



1506
UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI URBINO
CARLO BO

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI URBINO CARLO BO

DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMOLECOLARI

Corso di Laurea in Scienza della Nutrizione

**LA DIFFICILE GESTIONE DELLA FAME IN PAZIENTI
AFFETTI DA SINDROME DI PRADER-WILLI.**

Relatore:

Lucia Anna Maria Potenza

Tesi di Laurea di:

Giulia Battaglia

Anno Accademico 2020-2021

*A mia nonna Isabella e alla mia famiglia,
a cui un grazie non basterebbe mai.*

INDICE

SOMMARIO

INTRODUZIONE

1	CAPITOLO: LA GESTIONE DELLA FAME.	8
1.1	LA FAME: ASPETTO FISIOLÓGICO	8
1.2	IL “MINDFUL EATING”	9
1.2.1	NOVE TIPOLOGIE DI FAME	10
1.3	PERCHÉ MANGIAMO?	13
1.4	I DISTURBI DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE (DCA)	14
1.4.1	PRINCIPALI DCA	15
1.4.2	PREVENZIONE per i DCA	16
1.5	TECNICHE DEL MINDFUL EATING	17
2	CAPITOLO: SINDROME DI PRADER WILLI	20
2.1	CARATTERISTICHE GENERALI	20
2.2	SINTOMI	21
2.3	LE FASI DELLA SINDROME	24
2.4	DIAGNOSI	25
2.5	APPROCCI	28
2.6	NUTRIZIONE BARIATRICA	31
3	CAPITOLO: GLI ORMONI	34
3.1	ORMONE DELLA CRESCITA	34
3.2	GRELINA	37
3.3	INSULINO-RESISTENZA	38
4	CAPITOLO: UNA MALATTIA RARA	40
4.1	“RARI MA NON INVISIBILI”	40
4.2	COOPERATIVA “AMICI DI GIGI” SAN MAURO PASCOLI	41
4.3	LE STORIE	41

CONCLUSIONE

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

SOMMARIO

La sindrome di Prader - Willi è una malattia genetica rara, che colpisce un individuo ogni 25.000 nati. È una malattia eterogenea dal punto di vista clinico e genetico ed è dovuta ad anomalie sul cromosoma 15. Prende il nome dai primi studiosi che la individuarono nel 1956: Andrea Prader, Heinrich Willi, Alexis Labhart, i quali evidenziano come l'obesità potesse essere la conseguenza di un'alterazione cromosomica, caratterizzata da anomalie ipotalamico-pituitari. Queste anomalie sono associate a grave ipotonia nel periodo neonatale nei primi due anni di vita e all'insorgenza di iperfagia (aumento dell'appetito) che esita nel rischio di obesità patologica durante l'infanzia e nell'età adulta, a difficoltà di apprendimento e a disturbi comportamentali o problemi psichiatrici gravi. La comparsa dell'iperfagia è un aspetto rilevante per il paziente, in quanto determina estrema difficoltà nella gestione della fame. Nel tempo sono stati messi a punto protocolli terapeutici che potessero migliorare la condizione clinica del paziente. Tra questi, discreti risultati si sono ottenuti con la somministrazione dell'ormone della crescita. La musicoterapia rientra tra gli interventi volti a sollecitare lo sviluppo psico-motorio. La "mindful eating" consente l'acquisizione di maggior consapevolezza dell'atto del mangiare attraverso diversi esercizi che si focalizzano sulle nove tipologie di fame: fame della bocca, degli occhi, del naso, delle orecchie, del tatto, della mente, del cuore, dello stomaco e cellulare. L'applicazione di questa terapia nell'ambito dei disturbi del comportamento alimentare, offre ai pazienti la possibilità di avere un rapporto sano e gioioso con il cibo e di recuperare tale rapporto, prima di incorrere in problematiche più gravi. L'interesse per questa malattia mi ha portata a prendere contatti con il primo socio dell'Associazione Prader - Willi Emilia Romagna, attraverso la Cooperativa "Amici di Gigi" di San Mauro Pascoli, paese in cui vivo, e a conoscere diverse famiglie che mi hanno descritto la loro esperienza nella gestione di figli affetti di Prader -Willi. Dai vari incontri è emersa la complessità e variabilità del decorso di questa sindrome e pertanto la necessità di intervenire a vari livelli terapeutici, non esclusivamente di tipo farmacologico. La presenza frequente dell'iperfagia induce le famiglie ad attivare diversi tipi di interventi che possano gestirla, da quelli drastici, come la chiusura a chiave della cucina al fine di evitare la tentazione, ad interventi innovativi, come la musico terapia o attività sensoriali. L'obesità, a cui è frequentemente associata una comorbidity, è un altro aspetto molto importante dal punto di vista psicologico. Molto spesso il paziente Prader-Willi incorre in disturbi del comportamento alimentare poiché l'obesità causa un senso di "inadeguatezza" in età adolescenziale, ed è per questo che è fondamentale la vicinanza dei familiari. I disturbi del comportamento alimentare per questi pazienti sono più complessi da gestire rispetto ad altre situazioni, vista anche l'elevata soglia del vomito che si associa al quadro clinico. L'associazione si affianca alle famiglie proponendo percorsi terapeutici con equipe specializzate oltre che documenti, ricerche e studi da cui trarre consigli per gestire la sindrome. Dai racconti delle

famiglie è emerso anche come la gestione della fame sia controllabile nei primi anni di vita, seguendo un piano alimentare caratterizzato da qualità e giuste quantità, ma più complesso negli anni dell'adolescenza. Inoltre nei pazienti adolescenti c'è consapevolezza della sindrome ma talvolta la utilizzano nel tentativo di difendersi da eventuali disguidi comportamentali conseguenti a situazioni di difficoltà. La mortalità ad oggi è pari al 2,7%, più alta tra i neonati piuttosto che in età adolescenziale, con un aumento della mortalità annuale in ogni successiva fascia di età. Le famiglie coinvolte sottolineano la necessità di disporre di test prenatali per questa sindrome, per dare la possibilità di conoscere e poter affrontare le problematiche ad essa associate.

INTRODUZIONE

La gestione della fame è oggi ampiamente discussa, soprattutto per quanto riguarda la possibile presenza di disturbi alimentari tra i giovani. La fame è uno stimolo che determina, nella maggior parte dei casi, l'introduzione di cibo e la trasformazione di questo in molecole che forniscono energia al nostro corpo. L'organo che regola il food intake, ossia l'ingestione degli alimenti, è l'ipotalamo. La "Mindful Eating" è un metodo per incoraggiare qualcuno a prendersi cura di sé stesso. Allo stesso modo, il "mangiare consapevole" incoraggia ad acquisire consapevolezza delle proprie esperienze alimentari, una consapevolezza priva di giudizio o critica. Viene spesso definita come un'esperienza che coinvolge cuore, corpo e mente che ci permette di scegliere il cibo, prepararlo e mangiarlo. La Mindful Eating è in grado di coinvolgere tutti i cinque sensi permettendo infatti di immergersi nell'esperienza del mangiare valutando l'odore, il sapore, la consistenza, l'aspetto e il suono ad esso collegato. Ci sono però attimi in cui è possibile essere invogliati dalla fame emotiva, ossia la voglia di un determinato cibo, ricco di zuccheri e grassi ma non solo, che porta a ricercare soddisfazione immediata, e nel momento successivo porta a "sensi di colpa", malessere, pensieri di fallimento e autocritica. Questi comportamenti distinguono l'alimentazione omeostatica e alimentazione edonistica dove la prima indica l'ottenere energia e nutrienti di cui ha bisogno il corpo per mantenere l'omeostasi fisiologica, mentre la seconda nasce dal tentativo di gestire le emozioni e momenti difficili.

Questa tesi studia la gestione della fame nei pazienti affetti da sindrome di Prader-Willi. È articolata in quattro principali capitoli: la gestione della fame, la Sindrome di Prader-Willi, gli ormoni coinvolti e testimonianze sul momento del pasto, sulla gestione dell'ambiente in cui è presente il cibo in casa, sulle problematiche che si sono presentate con l'epidemia Covid-19.

La sazietà dipende da diversi fattori e in italiano abbiamo un solo termine per descriverla. In inglese, invece, la parola "sazietà" viene espressa in due modi: "satiety" e "satiatation". "Satiety" indica la sazietà vera e propria, la pienezza che si prova con l'assunzione di cibi ricchi di proteine e grassi che, richiedendo maggior tempo per la digestione, permettono di avere meno fame tra un pasto e l'altro, mentre "Satiatation" indica l'appagamento, derivante da tutto ciò che fa volume, che riempie e distende le pareti gastriche come acqua, frutta, verdura e legumi. Questi due termini indicano dunque la differenza tra "stato di sazietà" e "senso di sazietà". Tale sazietà però, non tutti riescono a percepirla e tra questi rientrano i soggetti con Sindrome di Prader-Willi.

La sindrome di Prader-Willi è una malattia genetica rara, che colpisce 1/25.000 nati. È una malattia eterogenea dal punto di vista clinico e genetico ed è dovuta ad anomalie sul cromosoma 15. Prende il nome dai primi studiosi che la individuarono nel 1956: Andrea Prader, Heinrich Willi, Alexis

Labhart, i quali evidenziarono come l'obesità potesse essere una conseguenza di un'alterazione cromosomica, caratterizzata da anomalie ipotalamico-pituitarie. Queste sono associate a grave ipotonia nel periodo neonatale e nei primi due anni di vita e all'insorgenza di iperfagia che esita nel rischio di obesità patologica durante l'infanzia e nell'età adulta, difficoltà di apprendimento, disturbi comportamentali o problemi psichiatrici gravi. La diagnosi di questa sindrome si basa su criteri di Holm del 1993, rivisti nel 2001, e deve essere confermata dalle analisi genetiche.

Il presente elaborato ha come fine il dare voce a malattie rare che, in quanto tali, sono scarsamente conosciute e spesso creano una condizione di “emarginazione” e “spavento”. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha recentemente stabilito che il 3% della popolazione ha una Malattia Rara: Rari sì, ma non pochi.

1 CAPITOLO: LA GESTIONE DELLA FAME

1.1 LA FAME: ASPETTO FISILOGICO

L'introduzione degli alimenti, e la loro trasformazione in molecole che forniscono energia all'organismo, è una delle funzioni fondamentali del nostro corpo. Lo stimolo della fame è influenzato da fattori sia esterni che interni al corpo.

Il **controllo del food intake** (assunzione di cibo) è importante per il mantenimento e la regolazione del peso corporeo. Questo richiede l'intervento di un elevato numero di regioni del cervello tra cui un ruolo fondamentale viene svolto dall'ipotalamo, che lavora come centro di integrazione di una serie di informazioni sensoriali relative al peso corporeo e al metabolismo che viaggiano su vie sinaptiche e non sinaptiche come gli ormoni o anche molecole come il glucosio, presenti nel torrente ematico.

L'ipotesi che ci fosse una struttura del cervello che prendesse parte alla regolazione del **food intake** e quindi del peso corporeo, ha origine negli anni '50 con Kennedy il quale si è posto il problema su come l'organismo potesse mantenere il peso corporeo, qualsiasi esso fosse. Fisiologicamente, con la crescita, il peso deve aumentare, ma con il raggiungimento dell'età adulta questo si stabilizza. Una prolungata modifica della spesa energetica o il sopraggiungere di patologie comportano tuttavia una variazione del peso corporeo. Kennedy ha quindi postulato la presenza di un sistema di controllo nervoso. Attraverso varie osservazioni è emerso chiaro il ruolo dell'ipotalamo nel controllo del food intake e della spesa energetica. In particolare come sede principale di controllo è stato identificato il nucleo arcuato, all'interno del quale sono presenti diverse popolazioni neuronali di cui due opposte, i "neuroni anoressigenici" e "oressigenici" sono principalmente coinvolti per la produzione di neuropeptidi rilasciati a livello della sinapsi, che stabiliscono con altri nuclei ipotalamici e non.

Questi vengono rilasciati in base ai segnali che ricevono, che possono provenire anche dalla periferia come accade nel tessuto adiposo con la **leptina**, che nel caso di livelli aumentati comporta l'attivazione dei neuroni anoressigenici e inibizione degli oressigenici. Questo meccanismo è alterato in molti soggetti obesi nei quali si osserva una leptina-resistenza dovuta a disfunzione o mancanza del recettore. La sensazione di pienezza conseguente ad un pasto deriva dal fatto che il cibo ha raggiunto lo stomaco che accoglie tutto il cibo per la sua funzione di serbatoio. Ad un certo punto la distensione della parete viene rivelata da recettori da stiramento (meccano recettore) e attraverso il sistema nervoso autonomo questa informazione arriva prima al nucleo del tratto solitario che è nel bulbo del tronco encefalo e da qui all'ipotalamo a livello dei nuclei ipotalamici arcuati in cui abbiamo neuroni anoressigenici o oressigenici, per determinare l'inibizione del food intake. Il senso di sazietà che ci conduce a ridimensionare o a terminare il pasto è dunque attribuito alla distensione del tratto

gastro-intestinale, che rientra nella regolazione del peso corporeo a breve termine. La colecistochinina è un ormone prodotto dal tratto gastro-intestinale coinvolto, insieme ad altri, in questa fase.

Altri ormoni come leptina e insulina sono coinvolti in una regolazione a lungo termine e quindi nel mantenimento del peso corporeo.

1.2 LA “MINDFUL EATING”

Come scrive Joseph B Nelson, il corpo nell'esperienza contemporanea sta diventando un compito, una dimostrazione della nostra capacità di essere all'altezza delle sfide proposte dai modelli sociali. Il cibo acquista un ruolo di primo piano in questo esercizio, è fonte di salute o causa di malattia. Modelli estetici di massa propongono l'immagine della magrezza e di conseguenza l'etica del controllo. Un corpo snello segnala autocontrollo, è sinonimo della capacità di trascendere gli impulsi immediati mentre un corpo in sovrappeso parla di ingordigia di mancanza di disciplina. Così l'aspetto del corpo può essere fonte di orgoglio, ma può essere anche fonte di ansie e di vergogna. (Nelson, 2017)

La mindful eating è *la capacità di portare piena attenzione e consapevolezza all'esperienza alimentare e al cibo.*

Il termine "mindfulness" è stato ridefinito, in chiave moderna, da Jon Kabat-Zinn come "prestare attenzione in modo particolare al momento presente e senza giudicare". La pratica della consapevolezza ha aiutato migliaia di persone a vivere in modo più intenzionale e a sviluppare le abilità necessarie per gestire il dolore cronico, le malattie, la depressione, i disturbi del sonno e l'ansia. È da tempo riconosciuto che, senza un cambiamento di comportamento, una dieta è inutile. Sebbene prestiamo molta attenzione allo studio delle diete per determinare quale sia la più efficace, otteniamo comunque la stessa risposta: sono tutte efficaci a breve termine e nessuna è efficace a lungo termine.

Avere consapevolezza del mangiare (cioè prestare attenzione al cibo momento per momento, senza giudizio) è un approccio al cibo che si concentra sulla consapevolezza sensoriale. Questa pratica ha poco a che fare con calorie, carboidrati, grassi o proteine. Lo scopo di un'alimentazione consapevole non è perdere peso, anche se è molto probabile che coloro che adottano questo stile di alimentazione perderanno peso. L'intenzione è aiutare le persone ad assaporare il momento e il cibo e incoraggiare la loro piena presenza per l'esperienza del mangiare. L'individuo si concentra sull'apprezzamento dell'esperienza del cibo e non si preoccupa di limitarne l'assunzione. La persona che mangia sceglie cosa e quanto consumare. Non è un caso che, all'interno di un approccio consapevole, le scelte della

persona spesso consistano nel mangiare di meno, assaporare di più e selezionare cibi coerenti con i benefici per la salute.

La differenza con un'alimentazione consapevole è che non si tratta di regole o linee guida, si tratta dell'esperienza individuale. Nessuno ha la stessa esperienza con lo stesso cibo ogni volta. L'idea è che le persone abbiano le proprie esperienze ed essere nel presente mentre le hanno.

Nel libro “mindful eating” la pratica del mindfulness è focalizzata sulla capacità di prestare attenzione e sul senso di consapevolezza e libertà che emerge da questo atteggiamento di profonda razionalità e presa di coscienza rispetto al momento presente.

L'autrice definisce questo metodo come “l'antidoto contro le preoccupazioni ossessive che causano dipendenza e contro tutte quelle preoccupazioni che ci portano lontano dalla realtà del momento presente”.

È consapevolezza priva di giudizio o critica. Viene spesso definita come un'esperienza che coinvolge cuore, corpo e mente che aiutano a scegliere il cibo, a prepararlo e a mangiarlo. La mindful eating è in grado di coinvolgere tutti i 5 sensi: permette infatti di immergersi nell'esperienza del mangiare valutando l'odore, il sapore, la consistenza, l'aspetto e il suono ad esso collegato. (Bays, 2018)

1.2.1 NOVE TIPOLOGIE DI FAME

La mindful eating insegna a mangiare con consapevolezza attraverso esercizi che vanno oltre il coinvolgimento dei cinque sensi. In questo approccio vengono definite nove tipologie di fame che caratterizzano la sensazione stessa di fame: fame degli occhi, del tatto, delle orecchie, del naso, della bocca, dello stomaco, cellulare, della mente, e del cuore.

La *fame degli occhi* viene spesso sfruttata dagli esperti di marketing e pubblicità poiché confezionano pubblicità di prodotti alimentari presentati su riviste, cartelloni, televisione e cinema. Il consumatore alla visione di queste fotografie di alimenti ben posizionati e colorati si convince e influenza la mente ad ignorare segnali dello stomaco e del corpo anche quando questi non sono affamati. La fame degli occhi la possiamo riconoscere anche quando ci avviciniamo alla cassa dopo aver fatto la spesa e l'occhio cade su dolci di vario genere posti ad altezza occhi-bambino, il quale sarà sicuramente attirato da questi e chiederà di comprarli. Non a caso, nei supermercati, le confezioni d'acqua sono sempre nella corsia di bibite, patatine, noccioline, succhi di frutta, in modo tale da distogliere l'attenzione del consumatore. Un esercizio proposto è quello di osservare il piatto prima di iniziare il pasto perché la cosa che appaga la fame degli occhi è la bellezza. I giapponesi sono i maestri in tal

senso una tradizionale cena giapponese è composta da circa 10-15 piccole portate, servite separatamente e chiaramente descritte dal cameriere. In questo modo i consumatori hanno la possibilità di ammirare il piatto prima di mangiarne il contenuto e soddisfare prima di tutto la fame degli occhi.

La *fame del tatto* viene soddisfatta utilizzando le mani nel mangiare. Questa viene espressa prevalentemente da popoli arabi, africani e indiani.

Il tatto va oltre le mani, coinvolgendo anche labbra e lingua, molto sensibili agli alimenti e alle diverse consistenze. Alcune ricerche scientifiche dimostrano che il contatto migliora anche la crescita dei bambini, permette anche di agevolare alcune situazioni di agitazione, di abbassare la pressione sanguigna e di aumentare la mobilità nelle persone affette da morbo di Parkinson; è un coadiuvante del sonno nei malati di demenza e riduce vari tipi di dolore. Questi effetti sono connessi con l'abbassamento del cortisolo, l'ormone dello stress e con l'aumentata secrezione di ormoni come dopamina, serotonina e ossitocina ossia gli "ormoni del buon umore".

La *fame delle orecchie* viene esplicita quando sentiamo il suono della cottura degli alimenti come la frittura o l'ebollizione, oppure quando sentiamo il rumore emesso dalla masticazione di cibi croccanti, ma anche quando vengono consigliati ristoranti o quando nella nostra mente un cibo è associato ad una canzone.

Un esercizio proposto ai consumatori è quello di mangiare per i primi 10 minuti con i tappi alle orecchie, in modo tale da non sentire eventuali suoni, e poi di proseguire l'altra metà notando le differenze, anche di gusto e nel livello di gradimento del cibo.

La *fame del naso* viene soddisfatta dal profumo, il quale stimola il desiderio di cibo consolatorio o sviluppa la formazione di "acquolina" determinando l'assunzione di cibo anche quando il corpo non lo necessita. Questa tipologia di fame permette di definire il "gusto" o "sapore" di un cibo prevalentemente grazie all'odore dell'alimento.

La *fame della bocca* nasce mangiando, ma per essere soddisfatta deve interagire anche con la mente. Infatti bisogna focalizzare l'attenzione su ciò che succede nella bocca, bisogna diventare consapevoli di come si muove il cibo mentre lo mastichiamo, della consistenza, dell'aroma, e gusto. Viene consigliato di fermarsi 5 minuti durante il pasto e domandarsi se la fame persiste, ma soprattutto bisogna masticare a lungo in modo tale da allungare il tempo del pasto e osservare la differenza della sensazione di fame.

La *fame dello stomaco* è rappresentata da diversi segnali correlati alla mente. È comune mangiare in seguito alla sensazione di dolore allo stomaco che non è altro che reflusso gastroesofageo che si manifesta con la salita di acido gastrico fino all'esofago creando irritazione, il quale si può presentare anche a causa dell'assunzione di cibi che determinano acidità gastrica come caffè o cibi piccanti. Questo mostra come il dolore allo stomaco venga scambiato per fame, determinando uno sbaglio perché l'atto di "alleviare" il dolore muta in una situazione peggiore in seguito all'aumento di acidità. Questo è un classico esempio, come anche il mangiare per placare il "brontolio" allo stomaco, che mostra come l'atto del cibarsi sia inconsapevole.

Per soddisfare la fame dello stomaco è proposto un esercizio caratterizzato da pause durante il pasto, in modo tale da sentire la vera fame e la sensazione di pienezza.

La *fame cellulare* viene espressa mediante segnali che il corpo invia alla mente in modo tale da captarli prima di prendere decisioni a livello nutrizionale. Il nostro corpo ci può segnalare la fame attraverso sintomi come mal di testa, irritabilità, capogiro o improvvisa perdita di energia. Uno dei segnali di fame cellulare è il picacismo detto "PICA", ossia un disturbo alimentare che porta al cibarsi di sostanze non commestibili come legno, argilla o terra. Nel sud degli Stati Uniti questo è frequente in donne in gravidanza e con difficoltà economiche che vengono attratte dal mangiare argilla, in seguito al bisogno di ferro.

Quella che inizia come fame cellulare per il ferro, in questo caso, si trasforma in fame della mente per cibi simili all'argilla, come ad esempio l'amido del bucato, in caso questa non fosse presente. Questa fame riguarda non solo il ferro, ma anche acqua, sale, proteine, carboidrati, minerali, vitamine e oligoelementi come lo zinco. Ad esempio quando siamo malati, sentiamo la fame cellulare perché il nostro corpo richiede acqua, brodo caldo o spremute d'arance.

La *fame della mente* si basa sui pensieri. Questa è influenzata da cosa apprendiamo attraverso gli occhi e le orecchie, dalle parole che leggiamo. Spesso infatti si basa su assoluti e opposti come "cibo sano" contro cibo "non sano", "si deve" contro "non si deve". La fame della mente è spesso in disaccordo con la fame del corpo perché si dice che molto spesso *la fame della mente mente*, cioè abbiamo bisogno di un segnale dal corpo per risanare la relazione con il cibo in quanto la fame della mente non dice la verità. Infatti è da questa che nascono i disturbi alimentari in seguito al "devo o non devo mangiare", al concetto del "sano" a cui al giorno d'oggi viene data un'elevata importanza, nonostante vada contro la fame dello stomaco e degli occhi. La giusta via sta nel non esagerare mai, né fissarsi su un solo alimento né privandosene totalmente. La mente può infatti aiutarci a mangiare consapevolmente ma basandosi sempre sulla fame di questa.

Infine abbiamo la *fame del cuore*, si basa sul ricordo e sull'associazione emotiva con cibi che si mangiano durante le feste, piatti preparati dai nonni, dai genitori o in compagnia di persone speciali. È infatti lo stato d'animo a prevalere in questo ambito, perché la mente viene riportata a momenti di benessere. La fame del cuore è un modo per prendersi cura di sé stessi e di quanti si rendono partecipi. Un esercizio proposto per affrontare la fame del cuore è mettere cura nel preparare un piatto o una pietanza, come se si fosse ospiti di sé stessi.

Questa fame non permette di saziarsi ma permette di colmare di ricordi l'attimo che si sta vivendo provocando in noi una sensazione piacevole e positiva.



Figura 1 Google immagini "Pensare al cibo"

1.3 PERCHÉ MANGIAMO?

Queste forme di "fame" spesso ci portano a mangiare troppo o mangiare troppo poco, ma ci aiutano nell'insieme a raggiungere una consapevolezza che permette di non incorrere più in errori futuri e ad amare e prendere cura il nostro corpo, essendo quindi in grado di soddisfare a pieno la sensazione di fame. Infatti il primo passo è quello di ascoltare il corpo, la mente e il cuore.

Molte volte il mangiare troppo o troppo poco viene annullato dal desiderio di compagnia, di conversazione, dell'aspetto sociale di cui ognuno di noi ha bisogno. In Italia soprattutto, l'atto del mangiare in compagnia è visto come una pausa o uno "stop" dalla vita frenetica di molte persone ma anche come una sorte di "coccola". Capita ogni giorno di vedere ragazzi, adulti o anziani seduti allo stesso tavolo in un bar, in un ristorante o magari stesi sull'erba a fare un picnic e questo è uno dei principi alla base della piramide alimentare: la convivialità.

Ci sono però attimi in cui è possibile essere invogliati dalla fame emotiva, ossia quella voglia di un determinato cibo, ricco di zuccheri e grassi ma non solo, che porta a ricercare soddisfazione immediata, e nel momento successivo porta a "sensi di colpa", malessere e pensieri di fallimento e

autocritica. Questi comportamenti distinguono l'alimentazione omeostatica dall'alimentazione edonistica. L'alimentazione omeostatica indica l'ottenere energia e nutrimento di cui ha bisogno il corpo per mantenere il sistema fisiologico in equilibrio, mentre l'alimentazione edonistica è spinta dal piacere, dal gestire emozioni e momenti difficili.

I cibi confezionati, junk food ossia "cibi spazzatura", hanno una combinazione vincente per creare "craving", cioè il bisogno improvviso e incontrollabile di assumere una determinata sostanza, bisogno che, se non soddisfatto provoca sofferenza fisica e psicologica. Abituandosi a questa tipologia di alimenti, l'organismo cercherà più sensazioni di ricompensa e gratificazione piuttosto che di sano nutrimento. Il primo passo per gestire la fame emotiva è infatti un percorso di consapevolezza come ad esempio intraprendere la strada della "mindful eating", atto molto importante al fine di non incorrere dall'ampio mondo dei disturbi alimentari (Franchi, 2009).

1.4 I DISTURBI DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE (DCA)

I disturbi del comportamento alimentare sono dovuti ad un'elevata preoccupazione per le kcal degli alimenti e per una visione alterata del proprio corpo e peso. Non è facile riconoscere la causa di questi comportamenti ma gli studiosi sono concordi nel ritenere il modello multifattoriale come il più adatto a spiegarlo. Questo modello spiega l'insorgenza e il permanere del disturbo attraverso tre tipologie di fattori di rischio che agiscono in modo consecutivo.

La prima tipologia è rappresentata da fattori predisponenti quali genetici, psicologici o ambientali, che aumentano la vulnerabilità di una persona a sviluppare tale disturbo. La seconda tipologia è rappresentata da fattori precipitanti, ossia eventi o situazioni che scatenano l'insorgenza del disturbo. Questi possono essere costituiti da lutti, aggressioni, separazioni da persone care, ma anche da eventi apparentemente gravi come un fallimento scolastico o l'essere presi in giro per il proprio aspetto. Infine ci sono i cosiddetti fattori di mantenimento, ossia fattori che impediscono il ritorno alla normalità. Questi sono fattori sia psicologici che ambientali, che costituiscono quel "circolo vizioso" di mantenimento della malattia che deve essere affrontato con terapie adeguate.

I comportamenti tipici di un disturbo dell'alimentazione sono:

- Diminuzione dell'introito di cibo;
- Digiuno;

- Crisi bulimiche, ossia ingerire una notevole quantità di cibo in un breve lasso di tempo per poi eliminarlo mediante vomito;
- L'uso di anoressizzanti, lassativi o diuretici;
- Attività fisica intensa.

Alcune persone possono ricorrere ad uno o più di questi comportamenti. Gli studi sulla prevalenza dei disturbi del comportamento alimentare indicano che nella popolazione femminile la frequenza è di circa dello 0,5% per l'anoressia nervosa e dell'1-2% per la bulimia nervosa (Ordinefarmacistiroma, 2018).

Le donne sono più colpite rispetto agli uomini e secondo alcuni studiosi questa differenza tra sessi è dovuta a fattori soprattutto socio-culturali dell'ultimo secolo, che hanno portato ad un cambiamento del ruolo della donna. La donna spesso idolatrata è quella che ha successo: bella, magra e allineata ai canoni di bellezza dettati dalla moda e dal consumismo. Uno studio, riportato dalla Rete regionale Veneto dei centri per la cura dei disturbi del comportamento alimentare, riporta che la società femminile è più colpita per il ruolo che svolgono gli ormoni sessuali nella regolazione della serotonina, un importante neurotrasmettitore cerebrale implicato nella regolazione dell'ansia, del tono dell'umore, dell'impulsività e delle sensazioni di fame e sazietà. È stato anche rilevato che la riduzione della produzione di serotonina in seguito ad una restrizione calorica è molto più frequente nel sesso femminile, confermando quindi la presenza di un possibile ruolo degli ormoni sessuali femminili o di una differenza legata al genere.

1.4.1 PRINCIPALI DCA

Ci sono diverse forme di DCA che si distinguono in:

- *Anoressia nervosa*, può rappresentare un rifiuto del ruolo femminile e una ribellione o sottomissione ai canoni imposti dalle pressioni socio-culturali;
- *Bulimia nervosa*, eccessiva assunzione di cibo seguita da episodi volti a liberarsi della quantità di cibo ingerita, con vomito autoindotto o uso di lassativi;
- *Ortoressia nervosa*, ossessione per i cibi sani;

➤ *Disturbi da alimentazione incontrollata (binge eating disorder).*

Spesso chi soffre di anoressia, sembra che non riesca a guardarsi in modo obiettivo. L'immagine che rimanda lo specchio è ai loro occhi quella di una ragazza coi fianchi troppo larghi, con le cosce troppo grosse e con la pancia troppo "grande". Per le persone che soffrono di bulimia l'angoscia può essere ancora più forte per il fatto che il peso normale è in genere considerato un peso abnorme e viene vissuto con forte disagio e vergogna.

In entrambi i casi la valutazione di sé stessi dipende in modo eccessivo dal peso e dalla forma del proprio corpo.

Spesso il disturbo alimentare è associato ad altre patologie psichiatriche, in particolare la depressione, ma anche i disturbi d'ansia, l'abuso di alcool o di sostanze, il disturbo ossessivo-compulsivo e i disturbi di personalità.

Possono essere presenti comportamenti autoaggressivi, come atti autolesionistici (ad esempio graffiarsi o tagliarsi fino a procurarsi delle piccole ferite, bruciarsi parti del corpo) e tentativi di suicidio. Questi tipi di disturbi occupano uno spazio molto particolare nell'ambito della psichiatria, poiché oltre a "colpire" la mente e quindi a provocare un'intensa sofferenza psichica, essi coinvolgono anche il corpo con delle complicanze fisiche talvolta molto gravi (Società Italiana di Psicopatologia dell'Alimentazione., 2020).

1.4.2 PREVENZIONE per i DCA

In generale la prevenzione comprende tutti quegli interventi sanitari e non sanitari che cercano di ridurre l'insorgenza, la cronicizzazione e le conseguenze negative di un determinato disturbo.

Gli interventi di prevenzione vengono suddivisi in primari, secondari o terziari in base al momento in cui si agisce ovvero prima dell'insorgenza della malattia (prevenzione primaria), alle prime avvisaglie di sintomi (prevenzione secondaria) o quando il disturbo è conclamato (prevenzione terziaria).

La prevenzione primaria ha lo scopo di ridurre o eliminare i fattori di rischio che contribuiscono a sviluppare il DCA mediante educazione, sensibilizzazione, informazione. La prevenzione secondaria invece riduce la morbilità e il cronicizzarsi del DCA mediante l'identificazione dei soggetti a rischio; mentre la prevenzione terziaria tratta, facendo diminuire i sintomi, i soggetti con DCA per prevenire le complicanze. Questa nella pratica coincide con il trattamento stesso del disturbo, ossia con tutti quegli interventi che cercano di alleviare il disturbo e di impedire le possibili complicanze fisiche e psichiche (Regione Veneto, 2020).

Nel 2013, su richiesta del Ministero della Salute, un gruppo di ricercatori italiani costituito da esperti nel settore, ha elaborato un documento su “Appropriatezza clinica strutturale e operativa nella prevenzione, diagnosi e terapia dei disturbi dell’alimentazione” che descrive i principi fondamentali del trattamento di questi disturbi. Il documento è rivolto non solo agli esperti del settore ma soprattutto ai pazienti e alla loro rete di sostegno e supporto. Oltre a delineare i vari interventi terapeutici oggi disponibili, il “Quaderno”, cioè il documento, pone l'accento sull'importanza dell'alleanza terapeutica come ingrediente principale di qualsiasi intervento, esaminando gli ostacoli che si frappongono allo stabilirsi di quest'alleanza, tra cui la frequente ambivalenza dei pazienti nei confronti della cura. Il documento non è un’opera “finita”, quanto piuttosto un punto di riferimento teorico e procedurale aperto a spunti ed a contributi che possano consentire un arricchimento contenutistico ed il costituirsi di una rete di competenze coinvolte (Ministero della Salute, 2017).

1.5 TECNICHE DEL MINDFUL EATING

Molte volte a pazienti con DCA viene consigliato di intraprendere un percorso di consapevolezza per migliorare il proprio rapporto con il cibo attraverso sei linee guida. Il primo tra questi è il rallentare.

RALLENATARE

Si è soliti mangiare velocemente soprattutto da quando la pausa pranzo si è accorciata a pochi minuti, spingendo quindi il consumatore a prendere il pasto nei fastfood e consumarlo mentre si cammina o tra una riunione e l'altra. La mindful eating descrive i vantaggi del mangiare più lentamente proprio a partire dalla fame della bocca, perché questa percepisce di aver mangiato quando ha partecipato attivamente e non semplicemente ingoiato. Per questo Jan Chozen Bays, autrice del libro “mindful eating”, scrive che avremmo bisogno di un “appetitometro” ossia un termostato dalla fame che registri quanto cibo abbiamo mangiato e spenga il desiderio di cibo quando ne abbiamo ingerito abbastanza, tenendo conto di alcuni segnali.

Il primo segnale è la sensazione fisica di sazietà, il quale parte dalla tensione dello stomaco raggiungendo il centro del controllo della sazietà. Il secondo segnale arriva dai nutrienti assorbiti dal sangue, inclusi anche glucosio, grasso e aminoacidi presi dalle proteine. Il terzo segnale invece arriva dagli ormoni che sono rilasciati dall'intestino tenue e dal pancreas quando assorbono il cibo.

Il quarto segnale rappresenta le cellule grasse che rilasciano la leptina e altre sostanze chimiche che aiutano a spegnere la fame. Questo per dire che mangiando lentamente i nutrienti vengono assorbiti prima in bocca per poi scatenare una serie di reazioni a catena che permettono la corretta digestione.

Al fine di rallentare l'atto del mangiare vengono proposti alcuni metodi come mangiare con la mano non dominante, appoggiare la forchetta o il cucchiaino dopo ogni boccone per poi riprenderla in mano una volta deglutito oppure mangiare con le bacchette.

LA GIUSTA QUANTITÀ

Questa linea guida fa riferimento all'atto del mangiare in maniera eccessiva rispetto alla saturazione del nostro "appetitometro" descritto in precedenza. È solito infatti bypassare il segnale della sazietà di fronte ad un piatto ancora pieno. È stato dimostrato che se ci troviamo davanti un piatto ricco di pietanze, avremo l'istinto di mangiarne di più. È proprio per questo che la mindful eating pone la giusta quantità tra le linee guida, per combattere l'avidità degli occhi, naso e bocca.

L'EQUAZIONE DELL'ENERGIA

Il cibo è energia, perciò mangiando e bevendo si assume energia. Se il peso corporeo rimane costante vuol dire che l'energia fluisce nel nostro corpo in maniera ottimale rispetto a quella che esce con il dispendio energetico; diverso è invece se il peso corporeo aumenta o diminuisce, indicando quindi uno squilibrio. Infatti è grazie all'equilibrio tra energia in entrata ed energia in uscita che l'organismo sopravvive.

Nel caso, ad esempio, di un soggetto che soffre di anoressia, lo squilibrio è presente in quanto la persona mangia poco e si allena molto perciò non abbiamo la stessa energia in entrata con cibo e bevande rispetto a quella in uscita.

SOSTITUZIONI CONSAPEVOLI

Le sostituzioni consapevoli permettono di prendersi cura di sé stessi senza esagerare e senza privarsi del tutto del desiderio che incombe sulla propria mente. Una sostituzione consapevole è rappresentata dalla voglia di gelato plasmata in frutta fresca, oppure dalla voglia di bibita gassata sostituita con un the caldo o freddo.

LONTANO DAGLI OCCHI, LONTANO DAL CUORE

È uno dei principi del condizionamento. Se non pensiamo, non parliamo e non vediamo una determinata cosa, a un certo punto perde vigore. Questo però è facile per le sostituzioni attive ma non per quelle forzate, perché ciò a cui resistiamo può diventare invece molto persistente in maniera quasi ossessiva. Spesso la tecnica sostitutiva più estrema per evitare un'alimentazione sbilanciata è il digiuno, anche se fortemente sconsigliato.

LA GENTILEZZA E IL CRITICO INTERIORE

Quando non abbiamo un rapporto equilibrato con il cibo è facile essere sopraffatti dalle emozioni negative verso il nostro corpo. Il percorso di consapevolezza tende proprio ad evitare questo partendo dalla meditazione, cioè mediante l'ascolto di sé stessi. Vengono chiamate "voci interiori" quelle che sentiamo durante tale tecnica, ossia il *perfezionista interiore*, l'*istigatore interiore* e il *critico interiore*.

Il perfezionista interiore si focalizza sul cercare esempi di perfezione in modo da dire a cosa si deve aspirare, se più compassionevoli o se più intelligenti piuttosto che altro. Si occupa dell'immagine fisica a cui aspirare in modo tale da dirigere il corpo verso quella. L'istigatore interiore invece indica quello che dobbiamo fare per raggiungere la perfezione e ci spinge a farlo. Mentre il critico interiore ha il compito di criticare. Non è mai soddisfatto, spinge sempre di più al perfezionamento in modo tale da essere sempre spinti da queste forti critiche. È quello che ci dice "dovresti" o "non dovresti" davanti alle nostre scelte alimentari, poiché questo vive di paragoni quindi fa sempre riferimento al modello di perfezione realmente irraggiungibile, ma si riferisce sempre al passato, all'attimo prima. Questo ci permette di essere perfettamente consapevoli nel presente e annullare tutte le critiche che il criterio interiore emette. Le voci sono guidate dalla paura, la quale distorce la realtà, perciò di fronte alla consapevolezza le voci scompaiono e vige quest'ultima.

Un rapporto sano e gioioso con il cibo è un diritto di nascita, perché da bambini l'appetito funziona benissimo dato che è il bambino a decidere "quale e quanto" del cibo proposto dal genitore. Con l'aumentare dell'età questa consapevolezza che si ha da bambini incomincia a diminuire sempre di più fino ad arrivare ad avere un rapporto difficile con l'alimentazione, ed è proprio grazie alle tecniche della Mindful Eating che è possibile recuperare tale rapporto prima di incorrere in problematiche più gravi.

Grazie a questa tecnica è possibile riscoprire una sana e gioiosa relazione con il cibo. Vige il motto "mangiare bene per vivere meglio".



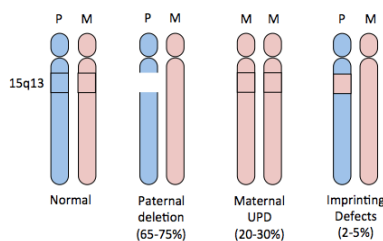
Figura 2 Google immagini "mindful eating"

2 CAPITOLO: SINDROME DI PRADER-WILLI

2.1 CARATTERISTICHE GENERALI

La sindrome di Prader-Willi è una malattia genetica rara. È una malattia eterogenea dal punto di vista clinico e genetico. Le alterazioni del cromosoma 15 avvengono per due cause accertate. La più frequente è una micro-delezione di origine paterna, sottoposta ad imprinting parentale e attiva nel cromosoma paterno mentre è inattiva in quello materno. La causa genetica meno frequente si attribuisce a una disomia uniparentale materna 15 ossia alla presenza di due copie di origine materna su entrambi i cromosomi 15, che possono risultare entrambe inattive anche se possono essere uguali o diverse.

Prader-Willi syndrome : Genetic mechanisms



La sindrome prende il nome dai primi che la individuarono nel 1956: Andrea Prader, Heinrich Willi, Alexis Labhart, Andrew Ziegler, e Guido Fanconi presso la Clinica pediatrica universitaria di Zurigo in Svizzera, i quali hanno evidenziato

Figura 3 Sindrome di Prader-Willi. Prader-Willi.it

come a fronte di un'obesità ci potesse essere una predisposizione genetica dovuta a un problema che sorge sul cromosoma 15.

È una malattia rara (1/25.000 nati) caratterizzata da anomalie ipotalamico-pituitarie associate a grave ipotonia nel periodo neonatale e nei primi due anni di vita e all'insorgenza di iperfagia che esita nel rischio di obesità patologica durante l'infanzia e nell'età adulta, in difficoltà di apprendimento, in disturbi comportamentali o in problemi psichiatrici gravi.

La diagnosi si basa su criteri clinici (i criteri di Holm del 1993, rivisti nel 2001) confermata dalle analisi genetiche.

La maggior parte dei casi è sporadica e i casi familiari sono rari. La presa in carico deve essere globale e multidisciplinare. Il test per la PWS¹ (Sindrome di Prader-Willi) è l'unico strumento per riconoscere con certezza la presenza della sindrome. Esso consiste in un semplice prelievo di sangue che viene effettuato presso apposite strutture mediche riconosciute (M. A. Angulo, 2015).

1. Sindrome di Prader-Willi.

2.2 SINTOMI

Le persone affette da sindrome di Prader-Willi sono associate a grave ipotonia e iperfagia.

Ipotonia

Ipotonia significa “perdita di tono di muscolo” ed è stata descritta per la prima volta nel 1956 in bambini definiti “floppy babies”. Quest’ultimi hanno un’accentuazione della curva spinale, sporgenza dell’addome per mancanza di tono di muscolo addominale.

L’ipotonia grave alla nascita comporta problemi di deglutizione e allattamento e un ritardo dello sviluppo psicomotorio, ma tende ad attenuarsi parzialmente con l’età.

Nei pazienti PWS, l’ipotonia muscolare ha un andamento bifasico, in quanto va man mano migliorando nel tempo (senza scomparire del tutto). Dopo questa fase iniziale, i segni principali sono l’iperfagia, la mancanza di sazietà che causa spesso, nei bambini PWS di circa due anni, obesità.

Iperfagia

L’***iperfagia*** invece è un aumento dell’appetito, che porta all’ingestione di una quantità di cibo maggiore rispetto alla norma. Questo fenomeno può avere un carattere transitorio o persistente e, talvolta, può manifestarsi in modo compulsivo. Inoltre, l’iperfagia può causare o meno un aumento del peso corporeo.

Il bisogno incontrollabile di ingerire cibo in grandi quantità può indicare la presenza di un sottostante disturbo alimentare: binge-eating, bulimia nervosa e sindrome da alimentazione notturna. Infatti al di fuori dei pasti, l’iperfagia può essere attribuita al binge-eating, ossia l’ingestione di grandi quantità di cibo in poco tempo. Questo problema si manifesta anche nella bulimia. Talvolta, questo comportamento è associato a pratiche “liberatorie”, quali vomito auto-indotto, abuso di lassativi e diuretici, digiuno o intenso esercizio fisico.

Obesità

L’***obesità*** è la causa più importante di mortalità dei pazienti. Altre anomalie endocrine correlate contribuiscono a un quadro clinico caratterizzato da bassa statura, deficit dell’ormone della crescita (GH somatotropo), e sviluppo puberale incompleto. L’obesità è di tipo centrale, compare dopo i 2-4 anni. Il grasso è per lo più localizzato all’addome, natiche, cosce. La massa grassa risulta aumentata rispetto agli obesi semplici di pari peso, con ridotto grasso viscerale e una ridotta massa magra. Il deficit cognitivo è estremamente variabile e si associa a difficoltà di apprendimento e a uno sviluppo

anomalo del linguaggio, spesso aggravati dai disturbi comportamentali e psicologici. Negli adulti, le complicazioni legate all'obesità e all'autonomia rappresentano i problemi più importanti.

Disturbi psichici e comportamentali

È possibile riscontrare diverse problematiche comportamentali come: **ansia**, **disturbo oppositivo-provocatorio**: comportamenti di sfida, difficoltà a rispettare le regole e le convenzioni sociali, atteggiamento dispettoso/vendicativo, perdita di controllo, litigiosità. Ma anche **autolesionismo** (skin picking): caratteristico pizzicamento della pelle con tendenza a prodursi ferite e prolungare la loro guarigione per continua manipolazione delle sedi di rimarginazione; o **disturbo ossessivo-compulsivo**: pensieri ricorrenti e intrusivi, il pensiero tende ad essere “vischioso”, comportamenti/domande ripetitive, perseverazione, rituali, tendenza a collezionare/accumulare oggetti, necessità di eseguire le cose in una determinata sequenza, di finire una cosa prima di passare a un'altra, attaccamento “insistente” ad alcune persone, invadenza, atteggiamento possessivo verso le proprie cose, compulsione a toccare/controllare/pulire/ripetere/rifare.

Collera

Può presentarsi un temperamento collerico con scatti di rabbia improvvisi e spesso apparentemente immotivati, oppure conseguenti a cambiamenti delle routine o ad aspettative non soddisfatte o a negazioni (in particolare relative a richieste di cibo). Durante la crisi di rabbia si possono verificare pianto, urla, turpiloquio, lancio di oggetti, auto/etero aggressività. L'episodio può essere seguito da manifestazioni di sconforto e rimorso.

Bassa statura

Durante il primo anno di vita i pazienti PWS hanno una crescita ridotta, una decelerazione della crescita lineare durante la prima decade di vita con un'ulteriore riduzione nell'adolescenza. Ne risulta che pressoché tutti gli adulti con PWS hanno una statura inferiore alla popolazione di riferimento, con una deviazione standard di circa 2 al di sotto della statura media. L'altezza media si assesta pertanto intorno ai 155 cm per i maschi e 148 cm per le femmine.

Mani e piedi piccoli

Mani e piedi piccoli sono molto comuni sia nei soggetti con delezione sia in quelli con disomia. Viene evidenziata una riduzione della lunghezza complessiva delle mani con palmo stretto, ipoplasia e gonfiore delle dita. Anche le piante e le dita dei piedi appaiono corte. Queste caratteristiche si manifestano a partire dall'età di dieci anni ma il trattamento con ormone della crescita può impedire la loro comparsa.

Facies tipica

Queste caratteristiche evolvono e si modificano con il tempo e sono molto comuni nei soggetti con delezione, meno in quelli con disomia. Le alterazioni della facies includono: diametro bifrontale stretto, rime palpebrali a forma di mandorla, riduzione del diametro della canna nasale, labbro superiore sottile e con la bocca prona.

Scoliosi

La scoliosi si presenta nei soggetti di ogni età affetti da Prader-Willi. Insorge nell'infanzia e la sua gravità può diventare tale da rendere necessaria una correzione chirurgica, infatti sono richieste visite ortopediche ogni 6 mesi in caso tale la problematica fosse presente.

Elevata soglia del dolore

La presenza di una soglia del dolore più elevata è molto comune e può facilmente contribuire ad una maggior difficoltà nel identificare e diagnosticare velocemente lesioni o malattie anche gravi.

Elevata soglia del vomito

È un sintomo molto comune, si manifesta in alcuni soggetti con totale abolizione del vomito. Il vomito spesso è indicativo della presenza di una malattia molto grave.

Disturbi del sonno

Gli individui con PWS hanno disturbi del sonno di tipo respiratorio che includono apnee notturne, anomalie nel ritmo circadiano del sonno REM e riduzione della latenza REM, risposta anomala all'ipercapnia ed eccessiva sonnolenza diurna. Se viene associata l'obesità, questa può peggiorare i disturbi del sonno.

Ipogonadismo

Si presenta in entrambi i sessi con ipoplasia dei genitali che perdura per tutta la vita, determinando quindi pubertà incompleta o ritardata e infertilità. L'origine dell'ipogonadismo è ipotalamica, viene spesso associato a bassi livelli di testosterone o estrogeni e riduzione dei livelli di gonadotropine: FSH (ormone follicolo stimolante) e LH (ormone luteinizzante) in entrambi i sessi.

Costipazione

Anche la costipazione è comune nei bambini PWS e si verifica quando il bambino ha un transito intestinale secco. La stitichezza può verificarsi per una serie di motivi come le cattive abitudini di evacuazione, un cambiamento nella dieta, o semplicemente a causa di una tendenza naturale (P. A. Battistella, 2018).

2.3 LE FASI DELLA SINDROME

È una sindrome multifasica ed è infatti caratterizzata da 7 fasi che riguardano l'evoluzione dell'appetito.

- *Fase 0* Ridotti movimenti fetali e basso peso alla nascita.
- *Fase 1A (da 0 a 9 mesi)* Ipotonia con difficoltà di alimentazione e ridotto appetito.
- *Fase 1B (da 9 a 25 mesi)* Miglioramento dell'alimentazione e dell'appetito; crescita appropriata.
- *Fase 2A (da 25 mesi a 4 anni e sei mesi)* Aumento del peso senza incremento dell'appetito o eccesso calorico.
- *Fase 2B (da 4 anni e sei mesi a 8 anni)* Incremento dell'appetito e delle calorie con possibile senso di sazietà.
- *Fase 3 (da 8 anni all'età adulta)*

Iperfagia e progressiva perdita del senso di sazietà.

- *Fase 4 (età adulta)* In alcuni casi l'appetito non è più insaziabile (Maria Angela Camilloni, Percorso diagnostico della Sindrome di Prader-Willi, 2021).

2.4 DIAGNOSI

Gli esperti concordano che la diagnosi per la sindrome di Prader-Willi debba basarsi su criteri clinici, ossia “i criteri di Holm” del 1993 rivisti nel 2001, ed essere confermata dalle analisi effettuate con il Test di Metilazione. Questo test viene effettuato mediante Southern Blot, che consiste nell'ibridare il DNA del paziente digerito con enzimi di restrizione, con un DNA “sonda” marcato nelle zone da analizzare. Se l'ibridazione, ovvero l'appaiamento tra il DNA sonda e quello del paziente, è pressoché perfetta, il paziente non è affetto dalla patologia; se invece presenta appaiamenti erronei sarà la prova significativa che nel paziente vi sono mutazioni geniche. Questa tecnica non distingue le varie mutazioni, ma rappresenta la tecnica d'elezione perché più economica di altre e permette di diagnosticare/escludere la PWS al 100% (Daniel J Driscoll, 2017).

Holmes nel 1993 ha stilato i criteri diagnostici per la PWS e da Gunay-Aygun che li ha rivalutati nel 2001. Questi criteri si suddividono in maggiori (1 punto per ognuno) e minori (mezzo punto per ognuno), che saranno considerati per effettuare una diagnosi certa. Per i bambini con età minore di 3 anni sono necessari 5 punti, di cui 4 devono essere criteri maggiori; mentre per i bambini con età superiore a 3 anni sono necessari 8 punti di cui 5 criteri maggiori (Crinò, 2019).

I criteri maggiori sono: ipotonia, problemi di alimentazione e/o scarso accrescimento ponderale, rapido aumento di peso tra i 12 mesi e i 6 anni, iperfagia, facies tipica, ipogonadismo, ritardo di sviluppo e ritardo mentale. Mentre i criteri minori sono: movimenti fetali ridotti, problemi comportamentali, disturbi del sonno, bassa statura, ipopigmentazione, mani e piedi, mani, strabismo, difetti di articolazione del linguaggio, escoriazione cutanee e autoprovocate (Guarnieri, 2011). La diagnosi certa è possibile con i test di genetica molecolare.

LO SCOPO MUTEVOLE DEI CRITERI DIAGNOSTICI CLINICI (M Gunay-Aygun, 2001)

I criteri diagnostici clinici sono stati stabiliti nel 1993. Successivamente, sono stati resi disponibili test genetici molecolari definitivi per la diagnosi di laboratorio della PWS. Tuttavia, l'identificazione dei pazienti appropriati per i test rimane una sfida per la maggior parte dei professionisti perché molte

caratteristiche del disturbo non sono specifiche e altre possono essere poche marcate o evolversi nel tempo.

Ad esempio, i neonati ipotonicici che sono ancora nella fase di ritardo della crescita del disturbo spesso non hanno caratteristiche sufficienti per il riconoscimento della PWS e non vengono testati. Lo screening iniziale con questi criteri diagnostici può aumentare la resa dei test molecolari per bambini più grandi, adulti con obesità aspecifica e ritardo mentale.

È stata condotta una revisione retrospettiva dei pazienti confermata con test genetici per valutare la validità e la sensibilità dei criteri diagnostici clinici. Sono stati esaminati i grafici di tutti i 90 pazienti con PWS confermata in laboratorio. Per ogni paziente, è stata registrata la presenza o l'assenza delle caratteristiche maggiori, minori e di supporto elencate nei criteri diagnostici pubblicati. È stata calcolata la sensibilità di ciascun criterio, la media del numero totale di criteri maggiori e minori e il punteggio totale medio per ciascun paziente.

I risultati hanno definito la presenza di 68 pazienti con una delezione, 21 con disomia uniparentale materno del cromosoma 15 e 1 con un presunto difetto di imprinting. L'intervallo di età al momento della valutazione era compreso tra 5 mesi e 60 anni. La sensibilità dei criteri principali variava dal 49% (tratti caratteristici del viso) al 98% (ritardo dello sviluppo).

Il ritardo globale dello sviluppo e l'ipotonia neonatale sono i 2 criteri più frequenti ed il 97% dei pazienti erano positivi a questi. Mentre problemi di alimentazione durante l'infanzia, aumento di peso eccessivo dopo 1 anno, ipogonadismo e iperfagia erano tutti presenti nel 93% o più dei pazienti.

Le sensibilità dei criteri minori variavano dal 37% (disturbi del sonno e apnee) al 93% (difetti del linguaggio e dell'articolazione). È interessante notare che la sensibilità di 8 dei criteri minori è maggiore della sensibilità dei tratti caratteristici del viso, che è un criterio principale. Quindici pazienti su 90 con diagnosi molecolare non soddisfacevano retrospettivamente i criteri diagnostici clinici.

In conclusione quando i test molecolari definitivi non sono disponibili, i criteri diagnostici sono fondamentali per evitare una diagnosi eccessiva e per garantire che lo sviluppo del test diagnostico venga eseguito su campioni appropriati. Per questo tali criteri dovrebbero servire a sollevare sospetti diagnostici. Tuttavia, il 16,7% dei pazienti con diagnosi molecolare non ha soddisfatto retrospettivamente i criteri diagnostici clinici del 1993, suggerendo che i criteri pubblicati potrebbero essere troppo esclusivi. Un sistema di punteggio meno rigoroso può garantire che tutte le persone appropriate siano testate. Di conseguenza, vengono suggeriti criteri clinici rivisti per aiutare a identificare i pazienti appropriati per il test del DNA per PWS.

I gruppi di età si basano su fasi caratteristiche della storia naturale della PWS. Alcune delle caratteristiche come ipotonia neonatale e problemi di alimentazione nell'infanzia servono a diagnosticare la sindrome nei primi anni di vita, mentre altre come l'alimentazione eccessiva sono utili durante la prima infanzia. Allo stesso modo, l'ipogonadismo è più presente durante e dopo l'adolescenza. Alcune delle caratteristiche come l'ipotonia neonatale e problemi di alimentazione infantile hanno meno probabilità di essere perse, mentre altre come i tratti caratteristici del viso e l'ipogonadismo possono richiedere un esame più attento e/o esperto.

La questione di chi dovrebbe sottoporsi a test diagnostici è distinta dalla determinazione delle caratteristiche tra i pazienti accertati, per questo sulla base della sensibilità dei criteri pubblicati e dell'esperienza, viene suggerito di testare tutti i neonati / bambini con ipotonia altrimenti inspiegabile con scarsa suzione. Per i bambini tra i 2 e i 6 anni di età, viene considerata l'ipotonia con storia di scarsa suzione associata a ritardo globale dello sviluppo criteri sufficienti per sollecitare il test. Tra i 6 e i 12 anni di età, viene poi suggerito di testare quelli con ipotonia o storia di ipotonia con scarsa suzione, ritardo dello sviluppo globale e alimentazione eccessiva con obesità centrale, se incontrollata. A partire dai 13 anni di età, si consiglia di sottoporre a test i pazienti con deterioramento cognitivo, alimentazione eccessiva con obesità centrale e ipogonadismo e/o problemi comportamentali tipici come inclusi scatti d'ira e caratteristiche ossessivo-compulsive.

Pertanto, è proposta una soglia inferiore per sollecitare il test diagnostico del DNA, che porta a una maggiore probabilità di diagnosi di questo disturbo in cui la guida e l'intervento anticipatorio possono influenzare in modo significativo l'esito.



Figura 4 Studio condotto su 27 soggetti con un'età tra i 15-27 anni.

2.5 APPROCCI

FISIOTERAPIA E LOGOPEDIA

I pazienti con sindrome di Prader-Willi necessitano di una *riabilitazione fisica e del linguaggio*. La prima mira a limitare l'ipotonìa muscolare e gli effetti dell'obesità; la seconda rimedia le carenze comunicative, sia parlate che scritte.

PSICOTERAPIA E TERAPIA OCCUPAZIONALE

La *psicoterapia* è fondamentale per quei pazienti con disturbi ossessivi-compulsivi e dell'umore in generale. Il supporto di uno psichiatra o di uno psicologo può migliorare notevolmente l'aspetto comportamentale.

Laterapia occupazionale, invece, ha l'obiettivo di insegnare al malato come prendersi cura di sé, come vestirsi ecc., come svolgere le principali attività quotidiane.

L'AIUTO DEI FAMILIARI

La vicinanza dei familiari è essenziale per aiutare il parente malato, specie durante gli anni della gioventù. Il consiglio che si dà, di solito, alle famiglie è di seguire il paziente in ogni sua attività (in particolare quando questo si alimenta), informarsi sui comportamenti più appropriati da riservargli, non escluderlo ecc (Ciscardi, 2016).

IL CONTROLLO DELL'AMBIENTE IN CUI SI TROVA IL CIBO E UNA EFFICACE GESTIONE DEL COMPORTAMENTO

Gli studi effettuati da ricercatori della Federazione Nazionale della sindrome di Prader-Willi sulla dieta per un paziente PWS hanno permesso di individuare quattro aspetti chiave importanti per mantenere un buon peso:

1. Eliminare la tentazione: l'accesso agli alimenti dovrebbe essere controllato sempre, all'infuori dell'alimento previsto per i pasti e le merende. È spesso necessario chiudere gli armadietti e frigoriferi a chiave e impedire l'accesso ai recipienti dei rifiuti. Il controllo dell'ambiente in cui si trovano gli alimenti è molto importante per diminuire la pressione sul bambino con PWS ed aiuterà il suo comportamento, riducendo la tentazione, la collera, il senso di colpa e di fallimento.

2. Comportamenti: stabilire buona routine del pasto, offrire un'ampia varietà di scelte sane dell'alimento dalla prima infanzia essere coerenti. Non offrire cibo come ricompensa e non arrendersi alle manifestazioni d'ira.
3. Quantità: il bambino dovrà ricevere una dieta ristretta con una quantità più bassa di kcal rispetto ai coetanei.
4. Qualità: è meglio offrire al bambino alimenti di alta qualità, con basso contenuto di grassi ma ricchi di sostanze nutrienti.

È importante che i bambini imparino che il cibo gli sarà servito e che non possono accedere al cibo supplementare. Non dovranno essere introdotti nella dieta cibi troppo energetici o sotto forma di premio perchè dovranno poi essere eliminati quando diventerà necessario controllare un evidente aumento di peso. È necessario che ne siano consapevoli tutti i membri della famiglia e chi se ne prende cura.

Ci sono alcune regole chiave che possono aiutare in questo:

- I. Concentrarsi sulla somministrazione di varie qualità di categorie di cibo che includono solo:
 - Pane e cereali;
 - Verdure e frutta;
 - Latticini, inclusi latte, yogurt e formaggi;
 - Carni magre inclusi pesce, pollo e proteine alternative come carne di soia.
- II. Offrire una larga varietà di cibo sano, in particolare verdure, insalate e frutta che aiuteranno molto per varietà e per controllo del peso negli anni a venire.
- III. Insistere nel proporre spesso verdure in modo che diventino familiari.
- IV. I genitori o chi se ne prende cura, devono cercare di essere un modello mangiando molta verdura e insalata e modeste porzioni di frutta.
- V. Introdurre giornalmente cibi magri dai 2 anni circa o dall'età in cui sia possibile somministrare i cibi dell'elenco sopra.
- VI. Bere molta acqua e farla bere anche al bambino. Durante questi anni è importante anche incoraggiare l'esercizio fisico.

IL CONTROLLO DELL'ASSUNZIONE DI CIBO E L'ESERCIZIO FISICO

È importante rendere il cibo inaccessibile al soggetto così da non esporlo a tentazioni, delusioni o fallimenti. Inoltre i bambini devono essere educati fin da subito ai comportamenti alimentari (quando il bambino mangia, quanto mangia e ciò che mangia), per mantenere un peso giusto nel corso del tempo. Questo è importante perché l'obesità crea complicazioni per tutta la vita. È importante assicurarsi che il soggetto mangi tipi e quantità di cibo corretto ed evitare l'accesso al cibo. Ci sono problemi comportamentali differenti tra gli individui con PWS causati da vari gradi di difficoltà di apprendimento, ritardo o abilità emotive e sociali immature o dall'ambiente, dalla educazione, caratteristiche familiari, ecc. Non vi è dubbio che il cibo può essere un fattore che contribuisce a creare problemi di comportamento quindi bisogna evitare di trasformare la limitazione del cibo in forma di punizione.

Le seguenti strategie possono aiutare a gestire i comportamenti alimentari del bambino:

- avere un programma giornaliero scritto che include tutte le attività quotidiane, compresi i tempi di pasti e merende, esercizio fisico e attività ricreative;
- discutere eventuali modifiche alla routine con il bambino in anticipo;
- insegnare al bambino le buone scelte alimentari;
- insegnare il concetto che ognuno ha il proprio pasto cioè 'il mio piatto', il tuo 'piatto';
- non offrire una seconda porzione a casa in quanto può creare aspettative in altre situazioni;
- evitare di fare la spesa e mangiare fuori oppure avere regole molto chiare su come gestire queste occasioni;
- informare tutti gli insegnanti e gli altri operatori sanitari circa le regole alimentari e controllare che le seguano;
- lodare i buoni comportamenti, con immediati benefici tangibili (adesivi, coccole);
- garantire che il resto della famiglia consumi il cibo in più in privato;
- non cercare di ragionare con il bambino e ricompensare con il cibo. Sviluppare strategie per affrontare le richieste alimentari costanti. Non esitare di chiedere aiuto ad uno specialista in caso di necessità. Per problemi di comportamento specifici può essere necessario l'aiuto di uno psicologo esperto di PWS.
- Molta attenzione deve essere rivolta alla dieta.

È importante imparare modi intelligenti per ridurre il contenuto calorico del cibo.

Adottare tecniche di cottura che non necessitano di grassi sarà importante per imparare modi intelligenti per ridurre il contenuto energetico dei pasti. L'adozione di tecniche di cottura a basso contenuto di grassi è importante.

L'attività fisica quotidiana ha molti vantaggi, tra questi migliora la forma fisica, riducendo al minimo la perdita di massa muscolare e di tono muscolare, aiuta il corpo a bruciare grasso indesiderato, mentre la mancanza di attività fisica può diminuire il tono e la forza dei muscoli. Permette inoltre di sviluppare la resistenza ossea, mantiene il cuore sano, aumenta la flessibilità. migliora l'umore attraverso il rilascio di endorfine e riduce i momenti di depressione e ansia. Nei bambini e negli adolescenti in generale l'attività fisica dovrebbe coprire un minimo di 60 minuti al giorno per mantenere il peso. Due volte alla settimana le attività dovrebbero includere esercizi di rafforzamento per costruire muscoli e ossa. Più minuti sono necessari quando l'obiettivo è quello di perdere peso corporeo (Prader-Willi, La sindrome di Prader-Willi, 2016).

Per molti bambini con PWS il desiderio di mangiare è così forte che possono arrivare a consumare cibo in decomposizione, contaminato, immangiabile e addirittura sostanze tossiche, cosa che li mette particolarmente a rischio, data la loro ridotta capacità di vomitare e di percepire il dolore. Pertanto i genitori e gli assistenti devono stare in guardia per mantenere le sostanze tossiche fuori portata, per impedire ai bambini di mangiare cibo dai bidoni della spazzatura e di consumare sostanze non commestibili. Qualsiasi segno di mal di stomaco o di disagio deve essere preso molto sul serio e devono cercare cure mediche urgenti (Professor Peter SW Davies, 2007).

2.6 NUTRIZIONE BARIATRICA

Il controllo del peso corporeo rimane l'obiettivo più importante di ogni programma terapeutico nella sindrome di Prader-Willi.

La restrizione dietetica, l'attività fisica e i farmaci anoressizzanti in associazione a interventi comportamentali sono spesso inefficaci. L'efficacia e la sicurezza degli interventi di chirurgia bariatrica nell'obesità semplice ha incrementato recentemente l'interesse di tali procedure in pazienti con PWS. Ad oggi, sono pochi i dati in letteratura riguardanti la chirurgia bariatrica nella PWS e le diverse procedure utilizzate non hanno avuto sempre risultati concordanti.

Viene considerato il trattamento con chirurgia bariatrica nei casi con grave obesità con BMI > 40 e presenza di comorbilità, ossia la presenza di due o più patologie diverse in uno stesso individuo (Paris, Clinical trials, 2018).

La chirurgia bariatrica comprende il bendaggio gastrico regolabile, la plicatura gastrica, bypass gastrico, diversione bilio-pancreatica nella maggior parte dei casi, al fine di ridurre le complicanze legate all'obesità di circa l'85%. L'applicazione del palloncino intragastrico è in grado di ottenere un modesto calo di peso durante il periodo di inserzione e può essere preparatoria all'intervento di chirurgia bariatrica (Elbrich P C Siemensma 1, 2012). Questa viene riservata ai casi più severi, quando cioè le complicanze del grave eccesso ponderale determinano un rischio immediato per la vita dei pazienti. I soggetti sottoposti ad essa devono essere ugualmente sottoposti a regime dietoterapico ed attenersi ad un regolare follow-up post-operatorio (Prader-Willi, Raccomandazioni cliniche, 2016).

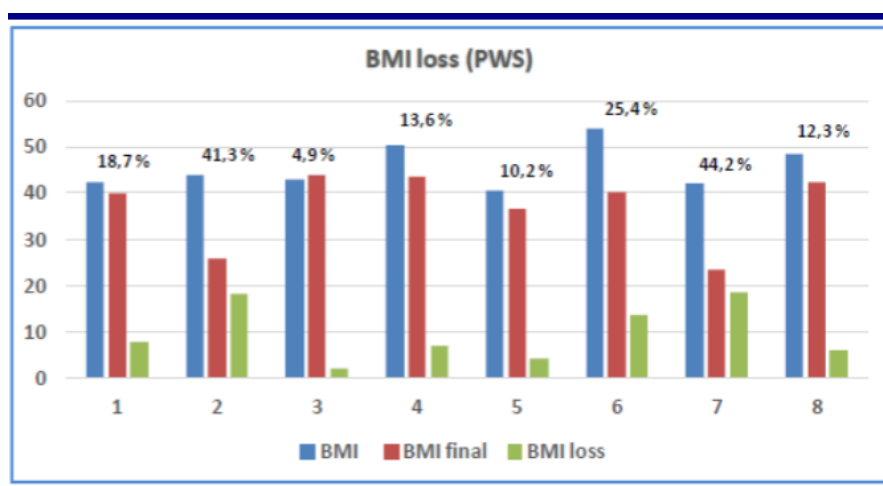


Figura 5: Sleeve gastrectomy → 8 pazienti PWS (5M; 3F) età media 17,4±5,9 anni (range 8,1-26,8 anni) Follow-up = anni 2.

La chirurgia bariatrica per contrastare l'obesità nei pazienti con PWS è un'opzione efficace e sicura?

Le indicazioni per intraprendere questa strada, come detto in precedenza, sono quelle di avere un BMI sopra i 40 o sopra i 35 in presenza di comorbidità come diabete o altre patologie, condizioni comuni nel paziente Prader-Willi in età adulta. Quando un paziente viene operato ci sono diverse tecniche che possono essere utilizzate: di tipo restrittivo e di malassorbimento. Claudio Pagano mostra durante il XV Congresso della Federazione Nazionale PWS, che in seguito ad interventi di diversione Bilio-Pancreatica su 6 pazienti Prader-Willi, i risultati non sono brillanti come in soggetti obesi NON Prader-Willi, soprattutto perché a distanza di 5 anni dall'intervento il BMI non mutava in maniera significativa.

Si è rilevata una risposta eterogena dei 6 pazienti sottoposti a diversione Bilio-Pancreatica; in particolare in tre pazienti il peso corporeo non si modificava, in due pazienti il BMI si riduceva e in uno aumentava.

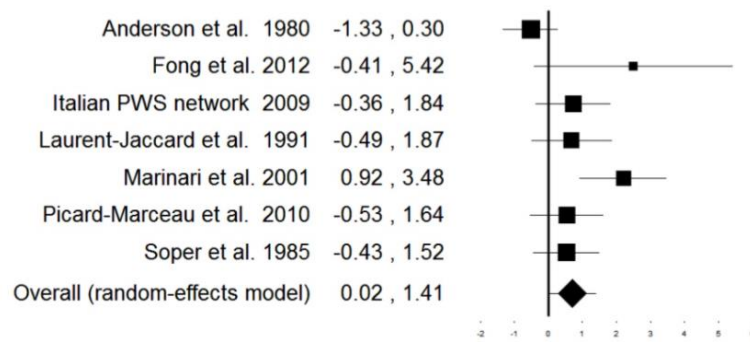


Figura 6 Slide del XV Congresso della Federazione Nazionale PWS.

In seguito a studi di meta-analisi i ricercatori sono giunti alla conclusione che la chirurgia bariatrica nei pazienti obesi con PWS offre dei risultati contrastanti, data la risposta eterogenea dei casi, ma che i risultati migliori sembrerebbero essere dati dalla diversione Bilio-Pancreatica (Pagano, 2014).

3 CAPITOLO: GLI ORMONI

L'obesità è una malattia multifattoriale, associata ad un aumento dell'apporto energetico, ad una diminuzione del dispendio energetico e ad un'alterazione del metabolismo periferico. In questa patologia il funzionamento alterato dei nuclei ipotalamici porta alla resistenza alla leptina e ad altri ormoni coinvolti nel bilancio energetico (Glucagon Like Peptide 1, grelina ecc.) con conseguente aumento della fame e mancanza di sazietà responsabile dell'iperfagia, un'alterazione del controllo cognitivo dell'assunzione di cibo e iper-attivazione del sistema della ricompensa. Queste alterazioni sono state descritte anche nella sindrome PWS, e la loro presenza può spiegare episodi di incontrollata impulsività alimentare (furto di cibo) e in particolare un'elevata sensibilità agli stimoli esterni, quali immagini di cibo. Per queste ragioni la sindrome PWS rappresenta un modello particolarmente interessante per lo studio dell'iperfagia e alterazioni nel controllo dell'assunzione di cibo (Paris, Un programma personalizzato di attività fisica e dieta per l'obesità ipotalamica., 2018).

3.1 ORMONE DELLA CRESCITA

TERAPIA ORMONALE CON ORMONE SOMATOTROPO GH.

Un aspetto che ha richiamato l'attenzione degli studiosi della Fondazione Cesare Serono sul quadro clinico della Sindrome di Prader-Willi è stato il rallentamento della crescita che ha portato a bassa statura in età adulta. Sebbene l'altezza definitiva appaia chiaramente condizionata dal mancato o scarso sviluppo puberale il lento accrescimento nel corso dell'infanzia ha indirizzato gli studi sui meccanismi che regolano la produzione e gli effetti dell'ormone della crescita. Molti dati indicano una produzione ridotta di GH nei soggetti con Sindrome di Prader-Willi. I test di stimolazione che analizzano la capacità di secrezione di questo ormone rilevano in molti soggetti livelli del siero ridotti rispetto ai controlli; analoghi risultati vengono descritti nella valutazione della secrezione spontanea esaminata per 24 ore o nel corso delle ore notturne.

I bassi livelli di GH nel sangue non appaiono dipendere dallo stato di obesità (i soggetti obesi tendono ad avere una produzione di GH ridotta) perché sono osservati anche nei soggetti non obesi. Inoltre a questi dati si affianca il riscontro di basse concentrazioni nel sangue dell'ormone somatomedina (definito anche IGF-I) che svolge l'effetto terminale di accelerazione dello sviluppo scheletrico e la cui sintesi è stimolata dal GH.

L'esame di questa funzione si completa con il riscontro di basse concentrazioni della proteina che lega l'IGF-I (IGFBP o IGF-Binding Protein che ne permette il trasporto nel plasma). In definitiva in molti casi si osserva un quadro ormonale tipico di deficit di secrezione dell'ormone della crescita riconducibile ad un difetto di funzionalità ipotalamica.

Lo stesso quadro clinico della Sindrome di Prader-Willi ricorda quello del deficit classico di GH per la tendenza all'obesità, la presenza di estremità piccole, la composizione corporea caratterizzata da ridotta massa muscolare e ridotta mineralizzazione ossea, e ritardo frequente della maturazione scheletrica e ovviamente la bassa statura.

Sono notevoli gli effetti positivi del trattamento di GH nei pazienti PWS sulla composizione corporea con riduzione della massa grassa ed aumento di quella della muscolatura. A questo effetto vengono attribuiti i miglioramenti osservati sulla motilità e sull'agilità di questi soggetti con conseguente miglioramento anche dello stato psicologico sotto il profilo dei rapporti sociali. A questo si associa l'effetto favorevole del GH sulla funzione respiratoria dovuto alla maggiore efficienza della muscolatura toracica e diaframmatica.

Particolarmente utile risulterebbe iniziare precocemente la terapia già nel corso dei primi due anni di vita perché così si otterrebbero risultati migliori e più persistenti sullo sviluppo della massa muscolare e sulla motilità.

La dose indicata è analoga a quella adottata nel trattamento del deficit di secrezione di GH: 0.15-0.2 mg/Kg/settimana o 1 mg/mq di superficie corporea al giorno.

L'impiego del GH nei casi di Sindrome di Prader-Willi è stato adottato anche in soggetti adulti a dosaggi pari a 0.26-0.53 mg/die per periodi di tempo limitati con risultati ugualmente positivi per quanto riguarda gli effetti benefici sulla composizione corporea, sulla prestazione fisica e l'assenza di significativi effetti collaterali. Mancano ancora sufficienti indicazioni sulla dose da adottare e sulla durata del trattamento anche se, in considerazione degli effetti osservati nei bambini con sindrome di Prader-Willi, apparirebbe indicato un impiego prolungato in età adulta forse per tutta la vita. Tale trattamento trova indicazioni favorevoli anche nell'osservazione degli scarsi effetti secondari del resto non diversi da quelli osservati nei soggetti senza Sindrome di Prader-Willi in cura con GH.

E' tuttavia necessario un controllo prolungato nel tempo allo scopo di valutare lo sviluppo dello scheletro, onde prevenire o limitare la comparsa di scoliosi nonché dell'assetto metabolico e per tenere sotto controllo la tolleranza al carico di glucosio e la possibile comparsa di diabete di tipo 2.

A questo riguardo vale segnalare che il rischio appare ridotto per il fatto che l'obesità dei soggetti con sindrome di Prader-Willi non si associa ad una evidente riduzione della sensibilità all'insulina dei tessuti a differenza di quanto si verifica nei soggetti con obesità semplice (Maria Angela Camilloni, Prader-Willi, 2021).

Nel complesso il trattamento con GH trova oggi consensi unanimi. Sotto il profilo assistenziale della pre-scrivibilità, nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale del nostro Paese, la nota 39 del Ministero della Salute che fornisce i criteri per autorizzare l'impiego del GH riporta, in analogia con quanto previsto per la Sindrome di Turner, anche per la Sindrome di Prader-Willi un'indicazione diretta dell'uso dell'ormone anche in assenza di chiari segni ormonali. Questo tipo di indicazione appare favorevole nella prospettiva di impiego del GH in età molto precoce anche nel corso del primo anno di vita dal momento che essa non richiede informazioni derivanti da dati sull'altezza o sulla velocità di crescita.

Inoltre la carenza della secrezione dell'ormone della crescita da parte dell'ipofisi si può verificare in una percentuale variabile dal 40 al 100% delle persone con Sindrome di Prader-Willi. Attualmente la somministrazione dell'ormone della crescita ricombinante è raccomandata in questi malati, sia che presentino o che non presentino carenza dell'ormone della crescita.

L'obiettivo principale di questo trattamento è quello di aumentare la statura, ma la cura ha effetti positivi anche sul metabolismo, sulla regolazione della fame e sul peso. Uno studio di meta-analisi riportato in una review di letteratura ha avuto l'obiettivo di verificare l'efficacia e la sicurezza dell'ormone della crescita ricombinante nella terapia della Sindrome di Prader-Willi. Sono stati analizzati accrescimento, indice di Massa Corporea, composizione corporea, funzioni cognitive, qualità della vita, circonferenza della testa, sviluppo dell'attività motoria, forza applicata ai movimenti, comportamenti ed eventi avversi. Sono stati considerati i dati relativi a tutti i casi di Sindrome di Prader-Willi disponibili, a prescindere dalla presenza di una carenza di ormone della crescita e dal tipo di alterazione genetica all'origine della Sindrome (Caroline de Gouveia Buff Passone, 2020). La casistica prevede 16 studi randomizzati e controllati e 20 randomizzati e non controllati. È emerso che la terapia con ormone della crescita ricombinante ha determinato, rispetto al gruppo di controllo, miglioramenti di: altezza, punteggi Z dell'Indice di Massa Corporea e della percentuale media di massa grassa. I dati relativi alle funzioni cognitive non si sono potuti aggregare e sottoporre a meta-analisi.

Gli autori hanno concluso che, sulla base di evidenze di elevata qualità, è stata confermata l'efficacia dell'ormone della crescita ricombinante nel migliorare la statura, la composizione corporea e l'Indice di Massa Corporea e nel modificare la storia naturale della Sindrome di Prader-Willi. A tale trattamento sono stati attribuiti effetti positivi anche nello sviluppo delle funzioni cognitive e di quelle motorie nei malati più giovani (Urs Eiholzer, 2004).

3.2 GRELINA

LA GRELINA E IL SUO RUOLO

La grelina, un peptide di 28 aminoacidi prodotto nello stomaco, è l'unico ormone periferico che trasmette il segnale di sazietà. I livelli di grelina si innalzano prima dei pasti e decrementano circa un'ora dopo. È considerato il complementare dell'ormone leptina, prodotto dal tessuto adiposo bianco, che induce sazietà se presente in concentrazioni elevate. La grelina stimolando l'ipofisi anteriore stimola anche la secrezione dell'ormone della crescita (GH).

Il livello di grelina plasmatica negli individui obesi con PWS è superiore a qualsiasi altra forma di obesità e considerata uno dei fattori che contribuiscono all'insorgenza di obesità.

I livelli di grelina circolanti sono elevati nei bambini piccoli con tale sindrome molto prima dell'inizio dell'iperfagia, specialmente durante la fase iniziale di scarso appetito e questa condizione potrebbe contribuire all'iperfagia. Il trattamento con octreotide, un agonista della somatostatina, riduce le concentrazioni di grelina negli adulti sani e acromegalici e induce la perdita di peso nei bambini con obesità ipotalamica (Andrea M Haqq, Circulating ghrelin levels are suppressed by meals and octreotide therapy in children with Prader-Willi syndrome, 2003).

Sulla base di quanto appena riportato sembra improbabile che alti livelli di grelina da soli siano direttamente responsabili del passaggio alle fasi nutrizionali iperfagiche nella PWS.

Un altro studio è stato eseguito per determinare se la somministrazione di octreotide (5 µg / kg die) per 5-7 giorni riduce le concentrazioni di grelina e influisce sulla composizione corporea, sul dispendio energetico a riposo e sui marker di GH nei bambini con PWS. Il trattamento con octreotide ha ridotto la concentrazione plasmatica media di grelina a digiuno del 67% ($P < 0,05$). La soppressione della grelina correlata al pasto (-35%;) era ancora presente dopo terapia ma è stata attenuata (-11%). Il peso corporeo, la composizione corporea, la leptina, l'insulina, il dispendio energetico a riposo e parametri GH non erano mutati. Tuttavia, il genitore di un soggetto ha notato una riduzione di capricci per la negazione del cibo durante il trattamento con l'octreotide. In conclusione, il trattamento a breve termine con octreotide ha ridotto notevolmente le concentrazioni di grelina a digiuno nei bambini con PWS, ma non ha eliminato completamente la normale soppressione della grelina correlata al pasto (Antonino Crinò, 2018).

Sono necessarie ulteriori indagini per determinare se il trattamento a lungo termine con octreotide provochi una soppressione prolungata della grelina, modifichi il comportamento alimentare e induca la perdita di peso in questa popolazione.

L'ipotesi che l'iperghrelinemia causi alcune delle caratteristiche della PWS fa ipotizzare che questo disturbo sarà migliorato (parzialmente o completamente) abbassando i livelli di grelina.

Uno studio riporta che i livelli di grelina sono inferiori rispetto ai controlli di obesi dopo il bypass gastrico; ma questo approccio solleva importanti questioni etiche per questo gruppo di pazienti che soffrono di disturbi cognitivi ed emotivi (Bruce M. Wolfe, 2017).

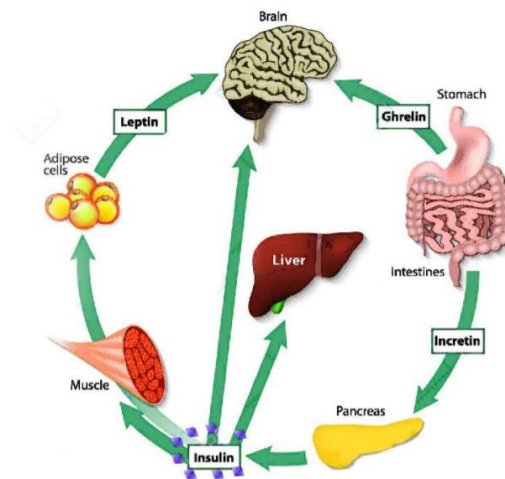


Figura 6: Google immagini "ormone grelina, leptina, insulina"

3.3 INSULINO-RESISTENZA

Il diabete mellito è una malattia cronica caratterizzata da un eccesso di glucosio nel sangue, nota come iperglicemia. Si divide in due forme principali: il diabete di tipo 1 ed il diabete di tipo 2.

L'iperglicemia può essere causata da un'insufficiente produzione di insulina, ossia l'ormone che regola il livello di glucosio nel sangue, o da una sua inadeguata azione. Il diabete di tipo 1 è caratterizzato dall'assenza totale di secrezione insulinica, mentre il diabete di tipo 2 è determinato da una ridotta sensibilità dell'organismo all'insulina da parte dei tessuti bersaglio (fegato, muscolo e tessuto adiposo), e/o da una ridotta secrezione di insulina da parte delle cellule beta del pancreas. Può progressivamente peggiorare nel tempo e si instaura sulla base di una condizione preesistente di insulino-resistenza. Il diabete tipo 2 è una malattia ad elevata diffusione in tutto il mondo e la sua prevalenza è in continua crescita e viene diagnosticata in media all'età di 20 anni (IRCCS).

È stato fatto uno studio presso il *Children's Nutrition Research Centre*, riguardante il diabete mellito di tipo 2, segnalato nel 25% della popolazione adulta, e la sindrome di Prader-Willi. Da questo studio è emerso che le persone affette da diabete mellito di tipo 2 hanno un peso corporeo elevato e una maggiore probabilità di un storico familiare di tale patologia, ma soprattutto che le concentrazioni di insulina a digiuno e l'indice di insulino-resistenza sono inferiori nei bambini con PWS rispetto al

soggetto obeso ma simili ai soggetti magri. Non sorprende che uno studio su 74 bambini con Prader-Willi con un'età media di 10 anni, dimostri che nessuno di questi presenta il diabete mellito di tipo 2 e solo il 4% ha una ridotta tolleranza orale al glucosio da OGTT (Oral Glucose Tolerance Test). Il diabete T2 deve essere gestito di conseguenza con particolare attenzione in bambini che risentono di un trattamento con GH a più alto rischio di insulino-resistenza. Prima e dopo l'inizio del trattamento con GH sono raccomandati livelli sierici di glucosio e insulina a digiuno periodico.

La perdita di peso è l'obiettivo principale, è possibile ad esempio utilizzare alimenti a basso indice glicemico che possono aiutare a controllare i livelli di glucosio nel sangue. (Andrea Gabriela Krochik, 2006).

4 CAPITOLO: UNA MALATTIA RARA

4.1 “RARI MA NON INVISIBILI”

Dal 2007 ogni anno il 28 Febbraio viene celebrata la giornata mondiale delle malattie rare, per dar voce a sindromi e patologie rare ma non inesistenti. L’Europa definisce come “rara” una malattia che colpisce 5 pazienti su 10.000 abitanti. L’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha stabilito che il 3% della popolazione ha una Malattia Rara. Dunque rare, ma non poche queste malattie.

Nell’Ottobre 2019 il ritratto di Salvatore Bellomo vinse il primo premio al concorso fotografico Nazionale “La farmacia in uno scatto” presso l’ultima edizione di PharmEvolution. PharmEvolution è una convention che riunisce tutti gli attori della filiera del farmaco. Protagonista della foto-ritratto è l’amore che lega mamma Laura e la sua piccola Federica, affetta da una rara malattia genetica nota anche come SMARD1. Fu proprio da questo momento che nacque il progetto “RARI MA NON INVISIBILI” per unire le loro forze e **sostenere la ricerca scientifica per aiutare a sconfiggere** questa terribile malattia, per dare un supporto a tutte le famiglie che combattono ogni giorno.



Figura 7 Fondazionecrimi.it

La SMARD1 è l’atrofia muscolare spinale con stress respiratorio di tipo 1 ed è una malattia infantile neurodegenerativa fatale caratterizzata dalla selettiva morte dei motoneuroni, le cellule responsabili della trasmissione del segnale dal cervello ai muscoli. La patologia è caratterizzata dal coinvolgimento della muscolatura respiratoria ed un interessamento prevalentemente distale della muscolatura degli arti e compare tra i due e sei mesi di vita (Crimi, 2019).

In Italia sono presenti oltre due milioni di persone affette da malattie “rare”, dovute proprio a danni genetici; in Europa circa trenta milioni e nel mondo oltre trecento milioni.

4.2 COOPERATIVA “AMICI DI GIGI” SAN MAURO PASCOLI

A San Mauro Pascoli, paese in cui vivo, è nata nel 2009 la Cooperativa “Amici di Gigi” che accoglie e offre ai disabili e alle loro famiglie, sempre più abbandonati da una società che non si preoccupa di sostenere loro nei bisogni, percorsi di accompagnamento al lavoro e un percorso di vita che li possa rendere sempre più autonomi e consapevoli delle loro capacità, con amore e felicità.

La Cooperativa viene dedicata a Luigi Tadei, grande amico dei ragazzi fondatori, affetto da una grave malattia ma testimone di una possibilità di speranza anche nella sofferenza. Con il passare degli anni, e con grande esperienza, i ragazzi decidono di fondare il programma “Il Lavoro Mobilita l’Uomo”, finalizzato al recupero delle autonomie e dell’acquisizione di abilità manuali che ad oggi è un vero e proprio Centro Socio Occupazionale. Successivamente nasceranno anche altri progetti, come nel 2012, la prima Comunità socio-educativa semiresidenziale rivolta a bambini con disabilità o situazioni di grave disagio sociale: la Goccia; seguita nel 2014 da “In cammino” seconda comunità socio-educativa semiresidenziale per ragazzi in fase adolescenziale e nel 2019 da “il Faro” per bambini e ragazzi dai 6 ai 18 anni, ed infine anche Servizi Residenziali per minori con situazioni familiari difficili (Amici di Gigi, 2009).

4.3 LE STORIE

È grazie a Lorenzo e Veronica, responsabili ed educatori del centro, che ho conosciuto Giorgia, Roberto, padre di Giorgia e uno dei primi soci dell’associazione Prader-Willi nata nel 1999 in Emilia Romagna, e la loro famiglia.

Giorgia è una ragazza di **30 anni**, affetta da Sindrome di Prader-Willi. Le è stata diagnosticata la Sindrome all’età di 5 anni per una disomia uniparentale paterna, nonostante il sospetto fosse già stato presentato alla nascita in seguito alle condizioni di ipotonia muscolare. Giorgia è stata una delle prime, in Italia, a intraprendere il trattamento con l’ormone della crescita GH presso il San Raffaele di Milano, quando la terapia era ancora sperimentale ed infatti venne interrotta dopo un anno e mezzo per un incremento di scoliosi.

Roberto parla del momento del pasto come uno dei momenti più difficili della giornata, in quanto Giorgia fa molta attenzione alle porzioni, a ciò che è contenuto all’interno dei piatti e nelle padelle, poiché tutto quello che è presente in esse deve finire. Molto spesso, racconta, che questo è un momento in cui nascono delle discussioni che alterano il temperamento di Giorgia. Nella loro casa, la cucina viene chiusa a chiave di notte, viene anche attivato un sistema d’allarme che individua i movimenti e quindi i possibili spostamenti della figlia per procurarsi il cibo. Per Giorgia il Sabato è

il giorno più bello perché è il giorno della spesa, quando vede il frigo pieno di pietanze, e al contrario il giorno più triste è il Giovedì quando il frigo è apparentemente vuoto ai suoi occhi. Roberto racconta infatti che Giorgia, in questa situazione, nasconde gli alimenti di suo piacimento nel frigo per non farle vedere al resto della famiglia, per poi mangiarle in camera di nascosto, nonostante sappia che in realtà i genitori ne sono a conoscenza. Al momento non sono seguiti da un nutrizionista, ma svolgono i loro pasti secondo la dieta Mediterranea, senza pesare gli alimenti, mangiando molta verdura. La scelta del non pesare gli alimenti è molto importante, perché Giorgia conosce tutte le tabelle nutrizionali e tutti i nutrienti che deve assumere per essere in salute, ma anche perché vuole sentirsi partecipe durante la preparazione del pasto.

Giorgia è consapevole della sindrome, infatti è possibile che a volte dall'esterno le sia offerto del cibo da persone ignare della problematica, cibo che però Giorgia rifiuta, oppure a volte si aggrappa a questo atteggiamento positivo per farsi perdonare atteggiamenti sbagliati assunti durante la giornata ricreativa presso la Cooperativa "Amici di Gigi". Ho avuto il piacere di parlare anche con lei stessa, che mi ha raccontato come svolge le sue giornate presso questa Cooperativa e quanto si trovi bene con i ragazzi, nonostante qualche discussione che non le permette di *"fare i cuori che mi piacciono tanto"*, una delle attività che consiste nel contare e fare dei pacchetti a forma di cuore, così come mi ha detto più volte.

Ho infine chiesto a Roberto come e quanto la pandemia Covid-19 abbia influito nel comportamento di Giorgia, dato che questa situazione ha determinato grandi cambiamenti di routine. Mi è stato raccontato che alcuni aspetti di Giorgia sono cambiati soprattutto perché stare in casa per così tanto tempo ha sicuramente influito sulla gestione della fame e ancor più sull'equilibrio psicologico, che è stato alterato. La mamma Donatella, che è stata sempre con lei in questo lungo periodo, mi ha raccontato che inizialmente Giorgia non ha risentito molto del lockdown, perché Lorenzo, educatore della Cooperativa "Amici di Gigi", le portava a casa dei lavoretti da fare come colorare un bancale oppure fare i cuori che ho citato precedentemente, cosa che a lei piace molto fare. Inoltre per due volte alla settimana una educatrice aiuta Giorgia a mantenere esercitate le sue competenze, quali ad esempio saper scrivere in corsivo, abilità che viene allenata e mantenuta scrivendo la lista della spesa oppure facendo riassunti di libri che la ragazza legge insieme all'educatrice, in quanto è molto abile rispetto ad altre persone PWS.

In questo ultimo periodo purtroppo, in seguito a questa lunga situazione di pandemia il carattere di Giorgia ha subito cambiamenti, perché è una persona che ama uscire, fare lunghe passeggiate o andare per negozi, centri commerciali ecc, richiesta che al momento non può essere soddisfatta. Donatella mi ha infine detto che a cadenza quindicinale, i genitori di pazienti PWS incontrano due psicologi per raccontare le loro esperienze. Questi incontri rappresentano un ottimo approccio per confrontarsi e

per non sentirsi soli. Al Sabato mattina la stessa equipe di psicologi incontra, sempre tramite via web, i ragazzi per coinvolgerli in dialoghi e giochi di abilità e fantasia.

Grazie a Roberto sono stata messa in contatto con diverse famiglie di tutta Italia che si sono rese disponibili per raccontare la loro storia ed esperienza con figli o sorelle affetti da sindrome di Prader-Willi.

Ho avuto la grande occasione di parlare con la mamma di **Gloria**, ragazza di **32 anni** che frequenta la Cooperativa “Amici di Gigi” di cui ho parlato in precedenza. Gloria è una ragazza autonoma, tanto che prende il bus 3 volte a settimana per andare a svolgere le sue attività presso la Cooperativa di San Mauro Pascoli in cui si trova molto bene sia con gli educatori ma soprattutto con le altre persone speciali, differentemente da come era successo anni prima con altre cooperative in cui non si è trovata a suo agio. Come racconta la mamma, Gloria è una ragazza empatica, si trova bene se sente di non essere giudicata e se sente di potersi sentire sé stessa al 100%. La storia di Gloria è particolare, le è stata diagnosticata la PWS a 9 anni. Già dalla nascita sono stati eseguiti test genetici nel tentativo di comprendere il parto d’urgenza della mamma: Tali test tuttavia sono risultati negativi ed il parto prematuro è stato attribuito alla placenta più piccola rispetto alla norma. Durante l’infanzia Gloria mangiava senza problemi ma presentava ipotonia muscolare motivo per cui ha cominciato un percorso fisioterapico per aiutarla nei movimenti. La crescita appariva normale, fino a quando all’asilo cominciarono a presentarsi dei problemi cognitivi, ai quali però non avevano dato significato dato l’esito negativo dei test. Non presentava iperfagia, infatti anche a scuola mangiava la merenda proposta dall’istituto senza problemi. È però all’età di 9 anni che seguita dal Dott. Giacomo Stella, psicologo sociologo con diploma in epistemologia genetica, che sono giunti alla diagnosi della sindrome di Prader-Willi, in seguito a test molecolare positivo.

La figura di un nutrizionista ha cercato di mantenere stabile il peso che stava piano piano aumentando ma le problematiche sono iniziate quando Gloria ha iniziato la Scuola Superiore.

Come già detto, Gloria è una ragazza molto autonoma, andava a scuola da sola, ma il peso aumentava piano piano perché nel tragitto di ritorno a casa si fermava in un bar, o alle macchinette, mangiando piccole quantità di alimenti, spinta dalla fame a volte incontrollata. Gloria è una ragazza determinata, le piace cucinare le sue porzioni di cibo alle quale presta molta attenzione. Nel loro caso, la cucina e gli spazi sono aperti in modo tale da consentirle di svolgere una delle sue attività preferite, cucinare. A tavola mangiano tutti la stessa cosa, ma Gloria mangia solo le sue porzioni senza mai eccedere in alimenti aggiuntivi nonostante abbia l’abitudine di mangiare di fretta. La mamma non nasconde che a volte insorgano problemi al momento del pasto, che cercano sempre di affrontare con tranquillità, per non peggiorare la situazione. Gloria viene seguita da 6/7 anni dalla psicologa Elisabetta, nonché

Psicologa dell'associazione Prader-Willi Emilia Romagna. Questo percorso con la psicologa, secondo la mamma, ha decisamente influito positivamente su Gloria che oggi è spensierata. I suoi genitori sono sempre con lei, disponibili, con una mentalità molto aperta scegliendo il trattamento “della vita” per permetterle di avere una vita il più possibile vicino alla normalità. Essi infatti sostengono che sia ottimale tenere conto dei desideri dei propri figli e seguirli in ciò che loro stessi si sentono di fare, senza vincoli, senza costrizioni, spiegando loro la patologia che li caratterizza ed educarli in modo tale da essere consapevoli del percorso alimentare più adatto alla loro salute.

Grazie alla mamma di Gloria, sono poi stata messa in contatto con Emanuela, la mamma di **Marco**, ragazzo di **27 anni** anche lui da PWS. Marco è un ragazzo autonomo e consapevole della patologia. È lui stesso a volte a prepararsi il pasto e non si irrigidisce di fronte a porzioni o alimenti diversi nel piatto delle persone che consumano il pasto insieme a lui. Infatti la mamma mi ha raccontato che non sono mai stati costretti a ricorrere alla chiusura a chiave di cucina o credenze contenenti cibo. A Marco è stata diagnosticata la sindrome di Prader-Willi pochi mesi dopo la nascita, in seguito alla comune ipotonìa muscolare. Già dall'infanzia infatti ha intrapreso la terapia con GH che lo ha aiutato a sviluppare il tono muscolare, e ad aumentare in altezza ma non ha determinato altri effetti rilevanti. Anni fa sono stati seguiti da una nutrizionista grazie alla quale Marco era riuscito a perdere 10 Kg, ma oggi adottano un piano alimentare in autonomia che gli permette di tenere controllato il peso e la sua salute. In Marco sono presenti altre manifestazioni cliniche della PWS come il diabete, tenuto sotto controllo con la Metformina, e la scoliosi, debellata con un intervento necessario per la sopravvivenza.

Marco ha risentito della pandemia Covid-19 per cambiamenti della routine che hanno limitato il suo grado di autonomia, in quanto in precedenza era solito andare da solo andando a lavoro, al cinema e al centro sociale.

Ho poi avuto la possibilità di parlare con Marianeve, mamma di una **bimba** di **4 anni** con PWS a cui è stata diagnostica la Sindrome di Prader-Willi nei primi 20 giorni di vita, in seguito alla nascita prematura, con una condizione di grave ipotonìa e basso peso corporeo. Da quando è nata, i genitori le somministrano una dieta bilanciata con quantità ridotte, sebbene ancora l'iperfagia non si sia ancora presentata. Fin dalla nascita questa bimba viene monitorata da diversi medici specializzati. La bimba ad oggi utilizza una tutina Flexa che migliora la postura, corregge atteggiamenti proscioliotici evitando il busto ortopedico o l'intervento chirurgico. È seguita anche da logopedisti, e fisioterapisti. Questi ultimi, utilizzano la terapia Novafon a vibrazione locale, che permette una stimolazione passiva al di là di quella attiva per aiutarla nello sviluppo. Dall'età di 2 anni svolge una terapia di psicomotricità,

attività che aiuta lo sviluppo sia motorio che cognitivo della bambina. Un approccio molto importante che mi ha fatto conoscere Marianeve è la *musicoterapia*, un trattamento che affianca i precedenti, la quale permette di aiutare lo sviluppo del linguaggio, della percezione del corpo nello spazio e lo sviluppo emotivo-relazionale.

Ogni anno le viene proposto un nuovo strumento, ad esempio quest'anno le è stato presentato un pianoforte, in cui le note musicali degli spartiti sono rappresentate dai colori, caratteri che lei conosce. Progressivamente, con il procedere dello sviluppo, le viene proposto un nuovo strumento che la rafforza. Questa paziente svolge anche la TMA, terapia multisistemica in acqua, che le permette di migliorare la condizione di ipotonia muscolare.

La mamma racconta che è una bambina presente, riesce bene a seguire anche la DAD con le maestre ed è gestibile anche il momento del pasto, poiché come ho detto in precedenza ancora non si è scatenata l'iperfagia.

Già dai 7 mesi è in terapia con l'ormone della crescita, ancora in corso. Grazie a questo trattamento si ha un rafforzamento del tono muscolare permettendo alla bambina di svolgere esperienze sensoriali e motorie che non sarebbe in grado di svolgere in l'assenza di questo. Il GH permette di limitare il ritardo cognitivo che nei bambini affetti da PWS talvolta si presenta, da lieve a grave, ma anche di migliorare la loro condizione in maniera rilevante, poiché spesso questi bambini hanno un'attenzione labile, si stancano facilmente, e grazie al rafforzamento del tono muscolare questi aspetti vengono attenuati.

Un altro aspetto importante che Marianeve ha sottolineato è che spesso fenotipicamente i soggetti PWS non sono riconoscibili alla nascita, per cui viene a mancare il trattamento tempestivo con il GH, fondamentale per lo sviluppo. Oggi la medicina ha compiuto progressi e sono disponibili test neonatali affidabili. Oltre a questo tuttavia Marianeve ritiene importante la disponibilità di test diagnostici prenatali che possano informare i genitori circa la presenza di un feto PWS al fine di non farli trovare spaesati e inconsapevoli al momento della nascita del figlio.

Sono poi stata contattata dalla mamma di *Giorgia*, una ragazza di **18 anni** a cui è stata diagnosticata la sindrome di Prader-Willi all'età di 6/7 mesi. Giorgia è l'ultima di 7 figli e, come racconta la mamma, già dai primi mesi di vita mostrava sintomi che il loro medico aveva associato a tale sindrome: non piangeva, non mangiava e non si attaccava al seno. Per i primi anni di vita sono stati seguiti da una dietologa al fine di modulare l'aumento di peso e il forte istinto di fame incontrollata. Giorgia è una ragazza che ha diverse manie cicliche (come ad esempio lavare i panni in continuazione) che cambiano molto frequentemente. Inoltre, come è comune in altri ragazzi con PWS, pone molta attenzione alle marche degli alimenti.

Durante il percorso scolastico Giorgia, che è stata seguita da una maestra di sostegno, è riuscita a controllare a pieno gli sfoghi sul cibo. Ad esempio durante la merenda con i compagni, mangiava la sua ciotola di frutta e non chiedeva cibo ai suoi compagni, era tranquilla. Con la fine della scuola e l'inizio della pandemia Covid-19 le abitudini sono cambiate totalmente, facendo peggiorare il controllo della fame. Giorgia è a casa tutto il giorno con il papà, poiché il centro sociale che la teneva impegnata con lavoretti è chiuso. Si è dovuto ricorrere a restrizioni più forzate. Precedentemente alla pandemia, Giorgia la notte si alzava una volta per mangiare la ciotola di biscotti, cereali o un muffin preparati in precedenza da lei e i suoi genitori, ma in seguito alla pandemia Giorgia mangia di nascosto più volte abitudine che ha comportato un aumento del peso. Di conseguenza i genitori sono dovuti ricorrere a chiudere a chiave la cucina e la dispensa degli alimenti, ma anche a buttare il sacchetto dell'immondizia subito dopo l'utilizzo per precauzione perché è successo una volta che Giorgia sia andata a cercarvi il cibo, azione frequente tra i pazienti PWS: è possibile che la fame incontrollata porti al consumo di cibo non commestibile.

Sono stata contattata anche da Fabrizia, mamma di Leopoldo. *Leopoldo* ha **28 anni** ed è un ragazzo consapevole della patologia, caratterizzata anche dal diabete, la poli-allergia, e la mancanza di un rene. Alla nascita Leopoldo presenta la comune ipotonia, ma in seguito a test è risultato negativo alla Sindrome di Prader-Willi. Alle elementari gli viene diagnosticato un lieve deficit cognitivo, ma non presenta il classico sintomo di iperfagia, presenta però ritardo motorio e del linguaggio. All'età di 14 anni gli viene riconosciuta la Sindrome di Prader-Willi tramite un test di citogenetica molecolare (FISH-Ibridazione in Situ Fluorescente).

Le loro abitudini alimentari sono ben dettate: Leopoldo è un ragazzo autonomo, è lui a fare la lista della spesa e a preparare la colazione e i pasti che generalmente svolge con la sua famiglia. Inizialmente non ricorrono alla chiusura, con lucchetto, di cucina e dispensa, ma con l'aumentare dell'età, aumenta anche il peso, quindi la famiglia prende questa decisione al fine di tutelare la sua salute in seguito ad eventi di fame incontrollata accaduti di notte. Si sono poi presentati degli episodi in cui Leopoldo prendeva il cibo di nascosto per poi nascondere in camera o nell'armadio, spazi in cui la mamma trovava ad esempio dei vasetti o delle scatolette vuote di piselli. A tavola i loro piatti sono spesso diversi, ma il ragazzo non presenta difficoltà nell'affrontare questo, è lui stesso a prepararsi da mangiare con l'aiuto della mamma. Fabrizia mi ha anche raccontato che ricorrono ad un metodo per far sì che il pasto sembri più abbondante, ossia servire il piatto una volta per poi aggiungere un "bis" del contenuto, che in realtà è semplicemente la metà della porzione adeguata a Leopoldo.

È un ragazzo che si tiene impegnato durante la giornata, prima della pandemia lavorava ma nell'ultimo anno si tiene occupato con l'attività fisica, che prima svolgeva in palestra.

Leopoldo ha assunto l'ormone della crescita GH da quando gli è stata diagnosticata la sindrome, e questa terapia lo ha aiutato tanto, fino a circa tre anni fa, gli ha permesso di perdere tanto peso, 20 Kg, che per pazienti con PWS è un grandissimo traguardo. Attualmente non sono seguiti da un nutrizionista o da un dietologo ma sono i genitori ad aver stabilito un piano nutrizionale da seguire soprattutto perché la mamma cucina spesso in casa alimenti adeguati a lui, come biscotti, pasta o marmellata.

Fabrizia mi ha inoltre raccontato che la loro routine non è cambiata drasticamente con l'epidemia Covid-19. Aspetto importante è che, almeno nel loro caso, quando ci sono dei cambiamenti è meglio avvisare sul momento e non giorni prima, perché il cambiamento sarebbe oggetto dei loro pensieri per i giorni successivi determinando uno stato di agitazione e ansia. Ultimo aspetto rilevante è che consiglia di non circondare la persona affetta da PWS con più persone o educatori, ma è più facile quando è solo un adulto ad aiutarlo, in modo tale che da non creare una condizione di confusione derivante dai diversi atteggiamenti degli educatori.

Però non sempre le cose vanno come ci aspettiamo: sono stata contattata da Mariateresa, mamma di **Francesca** che purtroppo l'anno scorso ha perso la vita. A Francesca è stata diagnosticata la sindrome all'età di 8/9 anni nonostante anche lei, come altre storie precedenti, fosse nata ipotonica. Appena scoperto le è stato proposto il trattamento con l'ormone della crescita che sì, ha permesso di sviluppare maggiormente il tono muscolare ma non con grandi effetti, interrotto poi a 18 anni. È stata poi sottoposta ad un'operazione bariatrica, che però non ha portato risultati positivi. Francesca e la sua famiglia hanno poi conosciuto la Cooperativa "La collina" con il Responsabile Giuseppe Fortunato. I ragazzi trascorrono circa 5 giorni a settimana in questa struttura, per poi tornare a casa nel weekend, e grazie al loro insegnamento e ai loro trattamenti la fame diventa gestibile tanto che Francesca in un paio d'anni è riuscita a perdere circa 60 Kg. Con l'inizio di questo iter, la mamma racconta che era più semplice gestire anche il pasto perché la figlia mangiava quello che aveva nel piatto senza risentire di altre pietanze in tavola o di porzioni diverse nei piatti dei genitori, cosa che prima non era possibile infatti anche loro ricorrevano alla chiusura a chiave della cucina per tutelare la sua salute. Purtroppo però a Giugno del 2020 ha perso la vita per cause non legate alla sindrome di Prader-Willi. La mamma Mariateresa racconta di una ragazza molto felice nell'ultimo periodo, soprattutto per il peso perso con tanto sacrificio: il ricordo rimarrà sempre nei loro cuori.

Inoltre ho avuto il piacere di parlare anche con la mamma di un *ragazzino di 13 anni*, molto sveglio e consapevole della malattia. In famiglia si sono organizzati in maniera autonoma per quanto riguarda la gestione dei pasti: il figlio svolge 5 pasti al giorno, fa attività fisica cardio-funzionale ogni settimana per mantenere controllato il peso. La mamma mi ha poi raccontato la loro giornata tipo, durante la quale sono poche le volte in cui la fame risulta “ingestibile”, tanto che nel loro caso la cucina o spazi in cui è presente cibo, non sono chiusi a chiave, sono aperti ma nessun alimento è a vista in modo tale da non stimolare la fame. Anche a scuola la fame viene gestita bene, perché il figlio ha la sua merenda e il frutto che la scuola propone giornalmente.

Come detto in precedenza, la mamma racconta di un ragazzino molto sveglio e consapevole della sindrome in atto, tanto che è stato cresciuto seguendo un’educazione alimentare, tale che egli stesso possa essere in grado di capire cosa sia meglio evitare, o cosa mangiare ma in quantità adeguata. Nonostante questi molteplici aspetti positivi, la mamma racconta quanto sia impegnativo il controllo dell’appetito quando si trova a casa. Gli è stata diagnosticata la PWS già a 21 giorni di vita, presto rispetto alla media, e subito hanno iniziato con la fisioterapia per migliorare la condizione di ipotonia muscolare che il neonato presentava. All’età di un anno hanno cominciato la terapia dell’ormone della crescita che tutt’ora continua, sotto consiglio del medico curante. In seguito alla mia domanda su come potesse aver influenzato la pandemia Covid-19, la mamma mi ha raccontato che l’aspetto principale da non sottovalutare mai è l’attività sia fisica che ludica, cercando di tenere impegnato il figlio per la maggior parte del tempo, in modo tale da non incorrere alla noia ed evitare di far emergere il pensiero della fame, per loro molto critico.

Per ultimo, ma non per importanza, ho avuto la possibilità di parlare con *Adelaide*, sorella di una ragazza affetta da sindrome di Prader-Willi e vicepresidente dell’associazione PW Emilia Romagna. Le è stata diagnosticata la Sindrome già alla nascita e dall’età di 7 anni ha iniziato ad assumere l’ormone della crescita. Ad oggi la ragazza ha *26 anni*, è abbastanza autonoma e molto consapevole della sindrome in atto. Talmente consapevole che per circa un anno ha deciso di mettersi a “dieta” autonomamente, arrivando a perdere 20 Kg.

Durante il pasto tutti devono mangiare la stessa cosa e avere le stesse porzioni perché è molto attenta a questo. Inizialmente, quando era più piccola, la cucina era chiusa a chiave ma essendo nove figli la situazione non era per niente facile perciò attualmente non ci sono restrizioni di questo genere. Per questo infatti, durante il pasto la porzione che le viene proposta è leggermente minore rispetto al dovuto perché viene considerato che prima e dopo il pasto la ragazza possa mangiare altro.

Adelaide mi ha infine raccontato che durante la somministrazione dell’ormone della crescita sua sorella era più tranquilla, mentre negli ultimi anni, in seguito all’interruzione di tale trattamento, il

suo comportamento risulta più irrequieto. Con il Covid-19 non hanno subito grandi cambiamenti perché generalmente la sorella è abbastanza sedentaria e quindi non ne ha risentito in particolar modo. Per concludere, sono stata messa in contatto con queste famiglie grazie all'Associazione Prader-Willi dell'Emilia Romagna. Questa Associazione all'inizio dell'epidemia Covid-19 ha anche pubblicato, nel sito ufficiale, consigli per la gestione di questa Sindrome e dei fattori di stress psichico associati per le persone con disabilità intellettiva e autismo con necessità elevata e molto elevata di supporto, al fine di aiutare le famiglie in un momento di ulteriore difficoltà.

CONCLUSIONE

Grazie alle famiglie con cui ho avuto la grande occasione di confrontarmi ho capito come la sindrome, di Prader-Willi, sia ancora poco conosciuta. Le famiglie hanno manifestato tanta voglia di voler raccontare la loro esperienza in modo da far conoscere questa malattia rara, caratterizzata da sintomi e comportamenti diversi.

Negli ultimi anni la patologia è emersa maggiormente rispetto al passato, soprattutto in seguito alla disponibilità di test genetici neonatali che vengono eseguiti in presenza di ipotonia muscolare alla nascita, permettendo di conoscere la Sindrome di Prader-Willi e di fondare Associazioni in ogni Regione Italiana al fine di aiutare le famiglie colpite da tale problematica. È evidente che la medicina negli anni si sia sviluppata, perché si possono cogliere differenze nei racconti di famiglie con figli in età infantile e famiglie con figli in età adulta, soprattutto per quanto riguarda il trattamento con l'ormone della crescita (GH) e i miglioramenti che questo determina, ma anche le terapie proposte per sollecitare lo sviluppo psico-motorio, come la musicoterapia. Le ricerche in corso offrono la speranza in nuove scoperte che permetteranno loro di vivere una vita sempre più indipendente. Al momento è già possibile, grazie all'aiuto delle ricerche scientifiche, consentire ai pazienti di realizzare una moltitudine di attività come i loro coetanei, dalla scuola al mondo del lavoro.

La mortalità ad oggi è pari al 2,7%, più alta tra i neonati piuttosto che adolescenziale, con un aumento della mortalità annuale in ogni successiva fascia di età. Per questo dai racconti delle famiglie è emersa la necessità di disporre di test prenatali per questa sindrome, in maniera tale che si possa cominciare a conoscere la patologia e le problematiche ad essa associate. Tuttavia con il miglioramento dello stile di vita le persone possono raggiungere la mezza età, e in alcuni casi anche andare oltre. Infatti in Inghilterra un paziente affetto da Prader-Willi è deceduto all'età di 71 anni. È però molto importante l'assistenza continua, per scongiurare il rischio di morte prematura dovuta alle problematiche legate all'obesità. Quest'ultimo approccio è fondamentale per rendere la vita più dignitosa possibile sia ai pazienti che, a volte, purtroppo non riescono a controllare i propri sintomi pur mostrando coscienza e tenacia, sia ai familiari, in cui risulta essere fondamentale la consulenza infermieristica, mirata ad una educazione sanitaria.

Infine da questa mia esperienza è emerso che la gestione della fame nei pazienti con Prader-Willi è molto difficile, ma con tanto impegno si riesce ad affrontarla al meglio, vinti dalla curiosità per il mondo dell'alimentazione ed educati dal motto citato all'inizio di questa tesi "*mangiar bene per vivere meglio*".

BIBLIOGRAFIA

- Amici di Gigi*. (2009). Tratto da Amici di Gigi.
- Andrea Gabriela Krochik, B. O. (2006). *Characterization of alterations in carbohydrate metabolism in children with Prader-Willi syndrome*. Tratto da Pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16995571/>
- Andrea M Haqq, D. D. (2003, Agosto). *Circulating ghrelin levels are suppressed by meals and octreotide therapy in children with Prader-Willi syndrome*. Tratto da Pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12915638/>
- Andrea M Haqq, D. D. (2003, Agosto). *Circulating ghrelin levels are suppressed by meals and octreotide therapy in children with Prader-Willi syndrome*. Tratto da pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12915638/>
- Antonino Crinò, D. F. (2018, Ottobre 4). *Obesity management in Prader–Willi syndrome: current perspectives*. Tratto da Pubmed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6175547/>
- Bays, J. C. (2018). *Mindful Eating: per riscoprire una sana e gioiosa relazione con il cibo*. ED-Enrico Damiani Editore.
- Bruce M. Wolfe, E. K. (2017, Marzo 27). *Treatment of Obesity: Weight Loss and Bariatric Surgery*. Tratto da Pubmed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888907/>
- Caroline de Gouveia Buff Passone, c. a. (2020). *Growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome patients: systematic review and meta-analysis*. Tratto da Pubmed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7213882/>
- Ciscardi, G. (2016). *Oltre la patologia: l'importanza degli aspetti assistenziali nella Sindrome di Prader-Willi*. Tratto da Nurse Times: <https://nursetimes.org/oltre-la-patologia-limportanza-degli-aspetti-assistenziali-nella-sindrome-prader-willi/20907>
- Crimi, F. S. (2019). *Una malattia rarissima per la quale ancora non esiste cura*. Tratto da Fondazione Sebastiano Crimi .
- Crinò, A. (2019, Gennaio 27). Parent-Training . *Sindrome di Prader-Willi: panorama sulla patologia clinica. Ricerca e Aggiornamento*. Ospedale Bambino Gesù, Roma.
- Daniel J Driscoll, M. P. (2017). *Prader-Willi Syndrome*. Tratto da Pubmed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>
- Elbrich P C Siemensma 1, R. F.-d.-v.-d. (2012). *eneficial effects of growth hormone treatment on cognition in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial and longitudinal study*. Tratto da Pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22508707/>
- Franchi, M. (2009). *Il cibo flessibile. Nuovi comportamenti di consumo*. Carocci.
- Guarnieri, M. (2011, Dicembre 17). Il ruolo del pediatra di famiglia. *Malattie rare*. Firenze.
- IRCCS, H. (s.d.). *Diabete*. Tratto da Humanitas IRCCS: <https://www.humanitas.it/malattie/diabete/>
- M Gunay-Aygun, S. S. (2001, Novembre). *The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revides criteria*. Tratto da Pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11694676/>
- M. A. Angulo, M. G. (2015, Giugno 11). *Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings*. Tratto da Pubmed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4630255/>

- Maria Angela Camilloni, e. (2021, 02 22). *Percorso diagnostico della Sindrome di Prader-Willi*. Tratto da Fondazione Serono: <https://www.fondazione-serono.org/malattie-rare/ultime-notizie-malattie-rare/percorso-diagnostico-sindrome-prader-willi/>
- Maria Angela Camilloni, e. (2021). *Prader-Willi*. Tratto da <https://www.fondazione-serono.org/malattie-rare/ultime-notizie-malattie-rare/percorso-diagnostico-sindrome-prader-willi/>
- Ministero della Salute. (2017, Marzo 7). Tratto da *Appropriatezza clinica, strutturale e operativa nella prevenzione, diagnosi e terapia dei disturbi dell'alimentazione*: http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2561
- Nelson, J. B. (2017, Agosto). *Mindful Eating: The art of presence While You Eat*. Tratto da Pubmed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5556586/>
- Ordinefarmacistiroma. (2018, Aprile 24). Tratto da <https://www.ordinefarmacistiroma.it/tre-milioni-di-italiani-nel-tunnel-dei-disturbi-alimentari-il-96-sono-donne/#:~:text=L'incidenza%20dell'anoressia%20nervosa,nuovi%20casi%20tra%20gli%20uomini>.
- P. A. Battistella, M. E. (2018). *La sindrome di Prader-Willi*. Tratto da Federazione Nazionale Prader-Willi: https://www.praderwilli.it/wp-content/uploads/2017/12/raccomandazioni-disturbi-comportamentali-e-psichiatrici-PWS_05-09-2015.pdf
- Pagano, C. (2014). Congresso Prader-Willi.
- Paris, A. P.-H. (2018). *Clinical trials*. Tratto da Un programma personalizzato di attività fisica e dieta per l'obesità ipotalamica: <https://ichgcp.net/it/clinical-trials-registry/NCT03673813>
- Paris, A. P.-H. (2018, Luglio 1). *Un programma personalizzato di attività fisica e dieta per l'obesità ipotalamica*. Tratto da Good Clinical Practice: <https://ichgcp.net/it/clinical-trials-registry/NCT03673813>
- Prader-Willi, F. N. (2016). La sindrome di Prader-Willi.
- Prader-Willi, F. N. (2016). *Raccomandazioni cliniche*. Tratto da Prader Willi: <https://www.praderwilli.it/wp-content/uploads/2017/12/RaccomandPWS-3Luglio2017.pdf>
- Professor Peter SW Davies, T. C. (2007). *Cosa dobbiamo sapere circa l'alimentazione dei soggetti PWS. Guida per familiari e per chi se ne occupa*. Tratto da Prader-Willi: https://praderwilli.it/wp-content/uploads/2016/02/need_to_know_nutrition_ita-pw2015.pdf
- Regione Veneto, d. d. (2020). *Rete regionale dei centri per la cura dei disturbi del comportamento alimentare, Regione Veneto*. Tratto da La prevenzione dei disturbi del comportamento alimentare: <https://disturbialimentariveneto.it/i-disturbi-del-comportamento-alimentare-dca/la-prevenzione/>
- Società Italiana di Psicopatologia dell'Alimentazione. (2020). Tratto da Cosa sono i disturbi alimentari: <https://psicopatologiaalimentazione.it/>
- Urs Eiholzer, B. Y. (2004). *A comprehensive team approach to the management of patients with Prader-Willi syndrome*. Tratto da Pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15506675/>

RINGRAZIAMENTI

Giunta alla fine di questa tesi e di questi primi tre anni di Università, sento di dover ringraziare alcune persone per avermi supportato in questa mia scelta, rivelatasi una delle passioni che spero mi accompagnerà per i prossimi anni.

Primi fra tutti vorrei ringraziare la professoressa Potenza, per avermi accompagnato e aiutato in questo percorso spronandomi sempre più al miglioramento e l'Associazione Prader-Willi Emilia Romagna che mi ha permesso di conoscere più da vicino questa sindrome. Un grazie infinito a tutte le famiglie che si sono rese disponibili, aiutandomi ad osservare e comprendere la patologia con gli occhi di chi ne è caratterizzato. A seguire devo un grande riconoscimento alla mia famiglia, soprattutto a mio babbo che mi ha sempre spinto ad andare avanti, nonostante i momenti di sconforto, facendomi credere in me stessa più di quanto io pensassi. A mia sorella Alice, che mi ha sopportato fino all'ultimo minuto di questo percorso con grande pazienza e speranza nei miei confronti. A mia mamma, perché la mamma è sempre la mamma, senza la quale non sarei arrivata al traguardo. Un ringraziamento importante, a cui tengo particolarmente, va ad Isotta, compagna di università nonché amica che non avrei mai pensato di incontrare. Isotta è sempre stata al mio fianco dal primo saluto che ci siamo rivolte le prime settimane del percorso universitario, a cui devo dire grazie per avermi accompagnato in ogni cosa: risate, pianti, passeggiate per le vie di Urbino, pranzi e merende sempre di corsa, studio, tesi, ma soprattutto per i bellissimi tramonti che abbiamo visto giorno per giorno durante la nostra permanenza a Urbino, in un appartamento scelto casualmente che si è rivelato "casa". Grazie anche a Giovanni, compagno di università e amico, persona più unica che rara, sempre solare e sempre pronto a dare la giusta carica per affrontare esame dopo esame, fonte di ispirazione che spero continuerà a portare sole nelle mie giornate. Un grazie anche a Jessica e alla sua leggerezza, a Sarah e alla sua presenza costante nonostante la distanza, a Lorenza, una delle scoperte più belle di questi anni, a Carolina che mi accompagna da sempre e per sempre, a Valentina, alla quale un grazie non basterebbe, soprattutto per i nostri momenti in cucina con la musica e a tutte le altre persone a cui devo ogni sorriso. Sorriso che non può mancare in presenza delle mie amiche e compagne del Liceo: Gaia, Nicol, Beatrice, Fiore e Asia senza le quali non saprei come fare. Un ringraziamento che parte proprio dal cuore, perché con loro siamo sempre state un po' bambine ma allo stesso tempo siamo cresciute aiutandoci reciprocamente nel momento del bisogno, ma non solo. È proprio grazie alla loro spensieratezza che sono quella che sono ad oggi. Ultimo, ma non per importanza, ringrazio Yuri, che accompagna la mia vita cercando di farmi sorridere in ogni momento, che mi sento di definire come "la mia persona", che mi ha supportato e sopportato fino alla fine, soprattutto durante le sessioni di esami, persona fondamentale a cui devo tanto.