

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

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

Inhoud

DEEL I	SAMENVATTING PER LEEFTIJDGROEP	4
DEEL II	UITGEBREIDE LANDELIJKE RICHTLIJN PWS	16
1.	Introductie	17
2.	Diagnostiek	17
3.	Kenmerken	20
A	Hypotonie en vertraagde motorische ontwikkeling	20
B	Voedingsproblemen	20
C	Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen	21
D	Hormonale stoornissen	22
•	Bijnierinsufficiëntie	22
•	Groeihormoondeficiëntie	23
•	Schildklierfunctie	23
•	Puberteit	23
•	Gonadale functie	24
E	Lichaamssamenstelling, obesitas en hyperfagie	25
F	Orthopedische problematiek	26
•	Scoliose	26
•	Congenitale heupdysplasie	26
•	Pes planus	26
G	Cognitieve stoornissen	27
H	Gedragsproblemen	27
I	Psychiatrische stoornissen	28
J	Visusproblematiek en strabismus	29
K	Speekselproductie en tanden	29
L	Zindelijkheid	29
M	Cardiale problematiek	29
4.	Mortaliteit	31
5.	Anesthesie	32
6.	Groeihormoonbehandeling	34
7.	Multidisciplinaire behandeling	37
8.	Lopende studies	39
9.	Referenties	42
	Bijlagen	46
I	Diagnostische criteria PWS volgens Holm et al.	46
II	Glucocorticoiden behandeling volgens stressschema	47
III	Beslisboom polysomnografie	48
IV	HCG-behandeling bij cryptorchisme	49
V	Puberteitsinductie en hormonale suppletie	51
VI	MoTraP	53
VII	Contactgegevens relevante personen en instanties	55

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

DEEL I **SAMENVATTING PER LEEFTIJDGROEP**

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.

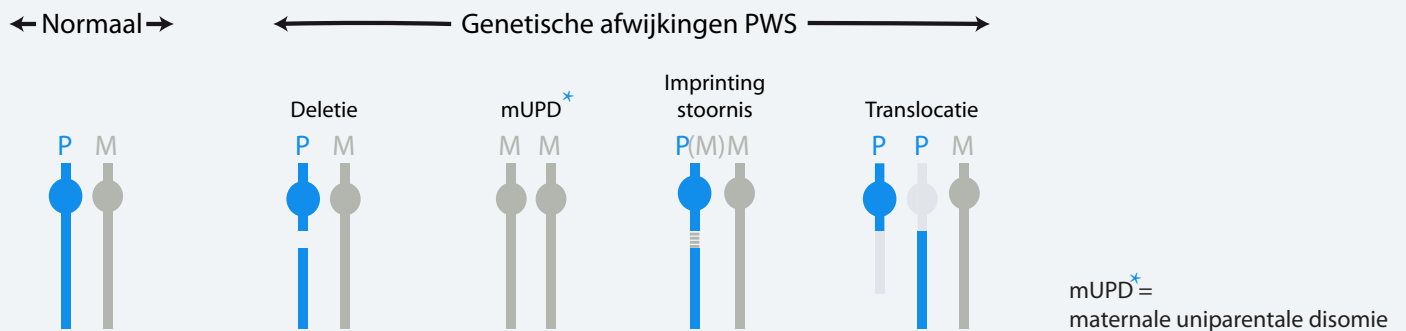
Introductie Prader-Willi syndroom

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: - 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

Eerste levensmaanden

Lichamelijk onderzoek

Differentiaal diagnose

Diagnostische criteria PWS

Aanvullend onderzoek

Consult

Toelichting

- Minder kindsbewegingen
 - Intra-uteriene groeiretardatie
 - Frequentie stuitligging en partus per sectio caesarea
-
- Ernstige hypotonie
 - Hypogonadisme
 - Hypersomnie
 - Temperatuurstabiliteit
 - Voedingsproblemen en failure to thrive
 - Ademhalingsproblemen en apneus
-
- Algemeen LO met lengte, gewicht, schedelomtrek en tensie
 - Motorisch onderzoek
 - Onderzoek van genitaal
-
- Spinale spieratrofie type I, dystrophia myotonica (Steinert), andere myo-/neuropathie
 - Andere genetische afwijking
-
- [Zie Bijlage I, pagina 46](#) van deze richtlijn voor diagnostische criteria PWS van Holm et al.
-
- 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)
-
- Klinisch geneticus, kinderendocrinoloog, algemeen kinderarts
 - Na diagnosestelling consult kinderfysiotherapeut, diëtiste, (pre)logopedist en zo nodig maatschappelijk werk en psycholoog.

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 kinderdiëtist
- Rond 3 jaar: mogelijk toename gewicht ondanks gelijkblijvend eetpatroon
- Psychomotore achterstand > kinderfysiotherapie
- 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)
- Laagdremkelig 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 orthopeed (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), kindersfysiotherapie
- 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 kinderwens
- 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 dexa-scan
- 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

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
- Continueren 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
• Lichte stress * Niet lekker, hongerig Temperatuur onder 38 °C	Geen medicatie toedienen	Geen medicatie toedienen
• 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 zetabletten 100 mg Indien braken snel ophoudt 1. Indien geen verbetering na enkele uren 5. Neem contact op met kinderarts/ PWS-team OF
• 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.

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

DEEL II UITGEBREIDE LANDELIJKE RICHTLIJN PWS

1. Introductie

Dit is het tweede deel van de Landelijke Richtlijn diagnostiek en behandeling van kinderen met het Prader-Willi syndroom. In dit deel is achtergrondinformatie te vinden met daarbij de literatuurreferenties.

2. Diagnostiek

Tijdens een internationale expertmeeting in 2006, werd vastgelegd bij welke symptomen men onderzoek moet inzetten om PWS te diagnosticeren, per leeftijdsgroep.

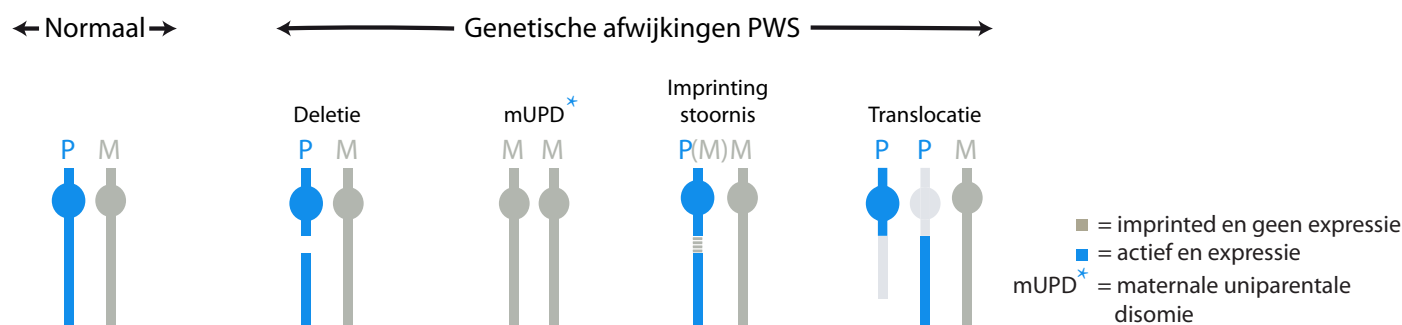
Tabel 1. Indicatie voor DNA diagnostiek

Age at assessment	Features sufficient to prompt DNA testing
Birth to 2 years	Hypotonia with poor suck
2- 6 years	Hypotonia with a history of poor suck Global developmental delay Short stature and/or growth failure associated with accelerated weight gain
6-12 years	Hypotonia with a history of poor suck (hypotonia often persists) Global developmental delay Excessive eating (hyperphagia, obsession with food) with central obesity if uncontrolled
13 years through adulthood	Cognitive impairment, usually mild mental retardation Excessive eating (hyperphagia, obsession with food) with central obesity if uncontrolled Hypothalamic hypogonadism and/or typical behavior problems (including temper tantrums and obsessive-compulsive features)

Uit: Recommendations for the Diagnosis and Management of Prader-Willi Syndrome (9)

Er zijn in Nederland 4 klinisch genetische laboratoria die de genetische diagnose PWS kunnen stellen, te weten: Erasmus MC te Rotterdam, UMC St Radboud te Nijmegen, AMC te Amsterdam en AZM te Maastricht (zie www.DNAdiagnostiek.nl).

Figuur 1. Genetica bij PWS



In de internationale literatuur wordt klassiek beschreven dat deleties in 70% van de gevallen voorkomen, de mUPD 25-30% en een ICD en translocatie 3-5 % (10, 11). Echter in Nederlandse studies bij zowel kinderen als volwassenen met PWS, wordt een andere verdeling gerapporteerd: deletie 51-54%, mUPD 41-43 % en overig 3-8% (11, 12).

DNA methylatie-analyse

Als de verdenking op PWS aanwezig is, dient de kinderarts specifiek hiervoor een DNA methylatie-analyse aanvragen. Hiervoor is alleen bloed van de patiënt nodig. DNA methylatie-analyse is gebaseerd op genomische imprinting. Imprinting is een proces waardoor een bepaald allel dat afkomstig is van één

specifieke ouder, niet tot expressie komt. Normaal is er maternale imprinting aanwezig op chromosoom 15 in de 15q11-15q13 regio (PWS/AS regio), terwijl het paternale deel actief tot expressie komt. Bij patiënten met PWS ontbreekt de paternale expressie en is de methylatie dus afwijkend.

Alleen met behulp van een methylatie-specifieke test kan de diagnose PWS worden bevestigd of verworpen. Als het methyleringspatroon afwijkend is, is de diagnose PWS bevestigd. Echter, de aard van het moleculaire defect kan met deze techniek niet zichtbaar gemaakt worden. Nadere specificering van het genetisch defect zal door de genetisch laboratorium specialist worden uitgevoerd.

MLPA

Tegenwoordig wordt vooral gebruik gemaakt van de nieuwste methode, methylatie specifieke multiplex ligatie PCR amplificatie (MLPA). Deze techniek heeft het voordeel dat in één assay zowel het methylatiepatroon bekeken kan worden als de deleties, UPD's en ICD's van elkaar kunnen worden onderscheiden en dat in geval van een deletie de grootte hiervan kan worden bepaald. Inmiddels worden er op grond van de grootte van de deletie twee typen onderscheiden, namelijk type I en type II. Wat de klinische consequenties hiervan zijn, wordt momenteel onderzocht.

FISH

De fluorescentie-in-situ hybridizatie (FISH) techniek is een oudere methode die tegenwoordig niet veel gebruikt wordt. Met behulp van FISH kan een paternale deletie van chromosoom 15q11-13 worden uitgesloten. Ook kunnen met deze techniek chromosomale translocaties worden opgespoord. Hiervoor is alleen bloed van de patiënt nodig. Als de methyleringstest positief is, maar FISH onderzoek geen paternale deletie kan aantonen, is wederom nadere specificatie aangewezen.

DNA-polymorfisme analyse

Wanneer DNA methylatie-analyse positief is voor PWS en de FISH negatief, is het noodzakelijk om DNA-marker analyse uit te voeren. Hiervoor is zowel bloed van ouders als van de patiënt nodig. Hiermee kunnen een maternale uniparentele disomie (mUPD) en een imprinting center defect/mutatie (ICD) van elkaar worden onderscheiden.

Herhalingsrisico

1. Bij de paternale deletie of maternale UPD is het herhalingsrisico $< 1\%$.
2. Bij een ICD is het herhalingsrisico van het syndroom 50% als de vader van de patiënt hiervan drager is.
3. Bij een chromosomale translocatie is het herhalingsrisico maximaal 10% (13).

Correlatie tussen genotype en fenotype

De verschillende genotypen die ten grondslag liggen aan PWS komen op een verschillende manier tot uiting in het fenotype. Er worden verschillen gezien tussen patiënten met een deletie en een mUPD en tussen patiënten met een type I en een type II deletie. Dit komt door onder- of overexpressie van bepaalde genen op het maternale of paternale chromosoom 15. De matернаal tot expressie gebrachte genen die paternaal ingeprint zijn, kunnen leiden tot overexpressie in geval van mUPD. Daarnaast zijn er ook niet-ingepriete genen die in geval van een paternale deletie maar eenmaal in plaats van tweemaal tot expressie gebracht worden (haplo- insufficiëntie). Deze relatieve over- en onderexpressie kunnen leiden tot een verschillend fenotype bij patiënten met een deletie en een mUPD.

Hypopigmentatie en typische faciale kenmerken worden bijvoorbeeld voornamelijk gezien in patiënten met een deletie. Intellectuele vaardigheden, schoolprestaties en psychosociaal functioneren zijn vaak ernstiger aangedaan bij patiënten met een type I deletie dan bij patiënten met type II deletie of mUPD. Patiënten met mUPD hebben vaak een uiterlijk dat minder typisch is voor PWS (zie tabel 2). Een belangrijk symptoom dat vaker voorkomt bij patiënten met mUPD zijn psychosen. Patiënten met een mUPD hebben daarbij vaak een hogere verbale intelligentie en vertonen minder onaangepast gedrag ten opzichte van patiënten met een deletie. Autistiform gedrag lijkt meer voor te komen bij patiënten met mUPD ten opzichte van patiënten met een deletie. Het is belangrijk om de verschillen tussen deze genotypen in kaart te brengen, zodat de aanpak zoveel mogelijk kan worden afgestemd op de behoefte van de patiënten.

Tabel 2. Genetische kenmerken

Deletie		mUPD
Type I	Type II	
Hypopigmentatie	Hypopigmentatie	Hogere verbale intelligentie
Meer uitgesproken faciale kenmerken	Meer uitgesproken faciale kenmerken	Psychose
Onaangepast gedrag	Onaangepast gedrag	Autistiform gedrag
Meer psychosociale problemen		
Slechtere schoolprestaties en intellectuele vaardigheden		

De meest voorkomende oorzaken van PWS zijn een deletie op het paternale chromosoom 15 en een maternale Uni Parentele Disomie van chromosoom 15.

3. Kenmerken

PWS is een syndroom met veel uiteenlopende kenmerken. In dit hoofdstuk worden de belangrijkste kenmerken besproken. Sommige kenmerken zijn leeftijdsspecifiek en andere kenmerken niet, daarom is besloten de alinea's in te delen per kenmerk en niet op leeftijd. Niet alle kenmerken komen altijd in één kind voor en de ernst kan zeer variabel zijn.

A Hypotonie en een vertraagde motorische ontwikkeling

Bij kinderen met PWS is er sprake van hypotonie, verminderde spiermassa, verminderde spierkracht en een vertraagde psychomotorie ontwikkeling. Bij veel neonaten met PWS is een MRI van de hersenen verricht, maar er worden over het algemeen geen afwijkingen gevonden. Spierbiopten tonen atrofie van activiteitsafhankelijke spiervezels type II, een tekort aan type II-B spiervezels en een verhoogd aantal immature type II-C vezels (14). Op spierecho's is aangetoond dat de echodensiteit van het spierweefsel bij kinderen met PWS niet afwijkend is (15).

De ernstige hypotonie en spierzwakte vormen bij kinderen met PWS een belemmering in het bewegen. De motorische ontwikkeling is bij alle patiënten met PWS vertraagd. De gemiddelde leeftijd waarop kinderen zelfstandig kunnen zitten is 15 maanden, lopen kunnen ze vaak zonder ondersteuning rond de leeftijd van 2,5 jaar. Het is cruciaal om de motorische ontwikkeling te stimuleren bij de zeer jonge kinderen met PWS, omdat de eerste levensjaren een sensitieve periode zijn voor de motorische ontwikkeling en het verwerven van vaardigheden (16). Kinderen met PWS moeten worden verwezen naar een eerstelijns kinderfysiotherapeut. Kinderfysiotherapeuten hebben echter door de lage incidentie van PWS weinig tot geen ervaring met de behandeling van kinderen met dit syndroom en om deze reden beschikken zij niet over specialistische kennis over PWS. Daarom is er recent een specifiek programma ontwikkeld waarbij de ouders en de eerstelijns kinderfysiotherapeut begeleiding krijgen vanuit een gespecialiseerd centrum (MoTraP programma). De ouders leren binnen dit programma hoe ze de leeromgeving van het kind zodanig kunnen beïnvloeden, dat zowel spierkracht (8-10 herhalingen, op 70% van de maximale spierkracht) als vaardigheid (veel herhalingen, zo vaak mogelijk) getraind worden, terwijl er wordt afgestemd op het motorische niveau van het kind en de behoefte van het kind en de ouders. In Bijlage VI, pagina 53 staan de contactgegevens van het MoTraP programma.

Aangeraden wordt om de eerste twee levensjaren aanvankelijk wekelijks, later eventueel uit te breiden naar maandelijks, fysiotherapie te volgen via de eerste lijn, met 3-6 maandelijks evaluaties door een gespecialiseerde fysiotherapeut in een PWS-centrum. Dit kan consequenties hebben voor de latere cognitieve en sociale ontwikkeling. Hoewel de hypotonie verbetert na de eerste levensjaren, blijft er sprake van verminderde spiermassa en spierkracht. Beweging onder begeleiding van de kinderfysiotherapeut zal deel moeten blijven uitmaken van het dagelijks leven van personen met PWS, zowel gericht op functionele vaardigheden als op het verbeteren van de spierkracht en spiermassa alsook op het voorkomen van obesitas (17, 18).

Er is sprake van hypotonie, verminderde spiermassa en vertraagde psychomotore ontwikkeling. Intensieve begeleiding door een kinderfysiotherapeut is van belang.

B Voedingsproblemen

De meeste zuigelingen met PWS presenteren zich in de neonatale fase met voedingsproblemen. Vaak is sondevoeding noodzakelijk gedurende de eerste levensmaanden om failure to thrive te voorkomen. Op dit moment is er geen consensus over de optimale aanpak van voedingsproblemen bij PWS.

Overmatige voeding is in het algemeen niet geïndiceerd bij zuigelingen en mogelijk ook niet voor kinderen met PWS. Een excessieve stijging van het gewicht van een kind, kan in de eerste 2 levensjaren een negatief effect hebben op het cardiovasculaire en metabole risicoprofiel (19). Het streven bij een

kind met PWS is dat gewicht naar lengte binnen de norm valt (>-2 SDS en <2 SDS). Begeleiding door een kinderdiëtist is aangewezen. Bij zuigelingen met PWS is het belangrijk een (pre)logopediste bij de behandeling te betrekken, ook als er geen sondevoeding noodzakelijk is. Belangrijke momenten voor advies zijn de overgang naar vast voedsel of wanneer het kind niet goed drinkt. De voedingsproblemen zijn grotendeels gerelateerd aan de lage spierkracht in het mondgebied. Naast het feit dat sondevoeding mogelijk samenhangt met spraakproblemen, is de spierzwakte in het mondgebied zeker een factor die bijdraagt tot spraakproblemen bij kinderen met PWS. Logopedie is dus tevens van groot belang bij het ontwikkelen van spraak.

Bij de meeste zuigelingen is sondevoeding noodzakelijk. Logopedie is van belang bij voedingsproblemen, de overgang naar vast voedsel en voor de spraakontwikkeling.

C Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Jonge kinderen met PWS (<1 jaar) hebben veel slaap nodig. In onderzoek is aangetoond dat het aantal apneus tijdens de slaap verhoogd is bij kinderen met PWS (20). Dit betreft zowel centrale als obstructieve apneus. Bij jonge kinderen met PWS zonder overgewicht zijn deze apneus meestal centraal van aard, wijzend op een stoornis in de centrale ademhalingsregulatie. Bij bovenste luchtweginfecties kan er een forse toename van obstructieve apneus gezien worden.

Het obstructief slaap apneu syndroom (OSAS) kan veroorzaakt worden door obesitas, taai speeksel, kyfoscoliose en/of hypertrofie van het adenoïd en/of de tonsillen. Ook de hypotonie van de ademhalingsspieren kan bijdragen aan de ontwikkeling van OSAS. Obstructieve apneus staan meer op de voorgrond bij kinderen met PWS met vergrootte amandelen en/of overgewicht (20). Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen kunnen leiden tot ernstige complicaties. Hypertensie, cardiovasculaire aandoeningen en cor pulmonale kunnen het gevolg zijn van OSAS. Cor pulmonale speelt een belangrijke rol in de mortaliteit en morbiditeit bij oudere patiënten met PWS (21).

Afwijkingen in de REM-slaap en excessieve slaperigheid overdag komen voor bij PWS, en worden door de meeste onderzoekers als primaire stoornis beschouwd. Het kan echter niet uitgesloten worden dat ernstige slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen leiden tot verstoring van de slaap, waardoor overdag slaperigheid kan ontstaan. Dit is ook gevonden in de algemene populatie (22). In de algemene populatie bestaan er bovendien associaties tussen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen enerzijds en cognitie en gedrag anderzijds. Ook bij kinderen met PWS is OSAS geassocieerd met bepaalde gedragsafwijkingen, zoals autistiform gedrag en impulsiviteit (23). Bij zeer jonge kinderen met PWS is gevonden dat OSAS geassocieerd is met vertraagde mentale ontwikkeling (24).

Het effect van groeihormoon(GH)behandeling op ademhalingsstoornissen bij patiënten met PWS is onderzocht in verschillende prospectieve studies (25-28). Vergeleken met controle patiënten met PWS verbeterde de gevoeligheid voor CO₂, de ademhaling in rust, de sterkte van de ademhalingsspieren en verminderde de druk op de luchtwegen gedurende 6 tot 12 maanden GH-behandeling (29). De apneu-hypopneu index (AHI) daalde of bleef gelijk in de meeste onderzoeken tijdens 6 weken tot 6 maanden GH-behandeling. Bij de patiënten met een stijging van de AHI was in de meeste gevallen sprake van een bovenste luchtweginfectie met adenoïd- of tonsilhypertrofie (25).

Het is belangrijk te realiseren dat er bij kinderen met PWS meer dan bij andere kinderen centrale en obstructieve apneus voorkomen en dat tijdens bovenste luchtweginfecties het aantal obstructieve apneus fors kan toenemen. Het advies is dan ook om bij deze kinderen laagdrempelig een slaaponderzoek (polysomnografie (PSG)) te verrichten, en tijdens bovenste luchtweginfecties saturatiemonitoring te overwegen, zeker wanneer kinderen jong zijn of eveneens obees. De KNO-arts moet laagdrempelig in consult gevraagd worden voor interventies zoals een adenotonsillectomie (ATE). Zie de beslisboom polysomnografie in Bijlage III, pagina 48.

In recent onderzoek is een relatie gevonden tussen de AHI en centrale bijnierinsufficiëntie (CAI) (30). Onafhankelijk van GH-behandeling werd bij kinderen met een bewezen CAI een hogere AHI geconstateerd (30).

Er worden zowel centrale als obstructieve apneus gezien, een polysomnografie geeft hier meer informatie over. Bij luchtweg-infecties kan het aantal apneus fors toenemen en dient saturatie-monitoring overwogen te worden. In het geval van recidiverende BLWI's of snurken dient een ATE laagdrempeling overwogen te worden.

D Hormonale stoornissen

Bij PWS zijn verschillende hormonale stoornissen beschreven. De meeste stoornissen zijn het gevolg van een dysfunctie van de hypothalamo-hypofysaire as, echter anatomische afwijkingen in de hypothalamo-hypofysaire regio zijn tot nu toe nooit gevonden.

- **Bijnierinsufficiëntie**

Cortisol

Patiënten met PWS hebben een verhoogd overlijdensrisico. Het sterftecijfer wordt op basis van wetenschappelijk onderzoek geschat op 3% per jaar onder de leeftijd van 30 jaar (5). Bij kinderen met PWS is er voornamelijk sprake van plotselinge sterfte. Jonge kinderen met PWS die plotseling overlijden in hun slaap hebben op dat moment vaak een milde of matige infectie, meestal een bovenste luchtweginfectie. Obductie heeft aangetoond dat kinderen met PWS kleinere bijnieren hebben dan andere kinderen (36). Samen met de disregulatie van de hypothalamus die bij patiënten met PWS voorkomt, geeft dit aanwijzingen voor centrale bijnierinsufficiëntie (CAI) bij deze patiëntengroep. In onderzoek werd aangetoond dat 60% van de kinderen met PWS inderdaad een stress-gerelateerde bijnierinsufficiëntie heeft. Deze bijnierinsufficiëntie wordt aangetoond met een metyrapontest (37). Het dagritme speekselcortisol en de cortisolspiegel in de ochtend is bij de meeste kinderen normaal. Met de metyrapontest wordt de centrale bijnierfunctie (de ACTH productie van de hypofyse) getest, door de omzetting van 11-deoxycortisol naar cortisol te blokkeren en als respons daarop het ACTH te meten. Een veel gebruikte manier om de bijnierfunctie te meten is de synacthentest. Echter met deze test, wordt alleen het vermogen getest om cortisol te produceren op bijnierniveau (primaire bijnierinsufficiëntie). Onderzoeken die gebruikt hebben gemaakt van de synacthentest in kinderen met PWS, geven tegenstrijdige resultaten en zijn niet geschikt om een stress-gerelateerde CAI te onderzoeken (38-40).

De hoge prevalentie van CAI bij patiënten met PWS zou kunnen bijdragen aan het hoge sterftecijfer, in het bijzonder tijdens infectiegerelateerde stress. Op basis van bovenstaand onderzoek wordt sinds 2008 geadviseerd om patiënten met PWS glucocorticoïden volgens een stressschema toe te dienen in geval van infecties, stress en operaties, tenzij CAI zeer recent werd uitgesloten door middel van een metyrapontest. Zie voor het stressschema Bijlage II, pagina 14,47.

De prevalentie van centrale bijnierschorsinsufficiëntie is hoog. In geval van infecties, stress en operaties zijn glucocorticoïden volgens een stressschema geïndiceerd (tenzij CAI recent is uitgesloten).

Adrenarche

Premature adrenarche, het vroegtijdig stijgen van androgeenspiegels in het serum in combinatie met premature pubarche (axillabeharing, volwassen transpiratiegeur en acne) wordt beschreven bij kinderen met PWS (41). De pathofysiologie van de premature adrenarche bij kinderen met PWS is nog niet opgehelderd. Alhoewel veel ouders hier bezorgd over zijn, betreft het een medisch onschuldig fenomeen dat geen behandeling behoeft.

Premature adrenarche is een medisch onschuldig fenomeen dat geen behandeling behoeft.

- **Groeihormoondeficiëntie**

Zonder therapie is de gemiddelde volwassenlengte van jongens met PWS 155-160 cm en van meisjes 145-150 cm (31). Vele onderzoeken zijn gedaan naar de productie en de werking van groeihormoon (GH). Afhankelijk van de tests en de metingen die gedaan worden zijn sommige kinderen met PWS GH-deficiënt (32). De gemeten lage spiegels GH en IGF-I zijn hierbij onafhankelijk van gewicht en BMI (33). In gezonde obese kinderen is de GH-respons op testen ook meestal laag, echter zij hebben een normaal tot licht verhoogd IGF-I, in tegenstelling tot kinderen met PWS waarbij een laag IGF-I wordt gemeten. In 2002 is in Nederland groeihormoonbehandeling geregistreerd voor kinderen met PWS. Buiten het feit dat de kinderen een respectabele eindlengte bereikten, werd in de landelijke gerandomiseerde GH-studie gezien dat de lichaamssamenstelling significant verbeterde (34). GH-behandeling liet tevens een gunstig effect zien op de psychomotorische ontwikkeling en het IQ van peuters en kinderen (35, 64).

Sinds 2002 is groeihormoon geregistreerd voor kinderen met PWS.

- **Schildklierfunctie**

De schildklierfunctie is nog relatief weinig onderzocht bij PWS. In een aantal studies werd hypothyreoïdie beschreven bij een deel van de kinderen. Bij 79 prepubertaire kinderen werd de schildklierfunctie systematisch geëvalueerd (42). De totale groep had een mediane vrije thyroxine (T4) spiegel die lager was dan die van de normpopulatie, hoewel de meeste kinderen spiegels hadden binnen de normale grenzen. In deze groep hadden 5 kinderen een te lage vrije T4 spiegel. Kinderen met een laag vrij T4 hadden wel normale T3 en TSH spiegels. Tijdens GH-behandeling trad er een daling op van de vrije T4 spiegel, TSH bleef hetzelfde en T3 spiegels waren juist relatief hoog of normaal. Er zijn aanwijzingen dat er een verhoogde omzetting van T4 naar T3 is bij kinderen met PWS, dat lijkt te versterken tijdens GH-behandeling. De meeste endocrinologische afwijkingen bij PWS worden verondersteld het gevolg te zijn van hypothalamische dysfunctie (1). Overeenkomstig werd in een groep van 5 PWS patiënten een hoognormale TSH respons tijdens TRH stimulatie gevonden (43). Het is aangewezen om de schildklierfunctie regelmatig (jaarlijks) te controleren bij kinderen met PWS, zeker tijdens GH-behandeling. Als bij herhaalde metingen een vrij T4 < -2 SD wordt gevonden, dient een behandeling met thyroxine gestart te worden.

Jaarlijkse controle van schildklierfunctie wordt aanbevolen.

- **Puberteit**

De puberteit bij kinderen met PWS begint vaak wel spontaan, maar verloopt in de meeste gevallen vertraagd of onvolledig. Ook vroegtijdige, maar nadien onvolledige puberteitsontwikkeling wordt gemeld (51, 52). Substitutie van geslachtshormonen is controversieel bij (jong)volwassenen met PWS. Mogelijk nadelige consequenties van hormonale substitutie bij patiënten met PWS dienen afgezet te worden tegen het bewezen gunstige effect van geslachtshormonen op de botdichtheid bij volwassenen met PWS. Aangezien alle patiënten met PWS op termijn een hypogonadotrope status ontwikkelen, zijn wij van mening dat adequate behandeling met geslachtshormonen nagestreefd dient te worden bij alle (jong) volwassen patiënten met PWS. Een verstandelijke beperking sluit niet uit dat ze behandeld moeten worden. Zie Bijlage V, pagina 51 voor een voorbeeld regime voor de puberteitsinductie of puberteitscontinuering bij jongens en meisjes.

Jongens

Bij de meeste jongens met PWS is er wel een aanzet tot puberteitsontwikkeling, maar zet de puberteit onvoldoende door en zijn de testosteronconcentraties over het algemeen suboptimaal. Hierdoor ontwikkelen de meeste jongens met PWS geen mannelijke habitus, treedt er geen verzwaring van de stem op en is het mannelijk beharingspatroon vaak minimaal. Indien er sprake is van een bij herhaling gemeten lage testosteronspiegel in combinatie met een verminderde botdichtheid, is testosteronsubstitutie de aanbeveling. Bij jongens heerst terughoudendheid over de substitutie van testosteron, omdat het mogelijk negatieve gevolgen heeft voor het gedrag. In de praktijk blijkt dit mee te vallen als de dosering langzaam wordt verhoogd.

Meisjes

Veel meisjes met PWS vertonen wel borstontwikkeling, hoewel dit soms moeilijk te onderscheiden is van vetstapeling ("pseudomammae"). Menstruaties zijn daarentegen zeldzaam bij (jonge) vrouwen met PWS. Vaak is er sprake van primaire of secundaire amenorroe danwel oligomenorroe of spotting. Hormonale substitutie is aanbevolen bij blijvend lage oestrogeenspiegels en een lage botdichtheid.

Bij meisjes worden het verhoogde risico op trombose en de hygiënische aspecten van onttrekkingsbloedingen genoemd als belangrijkste redenen voor terughoudendheid met hormonale substitutie, maar in de praktijk valt dit mee.

De puberteit begint vaak spontaan, maar verloopt meestal onvolledig. Hormonale substitutie moet overwogen worden.

- **Gonadale functie**

Jongens

Bij de geboorte wordt bij jongens cryptorchisme gezien in combinatie met een hypoplastisch scrotum. Op dit moment is er geen consensus over de behandeling van cryptorchisme bij jongens. Er is geen reden om jongens met PWS anders te behandelen dan andere jongens (44, 45). Cryptorchisme moet bij voorkeur gecorrigeerd worden in het eerste levensjaar, door middel van een HCG behandeling en/of orchidopexie (46, 47). Zie Bijlage IV, pagina 49 voor een schema voor de behandeling van cryptorchisme met HCG. Hypogonadisme komt vaak voor bij kinderen met PWS. Lang is gedacht dat de oorzaak van het hypogonadisme centraal was. Echter, een normale minipuberteit is beschreven bij mannelijke zuigelingen met PWS (48). Nieuwe inzichten laten zien dat het een combinatie van centraal en perifeer is (49, 50). Bij jongens met PWS die de pubertaire leeftijd bereiken hebben, wordt in het serum een normale oploop van het LH gevonden en een boven normale oploop van het FSH (49). De oploop van het testosteron was laagnormaal (echter niet boven de 10 nmol/l) en het Inhibine B laag (onder het 5de percentiel vergeleken met referentiewaarden). Dit wijst er op dat de oorzaak van het hypogonadisme bij jongens met PWS vooral een perifeer probleem is, waarbij de Sertolicellen meer aangedaan zijn dan de Leydigcellen. Er is geen relatie gevonden met laatijdig of niet gecorrigeerd cryptorchisme. Tot op heden zijn er geen jongens of mannen met PWS beschreven, die vruchtbaar bleken te zijn.

Bij jongens wordt vaak cryptorchisme en hypogonadisme gezien, met vooral een Sertolicedysfunctie na de leeftijd van 12 jaar.

Meisjes

Bij meisjes worden hypoplastische labia minora beschreven, al wordt dit bij lichamelijk onderzoek vaak gemist. Uit onderzoek bij meisjes is gebleken dat de FSH spiegels vergelijkbaar of wat hoger zijn dan de referentiewaarden en de LH en oestradiol spiegels in het laag normale gebied. Bij 50% van de jongvolwassen vrouwen met PWS werd een meetbaar Inhibine A gevonden, dat past bij het optreden

van een ovulatie (51). Primaire amenorroe of oligomenorroe is echter de regel bij vrouwen met PWS. Er is lang gedacht dat vrouwen met PWS onvruchtbaar zijn, maar er zijn enkele gevallen beschreven van spontane zwangerschappen bij vrouwen met PWS. Buiten de kans op een baby met het Angelman syndroom, is het vanwege hun pedagogisch onvermogen onwenselijk dat vrouwen met PWS zwanger worden. Anticonceptie is geïndiceerd wanneer vrouwen seksueel actief (kunnen) zijn of wanneer andere omstandigheden erom vragen.

Bij meisjes is er meestal sprake van amenorroe of oligomenorroe, maar de mogelijkheid van ovulatie kan niet worden uitgesloten.

E Lichaamssamenstelling, obesitas en hyperfagie

De lichaamssamenstelling bij kinderen met PWS is afwijkend, er is minder spiermassa en meer vetmassa (53, 54). Deze verstoorde lichaamssamenstelling is al aanwezig bij de geboorte (55, 56). Daarbij is er sprake van een chronische disbalans tussen energie-inname en energieverbruik, als gevolg van hyperfagie, verlaagde fysieke inspanning en een vertraagde stofwisseling. Door de vertraagde stofwisseling hebben personen met PWS maar zo'n 60% van de normale intake nodig. Het energieverbruik wordt bepaald door de lichaamssamenstelling, hormonale componenten en fysieke inspanning. Patiënten met PWS hebben minder spiermassa dan gezonde personen en bewegen minder, hetgeen resulteert in een nog lager basisniveau van energieverbruik. De combinatie van alle bovenstaande factoren kan gemakkelijk leiden tot obesitas bij patiënten met PWS.

De belangrijkste oorzaak van obesitas bij kinderen met PWS is de ongeremde eetlust. De ontwikkeling van deze hyperfagie bij PWS kan in 4 fasen ingedeeld worden (zie tabel 3). Fase 1 is de hypotone fase, er is dan nog geen sprake van obesitas, maar juist van failure to thrive. In deze fase moeten kinderen vaak via de sonde gevoed worden. In de tweede fase begint het gewicht toe te nemen, de sondevoeding kan dan vaak gestopt worden. In eerste instantie is er sprake van het doorkruisen van de percentiellijnen zonder dat de calorische inname toeneemt. In tweede instantie volgt een toename in de dagelijkse calorie-inname, die kan leiden tot obesitas. In fase 3 wordt het klassieke beeld gezien, dat typisch geassocieerd wordt met PWS, namelijk het verstoorde verzadigingsgevoel en het voedselzoekend gedrag. Deze fase start tussen de leeftijd van 3 en 15 jaar. In een subgroep van personen met PWS volgt er een fase 4. In deze fase is er nog steeds sprake van een toegenomen eetlust, maar dit wordt gemakkelijker te hanteren. Het agressieve voedselzoekend gedrag staat minder op de voorgrond (57). Voor de aanpak en preventie van ernstige obesitas, is het van belang om op tijd een uitgebalanceerd laag-calorisch dieet te starten, met regelmatige lichaamsbeweging en strikte supervisie. Een kinderdiëtist of een diëtist verstandelijk gehandicapten (VG) kan ouders adviseren in een uitgebalanceerd dieet en heeft veel praktische tips hoe omgegaan kan worden met de voedingsgerelateerde gedragsproblemen. Beperking van toegang tot voedsel en geld kan onderdeel uitmaken van de behandeling. Daarnaast is het vroegtijdig informeren van de ouders en vroegtijdige psychologische en orthopedagogische begeleiding van groot belang ter voorkoming van obesitas.

De lichaamssamenstelling is afwijkend met minder spier- en meer vetmassa. Hyperfagie wordt vaak gezien.

Tabel 3

Voedingsfases		Gedrag
Fase 0	Weinig kindsbewegingen, laag geboorte gewicht	
Fase 1a	Hypotonie met voedingsproblemen (0-9 maanden)	Vriendelijk, aangenaam en aanhankelijk
Fase 1b	Voeding gaat goed, groei volgens curve (9-25 maanden)	Vriendelijk, aangenaam en aanhankelijk
Fase 2a	Toename gewicht zonder toename eetlust en calorie intake (2.1-4.5 jaar)	Pittiger, behoefte aan structuur
Fase 2b	Toename gewicht en eetlust (4.5-8 jaar)	(*) Obsessie voor voedsel, verandering van eetgewoonten, dwangmatig gedrag, veel praten
Fase 3	Hyperfagie, zelden verzadigingsgevoel (8 jaar- volwassen)	(*) Woede-uitbarstingen, ongepast sociaal gedrag, emotionele instabiliteit, koppig, laag gevoel van eigenwaarde en skin picking
Fase 4	Eetlust stabiel (vanaf 20-50 jaar)	Dwangmatig, behoefte aan structuur, voorkeur voor alleen zijn, traag

(*) Komt niet bij alle kinderen voor, meestal zijn ze aanhankelijk en vrolijk

Uit: Nutritional phases in Prader Willi Syndrome; Miller et al. (56)

F Orthopedische problemen

• Scoliose

Scoliose is een veelvoorkomend probleem bij PWS. Van scoliose wordt gesproken als de hoek tussen de twee schuinste wervels op een voorachterwaartse röntgenopname groter is dan 10° (Cobbse hoek). Op jonge leeftijd kan er al sprake zijn van scoliose, verergering treedt vaak op tijdens de adolescentie. De prevalentie van scoliose in een groep van 96 kinderen met PWS was 30% bij kinderen tot 10 jaar tot 80% bij kinderen van 10 jaar en ouder (59). Van de kinderen met scoliose was bij 50% de Cobbse hoek groter dan 20°, waarbij verwijzing naar een orthopedisch chirurg noodzakelijk is. Scoliose kan gedeeltelijk door hypotonie en obesitas verklaard worden. Regelmatige klinische evaluatie van scoliose (6-maandelijks) en vanaf de leeftijd van 8 jaar het regelmatig vervaardigen van röntgenopnamen (jaarlijks) van de wervelkolom zowel in voorachterwaartse als dwarse richting, kunnen de progressie van scoliose tijdig detecteren. Het is belangrijk om deze evaluatie in samenwerking met een orthopedisch chirurg te verrichten. Deze kan adviseren over een eventuele behandeling. Indicaties voor behandeling zijn dezelfde als bij idiopathische scoliose. De behandeling van ernstige scoliose hoort thuis in een multidisciplinair team met ervaring op het gebied van de behandeling van scoliose bij neuromusculaire aandoeningen. Behandeling kan bestaan uit het dragen van een korset of een operatie. Fysiotherapie ter versterking van de rug en buikspieren en een verbetering van de coördinatie is belangrijk. Ook de aanpak van obesitas door begrenzing van de calorische inname onder begeleiding van een kinderdiëtist of diëtist VG is van belang.

• Congenitale heupdysplasie

Heupdysplasie wordt frequenter gezien bij kinderen met PWS, 10 keer meer dan in de gewone populatie (58). Mogelijk kan deze hoge prevalentie bij kinderen met PWS verklaard worden door het grote percentage stuitliggingen. Op indicatie is een echo heupen geïndiceerd. Reguliere zorg door een orthopeed en de fysiotherapeut is noodzakelijk. Grootschalig onderzoek naar heupdysplasie bij PWS is nooit verricht.

• Pes planus

De meeste kinderen met PWS hebben door de hypotonie en hyperlaxiteit van de gewrichten een valgusstand van de enkels en pes planus (58, 60). In de literatuur is hierover zeer weinig beschreven.

Reguliere zorg door een revalidatie-arts, fysiotherapeut en/of een podotherapeut is aangewezen, zeker bij klachten of loopproblemen. Vaak hebben kinderen aangepaste schoenen of zooltjes nodig.

Scoliose, heupdysplasie en pes planus komen vaak voor bij PWS.

G Cognitieve stoornissen

Het IQ van mensen met PWS ligt gewoonlijk tussen 50 en 85, waarbij 25% een IQ heeft boven 70 (61, 62). Er zijn verschillen gevonden in het cognitieve profiel van patiënten met een deletie versus patiënten met een UPD. Patiënten met een UPD hebben hogere verbale capaciteiten dan degenen met een deletie (63), en zij scoren slechter op de performale subtesten. Uit recent Nederlands onderzoek is gebleken dat GH-behandeling ervoor zorgt dat het IQ van kinderen met PWS niet achteruitgaat ten opzichte van leeftijdsgenoten en op de lange termijn zelfs verbetert als ze behandeld worden met GH (64).

Het IQ ligt gewoonlijk tussen 50 en 85.

H Gedragsproblemen

Het gedrag van kinderen met PWS en de problemen die daarbij op kunnen treden variëren per levensfase (zie tabel 3). In de eerste levensjaren (hypotone fase) wordt het gedrag beschreven als vriendelijk, aangenaam en aanhankelijk (65). In de fases hierna staat voornamelijk de obsessie voor voedsel en het veranderen van eetgewoonten op de voorgrond. Samen met de verandering in het eetpatroon kan er een gedragsverandering plaatsvinden. Kinderen kunnen onaangepast gedrag vertonen dat gepaard gaat met emotionele problemen. Voorbeelden hiervan zijn woede-uitbarstingen, ongepast sociaal gedrag, automutilatie in het bijzonder het zogenoemde skin picking, extreme koppigheid, emotionele instabiliteit, impulsiviteit, depressie en angst (66, 67). Ook symptomen binnen het obsessief-compulsieve en autistische spectrum komen voor bij kinderen met PWS in deze levensfase (67). De obsessieve gedragingen komen dikwijls tot uiting als kleine veranderingen in routines plaatsvinden, deze veranderingen kunnen een woede-uitbarsting uitlokken. Deze kenmerken zijn heel specifiek voor PWS en kunnen niet enkel verklaard worden door de verstandelijke beperking (68-71). Een (plotselinge) toename van gedragsproblemen kan ook een signaal zijn van onderliggende problematiek. Dit kan lichamelijk zijn zoals obstipatie of een sluimerende infectie, maar ook sociale problematiek zoals overvraging, gepest worden of veranderingen thuis, op school of op het werk. Bij gedragsproblemen moet aandacht zijn voor het totaalplaatje en een verwijzing naar een psycholoog, orthopedagoog of psychiater moet overwogen worden. Als gevolg van hun verstandelijke beperking en de gedragsproblemen gaan kinderen met PWS vaak naar speciaal onderwijs. Het grootste gedeelte van de kinderen gaat naar een ZMLK-school of een mytylschool.

Naarmate de leeftijd toeneemt, kunnen een aantal problemen meer op de voorgrond komen te staan, bijvoorbeeld stemmingsschommelingen, psychose, dwangmatige rituelen en de voorkeur om alleen te zijn. Verder komt vermoeidheid en een gebrek aan energie vaak voor in combinatie met weinig bewegingslust (72-74). Dit zijn kenmerken van de derde fase, de fase van adolescentie en jong volwassenheid. Fase vier omvat de volwassenleeftijd. De combinatie van een verstandelijke beperking en hyperfagie leidt tot extreme obesitas, tenzij zij zeer goed worden begeleid. Vrijwel alle volwassenen met PWS zijn aangewezen op begeleid wonen projecten. Er is begeleiding nodig bij de toegang tot voedsel, gedragsstoornissen en eventuele psychiatrische problematiek (75, 76). Het typische gedrag met obsessies en skin picking lijkt in het algemeen af te vlakken (77). Een recent Nederlands onderzoek toont aan dat kinderen met PWS vergelijkbaar probleemgedrag laten zien als een referentiepopulatie met een soortgelijke mentale retardatie, maar meer pervasieve ontwikkelingsstoornissen als de gezonde populatie (78). Bij een stijgende leeftijd wordt meer probleemgedrag gezien bij kinderen met PWS, in zowel de groep die GH-behandeling krijgt als de onbehandelde groep. Er werd geen effect gezien van GH-behandeling op gedragsproblemen (78). Bij ouderen met PWS is gevonden dat de gedragsproblemen niet minder worden naar mate ze ouder worden (79).

Er zijn een aantal leeftijdscategorieën waarbij de kans op een toename van de gedragsproblemen groter is. Over het algemeen heeft dit te maken met veranderingen. Een deel van de kinderen start op een reguliere basisschool met extra begeleiding. De kleuterklas hoeft nog niet zoveel moeilijkheden te geven, maar de overstap naar groep 3 kan (te) groot zijn. Kinderen worden overvraagd en dit levert spanningen en stress op, wat weer kan leiden tot grote gedragsproblemen met driftbuien, veel eten en niet kunnen slapen. Ook als kinderen wisselen van school, zoals bij de overstap naar het voortgezet (speciaal) onderwijs, kan dit spanningen en stress opleveren. De dagindeling wordt complexer met verschillende vakdocenten en andere nieuwe personen die ze nog niet kennen. En daarnaast minder controle en meer ontsnappingsmogelijkheden. Na het voortgezet onderwijs komen er vaak weer een aantal veranderingen samen: stoppen met school en het beginnen een andere dagbesteding, het losmaken van ouders en eventueel begeleid gaan wonen. Het proces van losmaken van ouders verloopt bij jongeren met PWS anders dan bij pubers zonder PWS. De jongeren met PWS blijven emotioneel een stuk jonger en zijn afhankelijk van hun ouders. Het is voor ouders een lastige periode. Er moet gezocht worden naar een balans tussen bescherming blijven bieden, maar ook niet te beschermend willen zijn. Daarbij komt het proces van loslaten waarbij het kind mogelijk uit huis gaat en een team groepsleiders de begeleiding over neemt. Seksualiteit verloopt anders dan bij jongeren zonder PWS. De relatie met anderen blijft vooral vriendschappelijk. Ze komen wel met vragen over seksualiteit, maar dan met name gebaseerd op wat ze zien en horen in hun omgeving. Over het algemeen zijn ze niet seksueel actief.

Begeleiding door een psycholoog, orthopedagoog of psychiater kan veel bijdragen in het welzijn van het kind en het gezin. In het geval van gedragsproblemen moet een doorverwijzing dan ook overwogen worden

Gedragsproblemen ontstaan over het algemeen boven de leeftijd van 10 jaar. Typisch voor PWS zijn woede-uitbarstingen, ongepast sociaal of obsessief gedrag, skin picking, koppigheid en impulsiviteit.

I Psychiatrische stoornissen

Jongvolwassenen en volwassenen met PWS kunnen psychiatrische symptomen ontwikkelen. De psychiatrische symptomen behoren in de regel tot het affectieve of het psychotische spectrum. Incidenteel kunnen katatone symptomen voorkomen (74).

Uit verschillende studies blijkt dat 6 tot 28% van de personen met PWS last heeft van psychotische symptomen, waarbij de leeftijd waarop de symptomen voor het eerst optraden varieerde van 13 tot 26 jaar en de prevalentie hoger was dan in patiënten met een verstandelijke beperking zonder PWS (80, 81). Het betreft in het bijzonder bipolaire affectieve stoornissen en acute kortdurende psychosen met een zeer uiteenlopend karakter.

In een retrospectieve studie naar psychiatrische symptomen bij kinderen en jongeren met PWS werden twee gedragspatronen gevonden. Beiden kunnen zich ontwikkelen tot een specifieke psychiatrische stoornis in adolescentie en volwassenheid. De actieve en extraverte kinderen en jongeren met een UPD hebben een verhoogd risico op psychotische problemen tijdens adolescentie. De passieve en introverte kinderen hebben als adolescenten en volwassenen een verhoogde kans hebben op een bipolaire stoornis (74).

Affectieve en psychotische stoornissen worden vaker gezien bij PWS.

J Visusproblemen en strabismus

Veel kinderen met PWS hebben een myopie, hypermetropie of andere oogproblemen (82). Strabismus komt tevens regelmatig voor, chirurgische correctie is hier vaak vereist. Een oogheelkundig onderzoek bij de oogarts wordt aanbevolen op de leeftijd van 2 jaar. In de algemene richtlijn voor diagnostiek en behandeling van visuele stoornissen bij verstandelijk gehandicapten wordt een visueel functieonderzoek aanbevolen op de kinderleeftijd. Voor kinderen met PWS houden we deze richtlijn aan en adviseren we een visueel functieonderzoek rond de leeftijd van 6-7 jaar.

Myopie, hypermetropie en strabismus worden vaak gezien, screening is daarom geïndiceerd.

K Speekselproductie en tanden

Verminderde speekselproductie komt regelmatig voor bij kinderen met PWS. Er zijn speciale hulpmiddelen (tandpasta, mondwater of suikervrije kauwgom) die eventuele klachten kunnen verhelpen. Patiënten met PWS zijn minder gevoelig voor dorstprikkels en lopen risico op uitdroging, voornamelijk bij warm weer. Patiënten moeten erop gewezen worden om regelmatig te drinken, dit zou ook problemen met het gebit kunnen verminderen of voorkomen. Het speeksel is vaak ook dikker en taaier. Hierdoor kunnen problemen met het gebit ontstaan, bijvoorbeeld in de vorm van gaatjes en tandvleesproblemen. Frequent tandartsbezoek, ook al op jonge leeftijd is daarom aan te raden. Dikker en taaier speeksel kan het leren eten van vast voedsel bemoeilijken.

Via de Prader-Willi/Angelman Vereniging www.praderwillisyndroom.nl is het boekje Dental Alerts te downloaden of te bestellen.

Verminderde speekselproductie en dikker en taaier speeksel geven hoger risico op gebitsproblemen. Frequent tandartsbezoek is aan te raden.

L Zindelijkheid

Sommige kinderen doen er langer over om zindelijk te worden, zeker 's nachts kan het langer duren voordat kinderen droog blijven. Soms worden patiënten hiervoor behandeld met desmopressine, maar over het algemeen leren alle kinderen met PWS op een zeker moment zindelijk te zijn.

Vrijwel alle kinderen worden zindelijk, al kan dit langer duren dan gemiddeld.

M Cardiale problematiek

Er is weinig onderzoek gedaan naar hartproblemen bij kinderen met PWS. In 2011 is er een Nederlands onderzoek gepubliceerd met de resultaten van cardiale evaluatie in 19 kinderen met PWS (83). Zevenenveertig procent had enige afwijkingen op het ECG, waarvan de klinische relevantie laag was. Naar aanleiding van dit onderzoek is het advies om bij jong volwassenen met PWS in ieder geval eenmalig een cardiologisch onderzoek uit te laten voeren met een ECG en een echo van het hart.

Er is weinig bekend over cardiologische problematiek. Eenmalig cardiologisch onderzoek bij jongvolwassenen wordt geadviseerd.

4. Mortaliteit

Een gedetailleerde studie uit Engeland en Wales laat een sterftecijfer zien van 3,4% bij PWS-patiënten jonger dan 30 jaar (5). In 2002 werd voor het eerst het plotseling overlijden van jonge kinderen met PWS beschreven. Deze patiënten waren overleden als gevolg van ernstige ademhalingsproblemen en hartstilstand. Het was opvallend dat het plotselinge overlijden van jonge kinderen met PWS voornamelijk voorkwam tijdens milde tot matige bovenste luchtweginfecties en in het bijzonder gedurende de slaap in de vroege ochtend.

Bij oudere kinderen en volwassenen zijn er verschillende oorzaken van overlijden bekend, onder andere cor pulmonale, apneus, verdrinking in bad en maagnecrose. De huidige generatie volwassenen met PWS is vaak relatief laat gediagnosticeerd en heeft geen GH-behandeling gehad. Zij overlijden relatief vaak aan de complicaties van extreme obesitas, zoals diabetes mellitus type II en respiratoire insufficiëntie (76). Als er geen sprake is van ernstige obesitas hebben patiënten met PWS waarschijnlijk een normale levensverwachting (84), maar hier is weinig onderzoek naar gedaan.

Patiënten met PWS lijden vaak aan slaapgerelateerde ademhalingsproblemen, bestaande uit centrale en obstructieve apneus tijdens de slaap (zie hoofdstuk 3, paragraaf C, pagina 21).

Ernstige en/of frequente apneus zouden een belangrijke reden kunnen zijn van plots overlijden bij kinderen met PWS. Tijdens een bovenste luchtweginfectie is er een duidelijke toename te zien in het aantal centrale en obstructieve apneus (28). Uit onderzoek door middel van obductie is gebleken dat kinderen met PWS kleinere bijnieren hadden dan andere kinderen (36) (zie hoofdstuk 3, paragraaf D, pagina 22). Samen met de disregulatie van de hypothalamus die bij patiënten met PWS voorkomt, geeft dit aanwijzingen voor een bijnierinsufficiëntie bij deze patiëntengroep. Uit onderzoek bleek dat 60% van de kinderen een centrale bijnierschorsinsufficiëntie heeft (30) en dat er tijdens stress een significant hogere centrale apneu index was dan tijdens gezondheid, en een versterkte toename van de centrale apneu index tijdens geïnduceerde stress (30). De combinatie van CAI en ademhalingsproblematiek tijdens de slaap, kan tijdens een ziekte-episode een verergering van de situatie veroorzaken, zeker in het geval van een bovenste luchtweginfectie. Dit zou de fatale cascade tijdens ziekte, met name bij (bovenste) luchtweginfecties, kunnen verklaren.

Toediening van glucocorticoiden volgens een stressschema is aangewezen bij infecties, stress of operaties.

Bij luchtweginfecties dient monitoring laagdrempeling overwogen te worden.

5. Anesthesie

Bij kinderen en volwassenen met PWS kunnen de volgende gezondheidsaspecten van invloed zijn op anesthesie.

Centrale bijnierinsufficiëntie

Rondom een operatieve ingreep zijn glucocorticoïden volgens een stressschema aangewezen (zie hoofdstuk 3, paragraaf D, pagina 22). Tevens dient er met de eventuele centrale bijnierinsufficiëntie rekening gehouden te worden bij de keuze van het anesthesiemiddel. Zo heeft etomidat een negatief effect op de bijnierfunctie, wat wellicht bij kinderen met PWS extra risico's met zich mee kan brengen (85).

Instabiele glucosestofwisseling

Grote schommelingen van de glucosespiegel zijn mogelijk. Een langere ingreep moet bij voorkeur plaatsvinden onder glucose-infuus, hetgeen postoperatief kan worden gecontinueerd tot orale voeding weer mogelijk is. Frequent perioperatieve glucosebepalingen zijn aangewezen.

Groeihormoonbehandeling

Tegenwoordig worden de meeste kinderen met PWS behandeld met subcutane groeihormoon injecties. Echter rondom grote operaties of tijdens ernstig ziek zijn, wordt het gebruik van GH afgeraden door de Growth Hormone Research Society. Dit is omdat in placebo-gecontroleerd onderzoek bij ernstig zieke patiënten op een intensive care afdeling een verhoogde mortaliteit is aangetoond bij de groep die een hoge dosis GH kreeg. Er zijn ook studies die dit weerleggen, maar in Nederland wordt GH-behandeling tijdelijk gestopt tijdens een periode van ernstige ziekte of rondom een operatie.

Zoeken naar voedsel/nuchter zijn

Het is van levensbelang dat iedereen die algehele anesthesie ondergaat of bewustzijnsverlagende medicatie ontvangt, een lege maag heeft. Dat vermindert het risico op aspiratie. Kinderen en volwassenen met PWS kennen geen of weinig verzadigingsgevoel en vertellen zeer waarschijnlijk niet de waarheid wanneer gevraagd wordt of ze vlak voor de operatie hebben gegeten. Van iemand met PWS moet dus aangenomen worden dat hij of zij recent gegeten heeft, tenzij ouder/verzorger zeker is van het tegendeel. Sommige mensen met PWS regurgiteren en lopen daardoor een hoger risico op aspiratie. Daarom moet een rapid-sequence induction overwogen worden.

Obesitas

Kinderen of volwassenen met PWS en fors overgewicht hebben meer kans op obstructieve apneus, longaandoeningen en diabetes. Bij de voorbereiding van anesthesie moet met deze drie aspecten rekening worden gehouden. Door restrictieve longafwijkingen als gevolg van de obesitas of scoliose, kan betrokkene gewend zijn aan een ander zuurstof- of koolstofdioxide niveau, waardoor hij of zij anders kan reageren op ademdeprimerende medicatie of zuurstoftoediening.

In verband met mogelijke pulmonale hypertensie, rechter hartfalen en oedeem is een preoperatief advies van een cardioloog op zijn plaats. Het in stand houden van een vrije luchtweg kan een probleem zijn wanneer bewustzijnsverlagende medicatie wordt gebruikt.

Moeilijke toegang tot de aderen bij infuus prikken

Door obesitas en gebrek aan spiermassa kan het prikken van een infuus bij kinderen en volwassenen met PWS soms moeilijkheden veroorzaken. Uiteraard is een goed lopend infuus voorwaarde voor het ondergaan van anesthesie.

Dysmorphe aangezichtsafwijkingen / intubatieproblemen

Ook bij niet-obese personen met PWS moet men bedacht zijn op een moeilijke intubatie vanwege dysmorphe aangezichtsafwijkingen. Bovendien kunnen kleinere luchtwegen worden aangetroffen dan verwacht werd op basis van leeftijd of lichaamsbouw.

Hypotonie

Het merendeel van de kinderen met PWS is hypotoon. Vanaf het tweede levensjaar verbetert dat. Toch hebben de meeste mensen met PWS een lagere spierspanning dan leeftijdsgenoten. Dit kan problemen opleveren bij het effectief hoesten en vrij maken van de luchtwegen. Vooral bij kinderen dient men daarom voorzichtig om te gaan met spierverslappende medicatie.

Dik speeksel

Een veelvoorkomend probleem bij PWS is bijzonder dik speeksel. Dat kan de instandhouding van een vrije ademweg bemoeilijken, speciaal bij gebruik van bewustzijnsverlagende medicatie. Dik speeksel geeft ook extra risico op cariës en losse tanden. Voorafgaand aan de anesthesie moet de gebitstoestand worden beoordeeld.

Hoge pijndrempel

Kinderen en volwassenen met PWS reageren minder op pijn dan anderen. Enerzijds kan dit voordelig zijn in de behandeling na de operatie, anderzijds kan het onderliggende problemen camoufleren. Pijn is de alarmbel van het lichaam bij problemen. Het is daarom van belang om naar de gehele patiënt te kijken en niet alleen naar de hoeveelheid pijn die hij aangeeft.

Instabiele temperatuur

Vanwege een stoornis in de hypothalamus kunnen personen met PWS ofwel hypo- ofwel hyperthermisch zijn. Ouders of verzorgers kunnen de anesthesist informeren over welke temperatuur bij hun kind/cliënt gebruikelijk is.

Skin picking

Skin picking kan een groot probleem vormen bij kinderen met PWS, aangezien dit het genezen van infuus- en/of incisiewonden kan bemoeilijken. Meestal is het voldoende om de wonden goed te verbinden. Afhankelijk van iemands cognitieve vaardigheden zijn beperkende maatregelen of dikke handschoenen nodig om het genezingsproces van chirurgische wonden niet te vertragen.

Gedragsproblemen

Kinderen met PWS zijn gevoelig voor emotionele uitbarstingen, obsessief-compulsief gedrag en psychosen. Bij behandeling met psychofarmaca moet men rekening houden met de mogelijke interactie van deze medicijnen met anesthetica.

Vele gezondheidsaspecten behoeven aandacht bij operatieve ingrepen. Glucocorticoïden volgens een stressschema zijn geïndiceerd.

Ontwaken na anesthesie/ademhalingsproblemen

Zoals al eerder opgemerkt is een groot deel van de problemen te wijten aan obesitas, centrale en obstructieve apneus. Een lagere spierspanning en chronische aspiraties (met als gevolg luchtweginfecties) kunnen ook een rol spelen bij ademhalingsproblemen na de anesthesie. Slaperigheid wordt veel gezien bij kinderen met PWS en na de anesthesie kan dit ook voorkomen, tevens kan het er een component van centrale apneus spelen. Een observatie gedurende de nacht moet overwogen worden.

6. Groeihormoonbehandeling

De behandeling met GH voor kinderen met PWS is goedgekeurd door het College van Zorgverzekeringen en wordt al zo'n 10 jaar veelvuldig toegepast. Alle kinderen met de genetisch bewezen diagnose PWS komen, ongeacht hun gestimuleerde of spontane groeihormoonsecretie, in aanmerking voor GH-behandeling. Er is nog geen consensus op welke leeftijd het beste kan worden gestart, momenteel gebeurt dit in Nederland vanaf de leeftijd van 6 maanden. Behandeling wordt in principe gecontinueerd totdat de lengtegroei voltooid is (lengtegroei minder dan 0.5 cm per half jaar met gesloten groeischijven).

Contra-indicaties voor GH-behandeling:

- BMI hoger dan +3 SDS
- Ernstige slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Evaluatie voorafgaand aan GH-behandeling:

- Polysomnografie om ernstige slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen uit te sluiten/ aan te tonen
 - Bij obstructieve apneus: verwijzing KNO-arts. Indien OSAS of adenoid/tonsilhypertrofie dient laagdrempelig een ATE overwogen te worden
 - Bij meer dan 5 centrale apneus per uur: verwijzing neuroloog
- Bij kinderen met scoliose ($>15^\circ$) evaluatie door een orthopedisch chirurg

Voorafgaand aan start van GH-behandeling dient evaluatie plaats te vinden.

Dosering GH-behandeling

Er wordt gestart met een dosering van 0.5 mg/m²/dag. Na 4 weken wordt de dosering verhoogd naar 1 mg/m²/dag. De subcutane injecties worden bij voorkeur in de avond, voor het slapen gaan gegeven. Instructie voor het geven van de GH-injecties wordt verzorgd door de verpleegkundige van het multidisciplinair team.

Lengte en lichaamssamenstelling

Studies hebben aangetoond dat GH-behandeling gunstige effecten heeft op lengte en lichaamssamenstelling. De spier- en botmassa stijgen en het lichaamsvetpercentage daalt bij kinderen met PWS tijdens GH (70, 86, 87).

Psychomotorische ontwikkeling

Door de beschikbaarheid van snelle genetische tests en de toegenomen kennis van de presentatie van PWS op zeer jonge leeftijd, wordt de diagnose op steeds jongere leeftijd gesteld. Tot nu toe zijn er 4 studies geweest die hebben aangetoond dat vroegtijdig starten met GH, resulteert in een verbetering van zowel de motorische als de mentale ontwikkeling en de cognitie (64, 88-90).

Spierkracht en lichamelijke activiteit

In studies werd aangetoond dat GH-behandeling de spierkracht en de conditie verbetert. Ook wordt door ouders gemeld dat de kinderen tijdens GH-behandeling actiever zijn in het dagelijks leven (91-94).

Gedrag

Uit een onderzoek blijkt dat kinderen met PWS die GH-behandeling krijgen, geen toename van gedragsproblemen laten zien (95). In een aantal andere studies hebben ouders gerapporteerd dat hun kind meer alert en makkelijker in de omgang was tijdens GH (93, 96). Ook werd gerapporteerd dat na het stoppen met GH-behandeling, de kinderen minder gelukkig, sneller vermoeid en minder actief waren en dat er een toename was van het aantal woedeuitbarstingen (93). Er wordt in Nederland een randomized

controlled studie verricht naar de veranderingen in gedrag- en lichaamssamenstelling na het stoppen van de GH-behandeling als kinderen zijn uitgegroeid.

Cognitie

Uit recent Nederlands onderzoek is gebleken dat GH-behandeling ervoor zorgt dat het IQ van kinderen met PWS niet achteruitgaat ten opzichte van leeftijdsgenoten en op de lange termijn zelfs verbetert als ze behandeld worden met GH (64).

GH-behandeling heeft een positief effect op lichaamssamenstelling, lengte, psychomotore ontwikkeling, spierkracht en cognitie.

Veiligheidsaspecten

• Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Vanaf oktober 2002 zijn er een aantal publicaties verschenen over kinderen met PWS die onverwacht waren overleden tijdens GH-behandeling. Aanvankelijk werd een causaal verband met GH-behandeling gesuggereerd. Er zijn 5 prospectieve studies beschikbaar betreffende de effecten van GH-behandeling op ademhalingsstoornissen in PWS (97-101). In geen van deze studies werd er een toename van de ademhalingsproblematiek gevonden tijdens GH-behandeling.

• Scoliose

Toegenomen groeisnelheid, zoals gevonden tijdens GH-behandeling, wordt over het algemeen beschouwd als één van de mogelijke factoren die een vooraf bestaande scoliose zou kunnen verergeren (102). Echter, de toegenomen spiermassa tijdens GH-behandeling kan de effecten van lengtegroei op scoliose juist compenseren. Studies tonen aan dat GH-behandeling de scoliose niet nadelig beïnvloedt (103, 104).

• Koolhydraatmetabolisme en cardiovasculaire risicofactoren

Studies hebben aangetoond dat GH-behandeling is geassocieerd met een verminderde insulinegevoeligheid die zich herstelt na het stoppen van GH. Ook komt diabetes mellitus type 2 mogelijk wat vaker voor onder GH-behandelde kinderen (105). Studies bij kinderen met PWS zijn geruststellend met betrekking tot de ontwikkeling van insulineresistentie en cardiovasculaire risicofactoren tijdens GH-behandeling. De effecten van GH-behandeling op het cardiovasculair profiel (106), insuline resistentie (107) en adiponectine spiegels (108) zijn geruststellend, maar monitoring is voor de zekerheid aangewezen. Geadviseerd wordt om op de leeftijd van 16 jaar in ieder geval eenmalig een orale glucose tolerantie test (OGTT) te verrichten. Op indicatie, zoals bij bijvoorbeeld obesitas of familiale diabetes mellitus, kan een OGTT op jongere leeftijd overwogen worden.

• Schildklierfuncties

Tijdens GH-behandeling kan er een toegenomen perifere conversie van thyroxine (T4) naar triiodothyronine (T3) optreden. Het is niet volledig duidelijk of kinderen met lage thyroxine spiegels en hoge triiodothyronine spiegels met thyroxine behandeld moeten worden (42). Vooralsnog kan worden aangenomen dat indien bij herhaling vrij thyroxinespiegels < -2 SDS gevonden worden, behandeling met thyroxine overwogen dient te worden (zie hoofdstuk 3, paragraaf D, pagina 23).

• Ziekte en operatie

Rondom grote operaties of tijdens ernstig ziek zijn, wordt het gebruik van GH afgeraden door de Growth Hormone Research Society (109). Dit is omdat in placebo-gecontroleerd onderzoek bij ernstig zieke patiënten op een intensive care afdeling een verhoogde mortaliteit is aangetoond bij de groep die een hoge dosis GH kreeg (110). Er zijn ook studies die dit weerleggen, maar in Nederland wordt geadviseerd GH-behandeling tijdelijk te stoppen tijdens een periode van ernstige ziekte of rondom een operatie.

Conclusie

Gebaseerd op studieresultaten en ruim 10 jaar ervaring, kan worden geconcludeerd dat GH-behandeling bij kinderen met PWS een gunstig effect heeft op onder andere lichaamssamenstelling, psychomotore ontwikkeling en spierkracht. Er zijn geen aanwijzingen dat GH onveilig is voor kinderen met PWS.

GH-behandeling is een effectieve en veilige behandeling voor kinderen met PWS.

7. Multidisciplinaire behandeling

De complexe problemen van de kinderen met PWS vergen een multidisciplinaire behandelapproach in een gespecialiseerd centrum. De kinderarts(endocrinoloog) fungeert als zorgcoördinator en hoofdbehandelaar. Het multidisciplinaire team omvat hiernaast begeleiding door een kinderarts of arts voor verstandelijk gehandicapten, kinderdiëtist of diëtist VG, verpleegkundige, (kinder)fysiotherapeut en een revalidatiearts.

Daarnaast is het van belang dat diverse andere personen op consultbasis betrokken zijn bij het behandelteam. Jaarlijks wordt een röntgenfoto van de rug gemaakt ter evaluatie van een scoliose en zo nodig vindt er een consult bij een orthopedisch chirurg plaats. In het geval van gedragsproblematiek dient een orthopedagoog of psycholoog betrokken te worden en bij psychiatrische problematiek een (kinder)psychiater. Op de peuterleeftijd dient het kind met PWS in ieder geval eenmalig door een KNO-arts gezien te worden ter evaluatie van adenoid- en tonsillenhypertrofie en eenmalig door een oogarts beoordeeld te worden in verband met eventuele strabismus en visusproblematiek. Indien er sprake is van cryptorchisme, dient een kinderuroloog geconsulteerd te worden, bij voorkeur voor de leeftijd van 1 jaar. De revalidatiearts ziet het kind vaak via een medisch kinderdagverblijf of een mytylschool. Zij kunnen beoordelen of het kind hulpmiddelen bij de ontwikkeling nodig heeft en of er aanpassingen in huis nodig zijn. Tevens denken zij vaak mee met de keuze voor geschikt onderwijs. Als een kind is uitgegroeid dient er eenmalig cardiologische evaluatie middels echocardiografie en ECG plaats te vinden.

Naast de multidisciplinaire aanpak in het gespecialiseerde centrum is het aan te bevelen dat het kind een algemeen kinderarts in de eigen regio heeft. Vanuit de algemene kinderarts kan ondersteuning geboden worden tijdens infecties, voedingsproblemen of in acute situaties. Ook diëtetiek, (pre) logopedie, (kinder)fysiotherapie en maatschappelijk werk kunnen (eventueel onder aansturing van de specialist uit het multidisciplinaire team) in de eigen regio plaatsvinden. Tandartszorg kan op reguliere wijze plaatsvinden bij de eigen tandarts. Zo nodig kan deze een verwijzing regelen naar een gespecialiseerde tandarts voor verstandelijk gehandicapten.

Op de volgende pagina is de multidisciplinaire aanpak in een tabel weergegeven

De complexe problemen van kinderen met PWS vergen een multidisciplinaire aanpak.

Overzicht contacten met multidisciplinair team in gespecialiseerd centrum. * = op indicatie.					
	0-1 jaar	1-4 jaar	4-12 jaar	Puberleeftijd	Jongvolwassene
Kinderarts-endocrinoloog	6-maandelijks	6-maandelijks	6-maandelijks	6-maandelijks	12-maandelijks
Kinderarts	6-maandelijks	6-maandelijks	6-maandelijks	6-maandelijks	
AVG (Arts Verstandelijk Gehandicapten)				6-maandelijks	12-maandelijks
Verpleegkundige / doktersassistente	6-maandelijks	6-maandelijks	6-maandelijks	6-maandelijks	6-maandelijks
Kinderdiëtist / diëtist VG	6-maandelijks	6-maandelijks	6-maandelijks	6-maandelijks	6-maandelijks
Fysiotherapeut en/of Revalidatiearts	3-maandelijks tot 18 maanden	6-maandelijks	6 en 10 jaar, verder op indicatie	14 jaar, verder op indicatie	*
Orthopedisch chirurg	*	Zn consult en X-WK	Bij 8jr: 1x consult, Jaarlijks X-WK	Jaarlijks X-WK + zn consult	Zn consult en X-WK
Pedagoog / psycholoog	1x/2 jaar + zo nodig	1x/2 jaar + zo nodig	1x/2 jaar + zo nodig	1x/2 jaar + zo nodig	1x/2 jaar + zo nodig

Overzicht met éénmalige contacten, specialisten in gespecialiseerd centrum, daarnaast op indicatie. * = op indicatie.					
	0-1 jaar	1-4 jaar	4-12 jaar	Puberleeftijd	Jongvolwassene
Slaapexpert/neuroloog	PSG vóór GH start en *	PSG vóór GH start en *	PSG vóór GH start en *	PSG vóór GH start en *	PSG vóór GH start en *
KNO-arts	*	Peuter: 1x consult	*	*	*
Oogarts	*	Peuter: 1x consult	*	*	*
Kinderartsuroloog	Bij cryptorchisme	*	*	*	*
Cardioloog	*	*	*	*	Eenmalig ECG + echocardiografie
Psychiater	*	*	*	*	*

Overzicht contacten in de eigen regio * = op indicatie.					
	0-1 jaar	1-4 jaar	4-12 jaar	Puberleeftijd	Jongvolwassene
Kinderarts	6-maandelijks	6-maandelijks	6-maandelijks	6-maandelijks	
Internist en/of AVG				6-maandelijks	12-maandelijks
Diëtist	*	* tenminste eenmalig	*	*	*
Logopedist	Zn wekelijks	Zn wekelijks	*	*	*
Fysiotherapeut	Zn wekelijks	Zn wekelijks	*	*	*
Revalidatiearts	*	*	*	*	*
Maatschappelijk werk	Bij diagnose	*	*	*	*
Tandarts / orthodontist		Vanaf 2 jaar: 6 maandelijks	6-maandelijks	6-maandelijks	6-maandelijks

8. Lopende studies

In Nederland lopen meerdere studies naar verschillende aspecten betreffende kinderen met PWS. Deze studies leveren belangrijke informatie waardoor de zorg voor de kinderen nog verder kan verbeteren. Hieronder staat een overzicht van de studies waaraan kinderen kunnen deelnemen. Kinderen met PWS die in aanmerking komen voor deelname aan één van de studies, kunnen aangemeld worden bij de arts-onderzoekers van het PWS-team van de Stichting Kind en Groei. De arts-onderzoeker zal vervolgens contact opnemen met de ouders van het kind om een afspraak te maken om de studie verder toe te lichten.

Contactgegevens: **Prader-Willi Studie**

Drs. Nienke Bakker / Drs. Renske Kuppens (arts-onderzoekers)
Mariëlle van Eekelen (verpleegkundige)
Prof. A. Hokken-Koelega (kinderarts-endocrinoloog)

Stichting Kind en Groei

Westzeedijk 106
3016 AH Rotterdam

Telefoonnummer Stichting:	010-2251533
Faxnummer Stichting:	010-2250133
Mobiel nummer PWS-team:	06-13522391
Email:	n.bakker@kindengroei.nl r.kuppens@kindengroei.nl m.vaneekelen@kindengroei.nl info@kindengroei.nl

Cohort studie

Landelijke studie naar het effect van groeihormoon bij kinderen met het Prader-Willi syndroom (ISRCTN 49726762/ MEC 2001-230)

Coördinerende arts-onderzoekers: Drs. N.E. Bakker en Drs. R.J. Kuppens

Inclusiecriteria:

- Leeftijd 0 tot 3,5 jaar
- Genetisch bewezen PWS

Het doel van de landelijke studie is om te evalueren of behandeling met GH bij kinderen met PWS een langdurig gunstig effect heeft op de lengte, het gewicht en de lichaamssamenstelling, de lichamelijke activiteiten, het sociaal-emotioneel functioneren en eventuele gedragsproblemen, de ademhaling en de lichaamstofwisseling.

Transitie studie

Effecten van groeihormoonbehandeling na het bereiken van de volwassenlengte in PWS: een dubbelblinde, singlecenter, cross-over studie

(NL 19376.078.07/ MEC-2007-189)

Coördinerende arts-onderzoekers: Drs. N.E. Bakker en Drs. R.J. Kuppens

Inclusiecriteria:

- Leeftijd jonger dan 24 jaar
- Eindlengte bereikt. Minder dan 0,5 cm gegroeid in het afgelopen half jaar en gesloten epifysairschijven op X-hand

- Minimaal 2 jaar met GH behandeld

Het doel is om te evalueren of jongvolwassenen met GH-behandeling een betere lichaamssamenstelling hebben ten opzichte van jongvolwassenen die met een placebo behandeld worden. Ook wordt er gekeken naar het psychosociaal functioneren, naar ademhalingsproblemen tijdens de slaap en de suiker- en vetstofwisseling tijdens de behandeling. Indien de resultaten een bewezen goed effect van GH laten zien, zullen zij worden gebruikt om de indicatie en vergoeding van GH-behandeling te verkrijgen voor jongvolwassen patiënten tot 24 jaar.

YAP studie: Young Adults

Effecten van groeihormoonbehandeling nadat de volwassenlengte bereikt is: Een klinische studie naar de optimale dosering van groeihormoon voor jong volwassenen met PWS

(NL 3620607811/ MEC 2011-339)

Coördinerende arts-onderzoekers: Drs. N.E. Bakker en Drs. R.J. Kuppens

Inclusiecriteria:

- Leeftijd tot en met 25 jaar
- Eindlengte bereikt. Minder dan 0,5 cm gegroeid in het afgelopen half jaar en gesloten epifyseaire schijven op X-hand
- Patiënten voorheen (tot recent) behandeld met GH

Het doel van de YAP studie is om te evalueren of jong volwassenen met GH-behandeling op de lange termijn hun lichaamssamenstelling, verkregen tijdens de Cohort of Transitie studie, kunnen behouden tijdens behandeling met een lagere (volwassen) dosering GH. Ook wordt er gekeken naar de suiker- en vetstofwisseling, de bloeddruk en het psychisch functioneren tijdens de behandeling. De GH dosis wordt ingesteld op basis van de groeifactorspiegel in het bloed en op geleide van een goede lichaamssamenstelling.

PD studie

Psychiatrische stoornissen bij kinderen met PWS

(Amendement MEC 2001-201 en NL 19376.078.07/MEC 2007-189)

Coördinerende arts-onderzoeker: Drs. S.T. Lo

Inclusiecriteria:

- Leeftijd van 7 tot en met 24 jaar
- Genetisch bewezen PWS

Het doel van de PD studie is om psychiatrische problemen in kaart te brengen bij kinderen en jongvolwassenen met PWS. Er wordt gekeken welke symptomen binnen het psychiatrisch domein voorkomen, op welke leeftijd deze optreden en of er een relatie is met de psychiatrische symptomen en de genetische oorzaak van het PWS (deletie, UPD of imprinting). Tevens zal bekeken worden of het tijdig ontdekken van de eerste symptomen van een psychiatrische stoornis kan leiden tot preventie van de ontwikkeling hiervan naar een meer ernstige stoornis.

De kinderen zijn afkomstig van de Cohort studie, zij zullen longitudinaal gevolgd worden in hun psychische ontwikkeling. De jongvolwassenen zijn afkomstig van de Transitie studie, waarbij het psychisch functioneren wordt geëvalueerd tijdens GH-behandeling en placebo.

Deze studie wordt mede gefinancierd door het Prader-Willi Fonds en Fonds NutsOhra.

MRI studie

Hersenaanleg en ontwikkeling bij kinderen met Prader-Willi Syndroom

(NL32706.078.10 en MEC 2010-191)

Coördinerende onderzoeker: A. Lukose MSc

Inclusiecriteria:

- Leeftijd 6 tot en met 24 jaar
- Genetisch bewezen PWS

Doel van de MRI studie is het in kaart brengen van de structuur en ontwikkeling van de hersenen van de kinderen met Prader-Willi syndroom om inzicht te verkrijgen in het mogelijke verband tussen de via landelijke de studie verkregen resultaten (lengte, gewicht, lichaamssamenstelling, verschillende endocriene parameters, voedingspatronen, IQ, wel/niet komen in de puberteit, gedragsproblematiek, taalontwikkeling en slaapstoornissen) en de anatomie van de hersenen.

Uiteindelijke doel is om dmv de MRI een betere voorspelling van ontwikkeling van toekomstige gedragsproblemen en psychologische symptomen te kunnen geven en zodoende snellere preventie van problemen en zonodig snellere behandeling te kunnen instellen.

9. Referenties

1. Swaab DF 1997 Prader-Willi syndrome and the hypothalamus. *Acta Paediatr Suppl* 423:50-54
2. Muscatelli F, Abrous DN, Massacrier A, Boccaccio I, Le Moal M, Cau P, Cremer H 2000 Disruption of the mouse *Necdin* gene results in hypothalamic and behavioral alterations reminiscent of the human Prader-Willi syndrome. *Hum Mol Genet* 9:3101-3110
3. Thomson AK, Glasson EJ, Bittles AH 2006 A long-term population-based clinical and morbidity review of Prader-Willi syndrome in Western Australia. *J Intellect Disabil Res* 50:69-78
4. Vogels A, Van Den Ende J, Keymolen K, Mortier G, Devriendt K, Legius E, Fryns JP 2004 Minimum prevalence, birth incidence and cause of death for Prader-Willi syndrome in Flanders. *European journal of human genetics : EJHG* 12:238-240
5. Whittington JE, Holland AJ, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H 2001 Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region. *J Med Genet* 38:792-798
6. Nicholls RD 1993 Genomic imprinting and uniparental disomy in Angelman and Prader-Willi syndromes: a review. *Am J Med Genet* 46:16-25
7. Buiting K, Saitoh S, Gross S, Dittrich B, Schwartz S, Nicholls RD, Horsthemke B 1995 Inherited microdeletions in the Angelman and Prader-Willi syndromes define an imprinting centre on human chromosome 15. *Nat Genet* 9:395-400
8. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, Greenberg F 1993 Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 91:398-402
9. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M 2008 Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 93:4183-4197
10. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ 2012 Prader-Willi syndrome. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 14:10-26
11. Sinnema M, van Roozendaal KE, Maaskant MA, Smeets HJ, Engelen JJ, Jonker-Houben N, Schrandt-Stumpel CT, Curfs LM 2010 Different distribution of the genetic subtypes of the Prader-Willi syndrome in the elderly. *European journal of human genetics : EJHG* 18:993-998
12. de Lind van Wijngaarden RF, Siemensma EP, Festen DA, Otten BJ, van Mil EG, Rotteveel J, Odink RJ, Bindels-de Heus GC, van Leeuwen M, Haring DA, Bocca G, Houdijk EC, Hoorweg-Nijman JJ, Vreuls RC, Jira PE, van Trotsenburg AS, Bakker B, Schroor EJ, Pilon JW, Wit JM, Drop SL, Hokken-Koelega AC 2009 Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 94:4205-4215
13. Ramsden SC, Clayton-Smith J, Birch R, Buiting K 2010 Practice guidelines for the molecular analysis of Prader-Willi and Angelman syndromes. *BMC medical genetics* 11:70
14. Sone S 1994 Muscle histochemistry in the Prader-Willi syndrome. *Brain & development* 16:183-188
15. Heckmatt JZ, Pier N, Dubowitz V 1988 Real-time ultrasound imaging of muscles. *Muscle & nerve* 11:56-65
16. Reus L, Zwarts M, van Vlimmeren LA, Willemsen MA, Otten BJ, Nijhuis-van der Sanden MW 2011 Motor problems in Prader-Willi syndrome: a systematic review on body composition and neuromuscular functioning. *Neurosci Biobehav Rev* 35:956-969
17. Grolla E, Andrighetto G, Parmigiani P, Hladnik U, Ferrari G, Bernardelle R, Dal Lago M, Albarello A, Baschiroto G, Filippi G, Lovato R, Dolcetta D 2011 Specific treatment of Prader-Willi syndrome through cyclical rehabilitation programmes. *Disabil Rehabil* 33:1837-1847
18. Schlumpf M, Eiholzer U, Gygax M, Schmid S, van der Sluis I, l'Allemand D 2006 A daily comprehensive muscle training programme increases lean mass and spontaneous activity in children with Prader-Willi syndrome after 6 months. *J Pediatr Endocrinol Metab* 19:65-74
19. Leunissen RW, Kerkhof GF, Stijnen T, Hokken-Koelega A 2009 Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 301:2234-2242
20. Festen D, de Weerd A, van den Bossche R, Joosten K, Hoeve H, Hokken-Koelega A 2006 Sleep-related breathing disorders in prepubertal children with Prader-Willi syndrome and effects of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4911-4915
21. Lurance B, Brito A, Wilkinson J 1981 Prader-Willi syndrome after 15 years. *Arch Dis Child* 56:181-186
22. Briones B, Adams N, Strauss M, Rosenberg C, Whalen C, Carskadon M, Roebuck T, Winters M, Redline S 1996 Relationship between sleepiness and general health status. *Sleep* 19:583-588
23. O'Donoghue F, Camfferman D, Kennedy J, Martin A, Couper T, Lack L, Lushington K, McEvoy R 2005 Sleep-disordered breathing in Prader-Willi syndrome and its associations with neurobehavioral abnormalities. *J Pediatr* 147:823-829
24. Festen D, Wevers M, De Weerd A, van den Bossche R, Duivenvoorden H, Otten B, Wit J, Hokken-Koelega A 2007 Psychomotor development and associations with sleep-related breathing disorders in infants with Prader-Willi Syndrome. *Ped Res* 62:221-224
25. Festen DA, de Weerd AW, van den Bossche RA, Joosten K, Hoeve H, Hokken-Koelega AC 2006 Sleep-related breathing disorders in prepubertal children with Prader-Willi syndrome and effects of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4911-4915
26. Haqq AM, Stadler DD, Jackson RH, Rosenfeld RG, Purnell JQ, LaFranchi SH 2003 Effects of growth hormone on pulmonary function, sleep quality, behavior, cognition, growth velocity, body composition, and resting energy expenditure in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2206-2212

27. Miller J, Silverstein J, Shuster J, Driscoll DJ, Wagner M 2006 Short-term effects of growth hormone on sleep abnormalities in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 91:413-417
28. Miller JL, Shuster J, Theriaque D, Driscoll DJ, Wagner M 2009 Sleep disordered breathing in infants with Prader-Willi syndrome during the first 6 weeks of growth hormone therapy: a pilot study. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 5:448-453
29. Lindgren AC, Hellstrom LG, Ritzen EM, Milerad J 1999 Growth hormone treatment increases CO(2) response, ventilation and central inspiratory drive in children with Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 158:936-940
30. de Lind van Wijngaarden RF, Joosten KF, van den Berg S, Otten BJ, de Jong FH, Sweep CG, de Weerd AW, Hokken-Koelega AC 2009 The relationship between central adrenal insufficiency and sleep-related breathing disorders in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 94:2387-2393
31. Wollmann HA, Schultz U, Grauer ML, Ranke MB 1998 Reference values for height and weight in Prader-Willi syndrome based on 315 patients. *Eur J Pediatr* 157:634-642
32. Burman P, Ritzen EM, Lindgren AC 2001 Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocr Rev* 22:787-799
33. Corrias A, Bellone J, Beccaria L, Bosio L, Trifiro G, Livieri C, Ragusa L, Salvatoni A, Andreo M, Ciampalini P, Tonini G, Crino A 2000 GH/IGF-I axis in Prader-Willi syndrome: evaluation of IGF-I levels and of the somatotroph responsiveness to various provocative stimuli. Genetic Obesity Study Group of Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. *J Endocrinol Invest* 23:84-89
34. Festen DA, de Lind van Wijngaarden R, van Eekelen M, Otten BJ, Wit JM, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega AC 2008 Randomized controlled GH trial: effects on anthropometry, body composition and body proportions in a large group of children with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69:443-451
35. Festen DA, Wevers M, Lindgren AC, Bohm B, Otten BJ, Wit JM, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega AC 2008 Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 68:919-925
36. Stevenson DA, Anaya TM, Clayton-Smith J, Hall BD, Van Allen MI, Zori RT, Zackai EH, Frank G, Clericuzio CL 2004 Unexpected death and critical illness in Prader-Willi syndrome: report of ten individuals. *Am J Med Genet A* 124A:158-164
37. de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, Festen DA, Joosten KF, de Jong FH, Sweep FC, Hokken-Koelega AC 2008 High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1649-1654
38. Nyunt O, Cotterill AM, Archbold SM, Wu JY, Leong GM, Verge CF, Crock PA, Ambler GR, Hofman P, Harris M 2010 Normal cortisol response on low-dose synacthen (1 microg) test in children with Prader Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 95:E464-467
39. Farholt S, Sode-Carlson R, Christiansen JS, Ostergaard JR, Hoybye C 2011 Normal cortisol response to high-dose synacthen and insulin tolerance test in children and adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 96:E173-180
40. Corrias A, Grugni G, Crino A, Di Candia S, Chiabotto P, Cogliardi A, Chiumello G, De Medici C, Spera S, Gargantini L, Iughetti L, Luce A, Mariani B, Ragusa L, Salvatoni A, Andrulli S, Mussa A, Beccaria L 2012 Assessment of central adrenal insufficiency in children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 76:843-850
41. Siemensma EP, de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, de Jong FH, Hokken-Koelega AC 2011 Pubarche and Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate Levels in Children with Prader-Willi Syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 75:83-89
42. Festen DA, Visser TJ, Otten BJ, Wit JM, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega AC 2007 Thyroid hormone levels in children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 67:449-456
43. Bray G, Dahms W, Swerdloff R, Fiser R, Atkinson R, Carrel R 1983 The Prader-Willi syndrome: A study of 40 patients and a review of literature. *Medicine* 62:59-80
44. Eiholzer U 2001 Prader-Willi Syndrome Effects of human growth hormone treatment. London: Karger
45. Nagai T, Mori M 1999 Prader-Willi syndrome, diabetes mellitus and hypogonadism. *Biomed & Pharmacother* 53:452-454
46. Elder JS 1988 The undescended testis. Hormonal and surgical management. *Surg Clin North Am* 68:983-1005
47. de Gier RP 2008 [The non-scrotal testes: current standpoints of the Paediatric Urology Workgroup of the Dutch Urological Association]. *Ned Tijdschr Geneesk* 152:1606-1609
48. Fillion M, Deal CL, Van Vliet G 2006 Normal minipuberty of infancy in boys with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 149:874-876
49. Siemensma EP, de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, de Jong FH, Hokken-Koelega AC 2012 Testicular failure in boys with Prader-Willi syndrome: longitudinal studies of reproductive hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 97:E452-459
50. Gross-Tsur V, Hirsch HJ, Benarroch F, Eldar-Geva T 2012 The FSH-inhibin axis in Prader-Willi Syndrome: heterogeneity of gonadal dysfunction. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 10:39
51. Siemensma EP, van Alfen-van der Velden, A.A.E.M., Otten, B.J., Laven, J.S.E., Hokken-Koelega, A.C.S. 2012 Ovarian function and reproductive hormone levels in girls with Prader-Willi syndrome: A longitudinal study. *JCEM*, 97:E1766-E1773
52. Tauber M, Barbeau C, Jouret B, Pienkowski C, Malzec P, Moncla A, Rochiccioli P 2000 Auxological and endocrine evolution of 28 children with Prader-Willi syndrome: Effect of growth hormone therapy in 14 children. *Horm Res* 53:279-287
53. Eiholzer U, Blum WF, Molinari L 1999 Body fat determined by skinfold measurements is elevated despite underweight in infants with Prader-Labhart-Willi syndrome. *J Pediatr* 134:222-225

54. van Mil EG, Westerterp KR, Gerver WJ, Van Marken Lichtenbelt WD, Kester AD, Saris WH 2001 Body composition in Prader-Willi syndrome compared with nonsyndromal obesity: Relationship to physical activity and growth hormone function. *J Pediatr* 139:708-714
55. Carrel AL, Moerchen V, Myers SE, Bekx MT, Whitman BY, Allen DB 2004 Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 145:744-749
56. Eiholzer U, Whitman BY 2004 A comprehensive team approach to the management of patients with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17:1153-1175
57. Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, Goldstone AP, Gold JA, Kimonis V, Dykens E, Butler MG, Shuster JJ, Driscoll DJ 2011 Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 155:1040-1049
58. West LA, Ballock RT 2004 High incidence of hip dysplasia but not slipped capital femoral epiphysis in patients with Prader-Willi syndrome. *Journal of pediatric orthopedics* 24:565-567
59. de Lind van Wijngaarden RF, de Klerk LW, Festen DA, Hokken-Koelega AC 2008 Scoliosis in Prader-Willi syndrome: prevalence, effects of age, gender, body mass index, lean body mass and genotype. *Arch Dis Child* 93:1012-1016
60. Volpe RG, Clark NE, Mazzatta JA, Schlein SR 1995 The lower extremity manifestations of Prader-Willi syndrome. *The Journal of foot and ankle surgery : official publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons* 34:223-227
61. Curfs L, Fryns J 1992 Prader-Willi syndrome: a review with special attention to the cognitive and behavioral profile. *Birth Defects: Original Article Series* 28:99-104
62. Curfs L, Wieggers A, Sommers J, Borghgraef M, Fryns J 1991 Strengths and weaknesses in the cognitive profile of youngsters with Prader-Willi syndrome. *Clin Genet* 40:430-434
63. Whittington J, Holland A, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H 2004 Cognitive abilities and genotype in a population-based sample of people with Prader-Willi syndrome. *J Intell Disab Res* 48:172-187
64. Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, Troeman ZC, van Alfen-van der Velden AA, Otten BJ, Rotteveel J, Odink RJ, Bindels-de Heus GC, van Leeuwen M, Haring DA, Oostdijk W, Bocca G, Mieke Houdijk EC, van Trotsenburg AS, Hoorweg-Nijman JJ, van Wieringen H, Vreuls RC, Jira PE, Schroor EJ, van Pinxteren-Nagler E, Pilon JW, Lunshof LB, Hokken-Koelega AC 2012 Beneficial Effects of Growth Hormone Treatment on Cognition in Children with Prader-Willi Syndrome: A Randomized Controlled Trial and Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2307-2314
65. G. O'Brien WY 1995 Behavioural Phenotypes. London: Mac Keith Press
66. Dykens EM, Hodapp RM, Walsh K, Nash LJ 1992 Adaptive and maladaptive behavior in Prader-Willi syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31:1131-1136
67. Dykens EM, Leckman JF, Cassidy SB 1996 Obsessions and compulsions in Prader-Willi syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 37:995-1002
68. Clarke D, Boer H, Webb T, Scott P, Frazer S, Vogels A, Borghgraef M, Curfs LM 1998 Prader-Willi syndrome and psychotic symptoms: 1. Case descriptions and genetic studies. *J Intellect Disabil Res* 42 (Pt 6):440-450
69. Boer H, Holland A, Whittington J, Butler J, Webb T, Clarke D 2002 Psychotic illness in people with Prader Willi syndrome due to chromosome 15 maternal uniparental disomy. *Lancet* 359:135-136
70. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB 2002 Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1581-1585
71. Eiholzer U, Gisin R, Weinmann C, Kriemler S, Steinert H, Torresani T, Zachmann M, Prader A 1998 Treatment with human growth hormone in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome reduces body fat and increases muscle mass and physical performance. *Eur J Pediatr* 157:368-377
72. Clarke DJ, Boer H, Chung MC, Sturmey P, Webb T 1996 Maladaptive behaviour in Prader-Willi syndrome in adult life. *J Intellect Disabil Res* 40 (Pt 2):159-165
73. Curfs LM, Fryns JP 1992 Prader-Willi syndrome: a review with special attention to the cognitive and behavioral profile. *Birth Defects Orig Artic Ser* 28:99-104
74. Descheemaeker MJ, Vogels A, Govers V, Borghgraef M, Willekens D, Swillen A, Verhoeven W, Fryns JP 2002 Prader-Willi syndrome: new insights in the behavioural and psychiatric spectrum. *J Intellect Disabil Res* 46:41-50
75. Greenswag LR 1987 Adults with Prader-Willi syndrome: a survey of 232 cases. *Dev Med Child Neurol* 29:145-152
76. Lurance BM, Brito A, Wilkinson J 1981 Prader-Willi Syndrome after age 15 years. *Arch Dis Child* 56:181-186
77. Dykens EM 2004 Maladaptive and compulsive behavior in Prader-Willi syndrome: new insights from older adults. *Am J Ment Retard* 109:142-153
78. Siemensma EP, Festen DA, Hokken-Koelega AC 2012 Behavior in children with Prader-Willi syndrome before and during GH-treatment: A randomized controlled trial and longitudinal study. unpublished
79. Sinnema M, Einfeld SL, Schrandt-Stumpel CT, Maaskant MA, Boer H, Curfs LM 2011 Behavioral phenotype in adults with Prader-Willi syndrome. *Research in developmental disabilities* 32:604-612
80. Verhoeven WM, Tuinier S 2006 Prader-Willi syndrome: atypical psychoses and motor dysfunctions. *Int Rev Neurobiol* 72:119-130
81. Dykens E, Shah B 2003 Psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome: epidemiology and management. *CNS Drugs* 17:167-178
82. Hered RW, Rogers S, Zang YF, Biglan AW 1988 Ophthalmologic features of Prader-Willi syndrome. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus* 25:145-150
83. Marcus KA, van Alfen-van der Velden JA, Otten BJ, Weijers G, Yntema HG, de Korte CL, Kapusta L 2012 Cardiac evaluation in children with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr* 101:e225-231

84. Carpenter PK 1994 Prader-Willi syndrome in old age. *J Intellect Disabil Res* 38 (Pt 5):529-531
85. den Brinker M, Hokken-Koelega AC, Hazelzet JA, de Jong FH, Hop WC, Joosten KF 2008 One single dose of etomidate negatively influences adrenocortical performance for at least 24h in children with meningococcal sepsis. *Intensive care medicine* 34:163-168
86. Eiholzer U, Gisin R, Weinmann C, Kriemler S, Steinert H, Torresani T, Zachmann M, Prader A 1998 Treatment with human growth hormone in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome reduces body fat and increases muscle mass and physical performance. *Eur J Pediatr* 157:368-377
87. Lindgren A, Hagenas L, Muller J, Blichfeldt S, Rosenborg M, Trismar T, Ritzen E 1998 Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. *Acta Paediatr* 87:28-31
88. Carrel A, Moerchen V, Myers S, Bekx T, Whitman B, Allen D 2004 Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi Syndrome. *J Pediatr* 145:744-749
89. Festen D, Wevers M, Lindgren A, Bohm B, Otten B, Wit J, Duivenvoorden H, Hokken-Koelega A 2007 Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol* 68:919-925
90. Myers S, Whitman B, Carrel A, Moerchen V, Bekx T, Allen D 2007 Two years of growth hormone therapy in young children with Prader-Willi syndrome: physical and neurodevelopmental benefits. *Am J Med Genet Part A*:443-448
91. Carrel A, Myers S, Whitman B, Allen D 1999 Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: A controlled study. *J Pediatr* 134:215-221
92. Eiholzer U, Gisin R, Weinmann C, Kriemler S, Steinert H, Torresani T, Zachmann M, Prader A 1998 Treatment with human growth hormone in patients with Prader-Labhart-Willi syndrome reduces body fat and increases muscle mass and physical performance. *EurJPediatr* 157:368-377
93. Lindgren A, Hagenas L, Muller J, Blichfeldt S, Rosenborg M, Brismar T, Ritzen E 1997 Effects of growth hormone treatment on growth and body composition in Prader-Willi syndrome: a preliminary report. *Acta Paediatr Suppl* 423:60-62
94. Myers S, Carrel A, Whitman B, Allen B 1999 Physical effects of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr Suppl* 433:112-114
95. Whitman B, Myers S, Carrel A, Allen D 2002 The behavioral impact of growth hormone treatment for children and adolescents with Prader-Willi Syndrome: A 2-year, controlled study. *Pediatrics* 109:e35
96. Eiholzer U, I Allemand D 2000 Growth hormone normalises height, prediction of final height and hand length in children with Prader-Willi syndrome after 4 years of growth hormone therapy. *Horm Res* 53:185-192
97. Festen D, De Weerd A, van den Bossche R, Joosten K, Hoeve H, Hokken-Koelega A 2006 Sleep-related breathing disorders in pre-pubertal children with Prader-Willi Syndrome and effects of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4911-4915
98. Haqq A, Stadler D, Jackson R, Rosenfeld R, Purnell J, LaFranchi S 2003 Effects of growth hormone on pulmonary function, sleep quality, behavior, cognition, growth velocity body composition, and resting energy expenditure in Prader Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2206-2212
99. Lindgren A, Hellstrom L, Ritzen E, Milerad J 1999 Growth Hormone treatment increases CO2 response, ventilation and central inspiratory drive in children with Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 158:936-940
100. Miller J, Silverstein J, Shuster J, Driscoll D, Wagner M 2005 Short-term effects of growth hormone on sleep abnormalities in Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 10.1210/jc.2005:1279
101. Myers S, Carrel A, Whitman B, Allen B 2000 Sustained benefit after 2 years of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 137:42-49
102. Lonstein J 1994 Adolescent idiopathic scoliosis. *Lancet* 344:1407-1412
103. Nagai T, Obata K, Ogata T, Murakami N, Katada Y, Yoshino A, Sakazume S, Tomita Y, Sakuta R, Niikawa N 2006 Growth hormone therapy and scoliosis in patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* 140:1623-1627
104. de Lind van Wijngaarden RF, de Klerk LW, Festen DA, Duivenvoorden HJ, Otten BJ, Hokken-Koelega AC 2009 Randomized controlled trial to investigate the effects of growth hormone treatment on scoliosis in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1274-1280
105. Cutfield W, Wilton P, Bennmarker H, Albertsson-Wikland K, Chatelain P, Ranke M, Price D 2000 Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *Lancet* 355:610-613
106. I' Allemand D, Eiholzer U, Schlumpf M, Steinert H, Riesen W 2000 Cardiovascular risk factors improve during 3 years of growth hormone therapy in Prader-Willi Syndrome. *Eur J Pediatr* 159:835-842
107. Lindgren A, Hagenas L, Ritzen E 1999 Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome: effects on glucose and insulin homeostasis. *Horm Res* 51:157-161
108. Festen D, van Toorenenbergen A, Duivenvoorden H, Hokken-Koelega A 2007 Adiponectin levels in pre-pubertal children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1549-1554
109. Growth Hormone Research Society 2001 Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1868-1870
110. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, Hinds CJ 1999 Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *The New England journal of medicine* 341:785-792
111. Giannopoulos M, Vlachakis I, Charissis G 2001 13 Years' experience with the combined hormonal therapy of cryptorchidism. *Horm Res* 55:33-37

Bijlagen

Bijlage I Diagnostische Criteria PWS volgens Holm et al (8)*

Major criteria

1. Neonatal and infantile central hypotonia with poor suck, gradually improving with age
2. Feeding problems in infancy with need for special feeding techniques and poor weight gain/failure to thrive
3. Excessive or rapid weight gain on weight-for-length chart (excessive is defined as crossing two centile channels) after 12 months but before 6 years of age; central obesity in the absence of intervention
4. Characteristic facial features with dolichocephaly in infancy, narrow face or bifrontal diameter, almond-shaped eyes, small appearing mouth with thin upper lip, down-turned corners of the mouth (3 or more required)
5. Hypogonadism-with any of the following, depending on age:
 - a. Genital hypoplasia (male: scrotal hypoplasia, cryptorchidism, small penis and/or testes for age [<5th percentile];female: absence or severe hypoplasia of labia minora and/or clitoris
 - b. Delayed or incomplete gonadal maturation with delayed pubertal signs in the absence of intervention after 16 years of age (male: small gonads, decreased facial and body hair, lack of voice change; female: amenorrhea/oligomenorrhea after age 16)
6. Global developmental delay in a child younger than 6 years of age; mild to moderate mental retardation or learning problems in older children
7. Hyperphagia/food foraging/obsession with food
8. Deletion 15q11-13 on high resolution (>650 bands) or other cytogenetic/molecular abnormality of the Prader-Willi chromosome region, including maternal disomy

Minor criteria

1. Decreased fetal movement or infantile lethargy or weak cry in infancy, improving with age
2. Characteristic behaviour problems-temper tantrums, violent outbursts and obsessive/compulsive behaviour; tendency to be argumentative, oppositional, rigid, manipulative, possessive, and stubborn; perseverating, stealing, and lying (5 or more of these symptoms required)
3. Sleep disturbance or sleep apnea
4. Short stature for genetic background by age 15 (in the absence of growth hormone intervention)
5. Hypopigmentation-fair skin and hair compared to family
6. Small hands (<25th percentile) and/or feet (<10th percentile) for height age
7. Narrow hands with straight ulnar border
8. Eye abnormalities (esotropia, myopia)
9. Thick viscous saliva with crusting at corners of the mouth
10. Speech articulation defects
11. Skin picking

Supportive findings (increase the certainty of diagnosis but are not scored)

1. High pain threshold
2. Decreased vomiting
3. Temperature instability in infancy or altered temperature sensitivity in older children and adults
4. Scoliosis and/or kyphosis
5. Early adrenarche
6. Osteoporosis
7. Unusual skill with jigsaw puzzles
8. Normal neuromuscular studies

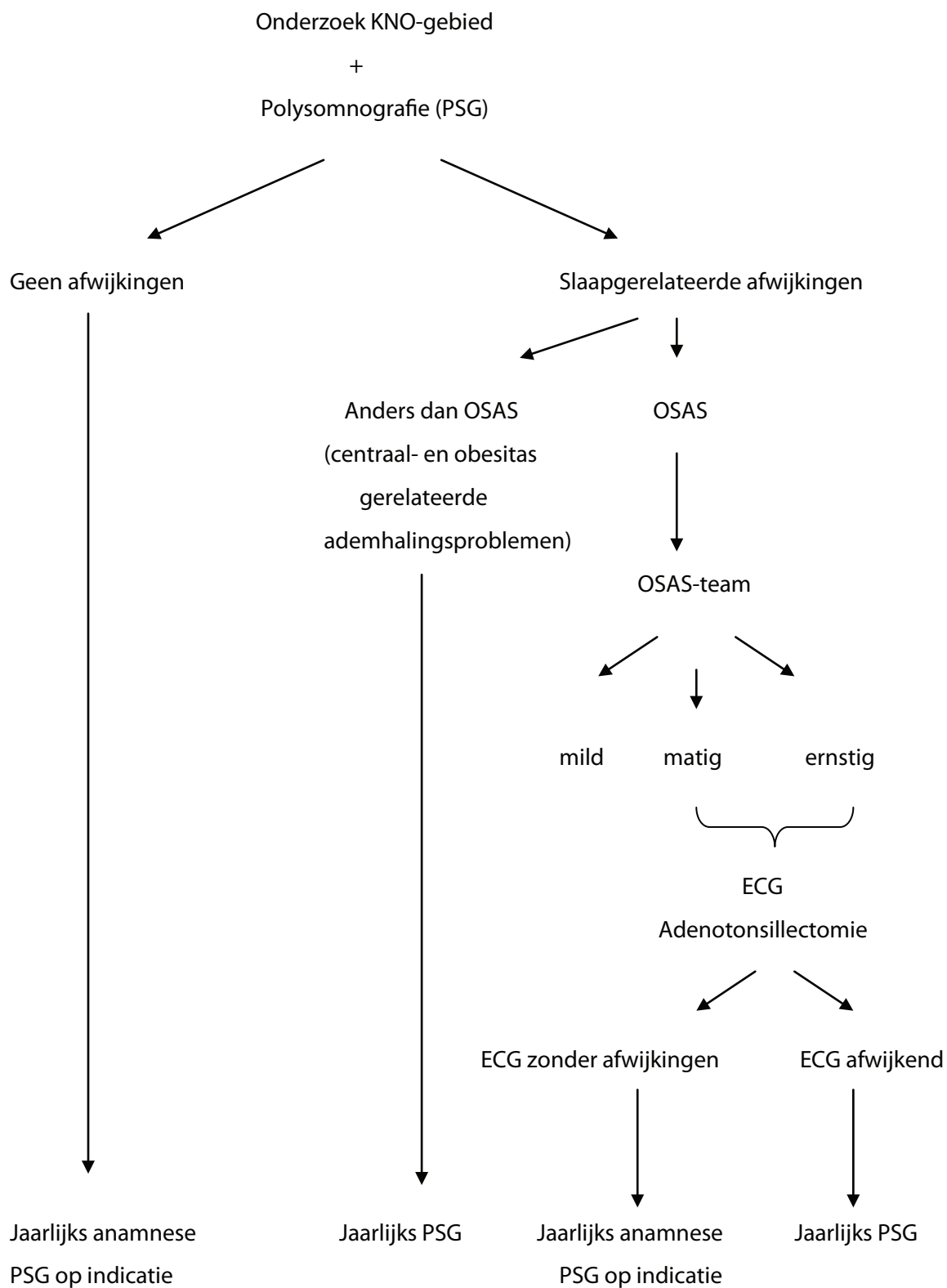
* Scoring: Major criteria are weighted at one point each. Minor criteria are weighed at one half point. Children 3 years of age or younger: Five points are required for diagnosis, four of which should come from the major group. Children 3 years of age to adulthood: Total score of eight is necessary for the diagnosis. Major criteria must comprise five or more points of the total score.

Ingevuld door:		
Naam:		
Datum:		
Mate van stress	Uw zoon/dochter kan medicijnen slikken	Uw zoon/dochter kan geen medicijnen slikken of niet binnenhouden
<i>Lichte stress</i> - Niet lekker - Hangerig - Temperatuur onder 38 °C	Geen medicatie toedienen	
<i>Matige stress</i> - Griep - Infectie - Braken, diarree - Temperatuur tussen 38 °C en 39 °C - Vaccinatie - Verdoving (tandarts) - Toets, examen	Methode A: Matig hoge dosering (hydro)cortison 4 maal daags 7,5 mg/m ² /dag (per dag 30 mg/m ²) Geef de medicatie zo kort mogelijk. Soms is maar 1 gift nodig. Als uw kind binnen 1-2 dagen beter wordt, dan medicatie gewoon stoppen. Indien uw kind langer ziek blijft, overleggen met kinderarts of uw kind moet worden onderzocht en wanneer moet worden gestopt en hoe (of dosering moet worden afgebouwd)	Methode D en E zijn bedoeld voor de acute opvang indien uw kind spuugt of absoluut geen tabletten kan innemen. Steeds moet de medicatie in de vorm van tabletten voortgezet worden, in overleg met uw kinderarts. Methode D: Geef zetpil hydrocortison voor acute opvang - Longer dan 2 jaar: 1 zetpil hydrocortison 50 mg 2-10 jaar: 1 zetpil hydrocortison 100 mg 10 jaar of ouder: 2 zetpillen hydrocortison 100 mg Indien het braken hierna ophoudt direct weer over op tabletten (methode B). Indien het braken niet binnen 1 uur verbetert, dan moet u contact opnemen met uw kinderarts of kinderendocrinoloog en moet methode E worden gevolgd (injectie door een arts of verpleegkundige). OF Methode E: Geef injectie Dexamethason (Oradexon) (ampul 5 mg/ml), door arts of verpleegkundige toe te dienen - Longer dan 6 jaar: eenmaal ½ ampul Oradexon (2,5 mg) in spier spuiten 6 jaar of ouder: eenmaal 1 ampul Oradexon (5 mg) in spier spuiten Als uw kind opknapt binnen 1,5 uur, dan over op tabletten (methode B) Als uw kind na 1,5 uur niet opknapt, dan opnieuw overleggen met de kinderarts of kinderendocrinoloog
<i>Ernstige stress</i> - Temperatuur boven 39 °C - Ernstig ziek - Operatie, narcose - Ongeval	Methode B: Hoge dosering (hydro)cortison 4 maal daags 15 mg/m ² /dag (per dag 60 mg/m ²) OF Methode C: Tablet Oradexon - Longer dan 10 jaar: 2 maal daags half tablet Oradexon van 0,5 mg 10 jaar of ouder: 2 maal daags 1 tablet Oradexon van 0,5 mg Overleg met kinderarts of uw kind moet worden onderzocht en wanneer moet worden gestopt en hoe (of dosering moet worden afgebouwd).	

Belangrijke telefoonnummers (in te vullen door arts)

In te vullen door arts	Ochtend	Middag	Avond	Nacht
Tijdstippen				
Methode A	mg	mg	mg	mg
Methode B	mg	mg	mg	mg
Methode C	mg	mg	mg	mg
Methode D	Zetpil hydrocortison 50mg /100 mg (omcirkelen)			
Methode E	Dexamethason (Oradexon 5 mg) ½ ampul / hele ampul (omcirkelen)- in spier			

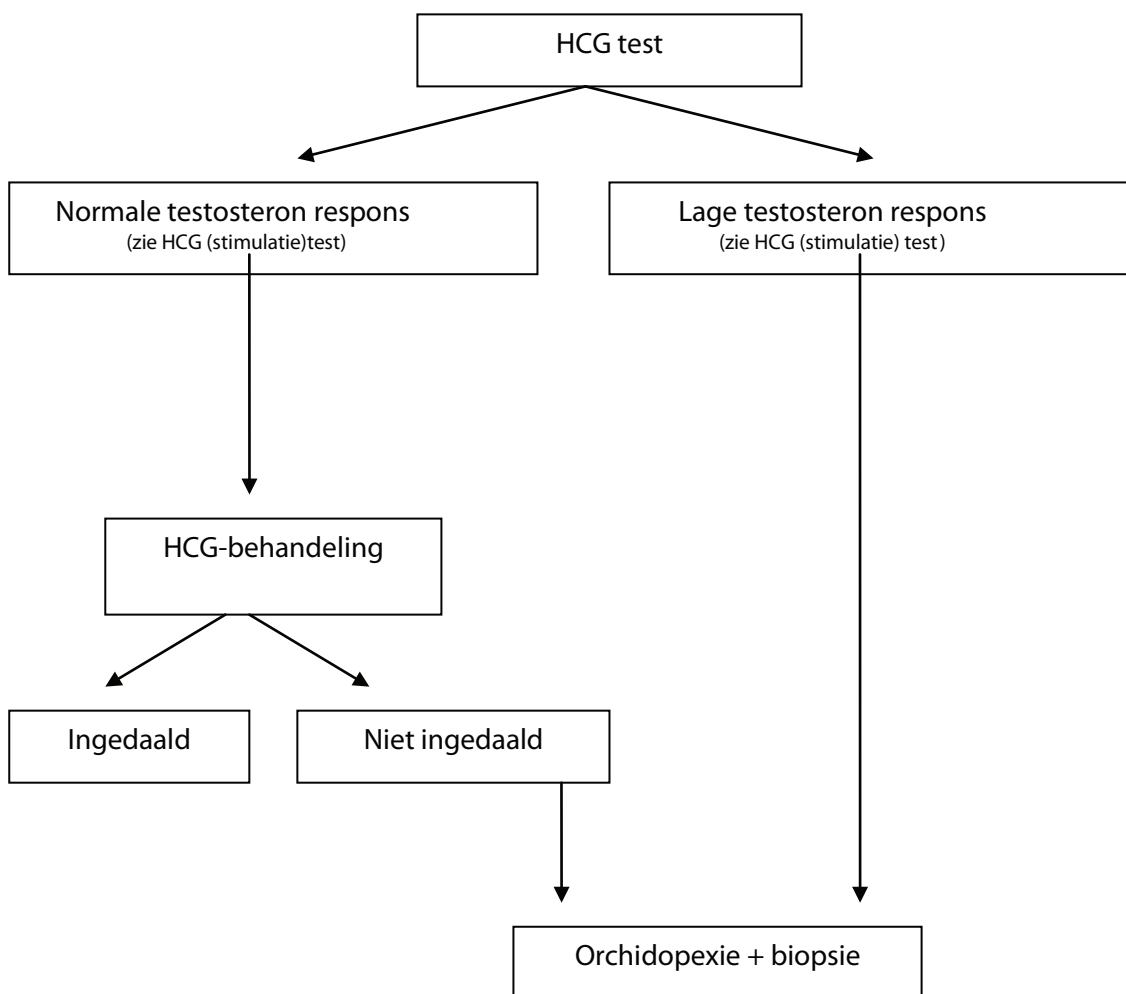
Bijlage III Beslisboom polysomnografie



Introductie

Prospectieve studies betreffende de evaluatie en behandeling van cryptorchisme bij jongens met PWS zijn niet beschikbaar, er is geen consensus onder kinderartsen. Onlangs werd aangetoond in een grote studie bij jongens met cryptorchisme zonder PWS, dat gecombineerde behandeling met LHRH en HCG op de leeftijd van 10-12 maanden, leidt tot indaling van de testis in 60% van de gevallen. In bijna alle overige gevallen was er sprake van locale factoren, zoals anatomische afwijkingen van het inguinaal kanaal, afwijkingen ten hoogte van de epididymis of ectopische aanhechting van de ligamenti testis (111).

Stroom schema HCG-behandeling in jongens met PWS en cryptorchisme



HCG (stimulatie)test

Deze test dient ter evaluatie van de Leydigcelfunctie van de testes om de potentiële respons op HCG-behandeling te voorspellen. De test kan poliklinisch uitgevoerd worden.

Handelswijze:

Neem bloed af op $t=0$, voor basale waarden testosteron (evt. capillair bloed), LH, FSH, AMH en Inhibine B (indien mogelijk spijtserum). Geef vervolgens 1500 IE HCG intramusculair (Pregnyl).
Neem bloed af, voor testosteron 72 uur na injectie (en indien mogelijk spijtserum).

Interpretatie: Een normale testosteronrespons per leeftijdscategorie

(maximale testosteron t=72 ten opzichte van basale waarde testosteron t=0):

- 1e levensjaar Oploop van testosteron van 2 tot 20x de basale waarde
- Prepubertair Oploop van testosteron van 5 tot 10x de basale waarde
- Pubertair Oploop van testosteron van 2 tot 3x de basale waarde

Bijwerkingen: Zeer zelden lokale reacties.

HCG-behandeling

Bij een normale respons tijdens de HCG-test kan HCG-behandeling worden overwogen ter bevordering van de testiculaire indaling. Bij voorkeur wordt dit voor de leeftijd van 1 jaar gedaan. De aanbevolen dosering per leeftijd:

3-12 maanden	-->	250 IU	injectie i.m./s.c.	2x/wk gedurende 6 weken
1-6 jaar	-->	500-1000 IU	injectie i.m./s.c.	2x/wk gedurende 6 weken
> 6 jaar	-->	1500 IU	injectie i.m./s.c.	2x/wk gedurende 6 weken

Monitoring van effect van HCG-behandeling

Klinische evaluatie van de testiculaire indaling wordt gedaan door kinderartsendocrinoloog of kinderartsuroloog.

Safety monitoring HCG-behandeling

- Monitoring van vochtretentie (via kinderarts 3 en 5 weken na start HCG)
- Botleeftijd voor en 6-12 maanden na HCG-behandeling
- Groeiversnelling
- Puberteitskenmerken en toename beharing

Jongens:

- **Monitoring:**

- Op basis van testikel volume. Indien volume > 4 ml is er centrale puberteit aanwezig, een volume <4 ml is niet conclusief.
- Jaarlijks: ochtend LH, FSH, testosteron, vanaf de leeftijd van 11 jaar bij spontane puberteit, Inhibine B aan begin van puberteit en daarna 1x / 2 jaar.
- DEXA scan op de leeftijd van 18 jaar.

- **Start hormonale substitutie:**

- Vanaf de leeftijd van 14 jaar indien testosteron < 2 nmol/l.
- Vanaf de leeftijd van 16 jaar indien testosteron < 5 nmol/l
- Vanaf de leeftijd van 18 jaar indien testosteron < 10 nmol/l
Instapniveau sterk individueel bepaald. Bij twijfel, starten met een laag instapniveau.

- **Hormonale substitutie mannelijke hormonen (testosteron), (dosering mede op geleide van serum testosteronspiegels en effecten op gedrag en botdichtheid):**

	Duur tot volgende stap	Oraal (Andriol®)	Transdermaal (Tostran®)*
Stap 1	6 maanden	1 dd 40 mg	1 dd 10 mg
Stap 2	6 maanden	1 dd 80 mg	1 dd 20 mg
Stap 3	6 maanden	1 dd 120 mg	1 dd 30 mg
Stap 4	6 maanden	Op lange termijn minder geschikt	1 dd 40 mg
Stap 5	6 maanden		1 dd 50 mg
Stap 6	6 maanden		1 dd 60 mg

* Er is geen ervaring mbt inductie van puberteit middels transdermale testosteron. Deze behandeling is derhalve empirisch en het effect dient nauwlettend vervolgd te worden. Hygiënische adviezen mbt aanbrengen van de gel dienen nauwkeurig in acht genomen te worden.

Sustanon® injecties (i.m.) worden bij jongens met PWS afgeraden omdat de testosteronspiegel na de injectie piekwaarden zal bereiken die mogelijk invloed hebben op het gedrag.

Meisjes:

- **Monitoring:**

- M-stadium volgens Tanner iedere 3-4 maanden
- Jaarlijks ochtend LH, FSH, oestradiol vanaf de leeftijd van 10 jaar bij spontane puberteit, AMH bij elke 2 jaar (1x/2jaar)
- DEXA scan op de leeftijd van 16 jaar.

- **Start hormonale substitutie:**

- Indien op de leeftijd van 13 jaar nog geen borstontwikkeling (M1) en een laag oestradiol. Te starten bij stap 1. Bij twijfel over borstontwikkeling (pseudomammae) een echo verrichten.
- Indien de puberteit niet vordert (dwz. indien langer dan 1 jaar hetzelfde M-Tannerstadium) het instapniveau bepalen, afhankelijk van het Tannerstadium en de oestradiolspiegels.
- Indien primaire amenorroe op de leeftijd van 16 jaar maar wel normale mammae ontwikkeling, hormonale substitutie te starten in stap 4 of 5. Tevoren challenge met Provera 10 mg overwegen.
- Indien secundaire amenorroe of oligomenorroe starten met substitutie volgens stap 5. In principe treden er bij de volwassen hormonale substitutie geen onttrekkingsbloedingen op. Dit kan wel tot een half jaar duren na het starten van de volwassen substitutie

- **Hormonale substitutie vrouwelijk geslachtshormonen (oestrogenen):**

	Duur (tot volgende stap)	17-B oestradiol (Cetura®)	Medroxyprogesteron Provera®/Duphaston®
Stap 1	6 maanden	5 ug/kg/dag	geen
Stap 2	6 maanden	10 ug/kg/dag	geen*
Stap 3	6 maanden	15 ug/kg/dag	5 mg/dag ged 14 dgn/mnd
Stap 4	6 maanden	20 ug/kg/dag	10 mg/dag ged 14 dgn/mnd
Stap 5 (volwassen substitutie)	Nvt.	Femoston 1/5 mg continu (dit is geen orale anticonceptie (OAC))	

* Start medroxyprogesteron 1 dd 5 mg gedurende de eerste 14 dagen van de maand indien doorbraakbloedingen optreden.

Bovenstaande stappen zijn geen vormen van orale anticonceptie. Hiervoor kan eventueel Microgynon 30® gebruikt worden.

MoTraP: Motorische Training voor jonge kinderen met het Prader-Willi Syndroom

Prof. dr. M.W.G. Nijhuis-van der Sanden, Drs. L. Reus, L. van Vlimmeren

Introductie

De karakteristieke motorische problemen bij kinderen met PWS zijn hypotonie en spierzwakte in de zuigelingen periode met als gevolg een forse motorische ontwikkelingsachterstand en problemen bij de verzorging waarbij er sprake is van grote individuele variabiliteit. De spiermassa is bij PWS 25–37% verminderd waardoor er ook op oudere leeftijd sprake blijft van lage spierkracht, lager activiteiten niveau, tekort aan fysieke fitheid en laag stofwisselingsniveau met een verhoogd risico op obesitas door de hyperfagie. Training en dieet zijn dus levenslang belangrijke interventies temeer daar het vaardigheden niveau ook achterblijft. Op kinderleeftijd worden de motorische mijlpalen vertraagd bereikt en ook springen, traplopen en rennen blijven achter op leeftijdsgenoten. Kinderen en volwassenen hebben een verminderd balans controle, een afwijkend looppatroon met een breed gangspoor en een lagere loopsnelheid, korte paslengte en verlengde standfase ook als deze vergeleken worden met obese controles. Veel kinderen en volwassenen hebben een zeer slechte fysieke fitheid en minder uithoudingsvermogen in de spieren. Uit de literatuur is bekend dat zowel groeihormoon als training een positief effect hebben op de motorische prestaties en het overgewicht. Primair doel van de interventies moet zijn het voorkomen van overgewicht, verbeteren van de lean body mass index, vergroten van spiermassa en spierkracht en de cardiovasculaire fitheid. Een actieve leefstijl is net zo belangrijk als het leren beheersen van het eetgedrag.

Het MoTraP programma

Voor de MoTraP studie is een systematisch interventie programma van ongeveer 2 jaar ontwikkeld, dus tot de leeftijd waarop de meeste kinderen kunnen lopen. In dit programma wordt intensief samengewerkt door de kinderfysiotherapeut in het Radboud ziekenhuis met de kinderfysiotherapeut thuis. Dit programma wordt nog steeds aangeboden aan alle nieuwe zuigelingen. Daarnaast bezoeken de ouders uit de studie nog eenmaal per jaar het Radboud voor een advies als zij daaraan behoefte hebben.

• Motorische evaluatie

- Interview: gezondheid, problemen die ouders ervaren bij de verzorging, de algemene en motorische ontwikkeling, en vragen van ouders of kinderfysiotherapeut.
- Diagnostische observatie: Motorisch niveau, motorische problemen, problemen bij het dragen, verzorgen en vervoeren werden geobserveerd.
- Motorische ontwikkelingstesten: AIMS, BSID II and GMFM
- Vaststellen van motorisch ontwikkelingspotentie: op een speelse manier worden nieuwe vaardigheden uitgelokt om te zien welke strategieën gebruikt kunnen worden om het volgende stapje in de ontwikkeling te stimuleren. Aanreiken ondersteuningsmateriaal of zitmateriaal voor vervoer, verzorging en het dragen of tillen.
- Demonstreren en uitleggen van oefeningen: spierkracht oefeningen op 70% van de maximale spierkracht, vaardigheidsoefeningen met ondersteuning van de spierkracht aangepast op het motorische, cognitieve en sociaal emotionele niveau van het kind en tips en tricks voor verzorging en vervoer.
- Conclusies: De motorische vooruitgang, de resultaten van de diagnostische observaties, de doelstellingen voor het trainen en de oefeningen en adviezen worden besproken.

• Verslag van de motorische evaluatie

met een samenvatting van het interview, de resultaten van de observaties en testen, de doelstellingen en de oefeningen worden nog eens toegezonden aan ouders en kinderfysiotherapeut.

• Communicatie en uitwisseling

- Ouders en therapeuten kunnen tussentijds telefonisch of per e-mail contact opnemen

Aan het trainingsprogramma liggen een aantal trainingsprincipes ten grondslag: zowel de spierkracht training als vaardigheid training staan centraal. Op zuigelingen leeftijd betekent dit dat de invloed van de zwaartekracht moet worden gereduceerd om te realiseren dat getraind kan worden op 70% van de maximale kracht (10 herhalingen). Bij het trainen van vaardigheden is dit anders dan is zo veel mogelijk herhalen van belang dus dan moet de zwaartekracht gebruikt worden om dit te realiseren (bv van een helling rollen). Deze principes zijn dus specifiek voor deze groep. Daarnaast zijn er veel problemen bij vervoer en verzorging door de lage kracht en hypotonie. De ouders krijgen vaardigheden aangeleerd hoe het kind te hanteren en er zijn specifieke veilige ondersteuningsmaterialen beschikbaar om te voorkomen dat het kind een scoliose ontwikkelt. Het blijkt ook dat ouders materialen ontwikkelen en uitwisselen. De kinderfysiotherapeut thuis ziet het kind wekelijks en kent de ouders en het kind goed. Hij/zij kan zorgen dat adviezen steeds blijven passen bij het niveau van het kind en de thuissituatie. Het team van het UMC St Radboud zien veel kinderen met PWS, stemmen af met de andere behandelaars en zijn ze op de hoogte van de laatste wetenschappelijke kennis over PWS. Door een uitwisseling tussen deze drie partijen en de toepassing van de trainingsprincipes kan de motorische ontwikkeling van het kind geoptimaliseerd worden.

De MoTraP studie

De MoTraP studie is uitgevoerd om te testen of de toevoeging van groeihormoon aan een gestructureerd uitgevoerd oefenprogramma een meerwaarde had. In deze studie zijn 22 kinderen 2 jaar gevolgd in een gerandomiseerde trial. De ene groep startte direct na de baseline meting met groeihormoon de andere groep na 6 maanden. Uit de resultaten van de studie blijkt dat op baseline er grote verschillen zijn in niveau tussen de kinderen, dit niveau heeft een significante voorspellende waarde op het eindniveau. Training en groeihormoon hebben een significant positief effect op de spiermassa, de spierkracht en de motorische ontwikkeling: zowel de ontwikkelingsnelheid verbetert alsook het eindniveau is hoger. Dit effect is groter naarmate vroeger met groeihormoon gestart wordt. Daarnaast blijkt in de PWS groep het motorisch ontwikkelingsniveau sterk samen te hangen met de spierkracht, terwijl dit bij normaal ontwikkelende kinderen niet aan elkaar gerelateerd is. Uit vragenlijst onderzoek op 12 en 24 maanden bleken ouders heel tevreden over de interventie (informatie, betrokkenheid en deskundigheid, organisatie), zij zagen een meerwaarde in de transmurale aanpak en voelden zich sterk ondersteund bij de verzorging van hun kind, soms waren de adviezen niet helemaal duidelijk. Ook de kinderfysiotherapeuten waren positief over de informatie en coaching en waardeerden de samenwerking. Geconcludeerd kan worden dat een transmurale georganiseerd programma vanuit een expertisecentrum meerwaarde heeft voor de kinderfysiotherapeutische interventie.

1. Reus L, Zwarts M, van Vlimmeren LA, Willemsen MA, Otten BJ, Nijhuis-van der Sanden MW. Motor problems in Prader-Willi syndrome: a systematic review on body composition and neuromuscular functioning. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35: 956-969.
2. Reus L, van Vlimmeren LA, Staal JB, Otten BJ, Nijhuis-van der Sanden MW. The effect of growth hormone treatment or physical training on motor performance in Prader-Willi syndrome: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012 Sep;36(8):1817-38.
3. Reus L, van Vlimmeren LA, Staal JB, Janssen AJ, Otten BJ, Pelzer BJ, Nijhuis-van der Sanden MW. Objective evaluation of muscle strength in infants with hypotonia and muscle weakness. *Res Dev Disabil*. 2013 Feb 1;34(4):1160-1169.
4. Reus L, Pelzer BJ, Otten BJ, Siemensma EPC, van Alfen- van der Velden JAAEM, Festen DAM, Hokken-Koelega ACS, Nijhuis-van der Sanden MW. Growth hormone combined with child-specific motor training improves motor development in infants with Prader-Willi syndrome: A randomized controlled trial. *Res Dev Disabil* under review
5. Reus L, Pillen S, Pelzer BJ, van Alfen- van der Velden JAAEM, Hokken-Koelega ACS, Otten BJ, Nijhuis-van der Sanden MW. Growth hormone improves muscle thickness, muscle strength, and motor development in infants with Prader-Willi syndrome. In preparation

Bijlage VII **Contactgegevens relevante personen en organisaties**

Stichting Kind en Groei

Postadres: Postbus 23068, 3001 KB Rotterdam
Bezoekadres: Westzeedijk 106, 3016 AH Rotterdam
Tel: 010 22 515 33
Fax: 010 22 501 33
E-mail: info@kindengroei.nl
www.kindengroei.nl

Prader-Willi Vereniging

Tamara Stranders
Postadres: Postbus 1223 , 3500 BE Utrecht
Bezoekadres: Stichting Platform VG, Maliebaan 87, 3581 CG Utrecht
Tel: 030 27 27 316 (maandag t/m donderdag)
E-mail : t.stranders@platformvg.nl
www.praderwillisyndroom.nl

Prader-Willi Fonds

Crommelinlaan 16, 2627 AC Delft
E-mail: secretariaat@prader-willi-fonds.nl
www.prader-willi-fonds.nl

NB. *Het Prader-Willi Fonds zet zich in voor het werven van middelen voor onderzoek en projecten die de kwaliteit van het leven van kinderen en volwassenen met het Prader-Willi-syndroom bevorderen.*

MoTraP

UMC St Radboud
Afdeling: Kinderfysiotherapie 818
Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
Tel: 024 361 90 04
E-mail: info@motrap.nl
www.motrap.nl

Kinderdiëtist en diëtist verstandelijk gehandicapten

Mw J.M.C. (José) Veen - Roelofs
Saturnushof 6, 5331 TV Kerkdriel
Tel: 0418 633041
josedietist@gmail.com / jose.veen@sheerenloo.nl

GZ-psycholoog en orthopedagoog

Drs. S. A.A.J. (Sylvia) Rasenberg
Observatiecentrum De Hondsborg
Postadres: Postbus 10102, 5060 GA Oisterwijk
Bezoekadres: Hondsborg 5, 5062 JT Oisterwijk
Tel: 013 52 32 828
Fax: 013 52 32 830
E-mail: srasenberg@dehondsberg.koraalgroep.nl
www.dehondsberg.nl

