Stanja koja ugrožavaju život djetetu s Prader-Willijevim sindromom

Čičak, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:194687

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivana Čičak

Stanja koja ugrožavaju život djetetu s Prader-Willijevim sindromom

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Zavodu za genetiku i bolesti metabolizma, pod vodstvom doc. dr. sc. Marija Ćuka i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

Kratice

PWS - Prader-Willi sindrom

AS – Angelmanov sindrom

SIA - sindrom intraamnijske infekcije

PCR - metoda lančana reakcija polimerazom (*eng.polymerase chain reaction*)

FISH - floresceinska in situ hibridizacija

TM - tjelesna masa

BMI - indeks tjelesne mase (*eng.body mass index*)

IQ - kvocijent inteligencije

rhHR - rekombinantni humani hormon rasta

HbA1c - glikolizirani hemoglobin

IGF I - inzulinu sličan faktor rasta

SDS – standarna devijacija *(eng.standard deviation score)*

OGTT – oralni test tolerancije na glukozu

INŽ – insuficijencija nadbubrežne žlijezde

CIA – centralna adrenalna insuficijencija

kcal – kilokalorije

PSG - polisomnografija

CSA – centralna apneja u snu (*eng.central sleep apnea)*

CAI – indeks centralne apneje (*eng.central apnea index)*

OSA - opstruktivna apneja u snu (*eng.opstrucitve sleep apnea)*

IV- intravenski

IM - intramuskularno

ŠB2 – šećerna bolest tipa 2

HOMA-IR – otpornost na inzulin *(eng.homeostatic model assessment of insulin resistance)*

CPAP - kontinuirano pozitivnog tlaka u dišnim putovima (*engl.continuous positive airway pressure)*

NIV – neinvezivna ventilacija

SI – srčana insuficijencija

AZB – akutno zatajenje bubrega

KZB – kronično zatajenje bubrega

RTA - renalna tubularna acidoza

SSRI - selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

HSES - sindrom hemoragičnog šoka i encefalopatije

Sadržaj

1. UVOD 1
2. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA 1
   2.1. GENETSKA ETIOLOGIJA 1
   2.2. MEHANIZMI NASTANKA 2
3. KLINIČKA SLIKA 3
   3.1. INTRAUTERINO RAZDOBLJE 3
   3.2. NOVOROĐENAČKO I DOJENAČKO RAZDOBLJE 3
   3.3. RAZDOBLJE DJETINJSTVA 4
      3.3.1. Razdoblje od prve do treće godine života 4
      3.3.2. Razdoblje od treće godine do odrasle dobi 5
   3.4. RAZDOBLJE ODRASLE DOBI 5
   3.5. NEUROKOGNITIVNI POREMEĆAJI 6
   3.6. ENDOKRINOLOŠKI POREMEĆAJI 7
      3.6.1. Nedostatak hormona rasta 7
      3.6.2. Hipogonadizam 7
      3.6.3. Hipotireoza 7
      3.6.4. Insuficijencija nadbubrežne žlijezde 7
   3.7. POREMEĆAJI PONAŠANJA 8
   3.8. OFTALMOLOŠKI POREMEĆAJI 8
   3.9. SKOLIOZA 8
4. DIJAGNOSTIKA 9
   4.1. KLINIČKA DIJAGNOSTIKA 9
   4.2. MOLEKULARNA DIJAGNOSTIKA 10
5. MOGUĆNOSTI LIJEČENJA 11
   5.1. PREHRAMBENE MJERE 11
   5.2. PRIMJENA HORMONA RASTA 12
   5.3. NADOKNADA SPOLNIH HORMONA 13
   5.4. NADOKNADA HORMONA ŠTITNJAČE 13
   5.5. POTICAJ PSIHOMOTORNOG RAZVOJA 13
6. ŽIVOTNO UGROŽAVAJUĆA STANJA 14
   6.1. DEBLJINA 14
      6.1.2. Nutritivne faze 15
      6.1.3. Mjere sprječavanja razvoja morbidne pretilosti 16
         6.1.3.1. Strogi režim prehrane 16
         6.1.3.2. Kalorijski unos 16

6.2. APNEJE U SNU 17
6.2.1. Centralna apneja 18
6.2.2. Opstruktivna apneja 19
6.2.2.1. Učestalost ovisno o dobi i spolu 19
6.2.2.2. Rizični faktori 19
6.2.2.3. Terapijske mogućnosti 20
6.3. HIPONATREMIJA 21
6.4. ADRENALNA KRIZA 23
6.4.1. Terapija adrenalne krize 24
6.4.2. Prevencija adrenalne krize 25
6.5. ŠEĆERNA BOLEST 26
6.5.1. Čimbenici rizika 26
6.5.2. Opasne komplikacije 26
6.6. HIPERTERMIJA 27
6.7. AKUTNA IDIOPATSKA DILATACIJA ŽELUDCA 28
7. ZAKLJUČAK 29
8. ZAHVALE 30
9. LITERATURA 31
10. ŽIVOTOPIS 35

SAŽETAK

Stanja koja ugrožavaju život djetetu s Prader-Willijevim sindromom

Ivana Čičak

Prader-Willi sindrom (PWS) vrlo je rijedak genetički poremećaj. Nastaje zbog nedostatka izražaja očevih gena u regiji 15q11.2-q13. Takav složeni genetički poremećaj remeti funkciju više organski sustava. PWS pogađa jednu osobu na 30 000 ljudi, bez obzira na spol, rasu ili etničku grupu. Lijek za ovaj sindrom još nije pronađen, ali postoji niz načina i lijekova koji mogu poboljšati kvalitetu života kod oboljelih.

Sama klinička slika ove bolesti ima niz faza od kojih je prva sniženi tonus mišića već u novorođenačkoj dobi. Zbog toga dolazi do nemogućnosti pravilnog hranjenja i napredovanja, te ubrzo nastupa hiperfagija. Upravo zbog prekomjerne debljine uz ovaj sindrom vežu se i mnogobrojne komplikacije. U vrijeme kada je PWS otkriven oboljelo dijete imalo je vrlo male šanse za preživljavanje, jer tadašnja oprema i tehnika nije bila razvijena i napredna kao danas. Sada dijagnoza može biti postavljena već u prvome mjesecu života DNA analizom. Posljednjih godina u liječenje je uključen i hormon rasta jer je u većine djece dokazan njegov deficit. Pozitivan učinak terapije HR-om u bolesnika s PWS-om očituje se ubrzanjem rasta, boljom završnom visinom, povećanom količinom i tonusom mišićnog tkiva, većom mišićnom snagom te smanjenim udjelom masnog tkiva.

Uz sve, važno je napomenuti niz stanja koja ugrožavaju život djetetu s ovim sindromom. Takva stanja, obrađena u ovom radu, poput prekomjerne debljine, centralne i opstruktivne apneje, hiponatremije, adrenalne krize, šećerne bolesti i hipertermije mogu biti jedan od razloga mnogobrojnih iznenadnih smrti djece oboljele od PWS-a. Od iznimne je važnosti da liječnici budu upoznati s ovim zdravstvenim stanjima koja dodatno ugrožavaju život djeci oboljeloj od PWS-a. Na taj način, te uz ranu dijagnostiku i terapiju poboljšava se kvaliteta života i produljuje se životni vijek oboljelih te sprječavaju teške zdravstvene komplikacije.

Ključne riječi: Prader-Willi sindrom, hormon rasta, dijagnostika, debljina, životno ugrožavajuća stanja

SUMMARY

Life-threatening condition in a child with Prader-Willi syndrome

Ivana Čičak

Prader-Willi syndrome (PWS) is a very rare genetic disorder. It is caused by the loss of function of parental genes in a particular region of chromosome 15q11.2-q13. Such a complex genetic condition affects function of many organic systems. Prader-Willi syndrome affects an estimated 1 in 30 000 people worldwide, regardless of their gender, race or ethnic background. Prader–Willi syndrome has no cure yet, but there are ways and medicines that can improve quality of life of persons with PWS.

The clinical features of this disorder have a series of phases starting with weak muscle tone (hypotonia) in infancy. This results in feeding difficulties, poor growth, and delayed development, which soon leads to chronic overeating (hyperphagia). The obesity is the reason why this syndrome is related to many difficulties. At the time when PWS was discovered, a child with PWS had small or no chance for survival, since the equipment and technology was not as developed as they are nowadays. Today, the PWS diagnosis can be confirmed as early as in the first month of life using DNA testing (analysis). Lately, growth hormone therapy has been included in treatment of PWS, because the growth hormone deficiency was proved with the majority of children with PWS. One benefit of the growth hormone therapy is a faster growth, better end height, increased quantity and muscle tone, increased strength, and reduction of body fat.

Additionally, it is imortant to pay attention to a number of life-threatening conditions in children with PWS. These conditions, described in this paper, such as obesity, central and obstructive sleep apnea, hyponatremia, adrenal crisis, diabetes, and hyperthermia can be one of the reasons for numerous sudden death cases in children with PWS. It is extremely important for physicians to be familiar with the conditions that additionally threaten the lives of children with PWS. In this way, and with early diagnosis and treatment, the quality of life of persons with PWS is improved, life expectancy is prolonged, and severe health complications are prevented.

Key words: Prader–Willi syndrome, growth hormone, diagnosis, obesity, life-threatening conditions

1. UVOD

Prader-Willijev sindrom rijedak je i složen genetički poremećaj koji nastaje zbog delecije ili prekida jednog ili više gena na proksimalnom dijelu dugog kraka očevog 15. kromosoma (15q11-q13) ili zbog uniparentalne disomije majčinog 15. kromosoma. Prvi put su ga opisali švicarski pedijatri Prader, Labhart i Willi 1956. godine, po kojima je ovaj sindrom i dobio ime(1-3).

PWS se javlja otprilike od 1 u 15 000 do 1 u 30 000 novorođene djece(4). Pretpostavlja se da u svijetu živi oko 350 000-400 000 oboljelih osoba od ovog sindroma(5). Podjednako se javlja u oba spola i potvrđena je svim etničkim skupinama, ali s nešto većom učestalošću u bjelačkoj rasi(6).

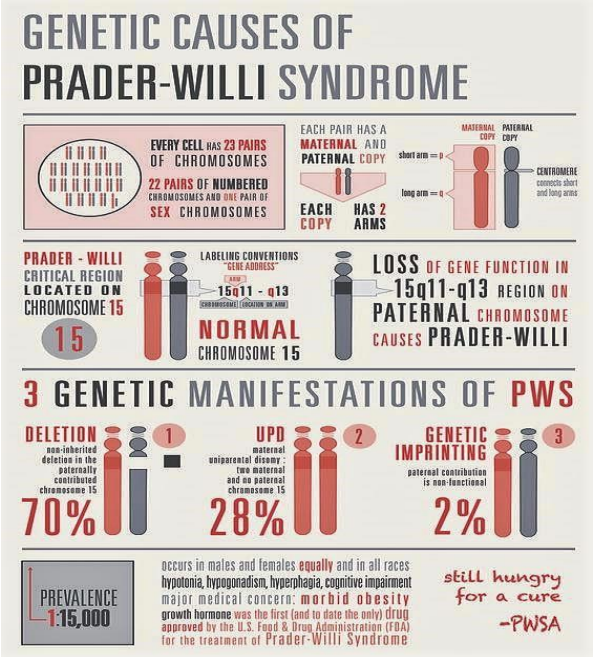
2. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

2.1. GENETSKA ETIOLOGIJA

Etiologija bolesti je nepoznata i najveći broj slučajeva javlja se sporadično, ali je zapaženo i javljanje više slučajeva u istoj obitelji(2). PWS, zajedno s Angelmanovim sindromom (AS) posebno je važan jer predstavlja prvi dokaz genomskog imprintinga koji odstupa od klasičnih Mendelovih zakona o nasljeđivanju te je poslužio kao izvrstan model za objašnjavanje potencijalnih mehanizama i uloge genomskog utiskivanja(5, 7).

2.2. MEHANIZMI NASTANKA

Patogeneza se javlja zbog nedostataka aktivnih očevih gena određene kromosomske regije na 15. kromosomu, a to može nastati na tri načina(Slika 1.). Prvi i ujedno najčešći je mikrodelecija (65-75% slučajeva) spomenute regije na 15. kromosomu nasljeđenom od oca. Drugi, 20 do 30 % slučajeva je majčinska uniparentalna disomija 15. kromosoma, što bi značilo da ta osoba nosi oba majčina kromosoma 15, ali tada nedostaju očevi aleli sa područja 15q11–q13. Rijetko kada (1- 3% slučajeva) ipak postoje očevi geni, ali nema njihove ekspresije jer postoje mutacije gena odgovornih za genomsko biljegovanje(1, 8, 9). S obzirom da bolesnici predstavljaju sviježu mutaciju obično nema prenošenja sindroma na potomke zbog hipogonadizma. međutim genetska mutacija koja se nije manifestirala kod roditelja ipak se u manje od 2% može prenijeti na dijete te se u takvim obiteljima može roditi i više djece s ovakvom bolesti. Čimbenici rizika nisu poznati, ali se među moguće etiološke faktore navodi lokalizirani poremećaj u hipotalamusu koji može nastati i postnatalno zbog traume ili nekih operativnih zahvata(2, 9).



Slika 1. Genetski uzroci Prader-Willijevog sindromom

(ustupljeno ljubaznošću udruge " Prader Willi sindrom Hrvatska")

3. KLINIČKA SLIKA

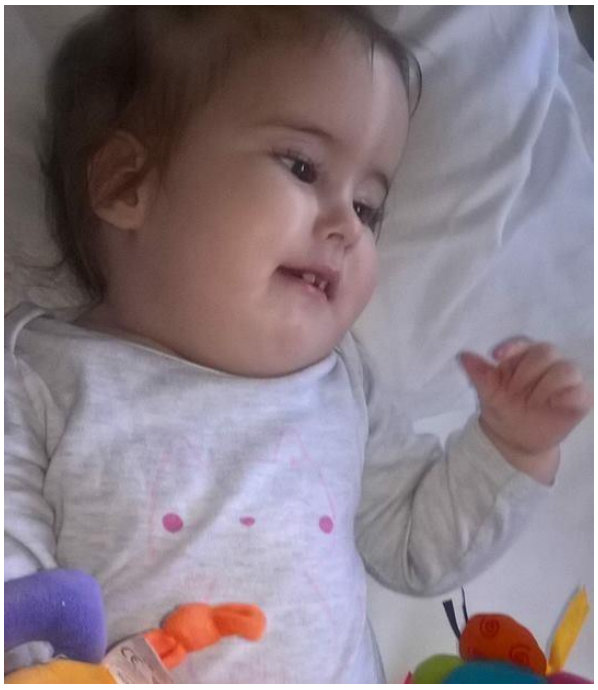
Sinonim za Prader-Willijev sindrom je HHHO sindrom (kratica od Hipogonadizam-Hipomencija-Hiperfagija-Obesitas)(2). U neonatalnoj i dojenačkoj dobi klinička slika je znatno različita od one u kasnijem djetinjstvu i odrasloj dobi.

3.1. INTRAUTERINO RAZDOBLJE

Već intrauterino hipotonija dovodi do smanjenja fetalnih pokreta, čestih abnormalnih položaja fetusa (zadak, poprečni položaj, defleksijski stavovi) što ima za posljedicu operativno dovršenje poroda vaginalno ili carskim rezom. Učestaliji je polihidramnij i sindrom intraamnijske infekcije što sve povećava perinatalni morbiditet i mortalitet(8, 10).

3.2. NOVOROĐENAČKO I DOJENAČKO RAZDOBLJE

Novorođenčad s PWS-om su kod rođenja su manje porodne mase i duljine u odnosu na braću i sestre za 15–20%. U prvih mjesec dana života hipotonija remeti hranjenje i napredovanje pa je često potrebno hranjenje sondom. Uz izraženu hipotoniju mišića cijelog tijela prisutna je i letargija sa smanjenim spontanim uzbuđenjem, slabim plakanjem i slabim refleksima(8, 10). Slabo napredovanje uslijed mišićne hipotonije i poteškoće pri hranjenju se obično povlače između 6. i 12. mjeseca života(3)(Slika 2.).



Slika 2. Dojenče s Prader-Willijevim sindromom

(ustupljeno ljubaznošću udruge “ Prader Willi sindrom Hrvatska" i s dopuštenjem roditelja)

3.3. RAZDOBLJE DJETINJSTVA

3.3.1. Razdoblje od prve do treće godine života

Od 12. do 18. mj. života javlja se abnormalna potreba za hranom te ako dijete nije pod strogom kontrolom, nekontrolirano prejedanje dovodi do prekomjernog debljanja i psiholoških tegoba, a najupadljivija je pletorična gojaznost(3, 9). U psihomotornom razvoju primjećuje se kašnjenje. Tek sa 12 mjeseci mogu samostalno sjediti, a obično prohodaju sa dvije godine. Sa 36 mjeseci usvajaju desetak riječi, a intelektualno zaostajanje postaje očito do školske dobi. U većeg broja djece stupanj intelektualnog oštećenja je značajan s prosječnim IQ-om između 40 i 60(10) (Slika 3.).



Slika 3. Trogodišnji dječak s Prader – Willijevim sindromom

(ustupljeno ljubaznošću udruge “ Prader Willi sindrom Hrvatska" i s dopuštenjem roditelja)

3.3.2. Razdoblje od treće godine do odrasle dobi

Od treće godine života zbog poremećaja u radu hipotalamusa prisutan je stalni osjećaj gladi koji vodi u patološku pretilost. Bez kontrole prehrane bolesnikova tjelesna masa tijekom adolescencije može iznositi 250 kg. Osim komplikacija zbog debljine, javljanju se različiti oblici poremećaja ponašanja sa izljevima bijesa kod uskraćivanja obroka, a 10% ovih bolesnika ima ozbiljne psihološke poremećaje(9, 11). Česta su dizmorfična kraniofacijalna obilježja s dolihocefalijom, smanjenim bitemporalnim promjerom glave, uskim i mongoloidno položenim očnim rasporcima, očima bademastog oblika, tankom gornjom usnom i spuštenim usnim kutovima, a kosa i oči su često svjetliji nego kod ostalih članova obitelji(1, 6, 8). Skoliozu ima 40-80% bolesnika, a njena prevalencija raste s dobi. Također, prisutni su i ostali poremećaji kostura poput kifoze i osteopenije (8, 12)(Slika 4.).



Slika 4. Adolescentica s Prader-Willijevim sindromom

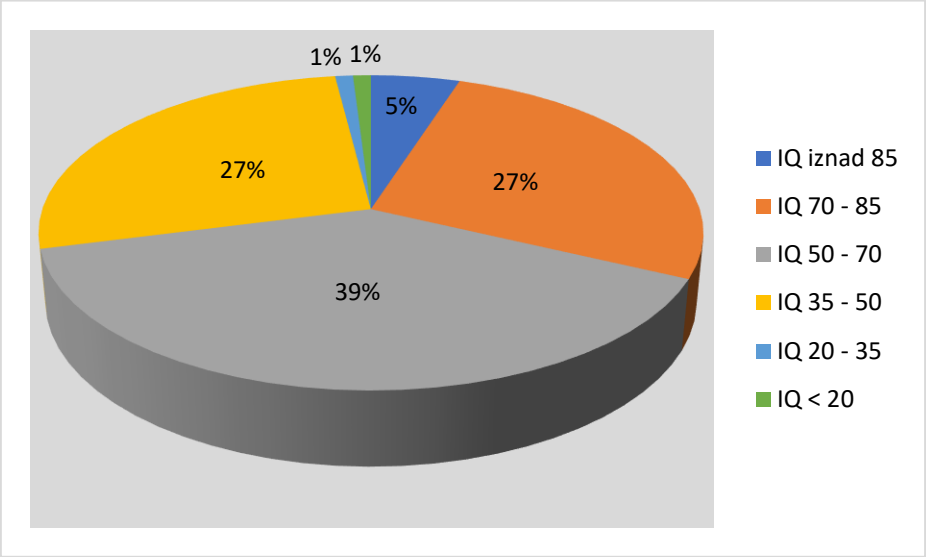
(ustupljeno ljubaznošću udruge “ Prader Willi sindrom Hrvatska" i s dopuštenjem roditelja)

3.4. RAZDOBLJE ODRASLE DOBI

Bolesnici obično nikad ne dosegnu normalnu prosječnu visinu u odrasloj dobi. Zbog oštećenog kognitivnog funkcioniranja, kao i potrebe za stalnim nadzorom nad unosom hrane te prisutnih komorbiditeta, odrasli pacijenti nisu sposobni za samostalan život te većina živi u obiteljskoj kući uz stalnu skrb roditelja ili u nekom institucionalnom smještaju(13).

3.5. NEUROKOGNITIVNI POREMEĆAJI

Dok je u nekih kvocijent inteligencije održan, u većine je stupanj oštećenja značajan te većina osoba (50-65%) spada u grupe granične, blage ili umjerene intelektualne nesposobnosti, a IQ bolesnika kreće se najčešće između 20 i 80(14)(Slika 5.).



Slika 5. Graf prikaza IQ-a kod PWS-a. U 39% slučajeva javlja se blaga intelektualna oštećenost, a 27% oboljelih ima umjerenu intelektualnu oštećenost. U isti broj slučajeva (27%) javlja se granična intelektualna nesposobnost, dok samo 5% ima očuvan IQ. Također, teška i duboka intelektualna oštećenost prisutna u najmanjem broju slučajeva, svega 2%. (prema Curfs LM, Fryns JP. Prader-Willi syndrome: a review with special attention to the cognitive and behavioral profile. Birth defects original article series. 1992;28(1):99-104.)

3.6. ENDOKRINOLOŠKI POREMEĆAJI

3.6.1. Nedostatak hormona rasta

Niski se rast često uočava već tijekom ranog djetinjstva, a bez terapije rekombinantnim humanim hormonom rasta (rhHR) konačna visina muškaraca je prosječno 155 cm, a žena 148 cm. Također, smanjenom rastu pridonosi i izostanak pubertetskog zamaha rasta zbog hipogonadizma te hipotireoza(15).

3.6.2. Hipogonadizam

Osobe s PWS-om imaju gotovo redovito hipogonadizam s hipoplazijom vanjskog spolovila te izostalim, zakašnjelim ili nepotpuno razvijenim pubertetom i infertilnošću. Hipogonadizam je posljedica hipotalamičke disfunkcije, ali i primarnog oštećenja gonada, a očituje se već pri rođenju(15, 16). U 80-90% dječaka javlja se unilateralni ili bilateralni kriptorhizam, a kirurško liječenje provodi se u 1. ili 2. godini života. U liječenju kriptorhizma, terapija humanim korionskim gonadotropinom (hCG) može biti prvi izbor jer se pokazala često vrlo uspiješnom.,U dječaka je penis sitan, a hipoplastični skrotum mali, slabo elastičan i slabo pigmentiran. Od rođenja djevojčice imaju manji klitoris i stidne usne. Preuranjeni pubertet ima 4% djece, ali ga nije potrebno kočiti, jer će napredovanje puberteta spontano izostati(10, 17).

3.6.3. Hipotireoza

Oko 20-30% djece mlađe od dvije godine ima centralnu hipotireozu s niskom razinom slobodnog tiroksina (fT4) i normalnom ili sniženom razinom tireotropnog hormona (TSH)(17, 18).

3.6.4. Insuficijencija nadbubrežne žlijezde

Ovisno o primijenjenom testu stimulacije, učestalost centralne nadbubrežne insuficijencije kod osoba s PWS-om je 14-60%, a posljedica je disfunkcije hipotalamusa. Međutim, nema jasnih preporuka kada i kako procijeniti funkciju NŽ-a kao ni kad započeti liječenje jer se prisutnost ili odsutnost CAI ne može se odrediti samo mjerenjem razine kortizola u osam sati nego se on mora ispitati u vrijeme stresa (npr. za vrijeme infekcija s povišenjem tjelesne temperature) ili uz pomoć stimuliranog testa.(8, 17).

3.7. POREMEĆAJI PONAŠANJA

U 70-90% osoba s PWS-om razvijaju se različiti obrasci ponašanja u ranom djetinjstvu koji progrediraju s dobi i stupnjem debljine, da bi se u odraslih bolesnika gotovo potpuno smirili. Oni obično uključuju česte izljeve bijesa, tvrdoglavost, kompulzivno opsesivno ponašanje, a česti su i poremećaji ponašanja iz spektra autizma. Djeca se samoozljeđuju, čupkaju kožu i grizu nokte te zbog takvih navika koje se učestalo javljaju kod ovih osoba mogu se pojaviti otvorene rane. U pojedinim slučajevima su u mladih osoba opisani psihijatrijski simptomi poput halucinacija, depresije i anksioznosti(8, 9, 14).

3.8. OFTALMOLOŠKI POREMEĆAJI

PWS je povezan s većom učestalošću pojedinih očnih bolesti od kojih je najčešći strabizam koji se javlja u nešto više od 50% oboljelih. Najčešći oblik strabizma koji se javlja u 48% slučajeva je ezotropija (konvergentni strabizam)(8, 19).

3.9. SKOLIOZA

Oko 40-80 % bolesnika s PWS-om ima skoliozu čija prevalencija raste s dobi kao posljedica pretilosti, produljene hipotonije paravertebralnih mišića te koštane displazije(8). Terapija rhHR-om ne pogoršava skoliozu te nije potvrđena njihova povezanost ali je preporuka da se prije početka terapije obavi pregled ortopeda i prema potrebi rengenski snimi kralježnica(20, 21). Skolioza je jedan od rizičnih faktora za noćnu hipoventilaciju uz debljinu i hipotoniju respiratornih mišića(12).

4. DIJAGNOSTIKA

Donedavno se PWS većinom dijagnosticirao samo u pubertetu, ali sada dijagnoza može biti postavljena vrlo rano već u prvom mjesecu života DNA genetičkom analizom te tako rana dijagnoza omogućuje ranu intervenciju kao i rano propisivanje rhHR(9).

4.1. KLINIČKA DIJAGNOSTIKA

Prije dostupnosti i upotrebe genetičke analize sastavljeni su klinički dijagnostički kriteriji za PWS (Tablica 1.) koji sadrže 6 velikih i 11 malih kriterija, od koji svaki vrijedi 1 odnosno 1/2 boda. Prema tim kriterijima da bi se postavila klinička dijagnoza potrebno je 5 bodova, od kojih 4 iz skupine velikih kriterija za dob do tri godine, a u starijih od tri godine potrebno je 8 bodova, od kojih 5 iz skupine velikih kriterija(8, 22).

Tablica 1. Klinički dijagnostički kriteriji za PWS (prema Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2012;14(1):10-26. i Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. Pediatrics. 1993;91(2):398-402.)

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

4.2. MOLEKULARNA DIJAGNOSTIKA

Prvi genetički test izbora je DNA metilacijska analiza kritične regije za Prader-Willijev sindrom, koja potvrđuje dijagnozu u 99% bolesnika. Analiza metilacije se izvodi pomoću Southern blot-a ili PCR-a specifičnog za metilaciju, na 5' kraju SNURF-SNRPN lokusa, odnosno na promotoru i prvome egzonu toga gena, dakle PWS-SRO regiji. Budući da se analizom metilacije ne otkriva koja je molekularna etiologija, daljnje testiranje odredit će jednu od triju molekularno-genetičkih podvrsta. U 65-75% bolesnika florescentna in situ hibridizacija (FISH) potvrdit će deleciju očevog kromosoma u regiji 15q11,2-q13. Radi pouzdanijih informacija o prognozi i radi genetskog savjetovanja o riziku ponavljanja iste bolesti u obitelji važno je molekularnu etiologiju što preciznije identificirati(4).

5. MOGUĆNOSTI LIJEČENJA

Lijek za Prader-Willi sindrom još uvijek ne postoji. Međutim, postoje lijekovi i postupci koji mogu umanjiti pojavnost fizičkih simptoma bolesti i time uvelike poboljšati kvalitetu života oboljelih(9). Skrb za bolesnika zahtjeva multidisciplinaran pristup koji uključuje stručnjake iz različitih područja poput primarnog pedijatra, genetičara, endokrinologa, nutricionista, fizijatra, logopeda, psihologa, psihijatra te prema potrebi druge subspecijaliste radi sprječavanja razvoja teške debljine i liječenja pridruženih morbiditeta(6).

5.1. PREHRAMBENE MJERE

Tijekom prvih mjeseci života, najčešće se koriste posebne tehnike hranjenja kao što je postavljanje nazogastrične sonde ili upotreba posebnih dudica zbog izražene hipotonije koja remeti sisanje i gutanje te onemogućava napredovanje u težini. Međutim, to stanje se kroz nekoliko mjeseci značajno popravlja te uzimanje krute hrane postaje uredno(23). Od trenutka potvrde dijagnoze, ne čekajući razvoj tipične kliničke slike, nužno je započeti s ograničenjima i strogim nadzorom u prehrani budući da je teška pretilost upravo jedan od najvećih problema koji je povezan s ovim sindromom. Usporedno s razvojem djeteta potrebno je primjenjivati kontroliranu uravnoteženu i niskokaloričnu dijetu, pratiti promjene u težini, te provoditi strogu restrikciju unosa hrane što će pridonijeti smanjenju fizičkih poteškoća uzrokovanih Prader-Willi sindromom(9). Boljoj kontroli debljine također pridonosi i svakodnevna fizička aktivnost primjerena dobi i stupnju debljine povećavajući mišićnu masu i snagu i potrošnju energije(24).

5.2. PRIMJENA HORMONA RASTA

Posljednjih godina u liječenje je uključen i hormon rasta, jer je u većine djece dokazan njegov deficit(9). Optimalno vrijeme uvođenja terapije rhHR-om nije definirano, ali prema mišljenju većine terapiju je potrebno započeti od najranije dobi prije razvoja debljine, oko druge godine života. Sa terapijom se započinje nakon opsežne provjere zdravstvenoga stanja djeteta, a u dogovoru sa pedijatrijskim endokrinologom. Početna doza iznosi 0,5 mg/m2/dan uz postupno povećanje do 1 mg/m2 subkutano uvečer(21, 25). Pozitivan učinak terapije rhHR-om u bolesnika s PWS-om očituje se ubrzanjem rasta, većom mišićnom snagom, smanjenjem udjela masnog tkiva te poboljšanjem funkcioniranja čitavoga metabolizma što u konačnici uvelike poboljšava kvalitetu života bolesnika(26, 27)(Slika 6.). Neke studije navode povezanost terapije rhHR-om s povećanim brojem iznenadnih smrtnih ishoda u liječenih osoba kojima može pridonijeti hipertrofija tonzilarnog i okolnog mekog tkiva, uzrokujući opstruktivne poremećaje disanja u spavanju. Stoga je stoga potrebno prije uvođenja terapije rhHR-om provesti cjelonoćno polisomnografsko snimanje radi procjene poremećaja disanja u spavanju te u prvoj godini liječenja ponoviti snimanja, a potom samo prema kliničkim indikacijama(21, 28). Međutim, u drugim studijama povezanost s rhHR-om nije potvrđena te trenutačno ne postoje izravni dokazi o uzročnoj vezi između hormona rasta i respiratornih problema kod osoba s PWS-om(29). Važno je nadzirati glukozu i inzulin natašte te HbA1C na početku i tijekom terapije, budući da rhHR potiče inzulinsku rezistenciju, a u pretile djece starije od 12 godina i uz pozitivnu obiteljsku anamnezu na dijabetes preporuča se učiniti OGTT test(21).



Slika 6. Djevojčica pune tri godine na terapiji hormonom rasta

(ustupljeno ljubaznošću udruge " Prader Willi sindrom Hrvatska")

5.3. NADOKNADA SPOLNIH HORMONA

U dječaka liječenje započinje oko 14. godine (u dogovoru s obitelji) enantatom testosterona 50 mg intramuskularno svaka četiri tjedna i doza se postupno povećava za 25-50 mg svakih šest mjeseci. Doza za odraslu dob iznosi 250 mg svaka dva tjedna(27).

U djevojčica liječenje započinje oko 12. godine (u dogovoru s obitelji) primjenom 17β estradiola 0,25 mg/dan oralno ili 14 μg/dan transkutano flasterom koji se primjenjuje dva puta na tjedan. Doza se postupno povećava do doze za odraslu dob koja iznosi 2-4 mg/dan oralno ili 100-200 μg/dan transkutanim pripravkom. Gestagen u dozi 200 mg/dan oralno dodaje se 10-14 dana ciklusa kada nastupi prijelomno krvarenje ili nakon dvije godine izolirane estrogenske terapije, da bi se spriječila hiperplazija endometrija(27).

5.4. NADOKNADA HORMONA ŠTITNJAČE

U ranoj dobi češći je razvoj hipotireoze te unatoč urednom rezultatu neonatalnog probira, od trećeg mjeseca života treba započeti s kontrolom funkcije štitnjače određivanjem fT4 i TSH, i potom ponavljati jedan put na godinu, posebno u bolesnika koji su na terapiji rhHR-om. U slučaju razvoja hipotireoze uvodi se nadoknada levotiroksinom 1–2 μg/kg na dan(17, 30).

5.5. POTICAJ PSIHOMOTORNOG RAZVOJA

Procjena i praćenje psihomotornog razvoja nužni su od ranog djetinjstva jer rana intervencija habilitacijskim mjerama, prvenstveno kontinuirana fizikalna terapija i vježbanje imaju za cilj poboljšati koordinaciju i snagu djeteta te time pomoći u postizanju primjerenog razvojnog obrasca. U bolesnika s poremećajem u razvoju govora potrebna je logopedska terapija koja ima za cilj unaprijediti i poboljšati komunikacijske sposobnosti djeci koja zaostaju za svojim vršnjacima u razvoju govornih sposobnosti(9).

6. ŽIVOTNO UGROŽAVAJUĆA STANJA

Godišnja stopa smrtnosti oboljelih od PWS-sa u dobi od 6-56 godina vrlo je visoka i iznosi 3%, dok u općoj populaciji iznosi manje od 1%(31). Najveća smrtnost zabilježena je kod djece u dobi do 5. godine života. Smrti kod mlađe djece uglavnom su povezane s respiratornim bolestima i s disregulacijom temperature te njenim komplikacijama, dok u adolescentnoj i odrasloj dobi visoka smrtnost posljedica je uglavnom komplikacija uzrokovanih debljinom, uključujući kardiovaskularne bolesti i dijabetes melitus. (31, 32). Međutim, mnogi slučajevi iznenadnih smrti osoba s PWS-om još uvijek nisu objašnjeni.

6.1. DEBLJINA

Najveći problem povezan s ovim sindromom je teška debljina budući da u osoba s PWS-om dominira nedostatak osjećaja sitosti te prisustvo prekomjerna apetita (hiperfagije), zbog čega oni ne mogu prestati jesti, pa ponovo unose velike količine hrane u organizam ubrzo nakon prethodnog obroka. Porastu tjelesne mase pridonosi i hipotonijom uzrokovana snižena tjelesna aktivnost, smanjena mišićna masa te povećana količina masnog tkiva što u konačnici dovodi to smanjene potrošnje ukupne energije u tijelu(8, 18, 24). Debljina je prvenstveno centralna (područje trbuha i bedara), ali s manjim udjelom visceralne masnoće u odnosu na stupanj debljine(33).

6.1.1. Hormon grelin

Osobe s Prader-Williovim sindromom imaju visoku razinu grelina , peptidnog hormona kojeg većinom proizvode stanice fundusa želuca čovjeka te koji stimulira glad i za kojeg se smatra da izravno pridonosi povećanom apetitu, hiperfagiji i pretilosti vidljivoj u ovom sindromu. Dok je u zdravih osoba razina grelina povišena u gladi, a nakon oborka pada, u osoba s PWS-om razina grelina je trajno povišena, i to već prije razvoja hiperfagije te nažalost, njegovo snižavanje somatostatinom ili oktreotidom nema učinak na hiperfagiju(17, 18).

6.1.2. Nutritivne faze

Prijelaz iz nenapredovanja u hiperfagiju postupan je i odvija se u nekoliko definiranih faza, u kojima povećanje TM započinje i prije neumjerenog unosa hrane, obično u fazi 2a tj. između 2,1 i 4,5 godine. U fazi 2b, između 4,5-8 godina hiperfagija i daljnji porast TM nastavljaju se, uz postupan gubitak, ali još uvijek održan osjećaj sitosti, uzrokujući teški stupanj debljine. Potpuni nedostatak osjećaja za sitost i još veći interes za hranom javlja se u fazi 3, između 8 i 18 godine. Neki odrasli napreduju u fazu 4 kada se gubi nezasitan apetit te kontrola unosa hrane popravlja (Tablica 2.). Takav slijed događaja prisutan je u gotovo sve djece s PWS-om, samo što u nekih hiperfagija započinje kasnije(23). Također, prag za povraćanje je vrlo visok te osobe s PWS-om rijetko kad povraćaju, a sredstva za povraćanje uglavnom nemaju učinka(9). Sve to rezultira brzim i znatnim povećanjem tjelesne težine i, ako se kalorijski unos ne ograniči, s vremenom se razvija morbidna pretilost.

Tablica 2. Nutritivna razdoblja u Prader-Willijevom sindromu (prema Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2012;14(1):10-26. i Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, Goldstone AP, Gold JA, Kimonis V, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. American journal of medical genetics Part A. 2011;155a(5):1040-9.)

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

Visoki stupanj smrtnosti pogotovo u adolescentnoj i odrasloj dobi kod osoba s PWS-om direktno je povezan sa prekomjernom debljinom i njezinim tipičnim komplikacijama (dijabetes tipa 2, hipertenzija, opstruktivna apneja u snu, kardiorespiratorna insufucijencija, edemi potkoljenica itd.)(31).

6.1.3. Mjere sprječavanja razvoja morbidne pretilosti

6.1.3.1. Strogi režim prehrane

Od trenutka potvrde dijagnoze, ne čekajući razvoj tipične kliničke slike, nužno je započeti s ograničenjima i strogim nadzorom u prehrani budući da je teška pretilost upravo jedan od najvećih problema koji je povezan s ovim sindromom te zbog brojnih opasanosti vezanih uz debljinu jako je važna njena stroga kontrola koja uključuje uravnoteženu i niskokaloričnu dijetu, konstantno praćenje promjena u težini, te strogi cijelodnevni nadzor pogotovo u okolini u kojoj je dostupna hrana(9). Od dojenačkog razdoblja do odrasle dobi TM i BMI treba održavati između 25. i 75. centile, služeći se posebnim krivuljama rasta za djecu s PWS-om(34). Kada započne prirast TM, unatoč uobičajenoj prehrani sastav prehrane trebao bi biti takav da se smanji količina ugljikohidrata, koji su glavni i najveći izvor energije na 45% umjesto uobičajnih 50-60%, te da se poveća udio bjelančevina u prehrani na 25% s ciljem sprječavanja pojačane pretvorbe ugljikohidrata u masno tkivo, što je karakteristično za fazu 2a. Udio masti treba iznositi oko 30% ukupnog dnevnog energijskog unosa(23).

6.1.3.2. Kalorijski unos

Kontrola težine u djece s PWS-om koja nisu tretirana hormonom rasta zahtijeva kalorijski unos od 8-11 kcal/cm/dan. Za razliku od njih, zdrava djeca tijekom rasta i razvoja trebaju 11 - 14 kcal na cm TV-a dnevno. Ukupan dnevni unos ne smije prelaziti 7 kcal/cm/ dan ukoliko se želi smanjiti TM(11). Dopušteni energetski dnevni unos u odraslih ne prelazi 1000-1200 kcal. Međutim, u odraslih osoba koje su na terapiji rhHR-om i koje redovito vježbaju barem 30-60 minuta na dan, kalorijski unos može biti do 1800 kcal na dan. Važan je i adekvatan unos vitamina i minerala pogotovo kalcija i vitamina D u slučaju njihovog deficita radi prevencije osteoporoze(6, 8).

Također, vrlo je važna svakodnevna tjelesna aktivnost primjerena dobi i stupnju debljine koja povećava mišićnu masu i snagu, smanjuje količinu masnog tkiva, povećava potrošnju energije i ubrzava metabolizam te time pridonosi boljoj kontroli debljine(24).

6.2. APNEJE U SNU

Poteškoće sa spavanjem i disanjem za vrijeme sna već je dugo poznato da utječu na osobe s Prader-Willijevim sindromom (PWS). Poteškoće su često dijagnosticirane kao apneja u snu (opstruktivna ili centralna) ili noćna hipoventilacija s hipoksijom(12). Smetnje u arhitekturi sna (kašnjenje u nastupu faze sna, razdoblja buđenja i povećano vrijeme razbuđivanja nakon spavanja) također su uobičajeni. Poremećaj u hipotalamusu uzrok je centralnih apneja i promjena u arhitekturi spavanja, a opstruktivne apneje tijekom spavanja posljedica su debljine, hipertrofije tonzilarnog tkiva te neuromuskularne slabosti(10). Morbidna pretilost, mlađa dob, teška hipotonija i raniji respiratorni problemi koji su zahtijevali intervencije kao što su respiratorno zatajenje, reaktivne bolesti dišnih putova i hipoventilacije s hipoksijom smatraju se čimbenicima koji povećavaju rizik od poteškoća s disanjem. Zbog nekoliko posljednjih smrtnih slučajeva prijavljenih kod osoba s PWS-om koje su primale terapiju hormonima rasta neki su liječnici dodali i to kao dodatni čimbenik rizika. Međutim, jedina mogućnost (koja trenutačno nije dokazana) jest ta da bi GH mogao povećati rast limfnog tkiva u dišnom sustavu i tako pogoršati već postojeću hipoventilaciju ili OSA(28, 29, 35). Također tijekom terapije rhHR-om nadzire se i razina IGF-a I koji nastaje pod utjecajem rhHR-a zbog spomenutih mogućih neželjenih učinaka koji HR može imati na razvoj poremećaja disanja u spavanju. Bolesnici s PWS-om imaju povećanu osjetljivost na rhHR, zbog čega značajno raste razina IGF-a I, te njegova razina koja se kontrolira svakih šest mjeseci i ne bi smjela biti iznad 2 SDS-a kako bi se izbjegli neželjeni učinci terapije. Ipak, mora se naglasiti da trenutačno nije dokazano da terapija hormonom rasta uzrokuje ili pogoršava poteškoće disanja za vrijeme sna(29).

S obzirom na utvrđen povećani rizik od poteškoća s disanjem za vrijeme sna kod osoba s PWS-om, a pogotovo prije uvođenja terapije rhHR-om potrebno je provesti cjelonoćno polisomnografsko snimanje koje uključuje mjerenje razine zasićenosti kisikom i ugljičnim dioksidom za procjenu hipoventilacije, opstrukcije gornjih dišnih putova, opstruktivne i središnje apneje u snu. U prvoj godini terapije treba ponoviti snimanja, a nakon toga ovisno o kliničkim manifestacijama(21).

6.2.1. Centralna apneja

Centralna apneja označuje potpuni prestanak disanja tijekom spavanja i ujedno predstavlja rjeđi oblik(3). CSA uzrokovane poremećajem u hipotalamusu, zbog čega mozak ne šalje odgovarajuće signale mišićima zaduženim za kontrolu disanja, česte su i dobro prepoznate kod djece s PWS-om, pogotovo u dojenčadi kod kojih su poremećaji disanja u spavanju pretežno središnji u podrijetlu i koji uzrokuju značajne hipoksije(10, 36). Pojavljuju se češće u najdubljoj fazi spavanja, REM fazi, a to vjerojatno odražava činjenicu da je funkcionalni rezidualni kapacitet (FRC) pluća manji u REM fazi spavanja, a SpO2 padovi imaju veću vjerojatnost da će doći od epizoda apneja(12).

Oksigenoterapija dovela je do poboljšanja oksigenacije (SpO2), smanjenja indeksa središnjeg događaja te značajnih smanjenja CAI sa 5 do 2,5/sat, ali nije zabilježena promjena broja opstrukcijskih događaja(36).

6.2.2. Opstruktivna apneja

Opstruktivna apneja obuhvaća epizode djelomičnog i/ili potpunog zatvaranja gornjih dišnih putova za vrijeme spavanja, što dovodi do prestanka disanja >10 sekundi(3).

6.2.2.1. Učestalost ovisno o dobi i spolu

Dokazano se javlja se kod djece s Prader-Williovim sindromom (PWS) sa visokom prevalencijom koja iznosi 79,91% i obično je posljedica debljine, hipertrofije tonzilarnog tkiva te neuromuskularne slabosti(10, 37). Budući da među pacijentima PWS postoji velika učestalost OSA, rutinski screening za OSA od strane PSG-a je neophodan za rano otkrivanje i liječenje ovog poremećaja. U nešto više od 50% slučajeva javljaju se blage opstruktivne apneje, dok su u 22,35% primijećeni umjereni, a u 24,58% teški oblici opstruktivne apneje(37). Kod dječaka je uočena veća učestalost ukupnog broja apneja i težih slučajeva nego kod djevojčica. Učestalost u dobnoj skupini od 2 do ≤ 7 godina iznosi 88,89%, u dobnoj skupini od 7 do 14 godina 86,49%, a u dobnoj skupini od 14 do ≤ 18 godina 76,19%. što dakle pokazuje da dob među djecom značajno ne utječe na prevalenciju OSA. Međutim u odraslih osoba uočena je znantno niža incidencija OSA (60% u odnosu na 80% koje smo pronašli kod djece), a to bi se moglo objasniti bilo prisutnošću šireg dišnog puta među odraslima ili nekim odraslim osobama koje su imale AT, što je pak popravilo OSA(37).

6.2.2.2. Rizični faktori

Visoki ITM važan je čimbenik rizika za OSA te svako povećanje ITM za 1kg/m2 iznad 50. percentila (prilagođeno za spol i dob) povećava rizik od OSA za 12%(37). Neliječena opstruktivna apneja može dovesti do ozbiljnih komplikacija vezanih za kardiovaskularni, neurokognitivni, bihevioralni i metabolički sustav, uključujući i smrt(12). Također utvrđeno je da djeca koja pate od OSA imaju veću učestalost poremećaja ponašanja (npr. nepažnja, hiperaktivnost i razdražljivost)(37).

6.2.2.3. Terapijske mogućnosti

Adenotonzilektomija (AT), zahvat kojim se odstranjuju dvije nepčane tonzile i jedna ždrijelna učinkovit je tretman za OSA kod djece s PWS-om koja imaju adenotonzilarnu hipertrofiju. Dok mnoga djeca s PWS-om pokazuju poboljšanja nakon AT, nažalost njihova stopa odgovora je još uvijek znatno manja od one kod djece bez PWS-a. te značajan broj ima preostali OSA poslije AT, zbog drugih čimbenika rizika, poput mišića gornjih dišnih puteva hipotonija, te se kod njih preporučuje ponavljanje studija spavanja. Preporučuje se da se djeca pregledaju nakon operacije i u asimptomatskim slučajevima(12, 37).

Terapija izbora je i nazalni CPAP kojim se poboljšava prohodnost gornjih dišnih putova primjenom kontinuiranog pozitivnog tlaka u putovima sklonim kolabiranju. Ovisno o obliku apneje, kao i uzroku apneje neki bolesnici iznimno teško podnose CPAP. Neuspjeh nazalnog CPAP–a obično je posljedica nepridržavanja savjeta i uputa ili neprihvaćanja ove terapije jer neki bolesnici se nikako ne uspijevaju naviknuti na aparat, te u periodu navikavanja imaju osjećaj kako im je još gore nego prije. Neinvazivna mehanička ventilacija (NIV), oblik ventilacije koji se provodi bez primjene endotrahealne intubacije, samo putem maske za nos, maske za usta i nos ili kacige pokazala je dobre rezultate. Međutim, potrebno je prvih osam sati pažljivo nadzirati pacijenta i ukoliko se stanje ne poboljšava potrebno ga je odmah intubirati(3, 12, 37).

Od lijekova nekoliko studija upućuje na učinkovitost intranazalnih steroida i antagonista leukotriena u liječenju opstruktivnih apneja dok antibiotici mogu biti vrlo efikasni u liječenju povezanih adenotonsilarnih infekcija, ali obično ne utječu znatno na liječenje same OSA. U umjerenim do teškim rezidualnim OSA-om, kontinuirana tlačna ventilacija je prikladna opcija. Gubitak težine može dovesti do poboljšanja OSA kod nekih bolesnika. Barijatrijska operacija tj. postupak sužavanja želuca pokazala je poboljšanja kod adolescenata s prekomjernom težinom, ali ova metoda liječenja obično je rezervirana samo za one koji su morbidno pretili i nisu uspjeli prilagoditi prehranu(37).

Druge kirurške alternative uključuju nazalnu rekonstrukciju, brzu maksilarnu ekspanziju, međutim ovi oblici liječenja još uvijek nisu dobro proučavani kod djece, a traheotomiju treba izbjegavati čak i u teškim slučajevima zbog njenih ozbiljnih komplikacija(37).

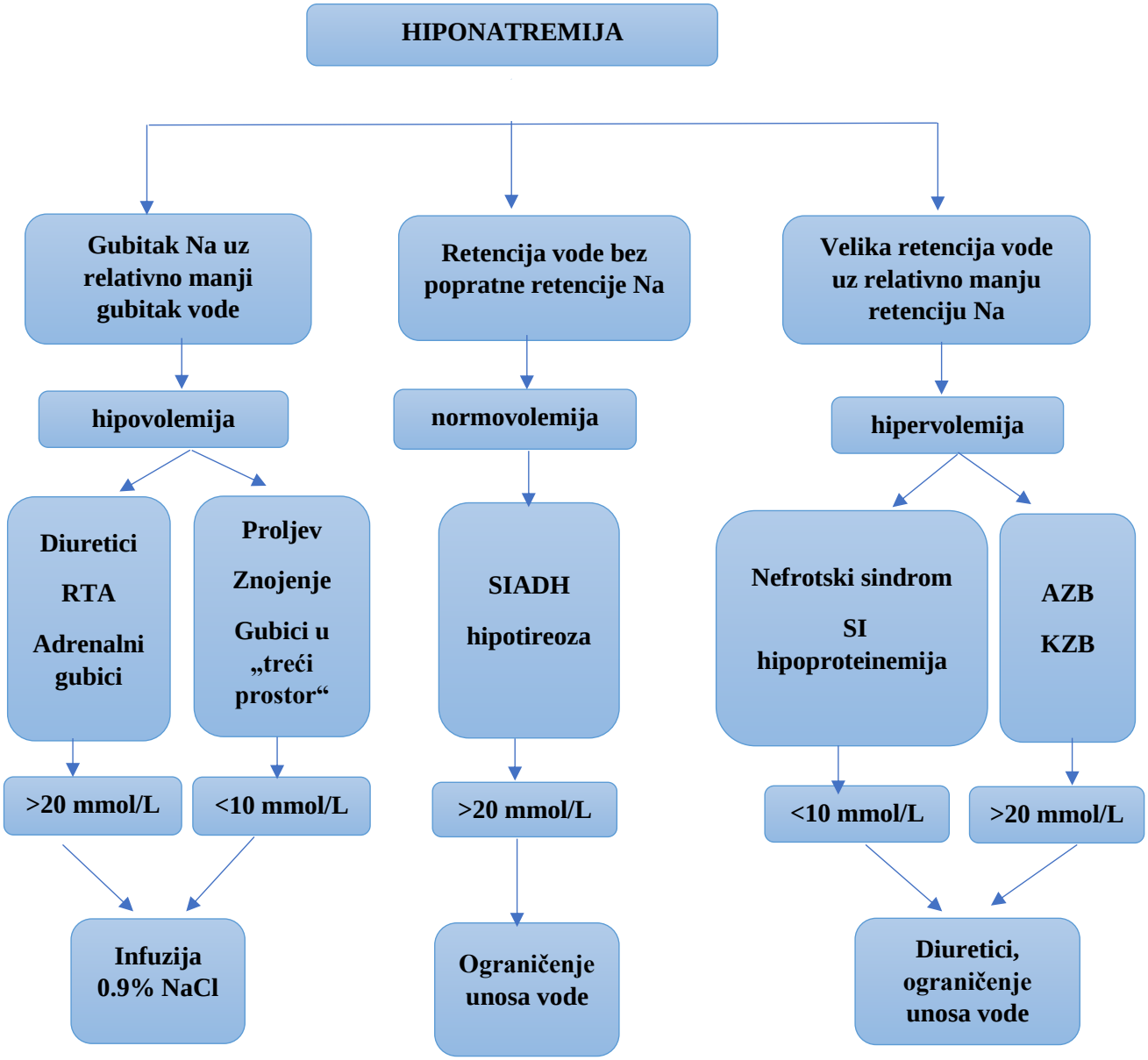
6.3. HIPONATREMIJA

Hiponatremija definirana kao koncentracija natrija u serumu < 135mmol/L, je najčešći poremećaj ravnoteže elektrolita i povezuje se s povecanim morbiditetom i mortalitetom, neovisno o temeljnoj bolesti, a može se očitovati širokim spektrom kliničkih promjena, od vrlo blagih do po život opasnih. Ima siroki spektar neuroloskih znakova i simptoma, od adinamije i poremećaja hoda do sinkope ili kome(38).

SIADH je dobro poznata nuspojava brojnih široko korištenih lijekova, kao što su antiepileptici, neuroleptici i SSRI, a budući da su poremećaji ponašanja i raspoloženja uobičajeni u PWS-u, mnogi pojedinci s PWS-om tretiraju se s nekom vrstom psihijatrijskih lijekova i imaju rizik od razvoja hiponatremije. U slučajevima PWS liječenih lijekovima za koje se sumnja da uzrokuju SIADH jer je poznato da SSRI lijekovi stimuliraju oslobađanje antidiuretičkog hormona (ADH) i uzrokuju zadržavanje vode., incidencija iznosi 22%(39). Sindrom neprikladne sekrecije ADH je ozbiljno stanje i često se pojavljuje kratko nakon što je pojedinac počeo uzimati lijekove, a simptomi su letargija, anoreksija, poremećeni san, umor, mučnina, grčevi, glavobolja, napadaji i koma. Najčešći je uzrok dilucijske hiponatremije(1, 39).

S obzirom na brojne endokrine poremećaje kod ovog sindroma, kao mogući uzrok se navode se i centralna hipotireoza te CAI s viskom učestalošću kod PWS-a budući da zbog nedostatka kortizola dolazi do neprimjerenog lučenja vazopresina s posljedičnim zadržavanjem vode. Plućne bolesti, posebno upala pluća (virusna, bakterijska, tuberkuloza) se mogu povezati s blagom hiponatremijom izmedju 130 i 135 mmol/L koja se obično manifestira blažim neurološkim poremećajima, gubitkom apetita i mučninom dok kronična hiponatremija moze biti asimptomatska(38).

Međutim, potrebna su daljnja istrazivanja da bi se razjasnila etiologija hiponatremije kod djece s PWS-om, odredila stvarna ucestalost hiponatremije kod ovih pacijenata te procijenio mogući učinak asimptomatske hiponatremije na kliničke znakove i simptome(38, 39). Na slici 7 prikazana je patogeneza, uzroci i ovisno o tome protokoli liječenja hiponatremije.



Slika 7. Patogeneza, uzroci i liječenje hiponatremije (prema Mardešić D: Pedijatrija (2016), str. 206.)

6.4. ADRENALNA KRIZA

Pretpostavlja se da centralna adrenalna insuficijencija, koja proizlazi iz hipotalamusne disfunkcije, može doprinijeti povećanju neobjašnjenih stopa smrtnosti kod osoba s PWS-om(40). Za dijagnozu CAI koristi se metirapon test kojim se mjeri razina kortizola i ACTH u 8 sati. Razina kortizola >500 nmol/l potvrda je uredne sinteze i izlučivanja kortizola, ali u slučaju niže razine potrebno je ispitati njegovu razinu tijekom stresnih stanja (npr.infekcije, opekline,operacije) ili učiniti ACTH stimulacijski test (Synacthen test)(40, 41).

Adrenalna ili adisonska kriza, stanje ekstremnog oblika nadbubrežne insuficijencije predstavlja težak i često fatalan akutni poremećaj koji u djece nastaje naglo obično u stresnim situacijama izazvanim ozljedama, infekcijama ili operacijama kada dolazi do naglog i velikog smanjenja ili potpunog prestanka lučenja hormona kore nadbubrežne žlijezde(42, 43).

U kliničkoj slici prisutan je izrazit pad krvnog tlaka koji je često nemjerljiv, tahikardija, intenzivna cijanoza te često visoka temperatura s groznicom. Zbog povraćanja, učestalih proljeva, neizdrživih bolova u trbuhu vrlo brzo se razvija teška dehidracija, diureza naglo smanjuje, a često se razvija i akutna bubrežna insuficijencija sa anurijom. Koža je hladna i vlažna, a u znatnog broja bolesnika postoje petehijalna krvarenja u početku, a kasnije se razviju i veliki krvni podljevi. Zbog teškog elektrolitnog disbalansa, izrazit pad natrija i porast kalija razvija se acidoza, kolaps i šok,pa takva djeca nerijetko umru ako se dijagnoza ne postavi na vrijeme(3, 42, 43).

Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, objektivnog pregleda, EKG-a i laboratorijskih analiza u kojima se nalaze visoke vrijednosti kreatinina i ureje, snižen natrij, povišene vrijednosti kalija i kalcija te metabolička acidoza(3).

6.4.1. Terapija adrenalne krize

Čak i kod sumnje, bitno je što prije započeti liječenje koje uključuje nadoknadu manjka hormona, rehidraciju za korekciju volumena i hipoglikemije.

U akutnoj fazi odmah se daje IV bolus hidrokortizona.

- Hidrokortizon 25 mg bolus + 25 mg dnevno u 4 doze (za djecu do 3 godine)
- Hidrokortizon 50 mg blus + 50 mg dnevno u 4 doze(za djecu 3-12 godina)
- Hidrokortizon 100 mg bolus + 100mg dnevno u 4 doze (za adolescente i odrasle)(43)

Te doze imaju same po sebi mineralokortikoidnu aktivnost te stoga, nije potrebno davati 9 alfa fludrokortizon u akutnoj fazi.U hitnoj službi ako ne postoji mogućnost IV pristupu može se dati IM 50-100mg hidrokotizona, koji ima odgođeno djelovanje uslijed vazokonstrikcije(43).

1000 ml 0,9% natrij klorida tijekom prvih 60 minuta, a kasnije ovisno o stanju za korekciju volumena, a za korekciju akutne hipoglikemije daje se 10% glukoza. Nakon stabilizacije pacijenta nastaviti primjenu IV hidrotkotizona u dozi od 10 do 20 mg svakih 6 sati (ili 30mg/m2/ dan). Nakon akutne faze doza glukokotikoida može biti samnjena na 15mg/m2/dan uz dodatak mineralokortikoida (fluorhidrokortizon 0.1 mg/ dan), ako je potrebno. U hitnim slučajevima ako hidrokortizon nije dostupan, može se koristiti prednizolon(42, 43).

6.4.2. Prevencija adrenalne krize

Izlučivanja kortizola se znatno povećava za vrijeme pojave stresa, stoga, svi pacijenti s primarnom ili sekundarnom adrenalnom insuficijencijom i oni koji su do prije godinu dana bili na dugotrajnoj kortikosteroidnoj terapiji (iako imaju normalne razine kortizola) trebaju povećati dozu glukokortikoida u tim okolnostima kako bi se spriječila adrenalna kriza(42, 43).

1. U slučaju blagog stresa treba udvostručiti dozu hidrokortizona, podijeljenu svakih osam sati peroralno u periodu od 24-48 sati. Kod pacijenata koji već uzimaju velike doze kortikosteroida za kronične bolesti (reumatodini atritis, nefrotski sindrom) svakih 12 sati nije potrebno povećati dozu jer su oni već pokriveni za situacije blagog stresa(43).

2. U slučaju nemogućnosti peroralne primjene, hidrokortizon se može primijeniti intramuskularno u dozi od 30mg/m2/dan podijeljeno u četiri doze do oralne tolerancije, a od tad se daje dva puta uobičajene oralne doze do oporavka(43).

3. U slučajevima teškog stresa kao što su sepsa, teške opekline, velike operacije treba primijeniti liječenje kao u slučaju krize. Preporuča se hidrokortizon čak i kod pacijenata koji su na terapiji drugim spojevima kortikosteroida(43).

4. Preoperativno je poželjno davati jedan sat prije anestezije, hidrokortizon 50 mg IM u male djece (do 12 godina) ili 100 mg u starijih (adolescenata i odraslih). Tijekom operacije, daje se ista doza u kontinuiranoj IV infuziji. Nakon operacije kod djece mlađe od tri godine treba nastaviti IV primjenu hidroktioznom u dozi 25 mg dnevno svakih 6 sati, u starije djece (3 do 12 godina) ide 50 mg dnevno, a u adolescenta i odraslih 100mg. S ovim dozama primjena 9 alfa fludrokortizona nije potrebna(43).

Oni koji su pod rizikom od adrenalne insuficijencije bi trebali:

1. Primiti individualni plan lječanja od doktora i on mora biti povremeno prilagođen. Terapijski plan u hitnoj mora biti primijenjen bez odgode i treba pacijenta ostaviti hospitaliziranog.
2. I obitelj bi trebala imati ampule hidrkortizona 100mg u kući i znati kako ih upotrijebiti. I poznavati mjesta centara kojima se trebaju javiti(42, 43).

6.5. ŠEĆERNA BOLEST

Diabetes mellitus nije dijagnostički kriterij za Prader-Willijev sindrom, ali se često nalazi u PWS bolesnika s prevalencijom od 7 % do 24.4%. Etiologija za dijabetes melitus može biti povezana s morbidnom pretilosti i posljedičnom inzulinskom rezistencijom, jer smanjenje oksitocinskog neurona i otpornost leptina u PWS-u može uzrokovati hiperfagiju, izazivajući pretilost. Međutim iako je teška pretilost u djetinjstvu, koja se može razviti u dijabetes tipa 2, uobičajena značajka u bolesnika s PWS-om opseg povezanosti između Prader-Willi i dijabetesa, kao i njegovih procesa, nije potpuno razumljiv(44, 45). 25% odraslih bolesnika s PWS-om ima šećernu bolest tipa 2 dok u dječjoj dobi samo 4% bolesnika ima poremećenu toleranciju glukoze. Međutim, u mlađih od 20 godina nije zabilježen razvoj ŠB2(46).

6.5.1. Čimbenici rizika

Kao značajni faktori rizika navode se starija dob bolesnika, veći indeks tjelesne mase (BMI), otpornosti na inzulin (HOMA-IR) te prisutnost dislipidemije i hipogonadizma. Također za razliku od navedenih faktora, genotip i spol ne pridonose značajno razvoju dijabetesa tipa 2, a terapija hormonom rasta nije vodeći uzrok bez obzira na dob početka i duljinu trajanja terapije. Budući da su pretilost i otpornost na inzulin značajni čimbenici rizika za razvoj ŠB2 u bolesnika s Prader-Williovim sindromom te se također BMI i HOMA-IR mogu koristiti kao markeri za procjenu rizika od razvoja dijabetesa kod PWS pacijenata jako je važna rana intervencija kako bi se spriječila pretjerana pretilost i redovito praćenje parametara homeostaze glukoze kako bi se predvidjela pojava dijabetesa tipa 2 u PWS-u(45).

6.5.2. Opasne komplikacije

Kao posljedica šećerene bolesti obično se javljaju kronične mirkovaskularne komplikacije (retinopatija, nefropatija i neuropatija) dok su akutne komplikacije poput hipoglikemije i dijabetičke ketoacidoze koje nastaju brzo i naglo te izostanak pravovremene reakcije može predstavljati opasnost po život, znatno rjeđe(45). U kliničkoj slici DKA, akutne i životno ugrožavajuće komplikacije dominiraju dehidracija, duboko i ubrzano (Kussmaulovo) disanje, specifičan miris poput acetona, bol u trbuhu i pomućenje svijesti, nerijetko uz simptome infekcije ili nekog drugog stanja koje je najčešće i provociralo početak bolesti. Od laboratorijskih nalaza karakteristični su hiperglikemija, glukozurija, ketonemija, metabolička acidoza i povišena koncentracija lipida u serumu. Osnovni principi liječenja DKA sastoje se prvenstveno u nadoknadi tekućine i elektrolita te primjeni inzulina. Nadoknade natrijevim hidrogen-karbonatom treba provoditi oprezno i samo kada je pH krvi ispod 6,9-7,0.(1, 3).

6.6. HIPERTERMIJA

Kod osoba s PWS-om, pogotovo u dojenačkoj dobi uočena je neobjašnjiva pojava visoke ili niske temperature, a kako mogući uzrok navodi se disfunkcija hipotalamusa koji kontrolira termoregulaciju. Visoka temperatura (hipertermija) može se pojaviti već i kod lakših oboljenja ili kod zahvata koji zahtijevaju anesteziju dok s druge strane, može izostati čak i kod ozbiljnih infekcija(9). Obično se kao posljedica visoke temperature javljaju jednostavne febrilne konvulzije, a većina napadaja spontano prolazi nakon nekoliko minuta. Ukoliko napadaj traje prekida se od strane liječnika davanjem diazepama intravenski (djelovanje trenutno), a ukoliko se lijek ne može dati intravenski, što nije rijetkost u malog djeteta, diazepam se primijenjuje rektalno u obliku mikroklizme (djelovanje unutar 10 minuta nakon primjene). Međutim, hipertermiju kod dojenčadi s PWS-om treba pažljivo pratiti jer može rezultirati i po život opasnim komplikacijama poput toplinskog udara koji praćen sistemskim upalnim odgovorom uzrokuje višestruko zatajenje organa i dovodi do visoke smrtnosti te sindroma hemoragičnog šoka i encefalopatije (HSES) koji je obilježen naglim nastupom teškog šoka, koagulopatije, encefalopatije te disfunkcijom jetre i bubrega što dovodi do vrlo lošeg neurološkog ishoda ili čak smrti.(3, 47, 48).

6.7. AKUTNA IDIOPATSKA DILATACIJA ŽELUDCA

Jedna od rijetkih, ali po život opasnih komplikacija je i gastrična dilatacija čiji se pravi uzrok još uvijek ne zna iako se kao jedan od mogućih uzroka spominje upravo hiperfagija. To stanje je karakterizirano naglim povraćanjem, nadutošću i boli u središnjem dijelu trbuha koja nekad može biti prikrivena smanjenim osjetom za bol koja je čest simptom kod oboljelih od PWS-a. te se zbog toga stanje može prikriti sve dok ne uznapreduje i u pojedinim slučajevima ne dođe do nekroze i perforacije. Rendgenskim snimanjem abdomena ili CT-om utvrditi će se abdominalna nadutost. Ako je abdominalna nadutost prisutna i osoba osjeća bol, ali je relativno dobro podnosi, sljedeći zahvat trebao bi biti endoskopija da se utvrdi upala. Ako osoba ima prisutnu abdominalnu nadutost utvrđenu rendgenskim snimanjem, te se osjeća prilično bolesno, potrebna je hitna kirurška intervencija kako bi se ispitali znakovi upale ili nekroze tkiva sluznice želuca. Kod utvrđene teške nadutosti i nekroze kirurškim putem odstranjuje se znatan dio želuca. Međutim, uzrok veće učestalosti želučane dilatacije u bolesnika s Prader-Willijevim sindromom zaslužuje još istraživanja(49, 50).

7. ZAKLJUČAK

PWS rijedak je genetički poremećaj za koji još lijek još nije pronađen. Iako je dijagnostika moguća već u prvom mjesecu života, važno je napomenuti veliki broj stanja koja dodatno ugrožavaju osobe oboljele od PWS-a. Pretjerana debljina uzrokovana hiperfagijom jedan je od najvećih problema, takve osobe imaju visoku razinu grelina u organizmu. Potreban je strogi nadzor prehrane i ograničenja, jer se takvo stanje može razviti u dijabetes tipa 2. Ova bolest je uobičajena kod bolesnika s PWS-om, ali povezanost sindroma i dijabetesa nisu u potpunosti objašnjena. Ipak, kontroliranje razvoja pretilosti te monitoring parametara homeostaze glukoze uvelike bi smanjilo pojavu dijabetesa tipa 2 u PWS-u. Centralna i opstruktivna apneja ozbiljne su poteškoće sa spavanjem i disanjem koje imaju izrazito negativan utjecaj na osobe s PWS-om. Dok kod centralne apneje dolazi do hipoksije, kod opstruktivne dolazi do potpunog prestanka disanja, te su ovakva stanja vrlo učestala kod djece oboljele od ovog sindroma, te nažalost mogu dovesti do značajnog morbiditeta, ili većih komplikacija u organizmu. Adrenalna kriza jedno je od opasnih stanja koje može biti krivac za povećanu stopu smrtnosti kod oboljele djece. Kod ovakvog, često fatalnog poremećaja postoji mogućnost terapeutskog djelovanja, gdje je potrebno odraditi određene testove potvrde. Ovakva po život opasna stanja, te hiponatremija i hipertermija dokazano negativno djeluju na djecu oboljelu od PWS-a. Potrebno je uzeti u obzir važnost ovih poremećaja, te njihov utjecaj na daljnji razvoj bolesti. Ranom dijagnostikom, pravilnom terapijom, te prepoznavanjem ovih životno ugrožavajućih stanja moguće je uvelike poboljšati kvalitetu života i omogućiti dulji životni vijek osobama oboljelim od ove neizlječive bolesti.

8. ZAHVALE

Veliko hvala mom mentoru doc.dr.sc. Mariju Ćuku koji mi je predložio ovu temu, pomogao svojima savjetima, imao strpljenja i vremena za moje brojne upite. Mentore, hvala Vam puno na riječima podrške i na iskazanom povjerenju jer za moju veliku ljubav prema pedijatriji zaslužni ste i vi koji ste mi nesebično prenijeli znanje tijekom ovog studija.

Hvala mojim prijateljima, rodbini koji su uvijek bili uz mene.

A posebno hvala mojim roditeljima i mom bratu jer vi ste bili moja podrška, motivacija i snaga kada je to najviše bilo potrebno. Nikada niste prestali vjerovati u mene, niti ste sumnjali u moj uspjeh.

Hvala i svim ostalima koji su prepoznali energiju, motivaciju, želju i predanost koju svakodnevno ulažem u svoju veliku ljubav-medicinu.

9. LITERATURA

1. Mardešić D i sur. Pedijatrija. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
2. Zergollern Lj. I sur. Medicinska genetika 1. 2.dopunjeno izd. Zagreb: Školska knjiga; 1991.
3. Ivančević Ž. I sur. MSD PRIRUČNIK dijagnostike i terpije. 2.hrv.izd.Split:: Placebo;2010.
4. Kalsner L, Chamberlain SJ. Prader-Willi, Angelman, and 15q11-q13 Duplication Syndromes. Pediatric clinics of North America. 2015;62(3):587-606.
5. Butler MG, Thompson T. Prader-Willi Syndrome: Clinical and Genetic Findings. The Endocrinologist. 2000;10(4 Suppl 1):3s-16s.
6. Butler MG, Manzardo AM, Forster JL. Prader-Willi Syndrome: Clinical Genetics and Diagnostic Aspects with Treatment Approaches. Current pediatric reviews. 2016;12(2):136-66.
7. Butler MG. Genomic imprinting disorders in humans: a mini-review. Journal of assisted reproduction and genetics. 2009;26(9-10):477-86.
8. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2012;14(1):10-26.
9. http://www.pws.hr UosPWsiPDn.
10. Miller JL. Approach to the child with prader-willi syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2012;97(11):3837-44.
11. Butler MG. Prader-Willi Syndrome: Obesity due to Genomic Imprinting. Current genomics. 2011;12(3):204-15.
12. Tan HL, Urquhart DS. Respiratory Complications in Children with Prader Willi Syndrome. Paediatric respiratory reviews. 2017;22:52-9.
13. Laurier V, Lapeyrade A, Copet P, Demeer G, Silvie M, Bieth E, et al. Medical, psychological and social features in a large cohort of adults with Prader-Willi syndrome: experience from a dedicated centre in France. Journal of intellectual disability research : JIDR. 2015;59(5):411-21.
14. Curfs LM, Fryns JP. Prader-Willi syndrome: a review with special attention to the cognitive and behavioral profile. Birth defects original article series. 1992;28(1):99-104.
15. Angulo MA, Castro-Magana M, Lamerson M, Arguello R, Accacha S, Khan A. Final adult height in children with Prader-Willi syndrome with and without human growth hormone treatment. American journal of medical genetics Part A. 2007;143a(13):1456-61.
16. Siemensma EP, de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, de Jong FH, Hokken-Koelega AC. Testicular failure in boys with Prader-Willi syndrome: longitudinal studies of reproductive hormones. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2012;97(3):E452-9.
17. Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. International journal of pediatric endocrinology. 2013;2013(1):14.

18. Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Mechanisms of obesity in Prader-Willi syndrome. Pediatric obesity. 2018;13(1):3-13.
19. Hered RW, Rogers S, Zang YF, Biglan AW. Ophthalmologic features of Prader-Willi syndrome. Journal of pediatric ophthalmology and strabismus. 1988;25(3):145-50.
20. de Lind van Wijngaarden RF, de Klerk LW, Festen DA, Duivenvoorden HJ, Otten BJ, Hokken-Koelega AC. Randomized controlled trial to investigate the effects of growth hormone treatment on scoliosis in children with Prader-Willi syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2009;94(4):1274-80.
21. Deal CL, Tony M, Hoybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS. GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2013;98(6):E1072-87.
22. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. Pediatrics. 1993;91(2):398-402.
23. Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, Goldstone AP, Gold JA, Kimonis V, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. American journal of medical genetics Part A. 2011;155a(5):1040-9.
24. Butler MG, Theodoro MF, Bittel DC, Donnelly JE. Energy expenditure and physical activity in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects. American journal of medical genetics Part A. 2007;143a(5):449-59.
25. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2002;87(4):1581-5.
26. Bridges N. What is the value of growth hormone therapy in Prader Willi syndrome? Archives of disease in childhood. 2014;99(2):166-70.
27. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: A controlled study. The Journal of pediatrics. 1999;134(2):215-21.
28. Eiholzer U, Nordmann Y, L'Allemand D. Fatal outcome of sleep apnoea in PWS during the initial phase of growth hormone treatment. A case report. Hormone research. 2002;58 Suppl 3:24-6.
29. Tauber M, Diene G, Molinas C, Hebert M. Review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syndrome (PWS). American journal of medical genetics Part A. 2008;146a(7):881-7.
30. Sharkia M, Michaud S, Berthier MT, Giguere Y, Stewart L, Deladoey J, et al. Thyroid function from birth to adolescence in Prader-Willi syndrome. The Journal of pediatrics. 2013;163(3):800-5.
31. Einfeld SL, Kavanagh SJ, Smith A, Evans EJ, Tonge BJ, Taffe J. Mortality in Prader-Willi syndrome. American journal of mental retardation : AJMR. 2006;111(3):193-8.
32. Schrander-Stumpel CT, Curfs LM, Sastrowijoto P, Cassidy SB, Schrander JJ, Fryns JP. Prader-Willi syndrome: causes of death in an international series of 27 cases. American journal of medical genetics Part A. 2004;124a(4):333-8.

33. Goldstone AP, Thomas EL, Brynes AE, Bell JD, Frost G, Saeed N, et al. Visceral adipose tissue and metabolic complications of obesity are reduced in Prader-Willi syndrome female adults: evidence for novel influences on body fat distribution. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2001;86(9):4330-8.
34. Butler MG, Sturich J, Lee J, Myers SE, Whitman BY, Gold JA, et al. Growth standards of infants with Prader-Willi syndrome. Pediatrics. 2011;127(4):687-95.
35. Nagai T, Obata K, Tonoki H, Temma S, Murakami N, Katada Y, et al. Cause of sudden, unexpected death of Prader-Willi syndrome patients with or without growth hormone treatment. American journal of medical genetics Part A. 2005;136(1):45-8.
36. Urquhart DS, Gulliver T, Williams G, Harris MA, Nyunt O, Suresh S. Central sleep-disordered breathing and the effects of oxygen therapy in infants with Prader-Willi syndrome. Archives of disease in childhood. 2013;98(8):592-5.
37. Sedky K, Bennett DS, Pumariega A. Prader Willi syndrome and obstructive sleep apnea: co-occurrence in the pediatric population. Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine. 2014;10(4):403-9.
38. Landau D, Hirsch HJ, Gross-Tsur V. Case report: severe asymptomatic hyponatremia in Prader-Willi Syndrome. BMC pediatrics. 2016;16:28.
39. Akefeldt A. Water intake and risk of hyponatraemia in Prader-Willi syndrome. Journal of intellectual disability research : JIDR. 2009;53(6):521-8.
40. de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, Festen DA, Joosten KF, de Jong FH, Sweep FC, et al. High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2008;93(5):1649-54.
41. Grugni G, Beccaria L, Corrias A, Crino A, Cappa M, De Medici C, et al. Central adrenal insufficiency in young adults with Prader-Willi syndrome. Clinical endocrinology. 2013;79(3):371-8.
42. Allolio B. Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis. European journal of endocrinology. 2015;172(3):R115-24.
43. Martinez A, Pasqualini T, Stivel M, Heinrich JJ. [Pediatric emergency: adrenal insufficiency and adrenal crisis]. Archivos argentinos de pediatria. 2010;108(2):167-70.
44. Nagai T, Mori M. Prader-Willi syndrome, diabetes mellitus and hypogonadism. Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie. 1999;53(10):452-4.
45. Yang A, Kim J, Cho SY, Jin DK. Prevalence and risk factors for type 2 diabetes mellitus with Prader-Willi syndrome: a single center experience. Orphanet journal of rare diseases. 2017;12(1):146.
46. Diene G, Mimoun E, Feigerlova E, Caula S, Molinas C, Grandjean H, et al. Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome--data from 142 children of the French database. Hormone research in paediatrics. 2010;74(2):121-8.

47. Ince E, Ciftci E, Tekin M, Kendirli T, Tutar E, Dalgic N, et al. Characteristics of hyperthermia and its complications in patients with Prader Willi syndrome. Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society. 2005;47(5):550-3.
48. Williams MS, Rooney BL, Williams J, Josephson K, Pauli R. Investigation of thermoregulatory characteristics in patients with Prader-Willi syndrome. American journal of medical genetics. 1994;49(3):302-7.
49. Blat C, Busquets E, Gili T, Caixas A, Gabau E, Corripio R. Gastric Dilatation and Abdominal Compartment Syndrome in a Child with Prader-Willi Syndrome. The American journal of case reports. 2017;18:637-40.
50. Wharton RH, Wang T, Graeme-Cook F, Briggs S, Cole RE. Acute idiopathic gastric dilation with gastric necrosis in individuals with Prader-Willi syndrome. American journal of medical genetics. 1997;73(4):437-41.

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Splitu, 13. srpnja.1993. godine. Između 2000. i 2008. godine pohađala sam Osnovnu školu „Domovinske zahvalnosti“ u Kninu te Srednju školu "Lovre Montija" od 2008. do 2012.

2012. godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, gdje sam stekla predivno iskustvo i puno novog znanja te upoznala puno dragih ljudi mojih budućih kolega. 2015. prebacujem se na Medicinski fakultet u Zagrebu gdje kreće moja nova avantura.

Tijekom studiranja sudjelovala sam u više izvannastavnih aktivnosti različitih karaktera koje su se sve pokazale iznimno korisnima i poučnima, te su sve za mene bile izrazito pozitivna iskustva.

Članica sam Studentske sekcije za pedijatriju od akademske godine 2016./2017 te sam također demosica na pedijatriji.