

Angelman en Prader-Willi syndroom

Samenvatting n.a.v. referaat
AVG-opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC

Introductie

Angelman syndroom

In 1965 beschreef de Britse kinderarts Harry Angelman 3 kinderen uit zijn praktijk met dezelfde kenmerken. Hij noemde deze kinderen 'Puppet children'. Zij hadden ernstige ontwikkelingsachterstand, progressieve microcefalie, atactisch looppatroon, afwezigheid van spraak, epilepsie en frequente lachbuien.¹ Later werd de naam Happy puppet syndroom veranderd in Angelman syndroom (AS).

Prader-Willi syndroom

Dit syndroom werd in 1956 voor het eerst beschreven door de Zwitserse artsen Andrea Prader, Alexis Labhart en Heinrich Willi,² waarna Prader en Willi in 1961 de combinatie van hypotonie, onbedwingbare eetlust en een aantal uiterlijke kenmerken als vaste combinatie omschreven.³ Karakteristiek is een ernstige hypotonie met voedingsproblemen tijdens de eerste levensjaren, op kinderleeftijd gevolgd door excessief eten en gewichtstoename met een ontwikkelingsachterstand.⁴

Prevalentie

Angelman syndroom

De prevalentie van AS is niet precies bekend. In de literatuur lopen de schattingen uiteen van 1:12000 tot 1:20000.^{3,5} In Nederland worden per jaar ongeveer 12 kinderen geboren met het Angelman syndroom.³ Het komt even vaak bij meisjes als bij jongens voor.⁶

Prader-Willi syndroom

De geschatte prevalentie van PWS wereldwijd is 1 op 10.000-30.000.^{3,4,7} In Nederland worden er ongeveer 10-15 kinderen met PWS geboren, het komt even vaak voor bij jongens als bij meisjes.³

Etiologie

Beide aandoeningen betreffen primair klinische diagnoses. In de meeste gevallen kan de diagnose moleculair worden bevestigd. Er kunnen verschillende genetische of epigenetische afwijkingen in de proximale regio (q11.2-q13) op de lange arm van chromosoom 15 aan ten grondslag liggen (zie Figuur 1). Deze regio is onderhevig aan imprinting, d.w.z. dat slechts één van de twee allelen tot expressie komt, afhankelijk van de parentale oorsprong.

Imprinting wordt gereguleerd door epigenetische processen: mechanismen die de genexpressie beïnvloeden maar niet veroorzaakt worden door veranderingen in de DNA sequentie. Bijvoorbeeld: methylering (toevoeging van CH₃-groep) van cytosine (C) in de promotorregio. Dit voorkomt binding van de transcriptiefactor en leidt tot verminderde expressie van het desbetreffende gen.

Het fenotype is afhankelijk van de parentale oorsprong van de afwijking op 15q11.2-q13:

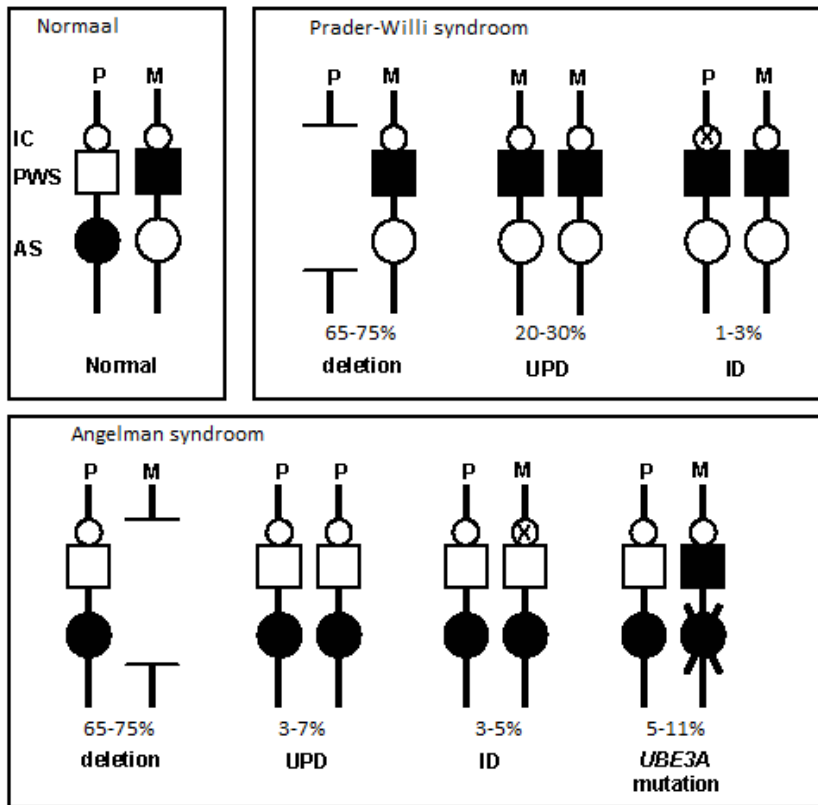
- functioneel verlies van de paternale kopie leidt tot PWS
- functioneel verlies van de maternale kopie leidt tot AS

Angelman en Prader-Willi syndroom, 18-11-2019

Presentatie: Shimriet Zeidler (AIOS KG), Renske van der Burgt, Nasrat Mohibi en Janina Bron (AIOS AVG)

Samenvatting: Renske van der Burgt, Nasrat Mohibi en Janina Bron (AIOS AVG)

Figuur 1: wit symbol = actieve genen, zwart symbol = inactieve genen.



Interstitiële 15q11.2-q13 deleties

Low copy repeats (LCRs), ook wel segmentale duplicaties genoemd, zijn DNA fragmenten groter dan 1 Kb waarvan de sequenties voor meer dan 90% overeenkomen. Dergelijke gebieden (meer dan 5% van ons genoom) vormen een substraat voor non-allelische homologe recombinatie (NAHR): het niet goed paren van non-allelische kopieën tijdens mitose of meiose, gevolgd door crossing over, kan leiden tot deleties en/of duplicaties.

Bij ongeveer 70% van de PWS en AS patiënten is sprake van een interstitiële deletie van de 15q11.2-q13 regio op resp. het paternale en maternale chromosoom 15. De deleties kunnen enigszins in grootte variëren (gemiddeld 5-7 Mb). Twee typen komen frequent voor:

- type 1: tussen breukpunt BP1 en BP3 (PWS 35%, AS 40%)
- type 2: tussen breukpunt BP2 en BP3 (PWS 55%, AS 50%)

In ~10% van de patiënten is er sprake van een grotere, atypische deletie. De deleties ontstaan meestal *de novo* met laag (<1%) herhalingsrisico. Soms (<1%) berust de deletie op een ongebalanceerde translocatie of inversie. Dit laatste kan het herhalingsrisico voor de ouders (en andere familieleden) aanzienlijk beïnvloeden!

Uniparentele disomie (UPD) 15

Met uniparentele disomie wordt de aanwezigheid van twee chromosoomregio's van één ouder (en geen van de andere ouder) aangeduid. Het totale kopie-aantal is dus normaal. Er worden twee vormen van uniparentale disomie onderscheiden:

- isodisomie: aanwezigheid van 2 dezelfde chromosomen van dezelfde ouder
- heterodisomie: aanwezigheid van 2 verschillende chromosomen van dezelfde ouder.

Angelman en Prader-Willi syndroom, 18-11-2019

Presentatie: Shimriet Zeidler (AIOS KG), Renske van der Burgt, Nasrat Mohibi en Janina Bron (AIOS AVG)

Samenvatting: Renske van der Burgt, Nasrat Mohibi en Janina Bron (AIOS AVG)

Maternale uniparentele disomie 15 (mUPD15) leidt tot Prader-Willi syndroom. Meestal betreft het een heterodisomie, die ontstaan is door maternale meiotische non-disjunctie gevolgd door mitotisch verlies van het paternale chromosoom 15 ("trisomic rescue").

Paternale uniparentele disomie 15 (pUPD15) leidt tot Angelman syndroom. Meestal betreft het een isodisomie, die ontstaan is door maternale meiotische non-disjunctie gevolgd door postzygotische duplicatie van het paternale chromosoom 15 ("monosomic rescue").

Aanwijzingen voor UPD kunnen worden gezien bij SNP-array (grote ROH).

Imprinting center (IC) defecten

De 15q11.2-q13 regio staat onder controle van een imprinting center (IC), welke is opgedeeld in twee regulatoire regio's. IC defecten ontstaan meestal 'random' tijdens gametogenese of in de vroege embryogenese (somaïsch mozaïcisme: PWS zeldzaam, AS 40%).

In ongeveer 10-15% van de patiënten met een IC defect is dit het gevolg van een microdeletie. De microdeleties zijn vaak geërfd (PWS 50%, AS 85%) van een gezonde ouder, bijv. vader van kind met PWS is drager van een IC deletie op het maternale chromosoom 15.

Een IC defect op het paternale chromosoom leidt tot een maternale imprint > PWS (1-3%).

Een IC defect op het maternale chromosoom leidt tot een paternale imprint > AS (3-5%).

Puntmutaties

Ongeveer 11% van de patiënten met AS heeft een puntmutatie in het *UBE3A* gen. Dit gen codeert voor het eiwit E3 ubiquitin proteïn ligase, dat een belangrijke rol speelt in hersenen. *UBE3A* mutaties zijn in de meerderheid nieuw ontstaan. Bij maternale overerving is de kans op AS voor elk kind 50%. Bij paternale overerving is er géén AS in de volgende generatie.

Diagnostiek

De eerste stap van de klinisch geneticus in het diagnostische proces is DNA methylatie analyse m.b.v. ouderspecifieke PCR primers op het SNURF-SNRPN locus (zie Figuur 2). De sensitiviteit is hoog. Alleen maternaal (gemethyleerd) patroon: PWS en alleen paternaal (ongemethyleerd) patroon: AS.

Indien een afwijkend methylatiepatroon wordt vastgesteld, is verder onderzoek noodzakelijk om het precieze onderliggende defect op te helderen (zie Figuur 3):

- deletie: MLPA, FISH of SNP-array analyse
- UPD: microsatelliet markers (of SNP-array analyse)
- IC defect: sequentie en MLPA analyse (in expertise laboratorium)

Indien géén afwijkend methylatiepatroon wordt aangetoond:

- *UBE3A* mutatie analyse bij verdenking AS
- Overweeg andere diagnose (m.n. bij verdenking PWS)
- Mutatie analyse 'Prader Willi like' syndrome (o.a. *MAGEL2* (obesitome))

In < 1% PWS en 10% AS patiënten kan vooralsnog geen genetisch substraat worden aangetoond.

In de praktijk wordt vaak eerst een SNP-array gedaan i.v.m. bredere differentiaal diagnose en eerste screenende test. Als er dan een deletie gevonden wordt, er verder nagedacht moet worden.

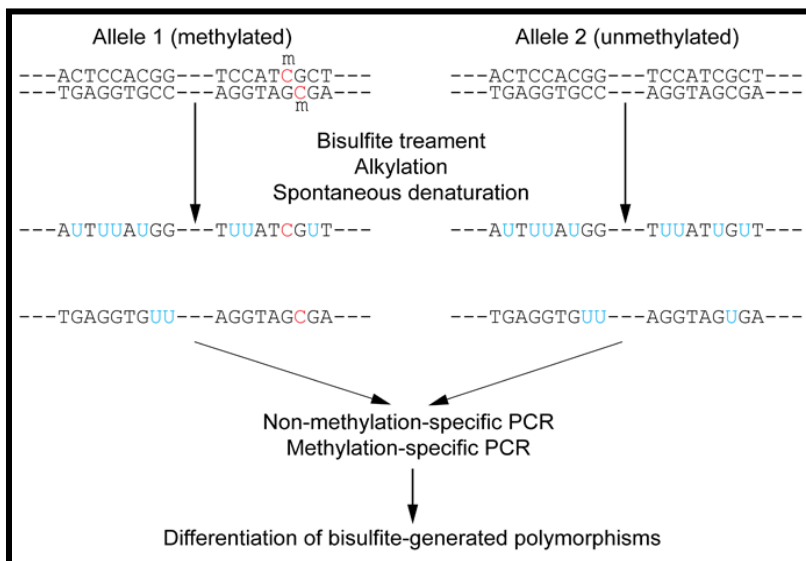
Angelman en Prader-Willi syndroom, 18-11-2019

Presentatie: Shimriet Zeidler (AIOS KG), Renske van der Burgt, Nasrat Mohibi en Janina Bron (AIOS AVG)

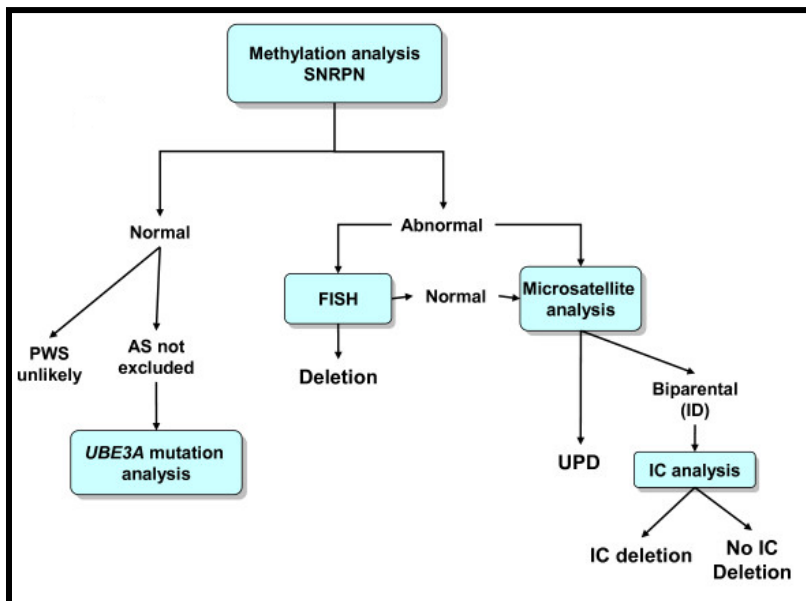
Samenvatting: Renske van der Burgt, Nasrat Mohibi en Janina Bron (AIOS AVG)

NB: in sommige laboratoria wordt een methylatie-gevoelige MLPA uitgevoerd. Hiermee kan bij afwijkende methylering direct worden nagegaan of er sprake is van een deletie.

Figuur 2: DNA methalytie analyse m.b.v. bisulfiet behandeling [www.wikepedia.org]



Figuur 3: Teststrategie [Ramsden 2010]. N.B.: in plaats van FISH kan ook MLPA of SNP array analyse worden verricht.



Genotype-fenotype correlatie

Patiënten met interstitiële deleties hebben over het algemeen een ernstiger fenotype t.o.v. patiënten met een uniparentele disomie of imprintingsdefect. Bij PWS komt er vaker een interventie bij voedingsproblemen, gedragsproblemen (type I > type II) en slaapproblemen. Bij mUPD15 vaker autisme en psychosen. Bij AS meer ernstige mentale retardatie, epilepsie en microcefalie. Bij *UBE3A* mutaties komt relatief vaker epilepsie en microcefalie voor.

In praktijk echter beperkt onderscheid mogelijk.

Angelman en Prader-Willi syndroom, 18-11-2019

Presentatie: Shimriet Zeidler (AIOS KG), Renske van der Burgt, Nasrat Mohibi en Janina Bron (AIOS AVG)

Samenvatting: Renske van der Burgt, Nasrat Mohibi en Janina Bron (AIOS AVG)

Differentiaal diagnose

Angelman syndroom

Rett-syndroom (MECP2) (♀), ATR-X (♂), Mowat-Wilson syndroom, deletie 22q13.3 (phelan-mcdermidsyndroom), Pitt-Hopkins syndroom, perinatale asfyxie, XLMR-Christianson type (SLC9A6), variant Rett syndroom (CDKL5, EIEE), MECP-duplicatie (♂), adenylosuccinaat lyase deficiëntie, deleties 2q23.1, 17q23, Mowat-wilsonsyndroom.

Prader-Willi syndroom

Bardet-Biedl syndroom, Cohen syndroom, Albright hereditary osteodystrofie, Fragiele X syndroom, Alstrom syndroom, Smith-Magenis syndroom, maternale UPD14, fragiele X, congenitale myotone dystrofie, spinale musculaire atrofie (SMA), del1p36, del6q16.2 en Prader Willi like syndroom. ^{3, 4, 7}

Klinische kenmerken

Angelman syndroom:

In 1995 is een consensus gepubliceerd van klinische kenmerken door Williams et al. In 2005 heeft een review plaatsgevonden. ⁸ Deze kenmerken staan in onderstaande tabel:

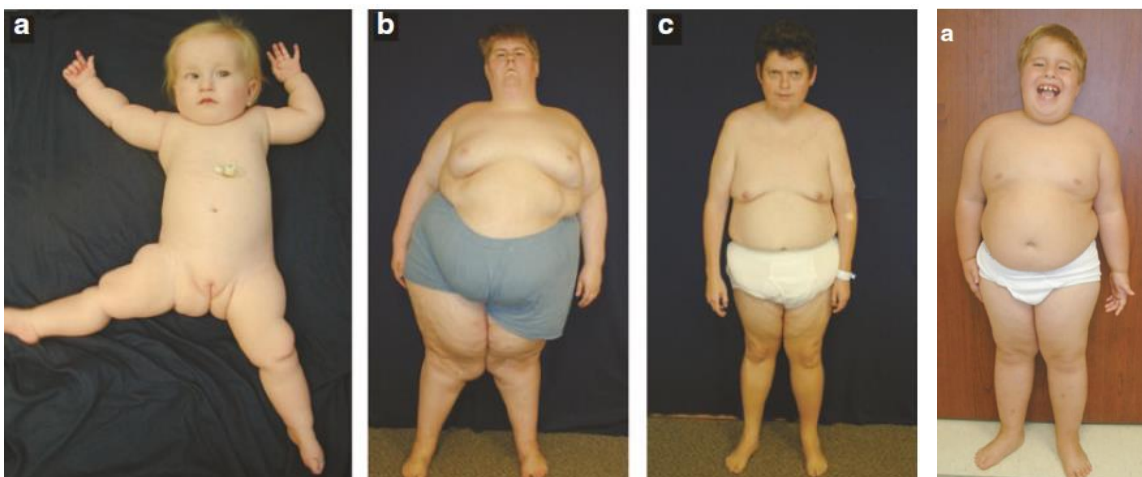
Tabel 1: klinische kenmerken van Angelman syndroom ⁸

100%	
-Ernstige verstandelijke beperking -Houterige motoriek; stoornissen in balans en beweging (ataxie) -Hyperactief en opgewekt gedrag, contactgericht, vaak lachen -Ernstige spraaktaalachterstand	
> 80%	
-Microcefalie -Epilepsie -Abnormaal EEG	
20-80%	
-Vlak achterhoofd -Occipitale groeve -Tongprotrusie -Tong 'thrusting' -Voedingsproblemen en/of hypotonie romp -Prognatie -Brede mond met wijd uiteenstaande tanden -Frequent kwijlen -Veel kauw/mondbewegingen -Strabismus - Hypopigmentatie huid, haar, oogkleur (bij deletie)	-Verhoogde reflexen benen -Armen omhoog en in flexie, vooral bij lopen -Breed gangspoor met enkels in pronatie/valgusstand -Overgevoeligheid voor warmte -Abnormaal slaap-waak ritme -Fascinatie voor water en knisperende voorwerpen -Abnormale voedingsgewoontes -Obesitas (oudere kinderen) -Scoliose -Obstipatie



Prader-Willi syndroom

De dysmorphe faciale kenmerken zijn onder andere een prominent hoog smal voorhoofd, een smalle neusbrug, een smal gelaat, amandelvormige ogen, hypertelorisme, een kleine mond, een dunne driehoekig gevormde bovenlip met hangende mondhoeken. Verder een korte gestalte, handen relatief klein met korte vingers/ voeten relatief klein en vaak genitale hypoplasie.^{3, 4, 7}



Angelman en Prader-Willi syndroom, 18-11-2019

Presentatie: Shimriet Zeidler (AIOS KG), Renske van der Burgt, Nasrat Mohibi en Janina Bron (AIOS AVG)

Samenvatting: Renske van der Burgt, Nasrat Mohibi en Janina Bron (AIOS AVG)

Baby's zijn (vaak ernstig) hypotoon en huilen weinig en zacht, ook zijn er voedingsproblemen ten gevolge van een slechte zuigreflex met mogelijk 'failure to thrive' als gevolg. Op de peuter/kleuterleeftijd is er sprake van een vertraagde motorische (90-100%) en spraak-taalontwikkeling. Later komt de korte gestalte (door groeihormoon deficiëntie) en hypogonadisme (genitale hypoplasie, incomplete puberteitsontwikkeling en vaak infertiliteit) aan het licht. Bij de meeste kinderen met PWS komt een lichte verstandelijke beperking voor (gemiddelde IQ 60-70), ongeveer 20% heeft een matige verstandelijke beperking. De voedingsproblemen gaan na de eerste levensjaren voorbij en er ontstaat op kinderleeftijd overmatige toename van eetlust met snelle gewichtstoename en achterblijven van lengtegroei, wat tot extreme (centrale) obesitas kan leiden. ^{3, 4, 7, 9}

Vanaf de kinderleeftijd komen ontstaan ook kenmerkende gedragsstoornissen/ patronen (ernstiger bij deletie dan bij UPD) bij 70-90%, namelijk:

- Hyperfagie met ontbreken verzadigingsgevoel met als gevolg dwangmatig op zoek gaan naar alles wat eetbaar is, wat kan leiden tot manipulatief gedrag, liegen, stelen en agressie bij oudere kinderen/volwassenen.
- Obsessief gedrag: al op jonge kinderleeftijd karakteristiek gedragspatroon door zowel vriendelijk/charmant gedrag als driftbuien, koppigheid, dwangmatigheid (controledwang, rituele handelingen, aan wondjes krabben ('skin picking'), verzamelzucht en herhaaldelijk hetzelfde vragen of vertellen).
- Driftbuien/ obsessief compulsief gedrag met een toename bij het ouder worden en een hoger BMI.

Tevens op jongvolwassenen leeftijd (bij met name UPD) een toegenomen risico op psychopathologie:

- Periodiek terugkerende psychotische verschijnselen, waar niet altijd externe aanleiding voor is, wordt geduïd als 'cycloïde psychose passend bij PWS' welke goed op risperidon reageert.
- Stemmingsswisselingen en bipolaire stemmingsstoornissen. ^{3, 4, 7}

Gezondheidsproblemen

Angelman syndroom

De gezondheidsproblemen/kenmerken per leeftijd zijn ^{3, 5, 6, 10-13, 20-23}

Babyleeftijd:

- Zwangerschap/bevalling: normaal, met normaal geboortegewicht, lengte en schedelomtrek.
- Schedelomtrek kan vertragen in de loop van de eerste jaren (meestal duidelijk op 2-jarige leeftijd).
- Voedingsproblemen (slechte zuigreflex, regurgitatie en aspiratie), gastro-oesofageale reflux, achterblijvende groei.
- Hypotonie
- Frequent luchtweginfecties.
- Vertraagde motorische en cognitieve ontwikkeling op leeftijd 6-12 maanden.
- Weinig huilen, vanaf 2-3 maanden lachbuien.
- CT- en MRI-scan tonen meestal geen afwijkingen (soms wordt lichte atrofie of demyelinisatie gezien).

Peuterleeftijd/puberteit:

- Motoriek
 - Vertraagde ontwikkeling: lopen gem 3.7 jaar, +/- 10% zal nooit lopen
 - Loopproblemen: ataxie, spasticiteit, gebogen knieën

Angelman en Prader-Willi syndroom, 18-11-2019

Presentatie: Shimriet Zeidler (AIOS KG), Renske van der Burgt, Nasrat Mohibi en Janina Bron (AIOS AVG)

Samenvatting: Renske van der Burgt, Nasrat Mohibi en Janina Bron (AIOS AVG)

- Scoliose
- Verminderde spraaktaalontwikkeling:
 - Geen of weinig taalgebruik
 - Receptief beter dan expressief
- Epilepsie (80-90%)
 - Atypische absences, TC, atoon, myoclonus
 - Meestal vanaf 18-24 maanden (25% vóór 1 jaar)
 - EEG kenmerkend voor AS
- Niet epileptische myoclonieën (NEM) vanaf adolescentie
- Intentietremor, risicofactor gebruik valproïnezuur
- Slaapproblemen met name in- en doorslaapproblemen
- Frequent BLWI en otitis media
- Lichte huid (bij een deletie, let op: zonverbranding)
- Drooling
- Visus doorgaans normaal
 - Strabisme 40%
 - Keratoconus, na herhaaldelijk oogwrijven
 - Deletie: weinig pigment retina en iris
- Obstipatie
- De puberteit kan iets vertraagd zijn, maar verloopt meestal normaal
- Fertiliteit normaal
- Gedragsproblemen
 - Motorische onrust
 - Aandacht/concentratie problemen
 - Agressie kan ontstaan bij communicatieproblemen
 - ‘Mouthing behavior’
 - Angst vanaf adolescentie
- Osteoporose adolescentie
 - Risicofactoren: beperkte mobiliteit, anti-epileptica

Volwassen leeftijd (percentages komen uit artikel Larson et al en zijn gebaseerd op verzamelen van gegevens bij volwassenen met AS d.m.v. interviews ouders/verzorgers):

- Vaak een opvallend goede gezondheidstoestand
- Gemiddelde lichaamslengte
- Mobiliteit (68-75% loopt zelfstandig)
- Gastro-oesofageale reflux (47%)
- Obstipatie (85%)
- Gewicht (minder onrust -> minder lichaamsbeweging)
 - 32% overgewicht of obesitas
 - 50% verminderd verzadigingsgevoel
- Slikproblemen (56%), verstikking (40%)
 - Ernstige pneumonie (38%)
- Osteoporose:
 - Risicofactoren: beperkte mobiliteit, anti-epileptica
- Scoliose (38.8-71%)
- Epilepsie
 - Vooral in vroege kinderleeftijd
 - Vaak verbetering bij ouder worden
 - Recidiverend op 30-40 jarige leeftijd
- Niet epileptische myoclonieën (NEM)
- Intentietremor, risicofactor gebruik valproïnezuur
- Slaapproblemen met name in- en doorslaapproblemen

Angelman en Prader-Willi syndroom, 18-11-2019

Presentatie: Shimriet Zeidler (AIOS KG), Renske van der Burgt, Nasrat Mohibi en Janina Bron (AIOS AVG)

Samenvatting: Renske van der Burgt, Nasrat Mohibi en Janina Bron (AIOS AVG)

- Visusstoornissen
- Levensverwachting is waarschijnlijk normaal
- Gedragsproblemen:
 - Agressie (72%)
 - Vaak als methode van communiceren
 - Automutilatie (52%)
 - Angst
 - Gevoelig voor veranderingen
 - Afname motorische onrust
 - ‘Mouthing behavior’ blijft (75%)

Prader-Willi syndroom

- Zoals reeds beschreven neonatale/ infantiele (centrale) hypotonie met als gevolg voedingsproblemen. Op latere leeftijd blijft de verminderde spiertonus van de romp en de ledematen bestaan, waardoor minder spierkracht- en massa, inactiviteit, slechte coördinatie, scoliose (40-80%, kan op elke leeftijd beginnen) en doorgezakte voeten.

- Endocrinologische stoornissen door disfunctie van hypothalamische systeem:

* Groeihormoon deficiëntie: mediane lengtegroei op ondergrens van de algemene populatie (zonder behandeling gemiddelde lengte man 155 cm en vrouw 148 cm).

* hypogonadisme: met genitale hypoplasie (cryptorchisme in 80-90%, 86% bilateraal), scrotale hypoplasie, geringe penislengte (69%), hypoplasie labia minora/clitoris (76%). Geen spontane, late of geen volledige puberteitsontwikkeling waardoor geen groeisput. Vaak vroegtijdige adrenarche in 15-20%, menarche in 40% pas na 15^e jaar met hypomenorroe of spotting en bij 60% primaire amenorroe. Vaak infertiliteit.

* Centrale bijnierschorsinsufficiëntie: waardoor onvoldoende stijging cortisolspiegel bij stress (bij 60% van de kinderen met PWS, voor volwassenen geen cijfers bekend).

* Hypothyreoïdie primair of centraal beschreven tot 25%, maar meestal schildklier parameters binnen normale grenzen.

* Risico DM type 2 verhoogd (5-19% tieners, 80% insulineafhankelijk), vooral bij ernstige obesitas met gemiddelde beginleeftijd 20 jaar. Ernstige obesitas leidt ook tot hypertensie, hartfalen en perifeer oedeem.

* Gestoorde temperatuurregulatie (te lage lichaamstemperatuur bij koorts).

* Hyperfagie, met het gevaar op watervergiftiging.

- Hoge pijndrempel; het ontbreken van pijnsignalen kan de aanwezigheid van een infectie of letsel als een fractuur maskeren.

- Stoornis centrale ademhalingsregulatie, wat bijdraagt aan slaapapnoe en hypoventilatie bij luchtweginfecties.

- Braakreflex afgenomen.

- Koortsconvulsies kunnen voorkomen (5-10%), epilepsie zelden.

- Slaapproblemen: overmatige slaperigheid overdag (bij 2 op de 3), toegenomen frequentie en ernst met ouder worden en relatie met mate van obesitas. Waarschijnlijk door functiestoornis hypothalamus. Slaapapnoe (centraal en perifeer) en snurken komen veel voor. Ook verminderde REM slaap latentie, andere slaapstructuur, minder zuurstof saturatie.

- Ogen: strabismus 50-70%, daarnaast vaker myopie en hypermetropie.

Angelman en Prader-Willi syndroom, 18-11-2019

Presentatie: Shimriet Zeidler (AIOS KG), Renske van der Burgt, Nasrat Mohibi en Janina Bron (AIOS AVG)

Samenvatting: Renske van der Burgt, Nasrat Mohibi en Janina Bron (AIOS AVG)

- Botten: toegenomen risico osteoporose/osteopenie door risicofactoren hypogonadisme, groeihormoon deficiëntie, hypotonie, inactiviteit. Hoog risico op artrose door obesitas en inactiviteit. Bij 10 -20% heupdysplasie.
- Huid: lichtere kleur huid, ogen en haar t.o.v. gezin komt voor (o.b.v. deletie in 33%). Door 'skin picking' open wondjes en littekens op de huid.
- Bij 50% recidiverende luchtweginfecties; rol hypotonie ah spieren, scoliose, obesitas hebben een rol.
- Mond: dik/visceus speeksel door afname speekselproductie, waarvoor toegenomen risico cariës en orale infecties.
- Mensen met het PWS kunnen ongebruikelijke reacties laten zien op standaarddoseringen van medicatie zoals psychofarmaca of middelen die gebruikt worden bij anesthesie, voorzichtigheid is geboden bij medicatie die sedatie veroorzaakt omdat langer aanhoudend en meer uitgesproken effect bij deze middelen is gerapporteerd ^{3, 4, 7, 9, 14-16}.

Prognose: bij veel mensen met PWS nemen de functionele vaardigheden af vanaf de leeftijd van 40 jaar, wat begint met afname van energie en vermindering van mobiliteit. ¹⁷ De belangrijkste oorzaak voor ziekte en vroegtijdig sterfte zijn obesitas en gevolgen van DM/hart- en vaatziekten, maagproblemen of slaapapnoe en bij kinderen (luchtweg)infecties. Er is een groter risico op verstikking tijdens schrokken voedsel of necrose/ruptuur van de maagwand door overvulling. Onverwacht overlijden kan gevolg zijn van niet ontdekte bijnierschorsinsufficiëntie tijdens infectieziekten. Slechts weinigen worden zonder strikte begeleiding ouder dan 45 jaar. ^{3, 16}

Management/ Health Watch programma

Angelman syndroom

Voor een uitgebreide beschrijving van de behandeling van de gezondheidsproblemen wordt verwezen naar de richtlijn van Clayton-Smith. ¹⁸ Belangrijke aspecten in de behandeling van de gezondheidsproblemen zijn:

- Epilepsie: Levetiracetam en lamotrogine zijn even effectief als valproïnezuur en clonazepam, met een gunstiger bijwerkingsprofiel. Carbamazepine, fenobarbital, oxcarbamazepine en vigabatrine kunnen aanvallen doen verergeren, maar zijn niet absoluut gecontra-indiceerd.²⁰⁻²¹
- Slaapproblemen: meestal is er sprake van een te laat op gang komen van de melatonineafgifte en zijn de nachtelijke melatoninespiegels vaak opvallend laag. De slaapproblemen reageren daardoor meestal goed op behandeling met melatonine. De dosis dient daarbij laag gehouden te worden, aangezien de meeste mensen met AS melatonine traag afbreken. ³ Slaapproblemen komen op alle leeftijden voor.²²
- Spraa taalontwikkelingsachterstand: het is belangrijk om vanaf jonge leeftijd non-verbale communicatiemethoden aan te leren. Hiermee kunnen ook gedragsproblemen voorkomen worden. Ook op volwassen leeftijd blijft logopedie belangrijk omdat het leren makkelijker kan gaan door een betere concentratie. Vaak is de receptieve taalontwikkeling beter dan de expressieve ontwikkeling. Spraakhulpmiddelen kunnen dan een uitkomst bieden (bijv. PODD-boek).

Angelman en Prader-Willi syndroom, 18-11-2019

Presentatie: Shimriet Zeidler (AIOS KG), Renske van der Burgt, Nasrat Mohibi en Janina Bron (AIOS AVG)

Samenvatting: Renske van der Burgt, Nasrat Mohibi en Janina Bron (AIOS AVG)

-Gedragsproblematiek: meestal is geen medicamenteuze behandeling nodig. Indien wel, kan een lage dosis risperidon of amitriptyline effectief zijn. Over het gebruik van psychostimulerende middelen zoals methylfenidaat is de literatuur niet eenduidig.

-Niet epileptische myoklonieën (NEM): NEM is variabel in duur, frequentie, uiting en uitlokking. Oorsprong NEM is nog onduidelijk.

Uitlokkende factoren kunnen zijn transfers/snelle bewegingen, omkleden, vermoeidheid, ziek zijn, menstruatie en gastro-intestinale klachten. NEM is soms te doorbreken door rust te bieden, stabiliteit geven, afleiden, laten schrikken.

Er is nog geen eenduidige behandeling. Geadviseerd wordt een goede aanvalsbeschrijving te maken en het effect van medicatiewijzigingen bij te houden.

50% NEM onder controle met medicatie: Levetiracetam, clobazam en Clonazepam.²⁴

In de tabel hieronder volgt een follow-up schema medische begeleiding.

Tabel 2: health watch Angelman syndroom.^{3, 6, 18}

Leeftijd	0-2 jr	2-12 jr	Vanaf 13 jr
Frequentie	1 x per 3-6 mnd	1 x per 1-2 jr	1 x per 2-4 jr Jaarlijks?
Groei (L+ G + SO) (BMI op volwassen leeftijd)	X	X	X
Voedingsproblemen	X	P	P
Spraak en communicatie	X	X	P
GORZ/obstipatie	X	X	X
Motoriek (ontwikkeling, mobiliteit, scoliose)	X	X	X
Epilepsie 'Uitgangs' EEG bij diagnose	X	X	X
Slaapstoornissen	X	X	X
Otitiden/gehoor	X	X	P (volgens richtlijn VB)
Ogen/strabismus	X	X	P (volgens richtlijn VB)
Gedrag	X	X	X
Gebit/kwijlen	X	X	X
Fractuurrisico (osteoporose)	P	P	X

X=gerichte aandacht geïndiceerd, P= bij klachten en/of problemen

In het Erasmus MC is een expertisecentrum voor het Angelman syndroom zowel voor kinderen als volwassenen.

Angelman en Prader-Willi syndroom, 18-11-2019

Presentatie: Shimriet Zeidler (AIOS KG), Renske van der Burgt, Nasrat Mohibi en Janina Bron (AIOS AVG)

Samenvatting: Renske van der Burgt, Nasrat Mohibi en Janina Bron (AIOS AVG)

Prader-Willi syndroom

Belangrijke aspecten in de behandeling van gezondheidsproblemen zijn:

- Basisvoorwaarden voor de begeleiding van personen met PWS zijn het creëren van duidelijke, voorspelbare omgeving en begrenzen van mogelijkheden tot overeten.³
- Beginnen met voedselbeperking zodra eetlust gaat toenemen en voldoende lichaamsbeweging, iedereen in omgeving moet op de hoogte zijn en belang inzien.^{4, 7, 14}
- Het gebruik van stemmingsstabilisatoren kan het gebruik van antipsychotica, ook bij cycloïde psychoses, zo beperkt mogelijk houden (i.v.m. bijwerking gewichtstoename).^{3, 14}
- Behandeling met groeihormoon: normaliseert lengtegroei en verbetert lichaamssamenstelling (ongunstige spier-vet verdeling verbetert door toename spiermassa). Groeihormoon bij kinderen draagt bij aan verbetering in gewicht, mogelijk eetlust, hoofdomtrek, lengte, BMI, lichaamssamenstelling, grove motoriek, taal en cognitieve scores. Bij oudere kinderen en adolescenten naast lichamelijke voordelen, ook verbetering gedrag met minder voorkomen van verslechteren gedrag tijdens adolescentie.^{3, 7, 9, 14, 19}
- Advies bij alle mensen met PWS bij wie centrale bijnierschorsinsufficiëntie niet is uitgesloten bij stress/ziek zijn start hydrocortison suppletie (echter in literatuur geen echte consensus).^{3, 16}
- Bij cryptorchisme kan chirurgische interventie nodig zijn. Behandeling met testosteron of hCG bevordert indalen testis en stimuleert groei van de penis.^{4,7, 9}
- Hypogonadisme kan behandeld worden met hormoonsuppletie (bij mannen veelal terughoudend i.v.m. mogelijke gedragsproblemen), bij vrouwen voorkeur laag gedoseerde anticonceptiepil; het voordeel is op termijn betere botdichtheid.^{3, 9}
- In de nabije toekomst wordt geadviseerd om de ontwikkelingen rond de behandeling met intranasale oxytocine in de gaten te houden. Oxytocine lijkt de slikfunctie te verbeteren in zuigelingen en met name op de kinderleeftijd onder de 11 jaar oud een positieve invloed te hebben op de gemoedstoestand en de sociale vaardigheden. Ook positieve effecten op voedselgerelateerd gedrag worden genoemd. Er worden tot nu toe in studieverband geen evidente bijwerkingen gezien.²⁵⁻²⁸

In de tabel hieronder volgt een follow-up schema medische begeleiding.

Tabel 3: health watch Prader-Willi syndroom

Leeftijd	0 tot 2 jaar	2 tot 18 jaar	Vanaf 18 jaar
Frequentie	1/3 tot 6 mnd	Jaarlijks	Jaarlijks
Ontwikkeling - Groei (L + G + SO + BMI) - Slaap(apneu) - Gedrag/psychiatrie - Ontwikkelingsniveau + communicatie	X Indien mogelijk	X X X X	X X X X
Voeding -Voedingsproblemen -Hyperfagie -Onvermogen tot braken	X	X P	X P
Oogafwijkingen	X	X	X
Gebit	X	X	X
Urogenitaal - Cryptorchisme	X	X	

Angelman en Prader-Willi syndroom, 18-11-2019

Presentatie: Shimriet Zeidler (AIOS KG), Renske van der Burgt, Nasrat Mohibi en Janina Bron (AIOS AVG)

Samenvatting: Renske van der Burgt, Nasrat Mohibi en Janina Bron (AIOS AVG)

Endocrien - Algemeen screenend (bloed)onderzoek - Hypogonadisme - Gestoorde temperatuursregulatie - Bijnierschorsinsufficiëntie bij stress - Seksuele/menstruele problemen	X X P P	P X P P P	P X P P
Bewegingsapparaat - Hypotonie - Heupdysplasie/ Scoliose - Osteoporose/artrose	X	X X	P X X
Cardiovasculair			X
Respiratoir	X	X	X
Huid	X	X	X

X=gerichte aandacht geïndiceerd, P= bij klachten en/of problemen

Er worden onder andere in het klinisch-genetische centrum van het academisch ziekenhuis in Maastricht (kinderen en volwassenen), het Radboud UMC (kinderen) en het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam (volwassenen) speciale (multidisciplinaire) spreekuren gehouden voor personen met PWS. Ook worden kinderen met PWS vervolgd door Stichting Kind en Groei in Rotterdam.

Referenties

1. Angelman. "Puppet" children: A report on three cases. *Dev Med Child Neurol* 1965;7:681-688.
2. Prader A, Labhart A, Willi A. Ein syndrom von adipositas, kleinwuchs, kryptorchismus und oligophrenie nach myotonie artigen zustand im neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochen* 1956;86:1260.
3. Boek: Braam et al. Medische zorg voor patiënten met een verstandelijke beperking. Prelum, 2014.
4. Cassidy et al. Prader-Willi syndrome. *Genet Med* 2012 Jan;14(1):10-26.
5. Williams et al. Clinical and genetic aspects of Angelman syndrome. *Genet Med* 2010;12(7):385-395.
6. NVAVG, Platform VG, Medische begeleiding van mensen met het Angelman syndroom.
7. Gene Review Prader-Willi Syndrome: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>
8. Williams et al. Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet A*. 2006;140:413-18.
9. Angulo et al. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest* march 2015/ *J Endocrinol Invest*. 2015 Dec;38(12):1249-63.
10. Larson et al. Angelman Syndrome in Adulthood. *American journal of medical genetics* 2014.
11. Van Buggenhout et al. Angelman syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009 Nov;17(11):1367-73.
12. Boek: Cassidy and Allanson. Management of Genetic syndromes, sec edition 2005.
13. Clayton-Smith and Laan. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet* 2003;40:87-95.
14. Cassidy et al. Prader-Willi syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009;17(1):3-13.
15. NVAVG, Platform VG, Medische begeleiding van mensen met het Prader-Willi syndroom.
16. Medical Alerts/ Aandachtspunten voor mensen met het Prader-Willi syndroom, Prader-Willi vereniging: www.praderwillisyndroom.nl.
17. Sinnema et al, Aging in Prader-Willi syndrome: twelve persons over the age of 50 years. *Am J Med Genet A*. 2012 Jun;158A(6):1326-36.
18. Angelman Syndrome Clinical Management Guidelines: www.dyscerne.org.
19. Aycan et al. Prader-Willi Syndrome and Growth Hormone Deficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014;6(2):62-67.
20. Shaaya EA, Grocott OR, Laing O, Thibert RL. Seizure treatment in Angelman syndrome: A case series from the Angelman Syndrome Clinic at Massachusetts General Hospital. *Epilepsy and Behavior*. 2016;60:138-41.
21. Tan WH, Bird LM. Pharmacological therapies for Angelman syndrome. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2017;167(9-10):205-18.
22. Prasad A, Grocott O, Parkin K, Larson A, Thibert RL. Angelman syndrome in adolescence and adulthood: A retrospective chart review of 53 cases. *American Journal of Medical Genetics, Part A*. 2018;176(6):1327-34.
23. Wheeler AC, Okoniewski KC, Wylie A, DeRamus M, Hiruma LS, Toth D, et al. Anxiety-associated and separation distress-associated behaviours in Angelman syndrome. *Journal of intellectual disability research* : JIDR. 2019
24. Pollack SF, Grocott OR, Parkin KA, Larson AM, Thibert RL. Myoclonus in Angelman syndrome. *Epilepsy Behav*. 2018;82:170-4

Angelman en Prader-Willi syndroom, 18-11-2019

Presentatie: Shimriet Zeidler (AIOS KG), Renske van der Burgt, Nasrat Mohibi en Janina Bron (AIOS AVG)

Samenvatting: Renske van der Burgt, Nasrat Mohibi en Janina Bron (AIOS AVG)

25. Tauber M, et al.. The use of oxytocin to improve feeding and social skills in infants with prader-willi syndrome. *Pediatrics*; 2017, 139(2).
26. Kuppens RJ, et al. Promising effects of oxytocin on social and food-related behaviour in young children with Prader–Willi syndrome: a randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Clinical Endocrinology*. 2016, 85, 979–987
27. Miller JL, et al. Oxytocin treatment in children with Prader–Willi syndrome: A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Med Genet A*. 2017 May ; 173(5): 1243–1250. doi:10.1002/ajmg.a.38160.
28. Dykens, et al. Intranasal carbetocin reduces hyperphagia in individuals with Prader-Willi syndrome. *JCI Insight*. 2018;3(12):e98333. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98333>.