

Het Prader-Willi syndroom

een beeldverhaal over de achtergronden

Tekst: B.J.P. de Jong

Tekeningen: studio Djosa

Uitgave: Stichting Prader-Willi Fonds ©

Delft, november 2017

Revisie Dr. J. Geelen (Radboudumc) november 2020

Introductie

Het viel op dat sommige kinderen bij de geboorte last hadden van spierzwakte en later een onbedwingbare eetlust kregen samen met nog andere bijzonderheden in het gedrag.

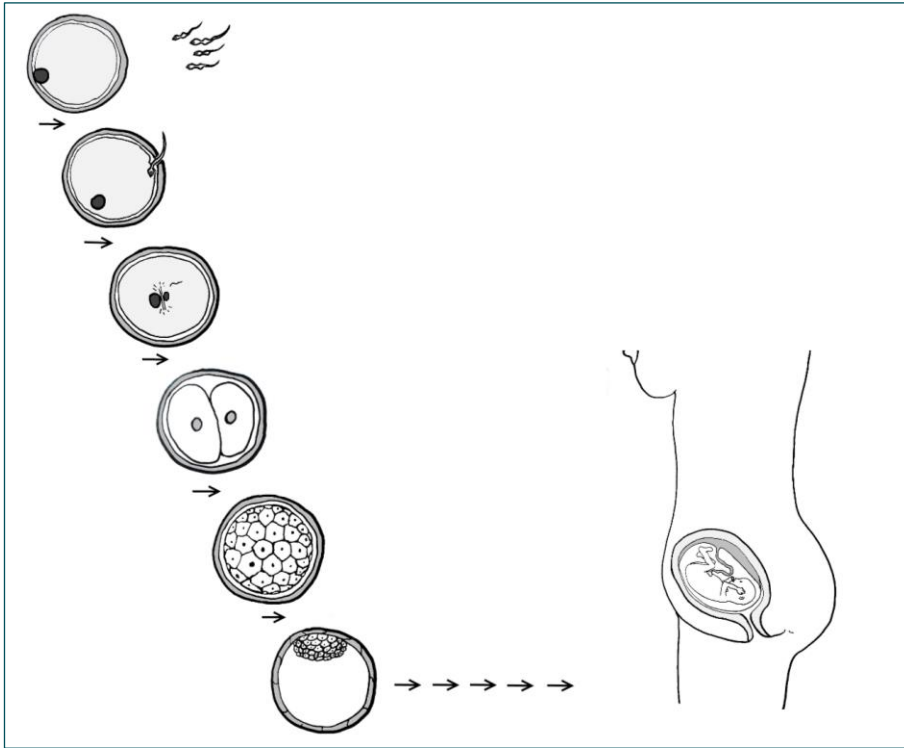
Zo'n vaste samenstelling van kenmerken wordt een syndroom genoemd.

Het syndroom werd in 1956 voor het eerst beschreven door de artsen Prader, Willi en Labhart. De eerste twee hebben het syndroom nog verder onderzocht en daarom werd het syndroom naar hen vernoemd: het Prader-Willi syndroom, afgekort PWS.

Door verder onderzoek is duidelijk geworden dat het syndroom een gevolg is van een genetische afwijking en dat de eerste kenmerken, zoals spierslapte, al bij of voor de geboorte te zien zijn.

Men denkt nu dat, bij de ontwikkeling van het kind in de baarmoeder, de aanleg van een specifiek deel in de hersenen, dat de hypothalamus wordt genoemd, niet goed is verlopen. Daardoor functioneert de hypothalamus niet goed. Dit kan bijna alle kenmerken van het syndroom goed verklaren.

Dit verhaal wil de achtergronden van dit syndroom duidelijk maken.

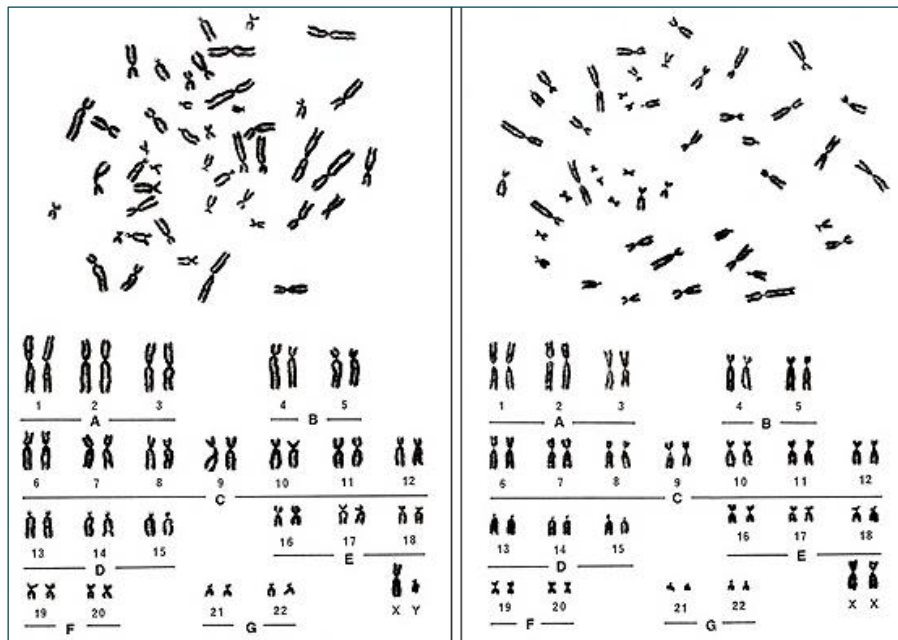


Hoe ontstaat PWS?

Laten we eerst kijken hoe alle mensen zich voor de geboorte ontwikkelen. Daarna kijken we naar de afwijkingen daarbij waardoor het syndroom van Prader-Willi ontstaat.

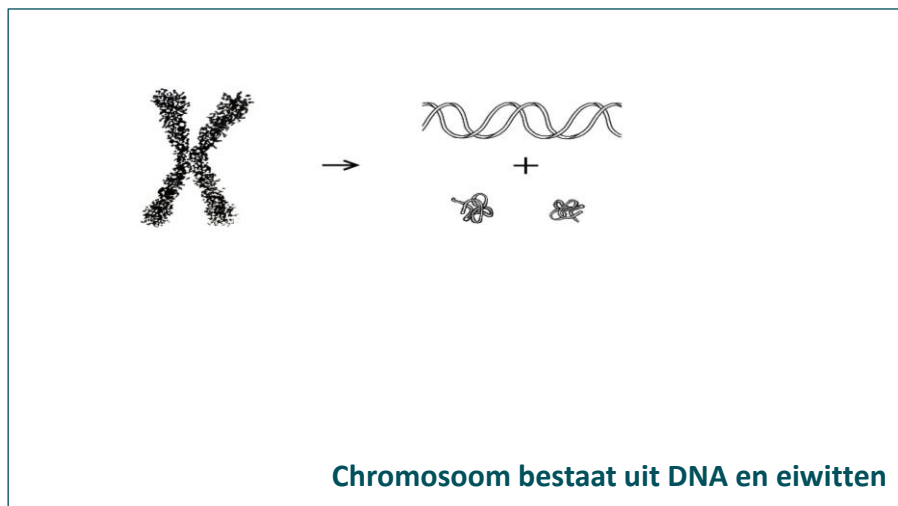
Een foetus ontstaat als een eicel en een zaadcel fuseren en de bevruchte cel zich gaat delen en nestelen in de baarmoeder. De gevormde cellen gaan vervolgens differentiëren tot hersencellen, levercellen, huidcellen enz. Deze cellen gaan samenwerken en vormen zodoende de organen: hersenen, lever, huid, enz.

Alle informatie voor deze delingen en differentiatie bevinden zich op het DNA, het genetisch materiaal.



Normaal mannelijk

Normaal vrouwelijk



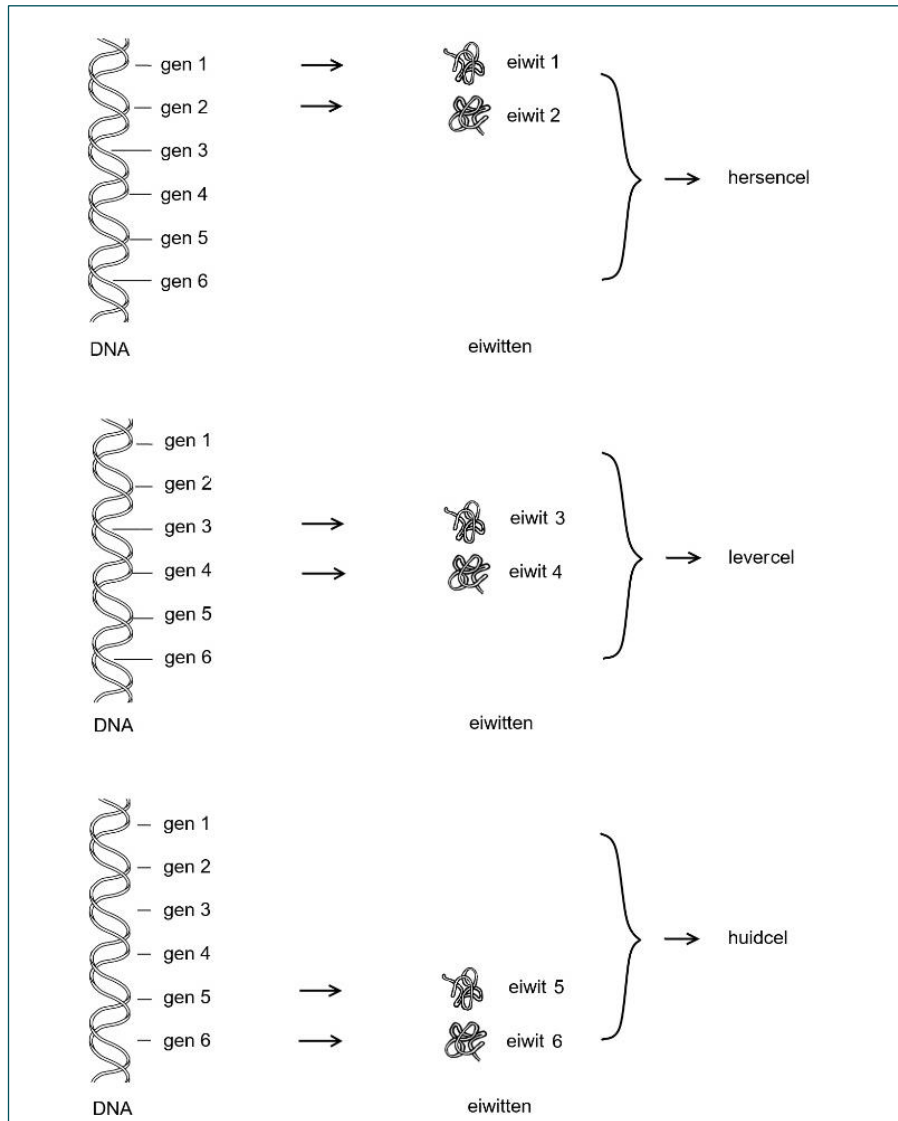
Chromosoom bestaat uit DNA en eiwitten

Chromosomen

Het genetische materiaal van de cellen van de foetus is voor de helft afkomstig van de vader en voor de helft afkomstig van de moeder. Het genetische materiaal is verpakt in 46 chromosomen; 23 stuks van de vader en 23 stuks van de moeder. Chromosomen kunnen zichtbaar worden gemaakt onder een normale microscoop. Hierbij worden ze door een laborant gerangschikt op grootte en worden ze gekleurd. Dit wordt het maken van een karyogram genoemd. Het grootste chromosoom is nr 1, de kleinste is nr 22. Daarnaast heeft ieder mens 2 geslachtschromosomen welke bepalen of je een man (XY) of een vrouw (XX) bent. Voor het Prader-Willi syndroom is chromosoom nr 15 belangrijk. Hierop zit de specifieke verandering.

Met behulp van een veel sterkere microscoop (elektronenmicroscoop) kunnen we een chromosoom in hogere vergroting zien. Dan zien we dat een chromosoom is opgebouwd uit een lange draad. Deze draad heet het DNA en is aanwezig in elke cel van het lichaam.

Het DNA bevat de code voor de aanmaak van alle eiwitten. Eiwitten bepalen alle kenmerken van je lichaam, zoals oogkleur en haarkleur. Maar ook hoe je organen zijn opgebouwd en hoe alles samenwerkt. Het DNA dat 1 eiwit codeert, noemen we een gen. Je genetische materiaal bevat in totaal 20.000 genen. Deze genen liggen verspreid over de 23 paar chromosomen. Door de jaren heen weten we steeds beter waar alle genen liggen en welke functie ze hebben in ons lichaam.



Eiwitten

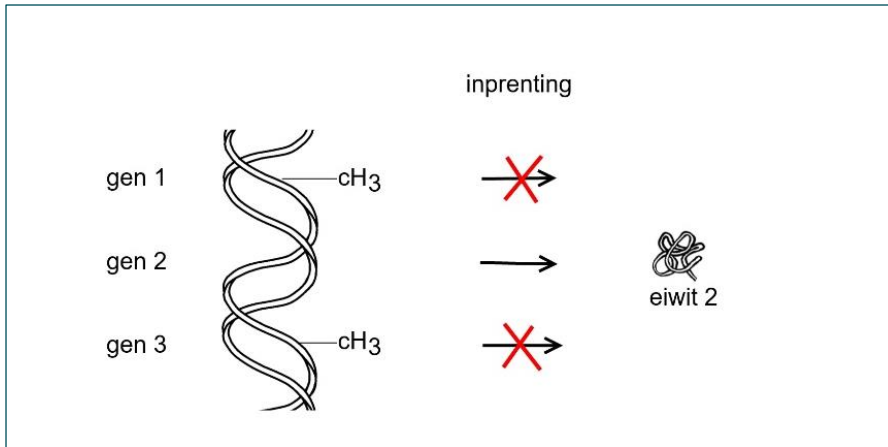
Zoals hiervoor beschreven bepalen eiwitten alle kenmerken in je lichaam.

Bij de ontwikkeling en groei van een ongeboren baby ontstaan steeds meer cellen. Speciale eiwitten zorgen ervoor dat een cel zich gaat gedragen als een hersencel, een levercel of een huidcel.

Hoewel het DNA in elke cel hetzelfde is, is dat niet het geval met de eiwitten. Herseneiwitten zitten in de toekomstige hersencel, levereiwitten in de toekomstige levercel, huidewitten in de toekomstige huidcel. Deze eiwitten moeten dus worden aangemaakt. Maar herseneiwitten moeten niet worden aangemaakt in de levercel of in de huidcel. Er is dus een mechanisme dat ervoor zorgt dat sommige genen wel en andere genen niet worden gebruikt voor de aanmaak van de benodigde eiwitten.

Dit ingewikkelde maar superbelangrijke mechanisme wordt *imprinting* genoemd.

Op de afbeelding hiernaast wordt dit proces schematisch weergegeven.



Imprinting

Bij *imprinting* wordt er wordt een chemische groep - een methylgroep ($-\text{CH}_3$) - gebonden aan het DNA. In het Nederlands betekent *imprinting* “inprinting” of beter nog “afstempeling”. Door binding van de methylgroep aan het DNA, wordt een specifiek gen niet meer afgestempeld. Hierdoor wordt het betreffende eiwit welke door dat gen wordt gecodeerd, niet meer aangemaakt.

Nodig voor de normale ontwikkeling van de hypothalamus

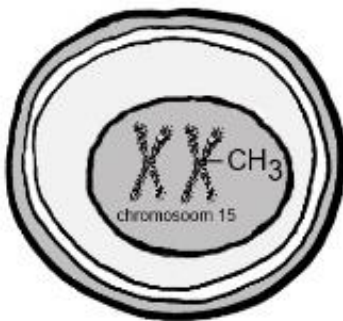
eicel



zaadcel



bevruchte eicel



Ontwikkeling hypothalamus

Het vaderlijke chromosoom 15 is essentieel voor een normale ontwikkeling van de hypothalamus in de hersenen. Een deel van de genen op dit chromosoom maken de eiwitten die invloed hebben op de aanleg en ontwikkeling van de hypothalamus. Het identieke gedeelte van het moederlijke chromosoom 15 mag niet worden afgelezen. Daarom is *imprinting* nodig. Als dit niet goed gaat, kan PWS ontstaan. Hiervoor zijn verschillende mechanismes:

1. Deletie: Het ontbreken van een stukje DNA van chromosoom 15 bij de vader
2. Maternale UPD: Beide chromosomen 15 zijn afkomstig van moeder
3. Translocatie: Een stuk van chromosoom 15 is op een ander chromosoom gezet
4. Imprintingstoornis: een stukje informatie op chromosoom 15 van de vader wordt niet goed afgelezen, waardoor deze vaderlijke informatie ontbreekt.

Er is een stuk DNA weg: deletie → op het chromosoom van de vader



Normaal
chromosoom 15

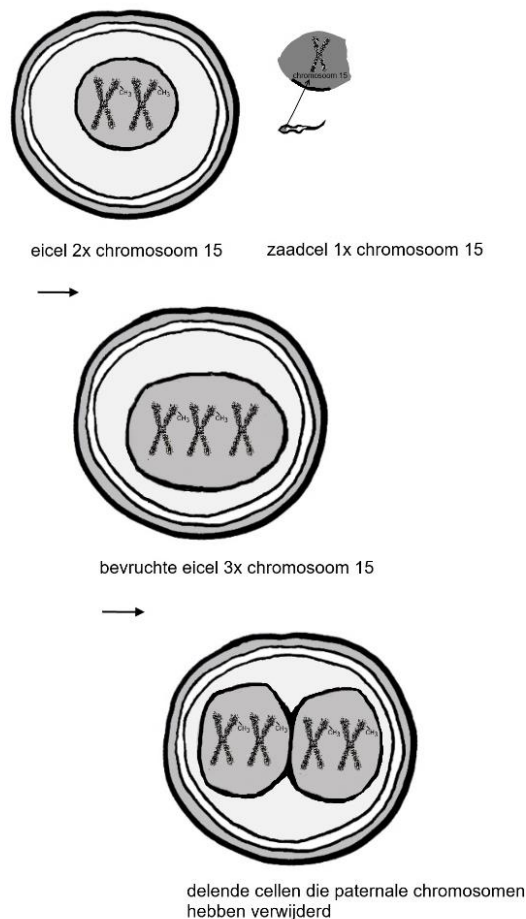


Vaderlijke
(P-W) chromosoom 15

Deletie

Omdat voor de vorming van zaadcellen veel celdelingen moeten plaatsvinden, gaat er wel eens iets mis met het netjes aanmaken van de chromosomen; er kunnen breuken ontstaan in het DNA. Normaal worden deze breuken weer netjes gerepareerd: de stukken DNA worden weer aan elkaar bevestigd. Maar het kan soms gebeuren dat een klein stukje van chromosoom 15 van de vader niet netjes aan elkaar worden gezet en een stukje weg raakt. Dit wordt een **deletie** genoemd. Als dit ontbrekende stukje nu net de genen bevat van de eiwitten welke coderen voor de vorming en ontwikkeling van de hypothalamus, ontstaat PWS. Het chromosoom 15 van de moeder ondergaat *imprinting*, dus worden van dit chromosoom de identieke genen niet gebruikt om de benodigde eiwitten aan te maken. Een **deletie** kan worden aangetoond met genetisch onderzoek, zoals een karyogram.

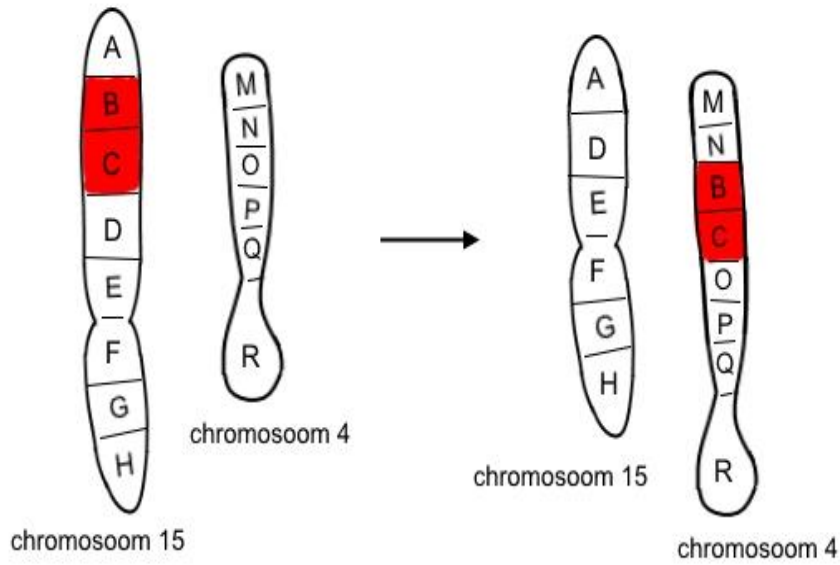
Ontstaan van Maternale disomie



maternaleUPD: maternale uniparentale disomie

In 25% van de gevallen blijkt PWS op een andere manier te ontstaan: via maternale uniparentale disomie.

Hierbij is tijdens de vorming van nieuwe eicellen, de verdeling over de twee nieuwe eicellen niet goed verlopen. Er zijn namelijk twee chromosomen 15 in een eicel terecht gekomen. Vervolgens wordt er bij de bevruchting door een zaadcel, een derde chromosoom 15, nl die van de vader, toegevoegd. Bij verdere celdelingen zal een van de drie chromosomen worden afgebroken. Als dit het chromosoom van de vader is, blijven er twee chromosomen van de moeder over. Dit heet maternale (van de moeder) uniparentale (van één ouder) disomie (twee chromosomen 15). Omdat beide chromosomen van de moeder een *imprinting* ondergaan, zullen de eiwitten die belangrijk zijn voor de vorming en ontwikkeling van de hypothalamus niet gemaakt worden en ontstaat het Prader-Willi syndroom.



Genen B en C van chromosoom 15 zijn verplaatst (= translocatie) naar chromosoom 4

Translocatie

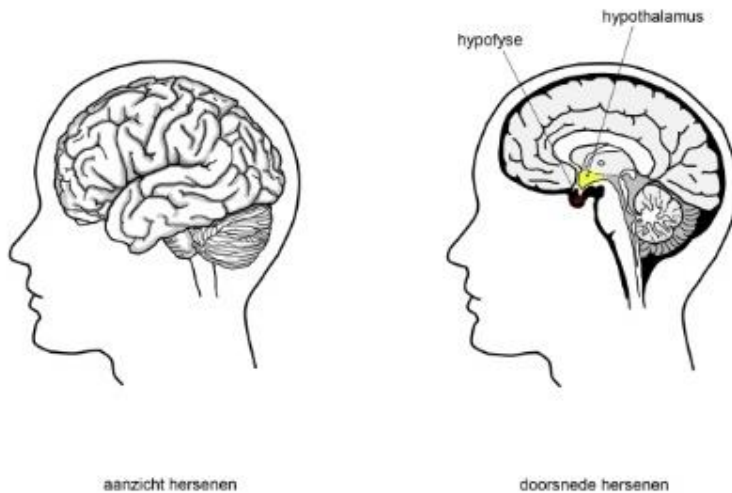
Ook kan het gebeuren dat een stuk van het chromosoom 15 na een breuk aan een stuk DNA gezet wordt van een ander chromosoom. Dit wordt dan een **translocatie** genoemd. Ook dan kan PWS ontstaan. Een translocatie kan ook in een karyogram worden gezien.

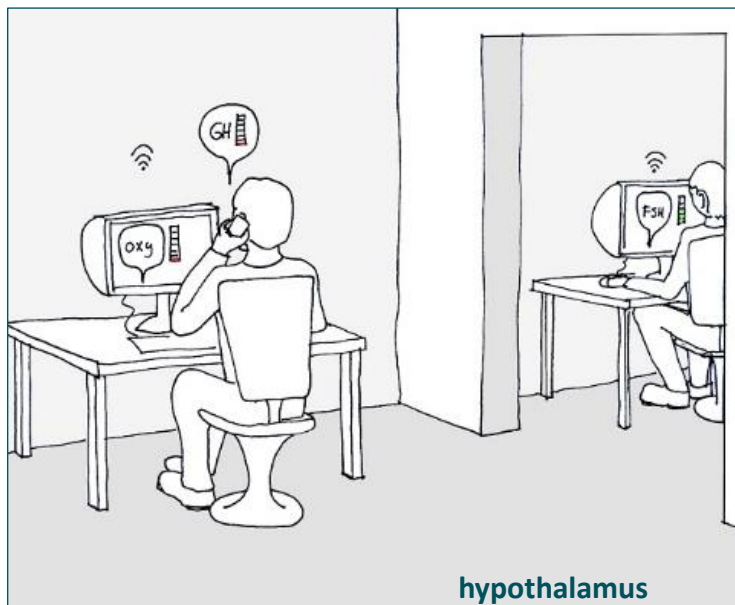
Imprinting defect

PWS kan ook worden veroorzaakt door een *imprinting* defect. Dit ontstaat als het chromosoom 15 van de vader wel een *imprinting* draagt, of het moederlijke chromosoom 15 geen *imprinting*.

Hypothalamus en hypofyse

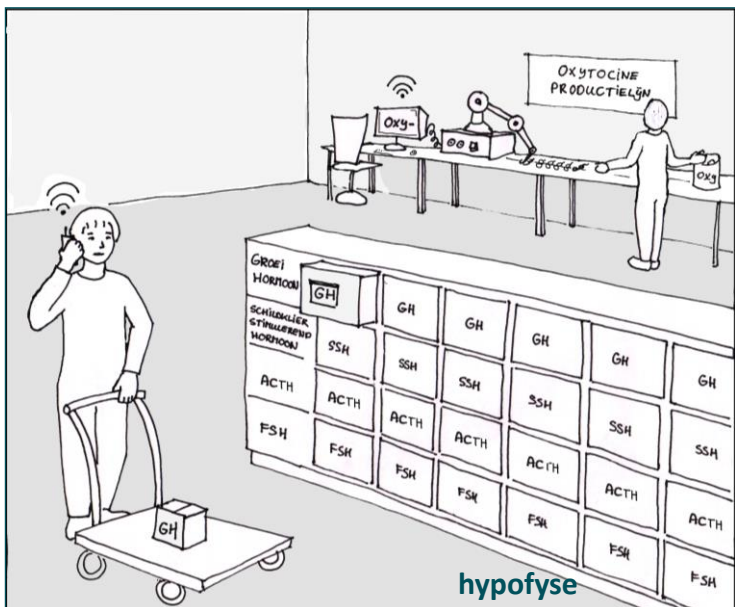
Als we de buitenkant van de hersenen bekijken, dan zien we een roze massa met allerlei kronkels. Het wordt nog interessanter, als we een lengtedoorsnede van de hersenen bekijken. De doorsnede van het voorhoofd tot het achterhoofd, toont allerlei gebieden met een bijzondere vorm. Twee van deze gebiedjes zijn van belang voor het begrijpen van PWS: de hypothalamus en de hypofyse. Deze twee hersenonderdelen hebben bovendien ook een aparte functie. Ze reguleren allerlei hormonen en allerlei processen in het lichaam.



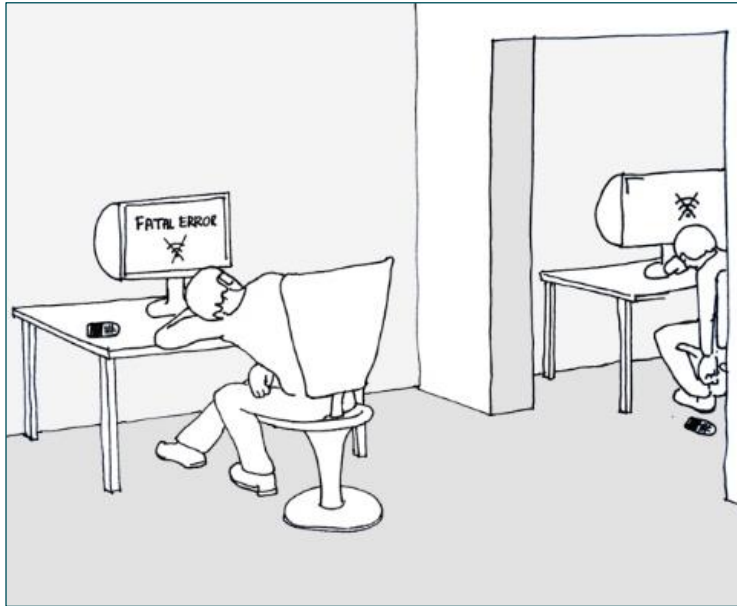


Delen van het lichaam communiceren met elkaar op twee verschillende wijzen: met zenuwsignalen en door middel van hormonen. Vergelijk het met de manieren waarop u berichten van anderen ontvangt: via een e-mailbericht op een computer of een sms'je op een telefoon. De hypothalamus verbindt beide communicatiemiddelen en geeft seintjes aan de hypofyse om als het nodig is een bepaald hormoon te maken of een hormoon uit de voorraad te halen en aan het bloed af te geven. De hypothalamus kan vergeleken worden met een meet- en meldkamer. De hypofyse met het magazijn en uitgiftepunt.

In de hypothalamus wordt bepaald of er voldoende hoeveelheid van een bepaald hormoon aanwezig is. Is er te weinig dan moet er een seintje naar de hypofyse gaan om meer van dat hormoon te maken en/of af te geven aan het bloed. Is er voldoende van, dan kan de aanmaak en/of de afgifte verminderd worden. Op deze wijze wordt ervoor gezorgd dat er altijd voldoende hormoon is, niet te veel en niet te weinig.



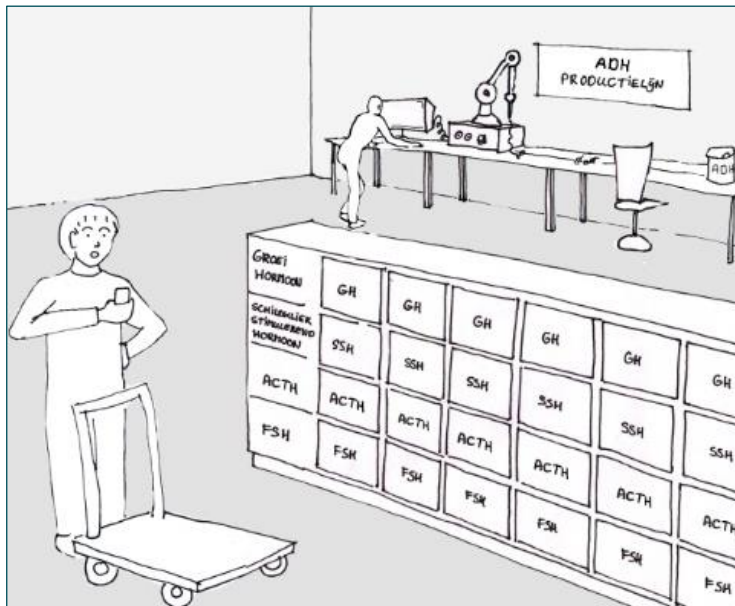
De hormonen hebben vaak een moeilijke naam die iets zegt over de eerst ontdekte functie van het hormoon, maar worden meestal aangeduid met een afkorting van die naam, bijvoorbeeld: ACTH, GH, FSH, TSH. Deze afkortingen staan voor achtereenvolgens adrenocorticotroophormoon (bijnierschors stimulerendhormoon), groeihormoon, follikel stimulerend hormoon en schildklier (thyroid) stimulerend hormoon. We zullen enkele daarvan nog tegenkomen.

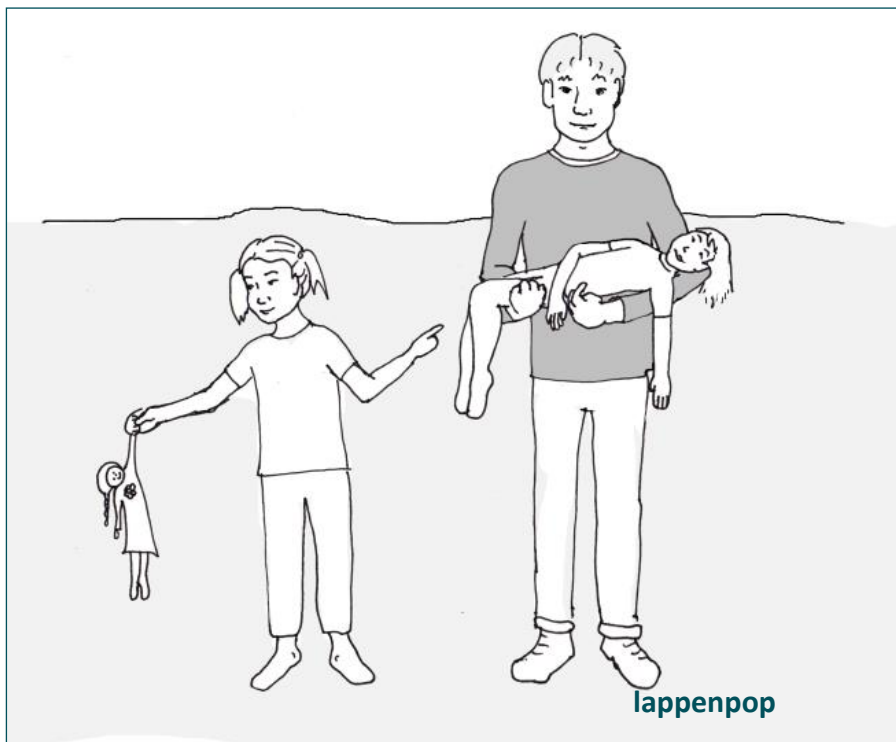


Bij mensen met het Prader-Willi syndroom (PWS) werkt de hypothalamus minder goed. Dit probleem ontstaat al voor de geboorte.

De meet- en regelkamer functioneert niet goed en dus gaat er van alles mis. De hypofyse krijgt minder of zelfs geen signaal meer voor de aanmaak of uitgifte van de verschillende hormonen.

In de hypothalamus zijn er aparte gebiedjes die verantwoordelijk zijn voor een specifiek hormoon, zeg maar aparte regelkamers voor elk hormoon. Niet alle regelkamers zijn evenveel aangedaan. Dit kan per persoon verschillen. Daarom kunnen ook de kenmerken van PWS bij verschillende personen verschillen.





Groeihormoon

Een baby, die met PWS geboren wordt, heeft zwakke spieren. Al voor de geboorte is de baby minder krachtig en de moeder voelt daardoor het kind minder goed trappelen in de buik. Als de baby geboren wordt, voelt het aan als een lappenpop. De verhouding tussen de hoeveelheid vet ten opzichte van spierweefsel is verschoven: er is beduidend meer vet gevormd en minder spier. De spierzwakte kan zodanig zijn dat de baby moeite heeft met drinken, hij/zij kan niet hard zuigen aan een tepel of een speen. Veel kinderen met PWS krijgen daarom tijdelijk voeding via een neussonde, een slangetje dat door de neus naar de maag loopt. Ook ademhalingsproblemen komen voor.

Een kind met PWS zal op latere leeftijd leren zitten, kruipen en lopen: de motorische ontwikkeling loopt achter. De motorische ontwikkeling wordt normaal gestimuleerd door het groeihormoon (GH). Omdat kinderen met PWS vaak te weinig groeihormoon produceren zal dus de ontwikkeling van de spieren achterblijven. Daarom is behandeling door een fysiotherapeut zinvol, waarbij het kind wordt aangemoedigd te bewegen en daardoor de spieren te trainen en te ontwikkelen. Zeker wanneer het kind ook groeihormoon krijgt toegediend heeft dit een positief effect. Ook op latere leeftijd is behandeling met groeihormoon zinvol.



Eetlusthormonen

In de peuterleeftijd gaan kinderen met PWS een eetstoornis vertonen: ze hebben steeds minder een gevoel van verzadiging tijdens en na een maaltijd. Hierdoor zijn ze in staat grote hoeveelheden te eten en gaan ze tussen de maaltijden op zoek naar voedsel. In de hersenen spelen meerdere hormonen een rol bij het verzadigingsgevoel. Eén van deze hormonen is oxytocine. Deze hormonen zijn vaak verstoord bij mensen met PWS.



Geslachtshormonen

In de hypofyse worden de hormonen LH en FSH gemaakt, waarvan de aanmaak en de afgifte aan het bloed geregeld wordt door de hypothalamus. LH en FSH heten voluit luteïniserend hormoon en follikel stimulerend hormoon. Deze hormonen zijn belangrijk zowel bij vrouwen als bij mannen. De hormonen zijn in het foetale stadium betrokken bij de ontwikkeling van de geslachtsorganen, vervolgens in de beginnende puberteit bij de ontwikkeling van de volwassen geslachtsorganen, en bij volwassenen zijn ze betrokken bij de menstruele cyclus en de stimulatie van de spermaproductie. Het ontbreken of de verminderde aanwezigheid van LH en FSH heeft dus een effect op de ontwikkeling van het geslachtsorgaan: bij jongens zijn de ballen vaak klein en niet ingedaald in de balzak en is de penis soms kleiner. Bij meisjes komt de puberteit soms niet goed op gang, of blijft de menstruatie uit.



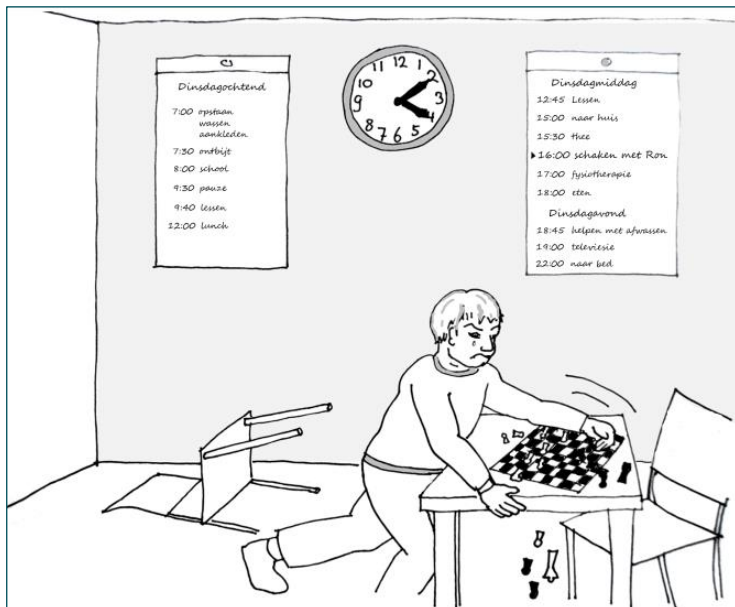
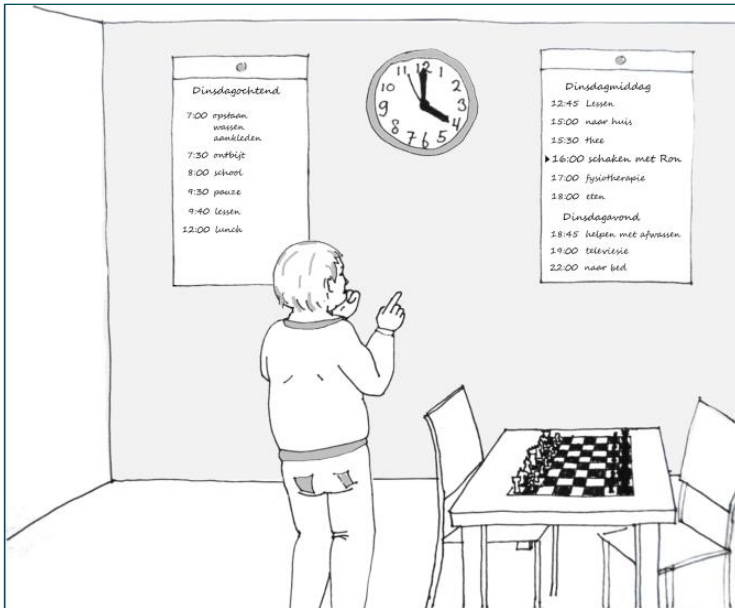
Gevaar voor overgewicht

Volwassenen met PWS worden vaak dik als ze niet in toom worden gehouden. Ze zijn in staat kasten en koelkasten te plunderen, uit afvalbakken te graaien en anderen te manipuleren hen eten te geven. Alleen een strikte houding en sloten op de voorraden houden het eetgedrag in toom. Als dit niet gebeurt krijgen deze mensen veel problemen met hun overgewicht: hart- en vaatziekten en diabetes komen dan ook veel voor met negatieve gevolgen voor de levensverwachting.

Gedragsproblemen

Mensen met PWS hebben niet alleen lichamelijke problemen, maar vertonen ook een afwijkend gedragspatroon. Genoemd worden koppigheid, prikkelbaarheid, agressie, dwangmatigheden als plukken aan de huid en moeite met het omgaan met veranderingen. Mensen met het PWS hebben daarom baat bij een regelmatig leven. Een duidelijke en gelijke dagindeling is belangrijk.

Afwijken van het gestructureerde dagprogramma kan aanleiding zijn tot een grote woede-uitbarsting.



Nawoord

Uit het beeldverhaal dat u zojuist gelezen hebt zal duidelijk zijn geworden dat er geen geneesmiddel bestaat voor het Prader-Willi syndroom. Er is de laatste jaren veel bekend geworden als gevolg van wereldwijd onderzoek naar PWS. Ongetwijfeld zal verder onderzoek de komende jaren tot nieuwe inzichten leiden.

Het belangrijkste dat voor mensen met PWS gedaan kan worden, is ervoor te zorgen dat de kwaliteit van leven beter wordt. Dit kan met een mix van ingrepen op medisch, paramedisch en sociaal gebied. Denk hierbij aan hormoonbehandelingen, fysiotherapie, dieet, gedragsregulering enzovoort.

Ook de kwaliteit van leven van de mensen in de omgeving van iemand met PWS krijgt steeds meer aandacht. Want het is niet alleen heel ingrijpend voor de persoon met PWS maar net zo goed voor zijn naaste omgeving.

Alles wat er over deze onderwerpen te weten valt is terug te vinden in het digitaal expertisecentrum PWS: www.expertisecentrumpws.nl

Colofon

Tekst: B.J.P. de Jong

Tekeningen: studio Djosa

Uitgave: Stichting Prader-Willi Fonds ©

Delft, maart 2017

Revisie Dr. J. Geelen (Radboudumc) november 2020

Prader-Willi Fonds

Met het Prader-Willi syndroom moet je leren leven, elke dag weer. Zowel mensen met PWS als hun ouders, verzorgers en vrienden. Kennis over het syndroom is schaars en versnipperd.

Daar wil het Prader-Willi Fonds wat aan doen!

Door het financieren van wetenschappelijk onderzoek en van activiteiten die de beschikbare kennis bundelen en uitdragen.

Eenzijds werven we fondsen en anderzijds brengen we vraag en aanbod van kennis en onderzoek bij elkaar.

www.prader-willi-fonds.nl

info@prader-willi-fonds.nl

KvK 27263367

IBAN NL62 INGB 0009 56 42 68

