

Patient Care 2002; 29 (2): 29-36

Met toestemming overgenomen uit Patient Care. Overname door bezoekers van deze site en andere derden is niet toegestaan.

Klinische genetica (24): het Prader-Willi syndroom

Dr. L.M.G. Curfs, Medisch psycholoog Stichting Klinische Genetica Zuid-Oost Nederland

Dr. C.T.R.M. Schrander-Stumpel, Klinisch geneticus/kinderarts Stichting Klinische Genetica Zuid-Oost Nederland

Dr. J.J.P. Schrander, Kinderarts Academisch Ziekenhuis Maastricht

Prof. dr. W.M.A. Verhoeven, Zenuwarts Vincent van Gogh Instituut, Venlo, Erasmus Universiteit Rotterdam
H. de Nijs Bik, Kinderarts (senior) Den Haag

Redactionele coördinatie:

K. Wils

Prader-Willi syndroom (*Prader-Willi syndrome*) – hypogonadisme (*hypogonadism*) – spierslapte (*muscle weakness*) - mentale retardatie (*mental retardation*) – obesitas (*obesity*) – Angelman syndroom (*Angelman syndrome*)

Het Prader-Willi syndroom (PWS) is – met een prevalentie van 1:8.000 à 10.000 – een van de bekendere mentale-retardatiesyndromen, tenminste bij kinderartsen en artsen die werkzaam zijn in de zorg voor verstandelijk gehandicapten. Nu deze zorg zich steeds meer naar de eerste lijn verplaatst, is het zinvol om de belangrijkste aspecten van het Prader-Willi syndroom nog eens voor het voetlicht te brengen.

EXPRESINFORMATIE

Het Prader-Willi syndroom is een genetische aandoening die al vlak na de geboorte tot uiting komt. De spierslapte van de zuigeling uit zich in weinig bewegen en zwak huilen. De voedingsproblemen, de zuigeling drinkt slecht en moet dikwijls met een sonde gevoed worden, veranderen met toenemende leeftijd. Vanaf de kindertijd is het risico van overgewicht groot door een enorme eetlust. Uiterlijke kenmerken zijn onder meer typische gelaatstrekken en hypogonadisme. De motorische ontwikkeling verloopt trager dan bij gezonde kinderen. De puberteit komt niet of nauwelijks op gang.

Klinisch beeld

• Zwangerschap, geboorte en eerste weken/maanden

Baby's met het Prader-Willi syndroom zijn erg rustig tijdens de zwangerschap en meestal is er veel vruchtwater (polyhydramnion). Een stuitligging komt vaker voor, evenals een indicatie voor een keizersnede. Een neonat met Prader-Willi syndroom is slap, huilt zeer zwak en heeft een verlaagde zuigreflex. Soms is vlak na de geboorte kortstondig kunstmatige beademing nodig; sondevoeding is bijna altijd nodig gedurende de eerste weken.

Bij onderzoek zijn enkele opvallende uiterlijke kenmerken te zien: een smal gelaat en amandelvormige ogen. Er is hypogonadisme: bij de jongens een klein geslachtsdeel en vaak niet ingedaalde testikels, bij de meisjes kleine labia minora. De ernstige hypotonie kan leiden tot het verwarren van het Prader-Willi syndroom met een neuromusculaire ziekte. Zonder deze vroege kenmerken kan de diagnose Prader-Willi syndroom eigenlijk al verworpen worden.

Casus

Claire is het eerste kind in een gezin van gezonde Nederlandse ouders. De zwangerschap was zonder complicaties verlopen, wel was Claire een relatief rustige baby. Zij werd geboren na een zwangerschapsduur van 42 weken en had een geboortegewicht van 3.180 gram. Zij was slap en kreunde, en werd opgenomen op de neonatologieafdeling. Er waren voedingsproblemen waardoor zij de eerste maanden grotendeels afhankelijk was van sondevoeding. De hypotonie was zo sterk dat een klinische diagnose van spinale spieratrofie, de ziekte van Werdnig-Hofmann, werd vermoed. Het EMG was compatibel met dit vermoeden en DNA-onderzoek gericht op een homozygote deletie in het SMN exon 7-gen op chromosoom 5 werd ingezet.

Op de leeftijd van 1 maand werd Claire met sondevoeding naar huis ontslagen. Op de leeftijd van enkele maanden bleek dat in het DNA-onderzoek geen homozygote deletie werd gevonden. Het DNA-onderzoek werd uitgebreid tot de ouders en de grootouders van Claire en de klinische diagnose werd nog eens kritisch bekeken. Geleidelijk aan verminderde de hypotonie. Het lopende DNA-onderzoek gaf geen uitsluitsel. In het kader van het vermoeden van een spinale spieratrofie werd op de leeftijd van 8 maanden een spierbiopt verricht waarbij geen evidente afwijkingen vastgesteld werden. De diagnose spinale spieratrofie werd hiermee verworpen en een klinische revisie vond plaats. Claire had inmiddels een duidelijk strabisme ontwikkeld.

Op de leeftijd van 10 maanden was de hypotonie verder aan het verdwijnen en kon Claire los zitten. Het gewicht nam regelmatig toe. De contactname was goed. Op grond van de klinische kenmerken (amandelvormige ogen, strabisme, ernstige hypotonie die verdween en kleine labiae) werd nu de mogelijkheid van het Prader-Willi syndroom geopperd. Er werd bloedonderzoek ingezet, gericht op een submicroscopische deletie van 15q11, dan wel een paternale uniparentele disomie van dit gebied. Enkele maanden later bleken beide uitslagen niet afwijkend. Omdat het klinisch vermoeden van Prader-Willi syndroom bleef bestaan, werd nadere research ingezet. 99% van de kinderen met Prader-Willi heeft weliswaar een deletie of uniparentele disomie maar de resterende 1% heeft een mutatie in het imprintingscentrum op chromosoom 15.

De ouders hadden tijdens deze eerste levensfase van hun dochttertje veel te verwerken: eerst werd een levensbedreigende neurologische ziekte gediagnosticeerd en weer ontkracht; daarna werd een complex syndroom genoemd dat ook niet bevestigd kon worden met de gangbare technieken.

Claire werd inmiddels begeleid alsof de diagnose Prader-Willi syndroom vast stond: naast fysiotherapie kreeg zij nu ook voedingsbegeleiding.

Op 16 maanden kon Claire kruipen en aan de tafel staan. Zij liep vanaf haar tweede verjaardag. De gewichtscurve verliep normaal. Zij was inmiddels geopereerd voor het strabisme. Vanaf 2 jaar werden ontwikkelingstests gestart. Research naar de bevestiging voor Prader-Willi syndroom was nog steeds gaande.

Op de leeftijd van 2 jaar kon met DNA-onderzoek het Prader-Willi syndroom worden bevestigd: zij bleek een imprintingsdefect zonder imprintingsdeletie te hebben.

Op de leeftijd van 2½ jaar begon de lengtecurve wat af te buigen naar beneden; een half jaar later werd gestart met groeihormoontherapie. Inmiddels was er contact met de Prader-Willi vereniging en werd nadere voedingsbegeleiding gegeven. Op de leeftijd van 31 maanden vertoonde Claire bij de ontwikkelingstests een achterstand van circa 4 maanden. Vooral de taalontwikkeling vroeg veel aandacht. Op de peuterspeelzaal ging het goed.

Op de leeftijd van 4 jaar werd goed nagegaan wat de beste schoolkeuze voor Claire zou zijn.

Claire wordt jaarlijks voor follow-up teruggezien. Bij de laatste controle op de leeftijd van bijna 7 jaar zag zij er prima uit. Zij krijgt nog steeds groeihormoontherapie. Haar lengte- en gewichtscurve verlopen voorspoedig (zie afbeelding) en zij heeft duidelijk meer spiermassa dan enkele jaren tevoren; dit is een bijeffect van de groeihormoonbehandeling. Claire zit in groep 3 van een school voor kinderen met spraak- en taalontwikkelingsstoornissen. Zij is een positief kind zonder een aantal van de typische Prader-Willi kenmerken: zij is niet obsessief met eten bezig en weet heel goed wat zij wel en niet kan eten. Dit is een voordeel van de vroege diagnose en de vroege preventieve aanpak. Zij heeft inmiddels een gezond jonger zusje, Janine van 4 jaar.



Afbeelding – Een paar foto's uit het familiealbum van Claire. Claire op 7 maanden (a) en op 6 jaar en 8 maanden (b).

• Vroege kinderjaren (tot 4 jaar)

Na de eerste maanden verbetert de hypotonie geleidelijk. De motorische mijlpalen worden bereikt, zij het vertraagd: met gemiddeld 12-13 maanden zitten de kinderen, ze lopen bij 30-34 maanden. In de kinderjaren komt bij de meeste kinderen met Prader-Willi syndroom een lichte tot matige verstandelijke handicap aan het licht.

De eetproblemen uit de babytijd gaan voorbij, maar vanaf de vroege peuterleeftijd ontstaat een onverzadigbare eetlust; in samenhang met de verstoorde energiehuishouding kan dit tot extreem overgewicht leiden. Een vroege diagnose kan dit probleem voorkomen (zie casus). Bij een afbuigende groeicurve wordt groeihormoontherapie overwogen. Niet alleen de groei reageert hier gunstig op, ook de spiermassa neemt toe en de kinderen worden merkbaar wat steviger in positieve zin.

De taal-spraakontwikkeling verloopt traag. De eerste woordjes spreekt een kind met het Prader-Willy syndroom gemiddeld op 21-23 maanden en de eerste zinnen op 3,6 jaar. De spraak is vaak hypernasaal en dysartrisch. Strabisme komt bij meer dan de helft van de kinderen voor. Cariës is een bekend verschijnsel, net zoals een verminderde speekselvloed.

• Kinderjaren (4-12 jaar)

Op de kinderleeftijd is aandacht nodig voor de schoolse opvang. Eventuele gedragsproblemen moeten worden aangepakt (zie 'Gedragskenmerken'). Kinderen en volwassenen met het Prader-Willi syndroom hebben een gestoorde temperatuurregulatie: bij een infectie ontwikkelen zij later dan normaal koorts. Het is dus belangrijk om een infectie te herkennen zonder koorts als criterium te hanteren. Ook is de pijndrempel hoog. Braken is uitzonderlijk voor kinderen met het Prader-Willi syndroom.

Vrijwel alle kinderen hebben leer- en spraakstoornissen. De meeste personen met het Prader-Willi syndroom zijn licht tot matig verstandelijk gehandicapt. Ernstige verstandelijke handicaps zijn uitzonderlijk. Sommige personen met het Prader-Willi syndroom zijn niet of slechts in lichte mate (borderline) beperkt in hun cognitief functioneren.

Wie waren Prader, Labhart en Willi?

In 1956 beschreven de artsen Prader, Willi en Labhart negen patiënten van 5 tot 23 jaar met het klinisch beeld dat later naar twee van hen vernoemd zou worden. De drie waren werkzaam in een kliniek in Zürich. In de publicatie – die in het Duits was gesteld – werden de klinische kenmerken beschreven van de aandoening en het solitair voorkomen binnen een familie. De oorzaak werd gezocht in een de novo ontstane kleine chromosoomafwijking.

In 1961 volgde een tweede publicatie door Prader en Willi, waarin zij alle gegevens evalueerden en de aandacht vestigden op de vroege hypotonie en de ontwikkeling van diabetes mellitus later in het leven. Andrea Prader was de juniorauteur. Hij werd in 1919 in Zwitserland geboren. Na zijn studies geneeskunde in Zürich werd hij daar ook kinderarts. In 1963 bracht hij het tot hoogleraar pediatrie. Door zijn research groeide hij uit tot een internationaal erkend expert op het gebied van endocriene en metabole aandoeningen. Prader was ook hoofd van de kinderkliniek van de universiteit van Zürich.

Tijdens de internationale Prader-Willi meeting in Noordwijkerhout in 1991 bleek professor Prader nog steeds zeer betrokken te zijn bij de mensen met het naar hem vernoemde syndroom. De derde internationale conferentie in de Verenigde Staten van afgelopen jaar heeft Prader niet meer mogen meemaken. Hij overleed in 2001.

Alexis Labhart werd in 1916 geboren in St.-Petersburg, Rusland. Zijn ouders waren Zwitsers en keerden in 1918 naar Zwitserland terug. Hij studeerde geneeskunde in Basel en promoveerde in 1944 op een thesis over tuberculose in de concentratiekampen. Hij werd internist en werkte in Bern, Boston en Zürich, waar hij hoogleraar interne geneeskunde/endocrinologie was.

Heinrich Willi was kinderarts in Zwitserland. Hij werd geboren in 1900 in Chur als zesde in een gezin van negen kinderen. Hij groeide op en studeerde in Zwitserland. Zijn opleiding tot kinderarts volgde hij onder Guido Fanconi (1892-1972) in Zürich en hij promoveerde in 1936 op 'kinderleukemieën'. Als neonatoloog werd hij hoofd van het universiteitsziekenhuis voor neonatologie in Zürich, een post die hij ruim 30 jaar bekleedde, tot aan zijn pensionering in 1970. Hij werd wereldwijd erkend als expert in zijn vakgebied en heeft vele wetenschappelijke publicaties op zijn naam staan. Hij werkte nog in zijn praktijk in Zürich, toen hij plotseling, op de leeftijd van 71 jaar, overleed. Andrea Prader was arts-assistent in zijn kliniek ten tijde van de observaties die leidden tot de publicatie van het later genoemde Prader-Willi syndroom.

● Adolescenten en volwassenen

Tegenwoordig wordt een diagnose van Prader-Willi syndroom op steeds jongere leeftijd gesteld en worden de kinderen niet meer sterk obees. In de volwassen groep met het Prader-Willi syndroom zijn de mensen meestal wel obees. In deze groep zijn nog veel personen niet gediagnosticeerd. Extra aandacht voor diagnostiek, behandeling en begeleiding is bij oudere mensen met het Prader-Willi syndroom zeer op zijn plaats. Ook op volwassen leeftijd heeft het nog zin om met een gerichte aanpak te proberen het gewicht te reguleren. Dit verbetert het welbevinden van de persoon, op korte maar ook op langere termijn. Net als andere personen met overgewicht hebben personen met het Prader-Willi syndroom een verhoogd risico van diabetes, hart- en vaatziekten, somnolentie en een negatief zelfbeeld. Voortijdig overlijden is in deze groep een risico.

De puberteitsontwikkeling komt niet of nauwelijks op gang. Seksuele activiteit is bij jongens met het Prader-Willi syndroom vrijwel niet gemeld. Meisjes met het Prader-Willi syndroom kunnen wel gaan menstrueren en fertiel zijn, vooral als zij geen overgewicht hebben. Er zijn meldingen van zwangerschappen bij vrouwen met het Prader-Willi syndroom. In een geval schonk een vrouw het leven aan een gezonde baby. Een andere vrouw met het Prader-Willi syndroom kreeg een kind met het Angelman syndroom; deze vrouw had een 15q11-deletie en gaf die aan haar baby door. Anticonceptie is bij vrouwen met het Prader-Willi syndroom dus een belangrijk aandachtspunt.

In de medische literatuur zijn enkele mensen met het Prader-Willi syndroom beschreven die een acute maagdilatatatie kregen en daardoor in shock raakten. Als de infuusbehandeling niet snel genoeg werd gestart, resulteerde dit soms in overlijden. Medische kenmerken hierbij waren vage pijnklachten boven in de buik en braken. Zoals gezegd is braken zeer uitzonderlijk bij het Prader-Willi syndroom; het moet dus erg serieus genomen worden. Slaapstoornissen zijn frequent en kunnen gericht aangepakt worden (zie ook het vorige artikel in deze serie: Curfs LMG et al. Klinische genetica (23): slaapproblemen bij mensen met een verstandelijke handicap. *Patient Care* 2002;29(1):17-22.).

EXPRESINFORMATIE

Drie opvallende gedragskenmerken van het Prader-Willi syndroom zijn hyperfagie, obsessief-compulsief gedrag en *skin picking*. Op (jong)volwassen leeftijd kunnen ernstige psychiatrische aandoeningen ontstaan, zoals stemmingsstoornissen en psychosen.

Het gebruik van groeihormoon

Veel kinderen met het Prader-Willi syndroom zijn klein voor hun leeftijd. Bij de geboorte zijn de kinderen meestal al iets aan de kleine kant. In de eerste maanden na de geboorte wil de groei niet goed op gang komen door voedingsproblemen die samenhangen met spierzwakte. Later, als de voedselinname goed is of zelfs overmatig, blijft het inhalen van de lengtegroei meestal uit. Tussen de leeftijd van 5 tot 10 jaar wordt meestal een bijna normale groeisnelheid gezien, waarna een geleidelijke afbuiging optreedt. Een duidelijke puberteitsgroei is meestal niet aanwezig. De gemiddelde volwassen eindlengte is 155 cm voor jongens en 149 cm voor meisjes.

De hormonale status van kinderen met het Prader-Willi syndroom wordt gekenmerkt door een gestoorde hormoonproductie van de hypofyse. Lage hormoonwaarden worden gevonden voor de geslachtsorgaanstimulerende hormonen LH en FSH. Het schildklierstimulerend hormoon (TSH) is over het algemeen normaal, het bijnierschorsstimulerend hormoon (ACTH) is bij sommige patiënten afwijkend. Groeihormoon heeft een aantal belangrijke functies binnen het endocriene systeem. Tijdens de kinderjaren regelt groeihormoon het groeiproces en het zorgt ook voor de juiste hoeveelheden vet, water en spieren in het lichaam. Groeihormoon wordt gedurende het etmaal in wisselende hoeveelheden geproduceerd en aan de bloedbaan afgegeven door de hypofyse. Overdag wordt slechts weinig groeihormoon aangemaakt, terwijl 's nachts de productie sterk toeneemt. Studies naar groeihormoonafgifte bij mensen met het Prader-Willi syndroom laten zien dat bij groeihormoonstimulatie tests veelal verlaagde waarden worden gevonden, maar lang niet altijd. Personen met het Prader-Willi syndroom die een groeihormoondeficiëntie hebben, kunnen baat hebben bij groeihormoontherapie. De eerste internationale studies wijzen in de richting van een gunstig effect van groeihormoontherapie op lengtegroei en lichaamssamenstelling. In Nederland worden voorbereidingen getroffen voor een landelijke studie naar het gebruik van groeihormoon bij kinderen met het Prader-Willi syndroom. Deze studie wordt gecoördineerd vanuit de Nederlandse Groeistichting in Rotterdam. Onlangs is door deze stichting een beknopt informatieboekje uitgegeven over het Prader-Willi syndroom en de behandeling met groeihormoon. Dit boekje is verkrijgbaar bij de Prader-Willi oudervereniging en bij de Nederlandse Groeistichting.

Gedragsskenmerken

Binnen het scala van gedragskenmerken bij het Prader-Willi syndroom valt een drietal problemen sterk op.

- Allereerst de hyperfagie ofwel een dwangmatig op zoek zijn naar alles wat eetbaar is. Op sommige momenten lijkt het wel of de wereld van de persoon met het Prader-Willi syndroom alleen maar om eten draait.
- Obsessief-compulsief gedrag is een ander kenmerk. Karakteristiek zijn symptomen binnen het obsessief-compulsieve spectrum zoals zelfbeschadigend gedrag, verzamelen van voorwerpen, ritualistische handelingen, handen wassen en obsessief vragen stellen en vertellen.
- *Skin picking*, het veelvuldig krabben en peuteren aan wondjes en oneffenheden op de huid, is een bijzondere vorm van automutilatie. Op tal van manieren heeft men getracht dit gedrag te verhinderen. Voor meer informatie over automutilatie verwijzen we naar artikel 22 in deze serie**.

Medicamenteuze interventies bieden tot op heden weinig soelaas. Toepassing van stringente gedragsmodificerende programma's bieden meer perspectief.

Het veelvuldig gesignaleerde obsessief-compulsieve gedrag, de stemmingswisselingen, een licht verstandelijke handicap en hyperfagie resulteren al vrij snel in een escalatie van gedragsproblemen, zeker als het syndroom nog niet gediagnosticeerd is.

Psychiatrische kenmerken

Kinderen met het Prader-Willi syndroom hebben opvallend meer gedrags- en emotionele problemen dan leeftijdsgenoten. Op latere leeftijd – tijdens de puberteit, adolescentie en volwassenheid – kunnen ernstige psychische problemen ontstaan. Recent onderzoek wijst op een licht verhoogd risico van affectieve en psychotische symptomen, met name bipolaire stemmingsstoornissen en acute polymorfe psychotische symptomen. Deze kunnen worden gerubriceerd onder de cycloïde psychosen. Dit zijn psychotische stoornissen die in de vroege volwassenheid vrij plotseling beginnen en gepaard gaan met verwardheid, agitatie en angst.

Voor ouders is de opvoeding geen eenvoudige opgave. Het is een zware taak, die extra bemoeilijkt wordt door onbegrip van anderen. Voor familie en vrienden is het zonder herhaalde uitleg moeilijk te begrijpen dat dat ene onschuldige snoepje er wel degelijk toe doet. Plotsklaps optredende woedeaanvallen en stemmingswisselingen zonder directe aanleiding kunnen ook al niet op veel begrip van de buitenwereld rekenen. Het is niet verwonderlijk dat de bijzondere aard van de gedragsproblemen de draagkracht van de ouders op sommige momenten te boven gaat.

Een specifiek knelpunt bij het Prader-Willi syndroom is dat maatregelen om ernstig overgewicht te voorkomen, haaks staan op andere belangrijke aspecten van kwaliteit van leven, zoals autonomie en integratie. Het recht om eigen keuzen te maken en inhoud te geven aan het leven naar eigen inzicht (autonomie), en het later zo zelfstandig mogelijk leven in kleinschalige woonvoorzieningen in een gewone buurt (integratie), staan op gespannen voet met strenge restrictieve maatregelen rond voedselverstrekking en de inperking van individuele vrijheden. Bij de invulling van begeleidingsprogramma's dient daarom uitdrukkelijk aandacht te worden besteed aan de ethische aspecten van de verschillende handelingsopties.

EXPRESINFORMATIE

De diagnose kan in 99% van de gevallen met genetisch laboratoriumonderzoek worden bevestigd. In driekwart van de gevallen van het Prader-Willi syndroom wordt een deletie op de lange arm van chromosoom 15 gevonden.

Genetische achtergronden

Het Prader-Willi syndroom wordt veroorzaakt door een afwijking aan chromosoom 15q11. De diagnose Prader-Willi syndroom kan in 99% van de gevallen met genetisch laboratoriumonderzoek bevestigd worden. In genetisch opzicht is het Prader-Willi syndroom een bijzondere aandoening omdat het fenomeen van 'imprinting' hier een cruciale rol speelt: het is essentieel van welke ouder het afwijkende chromosoom 15 afkomstig is. Het ontbreken van genen die alleen actief zijn op het paternale chromosoom 15 veroorzaakt het Prader-Willi syndroom, terwijl een soortgelijke afwijking in het maternale chromosoom 15 resulteert in het Angelman syndroom.

** Curfs LMG et al. Klinische genetica (22): zelfverwondend gedrag bij mensen met een verstandelijke handicap. *Patient Care* 2001;28(12):33-37.

Inmiddels is met behulp van de moleculaire genetica een drietal genetische mechanismen ter verklaring van het Prader-Willi syndroom vastgesteld. De meeste personen met de aandoening – zo'n 75% – missen een stukje op de lange arm van het paternale chromosoom 15, namelijk ter hoogte van de positie q11-13. Deze oorzaak wordt ook wel 'interstitiële deletie 15q11-13 van paternale origine' genoemd. Bij zo'n kleine 25% van de patiënten is eveneens sprake van de afwezigheid van actieve paternale genen in hetzelfde gebied, maar nu veroorzaakt doordat de patiënt beide chromosomen 15 (geheel of gedeeltelijk inclusief de regio 15q11) van de moeder heeft gekregen. Deze tweede oorzaak wordt aangeduid met de term 'maternale uniparentele disomie'.

Een derde mechanisme komt bij maximaal 1% van de patiënten voor en kan pas na diepgaande research vastgesteld worden. Bij deze personen is sprake van een kleine deletie van het imprintingcentrum, of een puntmutatie in dit imprintingcentrum. In dit laatste geval is de informatie van de vader wel aanwezig, maar kan die niet worden 'afgelezen' (zie casus).

Preventief management

Voor een toenemend aantal specifieke patiëntengroepen, zoals ook de Prader-Willi groep, zijn richtlijnen verschenen om de kinderen van jongs af aan te volgen en in te spelen op de diverse problemen die mogelijk op de verschillende leeftijden kunnen optreden: preventief management. Deze richtlijnen worden vooral gevolgd door kinderartsen, die de specifieke zorg voor 'bijzondere' kinderen moeten coördineren. De zorg voor kinderen met Prader-Willi syndroom vereist een multidisciplinaire aanpak, waarin niet alleen (para)medische professionals, maar ook gedragswetenschappers en natuurlijk de ouders zelf een grote rol hebben.

Voor het preventief management van kinderen met het Prader-Willi syndroom zijn de volgende aandachtspunten te geven.

• Van 0 tot 1 jaar

hypotonie
voedingsproblemen
ontwikkeling
lengte en gewichtscurve
strabisme
onderkennen van infecties

• Boven de 6 jaar

lengte (eventueel groeihormoon overwegen)
gewicht
algehele ontwikkeling en gedrag
huid (*skin picking*)
onderkennen van infecties

• Van 1 tot 6 jaar

lengte (eventueel groeihormoon overwegen)
gewicht
algehele ontwikkeling en gedrag
hyperfagie
gebitsontwikkeling/cariës/minder speeksel
ogen (strabisme, myopie)
huid (*skin picking*)
onderkennen van infecties

• Oudere kinderen en volwassenen

lengte en gewicht
puberteitsontwikkeling (eventueel medicatie geven)
bij meisjes: anticonceptie overwegen
aandacht blijven geven aan gedragskenmerken
huid (*skin picking*)
onderkennen van infecties

Pathogenese

Bij het Prader-Willi syndroom ligt een disfunctie van de hypothalamische systemen ten grondslag aan een aantal medische kenmerken. Voorbeelden hiervan zijn hypogonadisme door een verminderde secretie van geslachtshormonen, eventueel groeihormoondeficiëntie en stoornissen in de regulatie van slaap en lichaamstemperatuur. Ook het verminderde of zelfs afwezige verzadigingsgevoel tijdens het eten en de hyperfagie kunnen in dit kader gezien worden.

Bij neuropathologisch onderzoek is gebleken dat het aantal oxytocinebevattende neuronen in de nucleus paraventricularis van de hypothalamus verminderd is en de omvang van dat gebied sterk is afgenomen.

EXPRESINFORMATIE

Het herhalingsrisico bij het Prader-Willi syndroom is laag, gevallen van familiale Prader-Willi syndroom zijn uiterst zeldzaam. Ouders van een kind met het Prader-Willi syndroom komen bij een volgende zwangerschap wel in aanmerking voor prenatale diagnostiek op grond van de indicatie 'een vorig kind met een chromosoomafwijking'.

Het Spaanse hof: 'niets is nieuw'

In 1680 maakte Juan Carreño de Miranda, een schilder aan het hof van koning Karel II in Spanje, twee portretten van Eugenia Martínez Vallejo. Dit zesjarige meisje kende een trage ontwikkeling en had een slecht humeur. Haar uiterlijk – kenmerkende gelaatstrekken, kleine handen, overgewicht – wordt nu als typisch voor het Prader-Willi syndroom herkend. In een eeuw waarin de genetische achtergronden van ziekte nog verborgen waren, was de kleine Vallejo veeleer een rariteit dan een patiënt: ze werd ook wel *la Monstrua* genoemd – het monster. Haar afbeeldingen (gekleed en naakt) hangen in het Prado in Madrid.



Afbeelding 1 – Juan Carreño de Miranda : Eugenia Martínez Vallejo (*La Monstrua*) naakt (1680). Madrid, Museo del Prado.



Afbeelding 2 – Juan Carreño de Miranda: Eugenia Martínez Vallejo (*La Monstrua*). Madrid, Museo del Prado.

Een mogelijk eerste medische beschrijving van de klinische kenmerken van het Prader-Willi syndroom is te vinden in het werk van Langdon Down in 1887. In zijn klassieke werk 'Mental affections of childhood and youth' beschrijft hij een klein en zeer obees meisje van 14 jaar. Zij had 'polysarcia', was mentaal getardeerd en had kleine handen en voeten. De puberteitsontwikkeling was niet op gang gekomen en zij menstrueerde niet.

Erfelijkheidsadviesing en prenatale diagnostiek

In de regel komt per familie slechts één persoon met het Prader-Willi syndroom voor. Dit geldt voor personen met het Prader-Willi syndroom met een deletie 15q11 of een uniparentale disomie. Dit betreft 99% van de groep met het Prader-Willi syndroom. Als de oorzaak in een imprintingcentrumdefect is gelegen, is daarentegen een herhalingsrisico tot 50% mogelijk. Binnen deze derde categorie treffen we dan ook de (zeer schaarse) familiale gevallen aan. Genetisch onderzoek is dus nodig om ouders en andere familieleden te kunnen informeren over het eventuele herhalingsrisico. Bij een deletie van chromosoom 15q11 worden de ouders in principe ook onderzocht.

Ondanks het lage herhalingsrisico komen ouders met een kind met het Prader-Willi syndroom (op grond van een deletie of uniparentale disomie) in aanmerking voor prenatale diagnostiek in een volgende zwangerschap op grond van de indicatie 'een vorig kind met een chromosoomafwijking'. Broers en zussen van iemand met het Prader-Willi syndroom hebben geen verhoogd risico om zelf een Prader-Willi kind te krijgen en er is bij hen dus geen indicatie voor prenatale diagnostiek in een eventuele zwangerschap.

Prader-Willi polikliniek in Maastricht

In Nederland en vele andere landen bestaat een actieve ouder- en patiëntenvereniging voor het Prader-Willi syndroom. In relatief korte tijd kon zo veel kennis en ervaring gebundeld worden. Sinds vele jaren bestaat er een hechte band met de Nederlandse Prader-Willi vereniging en verschillende professionals, waaronder de eerste twee auteurs van dit artikel. In het Maastrichtse klinisch-genetische centrum bestaat al geruime tijd een multidisciplinair spreekuur voor specifieke patiëntengroepen, ook voor kinderen en volwassenen met het Prader-Willi syndroom. In dit spreekuur participeren minstens de kinderarts, de klinisch geneticus en de medisch psycholoog. De diëtiste en andere professionals, zoals de zenuwarts en endocrinoloog, zijn beschikbaar op consultatiebasis. Op de Prader-Willi polikliniek van de afdeling klinische genetica van het academisch ziekenhuis Maastricht is diagnostiek en follow-up mogelijk – al dan niet als *second opinion* – maar ook op consultatiebasis wordt advies gegeven.

De International Prader-Willi Syndrome Organisation

De eerste internationale Prader-Willi conferentie werd in Nederland in Noordwijkerhout gehouden in 1991. Tijdens deze conferentie werd het initiatief genomen tot de oprichting van de *International Prader-Willi Syndrome Organisation* (IPWSO). De Nederlandse Prader-Willi oudervereniging speelde hierbij een prominente rol. Prader-Willi ouderverenigingen waren tot op dat moment slechts in een zeer beperkt aantal landen actief zoals in de Verenigde Staten, Engeland, Zweden, Denemarken en Nederland.

Na Noorwegen (Oslo) vond de derde internationale conferentie in 1998 in Italië (Jesolo) plaats. Inmiddels waren rond de 20 landen lid. Het was echter voornamelijk een Europese en Noord-Amerikaanse aangelegenheid: ongeveer 90% van de landen was afkomstig uit Europa.

Drie jaar later, tijdens het vierde internationale congres in de Verenigde Staten in Saint Paul, Minnesota, zijn al 44 landen afkomstig uit de gehele wereld aangesloten bij de IPWSO.

Met meer dan 1.000 congresdeelnemers afkomstig uit vele landen van de wereld is daadwerkelijk een internationale organisatie ontstaan. Nieuw-Zeeland (Christchurch) zal in 2003 gastland zijn voor het vijfde internationale door de IPWSO georganiseerde Prader-Willi congres.

Epiloog

Het Prader-Willi syndroom gaat gepaard met duidelijk herkenbare klinische kenmerken. Dat wil niet zeggen dat alle symptomen bij iedere persoon met het Prader-Willi syndroom voorkomen. Bij een diagnose op jonge leeftijd is preventie van het overgewicht goed mogelijk. Bij zeer jonge kinderen wordt de diagnose niet altijd onderkend, terwijl bij kinderen en oudere verstandelijk gehandicapten met overgewicht relatief te snel aan een diagnose Prader-Willi syndroom wordt gedacht. Nu de diagnose met genetisch laboratoriumonderzoek relatief makkelijk kan worden bevestigd of uitgesloten, zijn de (overigens bestaande) klinische consensuscriteria minder aan de orde. De aard van de problematiek vereist nadrukkelijk een multidisciplinaire benadering. De huisarts zal hier toenemend een rol in hebben. Inbreng van medische professionals behelst disciplines zoals pediatrie, neurologie, klinische genetica, endocrinologie, psychologie en psychiatrie. Andere betrokken disciplines zijn onder meer de orthopedagogie, diëtetiek, logopedie en fysiotherapie.

Aanbevolen lectuur:

- Curfs LMG. Psychological and behavioral characteristics in the Prader-Willi syndrome. In: Cassidy SB (ed). Prader-Willi syndrome and other chromosome 15q deletion disorders. Berlin/Heidelberg: Springer Verlag 1992: 211-221.
- Cassidy SB. Prader-Willi syndrome. Characteristics, management and etiology. *Alabama J Med Sciences* 1987;24:169-175.
- Prader A, Labhart A, Willi H. Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchidismus und Oligophrenie nach myatonieartigen Zustand im Neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenschr* 1956;86:1260-1261.
- Verhoeven WMA, Curfs LMG, Tuinier S. Prader-Willi syndrome and cycloid psychoses. *Journal of Intellectual Disability Research* 1998;42:455-462.
- Verhoeven WMA, Tuinier S, Curfs LMG. Prader-Willi Syndrome: a concise review of the genetic, pathophysiological and neuropsychiatric characteristics. In: Franzek E. et al (eds). Progress in Differentiated Psychopathology. WKL Schriftenreihe 2000:82-89.
- Wilson G, Cooley WC. Preventive management of children with congenital anomalies and syndromes. Cambridge University Press 2000:198-203. ISBN 0 521 77673 2.
- Prader-Willisyndroom en groeihormoon: informatie voor ouders en kind. Informatiebrochure Nederlandse Groeistichting. Rotterdam 2002.

Dankbetuiging

De auteurs danken de ouders van Claire voor hun medewerking aan dit artikel. Zij danken Francis van der Lubbe voor de fotografische ondersteuning.

Adres voor correspondentie

Dr. C. Schrande-Stumpel, klinisch geneticus/kinderarts
Stichting Klinische Genetica Zuid Oost Nederland
Postbus 1475, 6201 BL Maastricht
e-mail: connie.schrander@gen.unimaas.nl