

# Psychiatrische comorbiditeit bij volwassenen met prader-willisyndroom: systematisch literatuuroverzicht

A. Tarsimi, S. van den Aamele, C.L. Crunelle, J. De Schepper, N. Vanderbruggen

- Achtergrond** Prader-willisyndroom (PWS) is een genetische aandoening gekenmerkt door dysmorfie en endocriene, cognitieve en psychiatrische stoornissen. Psychiatrische stoornissen bemoeilijken de transitie van kindergeneeskunde naar volwassenengeneeskunde. Om deze transitie te versoepelen is expertise binnen de volwassenenpsychiatrie noodzakelijk.
- Doel** Een literatuuroverzicht over het vóórkomen en het klinische beeld van psychiatrische stoornissen bij volwassenen met PWS.
- Methode** Een systematisch literatuuronderzoek conform de PRISMA-richtlijnen.
- Resultaten** Uit 33 geïncludeerde artikelen blijkt dat PWS in de volwassenheid vaak geassocieerd is met een specifiek gedragsprofiel met disruptieve, autistiforme en compulsieve kenmerken. Psychotische symptomen komen voor bij een derde van de volwassenen met PWS, voornamelijk bij een maternale uniparentale disomie. Stemmingsstoornissen gaan vaak samen met psychotische kenmerken en komen voor bij 10 tot 20% van de volwassenen met PWS. Onderzoek is beperkt en heterogeen wat betreft onderzoekspopulaties en methodiek.
- Conclusie** Een breed spectrum psychiatrische symptomen komt voor bij volwassenen met PWS. Het klinische beeld past niet geheel binnen de DSM-categorieën en toont verschillen tussen genetische subgroepen. Longitudinale studies naar psychiatrische symptomen met gestandaardiseerde meetinstrumenten zijn noodzakelijk om diagnostiek, preventie en behandeling te optimaliseren.

Prader-willisyndroom (PWS) is een genetische aandoening met een geschatte prevalentie van 1:25.000 (Whittington & Holland 2018). PWS is het gevolg van een defecte genexpressie op de paternale kopie van chromosoom 15 (Cassidy & Driscoll 2009). In 70% van de gevallen betreft het een deletie waardoor een stuk van het paternale chromosoom 15 ontbreekt. In 25% van de gevallen is er sprake van maternale uniparentale disomie (mUPD). Maternale UPD is het gevolg van overerving van 2 maternale kopieën van chromosoom 15 ten koste van de paternale genetische informatie (Dykens & Roof 2008). Typische klinische kenmerken van PWS zijn dysmorfie, hypotonie vanaf de geboorte, hyperfagie door een ontregeld verzadigingsmechanisme vanaf de leeftijd van 2 jaar, een vertraagde lengtegroei, hypogonadisme en een ontwikkelingsachterstand (Cassidy & Driscoll 2009). Hyperfagie leidt vaak tot morbide obesitas, de belangrijkste oorzaak van morbiditeit en mortaliteit (Beardsmore e.a. 1998; Verhoeven e.a. 1998). De combinatie van hyperfagie, endocriene en cognitieve stoornissen maakt een gespecialiseerde multidiscipli-

naire medische controle noodzakelijk (Cassidy & Driscoll 2009; Crinò e.a. 2016; Duis e.a. 2019). Daarnaast gaat het syndroom gepaard met diverse psychiatrische symptomen die vaak nog onvoldoende bekend zijn binnen het psychiatrisch werkveld (Whittington & Holland 2018). Psychiatrische symptomen bemoeilijken een gestructureerde aanpak van de hyperfagie en de transitie van kinder- naar volwassenengeneeskunde (Crinò e.a. 2016). In dit artikel geven we een overzicht van de prevalentie en het klinische beeld van psychiatrische stoornissen bij volwassenen met PWS.

## METHODE

We verrichtten een systematisch literatuuronderzoek conform de PRISMA-richtlijnen. Via PubMed zochten we naar artikelen gepubliceerd in de periode januari 1989-augustus 2020 in het Engels, Frans of Nederlands. In een eerste zoekopdracht werden MeSh-termen 'Prader-Willi syndrome' en 'mental disorders' gecombineerd. Op basis van deze resultaten

## AUTEURS

**Aicha Tarsimi**, ten tijde van het schrijven van dit artikel: arts in opleiding tot psychiater; thans: psychiater, Vrije Universiteit Brussel (VUB) en Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel).

**Seline van den Aemele**, psychiater, VUB, UZ Brussel.

**Cleo Lina Crunelle**, professor onderzoek psychiatrie, VUB en UZ Brussel, en toxicoloog, Universiteit Antwerpen.

**Jean De Schepper**, hoofd afd. Kinderendocrinologie, VUB en UZ Brussel.

**Nathalie Vanderbruggen**, professor, dienst Psychiatrie, VUB en klinisch dienstverantwoordelijke psychiatrie, UZ Brussel.

## Correspondentieadres

Aicha Tarsimi, dienst Psychiatrie, UZ Brussel, Laarbeeklaan 101, 1090 Jette (Brussel), België.  
E-mail: Aicha.tarsimi@gmail.com

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 24-2-2021.

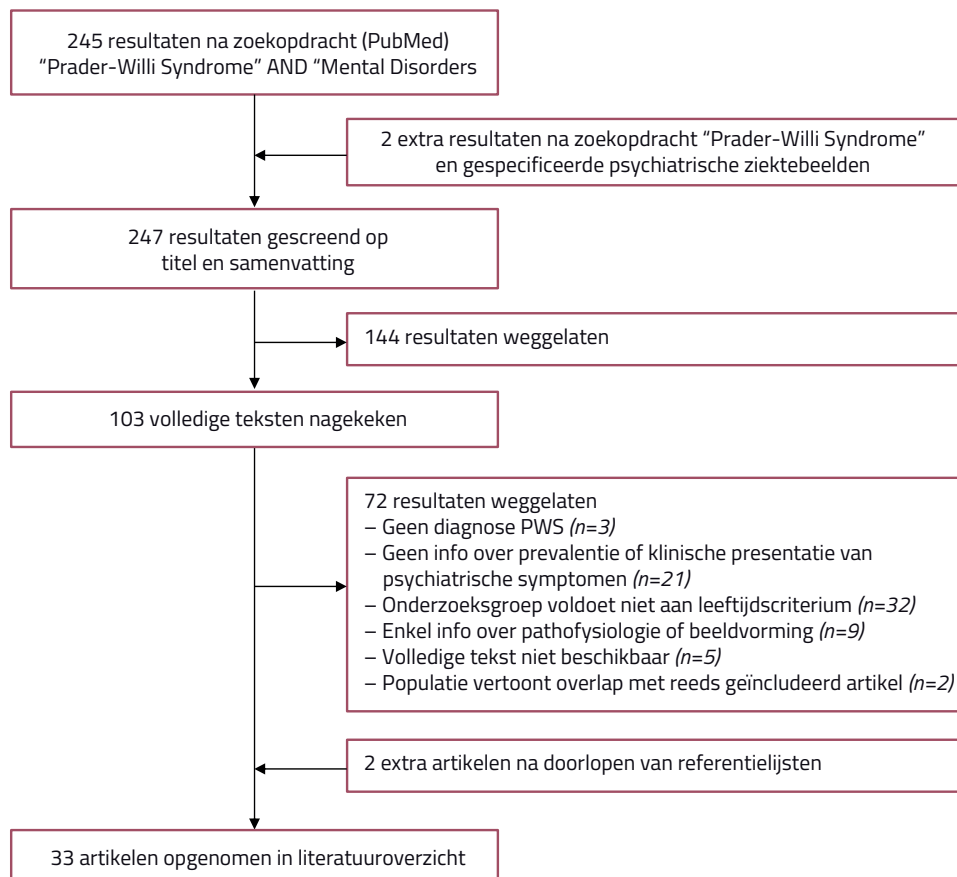
## Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2021;63(6):432-440

werd de zoekopdracht uitgebreid met de volgende specifieke psychiatrische ziektebeelden: 'disruptive, impulse control, and conduct disorders', 'conduct disorder', 'attention deficit disorder with hyperactivity', 'autistic disorder', 'autism spectrum disorder', 'psychotic disorders', 'obsessive-compulsive disorder' 'mood disorders' en 'anxiety disorders'.

We hanteerden de volgende inclusiecriteria: 1. origineel onderzoek of klinische gevalsbeschrijvingen waarin psychiatrische problematiek bij PWS wordt besproken, en 2. de beschreven populatie bestaat uit meer dan 50% volwassenen of de resultaten van een volwassenensubgroep worden afzonderlijk besproken.

**Figuur 1. Verloop van het systematisch literatuuronderzoek**



**Tabel 1. Overzicht in onderzoeksartikelen beschreven psychiatrische symptomen en stoornissen bij volwassenen met prader-willisyndroom (PWS)**

Eerste auteur (jaar)	Opzet	PWS* (N)	Leeftijd PWS (j), uitersten; gem. (SD)****	Controlegroep (N, type)	Genetische varianten (N)*****	Onderzochte psychiatrische symptomen/stoornissen
Beardmore (1998)	CC	23	16-51, 29,3 (8,2)	73, mentale beperking	/	Versillende psychiatrische stoornissen en gedragsproblemen
Boer (2002)	CS	25	≥ 18	/	Del: 13 mUPD: 8 Andere: 4	Psychotische symptomen en stoornissen
Clarke (1996)	CC	30**	≥ 16	30, leerstoornis	Del: 21 mUPD: 2 Andere: 7	Gedragsproblemen
Clarke (1998)	CS	95**	16-51; 27,2	/	/	Psychotische symptomen en stoornissen
Clarke (2002)	CC	97**	0-31+; 20,8	43, mentale beperking	/	OCS
Dykens (1996)	CC	43	18-47	43, OCS	/	OCS
Dykens (1999)	CC	35**	14-50; 26,5 (8,9)	70, mentale beperking	/	Gedragsproblemen
Dykens (2008)	CS	88**	5-51; 22	/	Del: 55 mUPD: 33	Gedragsproblemen en obsessieve-compulsieve symptomen
Feighan (2020)	CS	21	18-52	/	/	Versillende psychiatrische stoornissen en gedragsproblemen
Hartley (2005)	CS	65***	20-45	/	Del: 40 mUPD: 23 Andere: 2	Gedragsproblemen
Hiraiwa (2007)	CC	29	18-31	42, mentale beperking	/	Versillende psychiatrische stoornissen en gedragsproblemen
Holland (2003)	CC	50	≥ 18	24, leerstoornis	/	Gedragsproblemen
Holsen (2004)	CC	16**	12-40; 24,6 (9,5)	19, mentale beperking	Del: 10 mUPD: 4 Andere: 2	Obsessieve-compulsieve symptomen
Ishii (2017)	CS	45	18-29; 22,9	/	Del: 35 mUPD: 10	Gedragsproblemen, ASS en autistische kenmerken
Larson (2014)	PC	28	≥ 18	/	Del: 9 mUPD: 19	Psychotische symptomen
Manzardo (2018)	CS	70	18-60; 36 (10)	/	Del: 36 mUPD: 29 Andere: 5	Versillende psychiatrische stoornissen
Ogata (2018)	CS	46	18-28; 21,9 30-45; 35,9	/	18-28j: Del: 23 mUPD: 10 30-45j: Del: 11 mUPD: 2	Gedragsproblemen, ASS en autistische kenmerken
Shriki-Tal (2017)	CS	53**	23,6 (8,1)	/	Del: 27 mUPD: 24 Andere: 2	Versillende psychiatrische stoornissen
Sinnema (2011a)	CS	97	18-66; 36,2 (12,4)	/	Del: 52 mUPD: 42 Andere: 3	Psychotische en stemmingsstoornissen

**Tabel 1. Overzicht in onderzoeksartikelen beschreven psychiatrische symptomen en stoornissen bij volwassenen met prader-willisyndroom (PWS) (vervolg)**

Eerste auteur (jaar)	Opzet	PWS* (N)	Leeftijd PWS (j), uitersten; gem. (SD)****	Controlegroep (N, type)	Genetische varianten (N)*****	Onderzochte psychiatrische symptomen/stoornissen
Sinnema (2011b)	CS	98	18-66; 36,4 (12,4)	/	Del: 54 mUPD: 42 Andere: 2	Gedragsproblemen
Soni (2007)	PC	119	≥ 18	/	Del: 82 mUPD: 33 Andere: 4	Psychotische en stemmingsstoornissen
Soni (2008)	CS	119	≥18	/	Del: 82 mUPD: 33 Andere: 4	Psychotische en stemmingsstoornissen
Tager-Flusberg (1998)	CC	13	22-42	13, Williams-syndroom 25, gezonde controlegroep	/	Emotieherkenning
Verhoeven (2006)	CS	27	31	/	Del: 7 mUPD: 17 Andere: 3	Psychotische en stemmingssymptomen

CC: patiënt-controleonderzoek; CS: crosssectioneel onderzoek; PC: prospectief cohortonderzoek; /: informatie niet beschikbaar.

\*Aantal volwassenen met PWS in onderzoeksgroep,

\*\*Minderjarigen waren opgenomen in onderzoeksgroep, echter > 50% van onderzoeksgroep was ≥ 18 jaar,

\*\*\*65 deelnemers van 12-45 jaar, resultaten volwassenensubgroep beschikbaar, maar geen cijfers over grootte van volwassenensubgroep.

\*\*\*\*Cijfers van leeftijdsverdeling worden weergegeven afhankelijk van de beschikbaarheid,

\*\*\*\*\*Genetische varianten: deletie (Del); maternale uniparentale disomie (mUPD); Andere (imprintingsdefect, translocatie, microdeletie).

Publicaties uitsluitend over beeldvorming, genetica of pathofysiologie werden uitgesloten. Artikelen over hyperfagie werden uitgesloten aangezien dit niet als een psychiatrische eetproblematiek wordt beschouwd (Whittington & Holland 2018). Ook artikelen over slaapproblemen en cognitief functioneren werden uitgesloten aangezien de diagnostiek en aanpak van deze problemen niet primair binnen het psychiatrisch vakgebied worden geplaatst (Duis e.a. 2019).

De eerste auteur (AT) maakte een eerste selectie van alle zoekresultaten, op basis van titel en samenvatting, en nam de volledige tekst van de geselecteerde artikelen door. Bij twijfel deed SvDA een tweede lezing. De definitieve artikelselectie, extractie en interpretatie van de data verzorgde AT in overleg met SvDA. CC en NV superiseerden het hele proces.

## RESULTATEN

### Resultaten van het literatuuronderzoek

Het verloop van de zoekactie wordt voorgesteld in **figuur 1**. 33 artikelen voldeden aan de inclusiecriteria, waarvan 24 originele onderzoeksartikelen en 9 gevalbeschrijvingen. Details van deze artikelen zijn weergegeven in **tabel 1** en **2**. De resultaten hebben we gestructureerd in de categorieën ‘gedragsstoornissen

en -problemen’, ‘autismespectrumstoornis, autistiforme kenmerken en aandachtstekort-hyperactiviteitsstoornis’, ‘obsessieve-compulsieve symptomen en stoornissen’, ‘psychotische symptomen en stoornissen’, ‘stemmings-symptomen en -stoornissen’, ‘angst- en stressgerelateerde stoornissen’.

### Gedragsstoornissen en -problemen

Gedragsstoornissen gedefinieerd volgens DSM-IV werden in 2 onderzoeken beschreven (Manzardo e.a. 2018; Shriki-Tal e.a. 2017). In het onderzoek van Shriki-Tal e.a. (2017) was de disruptieve gedragsstoornis met 68% de meest voorkomende psychiatrische diagnose. Bij 51% gaat het om een oppositioneel-opstandige stoornis en bij 17% om een normoverschrijdende gedragsstoornis. Deze onderzoekspopulatie bestaat uit 70% volwassenen. Een verband tussen psychiatrische diagnoses en leeftijd wordt niet gerapporteerd (Shriki-Tal e.a. 2017). Manzardo e.a. (2018) diagnosticeerden bij 30% van de 70 geïnstitutionaliseerde volwassenen een periodieke explosieve stoornis.

Gedragsproblemen hebben een prevalentie van meer dan 60% (Beardsmore e.a. 1998) en manifesteren zich door een lage frustratietolerantie, woede-uitbarstingen, auto- en heteroagressiviteit, non-compliantie en repetitieve spraak (Beardsmore e.a. 1998; Clarke e.a. 1996;

**Tabel 2. Overzicht in gevalsbeschrijvingen beschreven psychiatrische symptomen/stoornissen bij volwassenen met prader-willisyndroom (PWS)**

Eerste auteur (jaar)	Aantal casussen	Leeftijd (j)	Genetische variant	Psychiatrische symptomen/stoornissen
Bartolucci (1994)	9	21-24	/	Psychotische en stemmingssymptomen
Carpenter (1989)	1	22	/	Encopresis (vanuit smetvrees)
Clarke (1993)	3	≥ 18	Del	Psychotische symptomen
Clarke (1998)	6	12-21	/	Psychotische symptomen
Counts (2001)	1	39	/	Restrictieve eetstoornis
Singh (2019)	12	16-34	Del: 4, mUPD: 8	Cycloïde psychose
Verhoeven (1998)	6	29-41	/	Cycloïde psychose
Warnock (1992)	2	35-42	/	Excoriatie
Watanabe (1997)	1	19	mUPD	Terugkerende depressieve episodes

Del: deletie; mUPD: maternale uniparentale disomie; /: informatie niet beschikbaar.

**Tabel 3. Prevalentie van psychotische stoornissen en symptomen bij volwassenen met PWS**

Eerste auteur (jaar)	n	Psychotische stoornissen, n (%)	Psychotische symptomen, n (%)
Soni (2008)	116	9 (8)	35 (30)
Sinnema (2011a)	97	8 (8,2)	31 (32)
Shriki-Tal (2017)	53	6 (11)	/
Beardsmore (1998)	23	1 (4)	5 (22)
Boer (2002)	25	2 (8)	6 (24)
Feighan (2020)	21	/	4 (19)
Hiraiwa (2007)	29	Idem als Beardsmore 1998 en Clarke 1998*	8 (28)
Manzardo (2018)	70	/	16 (23)
Clarke (1998)	95	6 (6)	/

\* Geen exacte cijfers gerapporteerd; /: informatie niet beschikbaar.

Dykens & Rosner 1999; Holland e.a. 2003). Verschillende onderzoeken tonen dat de ernst van gedragsproblemen toeneemt na de adolescentie (Hartley e.a. 2005; Ishii e.a. 2017), het meest uitgesproken is bij jongvolwassenen, en afneemt boven de 30 jaar (Hartley e.a. 2005; Ogata e.a. 2018).

In onderzoek van Sinnema e.a. (2011b) bij 98 volwassenen met PWS vertoonde de mUPD-groep ernstiger gedragsproblemen dan de deletiegroep. De ernst neemt niet af bij toenemende leeftijd. Dit heeft mogelijk te maken met de oververtegenwoordiging van de mUPD-groep (43%) vooral in de oudere leeftijdsgroepen (Sinnema e.a. 2011b). Ander onderzoek (Dykens & Roof 2008) toonde enkel in de deletiegroep een afname van woede-uitbarstingen, agressie en impulsiviteit bij toenemende leeftijd. Een toename van gedragsproblemen tijdens de jongvolwassenheid werd in dit onderzoek niet gerapporteerd (Dykens & Roof 2008).

Samenvattend: gedragsproblemen komen voor bij de meeste volwassenen met PWS en zijn mogelijk meer uitgesproken bij de mUPD-groep. De ernst zou toenemen tijdens de jongvolwassenheid, maar dit wordt niet in alle studies bevestigd.

### Autismespectrumstoornis, autistiforme kenmerken en ADHD

Onderzoek rond autismespectrumstoornis (ASS) bij volwassenen met PWS bleek beperkt. Ishii e.a. (2017) en Ogata e.a. (2018) beschreven per genetische subgroep de evolutie van ASS en autistiforme kenmerken van adolescentie tot volwassenheid. Enkel de groep jongvolwassenen met mUPD behaalde de drempelwaarde voor ASS op een screeningsinstrument voor ontwikkelingsstoornissen (*Pervasive Developmental Disorders Autism Society Japan Rating Scale*), dit in tegenstelling tot de adolescenten en personen boven de 30 jaar met mUPD. Binnen de volledige deletiegroep werd geen verhoogd vóórkomen van ASS vastgesteld (Ishii e.a. 2017; Ogata e.a. 2018). Voornamelijk in de deletiegroep neemt de ernst van autistiform gedrag af met de leeftijd. ASS-kernsymptomen blijven echter stabiel over de verschillende leeftijdsgroepen (Ogata e.a. 2018).

Op de *Lees-de-ogentest*, indicatief voor emotieherkenning, scoren personen met PWS vergelijkbaar als personen met ASS, maar lager dan personen met vergelijkbare IQ-profielen (Tager-Flusberg e.a. 1998). Aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis (ADHD) wordt in de cohort van Shriki-Tal e.a. (2017) gerapporteerd bij 15% van de deelnemers, vooral in de jongere leeftijdscategorie en bij personen met onderliggende mUPD.

Samenvattend: onderzoek naar ontwikkelingsstoornissen bij volwassenen met PWS was beperkt. Autistiforme kenmerken werden beschreven bij volwassenen met PWS en waren mogelijk meer uitgesproken in de mUPD-groep.

### Obsessieve-compulsieve symptomen en stoornissen

In het onderzoek van Shriki-Tal e.a. (2017) werd obsessieve-compulsieve stoornis (OCS) bij 45% van de deelnemers gerapporteerd. Op gedragsstoornissen na, is dit de meest voorkomende diagnose. Diagnostiek gebeurde volgens DSM-IV, wat inhoudt dat compulsies gericht zijn op het voorkómen of verminderen van spanning. Deze definitie onderscheidt compulsies passend bij OCS duidelijk van autistiform repetitief gedrag (Shriki-Tal e.a. 2017). Hiraiwa e.a. (2007) beschrijven compulsieve symptomen bij slechts 20% van de volwassenen met PWS. Doordat enkel omgevingspersonen werden bevroegd, is een onderrapportage mogelijk (Hiraiwa e.a. 2007).

Dykens e.a. (1996) vergeleken het vóórkomen en de aard van obsessieve-compulsieve symptomen bij volwassenen met PWS, met die bij volwassenen met OCS en normale intelligentie. Obsessieve-compulsieve symptomen waren bij de meerderheid van de volwassenen met PWS aanwezig. Typisch gaan deze over 'verzamelen' (bij 79%) en 'repetitief vragen stellen/vertellen' (bij 51%). Het uitvoeren van rituelen, compulsies vanuit smetvrees en overmatig ordenen/schikken komen zowel in de PWS- als de OCS-groep vaak voor. Controlegedrag en inhoudelijk complexere obsessies rond religie en de dood zijn minder frequent bij PWS. Terwijl het aantal compulsies per persoon vergelijkbaar is in beide groepen, is het aantal obsessies hoger bij OCS. Beide groepen vertonen vergelijkbare ernst en impact van de symptomen (Dykens e.a. 1996). Ten opzichte van mensen met een geestelijke beperking van andere etiologie, wordt bij mensen met PWS een hogere frequentie van compulsies vastgesteld (Clarke e.a. 2002; Holsen & Thompson 2004). Twee gevalsbeschrijvingen toonden een atypische uiting van OCS bij PWS: encopresis vanuit smetvrees (Carpenter 1989), en een restrictieve eetstoornis vanuit angst voor fecale incontinentie (Counts 2001).

Tot slot werd excoïtatie of huidpulken gerapporteerd bij 33 tot 72% (Beardsmore e.a. 1998; Hiraiwa e.a. 2007; Shriki-Tal e.a. 2017; Manzardo e.a. 2018; Feighan e.a. 2020). Excoïtatie werd oorspronkelijk geclassificeerd als een compulsie (Warnock & Kestenbaum 1992). Recenter onderzoek toont echter geen correlatie tussen het vóórkomen van excoïtatie en OCS (Shriki-Tal e.a. 2017).

Onderzoek naar het onderliggende genetische subtype bleek beperkt. Bij de personen met PWS en comorbide OCS werd bij 45% een mUPD-subtype gezien vs. een deletie bij 55% (Shriki-Tal e.a. 2017). Ook excoïtatie zou frequenter vóórkomen bij deletie (Dykens & Roof 2008; Shriki-Tal e.a. 2017), dit wordt echter niet steeds bevestigd (Manzardo e.a. 2018).

Samenvattend: obsessieve-compulsieve symptomen zijn frequent bij volwassenen met PWS en lijken op symptomen van OCS. Compulsies zoals verzamelen, tellen, ordenen en repetitief vragen staan op de voorgrond. Excoïtatie komt eveneens vaak voor, onafhankelijk van OCS.

### Psychotische symptomen en stoornissen

De prevalentiecijfers van psychotische symptomen en stoornissen worden weergegeven in **tabel 3**.

Het klinische beeld van psychotische episodes bij PWS wordt geïllustreerd door verschillende gevalsbeschrijvingen (Clarke 1993; Bartolucci & Younger 1994; Clarke e.a. 1998; Verhoeven e.a. 1998; Singh e.a. 2019). Deze auteurs beschrijven een plots ontstaan heterogeen beeld met emotionele onrust, stemmingswisselingen, angst, verwardheid, hallucinaties, wanen en een toename van obsessionele rituelen en gedragsproblemen. Ook katonen kenmerken worden beschreven met zowel agitatie als retardatie (Clarke 1993; Bartolucci & Younger 1994; Clarke 1998; Verhoeven e.a. 1998; Verhoeven & Tuinier 2006; Singh e.a. 2019).

Het acuut ontstaan en de klinische heterogeniteit passen niet helemaal binnen de DSM-criteria van schizofrenie en worden beter getypeerd door het concept *cycloïde psychose* (Clarke 1993; Clarke e.a. 1998; Verhoeven e.a. 1998; Verhoeven & Tuinier 2006; Singh e.a. 2019). De definitie van 'cycloïde psychose' komt overeen met de 'acute polymorfe psychotische stoornis' zoals gedefinieerd in de ICD-10 en de 'kortdurende psychotische stoornis' zoals beschreven in de DSM-5 (Singh e.a. 2019). De cycloïdie beschrijft het veranderende en polymorfe beeld waarbij binnen een episode een omslag kan optreden van intense angst naar eufore stemming of van psychomotorische vertraging naar verwardheid en agitatie (Singh e.a. 2019; Verhoeven e.a. 1998).

Net als bij schizofrenie verschijnen de symptomen meestal tussen de adolescentie en de 30 jaar (Boer e.a. 2002; Soni e.a. 2008; Sinnema e.a. 2011a; Shriki-Tal e.a. 2017). Ondanks terugkerende episodes zijn er weinig negatieve symptomen en is er goede remissie tussen episodes zonder achteruitgang van het premorbide functioneren (Boer e.a. 2002; Soni e.a. 2008; Shriki-Tal e.a. 2017). Personen met mUPD zouden een ernstiger ziekteverloop vertonen (Soni e.a. 2007), maar met psychofarmaca vertoont ook deze groep een beperkt recidief (Larson e.a. 2014). Personen met mUPD blijken een 3 tot 4 maal hoger risico te hebben op psychotische symptomen dan degenen met het deletie-subtype (Boer e.a. 2002; Verhoeven & Tuinier 2006; Soni e.a. 2008; Sinnema e.a. 2011a;).

Samenvattend: psychotische symptomen komen voor bij een derde van de volwassenen met PWS met een opvallend hoog risico binnen de mUPD-groep. Psychotische episodes hebben een atypische presentatie met terugkerende episodes van verwardheid en snel fluctuerende psychotische en stemmingssymptomen.

## Stemmingssymptomen en -stoornissen

Een bipolaire stoornis wordt gerapporteerd bij 9 tot 11% van de patiënten met PWS, hoofdzakelijk bij onderliggende mUPD. Binnen de mUPD-groep komt een bipolaire stoornis voor bij 20 tot 30% en deze heeft bij meer dan 90% psychotische kenmerken (Sinnema e.a. 2011a; Soni e.a. 2008). Een bipolaire stoornis zonder psychotische kenmerken wordt gerapporteerd bij 21% van 70 opgenomen volwassenen met PWS; ook hier komt deze vaker voor bij mUPD (28%) dan bij deletie (14%) (Manzardo e.a. 2018). Manische episodes komen niet vaker voor bij personen met PWS ten opzichte van andere personen met mentale beperking (Hiraiwa e.a. 2007). De klinische presentatie van manische episodes is vergelijkbaar met een typische (hypo)manie, namelijk een episodisch patroon van euforie, expansief affect, hyperactiviteit en verminderde slaapbehoefte (Verhoeven & Tuinier 2006; Soni e.a. 2008).

De prevalentie van depressieve stoornis bij PWS varieert van 10-24% (Beardsmore e.a. 1998; Hiraiwa e.a. 2007; Soni e.a. 2008; Sinnema e.a. 2011a; Shriki-Tal e.a. 2017; Manzardo e.a. 2018). Dit is hoger ten opzichte van andere personen met mentale beperking (Beardsmore e.a. 1998), bij Hiraiwa e.a. (2007) is dit verschil echter niet significant. De voornaamste symptomen zijn prikkelbaarheid, somberheid, anhedonie, maar ook rusteloosheid, sociale isolatie en verstoorde slaap. Sui-cidaliteit treedt op bij 23 tot 33%. Verminderde eetlust is zeldzaam. (Soni e.a. 2008). Verder worden angstige spanning, verminderde zelfzorg en spraak beschreven (Beardsmore e.a. 1998). Het beloop is wisselend en terugkerende kortdurende episodes worden beschreven (Beardsmore e.a. 1998; Watanabe e.a. 1997).

Naargelang de genetische subgroep, treedt depressie in de deletiegroep op bij 13-22% van de gevallen, bij 50-70% gepaard gaand met psychotische symptomen (Soni e.a. 2008; Sinnema e.a. 2011a). In de mUPD-groep ligt de prevalentie op 20-25% en zijn er psychotische kenmerken bij meer dan 70% (Soni e.a. 2008; Sinnema e.a. 2011a). Bij personen met depressie zien Shriki-Tal e.a. (2017) in de mUPD-groep 80% atypische en 20% melancholische depressies, terwijl dit in de deletiegroep respectievelijk 40 en 60% is.

Samenvattend: stemmingsstoornissen komen voor bij 10 tot 20% van de volwassenen met PWS en gaan in de mUPD-groep vaak samen met psychotische kenmerken. Een bipolaire stoornis komt bijna uitsluitend voor bij het mUPD-subtype.

## Angst- en stressgerelateerde stoornissen

Angststoornissen werden beperkt onderzocht. Shriki-Tal e.a. (2017) observeren een gegeneraliseerde angststoornis bij 13% van de deelnemers, waarbij voornamelijk bezorgdheid rond de eigen gezondheid en toekomst speelt. Manzardo e.a. (2018) beschrijven angst- of aanpassingsstoornissen bij 38% en anderen bij 43% (Feighan e.a. 2020). In de kleine groep van Beardsmore e.a. (1998) werden dan weer geen angststoornissen gediag-

nosticeerd. Een posttraumatische stressstoornis wordt in één onderzoek bij 7% van de deelnemers vastgesteld (Shriki-Tal e.a. 2017).

Samenvattend: ondanks beperkt onderzoek, wijzen enkele onderzoeken op een hoog voorkomen van angststoornissen.

## DISCUSSIE

Uit dit literatuuronderzoek blijkt dat diverse psychiatrische symptomen frequent voorkomen bij volwassenen met PWS. Het klinische beeld vertoont gelijkenissen met, maar is niet geheel passend bij, de bekende DSM-categorieën.

## Gedragsproblemen

Gedragsproblemen worden bij de meerderheid van de volwassenen met PWS beschreven. Definiëring van gedragsproblemen varieert tussen studies en de meetinstrumenten zijn divers. Een formele DSM-classificatie wordt zelden gesteld. De resultaten van dit literatuuronderzoek wijzen naar een gedragsprofiel eigen aan PWS, met kenmerken van disruptief gedrag (waaronder woede-uitbarstingen, auto- en heteroagressie), autistiforme kenmerken en compulsieve gedragingen.

Het optreden van dit specifiek gedragsprofiel wordt door verschillende factoren verklaard. Compulsief verzamelen en repetitief/ritualistisch gedrag zijn aanwezig vanaf de vroege kinderjaren en zijn vergelijkbaar met compulsieve gedragingen bij kinderen met normale ontwikkeling (Dykens e.a. 1996; Clarke e.a. 2002; Holland e.a. 2003). Het persisteren op volwassen leeftijd past eerder binnen de cognitieve beperking en sociaal-emotionele ontwikkelingsstop eigen aan PWS dan dat sprake is van OCS of ASS (Clarke e.a. 2002; Holland e.a. 2003). Maar ook wordt een genetische kwetsbaarheid gesuggereerd vanwege de verschillen in het type gedragsproblemen tussen genetische subgroepen. Excoriatie zou bijvoorbeeld vaker voorkomen bij een onderliggende deletie ten opzichte van mUPD, dit in tegenstelling tot autistiform en disruptief gedrag (Dykens & Roof 2008; Ogata e.a. 2018).

Daarnaast spelen omgevingsfactoren een rol. Een toename van disruptief gedrag wordt gelinkt aan een verstoring van routine en de verminderde cognitieve mogelijkheden om hiermee om te gaan (Holland e.a. 2003; Whittington & Holland 2018). Ook de stress die gepaard gaat met de aanpak van hyperfagie via voedselrestrictie uit zich in ernstiger gedragsproblemen bij volwassenen met een lagere BMI (Dykens & Roof 2008; Sinnema e.a. 2011b).

Tot slot kan een toename van gedragsproblemen een atypische uiting zijn van een psychotische episode of stemmingstoornis (Beardsmore e.a. 1998; Verhoeven & Tuinier 2006). Ondanks het verhoogd voorkomen van diagnoses als OCS of disruptieve gedragsstoornis bij volwassenen met PWS (Dykens e.a. 1996; Shriki-Tal e.a. 2017), is voorzichtigheid bij psychiatrische diagnostiek

aangewezen teneinde zowel over- als onderdiagnostiek te vermijden (Whittington & Holland 2018). Aandacht voor de diverse biologische en psychosociale risicofactoren bij het ontstaan van gedragsproblemen is noodzakelijk om een adequaat beleid voor preventie en behandeling te bepalen.

### Psychotische symptomen

Een derde van de volwassenen met PWS vertoont psychotische symptomen, met een 3 tot 4 maal hoger voorkomen binnen de mUPD-groep (Soni e.a. 2008; Sinnema e.a. 2011a). Ook hier geldt dat het klinisch beeld niet evident past binnen de DSM-categorieën. Door het cyclisch karakter, het interepisodisch herstel, en het vaak samen gaan met verwardheid, angst en onrust, spreken verschillende auteurs van een cycloïde psychose of een atypische bipolaire stoornis, eerder dan van een primaire psychotische stoornis (Beardmore e.a. 1998; Verhoeven & Tuinier 2006; Soni e.a. 2008; Sinnema e.a. 2011a; Singh e.a. 2019). Ook hier suggereert het hoge risico op psychotische symptomen binnen de mUPD-groep een genetische kwetsbaarheid. Extra alertheid voor vroegtijdige detectie en interventie in deze subgroep is aangewezen (Whittington & Holland 2018).

### Toename bij jongvolwassenen

Verschiedende onderzoeken beschrijven een toename van gedragsproblemen en het optreden van psychotische episodes en stemmingsproblematiek op jongvolwassen leeftijd (Sinnema e.a. 2011a; b; Ishii e.a. 2017; Ogata e.a. 2018). De overgang van adolescentie naar jongvolwassenheid bij personen met PWS gaat gepaard met belangrijke stressoren op psychosociaal vlak zoals het beëindigen van de schoolperiode, eventueel starten met werken, residentiële plaatsing en confrontatie met beperkingen op het gebied van eigen capaciteiten en autonomie (Sinnema e.a. 2011b; Crinò e.a. 2016). Tevens is dit de periode waarin de zorg vanuit de kindergeneeskunde wordt overgedragen naar de volwassenengeneeskunde met het risico op een versnipperd beleid tussen specialismen (Crinò e.a. 2016). Deze toename van stressoren in de transitieperiode in combinatie met een genetische kwetsbaarheid kan leiden tot een exacerbatie van gedragsproblemen en het ontstaan van psychiatrische problematiek. Dit bemoeilijkt verder de somatische zorg en therapietrouw en leidt tot spanning bij patiënt en omgeving (Feighan e.a. 2020).

Een zorgvuldig geplande, multidisciplinaire en gecoördineerde transitie vanuit de kindergeneeskunde naar de volwassenengeneeskunde is van belang. Een coördinerende rol van artsen voor verstandelijk gehandicapten (AVG) zoals bekend in Nederland is hierbij erg waardevol. Vanwege het specifieke PWS-gedragsprofiel en de atypische uiting van psychiatrische stoornissen is gespecialiseerde psychiatrische input noodzakelijk (Crinò e.a. 2016). De inbreng van de psychiater binnen het multidisciplinaire team betreft het voorkomen, vroegtijdig herkennen, kaderen en behandelen van psychiatrische

symptomen, dit steeds rekening houdend met de noodzakelijke somatische zorg en sociale situatie.

### Beperkingen

Dit literatuuronderzoek werd methodologisch nauwkeurig uitgevoerd. Een beperking is dat een eerste artikelselectie enkel door de eerste auteur werd uitgevoerd. Echter, zodra enige twijfel bestond, werd dit zoekresultaat meegenomen voor verdere bespreking.

Daarnaast toont dit literatuuronderzoek verschillende beperkingen binnen de literatuur omtrent psychiatrische problematiek bij volwassenen met PWS.

Ten eerste zijn de onderzoekspopulaties klein en heterogeen wat een veralgemening van de resultaten bemoeilijkt.

Ten tweede zijn de populaties vaak gemengd wat betreft leeftijd. Verschillende publicaties met een brede leeftijdsspanne werden niet geïncludeerd omdat geen aparte gegevens over een volwassenensubgroep beschikbaar waren. Een inclusiecriteria was dat minimaal de helft van de onderzoeksgroep 18 jaar of ouder moet zijn. Dit zorgt enerzijds voor het wegvallen van mogelijk waardevolle resultaten; anderzijds bestaat de onderzoeksgroep bij enkele geïncludeerde artikelen uit een minderheid minderjarigen (Clarke 1998; Clarke e.a. 2002; Holsen & Thompson 2004; Dykens & Roof 2008; Shriki-Tal e.a. 2017). Bij rapportering en interpretatie werd hier steeds rekening mee gehouden.

Definiëring van psychiatrische problematiek en manier van diagnostiek zijn uiteenlopend. De term 'gedragsproblemen' kan in het geval van PWS een grote diversiteit aan gedrag impliceren. Uiteenlopende meetinstrumenten en onderzoeksmethodieken, en een beperkte replicatie tussen studies bemoeilijken een eenduidige interpretatie. Over verschillende psychiatrische ziektebeelden zoals angststoornissen is slechts weinig onderzoek beschikbaar. Twee recente onderzoeken wijzen echter op een hoog vóórkomen van angst bij volwassenen met PWS (Manzardo e.a. 2018; Feighan e.a. 2020). Door de directere zichtbaarheid van psychotische symptomen en gedragsproblemen is een oververtegenwoordiging van deze ziektebeelden binnen de bestaande literatuur mogelijk.

### CONCLUSIE

Uit dit systematisch literatuuroverzicht komt een specifiek gedragsprofiel bij PWS naar voren met kenmerken van disruptief, autistiform en compulsief gedrag. Daarnaast blijkt voornamelijk bij het mUPD-subtype een hoog voorkomen van psychotische episodes, die het meest past bij een atypische bipolaire stoornis. De problemen nemen toe tijdens de transitieperiode en vereisen multidisciplinaire follow-up waarbij psychiatrische expertise belangrijk is. Onderzoek is beperkt en heterogeen wat betreft onderzoekspopulaties en methodieken. Voor een betere kennis van de psychiatrische problematiek bij volwassenen met PWS zijn longitu-



dinale studies met zorgvuldige en gestandaardiseerde follow-up van psychiatrische symptomen bij PWS noodzakelijk. Om preventie, diagnostiek en behandeling van psychiatrische symptomen bij PWS te optimaliseren, is beter inzicht in voorkomen en klinisch beeld vereist. Specifieke aandacht voor de transitieperiode is hierbij aangewezen.

## LITERATUUR

- Bartolucci G, Younger J. Tentative classification of neuropsychiatric disturbances in Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res* 1994; 38: 621-9.
- Beardmore A, Dorman T, Cooper SA, Webb T. Affective psychosis and Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res* 1998; 42: 463-71.
- Boer H, Holland A, Whittington J, Butler J, Webb T, Clarke D. Psychotic illness in people with prader willi syndrome due to chromosome 15 maternal uniparental disomy. *Lancet* 2002; 359: 135-6.
- Carpenter SP. Development of a young man with Prader-Willi syndrome and secondary functional encopresis. *Can J Psychiatry* 1989; 34: 123-7.
- Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader-willi syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 3-13.
- Clarke D. Prader-willi syndrome and psychotic symptoms: 2. A preliminary study of prevalence using the psychopathology assessment schedule for adults with developmental disability checklist. *J Intellect Disabil Res* 1998; 42: 451-4.
- Clarke D, Boer H, Webb T, Scott P, Frazer S, Vogels A, e.a. Prader-willi syndrome and psychotic symptoms: 1. Case descriptions and genetic studies. *J Intellect Disabil Res* 1998; 42: 440-50.
- Clarke DJ. Prader-Willi syndrome and psychoses. *Br J Psychiatry* 1993; 163: 680-4.
- Clarke DJ, Boer H, Chung MC, Sturmey P, Webb T. Maladaptive behaviour in Prader-Willi syndrome in adult life. *J Intellect Disabil Res* 1996; 40: 159-65.
- Clarke DJ, Boer H, Whittington J, Holland A, Butler J, Webb T. Prader-Willi syndrome, compulsive and ritualistic behaviours: The first population-based survey. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 358-62.
- Counts D. An adult with Prader-Willi syndrome and anorexia nervosa: A case report. *Int J Eat Disord* 2001; 30: 231-3.
- Crinò A, Fintini D, Bocchini S, Carducci C, Grugni G. Prader-Willi syndrome: Clinical problems in transition from pediatric to adult care. *Res Repo Endocr Disord* 2016; 6: 49-57.
- Duis J, van Wattum PJ, Scheimann A, Salehi P, Brokamp E, Fairbrother L, e.a. A multidisciplinary approach to the clinical management of Prader-Willi syndrome. *Mol Genet Genomic Med* 2019; 7: e514.
- Dykens EM, Leckman JF, Cassidy SB. Obsessions and compulsions in Prader-Willi syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 1996; 37: 995-1002.
- Dykens EM, Roof E. Behavior in Prader-Willi syndrome: Relationship to genetic subtypes and age. *J Child Psychol Psychiatry* 2008; 49: 1001-8.
- Dykens EM, Rosner BA. Refining behavioral phenotypes: Personality-motivation in Williams and Prader-Willi syndromes. *Am J Ment Retard* 1999; 104: 158-69.
- Feighan S-M, Hughes M, Maunder K, Roche E, Gallagher L. A profile of mental health and behaviour in Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2020; 64: 158-69.
- Hartley SL, Maclean WE, Jr., Butler MG, Zarcone J, Thompson T. Maladaptive behaviors and risk factors among the genetic subtypes of Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 136: 140-5.
- Hiraiwa R, Maegaki Y, Oka A, Ohno K. Behavioral and psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome: A population study in japan. *Brain Dev* 2007; 29: 535-42.
- Holland AJ, Whittington JE, Butler J, Webb T, Boer H, Clarke D. Behavioural phenotypes associated with specific genetic disorders: Evidence from a population-based study of people with Prader-Willi syndrome. *Psychol Med* 2003; 33: 141-53.
- Holsen L, Thompson T. Compulsive behavior and eye blink in Prader-Willi syndrome: Neurochemical implications. *Am J Ment Retard* 2004; 109: 197-207.
- Ishii A, Ihara H, Ogata H, Sayama M, Gito M, Murakami N, e.a. Autistic, aberrant, and food-related behaviors in adolescents and young adults with Prader-Willi syndrome: The effects of age and genotype. *Behav Neurol* 2017; 2017: 4615451.
- 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.
- Manzardo AM, Weisensel N, Ayala S, Hossain W, Butler MG. Prader-willi syndrome genetic subtypes and clinical neuropsychiatric diagnoses in residential care adults. *Clin Genet* 2018; 93: 622-31.
- Ogata H, Ihara H, Gito M, Sayama M, Murakami N, Ayabe T, e.a. Aberrant, autistic, and food-related behaviors in adults with Prader-Willi syndrome. The comparison between young adults and adults. *Res Dev Disabil* 2018; 73: 126-34.
- Shriki-Tal L, Avrahamy H, Pollak Y, Gross-Tsur V, Genstil L, Hirsch HJ, e.a. Psychiatric disorders in a cohort of individuals with Prader-Willi syndrome. *Eur Psychiatry* 2017; 44: 47-52.
- Singh D, Sasson A, Rusciano V, Wakimoto Y, Pinkhasov A, Angulo M. Cycloid psychosis comorbid with Prader-Willi syndrome: A case series. *Am J Med Genet A* 2019; 179: 1241-5.
- Sinnema M, Boer H, Collin P, Maaskant MA, van Roozendaal KE, Schrandt-Stumpel CT, e.a. Psychiatric illness in a cohort of adults with Prader-Willi syndrome. *Res Dev Disabil* 2011a; 32: 1729-35.
- Sinnema M, Einfeld SL, Schrandt-Stumpel CT, Maaskant MA, Boer H, Curfs LM. Behavioral phenotype in adults with Prader-Willi syndrome. *Res Dev Disabil* 2011b; 32: 604-12.
- Soni S, Whittington J, Holland AJ, Webb T, Maina E, Boer H, e.a. The course and outcome of psychiatric illness in people with Prader-Willi syndrome: Implications for management and treatment. *J Intellect Disabil Res* 2007; 51: 32-42.
- Soni S, Whittington J, Holland AJ, Webb T, Maina EN, Boer H, e.a. The phenomenology and diagnosis of psychiatric illness in people with Prader-Willi syndrome. *Psychol Med* 2008; 38: 1505-14.
- Tager-Flusberg H, Boshart J, Baron-Cohen S. Reading the windows to the soul: Evidence of domain-specific sparing in Williams syndrome. *J Cogn Neurosci* 1998; 10: 631-9.
- Verhoeven WM, Curfs LM, Tuinier S. Prader-Willi syndrome and cycloid psychoses. *J Intellect Disabil Res* 1998; 42: 455-62.
- Verhoeven WM, Tuinier S. Prader-Willi syndrome: Atypical psychoses and motor dysfunctions. *Int Rev Neurobiol* 2006; 72: 119-30.
- Warnock JK, Kestenbaum T. Pharmacologic treatment of severe skin-picking behaviors in Prader-Willi syndrome. Two case reports. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1623-5.
- Watanabe H, Ohmori O, Abe K. Recurrent brief depression in Prader-Willi syndrome: A case report. *Psychiatr Genet* 1997; 7: 41-4.
- Whittington J, Holland A. A review of psychiatric conceptions of mental and behavioural disorders in Prader-Willi syndrome. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 95: 396-405.

---

**SUMMARY**

## Psychiatric disorders in adults with Prader-Willi syndrome: a systematic literature review

A. Tarsimi, S. Van Den Aemele, C.L. Crunelle, J. De Schepper, N. Vanderbruggen

**Background** Prader-Willi syndrome (PWS) is a genetic syndrome characterized by dysmorphic features and endocrine, cognitive and psychiatric problems. Psychiatric problems interfere with the transition from pediatric to adult care. Psychiatric expertise is needed to facilitate this transition.

**Aim** To provide a literature review on the prevalence and clinical presentation of psychiatric disorders in adults with PWS.

**Method** A systematic literature review following the PRISMA-guidelines.

**Results** Thirty-three articles were included. Most adults with PWS had a specific behavioral profile with disruptive, autistic and compulsive characteristics. Psychotic symptoms occurred in one third of adults with PWS, mostly in patients with maternal uniparental disomy. Mood disorders were present in 10 to 20% of adults with PWS and often accompanied by psychotic features. Studies were limited and heterogeneous in samples and methods.

**Conclusion** There is a broad spectrum of psychiatric symptoms in adults with PWS. The clinical presentation does not fully fit within the DSM categories and shows differences between genetic subgroups. Longitudinal studies assessing the psychiatric symptoms with standardized methods are needed to improve practices on diagnosing, prevention, and treatment.