

Praderov-Williho syndróm

MUDr. Gabriela Hrčková

Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

Pediatr. prax, 2018;19(6):285-286

Charakteristika

Praderov-Williho syndróm (PWS) je zriedkavé geneticky podmienené ochorenie s postihnutím hypotalamo-hypofyzárnej osi, charakterizované závažnou hypotóniou a neprospievaním v novorodeneckom veku a v prvých dvoch rokoch života, nasledované hyperfágiou s rizikom vzniku morbidnej obezity od predškolského veku do dospelosti. Oneskorený psychomotorický vývoj, porucha intelektu a psychické poruchy sú ďalšími typickými prejavmi syndrómu. U oboch pohlaví je prítomný hypogonadizmus a hypogenitalizmus, narušený pubertálny vývoj a zvyčajne aj neplodnosť. Prítomný je tiež nízky vzrast a typické tvárové dysmorfne črty. Prevalencia ochorenia je približne 1 – 9 prípadov na 100 000 obyvateľov (1).

Etiológia

PWS je zapríčinený poruchou imprintingu, genetickou poruchou, ktorá spočíva v rozdielnej expresii špecifických génov v závislosti od ich rodičovského pôvodu, t. j. tieto gény sú exprimované výhradne z materskej alebo z otcovskej kópie génu – alely. K fenotypu PWS vedú genomické a epigenetické zmeny, v dôsledku ktorých absentuje expresia génov otcovského/paternálneho pôvodu a vyjadrujú sa iba gény materského pôvodu. Najčastejším mechanizmom vzniku PWS je **mikrodelécia** (chýbanie) kritickej chromozómovej oblasti **15q11.2-q13** paternálneho pôvodu, ktorá sa vyskytuje v približne 70 % prípadov. Zvyšných takmer 30 % spôsobuje tzv. **maternálna uniparentálna dizómia**, teda stav, pri ktorom sú obe kópie génov kritickej chromozómovej oblasti 15q11.2-q13 materského pôvodu a expresia génov paternálnej alely nie je prítomná. V oboch prípadoch ide zvyčajne o zmeny *de novo* a riziko vzniku rovnakého ochorenia v ďalšom potomstve rodičov je porovnateľné s rizikom

v ostatnej populácii (2). V ojedinelých prípadoch (1 – 2 % PWS pacientov) môže mať absencia otcovskej alely inú etiológiu a zriedka sa vyskytnú prípady s 50 % pravdepodobnosťou dedenia syndrómu v ďalšom potomstve (1).

Klinická manifestácia

Ochorenie sa prejavuje už prenatálne zníženou pohyblivosťou plodu na vrub **centrálnej hypotónie**, ktorá je takmer univerzálnym nálezom, a u novorodencov a dojčiat s PWS spôsobí obraz „handrovej bábiky“ („floppy infant“), zníženú spontánnu motorickú aktivitu, slabý plač, poruchu satia správdzanú neprospievaním a oslabenie reflexov. **Motorický vývin je oneskorený** v priemere o dvojnásobok normálneho času (napríklad samostatné sedenie v 12 mesiacoch, chôdza v 24 mesiacoch). Obyčajne je prítomná **porucha intelektu** v pásme mentálnej subnormy až ľahkého stupňa mentálnej retardácie. Časté sú poruchy osvojovania reči a učenia, v adolescencii a v dospelosti pribúdajú psychické choroby v zmysle obsedantno-kompulzívnej poruchy a psychózy (1, 3).

Hypogonadizmus sa prejaví **hypopláziou genitálií** už u novorodenca, pričom u mužského pohlavia je ľahšie rozpoznateľná vzhľadom na malý penis, hypoplastické, hypopigmentované, nedostatočne zriadené skrótum a kryptorchizmus. Nedostatok gonadotropínov v sére vedie k neúplnému pubertálnemu vývoju a k **infertilite** u väčšiny jedincov. Približne polovica dievčat s PWS má primárnu amenoreu (4).

Chuť do jedla a prospievanie sa mení v priebehu veku. Kým novorodenci a dojčatá neprospievajú pre hypotonus a nedostatočnú chuť do jedla, hmotnosť sa zvyčajne upraví v priebehu 2. roka života. Vo veku 2 – 4,5 roka dochádza k nadmernému príberaniu pri normálnom apetíte a kalorickom príjme. Do puberty sa zvyšuje apetít a kalorický príjem

býva nad normou pri zachovanom pocite sýtosti. **Hyperfágia** bez dosiahnutia pocitu sýtosti následne pretrváva do dospelosti, keď sa postupne môže zmierniť (3).

Endokrinologické abnormality zahŕňajú **hypotyreózu** s normálnymi hodnotami tyreostimulačného hormónu a nízkymi hladinami voľného tyroxínu, s potrebou substitučnej terapie už od veku 2 rokov u 60 % pacientov. Približne štvrtina pacientov má **diabetes mellitus 2. typu** so začiatkom v druhej dekáde života. **Znížená sekrecia rastového hormónu** a nedostatočný rastový špurt v puberte ústia do **nízkeho vzrastu** (1, 4, 5, 6).

Tvárové dysmorfne črty môžu byť viditeľné pri narodení, alebo sa zvýraznia počas života. Charakterizuje ich úzky bifrontálny rozmer, mandľový tvar očných štrbín a hlboko posadené oči, úzky koreň nosa, úzka horná pera a nadol smerujúce ústne kútiky. Hypopigmentované vlasy, dúhovka a svetlý kolorit kože môžu byť prítomné v prípade, že PWS je zapríčinený deléciou, pri ktorej dochádza k strate jednej alely génu OCA2 pre okulokutánnu albinizmus typ 2.

Okrem uvedených abnormalít sa u viac ako polovice pacientov vyskytuje **strabizmus** a **skolióza**. Reštrikčné diétne opatrenia, ale aj obmedzenie pohyblivosti pri obezite môžu viesť k rozvoju **osteoporózy** už u adolescentov. Často sú prítomné **poruchy spánku** s jeho narušenou architektúrou, nízkou oxygenáciou a centrálnym aj obštrukčným apnoe (1, 2, 3).

Diagnostika a liečba

Podозrenie na PWS treba zväžiť na základe klinického obrazu v danom veku a anamnézy, nakoľko prejavy sú pre syndróm vekovo-špecifické od prenatálneho obdobia až do dospelosti. Klinické podozrenie potvrdí metylačná analýza (abnormálny paternálne-špecifický imprinting) a/alebo cytogenetická (FISH, chromozómová microarray) analýza.

Stanovenie diagnózy má sprevádzať genetická konzultácia rodiny (1, 2). Zdravotná starostlivosť sa zameriava na problémy s kŕmením a prospieváním v prvých dvoch rokoch života a adekvátne dietetické opatrenia v období nadmerného prírastu, hyperfágie a obezity. Nevyhnutná je fyzikálna terapia a každodenný pohybový režim. Sledovanie rastovej krivky a liečba rastovým hormónom pozitívne ovplyvní rast a rovnako sa dokázal priaznivý efekt na mentálne (kognitívne a emocionálne) a motorické funkcie u detí aj dospelých (5, 6). Endokrinológ tiež indikuje substitučnú liečbu hypotyreózy a pohlavných hormónov. Sledovanie glykémie pre riziko diabetes mellitus 2. typu je dôležité u každého jedinca s PWS v čase rýchleho nárastu hmotnosti a pravidelné testovanie je potrebné u obéznych pacientov. Densitometrické vyšetrenia v staršom detskom a dospelom veku odhalia osteo-

porózu, pri ktorej treba zväžiť substitúciu bisfosfonátmi. Kalcium a vitamín D je nutné podávať už skôr, nakoľko diéta pacienta s PWS má mať nižší kalorický obsah (1 200 – 1 400 kcal/deň u dospelých). Intervencia pri poruche spánku závisí od jej etiológie. Inhibítory spätného vychytávania serotonínu sú účinné v liečbe obsedantno-kompulzívnej poruchy a psychózy (1, 6).

Prognóza

Komplikácie obezity, ktorá je prevažne centrálna, sú hlavnou príčinou morbiditu a mortality. Fatálny priebeh však môžu mať aj respiračné infekcie, spánkové apnoe či enormná distenzia žalúdka s nekrozou (1).

Literatúra

1. Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, Cassidy SB. Prader-Willi syndrome. GeneReviews® [online]. December 2017. Available

from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>>. Accessed December 10, 2018.

- Glenn CC, Driscoll DJ, Yang TP, Nicholls RD. Genomic imprinting: potential function and mechanisms revealed by the Prader-Willi and Angelman syndromes. *Mol Hum Reprod*. 1997;3(4):321-332.
- Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(5):1040-1049.
- Gross-Tsur V, Hirsch HJ, Benarroch F, Eldar-Geva T. The FSH-inhibin axis in Prader-Willi syndrome: Heterogeneity of gonadal dysfunction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:39. doi: 10.1186/1477-7827-10-39.
- Wolfgram PM, Carrel AL, Allen DB. Long-term effects of recombinant human growth hormone therapy in children with Prader-Willi syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(4):509-514.
- Höybye C, Thoren M, Bohm B. Cognitive, emotional, physical and social effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2005;49(Pt4):245-252.

MUDr. Gabriela Hrkčová

Ambulancia lekárskej genetiky,
Detská klinika LF UK a NÚDCH
Limbová 1, 833 40 Bratislava
hrckova.g@gmail.com

