



Associazione
Sindrome di Prader Willi
CAMPANIA

SINDROME DI PRADER-WILLI

3° FORUM DI DISCUSSIONE E APPROFONDIMENTO
PER LE FAMIGLIE E GLI OPERATORI IN CAMPANIA

Aggiornamenti medici, la ricerca a che punto siamo?

Antonino Crinò

Struttura Semplice di Patologia Endocrina Autoimmune
Dipartimento Pediatrico Universitario-Ospedaliero
Ospedale Bambino Gesù - IRCCS - Palidoro (Roma)



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

Napoli - Sabato 28 Ottobre 2017



Gruppo di Studio delle Obesità Genetiche
della Società Italiana di Endocrinologia
e Diabetologia Pediatrica (SIEDP)

La sindrome di Prader-Willi

Raccomandazioni cliniche

Nuova edizione ♦ 2017



Federazione Nazionale
Sindrome di Prader-Willi



Federazione Italiana
Sindrome di Prader-Willi
www.praderwilli.it

Sponsor : Pfizer

Carocci Editore, Roma

© copyright 2017 by Percorsi Editoriali di Carocci editore, Roma

Finito di stampare nel mese di settembre 2017 da EuroLit

Progetto grafico: Ulderico Iorillo

Riproduzione vietata ai sensi di legge
(art. 171 della legge 22 aprile 1941, n. 633)

Senza regolare autorizzazione, è vietato riprodurre questo volume anche parzialmente e con qualsiasi mezzo, compresa la fotocopia, anche per uso interno o didattico.

La seconda edizione delle Raccomandazioni cliniche per la sindrome di Prader-Willi è stata curata da:

Irune Achutegui

Clinica Pediatrica Università Vita e Salute San Raffaele, Milano

Giuseppe Chiumello

Comitato Etico Ospedale San Raffaele, Milano

Antonino Crinò

Struttura Semplice di Patologia Endocrina Autoimmune, UOC di Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS Palidoro (Roma)

Maurizio Elia

UOC di Neurologia e Neurofisiopatologia Clinica e Strumentale, IRCCS Associazione Oasi Maria SS., Troina (EN)

Adriana Franzese

Dipartimento di Pediatria, Università di Napoli Federico II, Napoli

Graziano Grugni

Divisione di Auxologia, IRCCS Ospedale San Giuseppe di Piancavallo, Istituto Auxologico Italiano, Verbania (VB)

Letizia Ragusa

UOC di Pediatria e Genetica Medica, IRCCS Associazione Oasi Maria SS., Troina (EN)

Corrado Romano

UOC di Pediatria e Genetica Medica, IRCCS Associazione Oasi Maria SS., Troina (EN)

Michele Sacco

UOC di Pediatria, Ospedale San Giovanni Rotondo, Foggia

Alessandro Salvatoni

Clinica Pediatrica, Università degli Studi dell'Insubria, Varese

Giuliana Trifirò

UO di Pediatria, ASST Rhodense, Rho (Milano)

La stesura finale del testo è stata coordinata da **Antonino Crinò**.





Gruppo di Studio delle Obesità Genetiche della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP)

Coordinatore Antonino Crinò (anni 2015-2017)

Elena Bigi (Modena), Sarah Bocchini (Roma), Annalisa Calcagno (Genova), Giuseppe Chiumello (Milano), Nicola Corciulo (Gallipoli, Lecce), Andrea Corrias (Torino), Domenico Corica (Messina), Antonino Crinò (Roma), Silvana De Lucia (Bari), Maurizio Delvecchio (Bari), Silvia Einaudi (Torino), Silvio Ferraris (Torino), Danilo Fintini (Roma), Elena Fornari (Verona), Grazia Filannino (Ostuni, Brindisi), Adriana Franzese (Napoli), Luigi Gargantini (Milano), Claudio Giacomozzi (Mantova), Donatella Greco (Troina, Enna), Nella Augusta Greggio (Padova), Graziano Grugni (Verbania), Lorenzo Iughetti (Modena), Rosanna Lia (Locri, Reggio Calabria), Maria Rosaria Licenziati (Napoli), Mohamad Maghnie (Genova), Corrado Mammì (Reggio Calabria), Patrizia Matarazzo (Torino), Enza Mozzillo (Napoli), Flavia Napoli (Genova), Sara Osimani (Milano), Alba Pilotta (Brescia), Letizia Ragusa (Troina, Enna), Irene Rutigliano (San Giovanni Rotondo, Foggia), Michele Sacco (San Giovanni Rotondo, Foggia), Alessandro Salvatoni (Varese), Emanuela Scarano (Bologna), Stefano Stagi (Firenze), Giuliana Trifirò (Rho, Milano), Giuliana Valerio (Napoli), Malgorzata Wasniewska (Messina)



Federazione Nazionale Sindrome di Prader-Willi

Giunta esecutiva

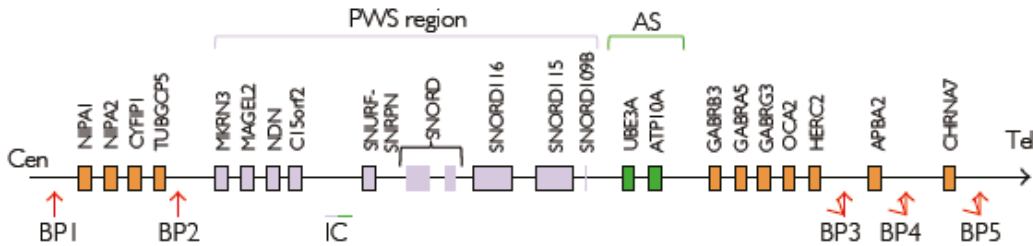
Antonietta Ricci (Presidente), Andreina Comoretto (Vice Presidente), Alberto Vezzoli, Luigi Parisi, Massimiliano Fontana, Silvano Ciancamerla

Comitato scientifico

Graziano Grugni (Coordinatore), Irune Achutegui, Antonino Crinò, Maurizio Elia, Adriana Franzese, Mohamad Maghnie, Corrado Romano, Michele Sacco



Rappresentazione schematica della regione 15q11.2-q13

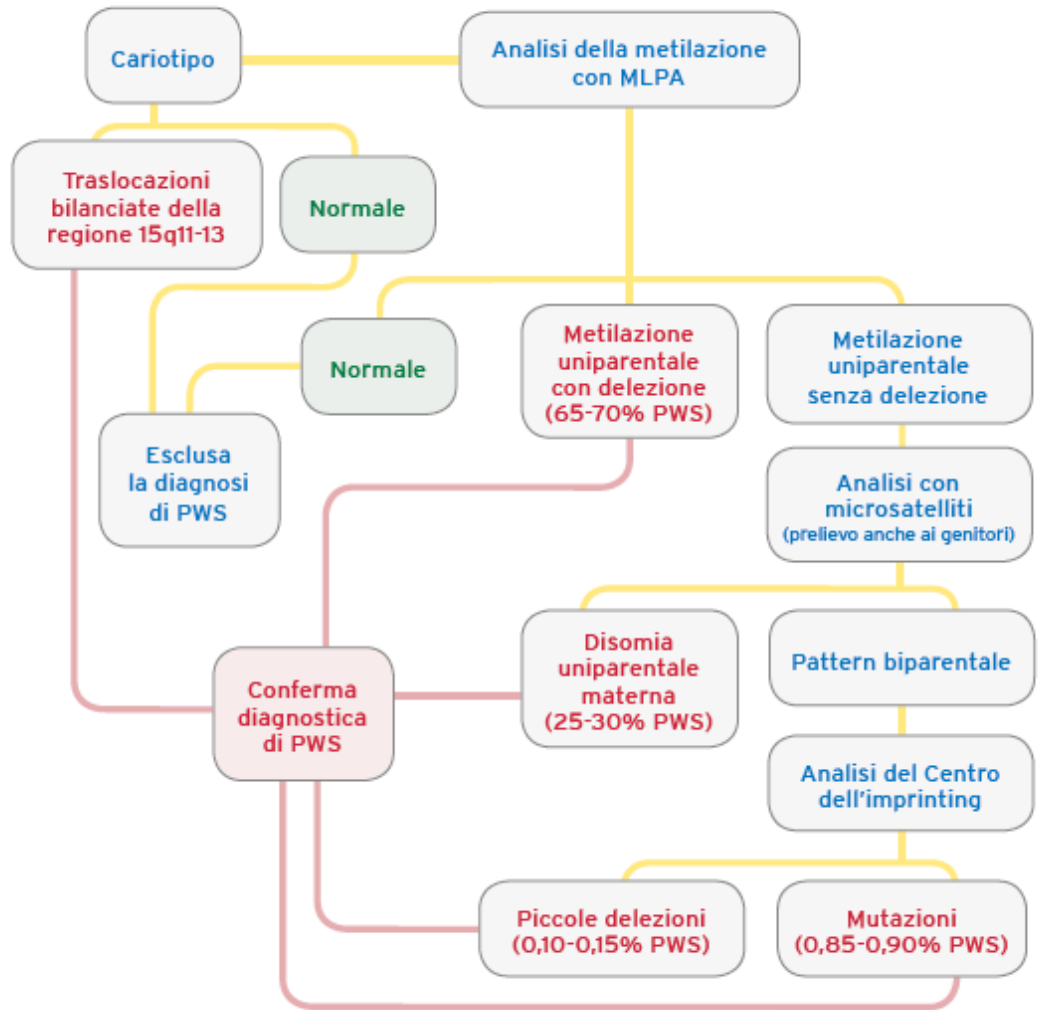


La regione della sindrome di Prader-Willi è colorata in viola e quella della sindrome di Angelman (AS) in verde. Le frecce rosse indicano i tre breakpoint (BP) comuni alla PWS e alla AS (BP1, BP2 e BP3). Raramente può esserci un breakpoint distale a BP4 o BP5. Le delezioni di tipo 1 (T1D) si estendono da BP1 a BP3 e le delezioni di tipo 2 (T2D) da BP2 a BP3.

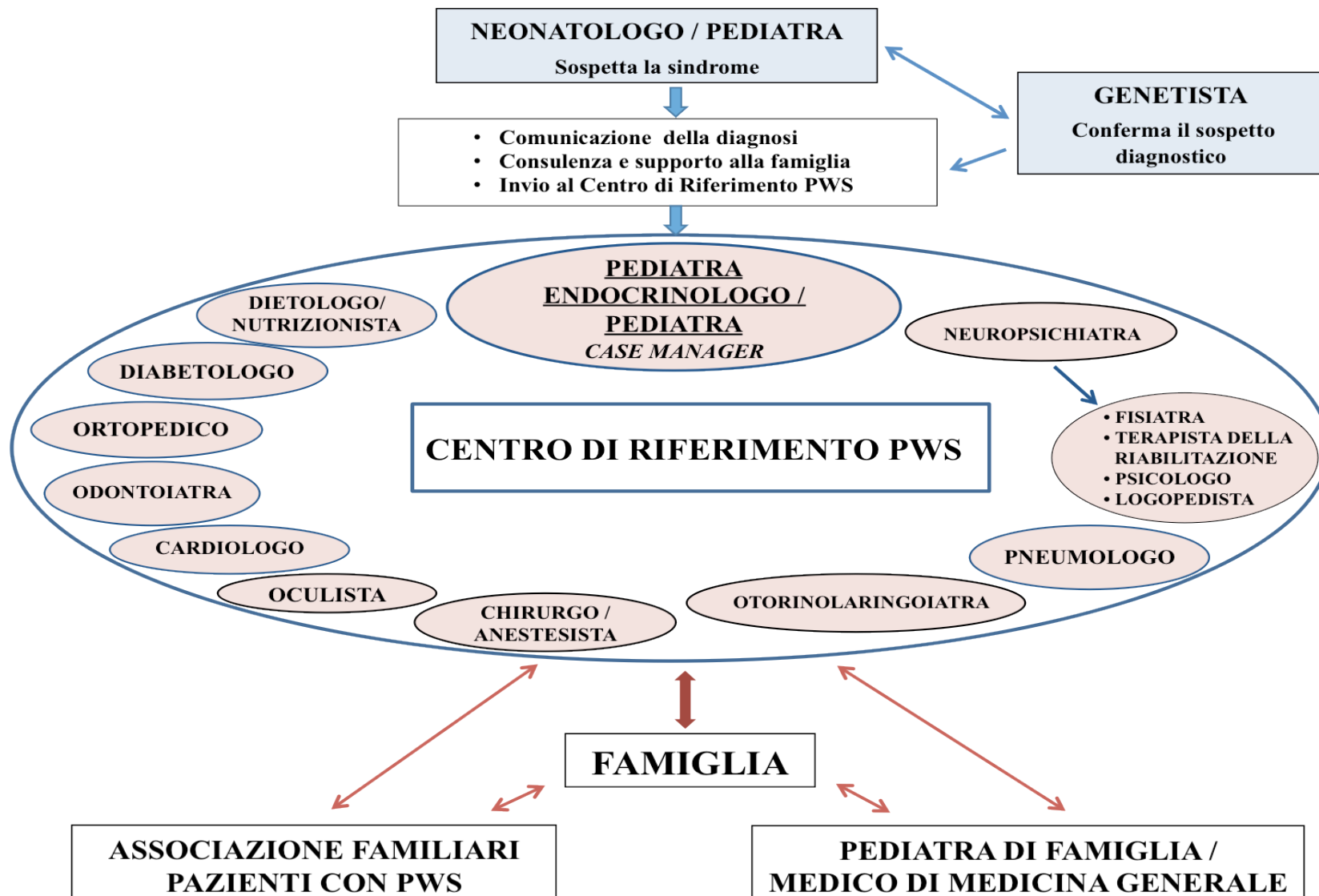
IC: centro dell'imprinting.

Fonte: Grechi et al, 2012

Flow-chart del percorso della diagnosi genetica della PWS



TEAM MULTIDISCIPLINARE INTEGRATO



GESTIONE CLINICO - TERAPEUTICA DELLA PWS

**PEDIATRA
ENDOCRINOLOGO/
PEDIATRA**

Gestione della crescita,
dell'ipogonadismo,
dell'ipotiroidismo,
dell'iposurrenalismo

TERAPIA CON GH

Iniziare entro i primi 6-12 mesi di vita. Dopo la fine dell'accrescimento staturale da valutare con stimoli farmacologici (*nota AIFA 39*)

TERAPIA IPOGONADISMO

Induzione della pubertà e terapia dell'ipogonadismo a 13 anni nel maschio e a 12-13 anni nella femmina

TERAPIA IPOTIROIDISMO E IPOSURRENALISMO

Terapia sostitutiva

**DIABETOLOGO
PEDIATRA**

Gestione delle alterazioni
del metabolismo glucidico

TERAPIA DEL DIABETE

Metformina (*prima scelta*).
Antidiabetici orali o analoghi
dell'insulina (*se controllo
metabolico insufficiente*)

**DIETOLOGO/
NUTRIZIONISTA**

Predisporre una
alimentazione corretta

**DIETOTERAPIA
ATTIVITA' FISICA**

**NEUROPSICHIATRA,
FISIATRA,
TERAPISTI RIABILITAZIONE,
LOGOPEDISTA, PSICOLOGO**

Assicurano il migliore
sviluppo neuromotorio e
psichico

**TERAPIA
PSICOFARMACOLOGICA
TERAPIA FISICA**

**ODONTOIATRA,
OCULISTA, CARDIOLOGO,
CHIRURGO, ANESTESISTA**

ODONTOIATRA
Carie dentaria

OCULISTA
Strabismo e turbe del visus

CARDIOLOGO
ipertensione arteriosa e
scompenso cardiaco
congestizio

CHIRURGO/ANESTESISTA
criptorchidismo e
chirurgia bariatrica

**ORTOPEDICO, OTORINO,
PNEUMOLOGO**

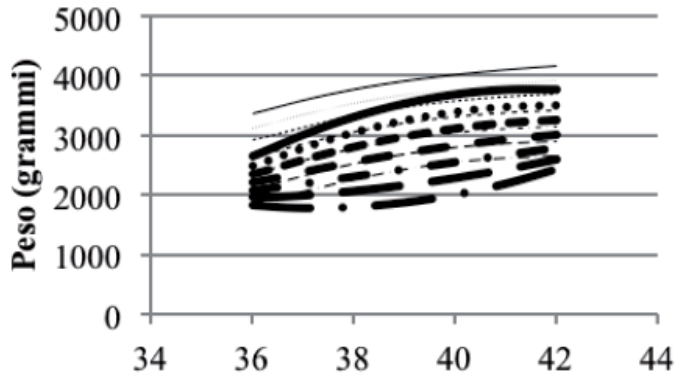
ORTOPEDICO
Gestione della scoliosi

TERAPIA OSTEOPOROSI
Ortopedico/endocrinologo/
reumatologo/ginecologo

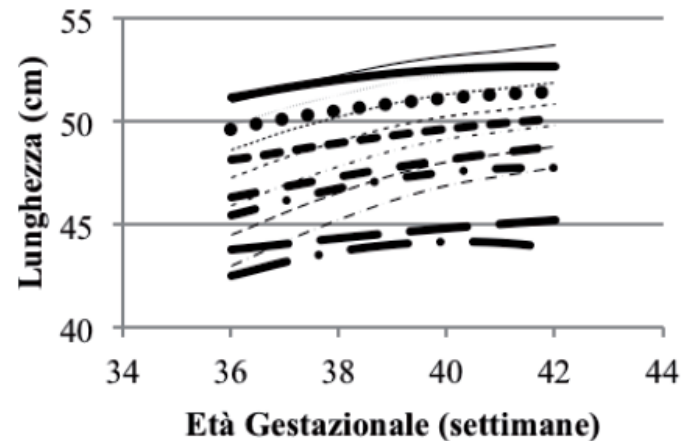
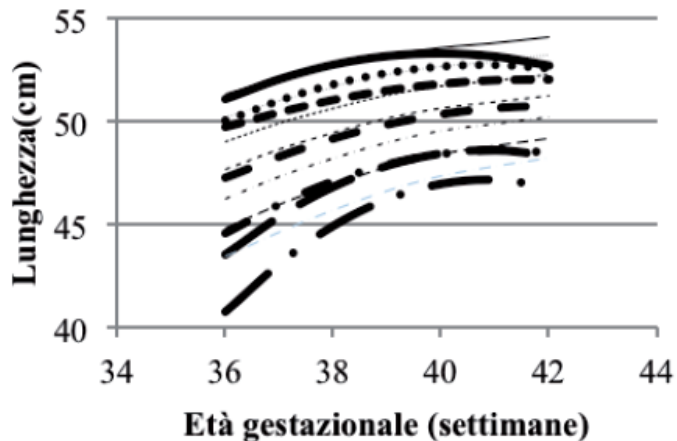
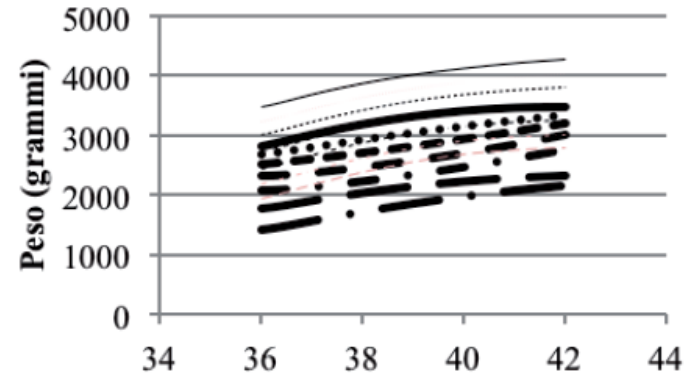
ORL/PNEUMOLOGO
Gestione della patologia
respiratoria (OSAS)

PESO E LUNGHEZZA ALLA NASCITA IN SOGGETTI CON PWS

Maschi



Femmine



Obiettivo dello studio:
elaborare le curve percentili di statura e peso alla nascita rapportate all'età gestazionale

I soggetti affetti da PWS presentano alla nascita un peso di circa 500 grammi ed una lunghezza di circa 1 cm inferiori a quelli della popolazione generale.

Non si sono rilevate differenze significative relative a peso e lunghezza alla nascita tra soggetti UDP e DEL15.

CONCLUSIONI

Lo studio permette di disporre dei primi standard trasversali antropometrici neonatali per la PWS, il che può consentire sia studi epidemiologici di confronto tra le varie etnie che la valutazione nel tempo dell'efficacia degli interventi finalizzati a migliorare lo stato nutrizionale dei PWS, tenuto conto del loro iniziale scarso accrescimento.

XXI Congresso
Nazionale SIEDP



La SIEDP
completa
40 anni



PROGETTO MICROBIOMA nella PWS

E' stato ipotizzato un coinvolgimento del **microbioma intestinale (MI)** sul rischio di sviluppare obesità nella popolazione generale.

A questo riguardo è noto che, oltre all'iperfagia da alterazione a livello ipotalamico, altri fattori sembrano intervenire nel determinismo dell'obesità della PWS, tra cui: il ridotto fabbisogno calorico, il ridotto trofismo muscolare e l'insufficiente attività motoria, la bassa statura, l'assenza di vomito e la ridotta sensibilità al dolore, i fattori endocrini.

E' inoltre ancora da definire il ruolo del MI nelle variazioni dell'assetto ponderale dei pazienti PWS.

Lo studio ha l'obiettivo di:

- Evidenziare alterazioni nella composizione del MI, rispetto a quanto ottenuto in un gruppo di controllo composto da soggetti sani (*obiettivo principale*);
- Correlare la composizione del MI intestinale dei soggetti PWS con (*obiettivi secondari*): i diverse stadi nutrizionali; i differenti genotipi; l'indice di massa corporea; la presenza o meno di terapia con GH; la composizione della dieta.

Lo studio prevede la **raccolta di campioni di feci dei pazienti PWS** (età >3 aa e free da antibiotico terapia da almeno un mese).

Il gruppo di *Genova (dott.ssa Calcagno)*, dove sarà effettuato il dosaggio, sta elaborando il protocollo finale.



ISTITUTO
GIANNINA
GASLINI

Istituto Pediatrico di Ricovero e Cura a carattere Scientifico



ISTITUTO SCIENTIFICO UNIVERSITARIO
SAN RAFFAELE



ISTITUTO
AUXOLOGICO
ITALIANO

Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO



IRCCS ISTITUTO DI RICOVERO E CURA
A CARATTERE SCIENTIFICO

Profiling of the gut microbiome in children with PWS

Principal Investigator - Andrea M Haqq, MD, MHS, FRCP

University of Alberta, Canada

In this study, they will compare the gut microbial composition of infants and children with PWS to individuals of similar age, sex and body weight who do not have PWS. PWS infants and children and controls (ages 0-17 years) will be recruited. A stool sample will be collected during one study visit at the University of Alberta. They will assess the microbiome at different stages of development to assess whether temporal changes in the microbiome are associated with temporal change in food seeking behavior and hyperphagia.

Hypotheses: The gut microbial composition will be significantly different between PWS and matched controls.

Relevance: This proposal uses state-of-the-art technology to address a critical clinical question. It will provide novel information to design therapies aimed at reversing gut dysbiosis (a microbial imbalance or maladaptation on or inside the body), and thereby improving metabolism and lowering inflammation in children with PWS with obesity.

Studio multicentrico, prospettico, sulla prevalenza di adrena (pubarca) prematuro e di pubertà precoce nei bambini affetti da PWS

Scopo dello studio:

ottenere indicazioni non solo epidemiologiche sulla prevalenza di adrena e pubertà precoce nella PWS, ma anche di definire eventuali indicatori etiopatogenetici nel suo determinismo.

Obiettivo primario:

Definire l'epidemiologia dell'adrena prematuro nei soggetti affetti da PWS, in maniera tale da avere indicazioni in merito alla sua incidenza, età media di insorgenza, distribuzione tra i sessi e distribuzione geografica in Italia.

Definire lo sviluppo puberale e l'evenienza di pubertà precoce dei soggetti PWS.

Obiettivi secondari:

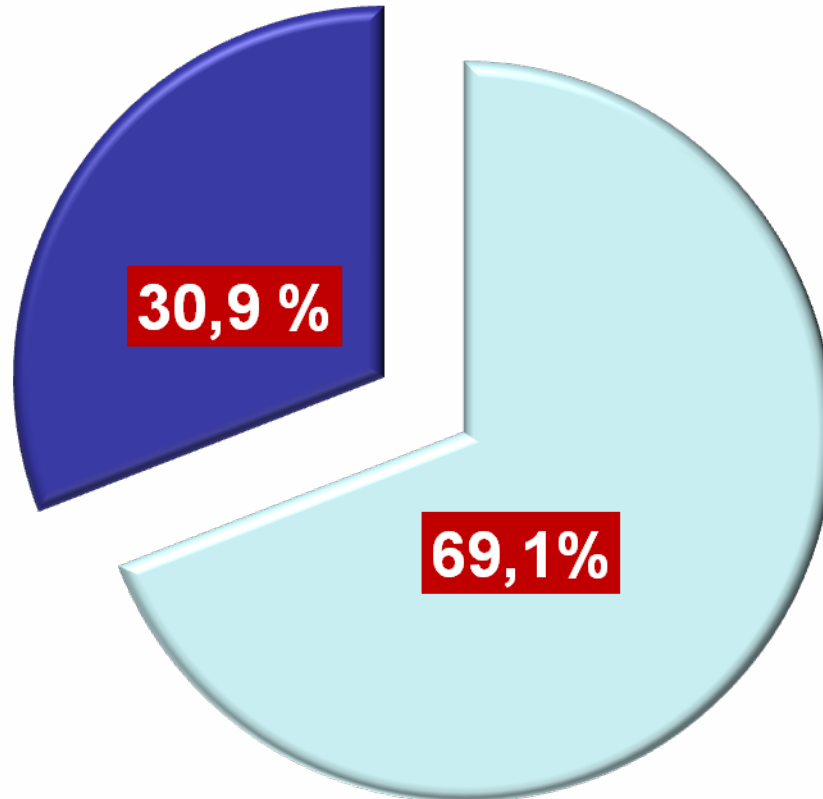
- Relazione tra pubarca prematuro/pubertà precoce e funzionalità surrenalica, parametri antropometrici e caratteristiche clinico-metaboliche.
- Ruolo della familiarità; eventuale associazione con terapia farmacologica.
- Valutare la progressione del pubarca. Valutare la percentuale e le cause di drop out.

Criteri di inclusione:

- Diagnosi di Sindrome di Prader-Willi geneticamente confermata (*test di metilazione*).
- Età < 8 aa nei soggetti di sesso femminile, < 9 aa nei soggetti di sesso maschile.
- Età ossea < a 14 aa (*sesso femminile*), < 16 aa (*sesso maschile*).
- Consenso informato genitoriale/caregivers.

PREVALENZA DI ANTICORPI ANTI-IPOFISI NELLA PWS STUDIO TRASVERSALE

55 pz PWS (30 F); età: 31 ± 8.8 anni; BMI: 39.2 ± 10.1 - Gruppo di controllo: 98 soggetti sani



- APA negativi
- APA positivi

vs gruppo controllo $p < 0.001$

Delezione vs UPD15 20% vs 52.9%: $p = 0.016$
nessuna differenza per genere nè età

CONCLUSIONI

- Maggiore prevalenza di anticorpi anti-ipofisi (APA) nei pazienti PWS rispetto ai soggetti di controllo, soprattutto nei pazienti con disomia uniparentale.
- La positività di tali anticorpi è stata associata in letteratura a vari gradi di disfunzione ipofisaria e, in particolare, sembrerebbe essere un marker specifico di coinvolgimento autoimmune a livello ipofisario in bambini ed adulti con deficit di GH idiopatico.
- Queste evidenze suggerirebbero un possibile quadro di ipofisite linfocitaria anche nei pazienti PWS, che potrebbe contribuire alla patogenesi della disfunzione ipotalamo-ipofisaria.

Tecniche di riproduzione assistita e PWS

Sono stati confrontati gli individui PWS nati con tecniche di riproduzione assistita, rispetto a quelli concepiti naturalmente, solo per quegli anni in cui sono disponibili anche quelli della popolazione generale (*dati ISTAT*), e cioè il periodo 2005-2013.

Ciò ha ovviamente comportato l'esclusione di tutti i PWS per i quali non sono disponibili i casi-controllo.

La consistenza numerica della popolazione di PWS nata con tecnica di riproduzione assistita è quindi di 128 pazienti, rispetto ai 336 iniziali (*solo 2 casi con fecondazione assistita*).

I dati relativi alla popolazione italiana sono complessivamente relativi a 4.882.667 soggetti.

Si conferma pertanto che non c'è un maggior rischio di avere figli PWS con la fecondazione assistita.

N-acetilcisteina (NAC)

- Nei comportamenti ossessivo-compulsivi e' presente una disregolazione del sistema glutaminergico con funzioni eccitatorie.
- N-acetilcisteina, un derivato dall'aminoacido cisteina, è un modulatore glutaminergico ed è un antiossidante.
- Studi pilota suggeriscono una efficacia nei sintomi ossessivo-compulsivi con miglioramento della tricotillomania.
- Necessari studi controllati a lungo termine con placebo.

Pharma-NAC® cps effervescenti da 900 mg con sapore di frutta
Dose max 2400 mg - in PWS 900-1800 mg
Utilizzato per lo skin-picking e nel disturbo di mangiarsi le unghie

An Open-Label Pilot Study of *N*-Acetylcysteine for Skin-Picking in Prader–Willi Syndrome

Jennifer L. Miller,^{1*} and Moris Angulo²

¹Department of Pediatrics-Endocrinology, University of Florida, Gainesville, Florida

²The Prader-Willi Syndrome Center at Winthrop University Hospital—Pediatrics, Mineola, New York

34 PWS (ages 5-39 yrs)
Pharma-NAC 450-1200 mg/day



Chirurgia bariatrica

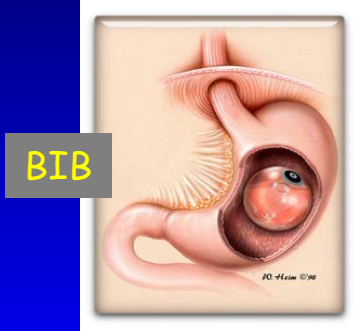
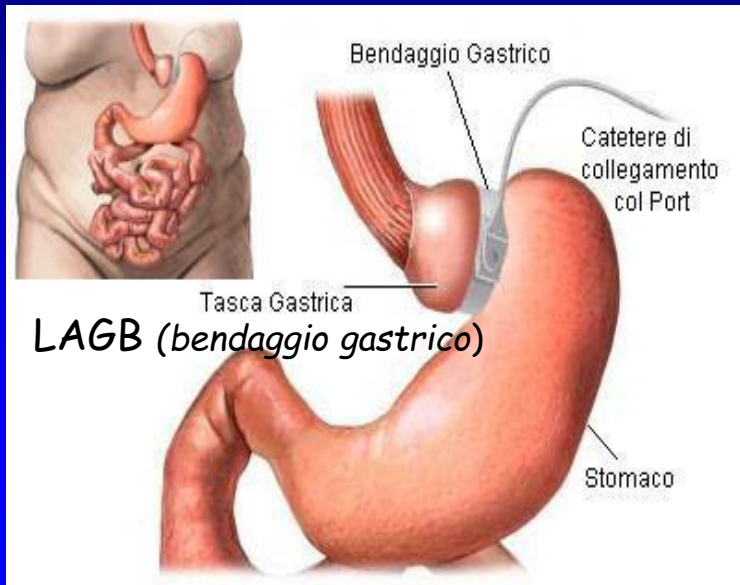
- Il controllo del peso corporeo rimane l'obiettivo più importante di ogni programma terapeutico nella sindrome di Prader-Willi (PWS).
- La restrizione dietetica, l'attività fisica e i farmaci anoressizzanti in associazione a interventi comportamentali sono spesso inefficaci.
- Molti farmaci sono stati utilizzati in tali pazienti ma con scarsi risultati.



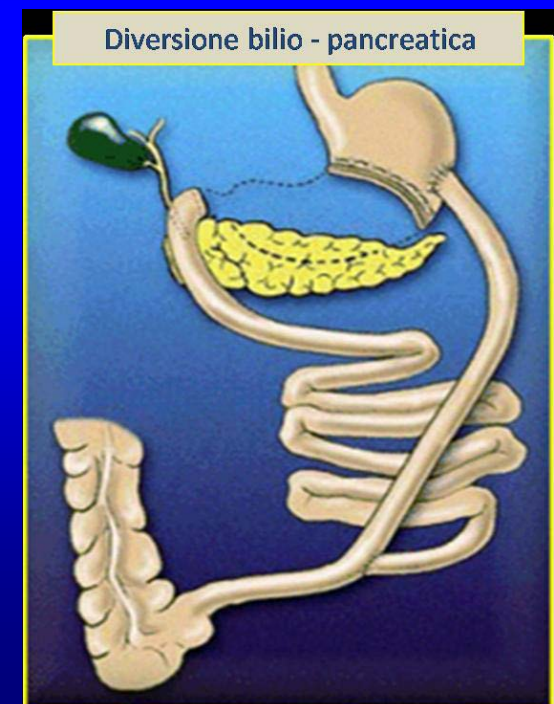
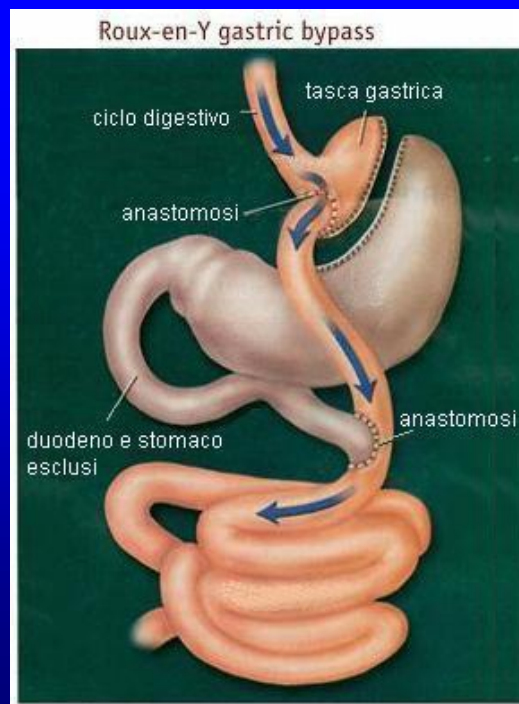
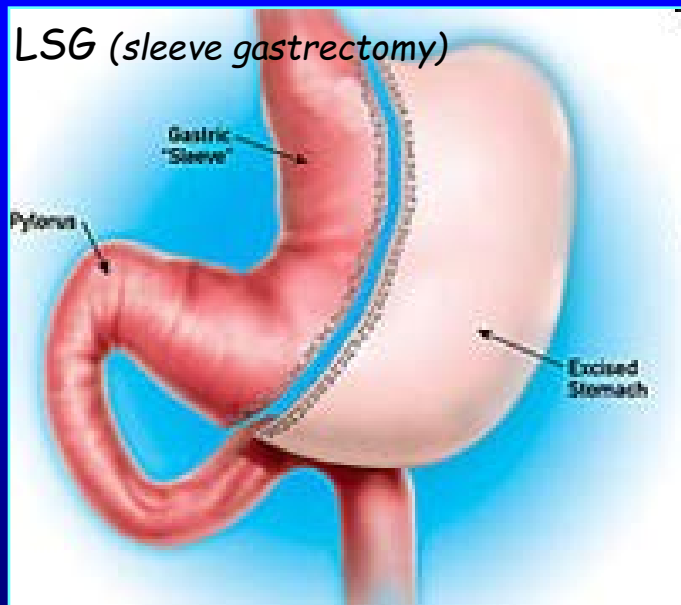
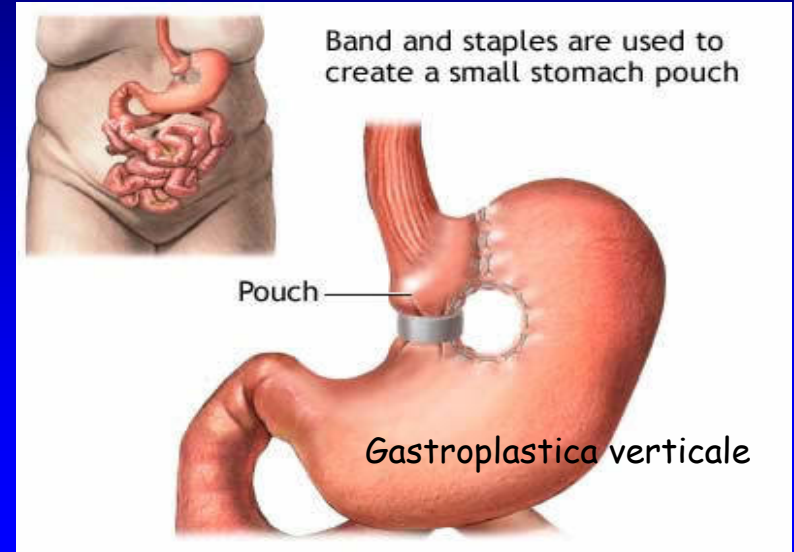
.....*liraglutide, exenatide, orlistat, topiramato, fentermina, sibutramina, rimonabant, topiramato+fentermina, naltrexone-bupropione, lorcaserina, octreotide, beloranib, UAG analog.....*

- 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.

Interventi di Chirurgia Bariatrica

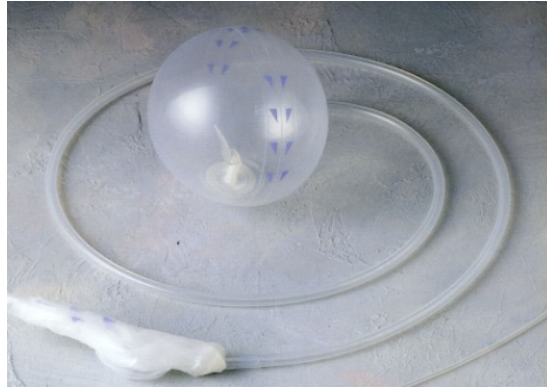
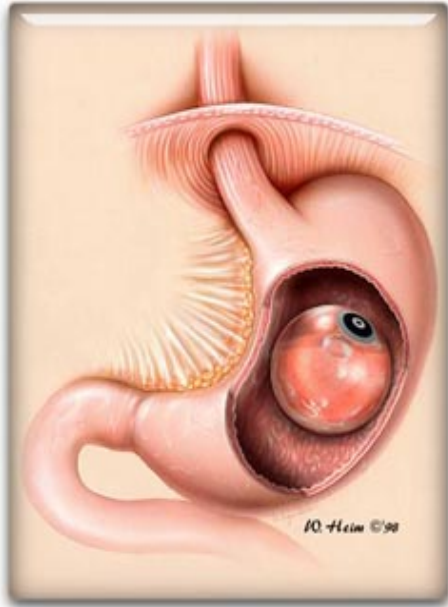


**Restrittivi
Malassorbitivi
Misti**



Palloncino Intragastrico (BIB)

Inserzione endoscopica dell'Obalon

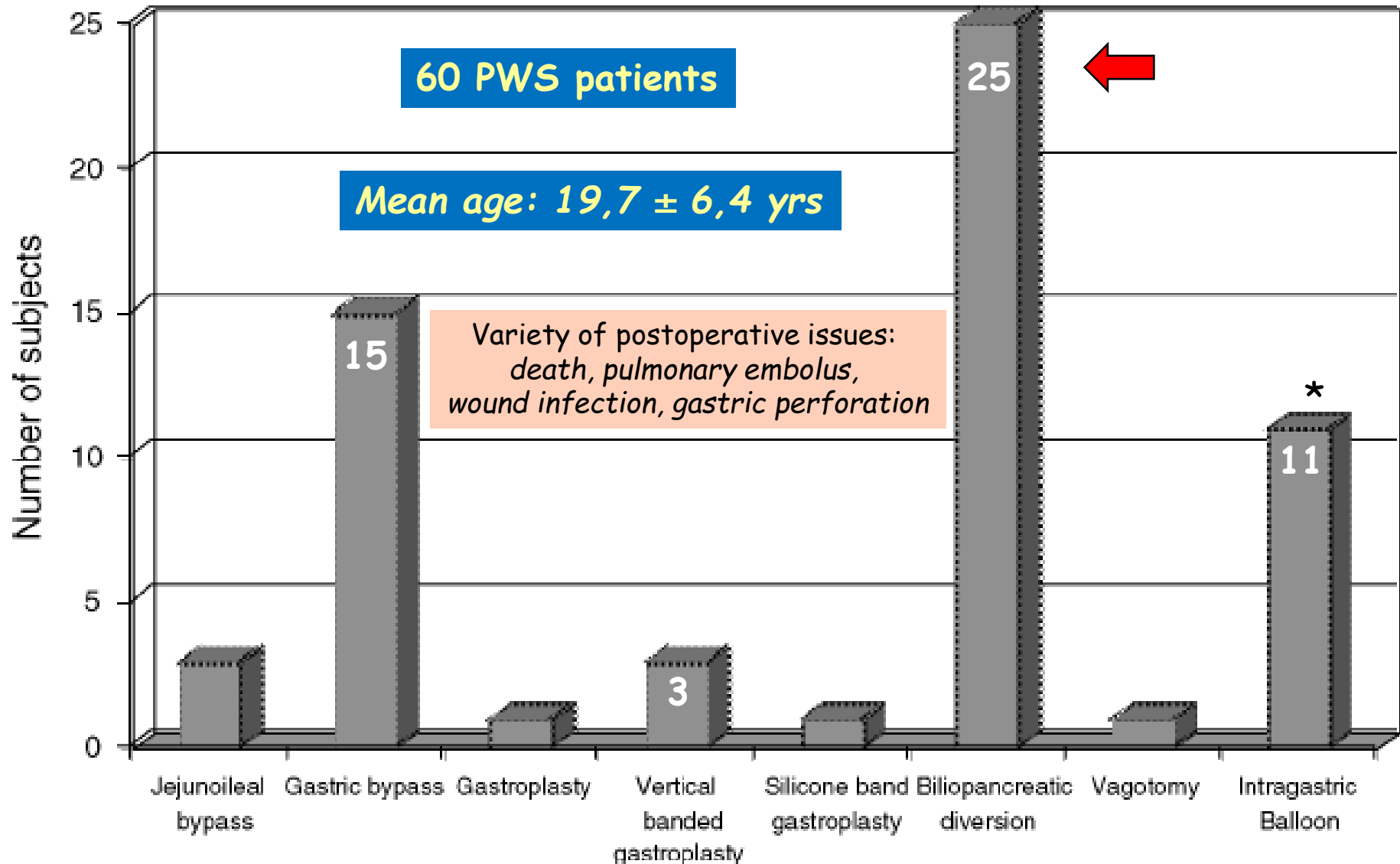


SHRINKING YOUR STOMACH... WITHOUT SURGERY

- 1** The patient swallows a capsule containing a deflated balloon, connected to a hollow plastic tube
- 2** Once in the stomach the balloon is filled with a pint of water. A tug on the tube detaches it from the balloon
- 3** The balloon stays in the stomach for four months, making the patient feel full
- 4** It then bursts and passes out of the body naturally

Capsule
Plastic tube

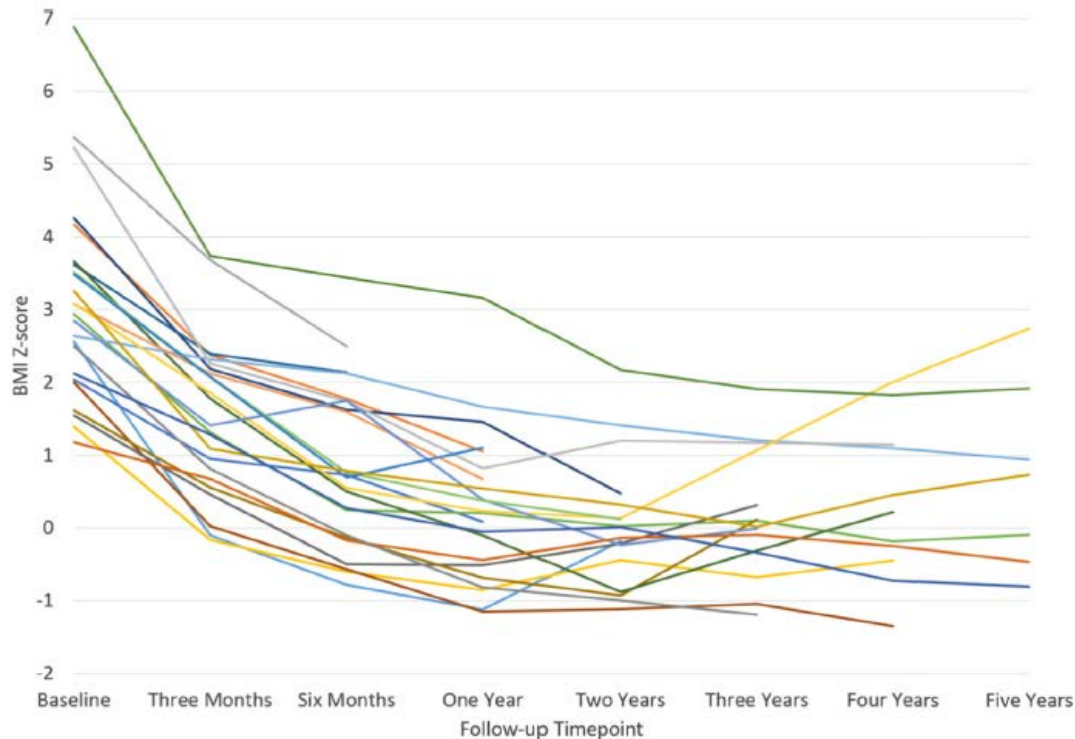
Types of bariatric procedures performed on individuals with PWS



* Italian study (De Peppo F et al)

Laparoscopic sleeve gastrectomy in children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a matched-control study

Aayed R. Alqahtani, M.D., F.R.C.S.C., F.A.C.S.^{a,*}, Mohamed O. Elahmedi, M.B.B.S.^a,
Awadh R. Al Qahtani, M.D., M.Sc., F.R.C.S.C.^a, Jaehoon Lee, Ph.D.^b,
Merlin G. Butler, M.D., Ph.D., F.F.A.C.M.G.^c



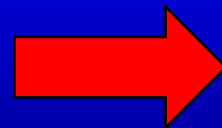
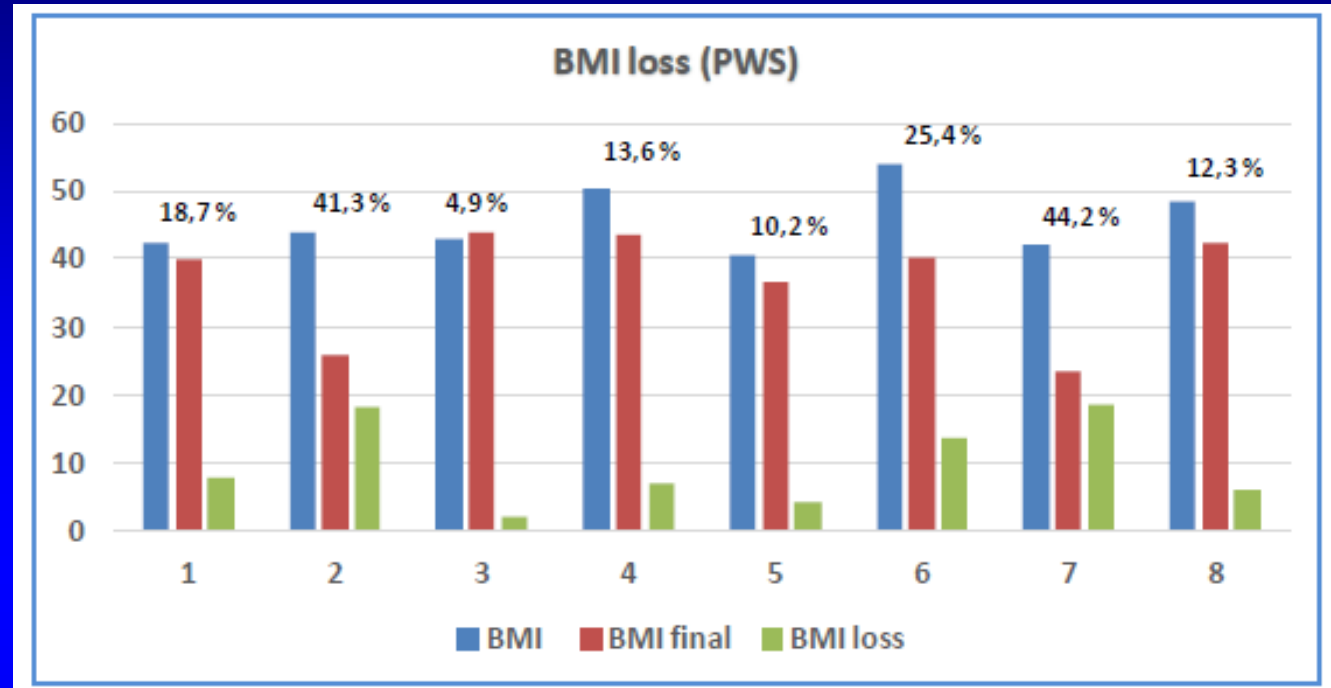
- 24 PWS pts
(mean age 10,7; 6<8 yr old, range 4,9-18)
- BMI: $46.2 \pm 12,2$
- Follow-up: 5 yrs
- No mortality or major morbidity was observed

CONCLUSIONS

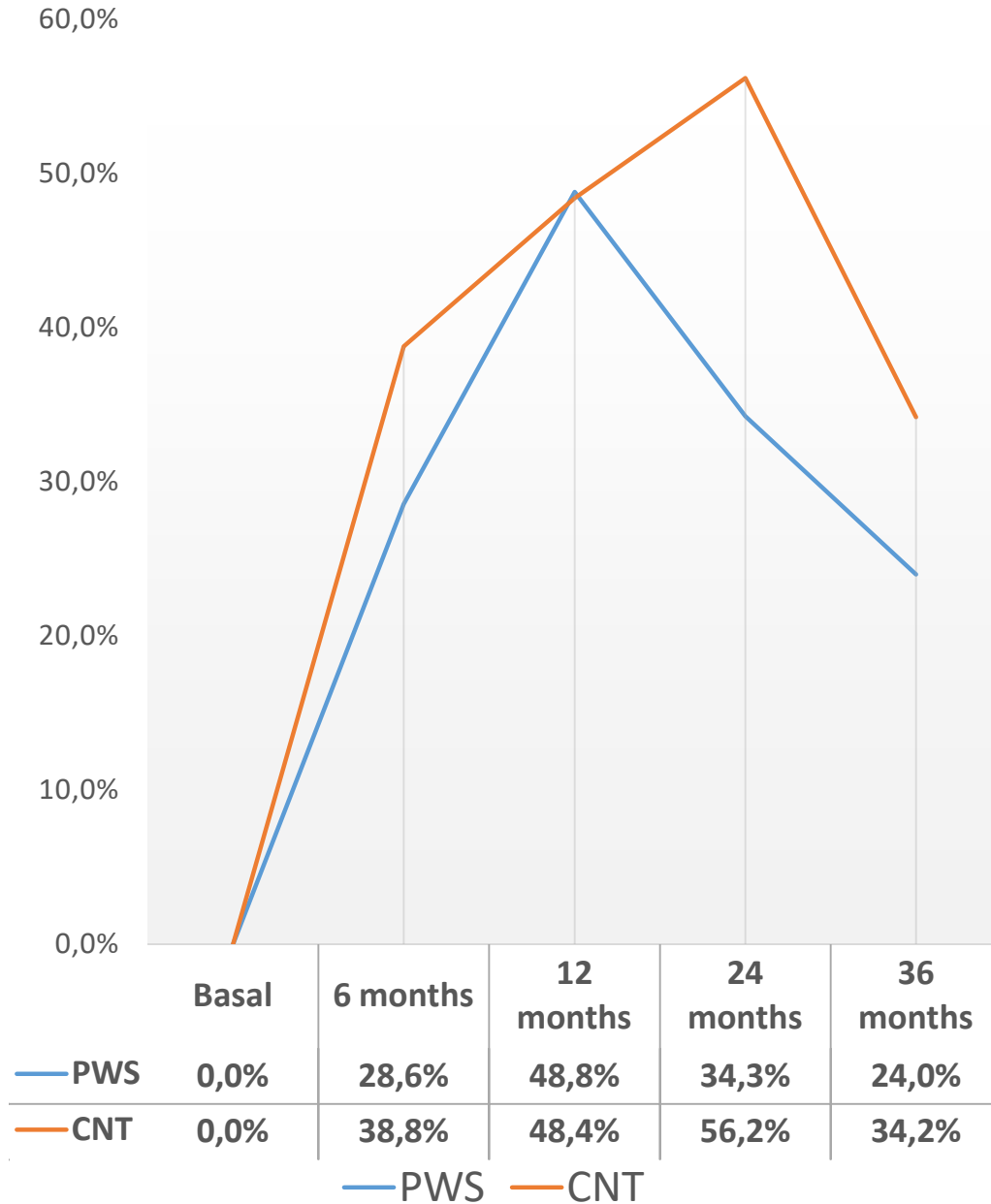
PWS children and adolescents underwent effective weight loss and resolution of co-morbidities after LSG, without mortality, significant morbidity, or slowing of growth. LSG should be offered to obese PWS patients with heightened mortality particularly because no other effective alternative therapy is available.

Sleeve gastrectomy in pazienti PWS

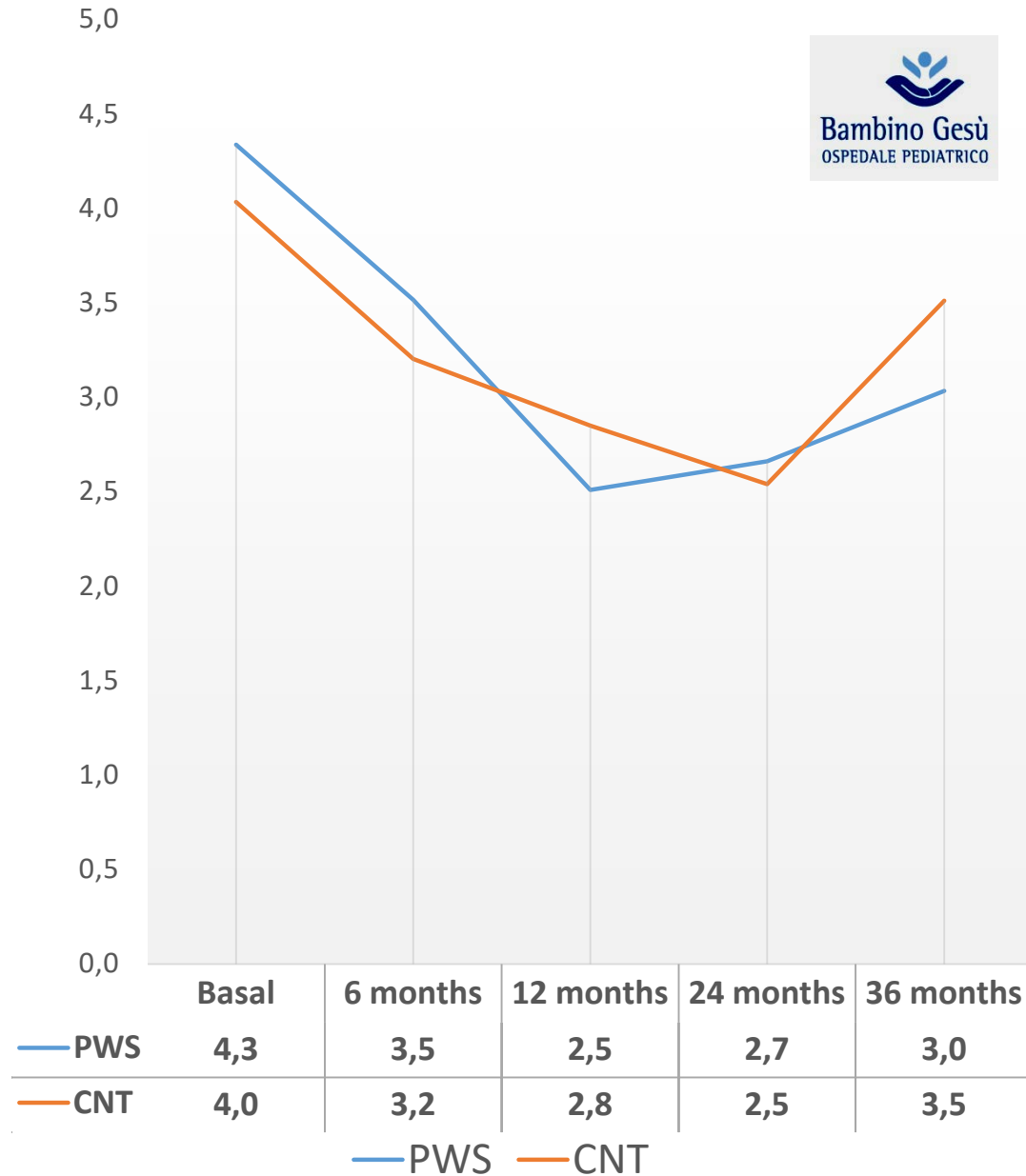
8 pazienti PWS (5M; 3F)
età media $17,4 \pm 5,9$ anni
(range 8,1-26,8 anni)
Follow-up = anni 2



EWL% medio dopo Sleeve



BMI SD medio dopo Sleeve



PAZIENTI e METODI

10 pz affetti da PWS (6m) con diagnosi geneticamente confermata (7 delez, 3 UPD) e con obesità severa

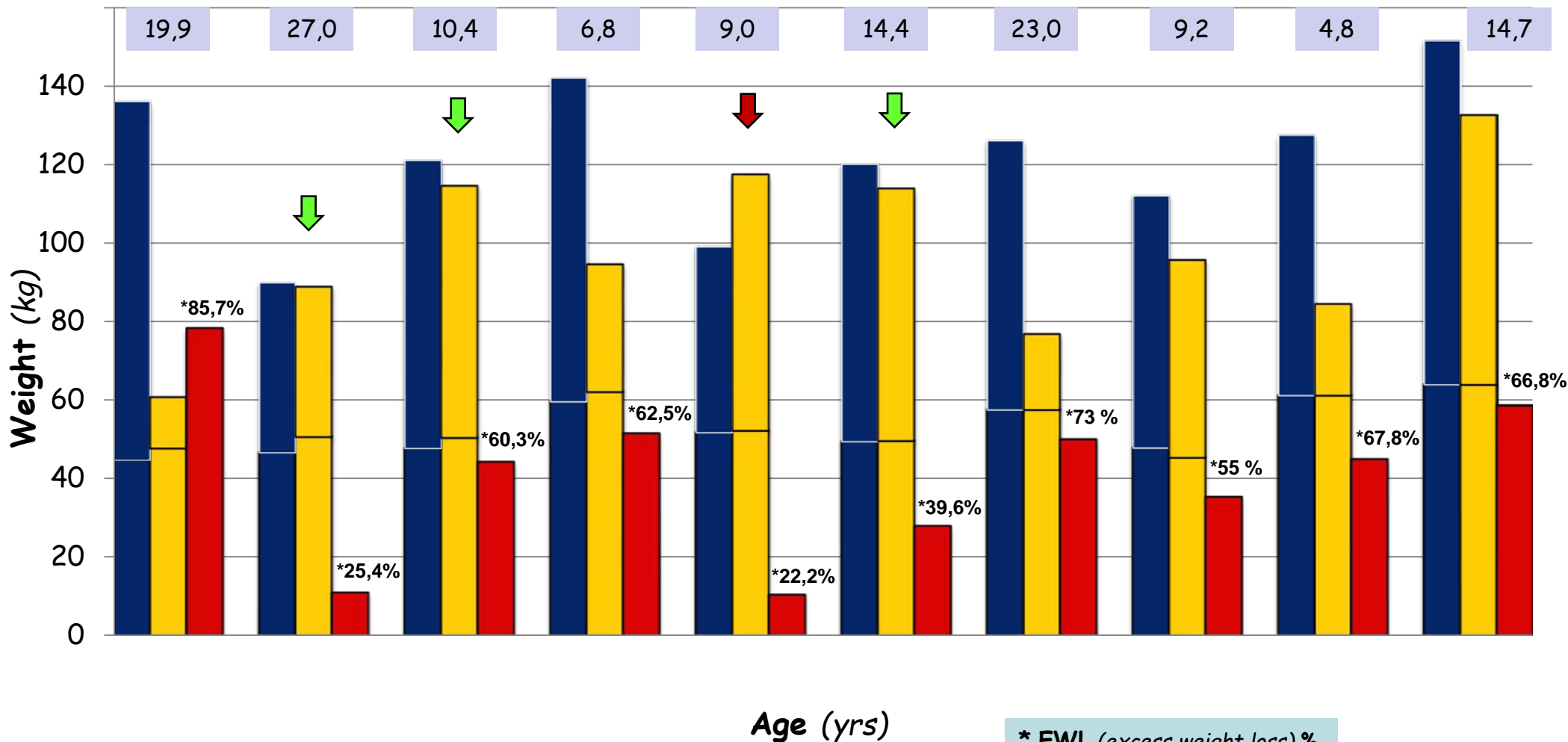
Body mass index (BMI) era >40 in tutti i casi

- Sottoposti a intervento di diversione bilio-pancreatica (tecnica di Scopinaro) all'età di $18,8 \pm 3$ anni (range: $15,4 \div 24,4$ anni). Follow-up: $4,8 \div 27$ anni ($13,9 \pm 7,3$)
- Fallimento di qualsiasi trattamento terapeutico e presenza di iperfagia e progressivo incremento ponderale

Weight in patients with PWS

Weight = $122,5 \pm 18,7$ (before BPD) (kg)
 $98 \pm 21,6$ (after BPD)^o °p <0,05

Follow-up: $13,9 \pm 7,3$ yrs (range: 4,8 - 27)



■ Basal weight (ideal/EBW)

■ Final weight (ideal/EBW)

■ Basal weight (ideal/EBW)

* EWL (excess weight loss) %

CO-MORBIDITIES and SIDE EFFECTS after BPD in PWS

HT = Hypertension HL = Hyperlipemia HU= Hyperuricemia

Age (yrs)	Hyperphagia	Sleep apnea	DM2	HT	HL and HU	Osteopenia osteoporosis	Behav. Disturb.	NASH	Anemia	Diarrhea	Hypo vitamin D	Malabsorption
35,2	reduced					+		improved	+	+	+	+
42,9	reduced ±	+					mild	+	+		+	+
27,2	+	+			+	+	improved		+	+	+	+
24,2 §	reduced	+	resolved	+		+	+	+	+	+	+	+
26,4	+	+	IGT			+		+		+	+	+
32,5 *	reduced ±	mild				+	improved	+	+	+	+	+
42	reduced					+		+			+	
29,1	reduced			+	+	+	improved	+	+	±	+	+
27,9 **	reduced		resolved			+	improved	improved	+	+	+	+
39	+	+	resolved			improved	schizo-phrenia	improved	+		+	+

§ died for cardiorespiratory diseases (24,6 yrs)

* suddenly died at the age of 37,3 yrs

** surgical wound infection

After surgery all patients received iron, calcium, vitamin D, minerals and multivitamin preparations to prevent nutritional deficiency.

CONCLUSIONI

- I risultati a lungo termine nei nostri pazienti trattati con diversione biliopancreatica (BPD) sembrano essere favorevoli, con una significativa riduzione dell'eccesso ponderale nella maggior parte dei casi.
- Gli effetti collaterali, anche se non gravi, sono frequenti anche dopo molti anni dalla chirurgia (*diarrea, anemia ipocromica, ipovitaminosi, malassorbimento cronico, ecc.*).
- La BPD sembra essere una buona opzione terapeutica in grado di risolvere le gravi comorbilità presenti nei pazienti PWS, in presenza di famiglie collaboranti, quando gli altri approcci terapeutici tradizionali hanno fallito e quando si rende necessario un rapido calo ponderale.
- La BPD non dovrebbe essere mai considerato un intervento di prima scelta nei pazienti PWS e considerata la possibilità di disturbi collaterali è sempre necessario un attento follow-up multidisciplinare a lungo termine.

Gastric Dilatation and Abdominal Compartment Syndrome in a Child with Prader-Willi Syndrome

5-year-old boy with PWS (*GHT at 20 months*)

© Am J Case Rep, 2017; 18: 637-640

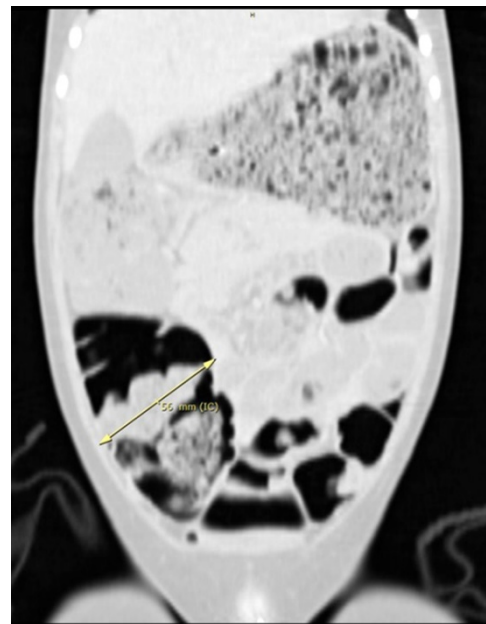
Gastric dilatation due to gastroparesis in PWS is a rare complication. However, it is a life-threatening situation and physicians should therefore maintain a high level of suspicion for gastric dilatation when patients present with warning symptoms such as abdominal pain or discomfort and vomiting.



Abdominal dilatation and poor perfusion



Gastric and intestinal dilatation



Abdominal CT with important gastric dilatation with material inside and intestinal distension

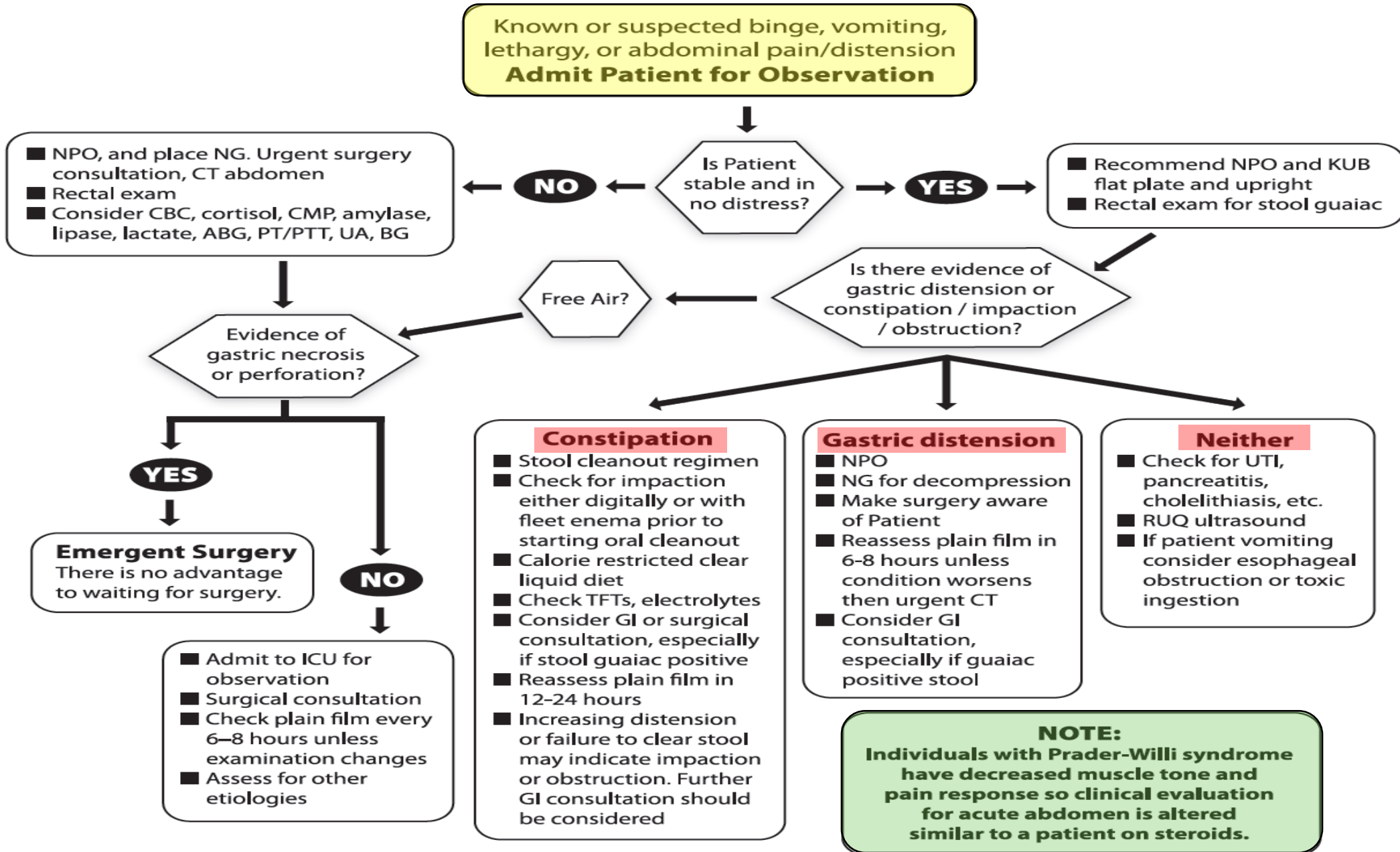


Abdominal x-ray with gastric dilatation



Abdominal CT with gastric dilatation with material inside

Evaluation of Individuals with Prader-Willi Syndrome with GI Complaints



e...con la ricerca a che punto siamo?



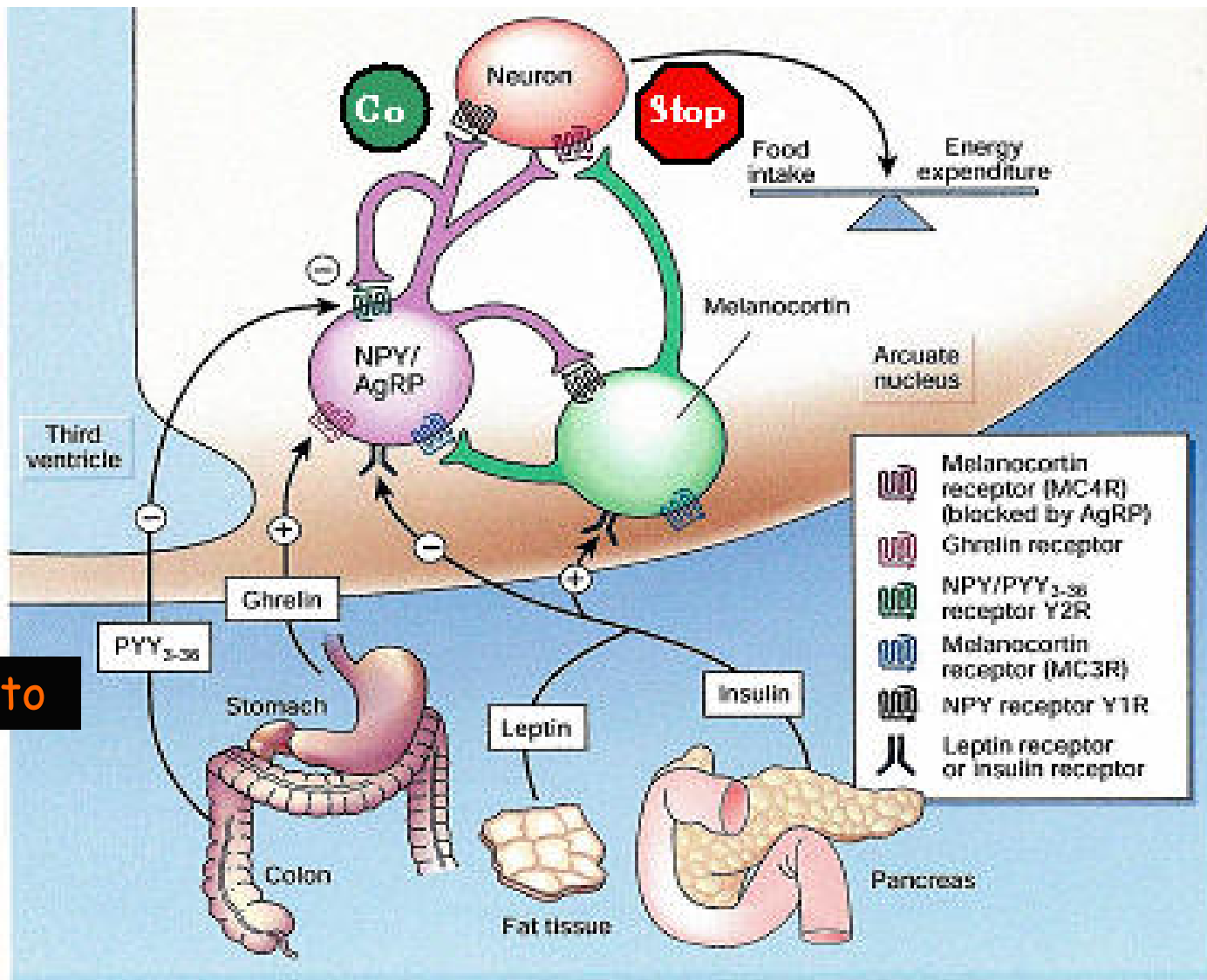
L'iperfagia nella PWS è verosimilmente dovuta ad una disregolazione dei neuroni ipotalamici

Anoressizzanti

- Leptina ↑
- Peptide YY (PYY) ↓
- Ossitocina ↓
- Pancreatic polypeptide (PP) ↓
- GLP-1 N

Stimolano l'appetito

- Ghrelina ↑
- NPY N
- AGRP neurons N
- Insulin ↓



Modified from Nature 418 595 (2002)

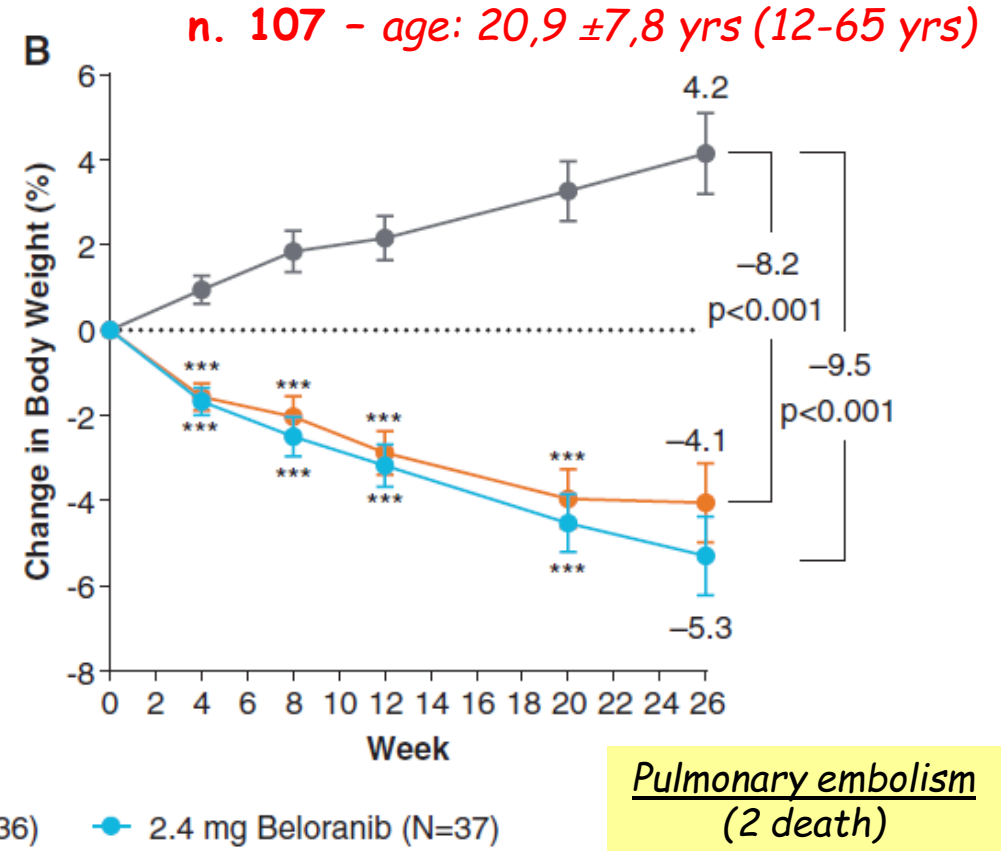
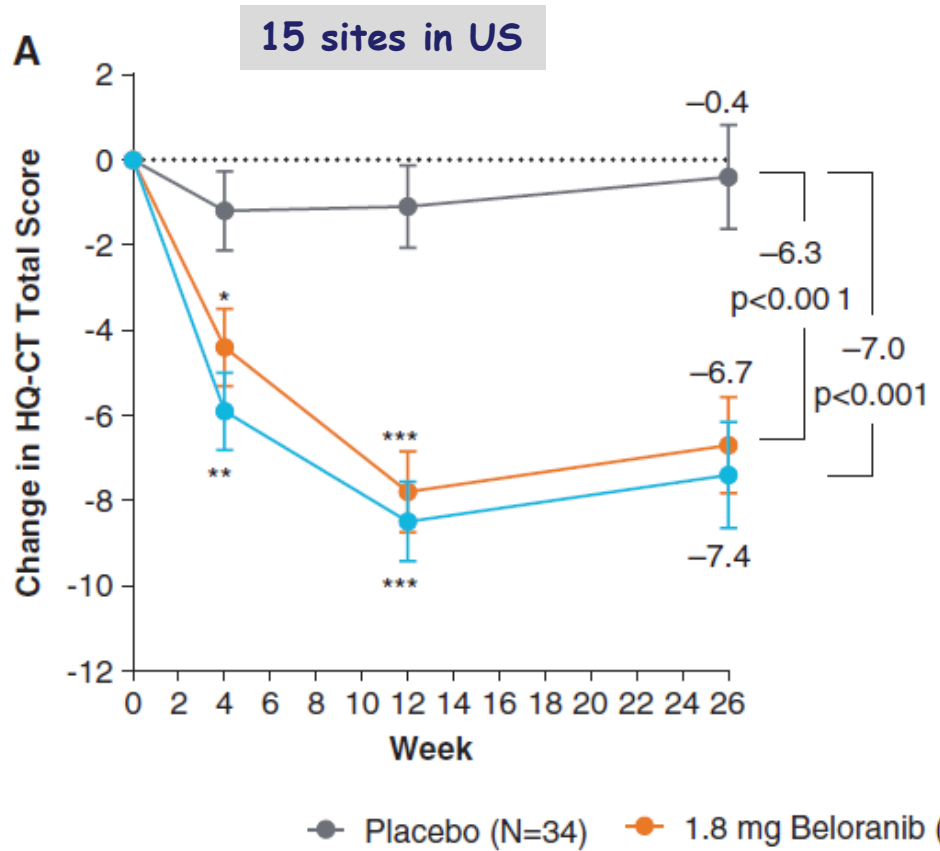
La disregolazione dei neuroni AgRP e POMC determina un aumento dell'intake calorico e una ridotta spesa energetica

Current Medication Trials in Prader-Willi syndrome (PWS).

Medication	Company	Compound	Target Action	Study Phase	ClinicalTrials.gov Identifier
● Beloranib	Zafgen	methionine aminopeptidase 2 (MetAP2) inhibitor	Decrease fat biosynthesis and enhance fat oxidation and lipolysis	Phase 3	NCT02179151
● RM-493 <i>Setmelanotide</i>	Rhythm	melanocortin 4 receptor (MC4R) agonist	Activation of the MC4R to control pro-orexigenic pathways in the hypothalamus	Phase 2	NCT02311673
● Intranasal Oxytocin	N/A	Oxytocin nasal spray (<i>Synthocinon</i>)	Bind oxytocin receptors to improve satiety and behaviors	Phase 2	NCT02013258
● Intranasal FE 992097	Ferring	Oxytocin analog (<i>Carbetocin</i>)	Bind oxytocin receptors to decrease hyperphagia and behaviors Hyperpolarize hypothalamic neurons	Phase 2 completed	NCT01968187
● Diazoxide	Essentialis	K ⁺ -ATP channel agonist	whose activity is otherwise impaired by a defective leptin signaling pathway	Phase 2	NCT02034071
● AZP-531	Alize	unacylated ghrelin analog	Increase unacylated ghrelin levels to improve blood glucose levels and weight	Not started	Not yet listed
● Exanatide/ Liraglutide	AstraZeneca/ Novo Nordisk	GLP-1 Receptor Agonists	Suppress appetite and to induce weight loss	Phase 2	NCT01444898/ NCT01542242

Effects of MetAP2 inhibition on hyperphagia and body weight in Prader-Willi syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Shawn E. McCandless MD¹ et al, *Diabetes,Obes,Metab.* 2017 May 29



Pulmonary embolism
(2 death)

Conclusions: MetAP2 inhibition with beloranib produced statistically significant and clinically meaningful improvements in hyperphagia-related behaviours and weight loss in participants with PWS. Although investigation of beloranib has ceased, inhibition of MetAP2 is a novel mechanism for treating hyperphagia and obesity.

Key Study Population Criteria

Tipo dello studio: randomizzato, doppio cieco, con placebo (Fase III)

ZAF-312

n. 150 pts in Europa
seguiti per 12 mesi

- Male and female patients with Prader-Willi syndrome (genetically confirmed)
- Hyperphagia total score ≥ 13 (scale of 0-36)
- BMI ≥ 30 and ≤ 60 kg/m² for adults or BMI $\geq 95^{\text{th}}$ percentile for adolescents for age and gender
- Age 12-65
- Patients with type 2 diabetes permitted
 - HbA1c $< 10\%$, FPG < 240 mg/dL; no insulin use
- Stable body weight for 3 months
- No subjects unwilling or unable to have DXA scans
- Patients living in group homes ($\geq 50\%$ of time) are excluded

n. 5 Centri coinvolti in Italia:
*H. Bambino Gesù, Piancavallo-Verbania,
H. S.Raffaele Milano, Padova, Modena*

**SOSPESO
dalla FDA**

Unacylated Ghrelin

UAG

The 28 amino acid peptide



AZP-502



AZP-531

Analog of human unacylated ghrelin



Same pharmacological profile as UAG

STUDIO con AZP-531 (analogo della grelina deacilata)

- Studio multicentrico in Fase IIa, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo
- Scopo: valutare gli effetti, la sicurezza e la tollerabilità di AZP-531 sul comportamento alimentare nella PWS
- Sponsor: Ditta Alizè Pharma - Francia

Deficit di Unacylated Ghrelin (UAG) in PWS obesi

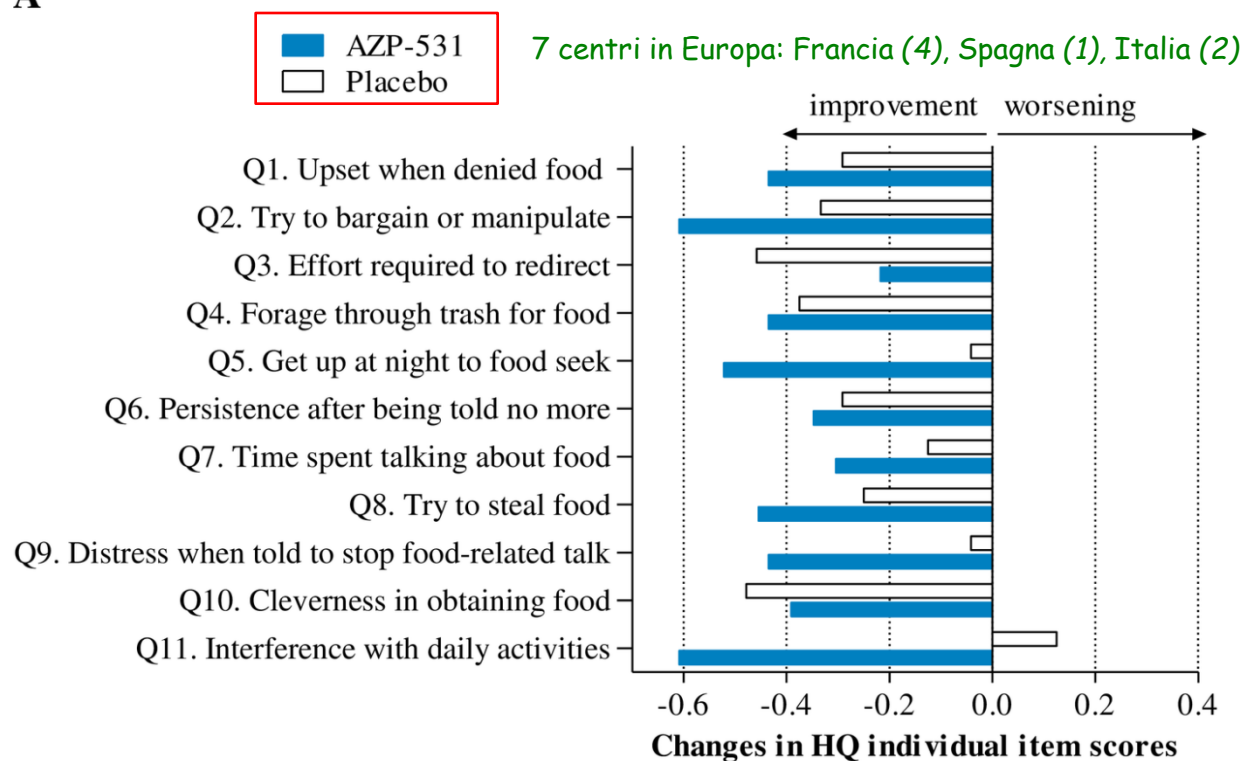
Coordinatore dello studio:
Prof. Tauber (Tolosa-Francia)

AZP-531, an unacylated ghrelin analog, improves food-related behavior in patients with

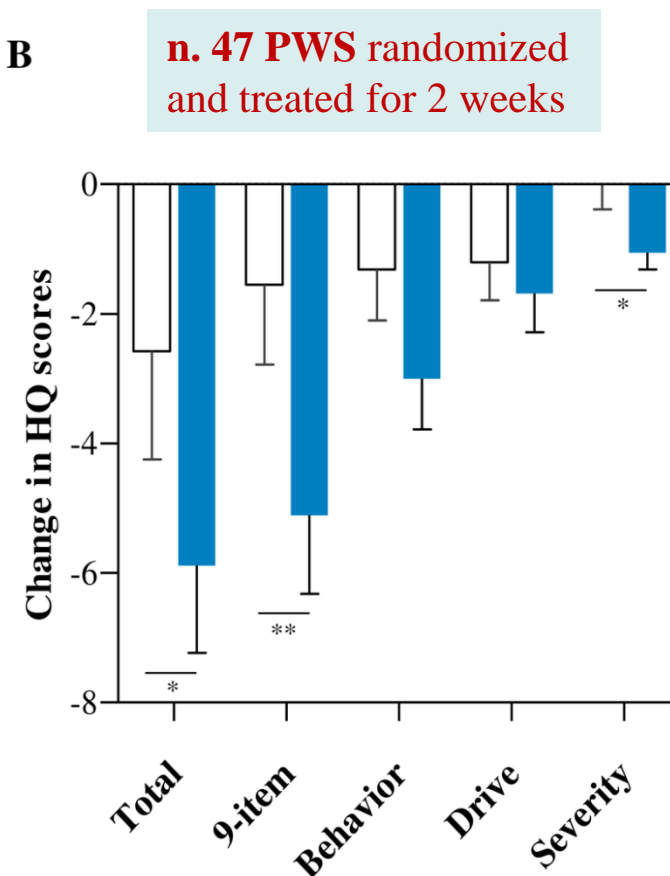
Prader-Willi syndrome: A randomized placebo-controlled trial

Soraya Allas^{1*}, Assumpta Caixàs², Christine Poitou³, Muriel Coupaye³, Denise Thuilleaux⁴, Françoise Lorenzini⁵, Gwenaëlle Diene⁶, Antonino Crinò⁷, Frédéric Illouz⁸, Graziano Grugni⁹, Diane Potvin¹⁰, Sarah Bocchini⁷, Thomas Delale¹, Thierry Aribat¹, Maithè Tauber^{6,11}

A

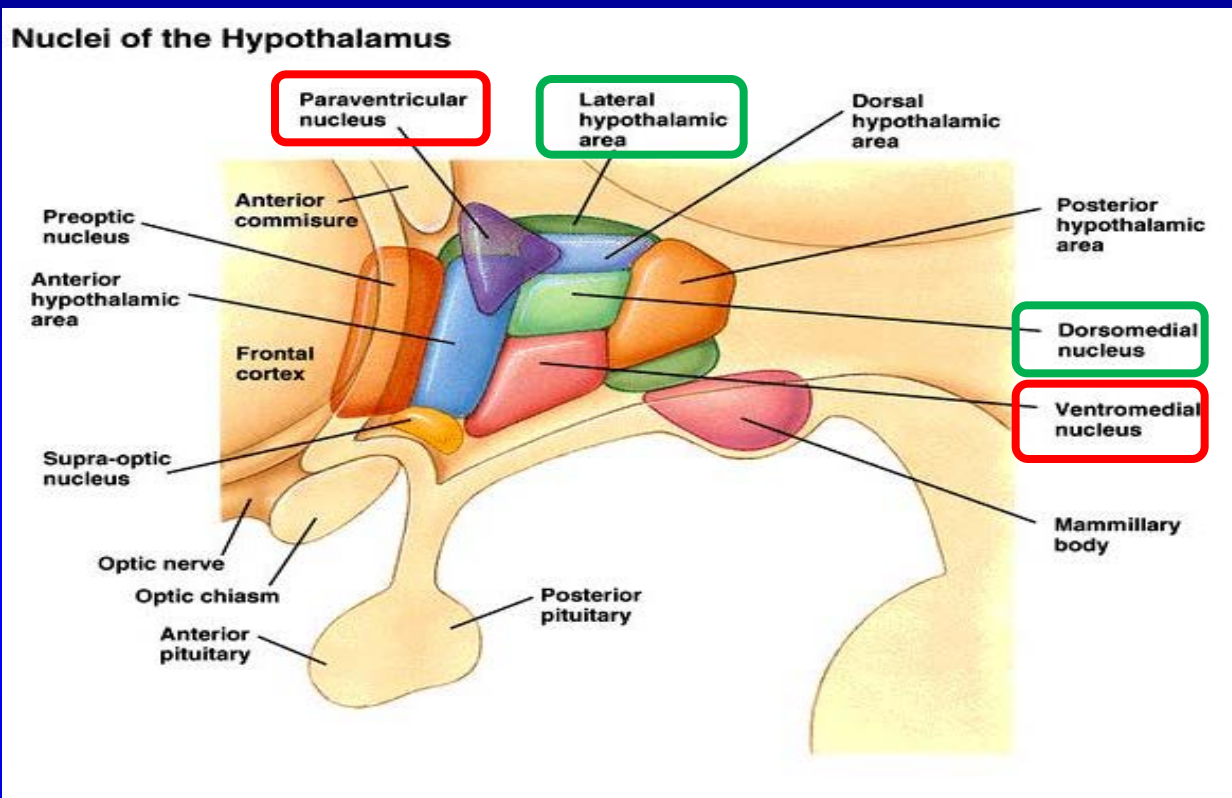


B



Conclusions: AZP-531 may constitute a new treatment strategy to improve hyperphagia and metabolic issues in patients with PWS. These findings support further investigation in longer-term clinical trials.

OSSITOCINA nella PWS



L'ossitocina è un neuropeptide prodotto nell'ipotalamo, coinvolto non solo nella fisiologia uterina e della mammella, ma ha anche un **effetto anoressizzante** e un ruolo, non ancora completamente noto, **nei disordini comportamentali**.

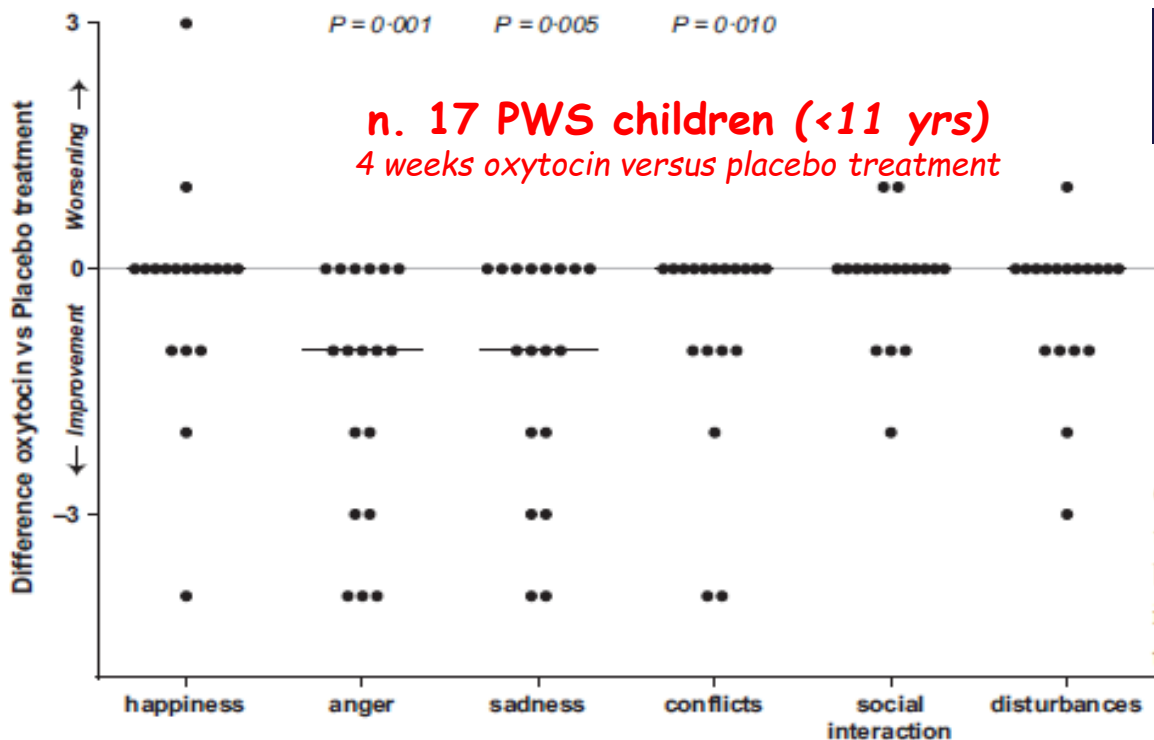
In commercio = Syntocinon® 5 UI/ml
soluzione iniettabile

Nella PWS è presente un deficit dei neuroni che producono ossitocina e una riduzione della funzione del gene del recettore dell'ossitocina.

Nei soggetti con PWS è presente una **disregolazione della via ossitocina- vasopressina** e che in tale via potrebbe esserci gran parte della spiegazione alla base dei disturbi comportamentali della sindrome, quali ansietà e iperfagia.

Promising effects of oxytocin on social and food-related behaviour in young children with Prader–Willi syndrome: a randomized, double-blind, controlled crossover trial

R.J. Kuppens*†, S.H. Donze*† and A.C.S. Hokken-Koelega*†

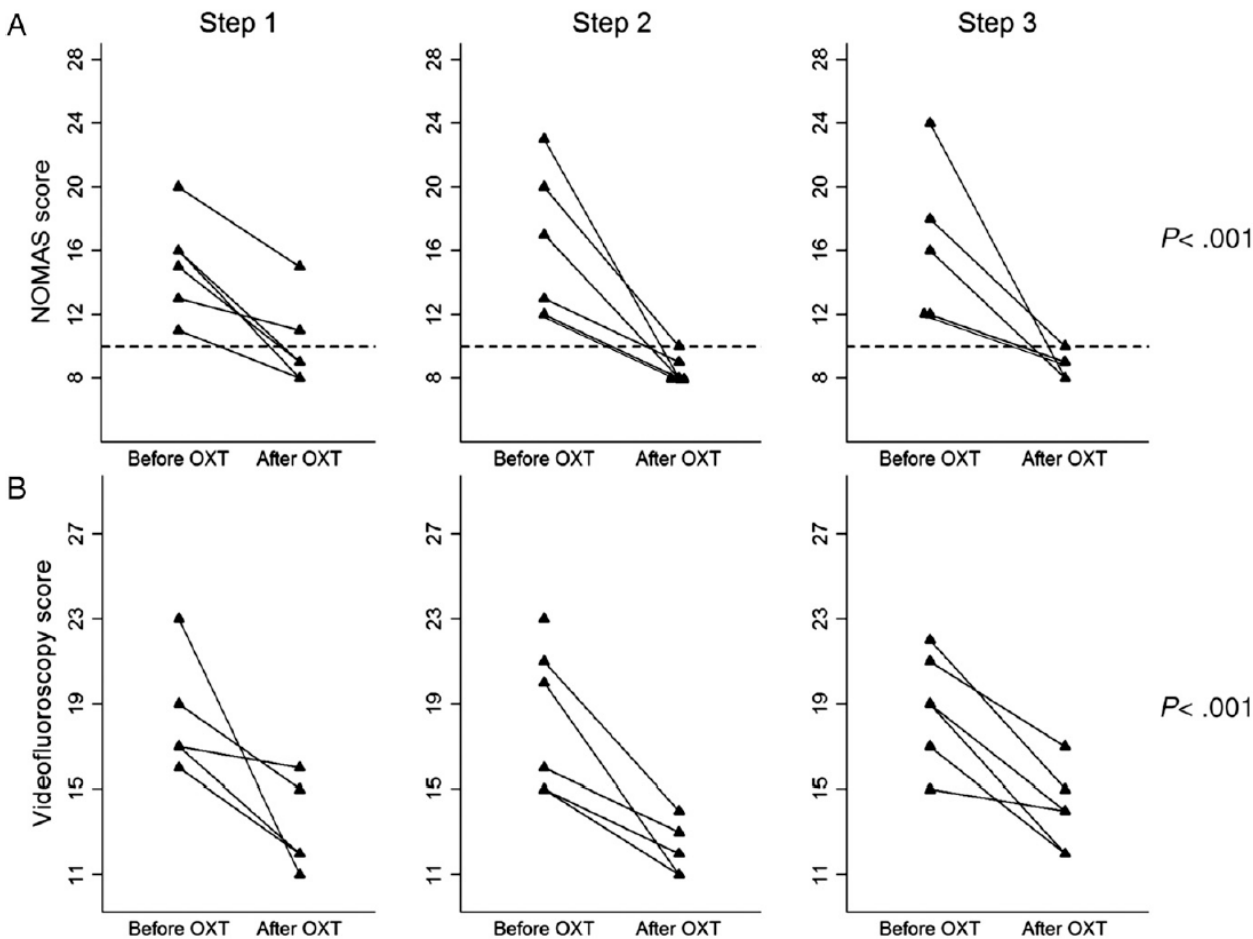


25 children with PWS (aged 6-13,7 yrs) with GH therapy

Median dose of oxytocin = 16 IU (range 12-24) twice daily

Conclusions This randomized, double-blind, placebo-controlled study suggests that intranasal oxytocin administration has beneficial effects on social behaviour and food-related behaviour in children with PWS younger than 11 years of age, but not in those older than 11 years of age.

The Use of Oxytocin to Improve Feeding and Social Skills in Infants With Prader–Willi Syndrome



WHAT'S KNOWN ON THIS SUBJECT: In a Prader–Willi syndrome mouse model early oxytocin administration can strongly modify the course of the disease with short- and long-term effects on feeding and social skills. There are no data of oxytocin effects in human infants.

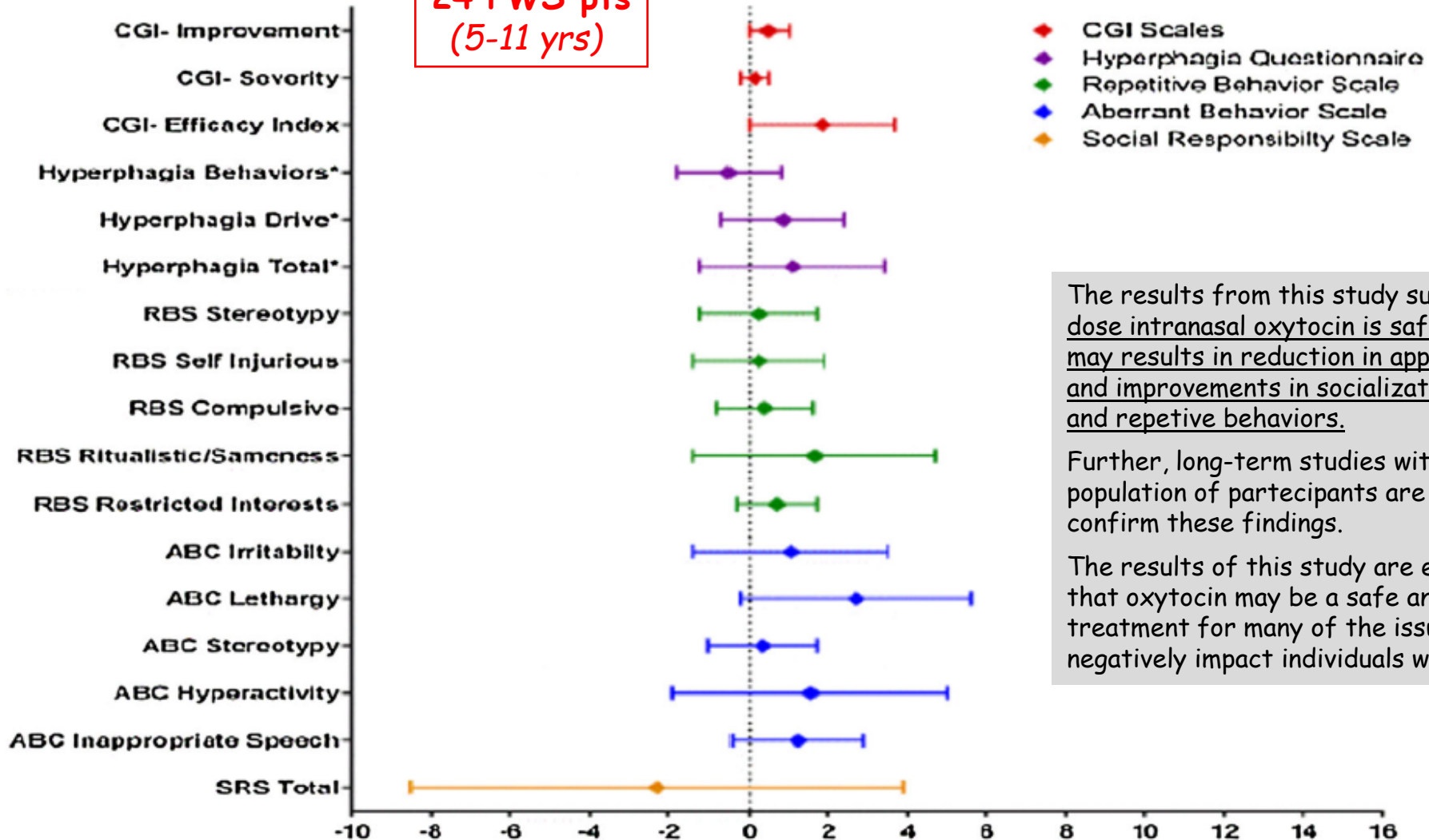
WHAT THIS STUDY ADDS: We report that 7-day intranasal oxytocin administration in infants with Prader–Willi syndrome is well tolerated and improves sucking/swallowing, social skills, and mother–infant interactions. Changes in brain connectivity of superior orbitofrontal cortex correlate with clinical improvements.

M. Tauber et al
Pediatrics 2017; 139(2):e20162976

Oxytocin treatment in children with Prader-Willi syndrome: A double-blind, placebo-controlled, crossover study

24 PWS pts
(5-11 yrs)

Day 14 Efficacy



The results from this study suggest that low dose intranasal oxytocin is safe for PWS and may results in reduction in appetite drive, and improvements in socialization, anxiety, and repetitive behaviors.

Further, long-term studies with a larger population of participants are necessary to confirm these findings.

The results of this study are encouraging that oxytocin may be a safe and effective treatment for many of the issues that negatively impact individuals with PWS.

A Review of the Safety, Efficacy and Mechanisms of Delivery of Nasal Oxytocin in Children: Therapeutic Potential for Autism and Prader-Willi Syndrome, and Recommendations for Future Research

M.M. DeMayo et al, *Pediatr Drugs*, 2017

Table 4 Recommendations for future pediatric oxytocin research trials

Area	Recommendations
Nasal cavity structure	<p>There has been poor characterization of the nasal cavity in pediatric populations. Research should use acoustic rhinometry to characterize nasal cavity structure and rhinomanometry for flow and resistance of nasal passageways. This information should be used as part of analysis to assess modulation of response</p> <p>Consideration ought to be given to the differing nasal cycle of children, identifying any patterns which could ensure administration is conducted at times of least resistance</p>
Formulation	<p>Optimal formulation characteristics have not been identified within the literature</p> <p>Viscosity is one key factor which has not been adequately characterized, particularly given its influence on deposition and absorption</p> <p>Formulations which deliver dosage in volumes appropriate for children's nasal cavities will increase adherence</p> <p>Both of these factors will minimize the amount of liquid that drips down the back of the throat, something found to have a strong impact on tolerance and thus adherence</p>
Safety	<p>Implementation of more consistent adverse event monitoring. Using the General Interview and Body Systems Review components of the SMURF, as per recommendations by Greenhill et al. [85], will result in better reporting of adverse events. These events ought to be assessed for relationship to study drug and this assessment reported</p> <p>Utilize standard definitions of adverse events: mild, moderate, severe, and serious</p>
Adherence	<p>Adherence monitoring should be conducted using a multimodal approach (for example, hard-copy diaries accompanied by electronic pumps and mobile devices)</p> <p>Utilize electronic prompts (e.g., texts, applications) used to encourage adherence</p> <p>Ensure participants return bottles of study drug and weigh the bottles to assess adherence</p> <p>Ensure adherence rates coming from these measures are reported</p>

DIAZOSSIDO e DCCR

Essentialis

Changing the course
of chronic disease

Diazossido

- Agonista dei canali del potassio ATP sensibile (K_{ATP})
- Usato (*sospensione orale*) per il trattamento degli insulinomi (*adulti*) e dell'iperinsulinismo congenito (*neonati e bambini*)
- In passato utilizzato nell'ipertensione maligna (*e.v.*)

DCCR (*Diazoxide Choline Controlled-Release Tablet*)

- Utilizzati sali di colina di diazossido (*Ditta Essentialis*)
- Una somministrazione giornaliera in compresse
- Utilizzato in studi di fase 2 in obesi, dislipidemici e PWS
- Studio pilota in PWS PC025

Azione a livello ipotalamico, periferico e centrale

Complessivamente riduce l'iperfagia, aumenta la spesa energetica, riduce la massa grassa e il peso corporeo; può avere un impatto sul comportamento aggressivo.

DCCR (*Diazoxide Choline Controlled-Release Tablet*) in PWS (*PC025 Pilot study*)

Overweight or obese, genetically confirmed PWS pts

n. 13 PWS pts (11-21 yrs) - Total duration of treatment: 14 weeks

Phase 2 trial

Screening (up to 4 wks)	Open Label Treatment Phase (10 wks)						Double-Blind, Placebo- Controlled, Randomized Withdrawal Phase
4 wks	Base line Day 0	2 wks	2 wks	2 wks	2 wks	2 wks	4 wks
	1.5 mg/kg	2.4 mg/kg	3.3 mg/kg	4.2 mg/kg	5.1 mg/kg	5.1 mg/kg	Day 55 dose or Placebo Equivalent for Responders and Day 55 dose for Non- Responders

Efficacy endpoints: hyperphagia score, REE, body fat, lean body mass, weight, behaviours, lipid and glucose metabolism - safety

Dr. Kimonis, University of California, Irvine

Efficacia del P_{C025} (*diazossido*)

Parametri di efficacia	Risposta
● Iperfagia	Miglioramento (33%) - maggiore risposta se score <20
● Comportamento minaccioso aggressivo / distruttivo	Stop
● Peso corporeo	- 1.0 kg
● Massa grassa (<i>Body fat</i>)	- 2.4%
● Massa magra (<i>Lean body mass</i>)	+3.33% in pazienti con GH - nessuna modificazione in non-GH
● Dispendio energetico a riposo	+ 90 kcal/die
● Fonte alimentare	Tendenza a bruciare più grasso
● Pressione arteriosa e lipidi	Miglioramento come effetto positivo del farmaco.

Effetti collaterali nell'8-30%: = Edema periferico (spesso transitorio), ipotensione, cefalea, iperglicemia



melanocortin 4-receptor (MC4R) agonist



Setmelanotide (RM-493)

MC4R Agonist for Obesity due to Genetic Deficiencies in the MC4 Pathway

MC4 is key pathway controlling appetite and weight regulation

PWS a key target population

- Setmelanotide: 8 AA peptide with high potency
- Large toxicological margins at the NOAEL (>300 fold)
- Weight Loss efficacy without BP changes in obese monkeys

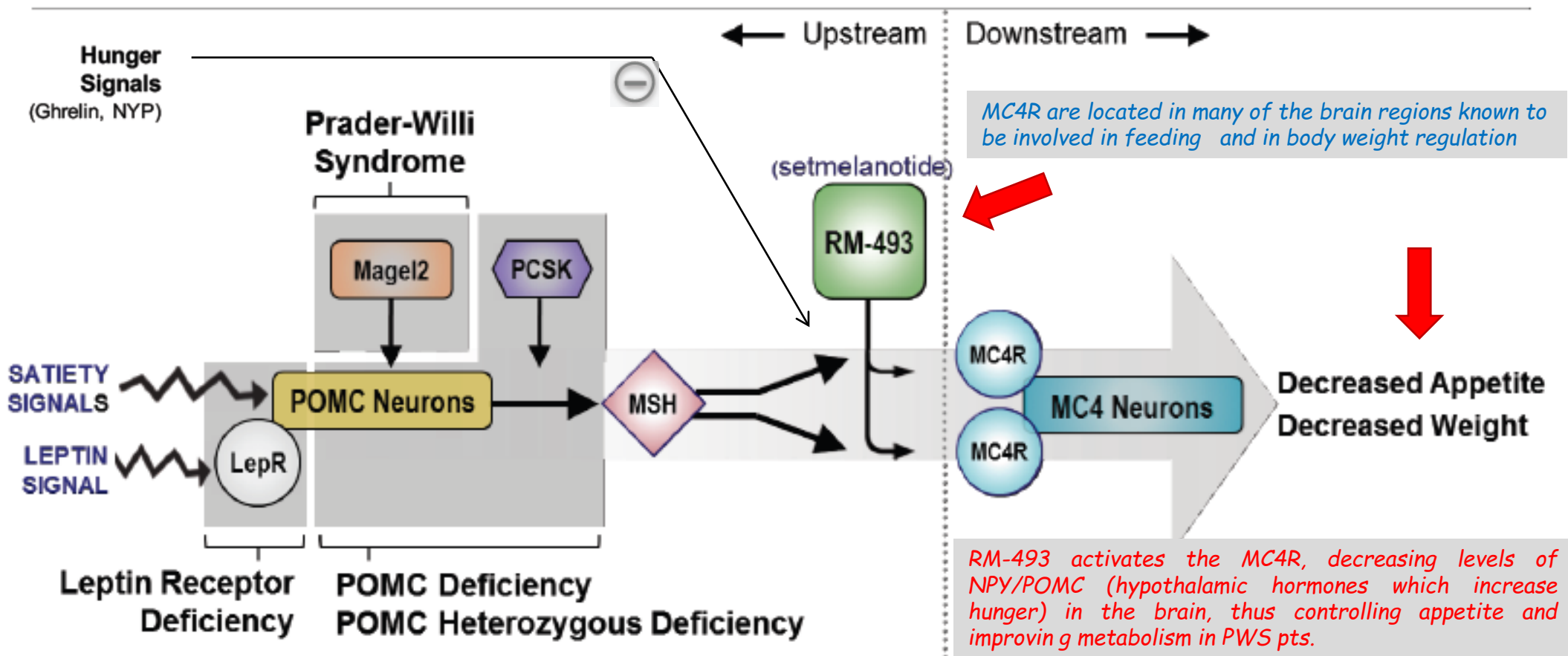
MC4R Agonist RM-493: Obesity due to Genetic Deficiencies in MC4 Pathway

“Upstream” Deficiencies”

MC4 pathway

Prader Willi Syndrome: Rationale

- PWS: Loss of function on part of Chr 15 (including *MAGEL2* gene)
- Patients null for *MAGEL2* alone: PWS-like syndrome with obesity
- *MAGEL2* KO mice (a model of PWS): Defective POMC neurons upstream of MC4R; hyper-responsive to MC4R agonists

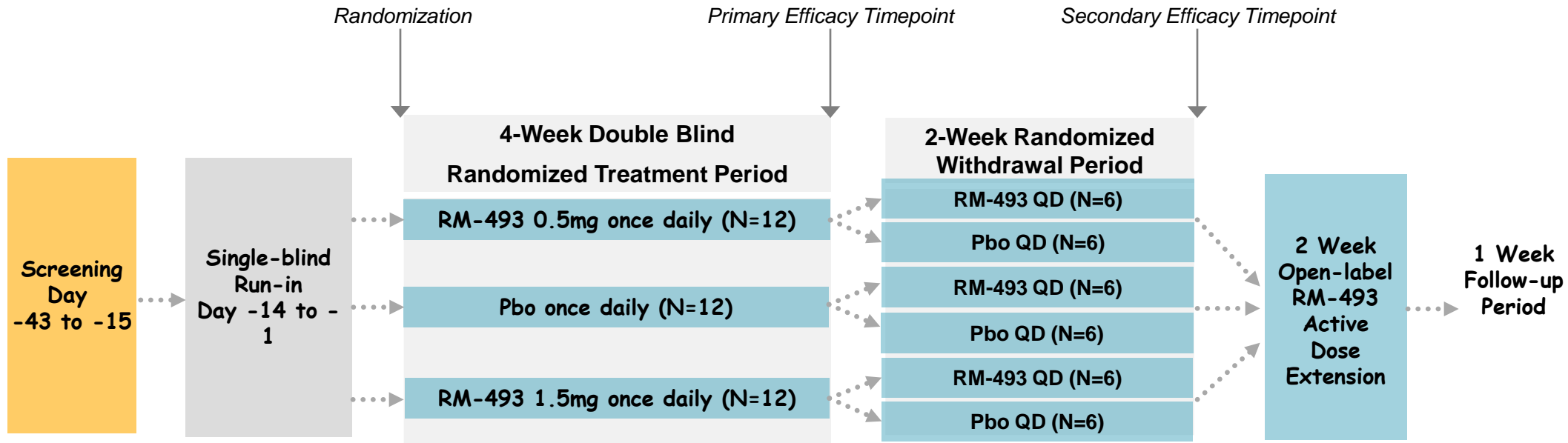


POMC deficiency includes both POMC gene deficiency and/or PCSK1 gene deficiency

RM-493 Phase 2 Prader Willi Syndrome Study with Setmelanotide

Study Diagram

10-week double blind, pbo controlled parallel group study with a randomized pbo-controlled withdrawal phase and open label active treatment extension



- Pbo-controlled
- Baseline for post-Rx analyses

- Weight endpoint
- Hunger/Satiety endpoints

- 50% of active pts in double-blind withdrawal
- Control for effects on hunger/appetite

Age 16+ years
BMI >30kg/m² (*under discussion*)

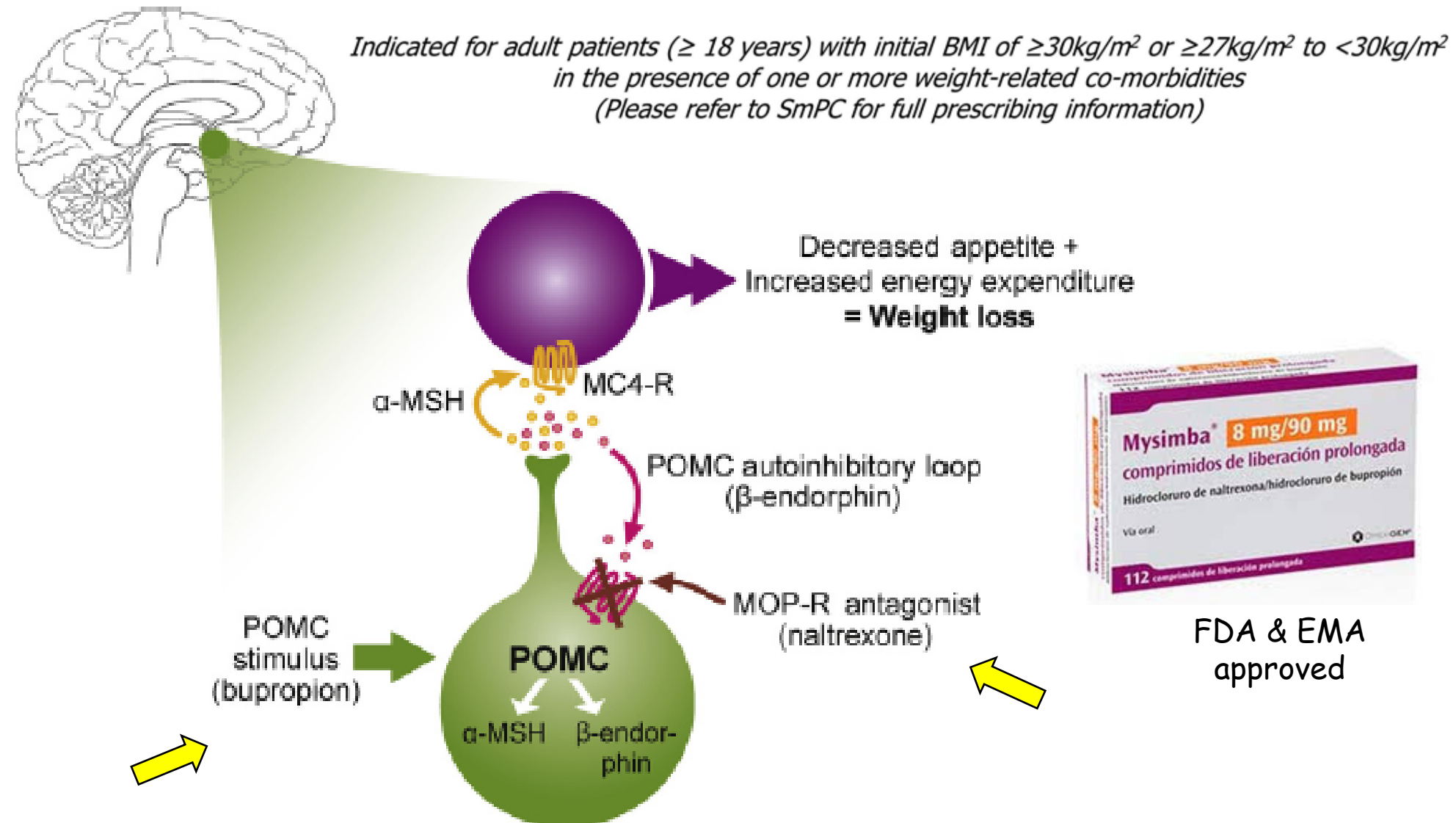
Two sites: U of Florida (J. Miller) and Vanderbilt (E. Roof)

Pbo=placebo; Sx=symptom; Rx=treatment; QD=once daily;

The effects of RM-493 on weight loss, on hyperphagia and body composition

Completion Date: October 2017

Naltrexone/bupropion for obesity: An investigational combination pharmacotherapy for weight loss



Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence

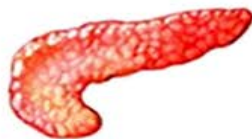
Adverse effects



↑ nausea and vomiting



↑ heart rate



Pancreatitis risk

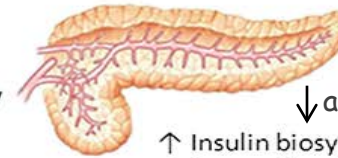
GLP-1 is a hormone produced by the gastrointestinal tract (cell L) in response to incoming nutrients, and has important actions that contribute to glucose homeostasis



Liraglutide

Liraglutide è un analogo del GLP-1 umano umano già disponibile in mono-somministrazione giornaliera iniettiva per il trattamento del Diabete mellito tipo 2 (Victoza®).

Efficacy effects



↓ alfa cell secretion (glucagon)

- ↑ Insulin biosynthesis
- ↑ beta cell proliferation
- ↓ beta cell apoptosis



- ↑ neuroprotection
- ↓ appetite



↓ gastric emptying



- ↑ insulin sensitivity
- ↓ glucose production

Use of GLP-1 Receptor Agonists in Prader-Willi Syndrome: Report of Six Cases

Danilo Fintini,¹ Graziano Grugni,²
 Claudia Brufani,¹ Sarah Bocchini,¹
 Marco Cappa,³ and Antonino Crinò¹

Diabetes Care 2014;37:e76–e77 | DOI: 10.2337/dc13-2575

3 del15, 3 UPD (1 with IGT and 5 with T2DM)

None of them experienced GH therapy.

Table 1—Characteristics of the patients and variation of parameters and therapy during the period of therapy/observation of six PWS patients

All had a liver steatosis

Patient	Sex	Age (years)	Therapy	Basal		12 months		24 months		Therapy
				BMI	HbA _{1c} % (mmol/mol)	BMI	HbA _{1c} % (mmol/mol)	BMI	HbA _{1c} % (mmol/mol)	
1	M	37.3	Lrg 1.2 Met 1,700	36	7.6 (60)	33	6.3 (45)	32.4	6.9 (52)	Testosterone 250 mg Ramipril 5 mg Calcitriol 0.5 µg
2	M	20.7	Exn 20 Met 3,000	28	8.2 (66)	28	7 (53)	26.5	6.8 (51)	Topiramate 40 mg
3	M	27.7	Lrg 1.2 Met 1,700	44	7.5 (58)	44	6.9 (52)	44	7.4 (57)	Ramipril 5 mg Candesartan 8 mg
4	F	30.4	Lrg 1.2 Met 3,000	50	8.7 (72)	48	7.3 (56)	48.1	7.8 (62)	Allopurinol 150 mg
5	F	37.1	Lrg 1.8 Met 2,000 Glic 30	30	8.3 (67)	31	8.6 (70)	30.2	9.3 (78)	Simvastatin 20 mg EEPP
6	F	34.5	Exn 20 Met 3,000	57	9.5 (80)	59	9.5 (80)	58.5	10.1 (87)	Furosemide 25 mg

All therapies are intended daily except for testosterone (patient 1), which was administered monthly. EEPP, estroprogestin; Exn, exenatide (µg/day); F, female; Glic, gliclazide (mg/day); Lrg, liraglutide (mg/day); M, male; Met, metformin (mg/day).

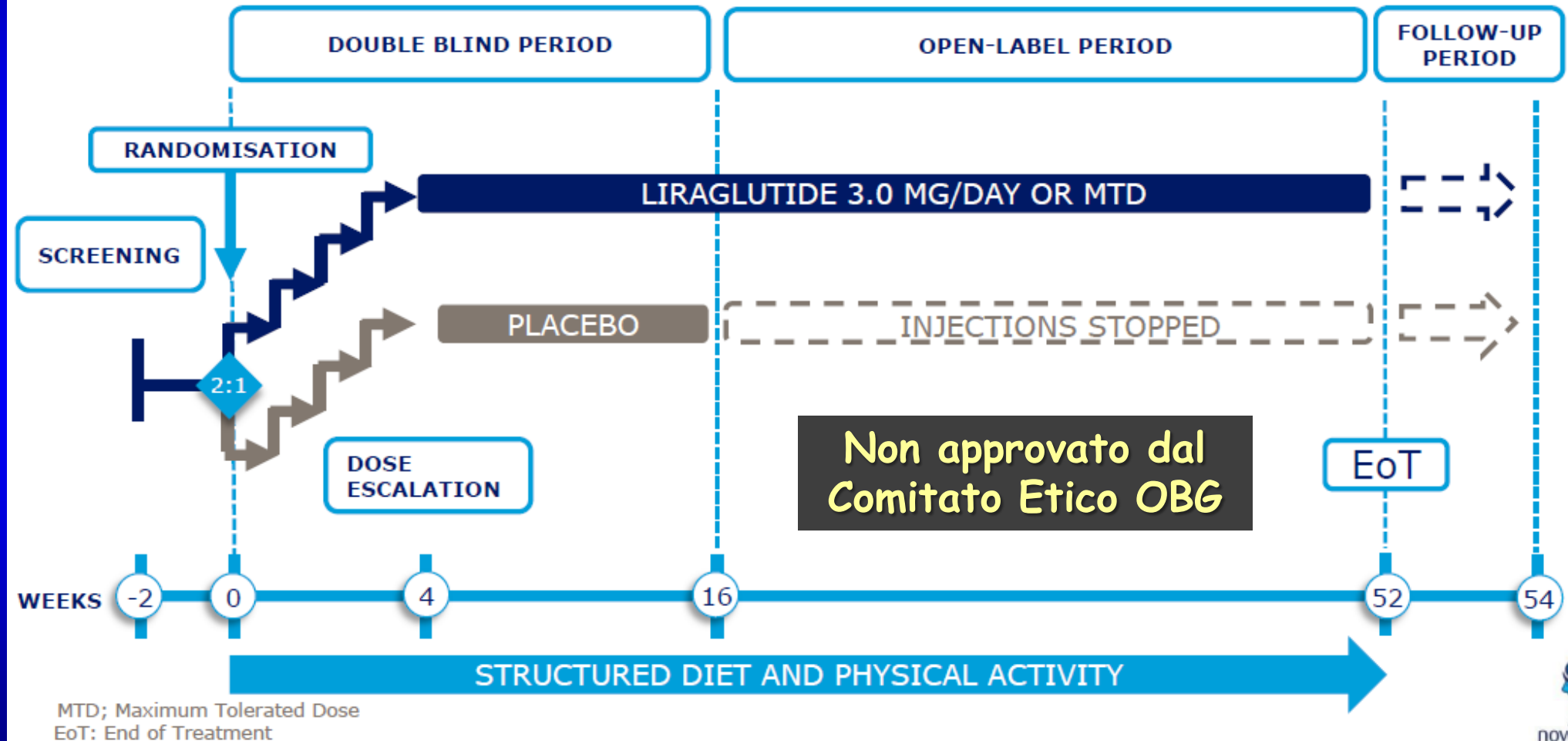
During the 24 months of treatment, we detected a **tendency to decrease BMI, HbA_{1c} and waist circumference** and a significant **decrease of mean glycemia** during continuous glycemic monitoring at 12 months in respect to baseline.

No side effects were reported in PWS patients. Mild reduction of appetite was observed by patients and parents, although not documented by questionnaire.

Effect of liraglutide for weight management in paediatric subjects with Prader-Willi syndrome

Trial design

Studio randomizzato, con placebo in fase III



n. 8 Centri: Canadà, Nuova Zelanda, Australia, Italia, Turchia, Francia, Olanda, USA

 **Saxenda**[®]

liraglutide injection

6 mg/mL (5 × 3 mL pre-filled pen)

Solution for injection, pre-filled pen
Subcutaneous use only

Store in a refrigerator (2° to 8°C). Do not freeze.
After first use of the pen, store at a temperature not
above 30°C or in a refrigerator (2° to 8°C).
Do not store with needle attached.
Keep the cap on in order to protect from light.
Discard pen 30 days after first use.



PWS e trombosi

Atypical Presentation of Prader-Willi Syndrome with Cerebral Venous Thrombosis: Association or Fortuity?

L. Beretta¹, M. Hauschild¹, P.-Y. Jeannet², M.-C. Addor³, P. Maeder⁴, A. C. Truttmann¹

Abstract



A newborn female born at term was admitted at 28 hours for seizures and generalized hypotonia. Cerebral ultrasound showed a right temporal echogenic lesion confirmed on MRI and thought to be secondary to thrombosis of the vein of Labbé. The EEG showed epileptic discharges over the right temporal region. Extensive thrombotic studies revealed a transiently decreased PTT consistent with a prothrombotic state. The

hypotonia did not resolve after the acute phase as expected, raising the possibility of another underlying cause. Because of a peculiar phenotype with almond-shaped eyes and bitemporal depression, Prader-Willi syndrome (PWS) was suspected. Methylation analysis confirmed PWS, FISH analysis excluded a deletion in 15q11-q13, maternal uniparental disomy (UPD) was confirmed. To our knowledge, this is the first report of the association of a neonatal venous thrombosis and a PW Syndrome.

Prevention of venous thromboembolism (VTE) in Prader-Willi syndrome

- D-Dimer
- Factor VIII and IX
- Protrombin fragment 1+2
- SP-selectin
- Protein C, Protein S
- Antithrombin III
- Homocistein
- Fibrinogen
- Factor V Leiden
- Ab Cardiolipin
- Von Willebrand factor
- PA1-1
- APC resistance

Anamnesis for VTE

Lower extremity ultrasonography



Reported venous thromboembolism (VTE) in PWS

Study	Type of event	Age at death or VTE diagnosis (yrs)	Sex	Genotype	BMI (kg/m ²)	GH	DM	Notes
Anhalt, 1996	PE	16	M	Del		Unknown	type1	<u>Non fatal</u> ; low C-peptide, hyperglycemic, severe acidosis, ketonemia; complained of pain and leg was warm to touch
Smith, 2003	PE	40	F	Del	38,9	Unknown	Unknown	smoker
Nagai, 2005	PE	26	F	n/a	40,4	no	type 2	presume Type 2
Nagai, 2005	PE	28	M	Del	45,7	no	type 2	presume Type 2
Lionti 2012	PE	15	M	Del	63,2	Unknown	Unknown	
Lionti, 2012	PE	29	F	Del	48,1	Unknown	type 2	
Wordsworth, 2014	PE	39	M	n/a	31,3	Unknown	type 2	HSS; started on prophylactic LMWH

None received beloranib

In this data set, 8 VTE events:

- 6 fatal PE
- 1 non-fatal PE
- (1 fatal central venous thrombosis in a newborn not included in VTE numbers)

CONVEGNO sulle "OBESITA' GENETICHE"

Roma, 5-6 Ottobre 2018

Ospedale Bambino Gesù, IRCCS - Auditorium di S. Paolo
Viale Ferdinando Baldelli, 38 (*adiacente basilica S. Paolo*)

con il Patrocinio del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali,
della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (*SIEDP*),
della Società Italiana di Pediatria (*SIP*) e della Società Italiana di Neonatologia



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

Centro Regionale
di Riferimento PWS
Palidoro (Roma)

**Vi ringrazio per l'attenzione
e vi attendo numerosi a Roma**



PRADER WILLI
FEDERAZIONE ITALIANA DELLE ASSOCIAZIONI

Federazione Italiana
Sindrome di Prader-Willi
www.praderwilli.it