



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Neuroscienze-DNS

Direttore: Ch.mo Prof. Raffaele De Caro

Cattedra di Medicina Fisica e Riabilitativa

Direttore: Ch.mo Prof. Stefano Masiero

TESI DI LAUREA

**Relazione tra misurazione ecografica della
muscolatura paravertebrale e mobilità del rachide
in pazienti pediatrici con sindrome di Prader Willi
e pazienti con scoliosi adolescenziale idiopatica:
studio di confronto**

Relatore: Prof.ssa Lucrezia Tognolo

Correlatore: Dott.ssa Mariarosa Avenia

Dott.ssa Hillary Veronese

Laureando: Luca Favaro

Anno accademico 2021-2022

Indice

Riassunto	1
Abstract	3
Introduzione	6
1. Sindrome di Prader Willi	6
1.1 Generalità e genetica	6
1.2 Caratteristiche cliniche	6
1.3 Diagnosi	14
1.4 Gestione della patologia e strategie terapeutiche	15
2. Scoliosi idiopatica adolescenziale	18
2.1 Definizione e fisiopatologia	18
2.2 Eziopatogenesi	21
2.3 Classificazioni	22
2.4 Fattori di rischio di progressione della scoliosi	24
2.5 Diagnosi e screening	25
2.5.1 Anamnesi	26
2.5.2 Esame obiettivo	27
2.5.3 Valutazione radiografica	30
2.6 Trattamento	33
3. Scoliosi nei pazienti con sindrome di Prader Willi	37
3.1 Epidemiologia	37
3.2 Caratteristiche della curva scoliotica	37
3.3 Esame clinico	39
3.3.1 Anamnesi	39
3.3.2 Esame obiettivo	40
3.3.3 Valutazione radiografica	40
3.4 Screening	41
3.5 Trattamento	41

3.5.1 Fisioterapia	42
3.5.2 Apparecchio gessato	42
3.5.3 Busto ortopedico	43
3.5.4 Intervento chirurgico	43
4. Ecografia del muscolo multifido	45
4.1 Il muscolo multifido	45
4.2 Tecnica ecografica	45
4.3 Asimmetria dei muscoli paravertebrali nell'AIS	47
Scopo dello studio	49
Materiali e metodi	50
1. Popolazione	50
1.1 Criteri di inclusione	50
1.2 Criteri di esclusione	50
2. Disegno di studio	51
3. Valutazioni	51
3.1 Anamnesi	51
3.2 Esame obiettivo	53
3.3 Esame ecografico	57
4. Analisi statistica	60
Risultati	62
1. Descrizione del campione	62
1.1 G-PWS	62
1.2 G-AIS	67
1.3 G-SANI	69
2. Confronto tra dati anamnestici nei tre gruppi	71

3. Analisi delle misure di superficie statiche e dinamiche nei tre gruppi	74
4. Analisi delle misurazioni ecografiche nei tre gruppi	76
Discussione	78
Conclusioni	84
Bibliografia	87

Riassunto

Presupposti

La sindrome di Prader Willi (PWS) è una malattia genetica rara caratterizzata da ipotonia muscolare, iperfagia con obesità, iperlassità ligamentosa, ipogonadismo, scarsa crescita staturale e deficit di GH, alterazioni psichiatriche e cognitive. Come in altre patologie caratterizzate da ipotonia muscolare e iperlassità ligamentosa, anche nella PWS vi è un aumento di incidenza di alcune anomalie dell'apparato muscolo-scheletrico, tra cui la scoliosi. Attualmente il trattamento della scoliosi nei bambini e ragazzi affetti da sindrome di Prader Willi è lo stesso che si attua nella popolazione con scoliosi idiopatica adolescenziale (AIS), anche se l'eziologia di quest'ultima è differente e diversi sono infatti i risultati della terapia. In alcuni studi è stato riscontrato che, in soggetti affetti da scoliosi e PWS, vi sia un'asimmetria nella dimensione volumetrica dei muscoli paravertebrali dei due lati, con un maggior volume dal lato della convessità della curva scoliotica, contrariamente a quanto accade nella popolazione con AIS, in cui si ha un maggior volume della muscolatura paravertebrale dal lato della concavità.

Scopo dello studio

Il presente studio ha l'obiettivo di confrontare queste due popolazioni di pazienti, i soggetti con PWS e quelli con AIS, raffrontandole a loro volta con un gruppo di controllo di soggetti sani. Oltre a ciò, sono state descritte le principali caratteristiche della scoliosi nella PWS, ponendole in confronto con quelle dell'AIS. Infine, sono stati analizzati i dati relativi alle dimensioni dei muscoli paravertebrali ed al controllo posturale, in termini di mobilità del rachide e di altre caratteristiche cliniche.

Materiali e metodi

Il campione oggetto dello studio è composto da 36 soggetti di cui: 12 soggetti con diagnosi di sindrome di Prader Willi, 12 soggetti con diagnosi di scoliosi idiopatica adolescenziale e 12 soggetti sani. I partecipanti sono stati valutati tramite la raccolta dell'anamnesi, l'esame obiettivo che comprendeva la rilevazione delle misure statiche e dinamiche delle curve del rachide mediante l'Inclimed® e, infine, l'ecografia del muscolo multifido.

Risultati

I dati anamnestici raccolti sono risultati in linea con le evidenze già presenti in letteratura: nei PW il peso alla nascita ha presentato valori inferiori alla norma (2.07 ± 1.02 kg), la nascita è avvenuta prevalentemente con parto cesareo (91,7%) e in epoca pretermine ($35,83 \pm 4,26$ settimane gestazionali), la totalità dei soggetti ha manifestato ipotonia neonatale e la maggior parte ritardo nell'acquisizione delle principali tappe psicomotorie nell'infanzia. Rispetto al gruppo di soggetti con AIS e ai soggetti sani, la prevalenza di disordini muscolo-scheletrici è risultata maggiore nei PW. La scoliosi è stata rilevata nel 41,7% dei PW, con maggior frequenza di curve a C, toracolombare e lombare, a prevalente convessità sinistra. Nel gruppo di soggetti con AIS l'angolo di cifosi toracica è risultato di $25,33^\circ \pm 11,13^\circ$ e la lordosi lombare di $22,5^\circ \pm 4,47^\circ$, valori inferiori rispetto ai soggetti con PWS e sani. Nei soggetti con PWS la flessione lombare netta è risultata maggiore ($56^\circ \pm 22,39^\circ$) rispetto ai soggetti con AIS, mentre l'inclinazione laterale totale del rachide lombare ($43,17^\circ \pm 10,50^\circ$) si è rivelata inferiore rispetto ai soggetti con AIS e sani. I soggetti con PWS e i soggetti sani non hanno presentato asimmetrie a livello dei muscoli multifidi, mentre nei soggetti con AIS è stata riscontrata a livello di L5 un'asimmetria del volume dei muscoli paravertebrali ai due lati della colonna, con un aumento del volume muscolare dal lato della concavità ($CSA 6,10 \pm 1,37$ cm²).

Conclusioni

Il presente studio ha confermato alcune delle caratteristiche presenti in letteratura per quanto riguarda la prevalenza di disturbi scheletrici, la scoliosi in particolare, nella popolazione di soggetti affetti da PWS. Sono state inoltre evidenziate alcune differenze in termini di misurazioni ecografiche per quanto riguarda l'asimmetria del muscolo multifido. Nei soggetti con PWS non sono state riscontrate asimmetrie, mentre nei soggetti con AIS è stata riscontrata a livello di L5 un'asimmetria del volume dei muscoli paravertebrali ai due lati della colonna, come già documentata in letteratura, in particolare con un aumento del volume muscolare dal lato della concavità. L'assenza di asimmetria, unita alle peculiari differenze nella mobilità del rachide dei soggetti con PW, evidenzia la necessità di introdurre un trattamento riabilitativo conservativo della scoliosi specifico e personalizzato per i soggetti con PWS.

Abstract

Background

Prader Willi syndrome (PWS) is a rare genetic disease characterized by muscular hypotonia, hyperphagia with obesity, ligamentous hyperlaxity, hypogonadism, poor statural growth and GH deficit, psychiatric and cognitive alterations. As in other pathologies characterized by muscular hypotonia and ligamentous hyperlaxity, also in PWS there is an increased incidence of some musculoskeletal disorders, such as scoliosis. Currently, scoliosis treatment in children and adolescents with PWS is the same that is carried out in the population with adolescent idiopathic scoliosis (AIS), even though the etiology of the latest is different and, in fact, the therapy results are different. In some studies, it was found that, in subjects with scoliosis and PWS there is an asymmetry of the paravertebral muscle dimension, with an increased volume on the convex side of the scoliotic curve, contrary to what happens in the AIS population, in which there is an increased volume of the paravertebral muscle on the concave side.

Aim of the study

The aim of the present study is to compare the two populations of patients, the subjects with PWS and the ones with AIS, comparing them in turn with a group of healthy subjects. Moreover, the main characteristics of scoliosis in PWS are described and compared with the ones found in AIS. At last, data regarding paravertebral muscle dimension and postural control, in terms of spine mobility and other clinical characteristics, are analysed.

Materials and methods

The sample of the study consisted of 36 subjects: 12 subjects with a diagnosis of Prader Willi syndrome, 12 subjects with a diagnosis of adolescent idiopathic scoliosis and 12 healthy subjects, The participants were assessed with the anamnesis collection, the clinical exam which included the detection of static and dynamic measurements of the spinal curves using the Inclimed®, and, lastly, the multifidus muscle ultrasound.

Results

The anamnestic data collected were in accordance with the evidence already existing in literature: in PWs the birth weight presented lower values than normal (2.07 ± 1.02 kg), the birth occurred mainly by caesarean section (91,7%) and in the preterm period (35.83 ± 4.34 gestational weeks), the totality of subjects showed neonatal hypotonia and the majority delayed the acquisition of the main stages of childhood. Compared with the group of subjects with AIS and healthy subjects, the prevalence of musculoskeletal disorders was higher in PWs. Scoliosis was detected in 41,7% of PWs, with greater frequency of C-curves, thoracolumbar and lumbar, with predominant left convexity. In the group of subjects with AIS, the thoracic kyphosis angle was $25,33^\circ \pm 11,13^\circ$ and the lumbar lordosis $22,5^\circ \pm 4,47^\circ$. Both values are lower than in PWs and healthy subjects. In the PWS group net lumbar flexion resulted greater ($56^\circ \pm 22,39^\circ$) than net lumbar flexion in AIS subjects, whereas total lateral tilt of the lumbar spine ($43,17^\circ \pm 10,50^\circ$) was lower than total lateral tilt of the lumbar spine in AIS and health subjects. PWs and healthy subjects did not show any asymmetries of the multifidus muscles, whereas it was found an asymmetry of the multifidus muscle at L5 in AIS subjects comparing the two side of the spine, with and increased muscle volume on the concave side (CSA $6,10 \pm 1,37$ cm²).

Conclusions

The present study confirmed some of the characteristics found in literature regarding the prevalence of skeletal disorders, scoliosis in particular, in the population of subjects with PWS. Moreover, some differences were shown in terms of ultrasound measurements regarding the asymmetry of the multifidus muscle. Among the subjects with PWS, no asymmetries were found, whereas among patients with AIS it was found an asymmetry of the paravertebral muscle volume at L5 comparing the two side of the spine, as it was already documented in literature, with an increased muscular volume on the concave side. The absence of asymmetry, together with the peculiar differences in spine mobility in subjects with PWS, shows the necessity of the introduction of a specific and customized conservative rehabilitative treatment of scoliosis for PWS subjects.

Introduzione

1. Sindrome di Prader Willi

1.1 Generalità e genetica

La sindrome di Prader Willi è una malattia genetica rara, clinicamente complessa con un coinvolgimento multisistemico variabile anche a seconda dell'età. La prevalenza varia tra i 1/10000-1/30000 nati vivi, con uguale interessamento di maschi e femmine. La diagnosi non è semplice, dal momento che non vi sono caratteristiche cliniche patognomoniche: viene, infatti, sottodiagnosticata nei bambini piccoli e sovradiagnosticata nei soggetti con obesità durante l'adolescenza. Oltre a questo, si aggiunge il problema delle diagnosi errate o tardive.¹

È una malattia ad imprinting genomico: da un punto di vista genetico, è causata da una mancata espressione dei geni presenti nella parte prossimale del braccio lungo del cromosoma 15, (locus 15q11.2-q13), denominata PWS region. Tale regione è lunga 5-6 Mb ed è particolarmente ricca di geni. In condizioni normali, alcune regioni dei cromosomi vengono sottoposte al fenomeno di imprinting (metilazione), che causa l'inattivazione dei geni espressi in quella determinata regione. In particolare, il cromosoma 15 di origine materno è di norma metilato, per cui l'espressione genica è silenziata. In caso una mancanza della corrispettiva regione a carico del cromosoma paterno, l'espressione dei geni sarà del tutto assente. Questo può avvenire seguendo tre meccanismi:

- delezione della regione 15q11-13q nel cromosoma paterno, il caso in assoluto più frequente (65-75%);
- disomia uniparentale materna del cromosoma 15 (20-30%);
- difetti di imprinting genomico, sono molto rari (1-3%).³

1.2 Caratteristiche cliniche

Le principali caratteristiche cliniche di questa patologia sono l'iperfagia, l'obesità, l'ipotonia muscolare, l'ipogonadismo ipogonadotropo, la bassa statura, il ritardo mentale, i ridotti movimenti fetali nella vita intrauterina e le alterazioni muscolo-

scheletriche. Il corredo di segni e sintomi clinici varia a seconda delle fasi della vita degli individui affetti.

- **Caratteristiche prenatali e neonatali**

Le prime anomalie si riscontrano già nella vita prenatale, per la presenza di ridotti movimenti fetali e con una riduzione del 15-20% della crescita prenatale fetale rispetto ai feti sani. Anche alla nascita i neonati affetti presentano peso, lunghezza e BMI ridotti, collocandosi ai percentili più bassi delle curve di crescita. Nel 30% dei casi c'è un riscontro di basso peso alla nascita, che si attesta mediamente a 2,8 kg.⁴ Anche la durata della gravidanza è anomala: circa il 50% dei soggetti nasce pre- o post- termine. I parti pre-termine (prima delle 38 settimane gestazionali) e post-termine (dopo le 42 settimane gestazionali), sono maggiormente associati ai casi di disomia uniparentale materna e ai difetti di imprinting. Per la maggior parte dei soggetti, con delezione cromosomica paterna invece si assiste ad una distribuzione secondo la gaussiana, con il picco a 40 settimane gestazionali e una leggera deviazione verso sinistra (38-39 settimane gestazionali).⁵

- **Iperfagia e obesità**

Si distinguono diverse fasi nutrizionali nel paziente con sindrome di Prader Willi (*Tabella I*).⁶

Tabella I. Fasi nutrizionali nella sindrome di Prader Willi.

Fasi	Età media	Caratteristiche cliniche
0	Vita prenatale-nascita	Ridotti movimenti fetali e ridotto peso alla nascita rispetto ai pari
1 a	0-9 mesi	Ipotonia con difficoltà nell'alimentarsi e ridotto appetito
1 b	9-25 mesi	La capacità di alimentarsi migliora e l'appetito aumenta in maniera appropriata
2 a	2.1-4.5 anni	Il peso aumenta senza un aumento eccessivo dell'appetito o introduzione di eccessive calorie
2 b	4.5-8 anni	Aumentano l'appetito e le calorie introdotte, ma il senso di sazietà è mantenuto
3	8 anni-età adulta	Iperfagia, viene meno il senso di sazietà
4	Età adulta	L'appetito torna a livelli normali

Trattandosi di neonati ipotonici, nei primi mesi di vita avranno tipicamente una difficoltà nella suzione con conseguente difficoltà nell'alimentarsi e ridotta crescita. A questa fase segue un periodo di aumento dell'appetito, che se inizialmente porta ad una corretta assunzione di cibo e crescita nella norma, con gli anni aumenta eccessivamente e si associa ad iperfagia, finché i pazienti diventano obesi (*Figura 1*). Dopo gli 8 anni e fino al raggiungimento dell'età adulta, vi è una alterazione delle funzioni talamiche che causa la perdita del senso di sazietà. A questo si associa un'aumentata produzione di grelina, un ormone oressizzante prodotto dallo stomaco, sia prima che dopo i pasti.^{7,8} L'eccessivo introito calorico unito al ridotto dispendio energetico dovuto alla ridotta attività fisica e diminuita massa muscolare porta ad un significativo aumento di peso, fino ad una condizione di obesità conclamata, che rappresenta una delle maggiori cause di morbidità e mortalità nei soggetti affetti da PWS. In entrambi i sessi, si tratta di un'obesità di tipo centrale con una peculiare distribuzione del tessuto adiposo, ovvero una riduzione selettiva del tessuto adiposo viscerale in rapporto a quello sottocutaneo rispetto ai soggetti obesi non PWS.⁹

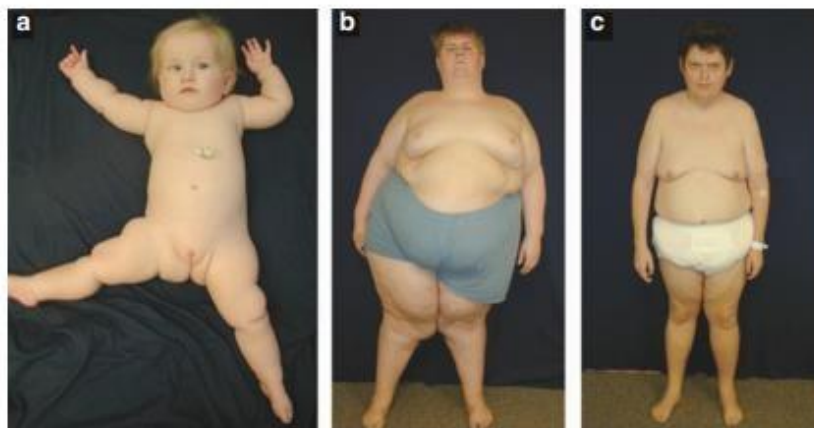


Figura 1. (a) femmina di 8 mesi con ipotonia, ipogonadismo e necessità di alimentazione artificiale. (b) maschio di 19 anni con controllo dietetico inadeguato (BMI=61) con tipiche caratteristiche corporee dei pazienti con PWS con grasso distribuito nell'addome, nei fianchi e nelle cosce. (c) maschio di 34 anni con buon controllo dietetico (BMI=30).

- **Ipotonia**

L'ipotonia è riscontrabile ancor prima della nascita, con l'osservazione di ridotti movimenti fetali e posizione fetale anormale, il che determina la maggiore necessità di espletare il parto in modalità operativa o di eseguire un parto cesareo. Anche alla nascita e per i primi mesi di vita permane lo

stato ipotonico del neonato, il che determina una riduzione dei movimenti spontanei, difficoltà nella suzione, pianto assente o flebile, ritardo e difficoltà nella capacità di mantenere il capo eretto. Questo può determinare la necessità di impiego nei primi mesi di vita di una nutrizione artificiale tramite sondo naso-gastrico e successivamente con specifiche tettarelle per biberon.² L'ipotonia è solo parzialmente reversibile, infatti, nel tempo può migliorare tuttavia senza mai raggiungere la normalità, tanto che in età adulta permane una riduzione del volume e del tono muscolare.³

- **Ipogonadismo**

Si tratta di un ipogonadismo misto, sia di natura centrale che periferica. Non si tratta, infatti, di una disfunzione esclusivamente ipotalamica, come si riteneva in passato, con ridotta secrezione di gonadotropine e quindi mancato stimolo alla produzione di ormoni sessuali. Sembra che vi sia piuttosto una combinazione di un difetto centrale con un difetto gonadico, come suggerito da più recenti studi.^{10,11} In particolare, nei maschi si osserva una disfunzione primaria dei testicoli caratterizzata da criptorchidismo e biopsie anormali delle gonadi. Nella maggior parte dei casi, sia maschi che femmine, è presente un'ipoplasia genitale, con incompleto sviluppo puberale, a causa dell'ipogonadismo, e infertilità. Nelle femmine l'ipogonadismo determina amenorrea o oligomenorrea; in letteratura sono riportati rari casi di donne fertili che hanno portato a termine una gravidanza.^{12,13}

- **Bassa statura e deficit di GH**

Numerosi studi hanno documentato una ridotta secrezione di ormone della crescita nei pazienti con PWS. Infatti, anche se non sempre è evidente durante l'infanzia, la maggior parte dei soggetti nella seconda decade di vita presenta bassa statura, oltre a una lenta crescita di mani e piedi che generalmente sono sotto il quinto percentile all'età di 10 anni.¹⁴ Per questo la terapia sostitutiva con ormone della crescita è indicata nel trattamento della PWS.² La terapia ha numerosi effetti positivi tra cui aumentare la crescita staturale, ridurre la massa grassa e aumentare la massa magra, oltre a migliorare la composizione corporea, il BMI e le proporzioni corporee.

Anche da un punto di vista neuromuscolare e neurocognitivo, è efficace nell'accelerare il raggiungimento delle principali tappe motorie, linguistiche e cognitive (*Figura 2*).¹⁵



Figura 2. *a e b)* bambini di 7 e 13 anni che non assumono terapia sostitutiva con ormone GH con bassa statura ed eccesso di massa grassa. *c e d)* bambini di 7 e 13 anni che assumono terapia con GH con buon controllo del peso e della composizione corporea.

- **Ritardi nello sviluppo motorio, cognitivo e del linguaggio**

Il ritardo nel raggiungimento delle principali tappe motorie si verifica nel 90-100% dei bambini con PWS. Il ritardo è variabile, in media il raggiungimento avviene a circa il doppio dell'età rispetto ai soggetti sani.³ Nei bambini sani il mantenimento autonomo del capo avviene a circa 3 mesi, la seduta autonoma a circa 7 mesi, il gattonamento e la stazione eretta da fermo a circa 9 mesi e la deambulazione a circa 12 mesi. L'assunzione continuativa dell'ormone GH per almeno un anno determina un significativo miglioramento nelle tempistiche.¹⁶

Dal punto di vista cognitivo la disabilità intellettiva diventa evidente al raggiungimento dell'età scolare. È stato riscontrato come la maggior parte dei pazienti affetti da PWS ricada nel range di disabilità intellettiva di grado moderato con un QI compreso tra 60 e 70. Indipendentemente dal QI misurato la maggior parte dei bambini con PWS presenta multiple disabilità nell'apprendimento e uno scarso rendimento scolastico.³

Il ritardo coinvolge anche il linguaggio, con la presenza di articolazione imprecisa e difficoltà motorie orali, tanto che mediamente anche la prima parola viene pronunciata in ritardo. I pazienti inoltre hanno scarse abilità comunicative, presentano in molti casi rinolalia, hanno un'intonazione piatta, un anormale tono di voce, una voce grave o rauca.¹⁷

- **Disturbi comportamentali e psichiatrici**

Spesso i soggetti con PWS hanno scatti d'ira, sono testardi e compulsivi, hanno comportamenti manipolativi e di controllo, dimostrano difficoltà nei cambi della loro routine. Presentano inoltre deficit di attenzione e sintomi di iperattività. Questi disordini del comportamento sembrano peggiorare con l'aumento del BMI e con l'età, ma diminuiscono considerevolmente negli adulti col progredire dell'età.¹⁸ Nel 16% dei soggetti con PWS sono stati descritti anche episodi psicotici durante l'adolescenza. La peculiarità di queste psicosi è legata alla genetica, infatti, non sono mai state evidenziate in caso di delezione cromosomica, ma sono presenti solamente in caso di disomia uniparentale materna o difetti nell'imprinting.¹⁹ Questi disturbi comportamentali e psichiatrici interferiscono notevolmente con la qualità della vita degli adolescenti e degli adulti.

A questo si aggiungono i problemi comportamentali legati al cibo. L'eccessivo appetito, la mancanza del senso di sazietà e l'iperfagia associati al profilo comportamentale tipico di questi soggetti fa sì che possano verificarsi comportamenti compulsivi che portano alla ricerca continua di cibo e alla necessità di avere scorte a disposizione, fino anche a rubare il cibo o il denaro per acquistarlo oppure a tentare di mangiare sostanze non commestibili.¹

- **Disturbi endocrinologici**

I disturbi endocrinologici principali sono:

- Insufficienza surrenalica centrale: fino al 60% dei bambini con PWS;²⁰
- Ipotiroidismo centrale, nel 25% dei soggetti;
- Ridotta tolleranza al glucosio (4% dei giovani) e diabete mellito di tipo 2, fino al 25% degli adulti, con una età media di insorgenza a 20 anni.^{21,22}

- **Manifestazioni muscolo scheletriche**

Le manifestazioni a carico dell'apparato muscolo scheletrico sono nella maggior parte dei casi una diretta ripercussione dell'ipotonia e dell'obesità tipiche. Tra questi disordini, i più frequentemente diagnosticati sono:

- alterazioni della colonna vertebrale come **scoliosi**, **ipercifosi** e **cifoscoliosi**: vedi *paragrafo 3*;
- **malallineamento degli arti inferiori**: in uno studio di Shim et al. viene riscontrata una prevalenza del 77,8%, in particolare di **varismo** e di **valgismo di ginocchio**.²³ Il malallineamento può essere monolaterale o bilaterale, in entrambi i casi. Altra alterazione comune è la cosiddetta **coxa valga**, una deformità dell'anca che si verifica quando l'angolo tra collo e diafisi del femore supera i 140°. Si riscontra frequentemente anche il **ginocchio recurvatum**, una situazione in cui il ginocchio è iperesteso. È tipica dei soggetti con PWS l'associazione tra coxa valga, ginocchio valgo e mancata rotazione esterna degli arti inferiori, che, tenendo conto della compresenza di obesità ed ipotonia, determina la tipica posizione caratterizzata da un'ampia base d'appoggio che si osserva in questi pazienti (*Figura 3*);^{24,25}



Figura 3. Tipica posizione eretta di un bambino con sindrome di Prader Willi: ampia base d'appoggio, arti inferiori ruotati esternamente e valgismo delle ginocchia.

- **eterometria degli arti inferiori**: contribuisce insieme alle altre alterazioni già descritte, ad alterare il normale schema del passo;^{26,27}
- **iperlassità ligamentosa**: le articolazioni risultano ipermobili a causa della maggiore estensibilità dei legamenti;
- **displasia dell'anca**: è un difetto di sviluppo congenito a livello dell'articolazione coxo-femorale, che causa una dislocazione della testa del femore nella cavità acetabolare e che tende ad evolvere in sublussazione o lussazione dell'anca. Nei pazienti con PWS questa anomalia è presente nel 30% dei soggetti,²⁸ per cui è necessario identificarla precocemente (test di Barlow e

Ortolani) per poterla trattare in modo conservativo. È importante mantenere le anche del neonato addotte, talvolta è sufficiente l'utilizzo del doppio pannolino, in alternativa si possono usare dei tutori (mutandina Giò, divaricatore di Pavlik). Man mano che il bambino cresce il trattamento diventa più complicato (gesso, riduzione incruenta con trazioni esterne), fino ai casi di diagnosi tardiva in cui è necessario ricorrere al trattamento chirurgico con osteotomie. Questo tipo di trattamento nei soggetti con PWS è da evitare a causa delle complicanze post-operatorie legate all'obesità e ai disturbi comportamentali;²⁹

- **epifisiolisi dell'anca:** è un osteocondropatia dell'età evolutiva in cui si assiste ad un distacco patologico dell'epifisi prossimale del femore a livello della cartilagine di accrescimento. Questo porta ad uno scivolamento postero-inferiore della testa del femore. L'obesità rientra tra i principali fattori di rischio di questa patologia, infatti l'aumento del carico, unito ad alterazioni biochimiche e ormonali, danneggia le cartilagini. Proprio per questo motivo, nei soggetti con PWS la prevalenza di epifisiolisi dell'anca è maggiore rispetto ai soggetti sani;³⁰
 - **osteopenia e osteoporosi:** sono entrambe condizioni in cui si verifica una riduzione della massa ossea, nel primo caso la riduzione della densità minerale ossea è minore rispetto al secondo. Entrambe sono frequentemente riscontrate nella popolazione di soggetti con PWS, il che li rende maggiormente suscettibili a sviluppo di fratture;³¹
 - **piede piatto:** si tratta di un dismorfismo del piede in cui si assiste al collasso della volta plantare mediale, con conseguente aumento della superficie d'appoggio del piede e presenza di retropiede valgo.
- **Altre caratteristiche**
Possono essere presenti altre caratteristiche tra cui: strabismo, miopia, disturbi del sonno, diminuita produzione di saliva, aumentata soglia del dolore e del riflesso del vomito, instabilità della temperatura corporea e

alterata sensibilità termica, edema e ulcerazioni degli arti inferiori, skin picking.

1.3 Diagnosi

La diagnosi della PWS è inizialmente clinica, si basa sulla valutazione delle caratteristiche tipiche presenti in questi soggetti, a seconda delle diverse fasce d'età, in seguito necessita di una conferma tramite l'esecuzione di un test molecolare genetico.³

Tabella II. Criteri diagnostici per la sindrome di Prader Willi

Criteri maggiori (1 punto ciascuno)	Criteri minori (0,5 punti ciascuno)	Criteri di supporto (0 punti)
Ipotonia neonatale e infantile e difficoltà nella suzione	Ridotti movimenti fetali	Soglia del dolore alta
Problemi di nutrizione infantile o ritardo nella crescita	Problemi comportamentali tipici	Incidenza del vomito ridotta
Eccessivo aumento di peso tra 1 e 6 anni	Disturbo del sonno o apnea durante il sonno	Alterazioni della termoregolazione
Caratteristici tratti facciali	Bassa statura (in assenza di terapia con GH)	Scoliosi e/o cifosi
Ipogonadismo (ipoplasia genitale, pubertà ritardata)	Ipopigmentazione (paragonata ai familiari)	Adrenarca precoce
Ritardo nello sviluppo, disabilità intellettiva o problemi di apprendimento	Mani piccole (<25° cent) e/opiedi piccoli (<10° cent)	Osteoporosi
Iperfagia o ossessione del cibo	Mani strette con bordo ulnare rettilineo	Abilità inusuale nel costruire puzzle
Anomalie a carico del cromosoma 15	Strabismo, miopia	Reperti neuromuscolari nella norma
	Saliva densa e viscosa	
	Difficoltà nell'articolazione della parola	
	Lesioni cutanee da grattamento (skin picking)	

Dal punto di vista clinico, esistono tre categorie di criteri (*Tabella II*): criteri maggiori (1 punto), criteri minori (0,5 punti) e criteri di supporto, i quali non hanno valenza quantitativa ma contribuiscono ad aumentare la confidenza nella diagnosi

determinata da altri criteri. Le caratteristiche cliniche variano con l'età, ad esempio l'ipotonia, pur rimanendo rilevante per tutta la vita del soggetto, è prevalente nell'infanzia, mentre l'iperfagia, l'obesità, la disabilità intellettiva e i problemi comportamentali sono maggiormente tipici dell'età adolescenziale e adulta. In generale, i bambini dimostrano meno sintomi degli adolescenti e degli adulti, per cui le scale numeriche su cui basarsi per fare diagnosi variano in dipendenza dell'età:

- nei bambini con un'età inferiore ai 3 anni sono necessari almeno 5 punti, 4 dei quali devono appartenere ai criteri maggiori;
- a partire dai 3 anni fino all'età adulta sono necessari almeno 8 punti, 5 dei quali devono appartenere ai criteri maggiori.¹

A completamento di una diagnosi basata sulla clinica è necessaria l'esecuzione di un test molecolare genetico che evidenzi la mancata espressione degli alleli di origine paterna presenti all'interno della regione q11-q13 localizzata nel braccio lungo del cromosoma 15.³²

1.4 Gestione della patologia e strategie terapeutiche

La gestione della PWS è età dipendente, a causa della presenza di diverse manifestazioni cliniche in diverse fasce d'età, e richiede un approccio multidisciplinare, vista l'eterogeneità della sintomatologia che comporta.

Durante la prima infanzia:

- per favorire un adeguato introito calorico nei primi 4-6 mesi di vita, quando il neonato presenta difficoltà nella suzione a causa del ridotto tono muscolare, vengono utilizzati speciali capezzoli per biberon o un'alimentazione artificiale tramite sondino naso gastrico;²
- le misure di altezza, peso e circonferenza del capo dovrebbero essere raccolte alla diagnosi e poi regolarmente con frequenza, almeno ogni 2-3 mesi per il primo anno di vita e finché il bambino non assume un adeguato introito calorico giornaliero;³

- se nonostante un adeguato introito calorico il bambino continua a presentare un ritardo di crescita è necessario indagare l'eventuale presenza di ipotiroidismo, che si riscontra approssimativamente nel 15% dei soggetti con PWS;³³
- nei maschi va ricercata l'eventuale presenza di criptorchidismo e, se presente, vengono indirizzati alla terapia ormonale (testosterone o gonadotropina corionica) e/o chirurgica;³
- viene iniziata la terapia con ormone GH, uno standard di cura per i pazienti con questa sindrome. Non esiste un'età troppo precoce per cominciare questo trattamento sostitutivo, anzi prima viene iniziato, maggiori effetti benefici comporta.³⁵ Permette una normalizzazione dell'altezza, un aumento della massa magra, una riduzione della massa grassa, di conseguenza un miglioramento della mobilità e del livello di attività fisica;
- possono essere iniziati cicli di fisioterapia con l'obiettivo di migliorare la forza muscolare e favorire il raggiungimento delle principali tappe motorie dell'infanzia;³
- può essere utile effettuare una visita oftalmologica per una valutazione dell'acuità visiva e dell'eventuale strabismo.³

Durante l'infanzia:

- è necessario monitorare attentamente l'introito calorico giornaliero, che deve assicurare al paziente adeguate riserve energetiche ma non deve essere troppo eccessivo, allo scopo di limitare l'aumento di peso e prevenire la comparsa di obesità. Può essere utile il consulto con un dietista che fornisce un piano alimentare giornaliero, garantendo un adeguato apporto di nutrienti, vitamine e minerali, e consiglia, se necessario, specifiche supplementazioni, soprattutto di vitamina D e calcio;³
- viene continuata la terapia sostitutiva con ormone GH;
- possono essere necessarie sedute di logopedia per migliorare ritardi nel linguaggio o difficoltà nell'articolare le parole;³
- se presenti alterazioni comportamentali vanno adeguatamente trattate;³⁶
- vanno eseguite radiografie della colonna e valutazioni della colonna da parte del medico con cadenza annuale fino al raggiungimento della maturità

scheletrica per tener sotto controllo l'eventuale comparsa di scoliosi, ipercifosi o cifoscoliosi, frequenti nei soggetti con PWS.³⁷

Durante l'adolescenza e l'età adulta:

- vanno monitorati costantemente il peso e il BMI, allo scopo di prevenire la comparsa di obesità;³
- viene continuato il trattamento con ormone GH ad una dose pari al 20-25% rispetto a quella raccomandata nei bambini;³⁸
- il trattamento per l'ipogonadismo in genere viene iniziato a 11-12 anni nelle femmine e a 12-13 anni nei maschi. Le femmine vengono trattate con basse dosi di estrogeni prima del menarca e poi con la pillola estroprogestinica, i maschi con testosterone o con gonadotropina corionica (hCG), che ha la funzione di aumentare la produzione endogena di testosterone. Il trattamento per l'ipogonadismo nelle femmine è una decisione personale e della famiglia in base al livello di maturità e indipendenza, in quanto in letteratura sono presenti casi, seppur rari, di gravidanza in donne con PWS;^{3,12}
- viene eseguita ogni 1-2 anni una densitometria ossea per valutare la possibile comparsa di osteoporosi;³⁹
- vanno proseguiti i controlli medici;³
- è utile eseguire esercizio muscolare quotidianamente per migliorare le prestazioni fisiche e mantenere/aumentare la massa magra;⁴⁰
- in presenza di psicosi sono utili valutazioni psichiatriche. È riportata in letteratura una buona risposta agli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.³⁶

2. Scoliosi idiopatica adolescenziale

2.1 Definizione e fisiopatologia

La scoliosi è una patologia del rachide definita come una deformità torsionale della colonna vertebrale che si verifica sui tre piani dello spazio (*Figura 4*). In particolare, si osserva:

- sul piano frontale un movimento di flessione laterale, che permette di definire la convessità della curva, per cui si parla di scoliosi destro-convessa o sinistro convessa;
- sul piano assiale un movimento di rotazione che porta ad una asimmetria di tutte le componenti della vertebra. Quando non è presente anche una rotazione assiale della vertebra non si può parlare di scoliosi.
- sul piano sagittale un'alterazione delle curve. Spesso si verifica una riduzione dell'ampiezza delle curve, fino ad una possibile inversione. La più comune condizione che si verifica è la cosiddetta “schiena piatta” o “dorso piatto” dovuta ad una riduzione della cifosi toracica.^{41,42}

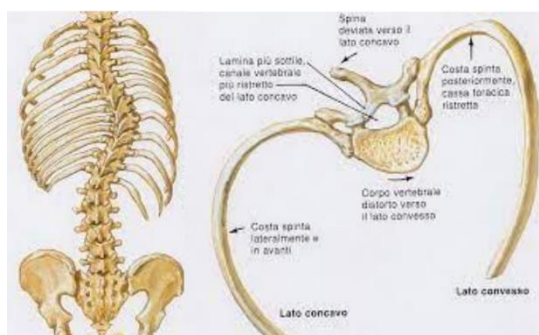


Figura 4. Alterazioni vertebrali nella scoliosi idiopatica.

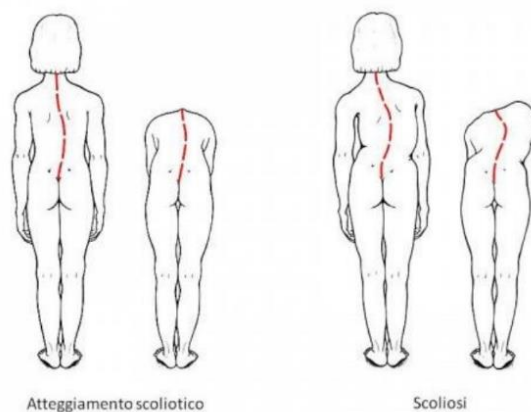
Da un punto di vista anatomopatologico, si verificano fenomeni di notevole asimmetria di tutte le componenti della vertebra, a partire dal corpo vertebrale che si si cuneizza verso la concavità. Questo fenomeno di cuneizzazione può essere spiegato dalla legge di Hueter-Volkman che descrive un rapporto inversamente proporzionale tra la crescita delle epifisi (quindi delle cartilagini di accrescimento) in rapporto al carico.⁴³ Dal lato della concavità le lamine risultano assottigliate e i peduncoli accorciati, il che si ripercuote anche sul canale vertebrale che diviene più ristretto dal lato della concavità. I processi spinosi deviano fortemente verso la concavità, mentre i processi trasversi dal lato della convessità vengono spostati

posteriormente, da quello della concavità anteriormente. Queste alterazioni, legate alla rotazione della vertebra, si ripercuotono a livello toracico, dove le vertebre si articolano con le coste, determinando la formazione del “gibbo costale”.⁴ Nei casi più gravi, l’entità di questa asimmetria costale è tale da avere importanti conseguenze sulla funzione respiratoria, a causa della notevole riduzione dei movimenti costali e della debolezza della muscolatura respiratoria, determinando di fatto una malattia di tipo restrittivo, con riduzione della capacità vitale, in quella minoranza di pazienti che presenta una deformità grave.^{45,46} Proprio a causa delle complicanze polmonari e della deformità toracica anche il sistema cardiovascolare può essere compromesso. Le scoliosi toraciche alte gravi possono comportare una deviazione dell’asse della trachea e dei bronchi.⁴⁷

Le vertebre scoliotiche presentano un’inclinazione laterale le une rispetto alle altre di entità variabile, specialmente nella parte centrale della curva, che determina una serie di alterazioni anatomiche a carico dei tessuti che circondano la colonna vertebrale, in particolare a carico della componente muscolare, legamentosa e capsulare. Queste perdono la loro caratteristica e fisiologica elasticità: i muscoli e i legamenti risultano stirati dal lato della convessità della curva e retratti dal lato della concavità.^{48,49} Le alterazioni a carico della muscolatura paravertebrale si manifestano innanzitutto con un’asimmetria delle dimensioni e della forza dei muscoli: dal lato della concavità i muscoli paravertebrali risultano più spessi, oltre che maggiormente infiltrati di tessuto adiposo e con una ridotta proporzione di fibre muscolari di tipo I, rispetto al lato convesso.⁵⁰ Questo fa sì che il soggetto tenderà a potenziare naturalmente i muscoli in modo sempre più asimmetrico, reclutando prima e principalmente i muscoli più forti, con il conseguente instaurarsi di paramorfismi.

Nel complesso, quindi, una **scoliosi strutturata** (o organica) si caratterizza come un vero e proprio dismorfismo del rachide, non correggibile dall’individuo, con una deformazione strutturale tridimensionale permanente delle vertebre interessate. Ci possono inoltre essere cedimenti o retrazioni dell’apparato capsulo-ligamentoso così come asimmetrie dei muscoli paravertebrali. Tutte queste alterazioni fanno sì che al test di Adams (Forward Bending Test) si noti la presenza di gibbi.^{44,49} Diversa, invece, è la **scoliosi funzionale** o atteggiamento scoliotico in cui si ha una deviazione laterale sul piano frontale della colonna vertebrale che si presenta senza

la presenza di rotazione delle vertebre e senza la modifica delle curve sul piano sagittale, quindi in assenza di deformità a livello delle vertebre. Non si tratta di un dismorfismo ma di un paramorfismo caratterizzato da alterazione della verticalità del rachide funzionale o da atteggiamento, per cui presenta le caratteristiche di temporaneità, reversibilità e riducibilità da un punto di vista clinico. Risulta fondamentale per la diagnosi differenziale con la scoliosi strutturata eseguire il test di Adams: facendo flettere in avanti il paziente a ginocchia estese, la colonna si



riallinea e non compaiono gibbi (*Figura 5*).

Figura 5. L'atteggiamento scoliotico si distingue dalla scoliosi organica per l'assenza della componente rotazionale. Ne consegue l'assenza del gibbo al test di Adams.

A livello della curva scoliotica possono essere individuate tre vertebre di riferimento:

- **vertebra apicale**, situata al centro della curva, con la maggior rotazione sul piano orizzontale, il maggior spostamento laterale e il minor grado di inclinazione. La vertebra apicale presenta le deformazioni più caratteristiche, con cuneizzazione verso la concavità, che le fa assumere un aspetto trapezoidale alla radiografia in proiezione anteroposteriore
- **vertebra limitante superiore**, corrispondente alla vertebra craniale più inclinata e meno ruotata;
- **vertebra limitante inferiore**, corrispondente alla vertebra caudale più inclinata e meno ruotata.⁵¹

Prende il nome di **curva primaria** quella che presenta una maggiore entità angolare, maggiore rotazione vertebrale e che risulta meno riducibile. A questa possono essere associate una o più **curve di compenso** (o secondarie), localizzate cranialmente e/o caudalmente rispetto alla curva primaria, che permettono al tronco

di riequilibrarsi. Le curve di compenso sono associate ad una minore rotazione vertebrale, minore angolazione e sono maggiormente riducibili. Se la curva di compenso non presenta rotazione vertebrale prende il nome di **controcurva**.⁵²

La definizione classica della Scoliosis Research Society (SRS) pone diagnosi di scoliosi quando l'angolo della curva principale sul piano frontale è maggiore o uguale a 10°, calcolato con il metodo di Cobb. Se si hanno due curve con la stessa entità di gravità si parla di scoliosi a due curve maggiori. Quasi sempre si hanno più curve visibili in radiografia ma quasi sempre una sola è la curva maggiore mentre le altre sono curve di compenso. La maggior parte delle forme si localizza o a livello dorsale o a livello lombare, sono invece molto rare le forme cervicali. Anche nel caso di due curve maggiori le prevalenti sono le dorso-lombari. La definizione SRS non tiene conto delle modificazioni sul piano laterale o della rotazione vertebrale; queste, tuttavia, incidono significativamente sull'evoluitività della scoliosi e sul trattamento. Inoltre, anche in presenza di un angolo di Cobb inferiore ai 10° è già possibile evidenziare un quadro di scoliosi con potenzialità di progressione, a maggior ragione se si evidenziano alterazione anche sugli altri due piani spaziali.⁵³

2.2 Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi della scoliosi non è ancora completamente nota, si tratta comunque di una patologia ad eziologia multifattoriale che fino all'80% dei casi risulta idiopatica.⁵⁴ Solo in una più piccola percentuale di casi si hanno dei quadri patologici noti e si può parlare di scoliosi secondaria.

I fattori eziopatogenetici sono legati in larga misura a fattori ereditari, spesso sono presenti altri soggetti in famiglia affetti da scoliosi. Sembra che possa esserci una maggiore probabilità di trasmissione a livello del sesso femminile, quindi con una componente sessuale. La prevalenza della scoliosi nella popolazione generale si attesta intorno al 2-3%, mentre la prevalenza tra parenti di primo grado varia a seconda degli studi tra il 7 e il 16%. A rafforzare l'importanza della componente genetica, anche gli studi tra gemelli evidenziano una maggiore concordanza tra gemelli monozigoti rispetto ai gemelli eterozigoti.⁵⁵ Sono state formulate varie ipotesi patogenetiche tenendo in considerazione vari fattori, principalmente neurologici, ma anche connettivali e biomeccanici.^{56,57,58,59,60}

In base all'eziologia si distinguono 3 forme di scoliosi: congenite, secondarie e idiopatiche. Da punto di vista epidemiologico, le scoliosi secondarie ad altre patologie rappresentano circa il 20% del totale, il restante 80% è costituito da casi di scoliosi idiopatica; molto rare sono invece le scoliosi congenite.

Le **forme congenite** sono quelle scoliosi in cui si hanno delle anomalie dello sviluppo della colonna vertebrale durante la formazione del rachide stesso. Queste anomalie sono costituite da difetti di formazione (emispondili) e da difetti di segmentazione (sinostosi). Possono esserci altresì forme congenite miste in cui entrambi i difetti sono combinati. Si tratta di forme estremamente rare, non correggibili se non chirurgicamente.

Le **scoliosi secondarie** sono invece associate a patologie neuromuscolari, scheletriche o del connettivo. Tra queste possono esserci sia malattie sindromiche come la neurofibromatosi, la sindrome di Down, la sindrome di Marfan, la sindrome di Ehlers-Danlos, la sindrome di Prader-Willi, sia patologie congenite, come le miopatie e le osteocondrodistrofie, sia patologie acquisite come il rachitismo, forme post-traumatiche, poliomielite e osteomieliti.

Nella maggior parte dei casi si tratta di **scoliosi idiopatiche**, la più comune alterazione della colonna vertebrale dell'età pediatrica (2-3% della popolazione generale). Si tratta di una patologia multifattoriale, secondaria ad una maturazione anomala del sistema nervoso centrale e con una componente ereditaria importante, oltre ad una componente legata al sesso, gli altri fattori invece sfuggono ancora. È plausibile che sia presente un ritardo nello sviluppo del sistema dell'equilibrio sia a livello vestibolare che dell'orecchio interno. Si aggiungono inoltre difetti di maturazione del metabolismo connettivale e dei fattori di crescita. La scoliosi è prevalente in una fascia di età tra i 10 ed i 13 anni (5-7% dei ragazzi) ed è prevalentemente colpito il sesso femminile (F:M = 7:1). Normalmente è raro il trattamento chirurgico in quanto se ben inquadrata e trattata si può prevenire l'evoluzione in senso grave.

2.3 Classificazioni

La classificazione della scoliosi è importante soprattutto per definire la prognosi e guidare nella scelta del trattamento più appropriato. Per questo nelle linee guida

SOSORT del 2016 sono state approvate tre classificazioni per la scoliosi idiopatica: cronologica, angolare e topografica.⁵³

- **Cronologica**

Si basa sull'età di insorgenza della scoliosi idiopatica per cui si riconoscono 4 forme:

- infantile (0-2 anni);
- giovanile (3-9 anni);
- adolescenziale (10-17 anni);
- adulta (>18 anni).⁵³

La classificazione cronologica è importante perché permette di definire il potenziale di progressione della curva scoliotica nei soggetti in accrescimento: tanto maggiore è la distanza tra l'età della diagnosi ed il completamento della crescita, quanto maggiore sarà il potenziale evolutivo della scoliosi.⁶¹

- **Angolare**

Si basa sull'ampiezza dell'angolo di Cobb, permette di distinguere le curve scoliotiche in 6 gradi di gravità crescente:

- bassa ($\leq 20^\circ$);
- moderata (21° - 35°);
- da moderata a grave (36° - 40°);
- grave (41° - 50°);
- da grave a molto grave (51° - 55°);
- molto grave ($\geq 56^\circ$).⁵³

- **Topografica**

Sulla base del sito anatomico della deformità spinale sul piano frontale si distinguono:

- scoliosi cervicali: comprese tra C1 e C7;
- scoliosi cervicotoraciche: comprese fra C6 e T7, molto rare, in genere secondarie ad un'affezione neuromuscolare;
- scoliosi toraciche: comprese tra T4 e T12;
- scoliosi toraco-lombari: comprese tra T7 e L3;

- scoliosi lombari: comprese tra T12 e L4;
- scoliosi a doppia curvatura.⁵³

Le curve toraciche sono le più comuni (48%), seguono le curve toraco-lombari (40%), mentre le doppie curve sono piuttosto rare. Vi sono delle caratteristiche specifiche legate all'età e al genere dei soggetti con scoliosi. Le scoliosi infantili hanno una maggiore prevalenza di curve sinistro-convesse rispetto alle scoliosi adolescenziali, mentre nelle scoliosi giovanili le curve con convessità destra e sinistra si equivalgono. Per quanto riguarda il genere, le femmine hanno una più alta prevalenza di curve toraciche e doppie curve, mentre i maschi presentano prevalentemente curve toraco-lombari e lombari.⁶² Ulteriori studi hanno evidenziato alcune differenze anche tra scoliosi con diversa eziologia: nei soggetti con scoliosi idiopatica si riscontra più frequentemente una curva toracica destra, mentre nelle scoliosi secondarie si riscontrano più frequentemente una curva toracica sinistra, toraco-lombare o lombare.^{63,64}

2.4 Fattori di rischio di progressione della scoliosi

È indispensabile individuare sin da subito una scoliosi a rapida tendenza di progressione allo scopo di evitare un'evoluzione tale da richiedere la necessità di un intervento chirurgico, programmando un follow up ed un percorso terapeutico adeguato ad ogni paziente.⁶⁵ Per valutare la tendenza alla progressione della curva scoliotica è necessario tenere in considerazione i fattori di rischio. Questi comprendono:

- età: se si tratta di un soggetto in età prepuberale il rischio di evolutività è maggiore in quanto non è ancora avvenuto il picco di crescita ossea, rischio che si riduce notevolmente al termine della fase di crescita. Il picco di crescita ha una durata di 2,5-3 anni e si verifica circa all'età di 12 anni nelle femmine, mentre nei maschi è più tardivo intorno ai 15 anni; si caratterizza per una considerevole crescita in altezza del soggetto con un accrescimento in lunghezza della colonna pari a circa 10 centimetri.^{66,67}
- entità dell'angolo di Cobb: il rischio di progressione aumenta con l'aumento dell'angolo di Cobb. ⁶³ Il cut-off di 30° Cobb è particolarmente significativo per quanto riguarda le scelte terapeutiche.⁶⁸

- lunghezza della curva: le curve “corte” (che comprendono un numero di vertebre ridotto) sono più evolutive. Per valutare questo aspetto risulta utile un altro fattore prognostico, il fattore di Harrington, che si ottiene dividendo l’angolo di Cobb per il numero delle vertebre comprese nella curvatura scoliotica. Nel caso in cui il fattore di Harrington sia >5 la curvatura ha un elevato potenziale evolutivo, tanto che si può porre l’indicazione a un trattamento chirurgico;^{69,70}
- maturità sessuale: la progressione è meno comune dopo il menarca nella femmina, dopo la muta vocale nel maschio e/o a seguito dello sviluppo dei caratteri sessuali secondari (valutati tramite la scala di Tanner);⁶³
- sesso: la progressione è più comune nelle femmine;⁶⁵
- età scheletrica: è il più accurato indice di maturità scheletrica. Più frequentemente si valuta tramite il test di Risser, in alternativa si può eseguire una radiografia del polso e della mano sinistri (metodo Tanner-Whitehouse 3). Tanto maggiore è l’immaturità scheletrica, tanto maggiore è il rischio di progressione della curva scoliotica;⁶⁵
- caratteristiche della curva scoliotica: le doppie curve hanno un potenziale di progressione maggiore rispetto alle singole curve. In ordine decrescente di progressione seguono poi le curve toraciche, toraco-lombari e lombari.⁶⁵

2.5 Diagnosi e screening

Riconoscere la scoliosi in una fase precoce della storia naturale della patologia permette di intervenire in modo tale da ridurre la progressione e le complicanze a lungo termine. In quest’ottica, la prevenzione riveste un ruolo fondamentale, tanto da ipotizzare l’attuazione di programmi di screening atti a riconoscere la scoliosi precocemente, quando la deformità è tale da non essere ancora facilmente riconosciuta ed avere la possibilità di trattare il paziente in maniera meno invasiva. Secondo le linee guida nazionali della Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitazione (S.I.M.F.E.R.) non vi è un’evidenza scientifica sufficiente per effettuare la valutazione di adolescenti asintomatici attraverso programmi sanitari di screening.⁷¹ In realtà, altre società scientifiche, come SOSORT, riconoscono l’utilità dello screening da effettuare nelle scuole in adolescenti asintomatici.⁶³ Negli screening risulta sicuramente essenziale il ruolo dei pediatri, dei medici di

medicina generale e dei medici sportivi.⁷² Quello che ad oggi risulta in ogni caso importante è il riconoscimento precoce: la valutazione clinica risulta fondamentale in questo ruolo di prevenzione, permette di fare diagnosi, oltre che di definire una prognosi in termini di evolutività e di individuare il trattamento più adeguato. Per la diagnosi è fondamentale raccogliere l'anamnesi, eseguire l'esame obiettivo e valutare radiologicamente il soggetto.

2.5.1 Anamnesi

L'esame clinico deve partire dalla valutazione anamnestica, utile soprattutto a distinguere forme di scoliosi idiopatica da forme secondarie. Vengono presi in considerazione aspetti legati all'anamnesi fisiologica, familiare, patologica remota e prossima. In particolare, l'anamnesi deve indagare una serie di aspetti tra i quali:

- età, altezza e peso, chiedere inoltre quale sia stato l'andamento della crescita del soggetto negli ultimi anni, per indagare eventuali scatti di crescita;
- familiarità per scoliosi;
- svolgimento della gravidanza, parto e sua modalità;
- sviluppo psicomotorio (suzione, deambulazione, dentizione, fonazione)
- raggiungimento della pubertà, chiedendo alle femmine l'età del menarca e ai maschi l'età in cui è avvenuta la muta vocale;
- presenza di eventuali patologie genetiche o ereditarie che possano motivare un quadro di scoliosi secondaria;
- presenza di rachialgia, di norma assente specialmente nelle forme idiopatiche
- attività sportiva, valutando il tipo di sport e la frequenza settimanale;

Alle visite di controllo successive alla prima, sarà poi necessario valutare l'aderenza alla terapia impostata, chiedendo al soggetto se sta eseguendo gli esercizi di ginnastica medica ed eventualmente se riesce a tollerare l'utilizzo del corsetto per le ore indicate.⁷³

2.5.2 Esame obiettivo

L'esame obiettivo è l'elemento principale della valutazione clinica, per cui deve essere eseguito con scrupolosità. È importante sia per valutare lo stato iniziale del

paziente sia per monitorare nel tempo l'eventuale progressione della curva scoliotica e gli effetti del trattamento. Innanzitutto, si misurano i parametri antropometrici, peso e altezza, e li si confrontano nel corso delle varie visite. Si considera che la crescita naturale sia stabilizzata quando in due misurazioni dell'altezza successive a distanza di 6 mesi, la variazione della statura è inferiore ad 1 cm.⁷⁴

Il paziente deve essere visitato in posizione eretta, senza indumenti, con le braccia rilassate lungo i fianchi e le gambe lievemente divaricate. Nel caso in cui il paziente utilizzi un rialzo plantare, a causa di una eterometria degli arti inferiori, durante la visita deve utilizzare tale rialzo in modo da annullare la componente funzionale della curva scoliotica causata da tale condizione. Il paziente deve essere esaminato su tutti i tre piani dello spazio: frontale, sagittale e trasversale.

1. Per esaminare il **piano frontale** il medico deve porsi alle spalle del paziente ed osservare (*Figura 6*):
 - eventuali asimmetrie del capo, delle spalle e delle scapole;
 - eventuale asimmetria dei triangoli della taglia, ovvero quegli spazi delimitati lateralmente dal profilo interno dell'arto superiore e medialmente dal profilo del torace e dell'addome.
 - eventuali asimmetrie del bacino, valutando l'allineamento delle SIPS (spine iliache posteriori superiori);
 - eventuali asimmetrie delle pliche cutanee dei fianchi e delle pieghe glutee;
 - l'eventuale sbandamento e disallineamento del rachide valutando il decorso delle apofisi spinose. Si utilizza eventualmente un filo a piombo: si pone l'estremità libera del filo a livello dell'occipite o a livello del processo spinoso di C7 e, in assenza di curve scoliotiche, dovrebbe cadere a livello della piega glutea;
 - possibili anomalie della gabbia toracica, quali pectus excavatum e pectus carinatum;
 - l'eventuale presenza di macchie caffelatte, noduli sottocutanei e lentiggini ascellari suggestivi di neurofibromatosi.

2. Per esaminare il **piano sagittale** il medico deve porsi a lato del paziente ed osservare:

- il mantenimento delle fisiologiche curve del rachide (lordosi cervicale, cifosi toracica, lordosi lombare) e una loro eventuale riduzione (come l'ipocifosi) o accentuazione;
- l'eventuale retroversione o antiversione del bacino;
- eventuali rigidità del rachide.



Figura 6. Principali segni di scoliosi sul piano frontale: asimmetrie di spalle e scapole, triangoli della taglia e SIPS.

Oltre all'esame ispettivo, la valutazione del piano sagittale comprende la raccolta delle misure di superficie effettuata tramite l'utilizzo di un apposito strumento, l'Inclimed®, validato nel 2012 da Gravina et al. presso il Dipartimento di Riabilitazione dell'Università degli Studi di Padova.⁷⁵ Si tratta di un goniometro tascabile con un indice pesante che si sposta secondo gravità. Permette di misurare la cifosi toracica e la lordosi lombare nel piano sagittale e la mobilità della colonna nei tre piani dello spazio. La cifosi toracica e la lordosi lombare vengono misurate prima in posizione eretta rilassata e poi in auto-correzione posizionando l'Inclimed® a livello di T1, T12 e S2 (*Figura 7*); dalla somma degli angoli misurati a livello di T1 e T12 si ricava la cifosi toracica e dalla somma degli angoli misurati a livello di T12 e S2 si ricava la lordosi lombare. Inoltre, posizionando due Inclimed® all'interno di un apposito supporto rigido a livello di T12 e S2 è possibile misurare i gradi di flessione (*Figura 8*): ed estensione del rachide invitando il paziente a flettersi anteriormente ed estendersi posteriormente a ginocchia estese, mentre la flessione laterale viene misurata fissando lo strumento con una cintura a livello di T12, parallelo alla colonna, e invitando il paziente a piegarsi da un lato e dall'altro.⁷⁶



Figura 7. Misure di superficie statiche con Inclimed® singolo

Figura 8. Misure di superficie dinamiche con Inclimed® doppio

3. La rotazione assiale sul **piano trasversale** viene valutata osservando la presenza del gibbo costale. Il gibbo è il segno patognomiconico della scoliosi strutturale e si forma come conseguenza della rotazione vertebrale che provoca a livello toracico asimmetrie della gabbia toracica. In alcuni casi si ha la presenza del gibbo anche a livello lombare, dovuto alla rotazione vertebrale che causa asimmetrie dei tessuti molli (muscoli, sottocute, cute) paravertebrali.⁷⁵ Per valutarlo si esegue il Test di Adams o Forward Bending Test (*Figura 9*): si chiede al paziente di flettersi in avanti, con il capo rilasciato in avanti e le braccia rilassate, mantenendo le ginocchia estese. L'esaminatore si pone anteriormente o posteriormente al paziente, ad occhio nudo valuta la presenza di eventuali gibbi. Se si tratta di un atteggiamento posturale, il gibbo si auto-correggerà spontaneamente, mentre nel caso di una scoliosi strutturale il gibbo resterà stabile.

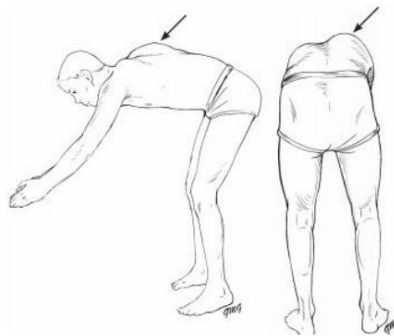


Figura 9. Test di Adams: il paziente è piegato in avanti sul bacino a ginocchia estese mentre l'esaminatore valuta la presenza di gibbi

Nel momento in cui si identifica la presenza di gibbi è importante quantificarne la gravità (in termini di altezza o di ampiezza dell'angolo), grazie l'impiego di appositi strumenti⁷⁷:

- **scoliometro di Bunnel:** misura l'angolo di inclinazione del tronco (Angle of Trunk Inclination, ATI) in gradi.⁷⁸ L'ATI costituisce una misura clinica accettabile dell'asimmetria del rachide e correla con il valore dell'angolo di Cobb ottenuto da una radiografia anteroposteriore del rachide;⁷⁹
- **gibbometro di Ferraro:** è uno strumento che misura l'altezza del gibbo in mm.⁸⁰ L'altezza del gibbo è strettamente correlata con l'angolo di Cobb.⁸¹

Per completare l'esame obiettivo, è opportuno valutare il paziente anche da disteso:

- in posizione supina, con l'utilizzo di un metro da sarta, si misura la lunghezza di entrambi gli arti inferiori, data dalla distanza tra la spina iliaca anteriore superiore e il malleolo mediale. L'obiettivo è quello di rilevare una possibile eterometria degli arti inferiori, che può essere la causa di un atteggiamento scoliotico;
- in posizione prona vengono valutate eventuali contratture della muscolatura del rachide e con il martello ortopedico si percuotono i processi spinosi indagando la comparsa o meno di dolore.

A seconda del caso clinico possono essere aggiunte ulteriori specifiche valutazioni a discrezione dello specialista.

3.5.3 Esame radiografico

Per poter porre una diagnosi di scoliosi è essenziale una valutazione radiografica del paziente in ortostatismo.⁶³ Trattandosi di una popolazione nella maggior parte dei casi in età pediatrica, è opportuno valutare attentamente quando è necessario eseguire una radiografia, per non sottoporre i pazienti ad una inappropriata dose di radiazioni ionizzanti. Per valutare il rischio e beneficio di questo esame, esistono una serie di indicazioni e accorgimenti,⁵³ in particolare si parte dalla misurazione dell'ATI tramite scoliometro di Bunnel effettuata durante l'esame obiettivo:

- se l'ATI è minore di 5° non è necessario proseguire con un programma di follow up;
- se l'ATI è compreso tra 5° e 9° il paziente deve essere rivalutato clinicamente a 6 mesi;

- soltanto se l'ATI è maggiore o uguale a 10° è necessario procedere con un controllo radiografico.⁵³

Anche la valutazione clinica con il gabbometro di Ferraro risulta utile per identificare i pazienti che necessitano di approfondimento radiografico e permette inoltre, durante il follow up, di riconoscere un eventuale miglioramento o peggioramento dell'entità della curva, riducendo così la necessità di effettuare radiografie seriate ad intervalli di tempo molto ravvicinati.

Una volta identificati i pazienti che meritano un approfondimento diagnostico, è indispensabile ridurre il più possibile la dose di esposizione alle radiazioni sfruttando vari accorgimenti.⁸² Secondo il consensus SOSORT sull'esposizione alle radiazioni pubblicato nel 2012, i pazienti con sospetta scoliosi dovrebbero effettuare una radiografia del rachide sia in proiezione anteroposteriore (AP) che latero-laterale (LL) alla prima valutazione, mentre nei controlli successivi la sola proiezione AP, a meno di situazioni particolari che richiedano ulteriori approfondimenti. Inoltre, i controlli radiografici dovrebbero essere eseguiti ad una distanza di almeno 6-12 mesi l'uno dall'altro.⁸³

Soltanto per casi selezionati, generalmente più complessi, può essere opportuno il ricorso a test radiologici funzionali ("bending" laterale e in flessione-estensione, test di elongazione), che sono considerati test di secondo livello e sono utili in particolare per la valutazione della riducibilità delle curve scoliotiche. Molto raramente, l'esame radiologico può comprendere anche altre indagini di secondo livello quali TAC e RM, soprattutto nei casi di scoliosi congenite o secondarie, oppure in vista di un intervento chirurgico.⁸²

La tecnica radiologica nell'esecuzione della radiografia deve essere rigorosa: a partire da essa si ricavano una serie di parametri numerici che devono essere il più accurati e precisi possibile in quanto, oltre a essere importati per la scelta della strategia terapeutica, sono anche fondamentali nel valutare gli effetti del trattamento nel tempo.⁸⁴

Il radiogramma AP viene effettuato in ortostatismo, con gli arti inferiori ben estesi e adesi al piano di appoggio. Devono essere compresi l'intero rachide, il bacino e le anche. Dall'analisi della proiezione AP è possibile:

- identificare e caratterizzare la curva scoliotica: si riconoscono innanzitutto la curva principale (o le curve principali) e le eventuali curve secondarie o

di compenso. Si prosegue identificando le vertebre limitanti superiore e inferiore e la vertebra apicale.

- stabilire l'entità della curva scoliotica: dopo aver identificato le caratteristiche sopracitate, la SRS fa riferimento al **metodo di Cobb** per misurare la curvatura scoliotica. Per calcolare l'angolo di Cobb si traccia una linea tangente al piatto vertebrale superiore della vertebra limitante superiore e una linea tangente al piatto vertebrale inferiore della vertebra limitante inferiore. Si traccia quindi la perpendicolare a ciascuna di queste due linee finché le due perpendicolari non si incrociano. Classicamente si disegna direttamente sul radiogramma, tuttavia, più recentemente sono stati sviluppati alcuni software e applicazioni per misurare l'angolo direttamente sulle immagini digitali di computer e smartphone, che permettono di ridurre l'errore di misura.^{85,86,87}
- stabilire l'entità della rotazione vertebrale: si misura a livello della vertebra apicale, posta al centro della curva scoliotica, la più deformata e la più ruotata sul piano trasversale. Si può utilizzare il torsionometro di Pedriolle, oppure altri metodi di misurazione, come il metodo di Nash e Moe.⁸⁸
- valutare la maturità scheletrica: si fa riferimento in questo caso al **test di Risser** (*Figura 10*).

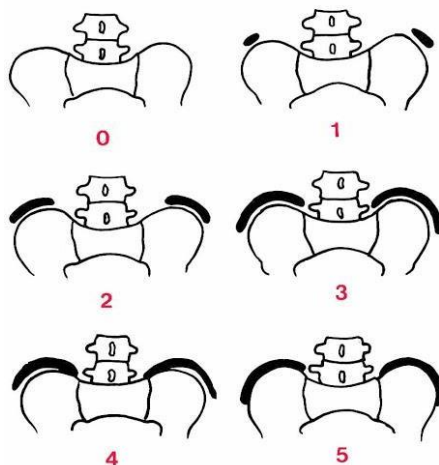


Figura 10. Valutazione del grado di maturità scheletrica secondo Risser.

Normalmente nella fase di crescita puberale si creano dei nuclei di accrescimento osseo che crescono e si fondono tra di loro quando termina la maturità scheletrica. In base al grado di maturazione ossea, ed in particolare al grado di copertura delle creste iliache da parte del nucleo di ossificazione, si può capire il grado di maturità scheletrica. Lo sviluppo del

nucleo di ossificazione avviene in direzione latero-mediale fino a coprire l'intera ala iliaca e successivamente si fonde alla cresta iliaca in direzione medio-laterale. Sulla base di ciò, il test di Risser si articola in 6 livelli (da 0 a 5).⁸²

- valutazione del bilanciamento pelvi-rachideo: si tratta sostanzialmente di valutare l'appiombamento dal punto di vista radiografico. Fisiologicamente, la linea verticale ideale che passa dalla base del dente dell'epistrofeo dovrebbe scendere fino ad intercettare le apofisi spinose del sacro (appiombamento). In caso di scoliosi, tuttavia, può esserci uno sbilanciamento per cui questo non avviene e la retta ideale passa o a destra o a sinistra delle spinose sacrali (strapiombamento destro o sinistro), con possibile aggravamento del quadro.⁸²

Per eseguire il radiogramma in proiezione LL, il paziente deve essere in ortostatismo, con le spalle flesse a 45° rispetto al piano sagittale, gomito esteso e mani appoggiate ad un sostegno. Salvo casi particolari, viene eseguito solamente alla prima valutazione con lo scopo di:

- analizzare le curve sul piano sagittale: si utilizza un metodo analogo a quello di Cobb sul piano sagittale. Vanno tenuti in considerazione i valori medi normali delle curve fisiologiche: lordosi cervicale = 35°, cifosi dorsale = 35°, lordosi lombare = 50°.⁸²
- appiombamento verticale: anche su questo piano, fisiologicamente una retta verticale perpendicolare al terreno dovrebbe passare per il meato acustico esterno, i corpi vertebrali di C6 e L3 e per il punto medio del sacro. Nel caso in cui ciò non avvenga, si ha uno sbilanciamento con strapiombamento che, come nel caso del piano frontale, può determinare una progressione della curva.⁸²

2.6 Trattamento

Il trattamento della scoliosi dipende fondamentalmente dall'entità della curva e dalla sua potenziale evolutività, per cui vengono tenuti in considerazione tutti quegli elementi che la influenzano quali l'angolo di Cobb, il sesso, l'età, la maturità sessuale e l'età scheletrica. Secondo le linee guida SOSORT⁵³, gli obiettivi terapeutici della scoliosi idiopatica sono:

- evitare l'ulteriore progressione della curva, fino anche a ridurla;

- prevenire e/o trattare la disfunzione respiratoria;
- prevenire e/o trattare le sindromi dolorose della colonna: a livello del rachide, specialmente nei casi di scoliosi idiopatica, non ci sono condizioni dolorose nell'adolescente ma nell'adulto la scoliosi può portare a dorsalgia e lombalgia cronica (si vedono spesso in anziani che non sono stati trattati) che possono anche richiedere interventi chirurgici. Sono dovute ad azioni di distensione dei legamenti che sono riccamente innervati, alla degenerazione discale precoce, ad artropatie fra le articolazioni vertebrali;
- migliorare l'estetica attraverso la correzione posturale: è importante non trascurare l'impatto psicologico e l'aspetto estetico della propria immagine, specialmente in un adolescente, dato che è un fattore che riveste un ruolo molto importante nella qualità di vita.⁸⁹

La scelta del trattamento è basata essenzialmente sulla gravità alla diagnosi e si divide in un trattamento conservativo, quello che viene impiegato nella maggior parte dei casi, o chirurgico. Il trattamento conservativo comprende varie opzioni, si passa da un'osservazione costante nel tempo, all'esecuzione di esercizi fisioterapici specifici e/o all'utilizzo del busto.⁹⁰ In particolare:

- per le curve al di sotto di 20° di Cobb, quindi curve di lieve entità, ci si limita all'osservazione si controllano clinicamente a 3 o 6 mesi (tenendo conto dell'età e della velocità di crescita) fino al raggiungimento della maturità scheletrica. Lo scopo è di individuare un'eventuale progressione della curva in fase precoce e il trattamento è indicato solo in caso di aggravamento. A questi soggetti viene consigliato di svolgere attività sportiva in generale e, in alcuni casi vengono già consigliati esercizi di ginnastica medica, specialmente in caso di curve con valori angolari di $15 \pm 5^\circ$ di Cobb;
- per le curve comprese tra i 20° e i 40° di Cobb c'è indicazione al trattamento ortesico, con l'impiego di un corsetto ortopedico, oltre all'esecuzione della ginnastica medica, ovvero una serie di esercizi fisioterapici specifici che contribuiscono ad un miglior risultato finale;
- per le curve $> 40^\circ$ vi è l'indicazione al trattamento chirurgico, che consente correggere la deformità e di stabilizzare la colonna.⁹¹

La ginnastica medica rappresenta il primo approccio terapeutico nei casi di scoliosi lieve, ma anche associata all'utilizzo del corsetto quando indicato. Per una maggiore efficacia, le linee guida SOSORT raccomandano l'esecuzione di esercizi fisioterapici specifici per la scoliosi (PSSE, Physiotherapeutic Scoliosis Specific Exercises), coerenti con l'Approccio Scientifico agli Esercizi per la Scoliosi (SEAS, Scientific Exercises Approach to Scoliosis).⁹²

Questi esercizi vengono insegnati dal fisioterapista ma poi devono essere eseguiti a casa dal paziente davanti ad uno specchio. Inizialmente, si preferisce effettuare una attività in piccoli gruppi, con programmi individualizzati, per favorire la compliance del paziente. Non è prevista l'interruzione dell'attività sportiva e viene stimolata anche la partecipazione all'educazione fisica scolastica. Si tenga conto che gli obiettivi dell'attività sportiva e dei PSSE sono diversi; infatti, nel primo caso l'obiettivo è il miglioramento della forma fisica e al benessere in generale, nel secondo migliorare la deformità scoliotica, il controllo posturale e le compromissioni funzionali.

Quando vengono superati i 20° di Cobb, il trattamento conservativo consiste nell'utilizzo del corsetto ortopedico che permette di applicare alla colonna forze correttive di trazione, distrazione e pressione localizzata. La ginnastica medica dovrebbe essere fatta sia senza sia continuando ad indossare il corsetto. Ne esistono diverse tipologie, la principale distinzione è tra corsetti rigidi e corsetti morbidi (questi ultimi essendo meno efficaci vengono meno impiegati nella pratica clinica). Nel momento in cui viene prescritto un busto, oltre al tipo di corsetto viene anche indicato quante ore deve essere indossato ogni giorno. In genere, lo si mantiene fino alla maturità, poiché l'obiettivo principale di arrestare la progressione della curva. Le tempistiche variano a seconda della gravità: può esserci l'indicazione ad indossarlo soltanto la notte (8-12 ore), "part time" (18 ore, dopo la scuola e la notte) oppure "full time" (24 ore, sia il giorno che la notte).⁹²

Nei casi più gravi di scoliosi quando l'angolo di Cobb supera i 40° si può prendere in considerazione il trattamento chirurgico, specialmente nei quadri rapidamente evolutivi. Grazie all'intervento chirurgico è possibile ottenere la correzione della deformità sul piano frontale, sul piano sagittale e nella sua componente rotatoria, restituendo alla colonna un buon bilanciamento globale. La tecnica impiegata

attualmente prevede l'applicazione di viti peduncolari ad ogni corpo vertebrale che sono fissate a due barre longitudinali, a cui in un secondo tempo segue una artrodesi. Si accede al rachide con un'incisione longitudinale posteriore, vengono scoperti i piani muscolari e fasciali per esporre i processi spinosi e le lamine delle vertebre comprese nella curva. Le viti vengono fissate in modo da trazionare la colonna ed esercitare una serie di forze correttive sui due lati, in particolare, forze distrattive dal lato concavo e forze compressive dal lato convesso. Le viti allungabili possono essere periodicamente ritensionate per ottenere una correzione graduale della colonna e senza causare un blocco della crescita fino al periodo adolescenziale (come avveniva in passato con altre tecniche chirurgiche). Raggiunta la maturità scheletrica, in un secondo tempo si procede all'artrodesi: le lamine e le apofisi articolari coinvolte vengono cruentate e viene apposto un innesto di tessuto osseo per ottenere una solida fusione delle vertebre, stabilizzando la colonna a scapito di una ridotta mobilità.^{91,93}

3. Scoliosi nei pazienti con sindrome di Prader Willi

3.1 Epidemiologia

Nei soggetti con PWS la prevalenza delle deformità della colonna vertebrale, analizzata da una serie di studi, risulta compresa tra il 15% e l'86%.^{29,64,94,95,96,97} Odent et al. hanno riscontrato una percentuale complessiva di casi di scoliosi nell'intera popolazione di soggetti con PWS pari al 43%, questa invece aumentava al 68% nei soggetti che avevano già raggiunto la maturità scheletrica.⁹⁴ Nagai et al. hanno riscontrato che la prevalenza aumenta con l'età: presentano scoliosi 22% dei pazienti di 5 anni o più piccoli, il 25% di coloro che hanno un'età compresa tra 6 e 11 anni e il 68% di chi ha più di 12 anni.⁹⁵ Similmente Lind van Wijngaarden et al. hanno riportato una prevalenza del 23% di scoliosi infantile (0-2 anni), del 29% di scoliosi giovanile (3-9 anni) e del 80% di scoliosi adolescenziale (10-17 anni).⁹⁶ Da questi lavori complessivamente emerge una distribuzione sostanzialmente bimodale dell'età di comparsa della scoliosi nella PWS: il primo picco riguarda quei pazienti (23%) che sviluppano la curva scoliotica prima del loro quarto compleanno, prevalentemente a causa dell'ipotonia muscolare; il secondo appartiene all'età dell'adolescenza, fase nella quale il 45% di ragazzi con PWS sviluppano la scoliosi.³⁷

L'incidenza della scoliosi è maggiore nelle femmine affette da PWS rispetto ai maschi, come avviene nella scoliosi idiopatica, mentre il rischio di progressione della curva si equivale in entrambi i sessi.³⁷

La comparsa di scoliosi sembra essere influenzata anche dal genotipo nei pazienti con PWS, in particolare coloro che presentano disomia uniparentale materna del cromosoma 15 hanno un rischio leggermente aumentato di svilupparla.³⁷ In realtà la questione dibattuta, infatti, sono presenti altri studi che non sembrano confermare questa associazione.^{44,94}

3.2 Caratteristiche della curva scoliotica

I pazienti con PWS possono presentare una curva scoliotica sia a forma di C che a forma di S. La "curva a C" si caratterizza per la presenza di un'unica curvatura a carico della colonna che viene definita in base al lato della convessità in

destroconvessa o sinistro-convessa ed è il risultato della sottostante ipotonia, particolarmente accentuata nei primi anni di vita. Quando questi bambini con il passare degli anni guadagnano forza e tono muscolare nella colonna si formano curvature secondarie di compenso cranialmente e/o caudalmente alla curva primaria che danno origine alla cosiddetta “curva a S”.

La maggior parte dei soggetti con PWS e scoliosi presenta curve lombari o toracolombari, a differenza dei soggetti con scoliosi idiopatica che hanno con maggior frequenza curvature toraciche.⁴⁴ Spesso sono associate a ipercifosi toracica.

L'entità della curva scoliotica viene misurata anche in questi casi attraverso l'angolo di Cobb calcolato da una radiografia del rachide in proiezione anteroposteriore eseguita in ortostatismo: curve al di sotto dei 10° non sono considerate scoliotiche, quelle comprese tra i 10° e i 20° vanno tenute sotto stretta osservazione, mentre il trattamento viene attuato a partire da curve superiori ai 20°-25°.

Anche nei soggetti con PWS sono presenti dei fattori di rischio di progressione della curva scoliotica, che in parte si differenziano da quelli indicati per la scoliosi idiopatica. Infatti, se nei soggetti con scoliosi idiopatica il picco di crescita in altezza si verifica durante l'adolescenza e comporta un peggioramento della curva scoliotica, nei soggetti con PWS la crescita non subisce uno scatto così importante durante lo stesso periodo. In questi soggetti si verifica invece un maggiore incremento dell'altezza non appena viene avviata la terapia con l'ormone GH, spesso iniziata nei soggetti molto giovani, che in quel periodo presentano un rischio aumentato di progressione della scoliosi.⁹⁸ Tuttavia, questa relazione tra terapia con GH e rischio di progressione della scoliosi nella PWS rimane non chiara, dal momento che ci sono ulteriori studi che non dimostrano correlazioni statistiche tra il peggioramento della curva e il trattamento con GH.^{24,95} A supporto del fatto che la terapia con GH non favorisca la progressione della curva scoliotica, infatti, bisogna considerare l'effetto positivo della terapia sull'aumento della massa magra, in particolare con l'aumento del volume muscolare e, di conseguenza, con effetto positivo sulla forza muscolare e sullo sviluppo motorio.⁹⁹

Si aggiungono invece ai fattori di rischio di progressione della curva, rispetto a quelli indicati per la scoliosi idiopatica:

- l'ipotonia della muscolatura paravertebrale, che spesso si prolunga per molto tempo dopo la nascita non fornendo un adeguato sostegno alla colonna quando il bambino inizia ad assumere la posizione eretta e a deambulare. Per questo motivo è di fondamentale importanza non forzare i bambini a mantenere la posizioni seduta e/o la stazione eretta, fino a che non saranno in grado di raggiungere queste tappe motorie autonomamente, impedendo in questo modo il formarsi di una deformità della colonna a causa di una postura non sostenuta da un adeguato tono muscolare;
- l'obesità, che comporta un maggior carico meccanico su ossa e articolazioni e può essere responsabile di una serie di complicanze post-operatorie in caso di necessità di intervento chirurgico della colonna.

3.3 Esame clinico

Come per la scoliosi idiopatica, anche per la scoliosi secondaria alla PWS la valutazione clinica assume un'importanza fondamentale nella prevenzione, nella diagnosi e nella scelta del trattamento più adeguato. Si compone anche in questo caso di anamnesi, esame obiettivo e valutazione radiografica.

3.3.1 Anamnesi

I dati anamnestici che vanno raccolti sono gli stessi descritti nel paragrafo 1.5.1 per la scoliosi idiopatica adolescenziale, ai quali ne vanno aggiunti alcuni specifici per i soggetti con PWS:

- informazioni relative alla gravidanza come l'eventuale ridotta crescita intrauterina, la presenza di ridotti movimenti fetali, la tipologia del parto, a quante settimane gestazionali è avvenuto il parto e il peso alla nascita;
- l'eventuale riscontro di ipotonia alla nascita e nei primi mesi di vita, indagando la presenza di difficoltà nel pianto e nella suzione;
- il tipo di mutazione genetica;
- le tempistiche di raggiungimento delle principali tappe psicomotorie dell'infanzia;
- eventuali fratture pregresse;

- l'eventuale precedente diagnosi di uno dei principali disordini muscoloscheletrici più frequenti in questi soggetti come displasia dell'anca, epifisiolisi dell'anca, ginocchio valgo, ginocchio varo, coxa valga, piede piatto;
- l'eventuale terapia con ormone GH o altri farmaci, indagando se è stata effettuata in passato o è ancora in corso.

3.3.2 Esame obiettivo

Anche nella valutazione clinica della scoliosi secondaria alla PWS, come per la scoliosi idiopatica adolescenziale, l'esame obiettivo rappresenta la parte più ampia e importante, da eseguire in maniera scrupolosa in ogni suo passaggio. La visita corrisponde esattamente a quella effettuata nel soggetto con scoliosi idiopatica, come indicato nel paragrafo 2.5.2. Nei soggetti con PWS può essere utile aggiungere una serie di valutazioni mirate alla quantificazione della massa muscolare:

- misura della circonferenza delle due cosce a 8 cm/10 cm/12 cm, a seconda della statura del paziente, dal polo superiore della rotula;
- esecuzione di semplici esercizi come la camminata sulla punta dei piedi, la camminata sui talloni, la camminata sulla parte laterale del piede, mantenere l'equilibrio su un piede ed eseguire un saltello con una gamba.

3.3.3 Valutazione radiografica

Anche nei soggetti con scoliosi secondaria a PWS, la radiografia del rachide rappresenta l'esame fondamentale per poter confermare la diagnosi di scoliosi. Poiché in caso di elevata riduzione del tono muscolare o marcata obesità l'esecuzione del test di Adams non risulta affidabile, la radiografia rappresenta l'unica opportunità per rilevare la presenza di scoliosi. Vista l'elevata prevalenza di scoliosi nella popolazione con PWS e in caso di forte sospetto è consigliabile eseguire una radiografia del rachide con cadenza annuale.⁹⁶ Deve essere eseguita preferibilmente in ortostatismo ma i bambini con PWS non sempre sono in grado di mantenere la posizione eretta autonomamente, per questo se molto piccoli o con spiccata ipotonia viene eseguita in posizione supina e viene acquisita soltanto la

proiezione posteroanteriore. Le informazioni e i dati che si ricavano dai radiogrammi del rachide di soggetti con PWS sono gli stessi precedentemente descritti per la scoliosi idiopatica nel paragrafo 1.5.3.

3.4 Screening

Poiché il rischio di sviluppare scoliosi nel corso della vita per gli individui con PWS è notevolmente elevato, è necessario intraprendere un programma di screening a partire dal momento in cui il bambino comincia a mantenere la posizione seduta autonomamente, proseguendo con regolari controlli fino al raggiungimento della maturità scheletrica.

La scoliosi nei bambini con PWS è più difficile da diagnosticare clinicamente rispetto alla scoliosi idiopatica nei bambini sani. Infatti, la colonna nella PWS mostra una minore rotazione vertebrale in relazione all'entità della curva scoliotica: questo esita nella riduzione dell'altezza del gibbo che si rileva al test di Adams e, di conseguenza, si ha una sottostima della situazione effettiva. In aggiunta, condizioni di marcata obesità possono rendere complessa l'esecuzione del test di Adams e la rilevazione di gibbi dorsali.¹⁰⁰ Per tutte queste ragioni, lo screening radiografico annuale è di fondamentale importanza, in aggiunta alla valutazione clinica periodica, con lo scopo di individuare precocemente l'alterazione della colonna.

3.5 Trattamento

L'approccio terapeutico per la scoliosi nei pazienti con PWS, come per la scoliosi idiopatica adolescenziale, comprende interventi sia di tipo conservativo che di tipo chirurgico. Van Bosse e Butler nel loro lavoro "*Clinical observation and treatment approaches for scoliosis in Prader-Willi syndrome*" presentano in maniera scrupolosa e dettagliata le migliori strategie terapeutiche per le deformità della colonna nei bambini con PWS sulla base dell'esperienza clinica degli ultimi 20 anni. Il principale motivo per cui è necessario trattare le deformità del rachide è legato alla funzione respiratoria in questi pazienti, che risulta ridotta, con elementi di apnee notturne, debolezza della muscolatura respiratoria e ipoventilazione notturna.³⁷

3.5.1 Fisioterapia

Tutti i bambini con PWS necessitano sin da neonati di continua fisioterapia, con l'obiettivo principale di potenziare la loro muscolatura. Nei primi anni di vita questi bambini presentano un tono muscolare che risulta particolarmente ridotto a livello del tronco rispetto a quello degli arti superiori e inferiori, di conseguenza gli esercizi fisici devono essere mirati principalmente, ma non esclusivamente, al potenziamento di addome e schiena, piuttosto che delle estremità. È inoltre raccomandato non forzare i bambini a mantenere la posizione seduta prima che siano in grado di farlo autonomamente. Solamente una volta che riescono a stare seduti, è indicato posizionarli in quadrupedia e favorire il gattonamento prima che raggiungano la posizione eretta. Una volta acquisita la capacità di deambulazione autonoma, nei casi di importante ipotonia e iperlassità legamentosa, è indicato l'utilizzo di un'ortesi gamba-piede per favorire la stabilità posturale. Queste precauzioni, assieme agli esercizi fisioterapici, hanno l'obiettivo di prevenire la comparsa di alterazioni della colonna che possono evolvere nel tempo a scoliosi. È fortemente consigliata anche la pratica di attività sportiva, sia per favorire il potenziamento del tono muscolare che per la prevenzione dell'obesità. Tuttavia, è noto che i soggetti con PWS di tutte le età tendono a preferire attività sedentarie piuttosto che praticare uno sport, prevalentemente a causa della loro condizione di ridotta massa muscolare e sovrappeso già dalla giovanissima età che portano ad una riduzione della prestazione fisica rispetto ai pari età sani.¹⁰¹ È necessario, perciò, spronarli innanzitutto a mantenere uno stile di vita attivo, come preferire le scale all'ascensore, usare la bicicletta al posto dell'automobile per piccoli spostamenti o scendere dall'autobus qualche fermata prima della meta. Vanno inoltre incoraggiati alla pratica di un qualsiasi sport sin dall'infanzia, con l'obiettivo di favorire il miglioramento della loro composizione corporea, evitare comorbidità muscoloscheletriche tipiche della PWS e aiutarli nelle relazioni sociali con i loro pari.¹⁰²

3.5.2 Apparecchio gessato

L'applicazione di un apparecchio gessato a livello della colonna rappresenta una delle modalità di trattamento conservativo della scoliosi con angolo di Cobb

superiore a 25° nei bambini da 1 anno fino ai 3 anni d'età. Viene applicato in anestesia generale con il bambino disteso su un particolare lettino mentre viene traziionato sia a livello delle spalle che a livello della pelvi, previa esecuzione di manovre di rotazione e traslazione della colonna vertebrale che ne favoriscono l'allineamento. Il gesso deve essere cambiato periodicamente per permettere l'accrescimento del tronco: ogni 2 mesi nei bambini con meno di 2 anni, ogni 3 mesi in quelli con età compresa tra i 2 e i 3 anni e ogni 4 mesi sopra i 3 anni.³⁷

3.5.3 Busto ortopedico

La prescrizione del busto ortopedico rappresenta la modalità più appropriata di trattamento per la scoliosi con entità superiore ai 20°-25° di Cobb nei soggetti con PWS in cui non sia più possibile applicare il gesso. L'obiettivo è quello di prevenire la progressione della curva scoliotica e, nei casi molto severi, di tenere sotto controllo la curva fino a che il paziente non sarà sottoposto ad intervento chirurgico. Le indicazioni per il trattamento di scoliosi inferiori a 30° sono di prescrivere il "Providence Nighttime Brace", un busto ortopedico il cui utilizzo è limitato soltanto alle ore notturne, progettato con lo scopo di ottenere la massima trazione della curva scoliotica, mantenendone la sua flessibilità. Questo tipo di busto non deve essere utilizzato durante la deambulazione. Se invece l'entità della scoliosi supera i 30° è indicato l'utilizzo del busto TLSO (*thoracic-lumbar-sacral orthosis*) in materiale termoplastico, costruito su misura, che deve essere utilizzato a tempo pieno o parziale (18-20 ore/die).³⁷

3.5.4 Intervento chirurgico

Si procede con l'intervento chirurgico soltanto nei casi più severi di scoliosi nei pazienti con PWS. Le tecniche chirurgiche utilizzate sono due:

- applicazione di impianti espandibili senza fusione vertebrale: si inseriscono chirurgicamente a livello della colonna allo scopo di permettere una corretta crescita del dorso e del torace. Rappresenta il tipo di intervento ideale nei soggetti con curvatura scoliotica superiore ai 50° che non hanno ancora raggiunto la maturità scheletrica e che non hanno presentato un sostanziale miglioramento dopo trattamento con il busto ortopedico. Le tecniche attuali

permettono di effettuare l'allungamento degli impianti senza la necessità di intervenire chirurgicamente tramite magneti esterni ogni 3 mesi;

- fusione vertebrale: intervento indicato in caso di curve scoliotiche superiori a 50° in soggetti che hanno già raggiunto la maturità scheletrica e che hanno quindi completato l'accrescimento

Rispetto ai pazienti con AIS, il trattamento chirurgico è richiesto molto più frequentemente: circa il 15% dei pazienti con PWS necessita di un intervento chirurgico per la scoliosi.¹⁰³

4. L'ecografia della muscolatura paravertebrale

4.1 Il muscolo multifido

Il muscolo multifido è uno dei muscoli propri del dorso (o spinodorsali), situati a ridosso della colonna vertebrale nel solco compreso tra i processi spinosi delle vertebre e gli angoli costali. Insieme ai muscoli semispinale e rotatori, appartiene al sottogruppo dei muscoli trasversospinali, posti profondamente al muscolo erettore della colonna. Il muscolo multifido è suddiviso in tre parti: il muscolo multifido dei lombi, del torace e del collo. È costituito da piccoli fasci muscolari che dai processi trasversi delle vertebre si inseriscono ai processi spinosi da una a quattro vertebre soprastanti. È innervato dai rami posteriori dei nervi spinali cervicali, toracici e lombari ed è rivestito dalla fascia toracolombare. Come gli altri muscoli trasversospinali, contribuisce all'estensione della colonna vertebrale e la ruota verso il lato opposto.¹⁰⁴

I muscoli spinodorsali hanno un ruolo critico nel mantenimento dell'allineamento vertebrale e uno squilibrio dei muscoli spinali si associa ad asimmetria della colonna e scoliosi.^{105,106,107} Infatti, il muscolo multifido, insieme al muscolo erettore della colonna, fornisce stabilità meccanica e ha notevole importanza nel movimento della colonna lombare, così come nella stabilità della colonna durante il movimento degli arti superiori e inferiori.^{108,109,110}

Da un punto di vista morfologico, il muscolo multifido lombare in una sezione trasversale ecografica appare di forma rotonda o ovale, in assenza di patologia, e le sue dimensioni variano a seconda dei livelli vertebrali, crescendo di diametro in senso cranio-caudale, con un diametro massimo all'altezza di L5.¹¹¹ Inoltre, da un punto di vista dello sviluppo, è stato riscontrato grazie ad uno studio longitudinale che questo muscolo aumenta di dimensioni fino a raggiungere la sua massima cross sectional area (CSA) prima della maturità scheletrica, mediamente intorno ai 16 anni.¹¹²

4.2 Tecnica ecografica

L'importanza della muscolatura paravertebrale profonda nel management dei pazienti con lombalgia è stata dimostrata da numerosi studi da un punto di vista

biomeccanico e neurofisiologico.¹¹¹ Oltre a ciò, numerose altre patologie possono causare asimmetria e squilibri dei muscoli del tronco, tra queste la scoliosi, ma anche paralisi cerebrali, emiparesi, sclerosi multipla, distrofia muscolare, atrofia muscolare spinale.¹¹³

Per questo, è importante valutare le caratteristiche, dimensioni e morfologia in primis, dei muscoli stabilizzatori della colonna. È possibile impiegare varie tecniche, tra cui l'elettromiografia, la risonanza magnetica e l'ecografia. Quest'ultima è la tecnica più tollerata dal paziente, essendo meno invasiva, a cui si aggiungono altri vantaggi quali l'assenza di radiazioni, la convenienza da un punto di vista economico e il fatto di essere adatta al follow up. Alcune limitazioni dell'ecografia sono legate al fatto che è una tecnica operatore-dipendente, che richiede un periodo di training per chi la esegue e che, nel caso in cui debbano essere esaminati diversi muscoli e tessuti, richiede tempo. Per quanto riguarda la sua affidabilità, numerosi studi hanno riscontrato che l'ecografia è effettivamente una tecnica affidabile anche paragonata a tecniche più invasive e dettagliate quali la RM e la TAC nella misurazione di parametri dimensionali quali la cross sectional area (CSA). Gli studi riportano una affidabilità sia intra-giornaliera che inter-giornaliera, valida sia in soggetti sani che con scoliosi.^{113,114} La validità delle misure ottenute con l'ecografia è stata dimostrata mettendola in confronto alle misure ottenute con la risonanza.¹¹⁵

Per quanto riguarda la scelta del trasduttore, nel caso della misurazione del muscolo multifido risulta indicata una sonda convex per permettere di visualizzare per intero il profilo muscolare, eventualmente adattando l'angolo di visione nel caso in cui il margine laterale non risultasse ben visibile.¹¹¹

Da un punto di vista qualitativo, inoltre, è possibile ipotizzare anche la qualità del muscolo. Infatti, l'infiltrazione di tessuto adiposo o fibroso aumenta l'ecogenicità del muscolo facendolo apparire più chiaro all'indagine. Allo stato attuale, tuttavia, non esiste ancora un metodo affidabile per quantificare questo tipo di alterazioni, per cui una risonanza magnetica risulta più indicata.¹¹¹

Pertanto, pur non potendo ottenere informazioni aggiuntive quali l'infiltrazione adiposa o l'imbibizione dei tessuti o lo stato di flogosi, per valutare le dimensioni e la forma dei muscoli l'ecografia si dimostra una tecnica affidabile, oltreché preziosa da un punto di vista clinico per il monitoraggio dei pazienti e osservare gli eventuali

effetti di un trattamento, quale potrebbe essere un programma di esercizio terapeutico per la riabilitazione muscolare.

4.3 Asimmetria dei muscoli paravertebrali nell'AIS

Nei soggetti affetti da scoliosi, i muscoli paravertebrali sono asimmetrici, presentano delle differenze sotto vari punti di vista rispetto ai due lati della curva. Queste differenze fanno riferimento a caratteristiche di tipo:

- istologico: è stata riscontrata una proporzione maggiore di fibre muscolari di tipo I dal lato convesso della curva rispetto al lato concavo, dove in proporzione prevalgono le fibre di tipo II;^{116,117,118}
- elettromiografico: nelle scoliosi idiopatiche rapidamente progressive, l'attività elettromiografica del lato convesso è maggiore di quella del lato concavo. Alcuni studi riportano che questo tipo di asimmetria sia legata anche al tipo di movimento, manifestandosi principalmente quando è richiesto una risposta muscolare maggiore per l'adattamento posturale;^{119,120}
- biochimico: la concentrazione di calmodulina risulta superiore dal lato della convessità, il che determina una disparità nei processi di segnalazione intracellulare e del trasporto del calcio alterati, interessando, in particolare, la capacità contrattile delle cellule muscolari;¹²¹
- dell'infiltrazione adiposa e della fibrosi: dal lato della concavità, vi è una maggior infiltrazione di tessuto adiposo rispetto al lato convesso, così come la fibrosi endomisiale e perimisiale;^{122,123,124}
- biomeccaniche: il tono muscolare e la rigidità sono maggiori dal lato della concavità, inoltre l'asimmetria di queste caratteristiche biomeccaniche correla con la gravità della scoliosi. Infatti, nel loro insieme, l'aumentata fibrosi, l'involutione adiposa, e una aumentata percentuale di fibre muscolari di tipo II sono coerenti con il riscontro di maggior rigidità e tono muscolare;¹²⁵
- volumetrico: lo spessore dei muscoli paravertebrali risulta maggiore dal lato della concavità, come riportato da numerosi studi. Lo spessore dei muscoli è stato valutato sulla base della CSA del muscolo multifido in ecografia

(Zapata et al.)¹²⁶ oppure sulla base della CSA del muscolo erettore della colonna in RM (Zoabli et al.)¹²⁷. In realtà, la questione non è del tutto chiara, infatti, contrariamente a quanto ci si aspetterebbe e a quanto riscontrato dagli studi precedentemente citati, lo studio di Jiang et al., che considera il volume dei muscoli paravertebrali profondi nel loro complesso (semispinale, multifido e rotatori) tramite risonanza magnetica, ha riscontrato un volume maggiore dal lato convesso.¹²⁴ La misurazione del volume in questo caso era basata non esclusivamente sullo spessore, ma moltiplicando la CSA per l'altezza delle slices della risonanza. Un altro studio risultato concorde con quest'ultimo è quello di Kim, che riporta una asimmetria della CSA del muscolo multifido misurata tramite risonanza con un maggiore spessore dal lato della convessità.¹²⁸

Nel caso della PWS, uno studio di Murakami, riscontra un'asimmetria nel volume dei muscoli paravertebrali, che si accentua in particolare in caso di pazienti con scoliosi associata a PWS. Come nel caso degli ultimi due studi citati, lo spessore maggiore si osserva dal lato della convessità.¹²⁹

Nonostante il riscontro di numerosi reperti caratteristici, non è ancora chiaro se l'asimmetria dei muscoli paravertebrali sia la causa dell'insorgenza della scoliosi o se, viceversa, la scoliosi determini un'asimmetria della muscolatura.

Scopo dello studio

La sindrome di Prader Willi (PWS) è una rara malattia genetica caratterizzata da ipotonia muscolare, iperfagia con obesità, iperlassità ligamentosa, ipogonadismo, scarsa crescita staturale e deficit di GH, alterazioni psichiatriche e cognitive. Come in altre patologie caratterizzate da ipotonia muscolare e iperlassità legamentosa, anche nella PWS vi è un aumento di incidenza di alcune anomalie dell'apparato muscolo-scheletro, tra cui la scoliosi. Attualmente il trattamento della scoliosi nei bambini e ragazzi affetti da sindrome di Prader Willi è lo stesso che si attua nella popolazione con scoliosi idiopatica adolescenziale (AIS), anche se l'eziologia di quest'ultima è differente e diversi sono infatti i risultati della terapia.

In alcuni studi è stato riscontrato che, in soggetti affetti da scoliosi e PWS, vi sia un'asimmetria nella dimensione volumetrica dei muscoli paravertebrali dei due lati, con un maggior volume dal lato della convessità della curva scoliotica, contrariamente a quanto accade nella popolazione con AIS, in cui si ha un maggior volume della muscolatura paravertebrale dal lato della concavità.

Sulla base di queste osservazioni, il presente studio ha l'obiettivo di confrontare queste due popolazioni di pazienti, raffrontandole a loro volta con un gruppo di controllo di soggetti sani. Oltre a ciò, sono state descritte le principali caratteristiche della scoliosi nella PWS, ponendole in confronto con quelle dell'AIS. Infine, sono stati analizzati i dati relativi alle dimensioni dei muscoli paravertebrali ed al controllo posturale, in termini di mobilità del rachide e di altre caratteristiche cliniche.

Materiali e metodi

1. Popolazione

Il campione oggetto dello studio è composto da 36 soggetti di cui:

- 12 soggetti con diagnosi di sindrome di Prader Willi (G-PWS);
- 12 soggetti con diagnosi di scoliosi idiopatica adolescenziale (G-AIS);
- 12 soggetti sani (G-SANI)

1.1 Criteri di inclusione

I criteri di inclusione dei soggetti allo studio erano:

- sesso femminile e maschile;
- età compresa tra gli 8 e i 16 anni;
- per il gruppo di soggetti con PWS: diagnosi di sindrome di Prader Willi tramite test genetico;
- per il gruppo di soggetti con AIS: diagnosi di scoliosi idiopatica adolescenziale secondo i criteri della Scoliosis Research Society (riscontro di un angolo di Cobb di almeno 10° in una radiografia del rachide in ortostatismo in proiezione anteroposteriore).
- Per il gruppo dei soggetti sani: non patologie diagnosticate al momento della valutazione.

1.2 Criteri di esclusione

I criteri di esclusione dei soggetti allo studio erano:

- assenza di consenso informato da parte dei genitori o di chi ne fa veci;
- per il gruppo di soggetti con AIS: entità angolo di Cobb >55°, pregressa diagnosi di ipercifosi posturale, dorso curvo giovanile, morbo di Scheuermann, scoliosi congenite conseguenti a patologie malformative del rachide, scoliosi acquisite mesenchimali, neuromuscolari o conseguenti a lesioni toraciche;
- per il gruppo di soggetti sani: diagnosi di sindrome di Prader Willi, scoliosi idiopatica adolescenziale, ipercifosi posturale, dorso curvo giovanile,

morbo di Scheuermann, scoliosi congenite conseguenti a patologie malformative del rachide, scoliosi acquisite mesenchimali, neuromuscolari o conseguenti a lesioni toraciche.

2. Disegno dello studio

Si tratta di uno studio osservazionale caso-controllo.

Il gruppo di soggetti con pregressa diagnosi di sindrome di Prader Willi è stato reclutato tra i soggetti afferenti all'Ambulatorio Divisionale di Endocrinologia Pediatrica del Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino - Università di Padova tra settembre 2020 e agosto 2021.

Il gruppo di soggetti con diagnosi di scoliosi adolescenziale idiopatica è stato reclutato tra i soggetti afferenti all'Ambulatorio di Diagnostica e Trattamento delle Patologie Vertebrali dell'Adolescenza dell'U.O. di Riabilitazione Ortopedica dell'Azienda Ospedaliera – Università di Padova tra aprile 2021 e giugno 2022.

Il gruppo di soggetti sani è composto da soggetti senza una pregressa diagnosi di PWS o AIS, appartenenti alla popolazione generale che hanno aderito volontariamente allo studio.

Per prima cosa sono state illustrate ai pazienti e ai loro genitori le modalità di svolgimento e lo scopo dello studio e, una volta ottenuto il loro consenso, si è proseguito con la raccolta dell'anamnesi, con l'esame obiettivo e, infine, con l'ecografia del muscolo multifido.

3. Valutazioni

3.1 Anamnesi

La raccolta dei dati anamnestici ha seguito uno schema preciso, secondo un prospetto preimpostato, e nello specifico sono stati riportati:

- il sesso maschile o femminile;
- la data di nascita, dalla quale ricavare l'età del soggetto;

- l'eventuale riscontro di ridotta crescita fetale, distinguendo tra restrizione di crescita intrauterina (IUGR) o ridotte dimensioni per età gestazionale (SGA), e di ridotti movimenti fetali durante la gravidanza;
- la tipologia del parto, naturale o cesareo;
- il peso alla nascita;
- a quante settimane gestazionali era avvenuta la nascita;
- l'eventuale presenza di ipotonia alla nascita e nei primi mesi di vita, indagando se il neonato avesse avuto difficoltà nel pianto e nella suzione;
- l'età in mesi relativa al raggiungimento delle principali tappe psicomotorie (sono stati presi come riferimento i limiti di età per il raggiungimento di queste tappe dell'infanzia stabiliti dal Ministero della Salute¹³⁰: controllo del capo a 4 mesi, seduta autonoma a 6-7 mesi, gattonamento a 9 mesi, mantenimento della stazione eretta a 11-13 mesi, deambulazione a 12-14 mesi e prima parola a 9 mesi);
- il menarca nelle femmine e la disfonia della voce nei maschi e, se già avvenuti, a che età erano comparsi;
- l'età ossea rilevata tramite una radiografia della mano, se già eseguita dal paziente;
- l'eventuale utilizzo di plantari, busto e ortesi gamba-piede;
- eventuali fratture pregresse;
- l'attività sportiva e, se praticata, la tipologia e per quante ore alla settimana veniva svolta;
- se il paziente stava svolgendo o aveva svolto in passato fisioterapia, psicomotricità o logopedia, indicando per quante ore alla settimana e le tempistiche di inizio e fine della pratica di queste attività;
- l'eventuale pregressa diagnosi di scoliosi e, se presente, l'età di esordio, la modalità di trattamento, l'esecuzione di radiografie, l'entità dell'angolo di Cobb e il test di Risser;
- l'eventuale presenza di familiarità per la scoliosi;
- l'eventuale presenza di altri disordini muscolo-scheletrici per i quali è documentata in letteratura una maggiore frequenza nei soggetti con PWS (piede pronato, valgismo delle ginocchia, recurvatum di ginocchio, displasia dell'anca ed epifisiolisi dell'anca).

Nel caso di pazienti con PWS, sono stati riportati inoltre:

- quale genotipo era stato individuato all'analisi genetica tra delezione del cromosoma 15 q11-q13, disomia uniparentale materna del cromosoma 15 e difetti nell'imprinting;
- l'eventuale terapia con ormone GH in corso o nel passato, indicando l'età di inizio e l'età in cui è stata sospesa;
- l'eventuale terapia con farmaci stabilizzatori dell'umore in corso o nel passato, indicando anche in questo caso l'età di inizio e l'età in cui è stata sospesa;

3.2 Esame obiettivo

La valutazione clinica proseguiva poi con l'esame obiettivo (*Allegato I*) tramite il quale sono state rilevate le misure di superficie statiche e dinamiche delle curve della colonna sul piano sagittale mediante l'Inclimed®. Per garantire una maggiore affidabilità allo studio sono state acquisite solamente dal Professore responsabile dell'Ambulatorio di Diagnostica e Trattamento delle Patologie Vertebrali e da medici specializzandi opportunamente formati in merito.

- **Misure di superficie statiche**

Il soggetto veniva invitato ad assumere la posizione eretta rilassata, con le braccia lungo il corpo e i piedi paralleli leggermente distanziati tra loro. L'operatore a questo punto appoggiava l'Inclimed® singolo, inserito in un supporto a due piedini, sul dorso del paziente in corrispondenza di tre specifici punti di repere in successione dall'alto verso il basso:

- repere T1: il piedino superiore dello strumento veniva posizionato e ben approfondito nello spazio interspinoso inferiormente a C7 sulla linea delle apofisi spinose (*Figura 11*);
- repere T12: l'inclinometro veniva collocato a livello del punto di maggiore inclinazione toracolombare tra le curve contrapposte di cifosi toracica e lordosi lombare, in posizione paramediana, approfondendo maggiormente il piedino inferiore;

- repere S2: il dispositivo veniva posto, sempre in posizione paramediana, a livello della linea congiungente le spine iliache posteriori superiori.

Le misure angolari ottenute a livello dei punti di repere T1 e T12 venivano sommate tra loro ottenendo così l'angolo di cifosi toracica, mentre la somma delle misure ottenute a livello di T12 e S2 davano l'angolo di lordosi lombare.



Figura 11. Misura di superficie statica con Inclimed® singolo a livello del repere T1

- **Misure del movimento di flessione-estensione lombo-pelvico**

Il soggetto veniva invitato a compiere prima una flessione e poi un'estensione del tronco al massimo delle sue capacità. Raggiunta la massima escursione articolare, sia durante il movimento di flessione (*Figura 12*) che durante quello di estensione (*Figura 13*), il medico appoggiava l'Inclimed® doppio, cioè una coppia di inclinometri fissati su un apposito supporto, a livello dei punti di repere T12 e S2. Sul punto di repere lombare si otteneva l'angolo di ampiezza del movimento (ROM) di tutto il complesso lombo-pelvico, mentre sul repere sacrale l'angolo ottenuto misurava il ROM sacrale.

Dagli angoli così acquisiti si sono ricavati:

- flessione lombare netta: ROM flessione lombosacrale – ROM flessione sacrale;
- estensione lombare netta: ROM estensione lombosacrale – ROM estensione sacrale.



Figura 12. Misura di superficie dinamica in flessione con Inclimed® doppio a livello del repere T12

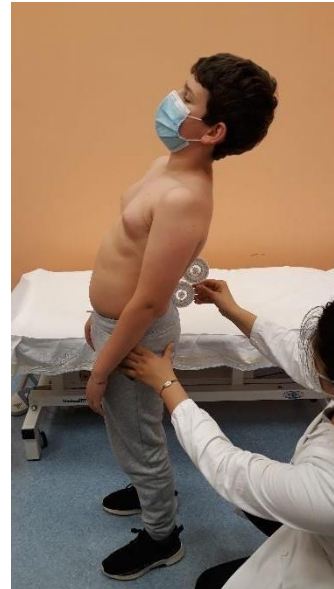


Figura 13. Misura di superficie dinamica in estensione con Inclimed® doppio a livello del repere T12

- **Misure di inclinazione laterale destra e sinistra**

Innanzitutto, veniva fissata una fascetta in velcro attorno alla vita del soggetto con agganciato l'inclinometro, in modo che questo venisse correttamente posizionato a livello del repere T12. Il paziente veniva invitato ad eseguire un movimento di inclinazione laterale a destra e a sinistra e si misurava l'angolo di inclinazione rispetto alla posizione in ortostatismo (Figura 14). Da questi valori era possibile calcolare l'inclinazione totale del rachide lombare, sommando tra loro gli angoli di inclinazione destra e sinistra.



Figura 14. Misura di superficie dinamica in inclinazione laterale sinistra con Inclimed®

L'esame obiettivo proseguiva con la valutazione dell'eventuale presenza di eterometria degli arti inferiori. Si procedeva invitando il paziente a distendersi in posizione supina sul lettino e misurando la lunghezza di ciascuno dei due arti inferiori, con l'ausilio di un metro da sarta, a partire dalla spina iliaca anteriore superiore fino al malleolo mediale. Veniva inoltre misurata la circonferenza delle due cosce a 8/10/12 cm dal polo superiore della rotula, a seconda della statura del paziente.

Venivano poi fatti eseguire al paziente semplici esercizi allo scopo di valutare le loro abilità motorie (*Figura 15*):

- camminata sulle punte, per una distanza di 3 metri;
- camminata sui talloni, per una distanza di 3 metri;
- camminata sulla parte laterale del piede, per una distanza di 3 metri;
- mantenere l'equilibrio sul piede destro e sul piede sinistro, fino ad un massimo di 15 secondi;
- effettuare un saltello con un piede, sia a destra che a sinistra.

Ad ognuna di queste prove veniva attribuita una valutazione che poteva variare tra "eseguito correttamente", "possibile ma difficoltoso" o "non possibile".



Figura 15. Bambina con sindrome di Prader Willi intenta nell'esecuzione delle prove motorie che valutano la massa e il tono muscolare. Camminata sulle punte a destra, camminata sulla parte laterale del piede al centro, in equilibrio sull'arto inferiore sinistro a sinistra.

Infine, venivano misurati il peso e l'altezza del soggetto e da questi ne veniva ricavato l'indice di massa corporea (BMI).

3.3 Esame ecografico

La valutazione ecografica del muscolo multifido prevedeva la misurazione di tre parametri:

1. diametro sagittale (D SAG);
2. diametro assiale (D ASS),
3. cross sectional area (CSA).

Ogni misurazione è stata effettuata a livello delle vertebre L4 ed L5 ed eseguita per ciascun lato delle vertebre.

Per garantire una maggiore affidabilità le misurazioni sono state eseguite da un singolo medico con esperienza nel settore dell'ecografia muscoloscheletrica, sempre con lo stesso ecografo con sonda curvilinea multifrequenza per poter ottenere una visualizzazione ottimale dei muscoli e del loro profilo.

Per eseguire la valutazione ecografica, i pazienti venivano fatti stendere su un lettino in posizione prona, con le braccia rilassate lungo i fianchi. Per ridurre la lordosi lombare, veniva posto un cuscino sotto l'addome, in modo da neutralizzare la lordosi lombare e consentire una migliore visualizzazione delle strutture muscolari. Per controllare il corretto posizionamento del paziente, si verificava con l'Inclimed® singolo appoggiato a livello di L5 che l'inclinazione del bacino fosse compresa tra gli 0° e i 10°.

Dopo aver identificato palpatoriamente le spine iliache antero-superiori (SIAS), veniva individuato il processo spinoso di L4, e in posizione immediatamente caudale, quello di L5. I reperi anatomici così individuati, venivano segnati con una penna prima delle acquisizioni per facilitarne la localizzazione durante l'esame. Dopo aver individuato la base del sacro tramite scansione trasversale con la sonda ecografica, si procedeva, con scansioni longitudinali, alla visualizzazione dei processi spinosi delle vertebre lombari L4 e L5. Successivamente, per ciascun livello, una volta identificato il processo spinoso si procedeva ad una scansione trasversale per poter visualizzare correttamente il processo spinoso stesso, le lamine vertebrali, le articolazioni zigo-apofisarie e i muscoli multifidi su entrambi i lati della colonna. Si procedeva spostando la sonda prima sul lato sinistro, mantenendola in posizione trasversale, per visualizzare correttamente il muscolo multifido in posizione centrale nell'immagine dello schermo, e venivano misurati manualmente la CSA ed il diametro trasverso sul piano assiale, usando come riferimento la faccetta articolare (*Figura 16*). Si ruotava poi la sonda di 90° in posizione longitudinale, e veniva misurato il diametro antero-posteriore sul piano sagittale, sempre usando come repere la faccetta articolare (*Figura 17*). Lo stesso processo veniva effettuato a livello di L4 destro, L5 sinistro e, infine, L5 destro.

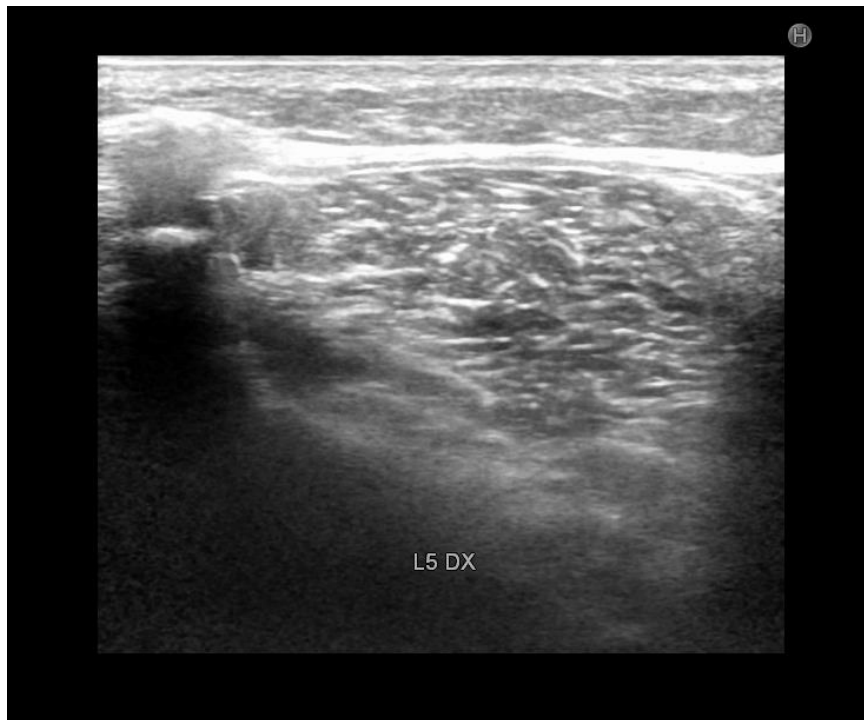


Figura 16. Immagine di un'ecografia del muscolo multifido in corrispondenza di L5 a destra, in proiezione trasversale. A sinistra si può osservare il processo spinoso di L5 che crea un cono d'ombra. Il profilo del processo spinoso si continua nella lamina vertebrale che delimita medialmente il margine del muscolo multifido.



Figura 17. Immagine di un'ecografia del muscolo multifido in corrispondenza di L5 a destra, in proiezione longitudinale. In basso si può osservare la faccetta articolare di L5, utile come repere per la misurazione del diametro sagittale.

4. Analisi statistica

È stato creato un database suddiviso per ognuno dei tre gruppi e per ciascuna unità campionaria sono stati inseriti i dati anamnestici, i dati ottenuti dall'esame obiettivo, i dati radiografici e le misurazioni ecografiche. Per le variabili quantitative di ogni gruppo, sono state calcolate media e deviazione standard. Per le variabili qualitative si è calcolata la prevalenza.

È stata analizzata la differenza tra le variabili antropometriche e anamnestiche quantitative ottenute nei tre gruppi G-PWS, G-AIS e G-SANI utilizzando il test ANOVA (Analysis Of Variance). In particolare, sono stati confrontati il peso alla nascita, le settimane gestazionali e il BMI. Successivamente, i gruppi sono stati messi a confronto a coppie, G-PWS con G-SANI, G-PWS con G-AIS, G-SANI con G-AIS, tramite il Test t di Student.

In maniera del tutto analoga, sono state confrontate tra loro le misure di superficie statiche e dinamiche, in particolare la cifosi toracica, la lordosi lombare, l'inclinazione totale del rachide lombare, la flessione e l'estensione lombare netta.

Per le misure ecografiche, all'interno di ogni gruppo sono state confrontate le medie dei singoli parametri. Nel caso del G-PWS, si è tenuto conto della convessità e concavità della curva primaria, nei soggetti che avevano la scoliosi, oppure il lato destro e sinistro nei soggetti senza scoliosi. Nel gruppo AIS si è tenuto conto del lato concavo e convesso della curva primaria. Nel gruppo di soggetti sani, le misure sono state confrontate tra il lato destro e sinistro della curva, come per i soggetti con PWS senza scoliosi. In tutti questi casi per CSA, D SAG e D ASS, misurati sia a livello di L4 che di L5, è stato fatto un confronto tramite Test t di Student.

Inoltre, nei soggetti con scoliosi, sia G-PWS che G-AIS, sono state correlate l'entità dell'angolo di Cobb con le misure di superficie tramite test di correlazione di Pearson. Sempre con lo stesso test sono state correlate l'entità dell'angolo di Cobb con le differenze tra lato concavo e convesso delle misurazioni ecografiche.

Il limite critico di significatività statistica è stato fissato al 5%.

Per le analisi statistiche e la costruzione dei grafici sono state utilizzate le specifiche funzioni del programma Microsoft Excel.

Risultati

1. Descrizione del campione

Per lo studio in esame sono stati reclutati 36 soggetti, appartenenti a tre diversi gruppi con diverse caratteristiche:

- 12 soggetti affetti da sindrome di Prader Willi (G-PWS);
- 12 soggetti con diagnosi di Scoliosi Idiopatica Adolescenziiale (G-AIS);
- 12 soggetti sani (G-SANI).

I soggetti dei tre gruppi sono stati appaiati per sesso ed età.

1.1 G-PWS

Il gruppo di 12 soggetti con PWS è composto da 9 femmine (75%) e da 3 maschi (25%), con un rapporto tra femmine e maschi di 3:1.

La loro età media calcolata in anni è di $11,75 \pm 2,70$.

È stata riscontrata la presenza, durante la gravidanza, di ridotta crescita intrauterina nel 50% dei soggetti (6 su 12): nel 66,7% dei casi è stata confermata la diagnosi di IUGR (Intra-Uterin Growth Restriction), nel 16,7% di SGA (Small for Gestational Age) e il 16,7% non ha saputo indicare la tipologia di ritardo di crescita. La prevalenza di ridotti movimenti fetali è pari all'83,3% (*Figura 18*).

Il 91,7% (11 su 12) dei soggetti è nato con parto cesareo, mentre solamente un soggetto è nato con parto naturale (8,3%) (*Figura 19*). Il peso alla nascita in media è risultato di $2,07 \pm 1,02$ kg.

La nascita è avvenuta in media a $35,83 \pm 4,26$ settimane gestazionali: il 41,7% dei soggetti è nato pretermine, il 58,3% a termine e nessun soggetto post termine (*Figura 20*).

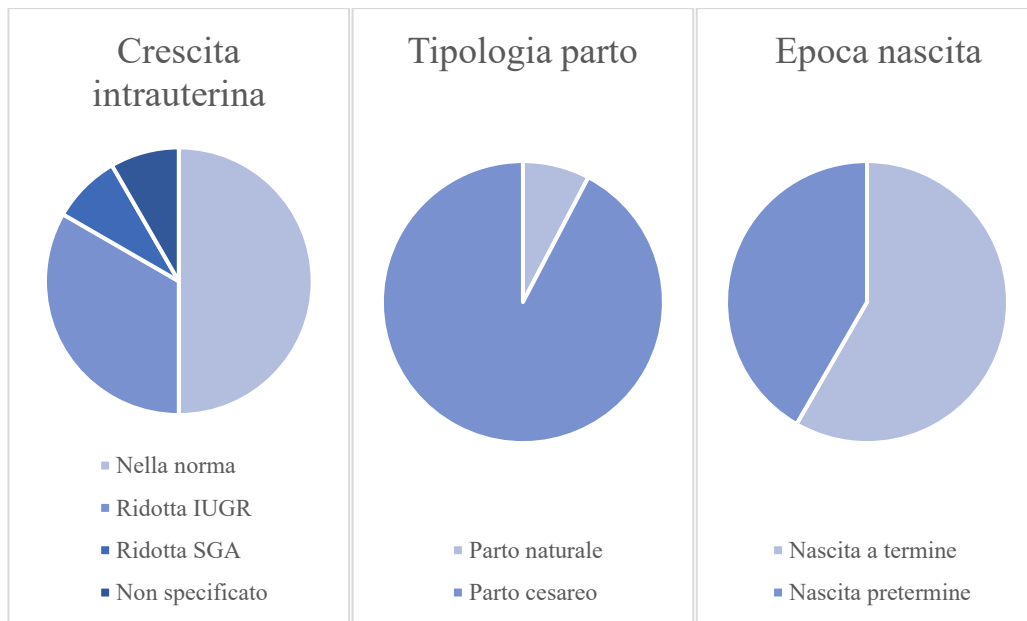


Figura 18. Distribuzione crescita intrauterina nel G-PWS

Figura 19. Distribuzione tipologia parto nel G-PWS

Figura 20. Distribuzione epoca nascita nel G-PWS

È stata riscontrata la presenza di ipotonia alla nascita e nei primi mesi di vita nel 100% dei soggetti con PWS, i quali nella totalità dei casi hanno manifestato difficoltà nel pianto e nella suzione, con necessità di alimentazione artificiale con sondino naso-gastrico e/o con specifiche tettarelle per biberon.

Per quanto riguarda il genotipo della PWS, rilevato tramite il test genetico, lo 0% dei soggetti presenta delezione del cromosoma 15 q11-q13, il 75% disomia uniparentale materna del cromosoma 15, lo 0% difetti nell'imprinting e il 25% non sa riportare il risultato del test genetico e non ha con sé la documentazione relativa.

Presi come riferimento i limiti di età per il raggiungimento delle tappe psicomotorie dell'infanzia stabiliti dal Ministero della Salute, nei soggetti con PWS acquisiti nell'ambito di questo studio risulta (*Figura 21*):

- età media di controllo del capo pari a $9,13 \pm 6,26$ mesi, con il 16,7% di soggetti che raggiunge questa tappa motoria nei limiti di norma e l'83,3% in ritardo;
- età media della seduta autonoma pari a $13,63 \pm 8,11$ mesi, con l'8,3% di soggetti che raggiunge questa tappa motoria nei limiti di norma e il 91,7% in ritardo;

- età media del gattonamento pari a $16,00 \pm 4,47$ mesi, con solo 7 su 12 soggetti (58,3 %) che raggiungono questa capacità motoria, di cui il 100% in ritardo rispetto ai limiti di norma;
- età media del mantenimento della stazione eretta pari a $23,17 \pm 14,41$ mesi, con il 15,8% di soggetti che raggiunge questa tappa motoria nei limiti di norma e l'84,2% in ritardo;
- età media di deambulazione pari a $24,29 \pm 12,62$ mesi, con l'8,3% di soggetti che raggiunge questa tappa motoria nei limiti di norma e il 91,7% in ritardo;
- età media della prima parola pari a $17,73 \pm 4,50$ mesi, con l'9,1 % di soggetti che raggiunge questa tappa cognitiva nei limiti di norma e il 90,9% in ritardo.

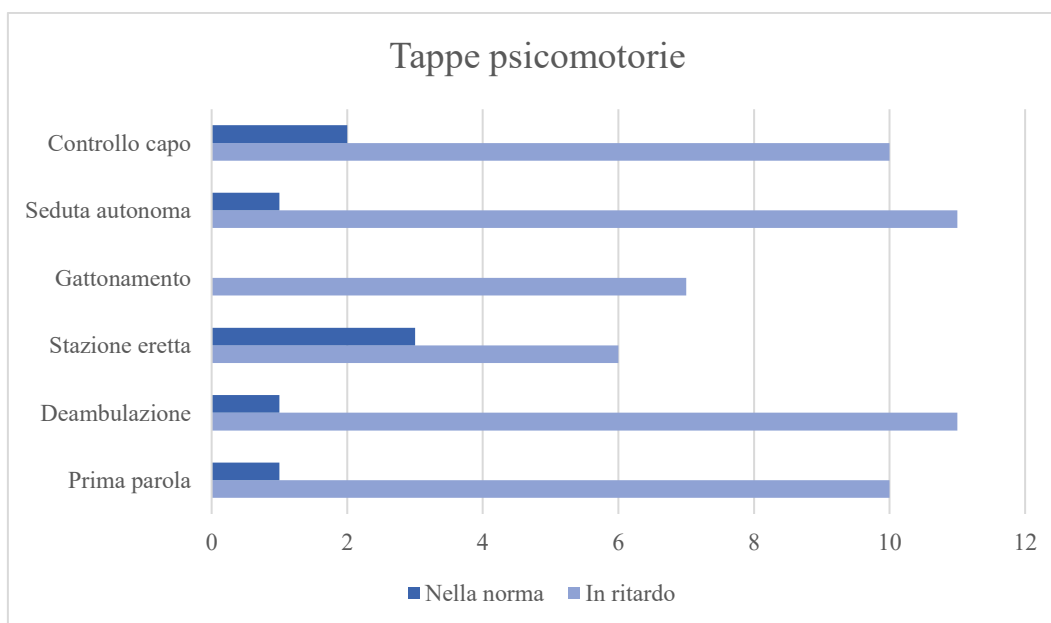


Figura 21. Raggiungimento delle principali tappe psicomotorie nel G-PWS.

La terapia sostitutiva con ormone GH è stata intrapresa da 11 soggetti su 12 (91.7%): nel 90,9 % dei casi è tuttora in corso e nel 9,1% è stata assunta in passato. La terapia con farmaci stabilizzatori dell'umore è in corso in 1 soggetto su 12 (8,3%). Il 66,7% dei soggetti utilizza plantari, il 33,3% indossa il busto e l'8,3% ha utilizzato un'ortesi gamba-piede. Nessun soggetto (0%) riporta in anamnesi storia di fratture pregresse.

Il 100% dei soggetti pratica attività sportiva. Il 58,3% dei soggetti (7 su 12) ha intrapreso un percorso di fisioterapia: il 28,6% la svolge attualmente e il 71,4% l'ha svolta in passato. Il 58,3% dei soggetti (7 su 12) ha partecipato in passato ad attività

di psicomotricità. Il 33,3% dei soggetti (4 su 12) ha partecipato a sedute di logopedia: il 50% partecipa tuttora e il restante 50% ha partecipato in passato. Il 16,7% dei soggetti ha ricevuto diagnosi di displasia dell'anca nei primi mesi di vita, a nessun soggetto è stata diagnosticata epifisiolisi dell'anca, il 66,6% presenta valgismo delle ginocchia, il 50% mostra un atteggiamento in pronazione del piede e il 41,7% ha recurvatum di ginocchio.

Il 41,7% dei casi (5 soggetti su 12) presenta diagnosi di scoliosi. Le sedi della curva principale sono le seguenti: scoliosi toracolombare destra (1 caso su 5), scoliosi toracolombare sinistra (1 caso su 5) e scoliosi lombare sinistra (3 casi su 5). L'entità media della curva principale è di $29,8^\circ \pm 16,33^\circ$ di Cobb. Dal punto di vista terapeutico il 60% (3 soggetti su 5) pratica esercizi di ginnastica medica, il 60% (3 soggetti su 5) indossa il busto e il 20% (1 soggetto su 5) è in lista per chirurgia correttiva della scoliosi. La prevalenza di familiarità per la scoliosi nell'intero gruppo di soggetti con PWS è del 25%, mentre nel sottogruppo di soggetti con PWS e scoliosi è del 40%, cioè 2 soggetti su 5 con PWS e scoliosi presentano familiarità positiva.

Dalla rilevazione delle misure di superficie statiche tramite l'Inclimed® è emerso che il valore medio della cifosi toracica è di $37,33^\circ \pm 13,33^\circ$ e il valore della lordosi lombare è risultato in media di $40,17^\circ \pm 9,24^\circ$. Per quanto riguarda le misure di superficie dinamiche, la flessione lombare netta è in media di $56^\circ \pm 22,39^\circ$, l'estensione lombare netta è in media di $17,50^\circ \pm 14,58^\circ$ e l'inclinazione totale del rachide lombare è risultata in media di $43,17^\circ \pm 10,50^\circ$.

È stata riscontrata un'eterometria degli arti inferiori in 6 soggetti su 12 (50%), con una differenza in lunghezza tra i due arti in media di $0,83 \pm 0,26$ cm.

I risultati delle prove per testare la loro abilità motoria sono stati i seguenti (*Figura 22*):

- camminata sulle punte: eseguita correttamente dal 91,7% dei soggetti e non possibile nell'8,3%;
- camminata sui talloni: eseguita correttamente dal 66,7% dei soggetti, possibile ma difficoltosa nel 25% e non possibile nell'8,3%;

- camminata sulla parte laterale del piede: eseguita correttamente dal 41,7% dei soggetti, possibile ma difficoltosa nel 41,7% e non possibile nel 16,7%;
- mantenimento dell'equilibrio sul piede destro: eseguito correttamente dal 50% dei soggetti, possibile ma difficoltoso nel 50% e non possibile in nessun caso;
- mantenimento dell'equilibrio sul piede sinistro: eseguito correttamente dal 66,7% dei soggetti, possibile ma difficoltoso nel 33,3% e non possibile in nessun caso;
- saltelli con un piede: eseguito correttamente dal 33,3% dei soggetti, possibile ma difficoltoso nel 50% e non possibile nel 16,7%.

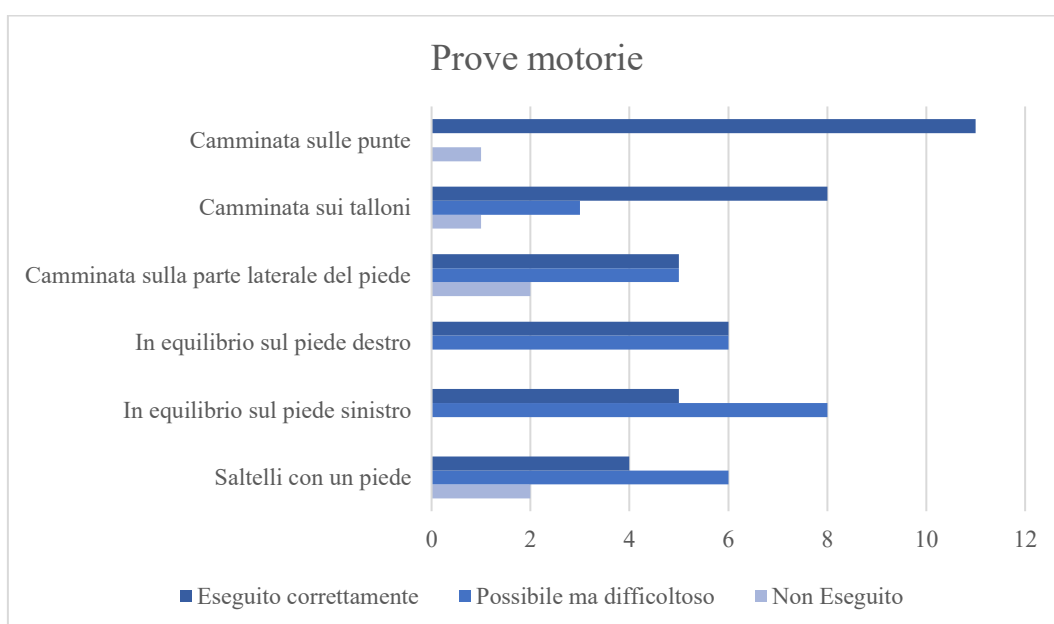


Figura 22. Risultati delle prove motorie nel G-PWS.

Il BMI è risultato in media di $23,18 \pm 5,11 \text{ kg/m}^2$. Nessun soggetto è risultato sottopeso, i soggetti normopeso sono il 75%, il 16,7% è sovrappeso e l'8,3% presenta un'obesità di primo grado.

I valori medi delle misurazioni ecografiche sono riassunti nella *tabella III*.

Tabella III. Valori medi delle misure ecografiche nel gruppo di soggetti con PWS.

L4 sinistra	CSA [cm²]	$5,75 \pm 3,56$
	D SAG [mm]	$19,04 \pm 4,99$
	D ASS [mm]	$20,30 \pm 4,97$
L4 destra	CSA [cm²]	$5,02 \pm 2,88$

	D SAG [mm]	18,78 ± 4,69
	D ASS [mm]	20,33 ± 4,56
L5 sinistra	CSA [cm²]	4,77 ± 2,39
	D SAG [mm]	18,09 ± 4,68
	D ASS [mm]	19,23 ± 4,50
L5 destra	CSA [cm²]	4,79 ± 2,53
	D SAG [mm]	18,60 ± 4,52
	D ASS [mm]	19,85 ± 5,34

1.2 G-AIS

Il gruppo di 12 soggetti con pregressa diagnosi di AIS è composto da 9 femmine (75%) e da 3 maschi (25%), con un rapporto tra femmine e maschi di 3:1.

La loro età media calcolata in anni è di $13,42 \pm 2,27$.

In nessun soggetto è stata riscontrata la presenza di ridotta crescita intrauterina e ridotti movimenti fetali durante la gravidanza. Il 66,7% dei soggetti è nato con parto naturale, mentre il 33,3% con parto cesareo.

Il peso alla nascita in media è risultato di $3,35 \pm 0,43$ kg. La nascita è avvenuta in media a $39,83 \pm 0,58$ settimane gestazionali: il 100% dei soggetti è nato a termine. Solamente un soggetto (8,3%) ha presentato ipotonia alla nascita, mentre nessun soggetto ha presentato ipotonia nei primi mesi di vita.

Il raggiungimento delle tappe psicomotorie è avvenuto in tutti i casi all'interno degli intervalli di norma.

Nessuno dei soggetti utilizza plantari, il 66,7% indossa il busto, mentre nessun soggetto ha mai utilizzato un'ortesi gamba-piede.

Il 25% dei soggetti (3 su 12) riporta in anamnesi storia di fratture pregresse.

Il 66,7% dei soggetti (8 su 12) pratica attività sportiva.

Nessun soggetto ha avuto diagnosi pregressa di displasia dell'anca, epifisiolisi dell'anca, valgismo delle ginocchia, recurvatum di ginocchio e piede pronato.

La prevalenza di familiarità per la scoliosi è del 66,7%.

Dalla valutazione clinica e radiografica della scoliosi è emerso che nel 66,7% dei casi (8 soggetti su 12) è presente una curva a S, mentre il 33,3% (4 soggetti su 12) ha una curva a C. La sede della curva principale nel 50% dei soggetti (6 casi su 12) è a livello toracico, nello specifico presentano una curva toracica a convessità destra; il 25% (3 casi su 12) presenta una curva principale a livello toracolombare, di cui 2 con convessità destra e 1 con convessità sinistra; nel 25% (3 casi su 12) la curva principale si trova a livello lombare e presenta convessità sinistra. L'entità media della curva principale è di $25,65^\circ \pm 10,77^\circ$ di Cobb. Dal punto di vista terapeutico 9 soggetti su 12 (75%) praticano esercizi di ginnastica medica, 9 soggetti su 12 (75%) indossano il busto e nessun soggetto è in lista per chirurgia correttiva della scoliosi.

Dalla rilevazione delle misure di superficie statiche tramite l'Inclimed® è emerso che il valore medio della cifosi toracica è di $25,33^\circ \pm 11,13^\circ$ e il valore della lordosi lombare è risultato in media di $22,25^\circ \pm 4,47^\circ$. Per quanto riguarda le misure di superficie dinamiche, la flessione lombare netta è in media di $38,33^\circ \pm 14,82^\circ$, l'estensione lombare netta è in media di $16,50^\circ \pm 17,97^\circ$ e l'inclinazione totale del rachide lombare è risultata in media di $78,33^\circ \pm 18,58^\circ$.

È stata riscontrata un'eterometria degli arti inferiori in 6 soggetti su 12 (50%), con una differenza in lunghezza tra i due arti in media di $0,58 \pm 0,20$ cm.

I risultati delle prove motorie per testare il tono e la massa muscolare sono stati in tutti i casi eseguiti correttamente.

Il BMI è risultato in media di $18,10 \pm 2,28$ kg/m². Il 58,3% dei soggetti è risultato sottopeso, i soggetti normopeso sono il 41,7%, nessun soggetto è sovrappeso o obeso.

I valori medi delle misurazioni ecografiche sono stati calcolati raggruppando i dati in base al lato della convessità e della concavità della curva primaria (*Tabella IV*).

Tabella IV. Valori medi delle misure ecografiche nel gruppo di soggetti con AIS considerando la convessità della curva primaria.

L4 convesso	CSA [cm²]	5,61 ± 1,92
	D SAG [mm]	20,63 ± 2,88
	D ASS [mm]	21,33 ± 3,56
L4 concavo	CSA [cm²]	5,49 ± 1,13
	D SAG [mm]	20,00 ± 2,68
	D ASS [mm]	19,56 ± 2,06
L5 convesso	CSA [cm²]	5,70 ± 1,28
	D SAG [mm]	20,40 ± 3,37
	D ASS [mm]	20,56 ± 2,97
L5 concavo	CSA [cm²]	6,10 ± 1,37
	D SAG [mm]	19,51 ± 2,43
	D ASS [mm]	20,17 ± 2,87

1.3 G-SANI

Il gruppo di 12 soggetti sani è composto da 9 femmine (75%) e da 3 maschi (25%), con un rapporto tra femmine e maschi di 3:1.

La loro età media calcolata in anni è 11,33 di ± 2,50.

In nessun soggetto è stata riscontrata la presenza di ridotta crescita intrauterina e ridotti movimenti fetali durante la gravidanza.

Il 75% dei soggetti è nato con parto naturale, mentre il 25% con parto cesareo. Il peso alla nascita in media è risultato di 3,24 ± 0,63 kg. La nascita è avvenuta in media a 39,18 ± 1,94 settimane gestazionali: il 100% dei soggetti è nato a termine.

Nessun soggetto ha presentato ipotonia alla nascita e nei primi mesi di vita.

Il raggiungimento delle tappe psicomotorie è avvenuto in tutti i casi all'interno degli intervalli di norma.

L'8,3% dei soggetti utilizza plantari, mentre nessuno indossa il busto o ortesi gamba-piede.

Il 33,3% dei soggetti riporta in anamnesi storia di fratture pregresse.

Il 91,7% dei soggetti pratica attività sportiva.

Nessun soggetto ha avuto diagnosi pregressa di scoliosi, displasia dell'anca, epifisiolisi dell'anca, valgismo delle ginocchia, recurvatum di ginocchio, mentre 2 soggetti su 12 (16,7%) presentano un atteggiamento in pronazione del piede.

La prevalenza di familiarità per la scoliosi è del 58,3%.

Dalla rilevazione delle misure di superficie statiche tramite l'Inclimed® è emerso che il valore medio della cifosi toracica è di $34,67^\circ \pm 8,67^\circ$ e il valore della lordosi lombare è risultato in media di $31,33^\circ \pm 11,10^\circ$. Per quanto riguarda le misure di superficie dinamiche, la flessione lombare netta è in media di $40,33^\circ \pm 15,08^\circ$, l'estensione lombare netta è in media di $20,17^\circ \pm 20,33^\circ$ e l'inclinazione totale del rachide lombare è risultata in media di $86,33^\circ \pm 25,15^\circ$.

È stata riscontrata un'eterometria degli arti inferiori in 5 soggetti su 12 (41,7%), con una differenza in lunghezza tra i due arti in media di $0,6 \pm 0,22$ cm.

I risultati delle prove motorie per testare il tono e la massa muscolare sono stati in tutti i casi eseguiti correttamente.

Il BMI è risultato in media di $20,07 \pm 3,02$ kg/m². Il 25% dei soggetti è risultato sottopeso, i soggetti normopeso sono il 66,7%, l'8,3% è sovrappeso e nessun soggetto è obeso.

I valori medi delle misurazioni ecografiche sono riassunti nella *tabella V*.

Tabella V. Valori medi delle misure ecografiche nel gruppo di soggetti sani.

L4 sinistra	CSA [cm ²]	4,35 ± 1,83
	D SAG [mm]	19,65 ± 3,23
	D ASS [mm]	20,02 ± 3,72
L4 destra	CSA [cm ²]	4,51 ± 2,00
	D SAG [mm]	19,23 ± 2,77
	D ASS [mm]	19,78 ± 3,16
L5 sinistra	CSA [cm ²]	4,62 ± 2,17
	D SAG [mm]	19,42 ± 3,28
	D ASS [mm]	18,77 ± 3,33

L5 destra	CSA [cm²]	4,72 ± 2,21
	D SAG [mm]	18,98 ± 3,01
	D ASS [mm]	18,78 ± 3,23

2. Confronto tra i dati anamnestici nei tre gruppi

La differenza tra le medie del peso alla nascita nei tre gruppi è risultata statisticamente significativa ($p=0,00018$), in particolare il peso alla nascita dei soggetti con PWS è significativamente ridotto sia rispetto a quello dei soggetti sani ($p=0,0008$) sia rispetto ai pazienti con AIS ($p=0,005$). La differenza del peso alla nascita tra soggetti sani e AIS è risultata non statisticamente significativa ($p=0,58$) (*Tabella VI*).

Tabella VI. Confronto del peso alla nascita tra i 3 gruppi

Peso alla nascita		
G-PWS	2,07 ± 1,02 kg	
G.AIS	3,35 ± 0,43 kg	
G-SANI	3,24 ± 0,63 kg	
p-value (ANOVA)	0,00018	
p-value (T TEST PWS-SANI)	0,008	PWS<SANI
p-value (T TEST PWS-AIS)	0,005	PWS<AIS
p-value (T TEST AIS-SANI)	0,58	

La ridotta crescita intrauterina durante la gravidanza è risultata presente esclusivamente nei soggetti con PWS e totalmente assente negli altri due gruppi. Lo stesso comportamento è stato evidenziato per la presenza di ridotti movimenti fetali.

È presente una differenza statisticamente significativa tra le medie delle settimane gestazionali nei 3 gruppi ($p=0,0025$). Nel dettaglio, la media delle settimane di gestazione risulta significativamente ridotta nei soggetti con PWS rispetto ai soggetti sani ($p=0,036$) e ai soggetti con AIS ($p=0,0011$). La differenza tra la media delle settimane gestazionali nei soggetti sani e con AIS risulta non statisticamente significativa ($p=0,31$) (*Tabella VII*).

Tabella VII. Confronto delle settimane gestazionali tra i 3 gruppi

Settimane gestazionali		
G-PWS	35,83 ± 4,26	
G.AIS	39,25 ± 0,1,86	
G-SANI	39,83± 0,58	
p-value (ANOVA)	0,0025	
p-value (T TEST PWS-SANI)	0,036	PWS<SANI
p-value (T TEST PWS-AIS)	0,0011	PWS<AIS
p-value (T TEST AIS-SANI)	0,31	

I soggetti con PWS sono nati più frequentemente con parto cesareo rispetto ai soggetti sani e con AIS. (*Tabella VIII*).

Tabella VIII. Confronto della prevalenza di parto naturale e cesareo nei i 3 gruppi

	G-PWS	G.AIS	G-SANI
Parto naturale	8,3 %	66,7 %	75 %
Parto cesareo	91,7 %	33,3 %	25 %

La presenza di ipotonia neonatale è stata rilevata nella totalità dei soggetti con PWS, mentre è risultata assente nel gruppo di soggetti sani. Nel gruppo AIS, è stato riscontrato un singolo caso di ipotonia alla nascita.

Il ritardo nel raggiungimento delle principali tappe psicomotorie si è verificato esclusivamente nei soggetti con PWS.

La prevalenza delle alterazioni muscolo-scheletriche indagate (displasia dell'anca, epifisiolisi dell'anca, valgismo delle ginocchia, recurvatum di ginocchio, piede pronato) è risultata maggiore nel gruppo di soggetti con PWS rispetto sia ai soggetti sani ed a quelli con AIS.

Sono state messe a confronto le principali caratteristiche della scoliosi tra il gruppo di soggetti con PWS e scoliosi e il gruppo di soggetti con AIS:

- le curve ad S sono maggiormente frequenti tra i soggetti con AIS (66,7%), mentre le curve a C sono più frequenti nei PW (60%);

- nei soggetti con PWS le curve primarie sono localizzate a livello toracolombare e lombare, mentre nei soggetti con AIS a livello toracico e lombare, meno frequentemente a livello toracolombare (25%);
- il valore medio dell'entità della curva principale risulta maggiore nei soggetti con PWS ($29,8^\circ \pm 16,33^\circ$) rispetto ai soggetti con AIS ($25,65^\circ \pm 10,77^\circ$);
- dal punto di vista terapeutico l'esecuzione di ginnastica medica e la prescrizione del busto ortopedico è simile nei due gruppi. La ginnastica medica è svolta dal 75% dei soggetti con AIS e dal 60% dei soggetti con PWS. Il busto ortopedico è stato prescritto dal 75% dei soggetti con AIS e dal 60% dei soggetti con PWS. Infine, soltanto tra i soggetti con PWS è presente un paziente in lista per chirurgia correttiva della scoliosi;
- la familiarità per scoliosi ha una maggiore prevalenza maggiormente nel gruppo di soggetti con AIS (66,7%), mentre nei PW con scoliosi è più bassa (40%).

La differenza tra le medie dei BMI nei tre gruppi è risultata statisticamente significativa ($p=0,0068$), nello specifico il BMI dei soggetti con PWS risulta significativamente maggiore rispetto a quello dei soggetti con AIS ($p=0,012$), mentre la differenza non risulta significativa se confrontato con quello dei soggetti sani ($p=0,08$). Anche la differenza tra BMI nel gruppo di soggetti sani rispetto ai soggetti con AIS è risultata significativa ($p=0,04$) (*Tabella IX*).

Tabella IX. Confronto del BMI tra i 3 gruppi

BMI		
G-PWS	$23,18 \pm 5,11 \text{ kg/m}^2$	
G.AIS	$18,10 \pm 2,28 \text{ kg/m}^2$	
G-SANI	$20,07 \pm 3,02 \text{ kg/m}^2$	
p-value (ANOVA)	0,0068	
p-value (T TEST PWS-SANI)	0,08	
p-value (T TEST PWS-AIS)	0,012	PWS>AIS
p-value (T TEST AIS-SANI)	0,04	AIS<SANI

3. Analisi delle misure di superficie statiche e dinamiche nei tre gruppi

Per quanto riguarda la cifosi toracica, confrontando le medie dei tre gruppi si osserva una differenza statisticamente significativa ($p=0,033$). Prendendo in considerazione i singoli gruppi, non vi sono differenze statisticamente significative confrontando il gruppo di PWS con i controlli sani. Al contrario, si osserva una differenza significativa confrontando le medie dei soggetti con AIS con quelle dei PW ($p=0,042$) e dei controlli sani ($p=0,032$) (*Tabella X*).

Tabella X. Confronto della cifosi toracica tra i 3 gruppi.

Cifosi toracica		
G-PWS	$37,33^\circ \pm 13,33^\circ$	
G.AIS	$25,33^\circ \pm 11,13^\circ$	
G-SANI	$34,67^\circ \pm 8,67^\circ$	
p-value (ANOVA)	0,033	
p-value (T TEST PWS-SANI)	0,63	
p-value (T TEST PWS-AIS)	0,042	PWS>AIS
p-value (T TEST AIS-SANI)	0,032	AIS<SANI

Analogamente, nel caso della lordosi lombare il confronto tra soggetti con PWS e soggetti sani non evidenzia differenze statisticamente significative, mentre confrontando la lordosi dei soggetti con AIS con i PW e con i controlli sani si ottengono differenze significative (rispettivamente $p=0,00002$ e $p=0,033$) (*Tabella XI*). Anche confrontando i soggetti con PWS e scoliosi con i soggetti con AIS e scoliosi a livello lombare o toracolombare, si riscontra una differenza significativa ($p=0,006$) per la lordosi lombare che risulta diminuita nell'AIS.

Tabella XI. Confronto della lordosi lombare tra i 3 gruppi.

Lordosi lombare		
G-PWS	$40,17^\circ \pm 9,24^\circ$	
G.AIS	$22,5^\circ \pm 4,47^\circ$	
G-SANI	$31,33^\circ \pm 11,10^\circ$	
p-value (ANOVA)	0,00008	
p-value (T TEST PWS-SANI)	0,07	

p-value (T TEST PWS-AIS)	0,00002	PWS>AIS
p-value (T TEST AIS-SANI)	0,033	AIS<SANI

In riferimento alle valutazioni dinamiche, non è stata riscontrata una differenza significativa tra i tre gruppi per quanto riguarda l'estensione lombare netta ($p=0,077$), mentre per la flessione lombare netta la differenza è significativa ($p=0,04$), con una differenza significativa tra PWS e AIS. Questi ultimi presentano una ridotta flessione lombare netta rispetto ai PW. (*Tabella XII*).

Tabella XII. Confronto della flessione lombare netta tra i 3 gruppi.

Flessione lombare netta		
G-PWS	$56,00^\circ \pm 10,50^\circ$	
G.AIS	$38,33^\circ \pm 14,82^\circ$	
G-SANI	$40,33^\circ \pm 15,08^\circ$	
p-value (ANOVA)	0,04	
p-value (T TEST PWS-SANI)	0,08	
p-value (T TEST PWS-AIS)	0,048	PWS>AIS
p-value (T TEST AIS-SANI)	0,093	

Il confronto dell'inclinazione totale lombare del rachide ha portato al riscontro di una grande differenza tra tutti e tre i gruppi, come riassunto dalla *tabella XIII*. In particolare, i PW hanno una ridotta inclinazione totale lombare rispetto ad entrambi gli altri gruppi, così come i soggetti AIS presentano una ridotta inclinazione laterale rispetto al gruppo di controllo.

Nei soggetti con AIS è stata valutata un'eventuale differenza tra l'inclinazione a destra e sinistra rispetto alla convessità della curva primaria, ma non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa ($p=0,21$). Lo stesso confronto è risultato non significativo anche nei soggetti con PWS e scoliosi. ($p=0,46$).

Tabella XIII. Confronto dell'inclinazione totale lombare tra i 3 gruppi.

Inclinazione totale lombare		
G-PWS	$43,17^\circ \pm 10,50^\circ$	
G.AIS	$78,33^\circ \pm 18,58^\circ$	

G-SANI	86,83° ± 25,15°	
p-value (ANOVA)	0,00000001	
p-value (T TEST PWS-SANI)	0,00008	PWS<SANI
p-value (T TEST PWS-AIS)	0,0006	PWS<AIS
p-value (T TEST AIS-SANI)	0,025	AIS<SANI

Infine, considerando i soggetti con PWS e scoliosi, sono state messe in correlazione le misure di superficie con i gradi Cobb della curva primaria. I risultati più significativi (in termine di coefficiente di correlazione ρ maggiormente vicino a -1) si sono osservati per la flessione lombosacrale a T12 ($\rho = -0,88$), la flessione sacrale ($\rho = -0,70$), l'inclinazione totale lombare ($\rho = -0,79$) e, soprattutto, l'inclinazione sinistra ($\rho = -0,95$). Questo indica una relazione inversamente proporzionale tra l'aumentare dei gradi di Cobb e il ROM misurato tramite Inclimed®.

Correlando nello stesso modo gli angoli di Cobb e le misure di superficie statiche e dinamiche nel gruppo AIS, non è stata riscontrata questa correlazione.

4. Analisi delle misurazioni ecografiche nei tre gruppi

L'analisi delle misurazioni ecografiche è stata fatta innanzitutto all'interno di ogni singolo gruppo per verificare la presenza o meno di asimmetrie ai due lati della colonna.

Per quanto riguarda il gruppo PWS, non sono state riscontrate asimmetrie dei muscoli paravertebrali tra il lato destro e sinistro della colonna, confrontando le medie dei parametri CSA, D SAG e D ASS sia a livello di L4 che a livello di L5. È stato effettuato un confronto intragruppo tra i 5 soggetti con PWS e scoliosi per verificare se vi fosse il riscontro di asimmetrie tra il lato concavo e quello convesso della curva (che in tutti i casi era lombare o toracolombare). Anche in questo caso non si riscontravano differenze significative nelle dimensioni dei muscoli tra i due lati della colonna.

Per quanto riguarda il gruppo AIS, si è tenuto in considerazione la convessità della curva primaria, sia che fosse a livello toracico, toracolombare o lombare, per confrontare le misurazioni effettuate a livello di L4 ed L5. In questo caso si è

osservata una differenza statisticamente significativa ($p=0,002$), confrontando i valori medi della CSA misurata in corrispondenza di L5. La media delle CSA del lato convesso è di $5,70 \pm 1,28 \text{ cm}^2$, mentre la media del lato concavo è di $6,10 \pm 1,37 \text{ cm}^2$; pertanto, lo spessore del muscolo multifido del lato concavo della curva primaria risulta maggiore dello spessore del lato convesso. In particolare, calcolando la differenza di CSA tra il lato concavo e il lato convesso, si ottiene una media di $0,43 \pm 0,31 \text{ cm}^2$.

Per quanto riguarda il gruppo di controlli sani, non sono state riscontrate asimmetrie dei muscoli paravertebrali tra il lato destro e sinistro della colonna, confrontando le medie dei parametri CSA, D SAG e D ASS sia a livello di L4 che a livello di L5.

Discussione

La sindrome di Prader Willi è una malattia genetica rara che presenta tra le sue caratteristiche cliniche anche una serie di manifestazioni muscolo-scheletriche, tra cui la scoliosi, il valgismo di ginocchio, la displasia congenita dell'anca e il piede pronato. Le principali caratteristiche cliniche, quali l'obesità, l'ipotonia e l'iperlassità ligamentosa concorrono in gran parte allo sviluppo di questi disordini, insieme alle alterazioni di tipo metabolico e ormonale che si riscontrano nei soggetti affetti da questa patologia. Per quanto le cause genetiche, la storia naturale e le manifestazioni cliniche della patologia siano ben note, in letteratura sono presenti numerosi studi circa l'elevata prevalenza dei disturbi a carico dell'apparato muscolo scheletrico, senza tuttavia un chiaro riscontro in termini di differenze con i soggetti con i medesimi disturbi non affetti dalla sindrome di Prader Willi.

La scoliosi è il più diffuso di questi disturbi muscolo-scheletrici, in termini di prevalenza, tra i soggetti con PWS.^{23,24} Per questo motivo, il presente studio si propone di confrontare le caratteristiche della scoliosi idiopatica adolescenziale con quelle della scoliosi nei pazienti affetti da sindrome di Prader Willi. Rispetto a quanto già noto in letteratura, la scoliosi nei soggetti affetti da PWS presenta caratteristiche differenti dai soggetti affetti da AIS, con maggior ricorso alla chirurgia nei soggetti con PWS. Le complicanze post-operatorie si verificano molto più frequentemente nei soggetti con PWS, proprio a causa delle caratteristiche cliniche della patologia. Anche per quanto concerne il trattamento conservativo, la ginnastica medica proposta ai pazienti con PWS è la medesima che si propone ai pazienti con AIS, secondo l'approccio SEAS, nonostante la notevole differenza tra le due popolazioni in termini di caratteristiche e localizzazione della curva scoliotica, senza dimenticare, inoltre, che la muscolatura nel paziente con PWS è ipotonica e tendente alla sostituzione fibroadiposa.

La valutazione anamnestica dei pazienti inseriti nello studio è stata mirata al confronto di alcune caratteristiche legate alla gravidanza e allo sviluppo dei soggetti affetti da PWS rispetto ai soggetti sani. Nel gruppo di soggetti con PWS sono state riscontrate con maggior frequenza ridotta crescita intrauterina e ridotti movimenti fetali rispetto ai soggetti non PW, così come una maggior frequenza di parti cesarei,

che costituiscono quasi la totalità nel campione dello studio. Alla nascita il peso è risultato inferiore alla norma, così come la durata della gravidanza. A ciò, si aggiunge l'ipotonia alla nascita e/o nei primi mesi di vita riscontrata nella totalità dei casi di PWS, quasi del tutto assente nei soggetti con AIS o nel gruppo di soggetti sani, caratteristica fondamentale anche nel determinare un sostanziale ritardo nello sviluppo e nel raggiungimento delle tappe psicomotorie, che sono risultate in gran parte raggiunte con ritardo, diversamente da quanto riscontrato nei soggetti senza PWS in cui in nessun caso si è osservato tale riscontro. Nel complesso queste osservazioni sono concordi a quanto viene riportato nella bibliografia.^{3,4,5}

Per quanto riguarda il confronto tra BMI, la media nel gruppo di Prader Willi è di $23,18 \pm 5,11 \text{ kg/m}^2$, superiore a quella riscontrata negli altri gruppi ma non in modo significativo rispetto al gruppo di controlli sani. Nel gruppo di PWS solamente due soggetti sono risultati sovrappeso e uno obeso. Infatti, nonostante l'obesità sia una delle caratteristiche cliniche principali nella storia naturale della PWS, bisogna considerare due aspetti che riguardano i soggetti presenti nello studio. Il primo è costituito dall'età dei soggetti in rapporto alle fasi nutrizionali: l'età media dei soggetti presenti nello studio è di $11,75 \pm 2,70$ anni. Se si considera che la perdita del senso di sazietà inizia intorno agli 8 anni⁶, probabilmente in alcuni soggetti questo non si è ancora verificato oppure non si è verificato per un tempo sufficiente a causare l'aumento del peso corporeo in maniera significativa. A ciò si aggiunge l'alta prevalenza di soggetti in terapia con GH (in corso o interrotta), i cui benefici in termini di riduzione della massa grassa e aumento della massa magra, con effetti di normalizzazione del BMI, sono stati dimostrati.^{15,16}

Nonostante ciò, da un punto di vista delle prove motorie, i soggetti con PWS complessivamente hanno avuto maggiori difficoltà nell'esecuzione delle prove di forza motoria rispetto ai soggetti sani, tra i quali nessuno ha avuto difficoltà nell'esecuzione. Inoltre, concordemente a quanto riscontrato in letteratura, la prevalenza di displasia dell'anca, valgismo delle ginocchia, recurvatum di ginocchio, piede pronato e scoliosi è risultata maggiore nel gruppo di soggetti con PWS rispetto ai soggetti sani.^{23,24} Tenendo conto di queste evidenze, quindi, è ipotizzabile che l'obesità concorra allo sviluppo di queste condizioni ortopediche in maniera minoritaria rispetto alla presenza di ipotonia muscolare e di iperlassità ligamentosa.

Per quanto riguarda il sottogruppo di soggetti con PWS e scoliosi, 5 su 12 soggetti (41,7%) presentano tale condizione, in linea con gli studi epidemiologici già presenti. La localizzazione della curva in questi soggetti è esclusivamente lombare o toracolombare, con convessità prevalentemente sinistra (4 casi su 5) e si tratta principalmente di curve a C (60%). Questa tipologia di curva è quella che maggiormente si riscontra nelle forme di scoliosi neuromuscolari in cui si ha ipotonìa, in cui la postura non è sufficientemente sostenuta dalla muscolatura e si assiste ad un aumento del carico specialmente a livello lombare nel momento in cui il bambino assume una posizione eretta o seduta. Nel gruppo di soggetti con AIS, invece la curva prevalente è quella toracica (6 casi su 12), in tutti i casi con convessità destra. La restante metà dei casi invece si divide equamente tra scoliosi toracolombari e lombari. Queste caratteristiche delle curve rispecchiano quanto osservato dagli studi epidemiologici.^{63,64} Per quanto riguarda l'entità delle curve non si sono osservate differenze significative tra i due gruppi, anche se la media dell'angolo di Cobb nelle scoliosi in soggetti con PWS era lievemente superiore ($29,8^\circ \pm 16,33^\circ$).

Per quanto riguarda l'esecuzione di ginnastica medica e l'utilizzo del busto, nei due gruppi le prevalenze sono simili. L'unica sostanziale differenza riguarda l'approccio chirurgico, per cui è presente un unico paziente con indicazione alla chirurgia nel gruppo dei PWS.

Le misure di superficie statiche hanno portato al riscontro di alcune differenze nei tre gruppi in termini di cifosi toracica e lordosi lombare. Per quanto riguarda la cifosi, questa risulta significativamente ridotta nei soggetti con AIS rispetto agli altri due gruppi. L'appiattimento della curva fisiologica è stato evidenziato anche a livello lombare, dove la lordosi era ridotta nel gruppo AIS rispetto agli altri due gruppi. Questo è supportato dal fatto che spesso nei casi di AIS si riscontri un appiattimento delle curve fisiologiche sul piano sagittale.^{41,42} Nonostante nel gruppo PWS ci fossero curve lombari o toracolombari non si è osservata una differenza significativa della lordosi lombare se confrontata con i soggetti sani. Sono stati confrontati anche il sottogruppo di pazienti con PWS e scoliosi con un sottogruppo di soggetti con AIS e scoliosi lombare o toracolombare, in modo che si trattasse di due gruppi con la medesima localizzazione della curva. Anche considerando questi due sottogruppi maggiormente simili tra loro, è emersa una

differenza statisticamente significativa con una lordosi maggiore nel caso dei PW. Pur trattandosi di scoliosi lombari e toracolombari in entrambi i casi, sia nei soggetti con AIS che con PWS, poiché da un punto di vista eziopatogenetico lo sviluppo di scoliosi è sostenuto da cause differenti, anche la deformazione della colonna lombare sul piano sagittale probabilmente avviene in maniera differente, tendendo all'appiattimento e alla rigidità in caso di AIS, mantenendo una certa curvatura, forse anche in virtù della maggior lassità legamentosa nella PWS.

In merito alle misure di superficie dinamiche, non sono state riscontrate differenze circa il ROM dell'estensione lombare netta tra i tre gruppi. Per la flessione lombare netta invece è stato osservato un maggior range di movimento nei PW rispetto ai soggetti con AIS, mentre non c'è stato riscontro di una differenza significativa tra i soggetti PW e quelli sani. La misura di superficie che ha dimostrato risultati maggiormente significativi è l'inclinazione totale del rachide lombare. Contrariamente a quanto riscontrato per la flessione lombare, in questo caso i soggetti con PW hanno presentato il più basso range di movimento rispetto agli altri due gruppi, mentre i soggetti sani hanno presentato la maggiore inclinazione tra i tre gruppi. Anche in questo caso, l'ipotonia muscolare potrebbe spiegare il motivo di questo riscontro. Durante i movimenti di flesso-estensione della colonna, infatti, all'inizio del movimento viene attivata all'inizio la muscolatura paravertebrale, insieme ai muscoli addominali, grandi glutei e bicipiti femorali. In particolare, la flessione è permessa da una fase di attiva contrazione fasica degli addominali, unita al progressivo allungamento dei muscoli paravertebrali. Una volta raggiunto un equilibrio, i muscoli si rilassano e la posizione può essere mantenuta. Durante i movimenti di inclinazione laterale, invece, non si raggiunge un punto di equilibrio in cui i muscoli possano rilassarsi. I muscoli addominali e i muscoli paravertebrali devono mantenere una contrazione tonica, protratta nel tempo, in maniera asimmetrica, per mantenere l'equilibrio e contrastare l'instabilità sul piano frontale. Anche nel caso di estensione della colonna lombare, dovrebbe verificarsi questa situazione. Il fatto che la muscolatura nei soggetti affetti da PWS sia ipotonica, potrebbe spiegare perché per alcuni movimenti della colonna lombare si osservi una riduzione del ROM, nonostante la buona mobilità derivante dall'iperlassità legamentosa.

In aggiunta a questo, si è osservata una correlazione inversa tra alcuni parametri di superficie (flessione lombosacrale, flessione sacrale, inclinazione totale del rachide lombare, inclinazione sinistra) e l'entità dell'angolo di Cobb che suggerisce come effettivamente il grado della scoliosi nei soggetti con PW influisca sui movimenti di inclinazione sul piano frontale, ma anche sul piano sagittale.

Il riscontro nei soggetti con AIS di una ridotta inclinazione totale del rachide lombare rispetto ai sani, invece, è coerente con il fatto che la deformità sui tre piani dello spazio legata alla scoliosi, incida principalmente nei movimenti di inclinazione laterale sul piano frontale. Inoltre, nei soggetti con AIS, non è stata riscontrata una sostanziale differenza nell'inclinazione verso il lato convesso e verso quello concavo della curva primaria, come si sarebbe potuto ipotizzare.

In merito alle misurazioni ecografiche, non sono state riscontrate differenze tra i parametri misurati a destra e sinistra della colonna nei soggetti sani. Questo sottolinea come effettivamente in questo gruppo non ci siano asimmetrie, coerentemente a quanto atteso.

Nemmeno nei soggetti con PWS, confrontando i singoli parametri e tenendo conto della convessità della curva scoliotica, ove presente, si sono evidenziate differenze, diversamente da quanto riportato da alcuni studi.¹²⁹ L'assenza di asimmetrie è stata osservata anche nel sottogruppo PW con scoliosi. In realtà queste osservazioni potrebbero derivare da un problema di numerosità, essendo un campione molto limitato di soggetti.

L'unica differenza significativa in termini di misurazioni ecografiche è stata riscontrata nel gruppo AIS a livello di L5 confrontando la CSA del muscolo multifido tra il lato concavo e il lato convesso della curva primaria. La CSA è risultata significativamente maggiore dal lato della concavità. Tuttavia, la curva primaria nel campione di soggetti con AIS in oggetto di questo studio non aveva localizzazione esclusivamente a livello lombare, bensì nel 50% dei casi si trovava a livello toracico. Inoltre, nella maggior parte (5 su 6 soggetti con curva toracica) a livello del rachide lombare era presente una curva secondaria, a convessità opposta rispetto alla primaria. Il risultato ottenuto si trova in linea con gli studi già presenti in letteratura,^{126,127} i quali, tuttavia, pongono a confronto la CSA tra lato concavo e convesso della curva scoliotica, calcolata a livello della vertebra apicale, cioè quella vertebra maggiormente deformata e caratterizzata da una maggior rotazione sul

piano assiale. Questo riscontro potrebbe indicare che tali asimmetrie non dipendono semplicemente da un fattore meccanico, per cui la curva del rachide stira la muscolatura dal lato della convessità, rendendola più sottile, e la comprime dal lato della concavità, rendendola più spessa, ma potrebbe suggerire come queste asimmetrie riguardino l'intera catena muscolare e che, quindi, indipendentemente dal punto in cui si effettua questo confronto, vi sia una differenza tra i muscoli ai lati della colonna. Si può ipotizzare che questa sostanziale differenza abbia un ruolo importante nell'eziopatogenesi della scoliosi, tuttavia, rimane ancora incerto se questo tipo di asimmetria sia il *primum movens* a causare la scoliosi o se sia una modificazione che si verifica in una fase successiva, quando il processo di deformità osseo si è già innescato.

I limiti di questo studio dipendono innanzitutto dalla scarsa numerosità del campione, che è conseguenza diretta della bassa prevalenza della sindrome di Prader Willi nella popolazione, in quanto i soggetti con PWS partecipanti a questo studio sono originari dell'intero Triveneto e sono stati reclutati tra i soggetti afferenti all'Ambulatorio Divisionale di Endocrinologia Pediatrica del Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino dell'Università di Padova in un periodo di dieci mesi, tra Settembre 2020 e Agosto 2021. La numerosità si abbassa ulteriormente se si considerano i pazienti che presentano PWS e scoliosi, pur essendoci un'elevata prevalenza di questo disturbo all'interno del gruppo di pazienti con PWS.

Un altro limite è legato alla differenza epidemiologica di prevalenza della tipologia di curve tra i soggetti con AIS, che sono tipicamente toraciche, e tra i soggetti con PWS, che sono più tipicamente lombari e toracolombari. Risulta complicato effettuare un confronto privo di fattori confondenti, come la presenza di curve di compenso, effettuando le misurazioni ecografiche allo stesso livello in tutti questi pazienti.

Conclusioni

Il presente studio ha confermato alcune delle caratteristiche presenti in letteratura per quanto riguarda la prevalenza di disturbi scheletrici, la scoliosi in particolare, nella popolazione di soggetti affetti da PWS.

Le caratteristiche della scoliosi in questi pazienti, in accordo con i dati presenti in letteratura, sono diverse da quelle riscontrate nella popolazione di soggetti affetti da AIS. In particolare, si sono riscontrate principalmente curve a “C”, con localizzazione lombare e toracolombare e convessità tendenzialmente a sinistra.

Nel gruppo di soggetti con AIS, è stata riscontrata a livello di L5 un’asimmetria del volume dei muscoli paravertebrali ai due lati della colonna, come già documentata in letteratura, in particolare con un aumento del volume muscolare dal lato della concavità. Per eseguire questo confronto, si è tenuta in considerazione la convessità data dalla curva primaria. Questo supporta l’ipotesi che l’asimmetria muscolare, possa avere un ruolo nello sbilanciamento di forze ai due lati della colonna, concorrendo in modo determinante nell’eziopatogenesi e nella progressione della scoliosi. La ginnastica medica si è dimostrata essere effettivamente una strategia di supporto efficace in questa popolazione, per prevenire la progressione della patologia nelle scoliosi lievi in questa popolazione.

Al contrario, tale asimmetria non è stata riscontrata nei pazienti con PWS e scoliosi presenti nel campione in oggetto di studio, mentre in letteratura è stata riscontrata un’asimmetria addirittura opposta rispetto ai soggetti con AIS. Infatti, è stato osservato un maggior volume muscolare dal lato convesso della curva scoliotica nei pazienti con PWS. L’esecuzione di esercizi di ginnastica medica non risulta altrettanto efficace in questi soggetti, inoltre in questa popolazione si ha una scarsa aderenza al trattamento ortesico e si riscontra più frequentemente le necessità della terapia chirurgica. La correlazione osservata nello studio tra l’aumentare dell’angolo di Cobb nelle scoliosi in soggetti con PW e la riduzione di alcuni range di movimento, indica che la progressione della scoliosi abbia un ruolo nella limitazione della mobilità di questi soggetti. L’assenza di asimmetria, insieme alle peculiari differenze nella mobilità del rachide dei soggetti con PW osservati nel presente studio, evidenzia la necessità di progettare un trattamento riabilitativo conservativo della scoliosi specifico e personalizzato. I soggetti affetti da PWS con

scoliosi potrebbero beneficiare di un percorso fisioterapico specifico che tenga conto anche dell'ipotonìa muscolare e dell'iperlassità ligamentosa, almeno fino al raggiungimento della maturità scheletrica, in modo da prevenire in maniera più efficace la progressione della curva scoliotica. Oltre a ciò, potrebbe essere opportuno rivedere le indicazioni al trattamento ortesico nei soggetti affetti da PWS e scoliosi, per esempio, impiegandolo già per angoli di Cobb $<20^\circ$, vista la presenza di fattori di rischio per la progressione della curva scoliotica intrinseci, quali l'ipotonìa e l'obesità. Per migliorare la compliance al trattamento, potrebbe risultare altresì efficace impiegare tipologie di corsetto più adatte a questi pazienti o porre l'indicazione per un minor numero di ore al giorno.

Bibliografia

- [1] Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, Greenberg F: Prader-Willi syndrome: Consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993; 91: 398–402
- [2] McCandless SE, Committee on Genetics: Clinical report - Health supervision for children with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics* 2011; 127: 195–204
- [3] Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ: Prader-Willi syndrome. *Genet. Med.* 2012; 14: 10–26
- [4] Butler MG, Thompson T: Prader Willi Syndrome: Clinical and Genetic Findings. *Endocrinologist* 2000 [77]
- [5] Butler MG, Sturich J, Myers SE, Gold JA, Kimonis V, Driscoll DJ: Is gestation in Prader-Willi syndrome affected by the genetic subtype? *J. Assist. Reprod. Genet.* 2009; 26: 461–466
- [6] Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, Goldstone AP, Gold JA, Kimonis V, Dykens E, Butler MG, Shuster JJ, Driscoll DJ: Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. *Am. J. Med. Genet. Part A* 2011; 155: 1040–1049
- [7] Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, Vaisse Kristian, Foster KE, Frayo RS, Schwartz MW, Basdevant A, Weigle DS: Elevated plasma ghrelin levels in Prader-Willi syndrome. *Nat. Med.* 2002; 8: 643–644 [83]
- [8] Delparigi A, Tschöp M, Heiman ML, Salbe AD, Vozarova B, Sell SM, Bunt JC, Tataranni PA: High circulating ghrelin: a potential cause for hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 5461–5464

- [9] Goldstone AP, Thomas EL, Brynes AE, Bell JD, Frost G, Saeed N, Hajnal JV, Howard JK, Holland A, Bloom SR: Visceral adipose tissue and metabolic complications of obesity are reduced in Prader-Willi syndrome female adults: Evidence for novel influences on body fat distribution. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 4330–4338
- [10] Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V: Primary testicular dysfunction is a major contributor to abnormal pubertal development in males with Prader-Willi syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 94: 2262–2268
- [11] Eldar-Geva T, Hirsch HJ, Rabinowitz R, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V: Primary ovarian dysfunction contributes to the hypogonadism in women with prader-willi syndrome. *Hormone Research* 2009; 72: 153–159
- [12] Akefeldt A, Tornhage CJ, Gillberg C: A woman with Prader-Willi syndrome gives birth to a healthy baby girl. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1999; 41: 789–790
- [13] Schulze A, Mogensen H, Hamborg-Petersen B, Graem N, Ostergaard JR, Brøndum-Nielsen K: Fertility in Prader-Willi syndrome: a case report with Angelman syndrome in the offspring. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2001; 90: 455–459
- [14] Burman P, Ritzén EM, Lindgren AC: Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: A review with special reference to GH. *Endocrine Reviews* 2001; 22: 787–799
- [15] Whitman B, Carrel A, Bekx T, Weber C, Allen D, Myers S: Growth hormone improves body composition and motor development in infants with Prader-Willi syndrome after six months. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2004; 17: 591–600

- [16] Festen DAM, Wevers M, Lindgren AC, Böhm B, Otten BJ, Wit JM, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega ACS: Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *Clinical Endocrinology* 2008; 68: 919–925
- [17] Lewis BA, Freebairn L, Heeger S, Cassidy SB: Speech and language skills of individuals with Prader-Willi syndrome. *American Journal of SpeechLanguage Pathology* 2002; 11: 285–294
- [18] Steinhausen HC, Eiholzer U, Hauffa BP, Malin Z: Behavioural and emotional disturbances in people with Prader-Willi syndrome. *J. Intellect. Disabil. Res.* 2004; 48: 47–52 125 [86]
- [19] Vogels A, De Hert M, Descheemaeker MJ, Govers V, Devriendt K, Legius E, Prinzie P, Fryns JP: Psychotic disorders in Prader-Willi syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2004; 127: 238–243
- [20] De Lind van Wijngaarden RFA, Otten BJ, Festen DAM, Joosten KFM, De Jong FH, Sweep FCGJ, Hokken-Koelega: High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome. *J Clin End* 2008
- [21] Diene G, Mimoun E, Feigerlova E, Caula S, Molinas C, Grandjean H, Tauber M, French Reference Centre for PWS: Endocrine disorders in children with prader-Willi syndrome - Data from 142 children of the french database. *Hormone Research in Paediatrics* 2010; 74: 121–128
- [22] Butler J, Whittington J, Holland A, Clarke D, Webb T: Prevalence of, and risk factors for, physical ill-health in people with Prader-Willi syndrome_ a population-based study - *PubMed. Dev Med Child Neurol* 2002
- [23] Shim JS, Lee SH, Seo SW, Koo KH, Jin DK. The Musculoskeletal Manifestations of Prader-Willi Syndrome. *J. Pediatr. Orthop.* 2010; 30: 390–395

- [24] Pearson KD, Steinbach HL, Bier DM. Roentgenographic manifestations of the Prader-Willi syndrome. *Radiology* 1971; 100: 369–377
- [25] Mazzatta JA, Schlein SR, Mazzatta JA, Schlein SR. The lower extremity manifestations of Prader-Willi syndrome. *J. Foot Ankle Surg.* 1995; 34: 223–227
- [26] Cohen MM, Gorlin RJ. The Prader-Willi syndrome. *Am J Dis Child* 1969
- [27] Clayton-Smith J, Webb T, Cheng XJ, Pembrey ME, Malcolm S. Duplication of chromosome 15 in the region 15q11-13 in a patient with developmental delay and ataxia with similarities to Angelman. *Journal of Medical Genetics* 1993; 30: 529–531
- [28] Trizno AA, Jones AS, Carry PM, Georgopoulos G. The Prevalence and Treatment of Hip Dysplasia in Prader-Willi Syndrome (PWS) *J. Pediatr. Orthop.* 2018; 38: 151–156
- [29] Kroonen LT, Herman M, Pizzutillo PD, MacEwen GD: Prader-Willi syndrome: clinical concerns for the orthopaedic surgeon. *J. Pediatr. Orthop.* 2006; 26: 673–679
- [30] West LA, Ballock RT: High incidence of hip dysplasia but not slipped capital femoral epiphysis in patients with Prader-Willi syndrome. *J. Pediatr. Orthop.* 2004; 24: 565–567
- [31] Rubin DA, Cano-Sokoloff N, Castner DL, Judelson DA, Wright P, Duran A, Haqq AM: Update on body composition and bone density in children with prader-willi syndrome. *Horm. Res. Paediatr.* 2013; 79: 271–276
- [32] Glenn CC, Driscoll DJ, Yang TP, Nicholls RD: Genomic imprinting: potential function and mechanisms revealed by the Prader-Willi and Angelman syndromes. *Molecular Human Reproduction* 1997; 3: 321–332

- [33] Miller JL, Goldstone AP, Couch JA, Shuster J, He G, Driscoll DJ, Liu Y, Schmalfuss IM: Pituitary abnormalities in Prader-Willi syndrome and early onset morbid obesity. *American Journal of Medical Genetics, Part A* 2008; 146: 570–577
- [35] Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Eickhoff J, Allen DB: Long-term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with Prader-Willi syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95: 1131-1136
- [36] Soni S, Whittington J, Holland AJ, Webb T, Maina E, Boer H, Clarke D: The course and outcome of psychiatric illness in people with Prader-Willi syndrome: implications for management and treatment. *Journal of Intellectual Disability Research* 2007; 51: 32–42
- [37] Van Bosse HJP, Butler MG: Clinical observations and treatment approaches for scoliosis in prader–willi syndrome. *Genes (Basel)* 2020; 11
- [38] Höybye C: Five-years growth hormone (GH) treatment in adults with PraderWilli syndrome. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2007; 96: 410–413
- [39] Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M: Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; 93: 4183–4197
- [40] Schlumpf M, Eiholzer U, Gygax M, Schmid S, Van der Sluis I, L'Allemand D: A daily comprehensive muscle training programme increases lean mass and spontaneous activity in children with Prader-Willi syndrome after 6 months. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2006; 19: 65–74

- [41] Picelli A, Negrini S, Zenorini A, Iosa M, Paolucci S, Smania N: Do adolescents with idiopathic scoliosis have body schema disorders? A crosssectional study. *J. Back Musculoskelet. Rehabil.* 2016; 29: 89–96
- [42] Pirola V: *Rieducazione delle scoliosi e delle lombalgie.* 2009
- [43] David D. Aronsson, Ian A. Stokes, Carole McBride: The Role of Remodeling and Asymmetric Growth in Vertebral Wedging. *Stud Health Technol Inform.* 2010; 158:11-5.
- [44] Giannini S, Faldini C: *Manuale di ortopedia e traumatologia.* 2008
- [45] Lawrence A. Rinsky, James G. Gamble: Adolescent Idiopathic Scoliosis. *West J Med.* 1988; 148(2): 182–191.
- [46] Koumbourlis A.C.: Scoliosis and the respiratory system. *Paediatr Respir Rev.* 2006;7(2):152-60.
- [47] Farrell J, Garrido E: Effect of idiopathic thoracic scoliosis on the tracheobronchial tree. *BMJ Open Respiratory Research* 2018; 5
- [48] Stagnara P: *Rieducazione delle scoliosi.* 1990
- [49] Campanacci M: *Clinica ortopedica.* 1989
- [50] Heng Jiang, Yichen Meng, Ximeng Jin, Chenglin Zhang, Jianquan Zhao, Ce Wang, Rui Gao, Xuhui Zhou: Volumetric and Fatty Infiltration Imbalance of Deep Paravertebral Muscles in Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Med Sci Monit.* 2017; 23: 2089–2095
- [51] Souchard P, Ollier M: *Le scoliosi. Trattamento fisioterapico ed ortopedico.* 2002
- [52] Morlacchi C, Mancini A: *Clinica ortopedica. Manuale-atlante.* 2018

- [53] Negrini S, Donzelli S, Aulisa AG, Czaprowski, Schreiber S, De Mauroy JC, Diers H, Grivas TB, Knott P, Kotwicki T, Lebel A, Marti C, Maruyama T, O'Brien J, Price N, Parent E, Rigo M, Romano M, Stikeleather L, Wynne J, Zaina F: Linee guida SOSORT 2016. Il trattamento ortopedico e riabilitativo della scoliosi idiopatica durante la crescita. 2016
- [54] Brooks HL, Azen SP, Gerberg, E, Brooks R, Chan L: Scoliosis: a prospective epidemiological study. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A* 1975; 57: 968–972
- [55] Grauers A, Einarsdottir E, Gerdhem P.: Genetics and pathogenesis of idiopathic scoliosis. *Scoliosis Spinal Disord.* 2016; 11:45.
- [56] Selleri U, Negrini S.: La riabilitazione del paziente affetto da scoliosi idiopatica. In: Basaglia N, ed. *Trattato di Medicina riabilitativa, medicina fisica e riabilitazione.* 1999: 1123-47.
- [57] Nachemson AL, Sahlstrand T.: Etiologic factors in adolescent idiopathic. *Spine* 1977; 2:176-84.
- [58] Yamamoto H, Tani T, MacEwen GD, Herman R. An evaluation of brainstem function as a prognostication of early idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop.* 1982;2(5):521-8
- [59] Dubousset J.: Etat actuel des hypotheses etiologiques de la scoliose idiopathiques. *Cahiers de Kines* 1985; 105:11-8.
- [60] Dickson RA, Lawton JO, Archer IA and Butt WP The pathogenesis of idiopathic scoliosis. *J. Bone Joint Surg* 1984; 66-B: 8-15
- [61] Browne D: Infantile Structural Scoliosis. *The Lancet* 1960; 275: 387–388

- [62] Konieczny MR, Senyurt H, Krauspe R: Epidemiology of adolescent idiopathic scoliosis. *Journal of Children's Orthopaedics* 2013; 7: 3–9
- [63] Horne JP, Flannery R, Usman S: Adolescent idiopathic scoliosis: diagnosis and management. *Am. Fam. Physician* 2014; 89: 193–198
- [64] Nakamura Y, Murakami N, Iida T, Ozeki S, Asano S, Nohara Y, Nagai T: The characteristics of scoliosis in Prader–Willi syndrome (PWS): analysis of 58 scoliosis patients with PWS. *J. Orthop. Sci.* 2015; 20: 17–22
- [65] Altaf F, Gibson A, Dannawi Z, Noordeen H: Adolescent idiopathic scoliosis. *BMJ* 2013; 346: 1–7
- [66] Sanders BJO: Maturity Indicators in Spinal Deformity. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 14–20
- [67] Duval-Beaupère G: Maturation indices in the surveillance of scoliosis. *Revue de chirurgie orthopedique et reparatrice de l'appareil moteur* 1970; 56: 59– 76
- [68] Little DG, Song KM, Katz D, Herring JA: Relationship of peak height velocity to other maturity indicators in idiopathic scoliosis in girls. *J. Bone Jt. Surg. - Ser. A* 2000; 82: 685–693
- [69] Weinstein SL, Ponseti IV: Curve progression in idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 1983 65:447-455
- [70] Musa AA: Methods of assessing spinal radiographs in scoliosis are functions of its geometry. *Comput Med Imaging Graph* 1999 23:201-203
- [71] Negrini S, Aulisa L, Ferraro C, Frascini P, Masiero S, Simonazzi P, Tedeschi C, Venturin A: Trattamento riabilitativo del paziente in età evolutiva affetto da deformità del rachide

- [72] Dunn J, Henrikson NB, Morrison CC, Blasi PR, Nguyen M, Lin JS. Screening for Adolescent Idiopathic Scoliosis: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018 Jan 9;319(2):173-187.
- [73] Valobra GN, Gatto R, Monticone M.: *Nuovo trattato di medicina fisica e riabilitazione*. 2007
- [74] Richards BS, Bernstein RM, D'Amato CR, Thompson GH: Standardization of criteria for adolescent idiopathic scoliosis brace studies: SRS Committee on Bracing and Nonoperative Management. *Spine (Phila. Pa. 1976)* 2005; 30: 2068–2075
- [75] Gravina AR, Ferraro C, Frizziero A, Ferraro M, Masiero S: Goniometer evaluation of thoracic kyphosis and lumbar lordosis in subjects during growth age: a validity study. *Studies in Health Technology and Informatics* 2012; 176: 247–251
- [76] Alderighi M, Ferrari R, Maghini I, Del Felice A, Masiero S: Intra and interrater reliability of spinal sagittal curves and mobility using pocket goniometer Inclimed® in healthy subjects. *J. Back Musculoskelet. Rehabil.* 2016; 29: 873–880
- [77] Reamy BV, Slakey JB: Adolescent Idiopathic Scoliosis, *Am Fam Physician* 2001; 64: 111–116
- [78] Bunnell WP: An objective criterion for scoliosis screening. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A* 1984; 66: 1381–1387
- [79] Carlson BB, Burton DC, Asher MA: Comparison of trunk and spine deformity in adolescent idiopathic scoliosis. *Scoliosis* 2013; 8
- [80] Ferraro C, Venturin A, Ferraro M, Monterumici DF, Masiero S: Hump height in idiopathic scoliosis measured using a humpmeter in growing

subjects: Relationship between the hump height and the Cobb angle and the effect of age on the hump height. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2017; 53: 377–389

- [81] Ferraro C. La misurazione del gibbo: studio critico usando un dispositivo tascabile. 1993
- [82] Garbagna GP, Tramontana F, Marzano L, Basile A, Gallazzi M. La radiologia nella scoliosi. *Archivio di Ortopedia e Reumatologia* 2009; 120: 7–9
- [83] Knott P, Pappo E, Cameron M, Demauroy J, Rivard C, Kotwicki T, Zaina F, Wynne J, Stikeleather L, Bettany-Saltikov J, Grivas TB, Durmala J, Maruyama T, Negrini S, O'Brien JP, Rigo M: SOSORT 2012 consensus paper: reducing x-ray exposure in pediatric patients with scoliosis. *Scoliosis* 2014; 9
- [84] Agati G, Rastel Bogin P, Pegone L, Mac Donald F: Moderni criteri nello studio radiologico della scoliosi e della cifosi. *Radiol Med* 1980; 66: 897–910
- [85] Pepe M, Kocadal O, Iyigun A, Gunes Z, Aksahin E, Aktekin CN: Use of the smartphone for end vertebra selection in scoliosis. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica* 2017; 51: 146–149
- [86] Goldberg MS, Poitras B, Mayo NE, Labelle H, Bourassa R, Cloutier R: Observer variation in assessing spinal curvature and skeletal development in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 1988; 13: 1371–1377
- [87] Langensiepen S, Semler O, Sobottke R, Fricke O, Franklin J, Schönau E, Eysel P: Measuring procedures to determine the Cobb angle in idiopathic scoliosis: a systematic review. *European Spine Journal* 2013; 22: 2360–2371

- [88] Ng, Shu-Yan Bettany- Saltikov, Josette: Imaging in the Diagnosis and Monitoring of Children with Idiopathic Scoliosis. *The Open Orthopaedics Journal* 2017; 11: 1500-1520
- [89] Fallstrom K, Cochran T, Nachemson A.: Long-term effects on personality development in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 1985; 10:1-14.
- [90] Simhon ME, Fields MW, Grimes KE, Bakarania P, Matsumoto H, Boby AZ, Berdishevsky H, Roye BD, Roje Jr DP, Vitale MG: Completion of a formal physiotherapeutic scoliosis - specific exercise training program for adolescent idiopathic scoliosis increases patient compliance to home exercise programs. *Spine Deform.* 2021; 9: 691–696
- [91] Cabitza P: *Ortopedia*. 2012
- [92] Romano, M., Negrini, A., Parzini, S. et al.: SEAS (Scientific Exercises Approach to Scoliosis): a modern and effective evidence based approach to physiotherapeutic specific scoliosis exercises. *Scoliosis* 2015 10, 3
- [93] Faldini C: Attuali orientamenti nelle strategie di trattamento chirurgico della scoliosi idiopatica dell'adolescente e della scoliosi dell'adulto. 2017; 193–204
- [94] Odent T, Accadbled F, Koureas G, Cournot M, Moine A, Diene G, Molinas C, Pinto G, Tauber M, Gomes B, Sales de Gauzy, Glorion C: Scoliosis in patients with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics* 2008; 122
- [95] Nagai T, Obata K, Ogata T, Murakami N, Katada Y, Yoshino A, Sakazume S, Tomita Y, Sakuta R, Niikawa N: Growth hormone therapy and scoliosis in patients with Prader-Willi syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2006; 140: 1623- 1627

- [96] De Lind van Wijngaarden RFA, De Klerk LWL, Festen DAM, HokkenKoelega ACS: Scoliosis in Prader-Willi syndrome: prevalence, effects of age, gender, body mass index, lean body mass and genotype. *Arch. Dis. Child.* 2008; 93: 1012–1016
- [97] Holm VA, Lauenen EL: Prader-Willi syndrome and scoliosis. *Dev. Med. Child Neurol.* 1981; 23: 192–201
- [98] Dymling JF, Willner S: Progression of a structural scoliosis during treatment with growth hormone: a case report. *Acta Orthopaedica* 1978; 49: 264–268
- [99] Reus L, Pillen S, Pelzer BJ, van Alfen-van der Velden JA, Hokken-Koelega AC, Zwarts M, Otten BJ, Nijhuis-van der Sanden MW. Growth hormone therapy, muscle thickness, and motor development in Prader-Willi syndrome: an RCT. *Pediatrics.* 2014; 134(6): 1619-27
- [100] Eiholzer U, L'Allemand D, Schlumpf M, Rousson V, Gasser T, Fusch C: Growth hormone and body composition in children younger than 2 years with Prader Willi syndrome. *J. Pediatr.* 2004; 144: 753–758
- [101] Castner DM, Tucker JM, Wilson KS, Rubin DA: Patterns of habitual physical activity in youth with and without Prader-Willi syndrome. *Research in Developmental Disabilities* 2014; 35: 3081–3088
- [102] Crinò A, Fintini D, Bocchini S, Grugni G: Obesity management in Prader–Willi syndrome: current perspectives. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2018; 11: 579–593
- [103] Van Bosse HJP: Role of Body Cast Application for Scoliosis Associated With Prader-Willi Syndrome. *J Pediatr Orthop.* 2021; 41: 321-327
- [104] Anastasi G: Trattato di anatomia umana Vol. 1. 2016

- [105] Chan YL, Cheng JCY, Guo X: MRI evaluation of multifidus muscles in adolescent idiopathic scoliosis. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 360–363
- [106] Hyun JK, Lee JY, Lee SJ: Asymmetric atrophy of multifidus muscle in patients with unilateral lumbosacral radiculopathy. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007; 32: 598-602
- [107] Yagi M, Akilah KB, Boachie-Adjei O: Incidence, risk factors and classification of proximal junctional kyphosis: surgical outcomes review of adult idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011; 36: 60-68
- [108] Macintosh JE, Bogduk N: The biomechanics of the lumbar multifidus. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 1986; 1: 205–213
- [109] Dickstein R, Shefi S, Marcovitz E: Anticipatory postural adjustment in selected trunk muscles in poststroke hemiparetic patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 261–267
- [110] Hansen L, de Zee M, Rasmussen J: Anatomy and biomechanics of the back muscles in the lumbar spine with reference to biomechanical modeling. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31: 1888–1899
- [111] Stokes M, Hides J, Elliott J, Kiesel K, Hodges P: Rehabilitative ultrasound imaging of the posterior paraspinal muscles. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2007; 37(10): 581-95
- [112] Been E, Shefi S, Kalichman L, F Bailey J, Soudack M: Cross-sectional area of lumbar spinal muscles and vertebral endplates: a secondary analysis of 91 computed tomography images of children aged 2-20 *J Anat.* 2018; 233(3): 358–369
- [113] Rahmani N, Karimian A, Mohseni-Bandpei MA, Bassampour SA: Reliability of sonography in the assessment of lumbar stabilizer muscles

size in healthy subjects and patients with scoliosis *J Bodyw Mov Ther.* 2019; 23(1): 138-141

- [114] Pressler JF, Heiss DG, Buford JA, Chidley JV: Between-day repeatability and symmetry of multifidus cross-sectional area measured using ultrasound imaging *J Orthop Sports Phys Ther.* 2006; 36(1): 10-8
- [115] Hides JA, Richardson CA, Jull GA: Magnetic resonance imaging and ultrasonography of the lumbar multifidus muscle. Comparison of two different modalities *Spine* 1995; 20: 54-58
- [116] Maffulli N: Histochemical and physiological studies in idiopathic scoliosis *Ital J Orthop Traumatol.* 1990; 16(1): 61-71
- [117] Fidler M, Jowett R, Troup J, Zorab P. Histochemical study of the function of multifidus in scoliosis *Scoliosis and Muscle. London: William Heinemann Medical Books* 1974; 184–192
- [118] Stetkarova I, Zamecnik J, Bocek V et al: Electrophysiological and histological changes of paraspinal muscles in adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J*, 2016; 25(10): 3146–53
- [119] Ng PTT, Claus A, Izatt MT, Pivonka P, Tucker K: Is spinal neuromuscular function asymmetrical in adolescents with idiopathic scoliosis compared to those without scoliosis?: A narrative review of surface EMG studies. *J Electromyogr Kinesiol.* 2022; 63: 102640
- [120] Farahpour N, Ghasemi S, Allard P, Saba MS: Electromyographic responses of erector spinae and lower limb's muscles to dynamic postural perturbations in patients with adolescent idiopathic scoliosis *J Electromyogr Kinesiol.* 2014; 24(5): 645-51

- [121] Acaroglu E, Akel I, Alanay A et al: Comparison of the melatonin and calmodulin in paravertebral muscle and platelets of patients with or without adolescent idiopathic scoliosis *Spine*, 2009; 34(18): E659–63
- [122] Wajchenberg M, Martins DE, Luciano RP, Puertas EB, Del Curto D, Schmidt B, Oliveira ABS, Faloppa F: Histochemical analysis of paraspinal rotator muscles from patients with adolescent idiopathic scoliosis: a cross-sectional study *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(8): e598
- [124] Jiang J, Meng Y, Jin X, Zhang C, Zhao J, Wang C, Gao R, Zhou X: Volumetric and Fatty Infiltration Imbalance of Deep Paravertebral Muscles in Adolescent Idiopathic Scoliosis *Med Sci Monit.* 2017; 23: 2089-2095
- [125] Liu Y, Pan A, Hai Y, Li W, Yin L, Guo R: Asymmetric biomechanical characteristics of the paravertebral muscle in adolescent idiopathic scoliosis *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2019; 65: 81-86
- [126] Zapata KA, Wang-Price SS, Sucato DJ, Dempsey-Robertson M: Ultrasonographic measurements of paraspinal muscle thickness in adolescent idiopathic scoliosis: a comparison and reliability study. *Pediatr Phys Ther.* 2015; 27(2): 119-25
- [127] Zoabli G, Mathieu PA, Aubin CE: Back muscles biometry in adolescent idiopathic scoliosis *Spine J* 2006; 7: 338–344
- [128] Kim H, Lee CK, Yeom JS, Lee JH, Cho JH, Shin SI, Lee HJ, Chang BS: Asymmetry of the cross-sectional area of paravertebral and psoas muscle in patients with degenerative scoliosis *Eur Spine J* 2013; 22(6): 1332-8

- [129] Murakami N, Obata K, Abe Y, Oto Y, Kido Y, Itabashi H, Tsuchiya T, Tanaka Y, Yoshino A, Nagai T. Scoliosis in Prader-Willi syndrome: effect of growth hormone therapy and value of paravertebral muscle volume by CT in predicting scoliosis progression. *Am J Med Genet A*. 2012; 158A(7): 1628-32