

Psychose bij een patiënt met het syndroom van Prader-Willi

W. MERCKX, W. LECOT, K. TITECA

SAMENVATTING Het syndroom van Prader-Willi (PWS) is een genetische aandoening, gekenmerkt door specifieke lichamelijke en gedragsmatige afwijkingen. Recente studies wijzen op een verhoogd voorkomen van psychiatrische stoornissen, waaronder psychose. Wij beschrijven het ontwikkelingsverloop en het psychiatrische toestandbeeld van een 31-jarige patiënt met PWS, die op 14-jarige leeftijd een eerste psychotische episode doormaakte, gevolgd door een sterk wisselend beloop van herstel en terugval.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)12, 784-787

TREFWOORDEN psychose, syndroom van Prader-Willi



ARTIKEL



Het syndroom van Prader-Willi (PWS) (OMIM #176270) is een genetische aandoening die voor het eerst werd beschreven in 1956 (Prader e.a. 1956). Het syndroom wordt veroorzaakt door een afwezige expressie van genen op het paternale chromosoom 15q11-q13 (Webb e.a. 2002). Bij ongeveer 70% van de patiënten met PWS is er sprake van een microdeletie en bij ongeveer 25% van maternale disomie (*maternal uniparental dysomy*; MUPD), waarbij beide chromosomen 15 van maternale oorsprong zijn. Bij ongeveer 5% van de patiënten is er een andere oorzaak zoals een imprintingdefect of ongebalanceerde translocatie (Bittel & Butler 2005). De incidentie is ongeveer 1 op 15.000 geboorten (Vogels e.a. 2004b).

Typische kenmerken van het syndroom op neonatale leeftijd zijn hypotonie, voedingsproblemen en respiratoire problemen. Op latere leeftijd is er sprake van hyperfagie, obesitas, een kleine gestalte, faciale dysmorfie en hypogonadisme. Psychiatrische symptomen zijn een lichte tot matige verstandelijke beperking, leerproblemen, obsessief-compulsief gedrag en gedragsproblemen (Cassidy & Driscoll 2009). In meerdere studies beschrijft men daarnaast het vóórkomen van psychotische en bipolaire stoornissen (Boer e.a. 2002; Verhoeven e.a. 2003a, 2003b, 2007; Vogels e.a. 2004a; Verhoeven & Tuinier 2006; Cassidy & Driscoll 2009; Larson e.a. 2014).

In dit artikel beschrijven wij het ontwikkelingsverloop en klinische beeld bij een jongeman met PWS. Op gestructureerde wijze geven we een overzicht van de lichamelijke en psychiatrische problemen die zich tijdens de ontwikkeling voordeden.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A werd geboren na een ongecompliceerde zwangerschap van 42 weken. Er was sprake van een algemene hypotonie en slikproblemen. Patiënt was klein van gestalte, had kleine handen en voeten en een specifieke facies, met een smal voorhoofd, amandelvormige ogen en een kleine mond met dunne bovenlip. Genetisch onderzoek op de leeftijd van 5 maanden bevestigde het vermoeden van PWS en wees op de aanwezigheid van een imprintingdefect. Het onderzoek vond plaats in het Centrum Menselijke Erfelijkheid te Leuven, waar patiënt ook gedurende zijn kinderjaren en adolescentie werd gevolgd.

Kinderjaren

De eerste levensjaren werden gekenmerkt door een sterk vertraagde motorische, cognitieve en sociaal-emotionele ontwikkeling. Op basisschoolleeftijd begon patiënt een duidelijke hyperfagie te vertonen. Zijn gedrag was zeer wisselend, soms erg actief, soms uitgesproken passief. Hij volgde onderwijs voor kinderen met een verstandelijke beperking. Intelligentieonderzoek op een leeftijd van 7 jaar (WISC-R) wees op een verbaal IQ van 64 en een per formaal IQ van minder dan 50.

Adolescentie

Op 14-jarige leeftijd vond de overgang naar secundair onderwijs plaats, eveneens op een school voor jongeren met een verstandelijke beperking. Deze overgang vormde voor patiënt een grote stressfactor en leidde, samen met andere stressoren, tot een eerste psychotische episode.

Patiënt verloor het contact met de realiteit, was rusteloos, praatte continu in zichzelf en blokkeerde op school. Er was een sterke toename van angst en dwang. Contact leggen met patiënt was niet meer mogelijk.

Medicamenteuze behandeling met risperidon werd opgestart en patiënt bleef enkele maanden thuis van school. Na drie maanden kwam er een lichte verbetering. Gezien de sterk toegenomen eetlust, werd de risperidon langzaam weer afgebouwd.

In de jaren die volgden, werd deze medicatie nog enkele keren opnieuw gestart, telkens tijdens periodes van klinische achteruitgang. Gezien de hyperfagie werd getracht de medicatie zo laag mogelijk te doseren en bij verbetering van de klachten weer af te bouwen. Daarnaast werden adviezen gegeven over gezonde voeding en beweging.

Op 18-jarige leeftijd stopte patiënt met school en werd een aangepast dagprogramma uitgewerkt. Blijvende stemmingswisselingen, angst en onrust werden behandeld met een combinatie van lamotrigine 50 mg en amisulpride 100 mg per dag, met een gunstig effect op de stemming tot gevolg.

Volwassenheid

Op 30-jarige leeftijd vertoonde patiënt opnieuw een klinische achteruitgang. Hij was zeer onrustig, wandelde voortdurend rond, hield niet op met praten, had uitgesproken in- en doorslaapproblemen en vertoonde toegenomen angst en dwang. Er waren geen katatonie symptomen. Aangezien patiënt ondertussen de volwassen leeftijd had bereikt, werd hij door zijn ouders bij onze afdeling Volwassenenpsychiatrie aangemeld. Ook andere artsen werden echter geraadpleegd, wat aanleiding gaf tot meerdere veranderingen in het medicatieschema.

Omdat men aanvankelijk dacht in de richting van een nieuwe psychotische episode werd getracht het antipsychotische effect van de medicatie te versterken. De bestaande therapie van lamotrigine 50 mg per dag en amisulpride 150 mg per dag werd aangevuld met aripiprazol 10 mg per dag. Wegens onvoldoende effect werd de dosis aripiprazol verhoogd tot 20 mg per dag en nadien vervangen door olanzapine 5 mg per dag. Door toegenomen eetlust werd echter weer overgeschakeld naar aripiprazol.

Om het anxiolytische en sederende effect te versterken, zonder dat de eetlust te sterk zou toenemen, werden benzodiazepines aan de behandeling toegevoegd (lorazepam, clonazepam, flurazepam en diazepam), echter telkens met onvoldoende resultaat. De medicatie werd gedoseerd op basis van het klinische beeld. Er werden geen plasmaconcentraties bepaald. Ondanks de medicamenteuze therapie bleef patiënt erg onrustig. Wel konden we weer contact leggen met patiënt.

AUTEURS

WIM MERCKX, kinder- en jeugdpsychiater in opleiding, Universitair Centrum Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Antwerpen.

WIM LECOT, psychiater, centrum Psychiatrie, az Groeninge Kortrijk.

KOEN TITECA, opleider psychiatrie, centrum Psychiatrie, az Groeninge, Kortrijk.

CORRESPONDENTIEADRES

Wim Merckx, Revalidatiecentrum Noorderkempen, Nieuwmoerse Steenweg 113, 2990 Wuustwezel, België.

E-mail: wim.merckx@revalidatiewuustwezel.be

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 3-5-2017.

Om het medicamenteuze beleid eenduidiger te maken, werd de ouders geadviseerd zich door één arts te laten begeleiden. Zij kozen hiervoor een arts buiten ons centrum, dichterbij hun woonplaats. Wegens de uitgesproken onrust werd na verloop van tijd meer gedacht in de richting van een manische episode dan van psychose. Er werd gekozen om de lamotrigine en aripiprazol voorlopig te continueren, gezien hun gunstige effect op de stemmingswisselingen en de psychotische symptomen. Prazepamdruppels werden toegevoegd om de angst te reduceren en trazodon werd toegevoegd om het in- en doorslapen te bevorderen.

Op het moment van het schrijven van dit artikel was patiënt 31 jaar oud en bestond de medicatie uit aripiprazol 10 mg en lamotrigine 50 mg, 's ochtends, prazepam 3 maal 3 druppels en trazodon 50 mg, 's avonds. Dit schema kon verder aangepast worden, afhankelijk van het effect op de symptomen.

BESPREKING

Vogels e.a. (2004a) beschreven bij personen met PWS, met een leeftijd van 13 jaar of ouder, een prevalentie van psychotische stoornissen van 16,2%. Zij toonden aan dat psychose bij patiënten met PWS gekenmerkt wordt door een vroeg en acuut begin en een grote verscheidenheid aan symptomen. Verhoeven en Tuinier (2006) beschreven het voorkomen van psychomotorische symptomen die een overeenkomst vertonen met katatonie. Verhoeven e.a. (2007) beschreven een gelijkenis tussen het psychopathologische profiel van PWS en bipolaire affectieve stoornis. Het voorkomen van psychiatrische stoornissen verschilt tussen patiënten met een verschillend genotype. Patiënten met MUPD zouden een significant hoger risico hebben op

het ontstaan van een psychotische of bipolaire stoornis, in vergelijking met personen met een deletie (Boer e.a. 2002; Verhoeven e.a. 2003a, 2003b; Verhoeven & Tuinier 2006). Larson e.a. (2014) spreken in hun studie van een *two-hit*-model als mogelijke verklaring. Het hebben van PWS verhoogt het risico op affectieve en gedragsstoornissen, ongeacht het onderliggende genotype. Een kandidaatgen, gelegen op het paternale chromosoom 15q11-q13, is (sno)RNA HbIII-52, dat verband houdt met de aanmaak van het serotonine 2C-receptor(5-HT_{2C}R)-pre-RNA (Doe e.a. 2009). Patiënten met mUPD vertonen daarnaast echter een extra gevoeligheid, ten gevolge van de verhoogde expressie van maternale genen ter hoogte van chromosoom 15q11-q13. Een voorbeeld hiervan is UBE3A, dat codeert voor het ubiquitineproteïne-ligase E3A (Scheffner e.a. 1993). Ook patiënten met een imprintingdefect hebben een verhoogde maternale expressie en vertonen dus vergelijkbare risico's als patiënten met mUPD (Cassidy & Driscoll 2009).

Mechanismen

Hoewel nog niet veel bekend is over de hersenmechanismen die aan de symptomen van PWS ten grondslag liggen, wijzen sommige studies op de mogelijke rol van gamma-

aminoboterzuur (GABA) in het ontstaan van psychiatrische problemen bij PWS. Rice e.a. (2016) toonden aan dat het GABA-niveau, gemeten in de pariëto-occipitale kwab, significant lager was bij deelnemers met PWS met klinisch significante emotionele en gedragsproblemen, ten opzichte van een controlegroep met een ongestoorde ontwikkeling en deelnemers met PWS zonder klinisch significante emotionele en gedragsproblemen. Het GABA-niveau was negatief gecorreleerd met de totale gedragsprobleemscore, evenals met het voorkomen van woede-uitbarstingen, huidpulsen, sociale en emotionele moeilijkheden. Dhossche e.a. (2005) wezen in hun studie op een mogelijk verband tussen GABA, PWS en katatonie.

CONCLUSIE

Patiënten met PWS vertonen een verhoogd risico op het ontstaan van psychiatrische stoornissen, waaronder ook psychose en bipolaire stoornis. Het klinisch beeld is echter erg heterogeen en de onderliggende pathofysiologie nog weinig bekend. Toekomstig onderzoek dient zich te richten op het in kaart brengen van de onderliggende neurobiologische processen, met als doel de ontwikkeling van een evidence-based behandelmodel.

LITERATUUR

- Bittel DC, Butler MG. Prader-Willi syndrome: clinical genetics, cytogenetics and molecular biology. *Expert Rev Mol Med* 2005; 7: 1-20.
- Boer H, Holland A, Whittington J, Butler J, Webb T, Clarke D. Psychotic illness in people with Prader-Willi syndrome do to chromosome 15 maternal uniparental disomy. *Lancet* 2002; 359: 135-6.
- Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 3-13.
- Doe CM, Relkovic D, Garfield AS, Dalley JW, Theobald DE, Humby T, e.a. Loss of the imprinted snoRNA mbii-52 leads to increased 5htr2c pre-RNA editing and altered 5HT_{2C}R-mediated behaviour. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 2140-8.
- Dhossche DM, Song Y, Liu Y. Is there a connection between autism, Prader-Willi syndrome, catatonia, and GABA? *Int Rev Neurobiol* 2005; 71: 189-216.
- Larson FV, Whittington J, Webb T, Holland AJ. A longitudinal follow-up study of people with Prader-Willi syndrome with psychosis and those at increased risk of developing psychosis due to genetic subtype. *Psychol Med* 2014; 44: 2431-5.
- Prader A, Labhart A, Willi H. Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myotonie-artigem Zustand im Neugeborenenalter. *Schweiz Med Wschr* 1956; 86: 1260-1.
- Rice LJ, Lagopoulos J, Brammer M, Einfeld SL. Reduced gamma-aminobutyric acid is associated with emotional and behavioral problems in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2016; 171: 1041-8.
- Scheffner M, Huijbregtse JM, Vierstra RD, Howley PM. The HPV-16 E6 and E6-AP complex functions as a ubiquitin-protein ligase in the ubiquitination of p53. *Cell* 1993; 75: 495-505.
- Verhoeven WM, Tuinier S, Curfs LM. Prader-Willi syndrome: cycloid psychosis in a genetic subtype? *Acta Neuropsychiatr* 2003a; 15: 32-7.
- Verhoeven WM, Tuinier S, Curfs LM. Prader-Willi syndrome: the psychopathological phenotype in uniparental disomy. *J Med Genet* 2003b; 40: e112.
- Verhoeven WM, Tuinier S. Prader-Willi syndrome: atypical psychoses and motor dysfunctions. *Int Rev Neurobiol* 2006; 72: 119-30.
- Verhoeven W, Egger J, Tuinier S. Thoughts on the behavioural phenotypes in Prader-Willi syndrome and velo-cardio-facial syndrome: a novel approach. *Acta Neuropsychiatr* 2007; 19: 244-50.
- Vogels A, De Hert M, Descheemaeker MJ, Govers V, Devriendt K, Legius E, e.a. Psychotic disorders in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2004a; 127A: 238-43.
- Vogels A, Van Den Ende J, Keymolen K, Mortier G, Devriendt K, Legius E, e.a. Minimum prevalence, birth incidence and cause of death for Prader-Willi syndrome in Flanders. *Eur J Hum Genet* 2004b; 12: 238-40.
- Webb T, Whittington J, Clarke D, Boer H, Butler J, Holland A. A study of the influence of different genotypes on the physical and behavioral phenotypes of children and adults ascertained clinically as having PWS. *Clin Genet* 2002; 62: 273-81.

SUMMARY

Psychosis in a patient with Prader-Willi syndrome

W. MERCKX, W. LECOT, K. TITECA

Prader-Willi syndrome (pws) is a genetic disorder characterised by specific physical and behavioural abnormalities. Recent studies indicate that patients suffering from this syndrome have an increased risk of psychiatric disorders, including psychosis. We describe the development and the psychiatric condition of a 31-year-old patient with pws who had a first psychotic episode at age 14 and subsequently experienced a highly variable course of recovery and relapse.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)12, 784-787

KEY WORDS Prader-Willi syndrome, psychosis