi del lavoro in ogni ambito coinvolto dal PSDTA.

La nuova versione del PSDTA viene classificata con il numero della revisione e la data.

Oltre a incorporare eventuali nuove informazioni, il processo periodico di revisione può permettere l'aggiunta di ulteriori indicazioni, di una nuova sezione precedentemente non considerata, la modifica di specifici indicatori di monitoraggio e, anche, l'ulteriore rifinitura di un aspetto problematico e controverso del documento.

17. ARCHIVIAZIONE

Il sistema d'archiviazione deve permettere una rapida identificazione e reperibilità dei documenti originali per la loro consultazione. Le copie emesse dei documenti vengono mantenute dai singoli Responsabili presso l'area di lavoro in cui sono necessarie entro appositi raccoglitori sui quali è identificato esternamente il contenuto in modo da consentirne l'immediata disponibilità ed accessibilità per la consultazione da parte del personale. L'archiviazione delle diverse versioni dei PSDTA deve avvenire anche su supporto informatico.

18. VALUTAZIONE DI QUALITÀ PSDTA

Il PSDTA deve essere soggetto ad una valutazione di qualità periodica ai diversi livelli per verificare se sono sviluppati tutti i principali punti da trattare. La valutazione può essere effettuata sia secondo il modello della valutazione “interna” sia con il modello della “valutazione “esterna, come già in precedenza accennato.

Viene allegato il modello di analisi.

19. RIFERIMENTI

- Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. J Endocrinol Invest. 2015 Dec;38(12):1249-63. doi: 10.1007/s40618-015-0312-9. Epub 2015 Jun 11. PMID: 26062517; PMCID: PMC4630255
- Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS; 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Jun;98(6):E1072-87. doi: 10.1210/jc.2012-3888. Epub 2013 Mar 29. PMID: 23543664; PMCID: PMC3789886
- Diene G, Angulo M, Hale PM, Jepsen CH, Hofman PL, Hokken-Koelega A et al. Liraglutide for Weight Management in Children and Adolescents With Prader-Willi Syndrome and Obesity. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Dec 17;108(1):4-12. doi: 10.1210/clinem/dgac549. PMID: 36181471; PMCID: PMC9759167
- Dodet P, Sanapo F, Leu-Semenescu S, Coupaye M, Bellicha A, Arnulf I et al. Sleep Disorders in Adults with Prader-Willi Syndrome: Review of the Literature and Clinical Recommendations Based on the Experience of the French Reference Centre. J Clin Med. 2022 Apr 2;11(7):1986. doi: 10.3390/jcm11071986. PMID: 35407596; PMCID: PMC8999159.
- Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M; speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Nov;93(11):4183-97. doi: 10.1210/jc.2008-0649. Epub 2008 Aug 12. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. 2010 Dec;95(12):5465. PMID: 18697869.
- McCandless SE; Committee on Genetics. Clinical report—health supervision for children with Prader-Willi syndrome. Pediatrics. 2011 Jan;127(1):195-204. doi: 10.1542/peds.2010-2820. Epub 2010 Dec 27. PMID: 21187304
- Regione Piemonte. (2024). Deliberazione della Giunta Regionale 18 novembre 2024, n. 21-380: Rete regionale malattie rare - Aggiornamento indicazioni ai sensi del Piano Nazionale malattie rare 2023–2026 e del documento per il riordino della rete nazionale

delle malattie rare. Bollettino Ufficiale della Regione Piemonte, BU47.
https://www.regione.piemonte.it/governo/bollettino/abbonati/2024/47/attach/dgr_00380_1050_18112024.pdf

- Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica. (2017, 27 novembre). La sindrome di Prader-Willi: Raccomandazioni cliniche (Nuova ed.). <https://www.siedp.it/pagina/94/la+sindrome+di+prader-willi>
- Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica. (2018). Percorso diagnostico terapeutico assistenziale per la sindrome di Prader-Willi (Revisione 1). <https://www.siedp.it/pagina/852/pdta+sindrome+di+prader-willi>

20. ALLEGATI

ALLEGATO 1

VALUTAZIONE DELLA QUALITA' DI UN PSDTA

PSDTA	
Gruppo proponente	
Data della proposta	
Verificatori	
Data verifica	

		No	Si
1.	Introduzione e presentazione del Documento		
2.	Redazione		
3.	Destinatari e Lista di distribuzione		
4.	Gruppo di lavoro e coordinamento		
5.	Glossario, terminologia e abbreviazioni		
6.	Finalità		
7.	Analisi del problema di salute/patologia oggetto del PSDTA		
8.	Letteratura scientifica e normativa		
9.	Contesto organizzativo in cui si sviluppa il PSDTA		
10.	Criteri di ingresso/eleggibilità		
11.	Descrizione dello sviluppo complessivo del PSDTA		
12.	Rappresentazione in forma sintetica del PSDTA		
13.	Diffusione ed implementazione del PSDTA		
14.	Monitoraggio, verifica dell'applicazione ed indicatori		
15.	Piano di miglioramento		
16.	Aggiornamento		
17.	Archiviazione		
18.	Valutazione di qualità PSDTA		
19.	Riferimenti		
20.	Allegati		

ALLEGATO 2

ANALISI DI IMPATTO DEL PSDTA

PSDTA	
Gruppo proponente	
Data della proposta	
Verificatori	
Data verifica	

	Criterio	No	Si	Stima impatto
	Coerenza con la metodologia regionale			
	Modifica delle attuali strutture e/o inserimento di nuove strutture			
	Modifica delle attuali tecnologie e/o inserimento di nuove tecnologie			
	Modifica degli attuali device e/o inserimento di nuovi device			
	Modifica degli attuali esami/test e/o inserimento di nuovi esami/test			
	Modifica degli attuali farmaci e/o inserimento di nuovi farmaci			
	Modifica dell'attuale personale e/o inserimento di nuovo personale			
	Modifica dell'attuale modello organizzativo e/o inserimento di un nuovo modello organizzativo			
	Individuazione di standard degli indicatori coerenti			
	Stima impatto economico			

ALLEGATO 3

VERIFICA APPLICAZIONE DEL PSDTA/AUDIT

PSDTA	
Gruppo proponente	
Data della proposta	
Verificatori	
Data verifica	

Cognome	Nome	Ruolo	Unità operativa	Sede	

Il processo dell'audit clinico può essere rappresentato come un ciclo, costituito da cinque passaggi chiave, gerarchicamente subordinati:

- 1. identificare l'ambito e lo scopo dell'audit clinico;
- 2. definire criteri, indicatori e standard;
- 3. osservare la pratica e raccogliere i dati;
- 4. confrontare i risultati con gli standard;
- 5. realizzare il cambiamento.

Indicatori utilizzati

	Indicatore	Standard	Valore osservato	Tempo
1.	Completezza e coerenza del materiale documentale			
2.	Indicatore 1			
3.	Indicatore 2			
4.	Indicatore 3			
5.	Indicatore 4			

- Sintesi delle criticità
- Piano di adeguamento (standardizzazione o correzione)
- Monitoraggio e registrazioni della evidenza delle azioni di adeguamento effettuate

La presente copia e' conforme all'originale depositato presso gli archivi dell'Azienda ASL Citta' di Torino

B8-1D-4B-E9-F7-4C-AB-ED-25-53-D6-C1-2D-94-35-5E-6D-DF-C9-8A

CAdES 1 di 5 del 24/08/2026 22:14:57

Soggetto: Cristian Rolle

S.N. Certificato: 18CDCEB

Validità certificato dal 07/03/2024 13:28:32 al 07/03/2027 00:00:00

Rilasciato da InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3, InfoCert S.p.A., IT

CAdES 2 di 5 del 25/08/2026 13:10:22

Soggetto: Federica Riccio

S.N. Certificato: 2109B62

Validità certificato dal 02/07/2026 19:06:36 al 05/07/2029 00:00:00

Rilasciato da InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3, InfoCert S.p.A., IT

CAdES 3 di 5 del 27/08/2026 12:38:23

Soggetto: Antonella Bogliolo

S.N. Certificato: 208E5EC

Validità certificato dal 23/03/2026 14:41:56 al 23/03/2029 00:00:00

Rilasciato da InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3, InfoCert S.p.A., IT

CAdES 4 di 5 del 27/08/2026 12:44:08

Soggetto: Arturo Pasqualucci

S.N. Certificato: 1FE179E

Validità certificato dal 04/11/2025 13:03:24 al 04/11/2028 00:00:00

Rilasciato da InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3, InfoCert S.p.A., IT

CAdES 5 di 5 del 27/08/2026 12:49:53

Soggetto: Massimo D'Angelo

S.N. Certificato: 2083FB1

Validità certificato dal 18/03/2026 09:36:54 al 18/03/2029 00:00:00

Rilasciato da InfoCert Qualified Electronic Signature CA 3, InfoCert S.p.A., IT