

Psychose bij kinderen met het Prader-Willi-syndroom

P. J. L. COLLIN, H. BOER, A. VOGELS, L. M. G. CURFS

SAMENVATTING Het Prader-Willi-syndroom is vaak geassocieerd met psychotische stoornissen, die vrijwel uitsluitend voorkomen bij patiënten met het Prader-Willi-syndroom met een uniparentele maternale disomie en/of een imprintingsstoornis. Uit eerder onderzoek en gevalsbeschrijvingen bleek dat de leeftijd van aanvang van de psychose altijd dertien jaar of ouder was. Deze gevalsbeschrijving bespreekt twee kinderen met Prader-Willi-syndroom, die op de leeftijd van acht jaar een psychotische episode doormaakten.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)5, 325-328]

TREFWOORDEN kinderen, Prader-Willi-syndroom, psychose

Het Prader-Willi-syndroom (PWS) heeft een duidelijk herkenbaar klinisch beeld met een verhoogde kwetsbaarheid voor psychosen (Beardsmore e.a. 1998; Boer 2004; Boer e.a. 2002; Clarke e.a. 1998; Verhoeven e.a. 1998; Vogels e.a. 2004). Clarke (1993) was de eerste die de veronderstelling dat de associatie tussen psychose en PWS op toeval berustte, in twijfel trok (Boer 2004). Boer e.a. (2002) rapporteerden dat de psychose tijdens adolescentie en volwassenheid tot uiting kwam en met name bij patiënten met een disomie. Deze bevinding werd in andere onderzoeken bevestigd (Verhoeven e.a. 2003; Vogels e.a. 2004, 2003). Over psychotische en/of affectieve stoornissen bij kinderen met PWS is nagenoeg niets bekend. De twee gevalsbeschrijvingen in dit artikel betreffen kinderen met PWS, die een psychose doormaakten.

GEVALSBESCHRIJVINGEN

Patiënt A Patiënt A, een jongen van acht jaar, werd aangemeld op de polikliniek van een instelling voor verstandelijk gehandicapten met psychiatrische en/of gedragsproblemen. Hij ver-

toonde gedragsveranderingen, sinds een halfjaar escalierend tot een onhoudbare thuissituatie. Hij is bekend met het PWS (uniparentele maternale disomie). De diagnose werd gesteld toen patiënt drie jaar oud was.

Reden voor verwijzing waren hevige angsten en paniekaanvallen en een sterk toenemende onrust. Hij leek stemmen te horen en praatte constant en hard, zonder dat dit gericht was naar personen. Er leek ook sprake van langdurig staren. Hij was passief in het spel en initiatiefloos. Ook was het dwangmatige gedrag het afgelopen halfjaar sterk toegenomen. Patiënt raakte steeds meer in zichzelf gekeerd en er was nauwelijks nog contact met hem te krijgen. Zijn stemming was erg gedrukt. Er waren hevige woede-uitbarstingen en ernstige inslaapstoornissen. Ten tijde van zijn verwijzing kreeg hij levothyroxine en groeihormoon (somatropine).

Tijdens het klinisch onderzoek werd het beeld dat ouders meldden, bevestigd. Patiënt was erg schuw en maakte een zeer angstige indruk. Hij maakte nauwelijks oogcontact en kon niet antwoorden op vragen die hem werden gesteld. Wel

maakte hij tijdens het gesprek jammerende geluiden. Dit werd plots afgewisseld door een periode van oninvoelbaar lachen. Een duidelijke affectlabiliteit was waarneembaar. Patiënt vertoonde ook erg veel dwangmatig en stereotiep gedrag. Zijn motoriek was houturig en er was sprake van een lichte tremor. Naast een vermoeden van een psychotische decompensatie, waren ook kenmerken van een stemmingsproblematiek waarneembaar. Er werd gestart met risperidon en deze werd opgehoogd tot 2 mg/dag. Daarnaast kreeg patiënt 10 mg citalopram en 5 mg melatonine.

Langzaam keerde de rust terug bij patiënt. Hij was minder bang, vertoonde minder dwangmatigheden en was duidelijk beter gestemd. Gezien de sterke fixatie op eten werd besloten de risperidon langzaam te verminderen. Het beeld bleef gunstig evolueren en in follow-up na zes maanden vertelden de ouders dat hun kind weer functioneerde als voorheen. Er waren geen angsten meer, geen psychotische belevingen en de stemming was genormaliseerd. Het medicatiebeleid werd bijgesteld. Melatonine werd gestopt en risperidon werd gehandhaafd met een minimale dosering van 0,50 mg/daags. Citalopram werd voorlopig gecontinueerd à rato van 10 mg, alsook levothyroxine en groeihormoon.

Patiënt B Patiënt B, een jongen van dertien jaar met PWS (uniparentele maternele disomie), werd naar dezelfde polikliniek verwezen. Hij had sinds een aantal maanden in toenemende mate last van stemmen.

De diagnose PWS werd gesteld toen hij drieënhalf jaar oud was. Al vrij snel (tijdens het eerste levensjaar) was er een behoorlijke stijging van het gewicht. Er was sprake van een forse scoliose. Hier werd operatief ingegrepen, maar zonder veel resultaat. Het gedrag van patiënt werd altijd al gekenmerkt door veel stereotiep gedrag en obsessies. In 1999, toen patiënt acht jaar oud was, werd vrij acuut een toename van problematisch gedrag zichtbaar. Hij sliep slechter en werd steeds angstiger. Hij had last van stemmen en deze stemmen hadden vaak een imperatief karakter. Er was

ook sprake van visuele hallucinaties en van wanen. Hij werd steeds drukker en de ouders kregen steeds moeilijker contact met hem. Patiënt werd toen behandeld met risperidon (opgehoogd tot 2 mg/daags). Deze medicatie werd begin 2004 gestopt op advies van de kinderarts.

Een paar weken later begon patiënt weer stemmen te horen en werd hij erg angstig. De stemmen gaven hem opdrachten. Daarnaast vertoonde hij zeer veel obsessionele en rituele handelingen. Patiënt raakte steeds meer in zichzelf gekeerd en werd ook duidelijk somberder. Deze stemmingsproblematiek was niet aanwezig toen patiënt zijn eerste psychose doormaakte. Er werd opnieuw gestart met risperidon in hoge dosering (tot 5 mg). Dit had niet het verhoopte resultaat. Besloten werd om risperidon te geven in combinatie met citalopram. De stemmingsproblematiek was bij follow-up zes maanden na de verwijzing naar de polikliniek grotendeels in remissie. De hallucinaties waren sterk verminderd.

BESPREKING

Het Prader-Willi-syndroom is een complexe neurogenetische aandoening die veroorzaakt wordt door een afwijking op de lange arm van het chromosoom 15 (15q11-q13). Een drietal genetische mechanismen spelen een rol: een paternele deletie van 15q11-13 (70 tot 75%), een uniparentele maternele disomie (ongeveer 25%), waarbij beide allelen van chromosoom 15 afkomstig zijn van de moeder, en een afleesstoornis c.q. *imprinting*-stoornis (1 tot 2%) (Buiting e.a. 2003, 1995; Ledbetter e.a. 1981; Ohta e.a. 1999). De incidentie wordt geschat op 1:29.000; de prevalentie op 1:52.000 (Boer 2004; Vogels 2004).

Het syndroom wordt gekenmerkt door een laag geboortegewicht en ernstige neonatale hypotonie, voedingsproblemen tijdens de zuigelingenleeftijd, sterke verandering in het eetgedrag (verhoogde eetlust) tijdens de kinderjaren met vaak overgewicht tot gevolg, faciale dysmorfie, scoliose, beperkte lichaamslengte, vertraagde of niet op gang komende seksuele ontwikkeling, blijvende

leermoeilijkheden en doorgaans een verstandelijke handicap (Beardsmore e.a. 1998; Boer e.a. 1998; Cassidy 1997; Curfs & Fryns 1992; Whittington & Holland 2004). Gedragsproblemen en psychische en psychiatrische problemen kunnen optreden, zoals plotselinge heftige woede-uitbarstingen, fanatiek zoeken naar eten, hardnekkige obsessies, perioden van extreme angst, depressies en psychosen (Boer 2004; Clarke e.a. 2002; Dykens 2004; Verhoeven e.a. 2003; Vogels 2004).

Veel van de symptomen van PWS, zoals de geboortecomplicaties, hypogonadisme, de verstoorde slaap- en lichaamstemperatuurregulatie en de hyperfagie, wijzen in de richting van een hypothalamische disfunctie (Gabreëls e.a. 1998; Swaab e.a. 1995).

Boer e.a. (2002) rapporteerden als eersten een duidelijke link tussen affectieve en psychotische stoornissen bij met name de PWS-patiënten met een disomie. Bij de hier beschreven kinderen met PWS werd eveneens een disomie vastgesteld.

Patiënt A had met name een mengbeeld van psychotische problematiek en stemmingsproblematiek, met perioden van hevige angst en paniekaanvallen. Er was sprake van ernstige gedragsveranderingen, waaronder toename van dwangmatig gedrag. Waar bij patiënt A ook duidelijk een stemmingscomponent zichtbaar was, met teruggetrokken gedrag, apathie, weigeren om te eten en ernstige inslaapstoornissen, had patiënt B met name een psychotisch beeld, waarbij de affectieve component veel minder aanwezig was. Bij de tweede psychotische decompensatie van patiënt B in 2004 werd echter wel een duidelijke stemmingscomponent geconstateerd.

CONCLUSIE

In deze gevalsbeschrijving laten de twee voorbeelden zien dat psychose bij PWS ook op zeer jonge leeftijd kan voorkomen. Tot nu toe werd in de literatuur alleen maar melding gemaakt van psychosen bij PWS bij wat oudere kinderen en adolescenten. Het klinisch psychiatrische beeld bij de hier gepresenteerde jonge kinderen wijkt niet

af van datgene wat over adolescenten en volwassenen met PWS en psychose inmiddels bekend is.

Het is dan ook van belang om te concluderen dat men bij gedragsveranderingen bij kinderen met PWS en een disomie ook denkt aan een psychotische aandoening. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of de behandeling van deze jonge kinderen specifieke eisen stelt aan het psychotherapeutische en farmacologische beleid.

LITERATUUR

- Beardsmore, A., Dorman, T., Cooper, S.A., e.a. (1998). Affective psychosis and Prader-Willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 42, 463-471.
- Boer, H. (2004). *Behavioural studies in Prader-Willi Syndrome*. Proefschrift. Maastricht: Universitaire Pers Maastricht.
- Boer, H., Clarke, D., Webb, T., e.a. (1998). Het syndroom van Prader-Willi: van gen naar gedrag. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 40, 108-114.
- Boer, H., Holland, A., Whittington, J., e.a. (2002). Psychotic illness in people with Prader-Willi syndrome due to chromosome 15 maternal uniparental disomy. *Lancet*, 359, 135-136.
- Buiting, K., Gross, S., Lich, C., e.a. (2003). Epimutations in Prader-Willi and Angelman syndromes: a molecular study of 136 patients with an imprinting defect. *American Journal of Human Genetics*, 72, 571-577.
- Buiting, K., Saitoh, S., Gross, S., e.a. (1995). Inherited microdeletions in the Angelman and Prader-Willi syndromes define an imprinting center on human chromosome 15. *Nature Genetics*, 9, 395-400.
- Cassidy, S.B. (1997). Prader-Willi syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 34, 917-923.
- Clarke, D.J. (1993). Prader-Willi syndrome and psychoses. *British Journal of Psychiatry*, 163, 680-684.
- Clarke, D., Boer, H., Webb, T., e.a. (1998). Prader-Willi syndrome and psychotic symptoms: 1. Case descriptions and genetic studies. *Journal of Intellectual Disability Research*, 42, 440-450.
- Clarke, D.J., Boer, H., Whittington, J., e.a. (2002). Prader-Willi syndrome, compulsive and ritualistic behaviours: first population-based survey. *British Journal of Psychiatry*, 180, 358-362.
- Curfs, L.M., & Fryns, J.P. (1992). Prader-Willi syndrome: a review with special attention to the cognitive and behavioral profile. *Birth Defects Original Article Series*, 28, 99-104.
- Dykens, E.M. (2004). Maladaptive and compulsive behavior in Prader-

- Willi syndrome: new insights from older adults. *American Journal of Mental Retardation*, 109, 142-153.
- Gabreëls, B.A., Swaab, D.F., de Kleijn, D.P., e.a. (1998). Attenuation of the polypeptide 7B2, prohormone convertase PC2, and vasopressin in the hypothalamus of some Prader-Willi patients: indications for a processing defect. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83, 591-599.
- Ledbetter, D.H., Riccardi, V.M., Airhart, S.D., e.a. (1981). Deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader-Willi syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 304, 325-329.
- Ohta, T., Gray, T.A., Rogan, P.K., e.a. (1999). Imprinting-mutation mechanisms in Prader-Willi syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 64, 397-413.
- Swaab, D.F., Purba, J.S., & Hofman, M.A. (1995). Alterations in the hypothalamic paraventricular nucleus and its oxytocin neurons (putative satiety cells) in Prader-Willi syndrome: a study of five cases. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 80, 573-579.
- Verhoeven, W.M., Curfs, L.M., & Tuinier, S. (1998). Prader-Willi syndrome and cycloid psychoses. *Journal of Intellectual Disability Research*, 42, 455-462.
- Verhoeven, W.M., Tuinier, S., & Curfs, L.M. (2003). Prader-Willi syndrome: the psychopathological phenotype in uniparental disomy. *Journal of Medical Genetics*, 40, e112.
- Vogels, A. (2004). Psychosis in Prader-Willi syndrome: implications for psychiatric genetics. Proefschrift. Leuven: Annick Vogels.
- Vogels, A., de Hert, M., Descheemaeker, M.J., e.a. (2004). Psychotic disorders in Prader-Willi syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 127A, 238-243.
- Vogels, A., Matthijs, G., Legius, E., e.a. (2003). Chromosome 15 maternal uniparental disomy and psychosis in Prader-Willi syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 40, 72-73.
- Whittington, J., & Holland, T. (2004). *Prader-Willi syndrome: development and manifestations*. Cambridge: Cambridge University Press.

AUTEURS

P. J. L. COLLIN is kinder- en jeugdpsychiater en werkzaam bij de stichting Gastenhof/St-Anna te Heel. Hij is tevens consultant bij Saltho, de Hondenberg.

H. BOER is als forensisch psychiater voor verstandelijk gehandicapten werkzaam in de Janet Shaw Clinic, Brooklands te Birmingham (UK).

A. VOGELS is kinder- en jeugdpsychiater en werkzaam bij de afdeling klinische genetica van het Universitaire Ziekenhuis Gasthuisberg te Leuven (B).

L.M.G. CURFS is hoogleraar verstandelijke handicap aan de Universiteit Maastricht/Academisch Ziekenhuis Maastricht, afdeling Klinische genetica, en directeur van het Gouverneur Kremers Centrum, Universiteit Maastricht.

Correspondentieadres: P.J.L. Collin, Gastenhof, Raadhuisstraat 13, 6129 CA Urmond.

E-mail: philippe.collin.urmond@stanna.nl; curfs@msn.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 20-12-2004.

SUMMARY

Psychosis in children with the Prader-Willi syndrome. A case study – J.L. Collin, H. Boer, A. Vogels, L.M.G. Curfs –

The Prader-Willi syndrome has often been associated with psychotic disorders that occur almost exclusively in patients with maternal uniparental disomy or an imprinting defect. Previous research and case studies give the age of onset as thirteen years or over. In this case study we discuss two children with Prader-Willi-syndrome who developed psychotic symptoms when they were only eight years old.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)5, 325-328]

KEY WORDS child, Prader-Willi syndrome, psychotic disorders