

Lek. Agnieszka Lecka-Ambroziak

**ZESPÓŁ PRADERA-WILLIEGO: OBRAZ KLINICZNY, EFEKTY
LECZENIA WIELOSPECJALISTYCZNEGO, W TYM TERAPII
HORMONEM WZROSTU, U POLSKICH PACJENTÓW LECZONYCH
W OŚRODKACH ENDOKRYNOLOGII DZIECIĘCEJ
W LATACH 2002-2016**

Streszczenie

Wstęp

Zespół Pradera-Williego (Prader-Willi Syndrome, PWS) jest rzadkim zespołem genetycznym, uwarunkowanym brakiem ekspresji genów pochodzących od ojca w regionie chromosomu 15q11-q13. Jest to obecnie najczęstsza genetycznie uwarunkowana przyczyna otyłości oraz pierwszy opisany zespół genetyczny, w którym udowodniono mechanizm piętnowania genomowego. Uznaje się, że charakterystyczne cechy kliniczne PWS są spowodowane zaburzeniami czynności podwzgórza. Historia naturalna zespołu prowadzi do narastającej otyłości olbrzymiej, związanej z wieloma poważnymi powikłaniami.

Badania dotyczące korelacji genotyp - fenotyp we wczesnym okresie rozwoju pacjentów z PWS nie wykazały jednoznacznych wyników. Niewiele publikacji odnosi się również do danych antropometrycznych dzieci z PWS przed rozpoczęciem leczenia preparatem ludzkiego rekombinowanego hormonu wzrostu (recombinant human growth hormone, rhGH), w zależności od rodzaju zaburzenia molekularnego. Doniesienia ostatnich lat pozwoliły na wyodrębnienie specyficznych, zależnych od wieku, faz odżywiania u pacjentów z PWS w okresie rozwojowym. Leczenie rhGH, które pozwala m.in. na poprawę składu masy ciała i rozwoju psychoruchowego dzieci z PWS, jest zalecanym postępowaniem już we wczesnym dzieciństwie. W literaturze nie ma jednak wielu obserwacji dotyczących wyników leczenia rhGH w poszczególnych fazach odżywiania.

Kolejną cechą kliniczną PWS są zaburzenia przebiegu dojrzewania płciowego, pod postacią opóźnionego i/lub niepełnego dojrzewania płciowego. Podaje się również znaczną częstość występowania fazy przedwczesnego adrenarche (pramature adrenarche, PA) u dzieci z PWS.

Ponadto, u pacjentów z PWS obserwuje się zwiększone ryzyko występowania zaburzeń oddychania w czasie snu (sleep related breathing disorders, SRBDs) o typie zarówno centralnym, jak i obturacyjnym. Wszystkie powyższe aspekty charakterystyki PWS wymagają dalszych badań.

Cele pracy

Głównymi celami pracy była analiza danych klinicznych pacjentów w zależności od rodzaju rozpoznania genetycznego i wieku rozpoznania oraz analiza efektów i bezpieczeństwa leczenia preparatem rhGH, w zależności od rozpoczęcia leczenia w różnych fazach odżywiania dzieci z PWS. Poddano również ocenie przebieg fazy PA oraz ryzyko wystąpienia SRBDs u pacjentów z PWS.

Pacjenci i metody

Analiza retrospektywna danych polskich pacjentów z PWS leczonych w 12 ośrodkach endokrynologii dziecięcej. Badaniem objęto 147 pacjentów w wieku od 1 do 18 roku życia, w okresie od 2002 do 2016 roku.

Wyniki

Wyniki zostały opublikowane jako cykl czterech oryginalnych publikacji monotematycznych, dotyczących obrazu klinicznego oraz efektów leczenia rhGH polskich pacjentów z PWS.

Wnioski

Nie wykazano znacznego wpływu typu zaburzenia molekularnego w PWS na charakterystykę okołoporodową. U dzieci z rozpoznaniem delecji w regionie chromosomu 15q11-q13 (DEL 15) znacząco wcześniej postawiono rozpoznanie genetyczne, co pozwoliło na wcześniejsze rozpoczęcie leczenia rhGH, z korzystnie wyższym poziomem insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (insulin-like growth factor 1, IGF1) SDS i tendencją do niższego wskaźnika masy ciała (body mass index, BMI) SDS przed leczeniem rhGH. Terapia była najskuteczniejsza w zakresie poprawy wzrastania oraz utrzymania korzystnych wartości BMI SDS w grupie pacjentów, u których rozpoczęto je przed fazą zwiększonego apetytu.

PA występowało u około 1/4 grupy dzieci z PWS leczonych rhGH, jednak nie wykazano jego wpływu na przebieg centralnego dojrzewania płciowego (central puberty, CP), skuteczność leczenia rhGH oraz profil metaboliczny pacjentów.

Wykazano wysoką częstość występowania SRBDs, zarówno w grupie dzieci pozostających bez leczenia rhGH, ze względu na znaczną otyłość, jak i w grupie pacjentów w trakcie leczenia rhGH, bez otyłości. Parametry polisomnografii- poligrafii (PSG) ulegały

pogorszeniu wraz z narastaniem wykładników insulinooporności w trakcie leczenia rhGH.

Słowa kluczowe: zespół Pradera-Williego; zaburzenia piętnowania genomowego; ludzki rekombinowany hormon wzrostu; insulinopodobny czynnik wzrostu 1; niedobór hormonu wzrostu, hipogonadyzm hipogonadotropowy; przedwczesne adrenarche; przedwczesne dojrzewanie płciowe centralne; otyłość prosta; zaburzenia oddychania w czasie snu; bezdechy obturacyjne; bezdechy centralne

Artykuł poglądowy: **Zespół Pradera i Willego**

Autorzy: Agnieszka Lecka-Ambroziak, Mieczysław Szalecki

Publikacja w: Standardy Medyczne Pediatria, ISSN: 2080-5438

Punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW): 5

Stand. Med. Pediatr. 2020, 17, 436-438

Wykaz publikacji oryginalnych

- 1. Correlation of Genotype and Perinatal Period, Time of Diagnosis and Anthropometric Data before Commencement of Recombinant Human Growth Hormone Treatment in Polish Patients with Prader-Willi Syndrome**

Autorzy: Agnieszka Lecka-Ambroziak, Marta Wysocka-Mincewicz, Katarzyna Doleżał-Ołtarzewska, Agata Zygmunt-Górska, Teresa Żak, Anna Noczyńska, Dorota Birkholz-Walerzak, Renata Stawerska, Maciej Hilczer, Monika Obara-Moszyńska, Barbara Rabska-Pietrzak, Elżbieta Gołębiowska, Adam Dudek, Elżbieta Petriczko, Mieczysław Szalecki and on behalf of the Polish Coordination Group for rhGH Treatment

Publikacja w: Diagnostics, ISSN 2075-4418

Wydanie specjalne: Genetic Testing for Rare Diseases

Diagnostics 2021, 11, 798.

doi.org/10.3390/diagnostics11050798

Punktacja MNiSW: 70

Wskaźnik cytowań impact factor (IF): 3.706

- 2. Effects of Recombinant Human Growth Hormone Treatment, Depending on the Therapy Start in Different Nutritional Phases in Paediatric Patients with**

Prader–Willi Syndrome: A Polish Multicentre Study

Autorzy: Agnieszka Lecka-Ambroziak, Marta Wysocka-Mincewicz, Katarzyna Doleżał-Ołtarzewska, Agata Zygmunt-Górska, Anna Wędrychowicz, Teresa Żak, Anna Noczyńska, Dorota Birkholz-Walerzak, Renata Stawerska, Maciej Hilczer, Monika Obara-Moszyńska, Barbara Rabska-Pietrzak, Elżbieta Gołębiowska, Adam Dudek, Elżbieta Petriczko, Mieczysław Szalecki and on behalf of the Polish Coordination Group for rhGH Treatment

Publikacja w: Journal of Clinical Medicine, ISSN 2077-0383

Wydanie specjalne: Endocrinology and Metabolic Diseases: Prader-Willi Syndrome

J. Clin. Med. 2021, 10, 3176.

doi.org/10.3390/jcm10143176

Punktacja MNiSW: 140

Wskaźnik IF: 4.241

3. Premature Adrenarche in Children with Prader-Willi Syndrome Treated with Recombinant Human Growth Hormone Seems to Not Influence the Course of Central Puberty and the Efficacy and Safety of the Therapy

Autorzy: Agnieszka Lecka-Ambroziak, Marta Wysocka-Mincewicz, Kamila Marszałek-Dziuba, Agnieszka Rudzka-Kocjan, Mieczysław Szalecki

Publikacja w: Life, ISSN: 2075-1729

Life 2020, 10, 237.

[doi:10.3390/life10100237](https://doi.org/10.3390/life10100237)

Punktacja MNiSW: 70

Wskaźnik IF: 3.817

4. Comparison of Frequency and Severity of Sleep-Related Breathing Disorders in Children with Simple Obesity and Paediatric Patients with Prader–Willi Syndrome

Autorzy: Agnieszka Lecka-Ambroziak, Marta Wysocka-Mincewicz, Anna Świercz, Małgorzata Jędrzejczak, Mieczysław Szalecki

Publikacja w: Journal of Personalized Medicine, ISSN 2075-4426

J. Pers. Med. 2021, 11, 141.

doi.org/10.3390/jpm11020141

Punktacja MNiSW: 70

Wskaźnik IF: 4.945

Punktacja łączna dla cyklu publikacji:

Punktacja MNiSW: 350

Wskaźnik IF: 16.709