

LANDELIJKE RICHTLIJN DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN KINDEREN MET HET **PRADER-WILLI SYNDROOM**

DEEL I SAMENVATTING PER LEEFTIJDGROEP

Colofon

Auteurs

Prof. dr. A.C.S. Hokken-Koelega, kinderarts-endocrinoloog

Dr. B.J. Otten, emeritus kinderarts-endocrinoloog

Dr. A.A.E.M. van Alfen-van der Velden, kinderarts-endocrinoloog

Dr. D.A.M. Festen, arts voor verstandelijk gehandicapten

Dr. R.F.A. Tummers-de Lind van Wijngaarden, arts in opleiding tot internist

Dr. E.P.C. Siemensma, arts in opleiding tot kinder- en jeugdpsychiater

Drs. N.E. Bakker, arts-onderzoeker PWS

Drs. R.J. Kuppens, arts-onderzoeker PWS

Met medewerking van

Dr. H.T. Bruggenwirth, klinisch moleculair geneticus

Prof. dr. M.W.G. Nijhuis-van der Sanden, hoofd afdeling kinderfysiotherapie

Drs. L. Reus, promovendus kinderfysiotherapie

Drs. S.A.A.J. Rasenberg, GZ-psycholoog en orthopedagoog

Mw. J.M.C. Veen-Roelofs, kindardiëtist en diëtist verstandelijk gehandicapten

Introductie

Het Prader-Willi syndroom (PWS) is een neurogenetische afwijking, gekenmerkt door hypotonie, vertraagde psychomotorische ontwikkeling, een verstandelijke beperking, een klein gestalte, hyperfagie, obesitas, slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen en gedragsproblemen. Veel symptomen ontstaan door hypothalamische dysregulatie (1, 2). De incidentie is 1:15.000 en de prevalentie is 1:50.000 (3-5). Naast bovengenoemde symptomen zijn er een aantal endocrinologische afwijkingen beschreven, waaronder stressgerelateerde bijnierinsufficiëntie, hypogonadisme, hypothyreoïdie en soms groeihormoon(GH) deficiëntie. Het onderliggend genetisch defect ligt in chromosoom 15q11-13 (6,7). Vóór de beschikbaarheid van genetische diagnostiek, werd de diagnose gesteld aan de hand van klinische diagnostische criteria. Consensus betreffende deze criteria werden in 1993 opgesteld door Holm et al (8), zie Bijlage I, pagina 46.

Het doel van deze richtlijn is het geven van een duidelijk en leesbaar overzicht van de aanbevelingen betreffende de medische zorg voor kinderen met PWS.

Het eerste deel bestaat uit een compacte samenvatting, waarbij per leeftijdscategorie is beschreven aan welke aspecten gedacht moet worden. Het geeft handvatten aan alle personen die betrokken zijn bij de medische zorg voor kinderen met PWS. In het tweede deel is de achtergrondinformatie te vinden met daarbij de literatuurreferenties.

PWS is een genetisch defect in chromosoom 15.

In Nederland worden per jaar zo'n 12 kinderen met PWS geboren.

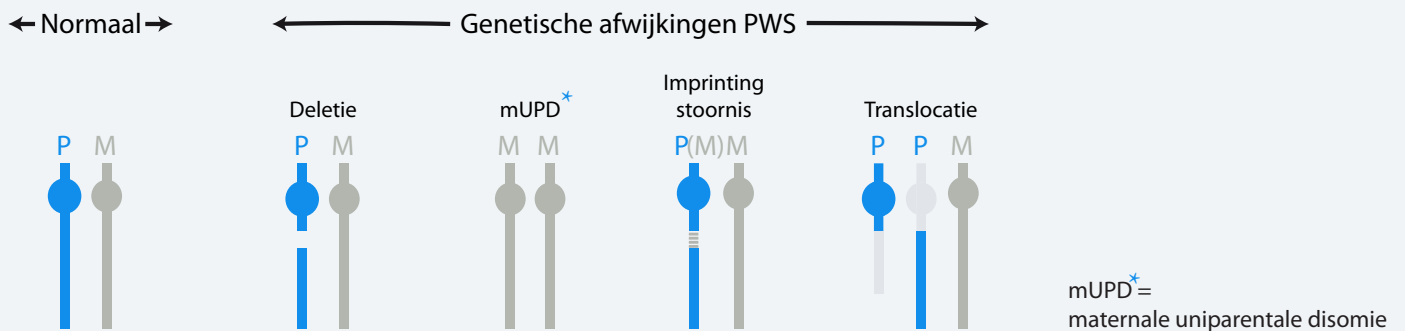
Introductie Prader-Willi syndroom

Toelichting Richtlijn

Doel richtlijn	Een duidelijk en leesbaar overzicht geven van de aanbevelingen betreffende de zorg voor kinderen en jongvolwassenen met PWS
Doelgroep	Iedereen die betrokken is bij de zorg voor kinderen met PWS
Opzet	Introductie Diagnose PWS Aanbevelingen per leeftijdsgroep: <ul style="list-style-type: none">- Eerste levensjaar 0-1 jaar- Peuter- en kleuterleeftijd 1-4 jaar- Kinderleeftijd 4-12 jaar- Puberteit 12-18 jaar- Adolescentie en jongvolwassenen 18-24 jaar Aspecten van belang bij anesthesie Stressschema glucocorticoïden

Introductie PWS

Incidentie	1:15.000
Prevalentie	1:50.000
Genetica	Afwijking chromosoom 15q11-13



Diagnose Prader-Willi syndroom

Aspecten

Prenataal

- Minder kindsbewegingen
- Intra-uteriene groeiretardatie
- Frequente stuitligging en partus per sectio caesarea

Eerste levensmaanden

- Ernstige hypotonie
- Hypogonadisme
- Hypersomnie
- Temperatuurstabiliteit
- Voedingsproblemen en failure to thrive
- Ademhalingsproblemen en apneus

Lichamelijk onderzoek

- Algemeen LO met lengte, gewicht, schedelomtrek en tensie
- Motorisch onderzoek
- Onderzoek van genitaal

Differentiaal diagnose

- Spinale spieratrofie type I, dystrophia myotonica (Steinert), andere myo-/neuropathie
- Andere genetische afwijking

Diagnostische criteria PWS

- [Zie Bijlage I, pagina 46](#) van deze richtlijn voor diagnostische criteria PWS van Holm et al.

Aanvullend onderzoek

- Genetische diagnostiek (DNA methylatie-analyse op PWS aanvragen)
Via: Erasmus MC te Rotterdam, UMC St Radboud te Nijmegen, AMC te Amsterdam en AZM te Maastricht (zie www.DNAdiagnostiek.nl).
- Schildklierfunctie, LH, FSH, testosteron, estradiol (<6 maanden)

Consult

- Klinisch geneticus, kinderendocrinoloog, algemeen kinderarts
- Na diagnosestelling consult kinderfysiotherapeut, diëtiste, (pre)logopedist en zo nodig maatschappelijk werk en psycholoog.

Toelichting

Eerste levensjaar

Aanbevelingen voor de zorg van kinderen met PWS in de leeftijdscategorie 0-1 jaar

Aandachtspunt

Kinderendocrinologie

- Centrale bijnierinsufficiëntie
- Groei
- Hypogonadisme
- Hypothyreoïdie
- Overig

Andere aspecten

- Ziekte
- Voeding
- Ontwikkeling
- Genetica
- Sociaal en gedrag
- Overig

Toelichting

- Bij stress glucocorticoïden stressschema ([zie pagina 14,47](#))
- Overweeg metyrapontest ([zie pagina 22](#))
- Meet lengte, gewicht en schedelomtrek (3-maandelijks)
- Start groeihormoon vanaf 6 mnd (vooraf PSG, zo nodig consult KNO), controle injectie plaatsen
- Bespreek deelname aan de Nederlandse Cohortstudie ([zie pagina 39](#))
- Leeftijd 6 weken: LH, FSH, testosteron (jongen), estradiol (meisje). Jongens: 90% cryptorchisme > kinderuroloog (HCG-behandeling en/of orchidopexie)
- Jaarlijks controle schildklierwaarden
- Leeftijd 4-5 maanden: Polysomnografie

- Toename apneus bij BLWI > laagdrempelige monitoring
- Denk aan glucocorticoïden stressschema ([zie pagina 14,47](#))
- Merendeel heeft sondevoeding nodig
- Eventueel verschillende spenen proberen (bv Habermanspeen)
- Begeleiding door kinderdiëtist en (pre)logopedist
- Evenwichtige voeding van belang, te snelle gewichtstoename ongewenst
- Psychomotore achterstand > intensieve begeleiding door kinderfysiotherapeut
- Bij kinderwens consult klinisch geneticus
- Begeleiding ouders, zo nodig maatschappelijk werk
- Ouders wijzen op het bestaan van de PWS oudervereniging
- Vaak voorkomende symptomen bij PWS: hypersomnie, temperatuurstabiliteit

Peuter- en kleuterleeftijd

Aanbevelingen voor de zorg van kinderen met PWS in de leeftijdscategorie 1-4 jaar

Aandachtspunt

Kinderendocrinologie

- Centrale bijnierinsufficiëntie

- Groei

- Cryptorchisme

- Overig

KNO

Orthopedie

Oogheelkunde

Andere aspecten

- Ziekte

- Voeding

- Ontwikkeling

- Sociaal en gedrag

- Overig

Toelichting

- Bij stress glucocorticoiden stressschema ([zie pagina 14,47](#))
- Overweeg metyrapontest ([zie pagina 22](#))
- Meet lengte, gewicht en schedelomtrek (3-maandelijks)
- Groeihormoonbehandeling (vooraf PSG, zo nodig consult KNO), controle injectie plaatsen
- Bespreek deelname aan Nederlandse Cohortstudie (start tot 3,5 jaar)
- Jongens: 90% cryptorchisme > kinderuroloog (HCG-behandeling en/of orchidopexie)
- Jaarlijks aanvullend onderzoek (IGF-I/IGFBP-3, fT4/TSH)

- Peuterleeftijd tenminste eenmalig consult KNO. Laagdrempelig ATE

- 30-70% ontwikkelt scoliose, X-wervelkolom op indicatie
Bij duidelijke scoliose (cobbse hoek >15°) of snelle progressie
> consult orthopeed

- Peuterleeftijd tenminste eenmalig consult oogarts (controle visus en strabismus)

- Toename apneus bij BLWI > laagdrempelige monitoring
- Denk aan glucocorticoiden stressschema ([zie pagina 14,47](#))
- Structuur en regelmaat van belang, te snelle gewichtstoename ongewenst
- Evenwichtige voeding, begeleiding door kinderdietist
- Rond 3 jaar: mogelijk toename gewicht ondanks gelijkblijvend eetpatroon
- Psychomotore achterstand > kindersfysiotherapie
- Spraakachterstand > logopedie
- Begeleiding ouders, zo nodig maatschappelijk werk. Geschikte onderwijsvorm zoeken; zo nodig psycholoog/orthopedagoog
- Reguliere tandartsbezoeken vanaf leeftijd 2 jaar (sneller caries)

Kinderleeftijd

Aanbevelingen voor de zorg van kinderen met PWS in de leeftijdscategorie 4-12 jaar

Aandachtspunt

Kinderendocrinologie

- Centrale bijnierinsufficiëntie

- Groei

- Overig

KNO

Orthopedie

Oogheelkunde

Andere aspecten

- Ziekte

- Voeding

- Ontwikkeling

- Sociaal en gedrag

- Overig

Toelichting

- Bij stress glucocorticoïden stressschema ([zie pagina 14,47](#))
- Overweeg metyrapontest ([zie pagina 22](#))
- Meet lengte, gewicht en tensie (3-6 maandelijks)
- X-hand (botleeftijd) vanaf 8 jaar (2-jaarlijks)
- Groeihormoonbehandeling continueren, controle injectieplaatsen
- Vaak vroege adrenarche
- Jaarlijks aanvullend onderzoek (IGF-I/IGFBP3, fT4/TSH, HbA1c en vanaf 8 jaar nuchter glucose, insuline en lipiden)
- Laagdrempelig ATE (bij snurken, frequent BLWI's), obstructieve apneu's
- 30-70% ontwikkelt scoliose vanaf 8 jaar, 1-2 jaarlijks X-wervelkolom vanaf 8 jaar
- Tenminste eenmalig consult orthooped (leeftijd \pm 8 jaar), verder op indicatie
- Tenminste eenmalig visueel functie onderzoek (rond leeftijd \pm 6-7 jaar)
- Toename apneus bij BLWI > laagdrempelige monitoring
- Denk aan glucocorticoïden stressschema ([zie pagina 14,47](#))
- Hyperfagie en gevoel van onverzadigbaarheid meer op voorgrond
- Begeleiding kinderdiëtist en beperkt aantal calorieën, structuur en regelmaat, ouderinstructie
- Adviseer sporten (toename spiermassa, gewicht stabiel), kinderfysiotherapie
- Mogelijk meer gedragsproblematiek met woede-uitbarstingen; adviseer structuur en regelmaat. Cave onderliggend probleem
- Zo nodig: begeleiding door psycholoog, orthopedagoog of psychiater
- 'Skin-picken'; cave slecht genezende wonden en ontstekingen
- Zeldzaam: psychiatrie. Bij wanen of teruggetrokken gedrag; cave psychose
- Zo nodig: logopedie voor het kind en maatschappelijk werk voor ouders

Puberteit

Aanbevelingen voor de zorg van kinderen met PWS in de leeftijdscategorie 12-18 jaar

Aandachtspunt

Kinderendocrinologie

- Centrale bijnierinsufficiëntie
- Groei
- Puberteit
- Overig

Orthopedie

Andere aspecten

- Ziekte
- Voeding
- Ontwikkeling
- Sociaal en gedrag
- Overig

Toelichting

- Bij stress glucocorticoiden stressschema (zie pagina 14,47)
- Overweeg metyrapontest (zie pagina 22)
- Meet lengte, gewicht en tensie (3-6 maandelijks)
- X-hand (botleeftijd) (2-jaarlijks)
- Groeihormoonbehandeling continueren, controle injectieplaatsen
- Adrenarche en puberteitsontwikkeling (lab: puberteitshormonen)
- Overweeg puberteitsinductie d.m.v hormoonsuppletie (zie pagina 23,51)
- Jaarlijks aanvullend onderzoek (IGF-I/IGFBP3, fT4/TSH, HbA1c, nuchter glucose, insuline en lipiden en op indicatie OGTT), 2-jaarlijks dexa-scan
- 80% ontwikkelt scoliose, 1-2 jaarlijks X-wervelkolom
- Bij duidelijke scoliose (cobbse hoek >15°) of snelle progressie
> consult orthopeed
- Toename apneus bij BLWI > laagdrempelige monitoring
- Denk aan glucocorticoiden stressschema (zie pagina 14,47)
- Hyperfagie blijft bestaan. Zo nodig begeleiding kinderdiëtist of diëtist VG en beperkt aantal calorieën
- Adviseer sporten (toename spiermassa, gewicht stabiel), eventueel fysiotherapie
- Bespreekbaar maken van seksuele ontwikkeling, vruchtbaarheid en kindwens
- Lastige fase, losmaken ouders en ondervinden van beperkingen
- Zo nodig: begeleiding door psycholoog, orthopedagoog of psychiater
- Cave psychose bij teruggetrokken gedrag of waanideeën
- Zo nodig: logopedie, maatschappelijk werk voor ouders, consult gynaecoloog
- AVG-arts bij zorg betrekken (oa seksualiteit, maatschappelijke positie enz) (vanaf 16 jaar)

Adolescentie en jongvolwassenen

Aanbevelingen voor de zorg van kinderen met PWS in de leeftijdscategorie 18-24 jaar

Aandachtspunt

Endocrinologie

- Centrale bijnierinsufficiëntie
- Groei
- Puberteit

- Overig

Orthopedie

Cardiologie

Andere aspecten

- Ziekte

- Voeding

- Ontwikkeling

- Sociaal en gedrag

- Overig

Toelichting

Transitiefase: Kinderendocrinoloog in samenwerking met AVG en/of internist-endocrinoloog

- Bij stress glucocorticoïden stressschema (zie pagina 14,47)
- Overweeg metyrapontest (zie pagina 22)
- GH-stimulatietest als uitgegroeid (3mnd na stop GH), indien niet GH-deficiënt dan stop GH. Bespreek Landelijke Young Adult GH Studie bij jongvolwassenen
- Evaluatie puberteitsontwikkeling (lab: puberteitshormonen)
- Eventueel suppletie van oestrogenen of testosteron (zie Bijlage V, pagina 51)
- 6-maandelijks tensie en gewicht
- Jaarlijks aanvullend onderzoek (IGF-I/IGFBP3, fT4/TSH, HbA1c, nuchter glucose, insuline en lipiden en op indicatie OGTT), 2-jaarlijks dexamethason

- 70% heeft scoliose, X-wervelkolom op indicatie
- Bij duidelijke scoliose (cobbse hoek >15°) of snelle progressie consult orthopeed

- Indien uitgegroeid tenminste eenmalig ECG en echo cor, op indicatie consult cardioloog

- Toename apneus bij BLWI > overweeg monitoring
- Denk aan glucocorticoïden stressschema (zie pagina 14,47)
- Hyperfagie blijft bestaan.
- Zo nodig begeleiding diëtist VG en beperkt aantal calorieën
- Adviseer sporten (toename spiermassa, gewicht stabiel), eventueel fysiotherapie
- Bespreekbaar maken van seksuele ontwikkeling, vruchtbaarheid en kindervens
- Begeleiding in vinden juiste huisvesting / woonvoorziening
- Lastige fase, losmaken ouders en ondervinden van beperkingen
- Zo nodig: begeleiding door psycholoog, orthopedagoog of psychiater
- Cave psychose bij teruggetrokken gedrag of waanideeën
- Zo nodig: consult gynaecoloog

Anesthesie bij kinderen met PWS

Aandachtspunt

Preoperatief

- Screening
- Nuchter zijn

Start anaesthesie

- Aangezichtsafwijkingen
- Dik speeksel
- Stressschema
- Obesitas

Tijdens operatie

- Instabiele glucosespiegel
- Instabiele temperatuur
- Hypotonie

Postoperatief

- Ontwaken na operatie
- Gedrag

Toelichting

- **Start stressschema hydrocortison, start minimaal 6 uur voor operatie** (zie pagina 14,47)

- Overweeg advies cardioloog ivm mgl pulmonale hypertensie, rechtsfalen en oedeem
- Geen verzadigingsgevoel en vertellen wellicht niet waarheid rondom nuchter zijn. Neem aan dat er recent gegeten is, tenzij ouder zeker is van tegendeel

- Cave moeizame intubatie door dysmorphe aangezichtsafwijkingen of kleine luchtwegen
- Bijzonder dik speeksel kan instandhouding vrije ademweg bemoeilijken
- Extra risico op cariës en losse tanden; beoordeel tijdig gebitstoestand
- Continuëren stressschema hydrocortison gedurende operatie en postoperatief
- Infuus prikken is zeer moeilijk
- Hogere kans op obstructieve apneus, longaandoeningen en diabetes
- Garanderen van vrije luchtweg kan bij bewustzijnsverlagende medicatie moeizaam gaan
- Cave onverwachte reactie op medicatie of zuurstoftoediening

- Bij langere ingreep: voorkeur voor een glucose-infuus met frequente glucosebepalingen
- Door stoornis hypothalamus mogelijkheid van zowel hypo- als hyperthermie
- Met name jongere kinderen, kan probleem geven bij hoesten / vrijmaken luchtwegen
- Cave ademhalingsproblemen na anesthesie. Overweeg observatie gedurende de nacht
- Skinpicking kan het genezen van infuus/incisiewonden bemoeilijken
> goed verbinden
- Bij psychofarmaca rekening houden met interactie met anesthetica

Stressschema glucocorticoïden

Stressschema glucocorticoïden bij kinderen met PWS

Mate van stress	Orale medicatie mogelijk	Orale medicatie niet mogelijk / braken
<ul style="list-style-type: none">• Lichte stress * Niet lekker, hangerig Temperatuur onder 38 °C	Geen medicatie toedienen	Geen medicatie toedienen
<ul style="list-style-type: none">• Matige stress * Infectie Braken, diarree Temperatuur tussen 38 en 39 °C Vaccinatie Verdoving (tandarts) Toets, examen	1. (Hydro)cortison matig hoge dosering 4 x daags 7,5 mg/m ² (=per dag 30 mg/m ²). Geef medicatie zo kort mogelijk, soms is maar 1 gift nodig. Als binnen 1-2 dagen beter, dan medicatie stoppen. Als langer ziek, dan beoordeling kind en eventueel afbouwschema overwegen	4. Hydrocortison zetpil (acute opvang) <2 jaar : 1 zetpil 50 mg 2-10 jaar: 1 zetpil 100 mg >10 jaar: 2 zepillen 100 mg Indien braken snel ophoudt 1. Indien geen verbetering na enkele uren 5. Neem contact op met kinderarts/ PWS-team OF
<ul style="list-style-type: none">• Ernstige stress * Temperatuur boven 39 °C Ernstig ziek Ongeval Operatie, narcose	2. (Hydro)cortison hoge dosering 4 daags 15 mg/m ² (= per dag 60 mg/m ²) OF 3. Oradexon tablet 0,5 mg < 10 jaar: 2x daags halve tablet > 10 jaar: 2x daags hele tablet Beoordeling kind en overweeg afbouwschema als goede conditie en/of 24 uur na operatie	5. Dexamethason injectie (oradexon) door arts of verpleegkundige (ampul 5mg/ml) <6 jaar: 1x 2,5 mg i.m. >6 jaar: 1x 5,0 mg i.m.

* Kinderen met PWS hebben tijdens ziekte vaak geen koorts of zelfs temperatuur <37 °C. Kijk vooral naar mate van ziek zijn (beetje/matig/ernstig). Bij enige twijfel; neem contact op met kinderarts en start stressschema.