

Korte bijdrage

Het syndroom van Prader-Willi: van gen naar gedrag

*door H. Boer, D.J. Clarke, T. Webb, A.J. Holland en
L.M.G. Curfs*

Samenvatting

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de gedragsstoornissen en de genetische afwijkingen van het syndroom van Prader-Willi (PWS). Het PWS wordt veroorzaakt door de afwezigheid van een vaderlijke contributie in een bepaald gebied van chromosoom 15. Het syndroom wordt gekarakteriseerd door extreme hyperfagie (overeten), optredend vanaf de vroege kinderjaren. De meeste volwassenen met het PWS zijn dan ook veel te zwaar, leidend tot een mogelijk verminderde levensverwachting. Bepaalde gedrags- en persoonlijkheidskenmerken treden bij het PWS vaker op dan bij mensen met een vergelijkbaar verstandelijk niveau. Ook zijn er psychiatrische stoornissen beschreven bij het PWS. Onderzoek bij patiënten met het syndroom van Prader-Willi maakt het mogelijk om specifiek gedrag met bepaalde genetische afwijkingen in verband te brengen.

Inleiding

In dit artikel wordt een toelichting gegeven op de wetenschappelijke stand van zaken en inzichten betreffende het syndroom van Prader-Willi (PWS), dat in 1956 voor het eerst werd beschreven (Prader e.a.). Door de bijzondere en ingrijpende emotionele en gedragsproblemen en de mogelijk verhoogde kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van psychiatrische stoornissen kan het PWS onder de aandacht van de psychiater komen.

Het bestuderen van gedrag in relatie tot genetisch bepaalde afwijkingen laat voor sommige syndromen een meer dan toevallige samenhang zien tussen fenotype en genotype (O'Brien & Yule 1995). Het PWS is een van de weinige ziektebeelden waarbij het gebruik van de term 'behavioural phenotype' als aanduiding voor een typerend gedragsprofiel samenhangend met een moleculaire oorzaak gerechtvaardigd lijkt. Onderzoek naar de genetische aspecten van het PWS, in samenhang met gedrags- en cognitieve aspecten van de aandoening, is vereist voor het ontrafelen van de mechanismen waardoor de genetische afwijking de

klinische verschijnselen van het syndroom veroorzaakt. Dergelijke onderzoeksbevindingen kunnen van betekenis zijn voor het begrijpen van de mechanismen van functies zoals eetlust en pijnperceptie en kunnen het ontwikkelen van interventieprogramma's bij PWS bevorderen.

Vóórkomen en klinische verschijnselen

Schattingen over de frequentie van vóórkomen van het PWS in de algemene populatie lopen uiteen van 1 op 5000 tot 1 op 25.000 (Åkefeldt e.a. 1991). Het PWS wordt gekenmerkt door extreme neonatale hypotonie, voedingsproblemen en een in de kinderjaren beginnende hyperfagie. Door de extreem zwakke spierspanning is er op zuigelingenleeftijd bijna geen zuigreflex aanwezig. Het PWS gaat verder gepaard met zwak huilen, hypothermie en een hoge pijndrempel. Uiterlijk waarneembare lichaamskenmerken zijn, behalve de hypotonie, een karakteristiek gezichtsuijterlijk (amandelvormige ogen, een hangende, licht tentvormige mond), kleine handen en voeten, hypogenitalisme en een kleine gestalte. De meeste personen met het PWS blijken verstandelijk gehandicapt te zijn. De verschuiving van ernstige voedingsproblemen in de neonatale periode naar vanaf de kinderjaren een vrijwel onstilbare honger is een van de meest opvallende en problematische aspecten van het PWS. De hyperfagie, in samenhang met een verstoorde energiehuishouding, resulteert zonder adequate voorlichting en maatregelen in extreem overgewicht. De levensverwachting bij het PWS wordt beïnvloed door de ernst van de zwaarlijvigheid. Hartfalen is de meest vóórkomende doodsoorzaak (Laurance e.a. 1981). Indien de ernstige gevolgen van obesitas voorkómen kunnen worden, is de levensverwachting goed (Carpenter 1994).

Het PWS en gedragsproblemen

Het dwangmatig gericht zijn op voedsel en de bijna onstilbare honger zijn de meest karakteristieke symptomen van het PWS. Bestrijding van obesitas heeft een hoge prioriteit in de behandeling. Vele gedragsproblemen zijn te herleiden tot het afwijkende eetgedrag en het bemachtigen van voedsel. Verzorgers moeten vaak hun toevlucht nemen tot radicale maatregelen zoals het achter slot en grendel bewaren van voedsel. Somnolentie komt regelmatig voor, vooral bij PWS-patiënten die te kampen hebben met fors overgewicht (Laurance e.a. 1981; Clarke e.a. 1989). Helbing-Zwanenburg e.a. (1993) en Vela-Bueno e.a. (1984) beschreven slaapstudies van patiënten met het PWS en vonden verscheidene afwijkingen, waaronder 'excessive daytime sleepiness' en stoornissen in de REM-slaap. Bij zeer zwaarlijvige kinderen en volwassenen met het PWS wordt slaap-apneu beschreven. Stemningswisselingen, prikkelbaarheid en woede-uitbarstingen komen veelvuldig voor

en zijn moeilijk beïnvloedbaar (Curfs 1992; Curfs e.a. 1991; Borghgraef e.a. 1990; Dykens e.a. 1992; Clarke e.a. 1996). Psychosociale en gedragsproblemen, zoals dwanggedachten en opstandigheid, nemen met het ouder worden toe (Whitman & Accardo 1987; Dykens e.a. 1992). 'Skin-picking', het veelvuldig krabben en peuteren aan wondjes en oneffenheden op de huid, is een ander vaak geobserveerd kenmerk dat soms hardnekkige wonden veroorzaakt (Holm 1981).

Pathogenese

Veel van de symptomen van het PWS suggereren een hypothalamische dysfunctie. Zo toonden Swaab e.a. (1995) aan dat bij volwassenen met het PWS de nucleus paraventricularis van de hypothalamus was verkleind. Bovendien bleek het aantal oxytocine neuronen verminderd. De verstoorde balans tussen voedselinname en energieverbruik bij mensen met het PWS wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een niet of nauwelijks krijgen van een verzadigingsgevoel, mogelijk samenhangend met een verminderde afgifte van polypeptiden in de pancreas (Holland e.a. 1993; Zipf e.a. 1983). Graham e.a. (1995) toonden aan dat het PWS samengaat met verhoogde bloedspiegels van serotonine en verlaagde plasmaspiegels van tryptofaan, de voorloper van serotonine. De exacte samenhang tussen deze bevindingen is nog onduidelijk.

Genetische afwijkingen en klinische verschijnselen

Het PWS gaat gepaard met afwijkingen in de lange arm van chromosoom 15 (15q). Dit kan een deletie (verlies van een deel van een chromosoom) zijn van vaderlijke oorsprong (Butler 1990) of een moederlijke disomie ('uniparental disomy', het erven van twee moederlijke kopieën) van chromosoom 15 (Nicholls e.a. 1989). Beide afwijkingen resulteren in een verlies van de vaderlijke bijdrage aan een bepaald gebied van chromosoom 15. Het PWS wordt vermoedelijk veroorzaakt door 'genomic imprinting'. Dit houdt in dat het geslacht van de ouder bepaalt hoe het genoom wordt verwerkt (het chromosoom wordt tijdens de gametogenese als het ware op een andere manier 'gevouwen' als het van de vader, dan wel van de moeder afkomstig is). Zo resulteert de afwezigheid van het vaderlijke chromosoom 15 of een bepaald deel ervan in het PWS.

De karakteristieke deletie bij het PWS is groot (voldoende voor het coderen van ongeveer 100 genen) (Kuwano e.a. 1992). Een van de weinige genen in dit gebied die onderhevig zijn aan imprinting, is het kleine (small) nucleair-gebonden RNA polypeptide N gen (SNRPN). SNRPN is daarom als kandidaat-gen voor het PWS geïdentificeerd (Özçelik e.a. 1992). Omdat SNRPN betrokken is bij het verwerken van ribonucleïnezuur (voornamelijk in de hersenen) kan dit gen moge-

lijk een deel van de klinische verschijnselen van het PWS verklaren (zoals de afwijkingen in eetlust, slaap en pijngevoel). Andere genen op de lange arm van chromosoom 15 zijn mogelijk verantwoordelijk voor een aantal overige klinische verschijnselen (zoals de dysmorfologie en de verstandelijke handicap).

Psychotische symptomen

Door Kollrack & Wolff (1966) werden voor het eerst een aantal patiënten met het PWS beschreven die tevens psychotische episoden vertoonden. Whitman & Accardo (1987) rapporteerden bij meer dan de helft van 35 adolescenten met het PWS een zekere of waarschijnlijke psychiatrische diagnose, met name neurotische aandoeningen, maar ook argwaan, 'vreemde' ideeën en auditieve en visuele hallucinaties kwamen voor. Twaalf van de 35 PWS-patiënten hadden 'af en toe auditieve hallucinaties'.

Jerome (1993) deed verslag van een 31-jarige vrouw met het PWS wier snel cyclisch verlopende bipolaire aandoening reageerde op behandeling met lithium en fluoxetine. De door Tu e.a. (1992) beschreven patiënt met het PWS leed mogelijk ook aan een bipolaire affectieve aandoening. Clarke (1993) beschreef drie volwassenen met het PWS (twee vrouwen en een man, alle drie met een deletie) met psychotische symptomen. Verhoeven & Tuinier (1994) presenteerden een patiënt met een cycloïde psychose en het PWS. Clarke e.a. beschreven in 1995 een 21-jarige vrouw met het PWS en een paranoïde psychose. Het verband tussen het PWS en een psychose kan echter op toeval berusten. Systematische studies zijn nodig voordat harde conclusies kunnen worden getrokken.

Symptomatische behandelingsmethoden

Clarke (1993) en Clarke e.a. (1995) beschreven de succesvolle behandeling met antipsychotica in lage doseringen van een aantal patiënten met psychotische symptomen. Antipsychotica, hoewel effectief, gaan samen met neveneffecten zoals obesitas. Jerome (1993) en Verhoeven & Tuinier (1994) gebruikten lithium bij patiënten met het PWS en een cyclisch verlopende psychose. Als behandeling van huid-plukken wordt fluoxetine alleen of samen met naltrexone voorgesteld (Dech & Budow 1991; Benjamin & Buot-Smith 1993). Benjamin & Buot-Smith (1993) vonden een duidelijke verbetering van de gewichtscontrole, het huid-plukken en ander onaangepast gedrag bij een negenjarige jongen met het PWS die behandeld werd met fluoxetine en naltrexone. Gupta e.a. (1987) beschreven het succesvol gebruik van carbamazepine in de behandeling van 'intermittent explosieve disorder' geassocieerd met het PWS. Gezien het ontbreken van systematisch onderzoek kunnen er

over behandelingsmogelijkheden van het PWS geen harde conclusies worden getrokken.

Conclusie

Bij het PWS is er sprake van een duidelijk herkenbaar klinisch beeld. Dit wil niet zeggen dat alle symptomen bij iedere patiënt met het PWS aanwezig zijn. Ook de mate van ernst en intensiteit kan sterk variëren (Clarke e.a. 1996). Bij zeer jonge kinderen wordt hierdoor de diagnose nogal eens gemist, terwijl bij verstandelijk gehandicapte adolescenten en volwassenen met overgewicht soms te snel aan de diagnose PWS wordt gedacht. De consensus diagnostische criteria beogen dit probleem te ondervangen (Holm e.a. 1992).

Vanuit genetisch oogpunt betreft het PWS een opmerkelijke aandoening. De meeste klinische verschijnselen bij het PWS zijn mogelijk het gevolg van afwijkingen in neuropeptide (neuro)regulerende systemen. Een doorbraak is de ontdekking dat de als gevolg van deletie of disomie afwezige SNRPN hierbij mogelijk een rol speelt. Enkele onderzoekers hebben ook dysfuncties in het serotonerge systeem aangetoond.

Voor het inhoud geven aan behandeling en begeleiding van patiënten met het PWS is de inbreng van medische disciplines zoals genetica, neurologie, endocrinologie en psychiatrie en van niet-medische disciplines zoals psychologie, pedagogiek, voedingsleer, logopedie en fysiotherapie onontbeerlijk (Whitman & Greenswag 1995), waarbij afstemming en samenwerking van groot belang zijn.

Summary: Prader-Willi Syndrome: from gene to behaviour

This article gives an overview of the behavioural problems and genetic abnormalities of Prader-Willi Syndrome (PWS). PWS is associated with an absence of a paternal contribution to a defined area of chromosome 15. The syndrome is characterised by extreme hyperphagia which starts in early childhood. Most adults with PWS are overweight resulting in a potentially reduced life expectancy. Certain behavioural and personality characteristics appear to be more common in PWS than in other people who have similar overall cognitive impairments. Psychiatric abnormalities such as psychosis have been reported in people with PWS. The study of patients with PWS offers an opportunity to relate specific behaviours to defined genetic abnormalities.

Literatuur

- Åkefeldt, A., Gilberg, C., & Larsson, C. (1991). Prader-Willi syndrome in a Swedish rural county: Epidemiological aspects. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 33, 715-721.
- Benjamin, E., & Buot-Smith, T. (1993). Naltrexone and fluoxetine in Prader-Willi syndrome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 32, 870-873.

- Borghgraef, M., Fryns, J.P., & van den Berghe, H. (1990). Psychological profile and behavioral characteristics in 12 patients with Prader-Willi syndrome. *Genetic Counseling, 38*, 141-150.
- Butler, M.G. (1990). Prader-Willi syndrome: Current understanding of cause and diagnosis. *American Journal of Medical Genetics, 35*, 319-332.
- Carpenter, P.K. (1994). Prader-Willi syndrome in old age. *Journal of Intellectual Disability Research, 38*, 529-531.
- Clarke, D.J. (1993). Prader-Willi syndrome and psychoses. *British Journal of Psychiatry, 163*, 680-684.
- Clarke, D.J., Boer, H., Chung, M.C., e.a. (1996). Maladaptive behaviour in Prader-Willi syndrome in adult life. *Journal of Intellectual Disability Research, 40*, 159-165.
- Clarke, D.J., Waters, J., & Corbett, J.A. (1989). Adults with Prader-Willi syndrome: Abnormalities of sleep and behaviour. *Journal of the Royal Society of Medicine, 82*, 21-24.
- Clarke, D.J., Webb, T., & Bachmann-Clarke, J.P. (1995). Prader-Willi syndrome and psychotic symptoms: Report of a further case. *Irish Journal of Psychological Medicine, 12*, 27-29.
- Curfs, L.M.G. (1992). Psychological profile and behavioral characteristics in the Prader-Willi syndrome. In S.B. Cassidy (red.), *Prader-Willi Syndrome and Other Chromosome 15q Deletion Disorders* (pp. 211-222). Berlijn: Springer-Verlag.
- Curfs, L.M.G., Verhulst, F.C., & Fryns, J.P. (1991). Behavioural and emotional problems in youngsters with Prader-Willi Syndrome. *Genetic Counseling, 2*, 33-41.
- Dech, B., & Budow, L. (1991). The use of fluoxetine in an adolescent with Prader-Willi syndrome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 30*, 298-302.
- Dykens, E.M., Hodapp, R.M., Walsh, K., e.a. (1992). Adaptive and maladaptive behavior in Prader-Willi syndrome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 31*, 1131-1136.
- Graham, D.A., Tisch, G.W., George, P., e.a. (1995). Serotonin in Prader-Willi syndrome. Abstract, *Second Prader-Willi Syndrome International Scientific Workshop and Conference*, 15-18 juni 1995, Oslo.
- Gupta, B.K., Fish, D.N., & Yerevanian, B.I. (1987). Carbamazepine for intermittent explosive disorder in a Prader-Willi syndrome patient. *Journal of Clinical Psychiatry, 48*, 423.
- Helbing-Zwanenburg, B., Kamphuisen, H.A.C., & Mourtazaev, M.S. (1993). The origin of excessive daytime sleepiness in the Prader-Willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research, 37*, 533-541.
- Holland, A.J., Treasure, J., Coskeran, P., e.a. (1993). Measurement of excessive appetite and metabolic changes in Prader-Willi syndrome. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders, 17*, 527-532.
- Holm, V.A. (1981). The diagnosis of Prader-Willi syndrome. In V.A. Holm, S.J. Sulzbacher & P.L. Pipes (red.), *Prader-Willi syndrome* (pp. 27-44). Baltimore: University Park Press.
- Holm, V.A., Cassidy, S.B., Butler, M.G., e.a. (1992). Diagnostic criteria for Prader-Willi syndrome. In S.B. Cassidy (red.), *Prader-Willi Syndrome and Other Chromosome 15q Deletion Disorders* (pp. 105-117). Berlijn: Springer-Verlag.
- Jerome, L. (1993). Prader-Willi and bipolar illness. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 32*, 876-877.
- Kollrack, H.W., & Wolff, D. (1966). Paranoid-halluzinatorische Psychose bei Prader-

- Labhart-Willi-Fanconi syndrome. *Acta Paedopsychiatrica*, 33, 309-314.
- Kuwano, A., Mutirangura, A., Dittrich, B., e.a. (1992). Molecular dissection of the Prader-Willi/Angelman syndrome region (15q11-13) by YAC cloning and FISH analysis. *Human Molecular Genetics*, 1, 417-442.
- Laurance, B.M., Brito, A., & Wilkinson, J. (1981). Prader-Willi syndrome after age 15 years. *Archives of Disease in Childhood*, 56, 181-186.
- Nicholls, R.D., Knoll, J.H.M., Butler, M.G., e.a. (1989). Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in non-deletion Prader-Willi syndrome. *Nature*, 342, 281-284.
- O'Brien, G., & Yule, W. (1995). *Behavioural Phenotypes*. Londen: Mac Keith Press.
- Özçelik, T., Leff, S., Robinson, W., e.a. (1992). Small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N (SNPRN), an expressed gene in the Prader-Willi syndrome critical region. *Nature Genetics*, 2, 265-269.
- Prader, A., Labhart, A., & Willi, H. (1956). Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myatonieartigem Zustand im Neugeborenenalter. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 86, 1260-1261.
- 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, 2, 573-579.
- Tu, J.-B., Hartridge, C., & Izawa, J. (1992). Psychopharmacogenetic aspects of Prader-Willi syndrome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 31, 1137-1140.
- Vela-Bueno, A., Kales, A., Soldatos, C.R., e.a. (1984). Sleep in the Prader-Willi syndrome. Clinical and polygraphic findings. *Archives of Neurology*, 41, 294-296.
- Verhoeven, W.M.A., & Tuinier, S. (1994). Pharmacological advances in mental retardation; towards a specific phenotypical approach? Abstract, *Society for the Study of Behavioural Phenotypes 3rd International Symposium*, 23-26 november 1994, Maastricht.
- Whitman, B.Y., & Accardo, P. (1987). Emotional symptoms in Prader-Willi syndrome adolescents. *American Journal of Medical Genetics*, 28, 897-905.
- Whitman, B.Y., & Greenswag, L.R. (1995). Psychological and behavioral management. In L.R. Greenswag & R.C. Alexander (red.), *Management of Prader-Willi Syndrome* (pp.125-141). New York: Springer-Verlag.
- Zipf, W.B., O'Dorioso, T.M., Cataland, S., e.a. (1983). Pancreatic polypeptide responses to protein meal challenges in obese but otherwise normal children and obese children with Prader-Willi syndrome. *American Journal of Clinical Nutrition*, 46, 277-281.

H. Boer is als psychiater werkzaam in Brooklands, een ziekenhuis voor mensen met een verstandelijke handicap. D.J. Clarke is als Senior Lecturer Psychiatrie verbonden aan de Universiteit van Birmingham. A.J. Holland is als University Lecturer Psychiatrie verbonden aan de Universiteit van Cambridge. T. Webb is als Lecturer in Genetics verbonden aan de afdeling Paediatrics and Child Health, Universiteit van Birmingham. L.M.G. Curfs, Psycholoog/Divisiemanager, is werkzaam bij de Stichting Klinische Genetica Limburg/Universiteit Maastricht. Correspondentieadres: H. Boer, Brooklands, Coleshill Road, Marston Green, Birmingham B37 7HL, Verenigd Koninkrijk.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 15-7-1997.