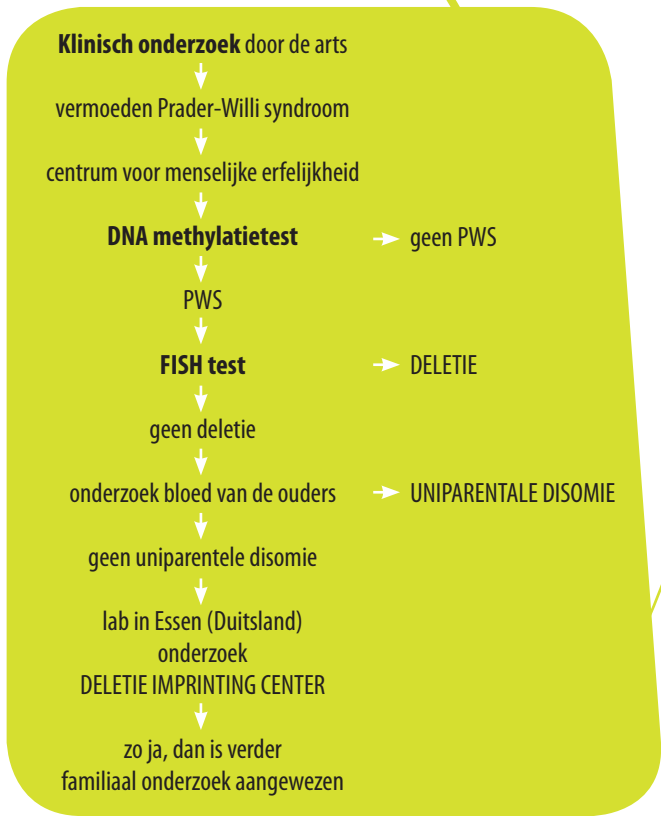


In alle drie de gevallen is zeer bepaalde informatie op chromosoom 15 niet beschikbaar. Daardoor ontstaat een storing in de hypothalamus. Dat is het deel van de hersenen waar o.a. de overlevingsfuncties zoals hongergevoel, temperatuurregeling, pijngevoeligheid, voortplanting en vermoedelijk ook het libido gestuurd worden.

De diagnosestelling van het PWS begint bij een eerste klinisch onderzoek en eindigt bij hoogtechnologisch laboratoriumonderzoek.



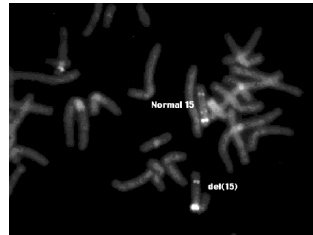
HOGHE RESOLUTIE CHROMOSOOM ANALYSE

Met krachtige microscopen kunnen grote deleties en andere afwijkingen ontdekt worden (o.a. translocaties en extra chromosomen)

DNA METHYLATIE TEST

Deze test toont het afleespatroon (imprinting pattern) in de regio q11-13 van het chromosoom.

Bij mensen met pws verschijnt er enkel een patroon afkomstig van de moeder zowel in het geval van een deletie, een uniparentale disomie of een afleesmutatie. De test maakt echter geen onderscheid tussen de drie oorzaken maar kan met meer dan 99% zekerheid pws bevestigen of uitsluiten.



Enkel de regio q11-13 van chromosoom 15 afkomstig van de moeder licht op en een referentiekleurig op een andere zone licht bij beide chromosomen op.

FISH TEST (FLUORESCENCE IN SITU HYBRIDIZATION)

Het gezochte deel van het chromosoom wordt fluorescerend gemaakt. Het niet oplichten tijdens het onderzoek wijst op het ontbreken van dit stukje. Zo kan de kleinste deletie ontdekt worden. Voorlopig komt het genetisch manipuleren van de genen om pws te genezen niet ter sprake.

Bij een deletie op chromosoom 15 afkomstig van de moeder en bij een paternale uniparentale disomie spreekt men van het Angelman syndroom. Dit is ook een aangeboren aandoening gekenmerkt door o.a. vertraagde motorische ontwikkeling, schokkerige bewegingen, spraakproblemen, mentale achterstand, typische gelaatskenmerken, epilepsie. Opvallend is dat de kinderen veel lachen.

Het PRADER-WILLI SYNDROOM

Door de complexe problematiek van het Prader Willi syndroom en het relatief weinig voorkomen van deze aangeboren aandoening (uit twee recentie studies in Engeland en in Vlaanderen blijkt de prevalentie ongeveer 1/57 000 te zijn) kan een lijst van kenmerken met bijhoudend puntensysteem helpen om de diagnose met meer zekerheid te stellen. Het scoresysteem is gebaseerd op een artikel van dr. Holm et al (Pediatrics 91, 398-402, 1993)

Voor elk hoofdkenmerk wordt een punt toegekend, elk bijkomend kenmerk verhoogt het totaal met een half punt. Het vermoeden dat de diagnose Prader Willi syndroom is neemt toe als één of meer ondersteunende kenmerken voorkomen.

Je hebt 5 punten (waarvan minstens 4 hoofdkenmerken) nodig voor de diagnose Prader Willi syndroom bij kinderen van 0 tot 36 maanden en 8 punten (minstens 5 hoofdkenmerken) vanaf de leeftijd van 3 jaar.

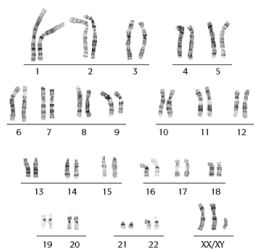
Uit wat vooraf gaat kan je opmaken dat niet alle kenmerken bij elke onderzochte persoon voorkomen. Ze komen ook niet telkens in dezelfde mate voor. Door ervaring kan een arts reeds op basis van een klinisch onderzoek de diagnose met vrij grote zekerheid stellen. In geval van twijfel geeft een chromosoomonderzoek uitsluitsel.



Prader-Willi Vlaanderen
 Buizegemlei 143, 2650 Edegem
 telefoon: 03 448 35 99
 info@praderwillivlaanderen.be
 www.praderwillivlaanderen.be

HOOFDKENMERKEN (1 PUNT)

- Neonatale en vroegkinderlijke algemene hypotonie** (spier-slapte bij de zuigeling) die langzaam afneemt bij het ouder worden
- Geringe gewichtstoename door voedingsproblemen** bij de zuigeling (soms is sondevoeding nodig)
- Snelle gewichtstoename** tussen 1 en 6 jaar; zonder tussenkomst is er gevaar voor zwaarlijvigheid
- Karakteristieke gelaatskenmerken** (minstens 3)
 - Dolichocephaly in kinderjaren (proportioneel lang hoofd)
 - Smal gelaat en voorhoofd
 - Amandelvormige ogen
 - Tentvormige bovenlip
 - Naar onder gerichte mondhoeken
- Hypogonadisme** (onderontwikkeling van de geslachtsorganen en verminderd functioneren van de geslachtshormonen), met afhankelijk van de leeftijd:
 - **Genitale hypoplasie** (onderontwikkeling van de geslachtsorganen)
 - Bij jongens: scrotumhypoplasie, niet-ingedaalde testikels, kleine penis en/of teelballen
 - Bij meisjes: afwezigheid of ernstige hypoplasie van de kleine schaamlippen en/of de clitoris
 - **Vertraagde of onvolledige seksuele rijping** (zonder medische tussenkomst komt de puberteit laat op gang)
 - Bij mannen: kleine geslachtsorganen, weinig aangezichts- en lichaamsbehaar, ontbrekende stemwisseling
 - Bij vrouwen: geen of onregelmatige menstruatie
- Algemene ontwikkelingsachterstand** bij kinderen jonger dan 6 jaar; later lichte tot matige mentale retardatie of leerproblemen
- Hyperfagie** (overmatig eten) obsessie voor voedsel (o.a. op zoek gaan naar eten)
- Chromosoom 15 afwijking in regio q11-13:** deletie, maternale disomie, imprinting- of afleesstoornis



Een chromosoomkaart geeft een geordend beeld van de 23 chromosoom-paren die in de menselijke cel voorkomen. Het laatste paar zijn de geslachtschromosomen: XX is vrouwelijk, XY is mannelijk.

BIJKOMENDE KENMERKEN (1/2 PUNT)

- Verminderde foetale bewegingen en lethargie** (slaapzucht) bij de pasgeborene, zwak of niet huilen van de baby.
- Kenmerkende gedragsproblemen waarvan er minstens 5 vereist zijn:** woede-aanvallen, emotionele labiliteit, dwangmatig gedrag, neiging om te argumenteren, te manipuleren, tegendraads zijn, rigiditeit, bezitterig en koppig gedrag, doordrammen, stelen en liegen.
- Slaapstoornissen:** slaapapnoe en slaperigheid overdag.
- Kleine gestalte** op 15 jaar in verhouding tot de familiale afkomst.
- Hypopigmentatie:** lichte ogen en haar, bleke huid.
- Kleine handen en voeten** in verhouding tot de rest van het lichaam.
- Smalle handen** met een rechte ulnaire rand (lijn tussen pink en pols).
- Scheelzien en bijziendheid**
- Dik, visceus speeksel** met korstjes aan de mondhoeken.
- Articulatieproblemen**
- 'Skin picking':** krabben en verwonden van de huid.

ONDERSTEUNENDE KENMERKEN (0 PUNTEN)

- Hoge pijndrempel**
- Geen neiging tot braken**
- onstabiele lichaamstemperatuur** bij het jonge kind, later **verstoorde temperatuurgevoeligheid**
- scoliose of kyfose**
- te vroege adrenarche** (puberteitsbehaar voor 8 jaar)
- osteoporose** (botontkalking)
- ongewone behendigheit bij het puzzelen**
- normale neuromusculaire functies**

AFWIJKING AAN CHROMOSOOM 15

Deletie: $\pm 70\%$ van de personen met pws.

Door toeval ontbreekt een stukje DNA op de regio q11-13 van het chromosoom 15 afkomstig van de vader. Bij de vader zelf zijn de chromosomen meestal normaal.

De kans op herhaling is kleiner dan 1% (bij translocatie).

Uniparentale disomie: $\pm 25\%$ van de personen met pws.

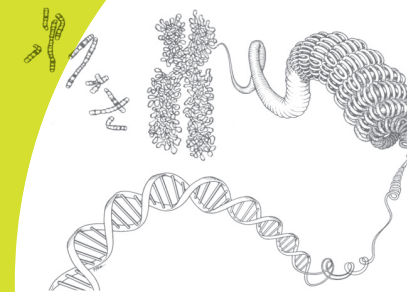
De twee chromosomen zijn afkomstig van de moeder (door een oorspronkelijke trisomie 15 waarbij nadien het mannelijke chromosoom afgestoten wordt). De regio q11-13 is niet actief op het chromosoom afkomstig van de moeder.

De kans op herhaling is kleiner dan 1%. Het komt gemakkelijker voor bij oudere moeders.

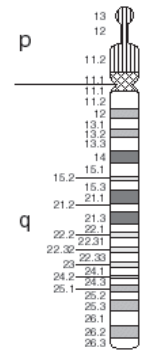
Afleesstoornis: imprinting disorder: $\pm 5\%$ van de personen met pws.

De regio q11-13 op chromosoom 15 van de vader is wel aanwezig maar om één of andere reden kan de informatie niet afgelezen worden. Het kan hier gaan om een deletie van het imprinting center en dan is het herhalingsrisico 50%. Als het enkel een afleesstoornis zonder die deletie is dan is er in theorie geen verhoogd herhalingsrisico.

Als de vader deze afleesfout (geërfd van zijn moeder) doorgeeft, heeft het kind pws, de moeder kan de fout ongemerkt doorgeven.



Een chromosoom is opgebouwd uit een lange DNA-keten samengesteld uit informatiedragers (genen)



Chromosoom 15

Een stuk van de regio q11-13 van chromosoom 15 ontbreekt bij een deletie of staat op non actief bij een uniparentale disomie of door een imprintingstoornis.