

Wiedzieć więcej o zespole Pradera–Williego. Opieka wielospecjalistyczna

To know more about the Prader–Willi syndrome. Multidisciplinary support

Alina T. Midro¹, Beata Olchowik^{1,2}, Aneta Lebiedzińska¹,
Henryk Midro³

¹ Zakład Genetyki Klinicznej UM w Białymstoku

Kierownik: prof. dr hab. A. T. Midro

² Klinika Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej SP DSK w Białymstoku

Kierownik: prof. dr hab. n. med. W. Sobaniec

³ Klinika Psychiatrii UM w Białymstoku

Kierownik: dr hab. n. med. A. Szulc

Summary

Prader–Willi syndrome, induced by a loss of function of paternal genes in the subcentromeric region of the chromosome 15 (q11.2q13), is a complex neurodevelopmental disorder with characteristic obesity resulting from hyperphagia. In addition behavioural disturbances with obsessive-compulsive features, aggression, temper tantrums included, are relatively frequently seen and they often require psychiatric intervention. In this part of the paper we reviewed the recent data of behavioural phenotype the correlations of phenotype-genotype and possibilities of the multidisciplinary support for the affected persons and their families.

Słowa klucze: endofenotypy, fenotyp behawioralny, geny imprintingowe, niekodujące RNA, prognoza genetyczna, zespół Pradera–Williego

Key words: behavioural phenotype, endophenotypes, imprinting genes, noncoding RNA, genetic prognosis, Prader–Willi syndrome

Zespół Pradera–Williego wywoływany jest, jak opisano wcześniej [1], zmianami funkcji genów ojcowskich położonych w regionie podcentromerowym (q11.2q13) chromosomu 15. Zmiany te, poza charakterystycznym obrazem klinicznym, powodują odmienny przebieg rozwoju oraz specyficzne cechy zachowania wymagające niejedno-

Opracowanie finansowane ze środków przyznanych na pracę statutową AMB nr 3 06 784. Zostało przedstawione podczas VI Podlaskich Warsztatów Psychiatrycznych, Białowieża 17–19.01.2008 r.

krotnie interwencji psychiatry. Ponieważ w pierwszej części omówiono szczegółowo fenotyp morfologiczny i jego diagnostykę, w niniejszej pracy scharakteryzowano fenotyp zachowania oraz podkreślono wynikającą z zaburzeń konieczność opieki interdyscyplinarnej. Ponadto podjęto próbę oceny korelacji fenotypowo-genotypowej na potrzeby poradnictwa genetycznego oraz wyznaczono kierunki postępowania terapeutycznego i opiekuńczego.

Fenotyp behawioralny

Fenotyp zachowania (ang. *behavioural phenotype*) według Flinta i Yule [2] to charakterystyczny zbiór cech ruchowych, poznawczych, lingwistycznych i społecznych stale związanych z danym schorzeniem natury biologicznej.

Zdolności poznawcze

W większości badań ocena zdolności poznawczych osób z PWS, na podstawie poziomu ich inteligencji, wykazywała duże zróżnicowanie [3, 4, 5]. Badania funkcji poznawczych, przeprowadzone przez Dykensa i wsp. [6] za pomocą skali Kaufmana u 21 osób z PWS w wieku młodzieńczym i dorosłym, wykazały dobre spostrzeganie wzrokowe oraz umiejętność rozwiązywania zadań wymagających pamięci długotrwałej. Ponadto stwierdzono, że obniżone były umiejętności wykonywania zadań wymagających pamięci krótkotrwałej, przestrzennej oraz wzrokowo-ruchowej. Whittington i wsp. [7] badając trudności szkolne 55 osób z PWS stwierdzili, że problemy z przyswajaniem wiedzy (ang. *academic underachievement*) były większe niż należałoby to oczekiwać na podstawie wskaźnika IQ. Korelowały one ze stopniem zaburzeń zachowania społecznego. Zdaniem autorów te zaburzenia mogły jednak maskować obecność wyższych umiejętności intelektualnych niż by to wynikało z oceny.

Cechy społeczne

Wśród zaburzeń zachowania społecznego i emocjonalnego stwierdzano najczęściej zachowania antyspołeczne, upór, kłótniwość, częste wybuchy gniewu i agresji, niezadko o drastycznym przebiegu [8]. Zachowania obsesyjno-kompulsyjne najczęściej związane były z nadmiernym łaknieniem i brakiem poczucia sytości po jedzeniu [9]. Nie można jednoznacznie stwierdzić, czy do wykształcenia powyższych patologicznych form zachowania mogły przyczynić się negatywnie oddziałujące otoczenie społeczne, czy sam fakt przynależności do populacji PWS z implikacjami wynikającymi ze zmian podłoża genetycznego. Wiadomo, że odrzucenie społeczne może kreować powyższe zachowania, niezależnie od zmian genetycznych, podobnie jak popełniane błędy wychowawcze [10]. Okazuje się, że stymulacja pozytywnych cech (np. stymulacja mowy czynnej, aktywności ruchowej i ćwiczenie koncentracji uwagi) oraz działania prewencyjne (np. konsekwentne stawianie wymagań i odpowiednie reagowanie w czasie wybuchu gniewu) pomagają zminimalizować wykształcanie się patologicznych zachowań [11, 12].

Spośród pozytywnych cech charakteru osób z PWS zwracają uwagę: dobra sprawność w życiu codziennym, tzw. umiejętności praktyczno-życiowe, dobre usposobienie, życzliwość, postawa otwartości na poznawanie nieznanego wcześniej otoczenia, chęć podejmowania kontaktu interpersonalnego, a także możliwości rozwijania funkcji percepcyjnych, pamięci i uczenia się nowych pojęć [12, 13, 14, 15, 16].

Umiejętności ruchowe

Obecność hipotonii mięśniowej opóźnia nabywanie poszczególnych umiejętności ruchowych, co może wpływać też na opóźnienie tempa rozwoju umysłowego [17]. Profile rozwojowe wskazują, że dzieci z PWS najczęściej samodzielnie siadają około 12 miesiąca życia, chodzą około 24 miesiąca życia [18].

Zaburzenia mowy i cechy lingwistyczne

Hipotonia mięśniowa może też być powodem problemów logopedycznych, wpływa bowiem zarówno na artykulację, jak i jakość oraz sposób wydawania głosu. Ruch elementów aparatu mowy (warg, żuchwy, podniebienia i języka) jest spowolniony i często nie tak precyzyjny jak u rówieśników. Charakterystyczne cechy antropologiczne, występujące u osób z PWS, jak: łukowata szpara ustna, krótka warga dolna, mała żuchwa, wada zgryzu i wysokie podniebienie, mogą, zdaniem Mundson-Davis [19], prowadzić do problemów w nauce projekcji głosu.

Kleppe i wsp. [20] obserwowali w grupie 18 dzieci i młodzieży z PWS liczne zaburzenia artykulacyjne (m.in. trudności w wymowie niektórych spółgłosek, np. r, l, s, z), mówienie przez nos oraz piskliwość głosu. Autorzy stwierdzili, że rozumienie mowy jest u wszystkich poniżej normy wiekowej. Deficyty były wyraźniejsze u starszych dzieci i młodzieży z PWS niż u małych dzieci. Akefeldt i wsp. [21] porównali umiejętności komunikacyjne 11 osób z PWS i 11 osób bez PWS, stwierdzając, że funkcje ruchowe aparatu mowy, wysokość tonów i rezonans są bardziej zaburzone u osób z PWS w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast nie znaleziono znamiennych różnic w zakresie fonologii, gramatyki i rozumienia mowy. Autorzy ci sugerują, że zaburzenia oralnych funkcji ruchowych i jakości głosu w PWS faktycznie zależą od charakterystycznej dla PWS hipotonii mięśniowej wczesnego okresu życia rozwojowego i odmienności w budowie anatomicznej aparatu mowy. Zaburzenia rozumienia mowy i trudności językowe nie są specyficzne i mogą wynikać z obniżenia się funkcji poznawczych [22, 23]. W badaniach Sarimskiego [24] wyniki testów i ocena mowy spontanicznej wskazywały, że większość dzieci z PWS w wieku szkolnym potrafi się wystarczająco wysławiać pełnymi zdaniem. U wielu z nich obserwuje się eholalię (powtarzanie usłyszanych zwrotów), persewercję (powtarzanie własnych słów, zdań czy tematów) [25].

Zaburzenia termoregulacji

W okresie noworodkowym i wczesnodziecięcym mogą pojawić się zaburzenia termoregulacji. Wise i wsp. [26] opisali u pięciu niemowląt hipertermię, wskazując

na jej związek z dysfunkcją podwzgórza. Williams i wsp. [27] uważają, że zaburzenia termoregulacji mogą być wynikiem opóźnienia neurorozwojowego. Te zaburzenia w skojarzeniu z obniżonym progiem bólowym wywołanym zaburzeniami produkcji endorfin [28, 29] mogą maskować wystąpienie niektórych objawów chorób infekcyjnych.

Korelacje kariotypowo-fenotypowe

Poszukiwanie form efektywnego leczenia poszczególnych zaburzeń składających się na fenotyp PWS wymaga oceny zmian klinicznych w stosunku do utraty poszczególnych składowych regionu krytycznego. W tym zakresie istnieją dwa podstawowe kierunki badań. Pierwszy to badania myszy transgenicznnych z wywoływanymi zmianami regionu chromosomu 7, syntenicznego z regionem 15q11.2q13 u człowieka. Drugi to opis obserwacji klinicznych w porównaniu z występowaniem poszczególnych wariantów zmian molekularnych, zwłaszcza obserwacje skutków klinicznych i fenotypowych w wyniku utraty segmentów w obrębie regionu krytycznego PWS/AS (Prader–Willi syndrome /Angelman syndrome) w zależności od ich długości i zawartości materiału genetycznego [30].

Myszy transgeniczne

Badania Gabriela i wsp. [31] oraz Stefana i wsp. [32] wykazały, że insercja wirusowego transgenu *LMP2A* (Epstein–Barr Latent Membrane Protein 2A) do PWS/AS locus u myszy powoduje delecję wielkości około 4 mpz (milion par zasad) położoną pomiędzy genami *Mln1* i *Gas2*. Skutkuje to wystąpieniem objawów fenotypu PWS-like lub AS-like w zależności od rodzicielskiego pochodzenia delecji [33]. Delecja wielkości 42 kpz (tysięcy par zasad) w obrębie promotora genu *SNRPN* wraz z IC (centrum inaktywacji) powoduje utratę piętna i powstanie fenotypu PWS-like u myszy [34]. Stwierdzono, że analogicznie utrata regionu promotorowego genu *SNRPN*, rozmiarami sięgająca aż do eksonu 7 (z IC łącznie), powoduje zmianę piętna z ojcowskiego na matczyne oraz powstanie fenotypu PWS-like [35], podobnie jak delecja odcinka od *SNRPN* do *UBE3A* na chromosomie ojcowskim [36]. Wykazano natomiast, że myszy z delecją wielkości 1kpz obejmującą eksony 5–7 genu *SNRPN* [34], albo z delecją eksonu 2 ojcowskiego genu *SNRPN* [36] obejmującą eksony *Npc* *Ipw* oraz skupisko genów snoRNA MBII-52 na chromosomie ojcowskim [30] – są fenotypowo prawidłowe. Zwraca uwagę niespójność obserwacji dotyczących fenotypowych konsekwencji w wyniku uszkodzenia samego genu nekdyny (*Ncd*). Jedni autorzy podają, że mogą one wywoływać fenotyp PWS-like [37, 38] inni – że mogą nie wywoływać żadnych widocznych zmian fenotypowych [39]. Interesujące są badania wskazujące na rolę genu *MAGEL2* w powstawaniu zaburzeń zachowania, jego inaktywacja bowiem powoduje zaburzenia w zachowaniu rytmu okołodobowego [40]. Nie ma wyraźnego efektu fenotypowego obecność delecji ograniczonej tylko do genu *MKRN3* (*Zfp127*) [30]. Ostatnio stwierdzono, że delecja najmniejszego regionu krytycznego, zawierającego skupisko genów snoRNA MBII-85 oraz segment *Ipw* genu *SNURF-SNRPN* u myszy

powoduje opóźnienie wzrostu i w dużym odsetku ogranicza ich przeżywalność [33]. Sugeruje się, że ten segment być może stanowi odpowiednik minimalnego regionu krytycznego (PWScr) (ang. *PWS critical region*) [41, 42], co jednak nie do końca potwierdzają wcześniejsze obserwacje kliniczne u człowieka [43, 44, 45].

Obserwacje kliniczne – zachowania obsesyjno-kompulsywne

Skłonność do wybuchów złości, zachowań obsesyjno-kompulsywnych (nawykowe skubanie skóry (skin-picking)) w okresie dziecięcym, a w późniejszym zaburzenia psychotyczne u osób dorosłych, częściej obserwowano, gdy cechy fenotypu PWS powstawały w wyniku matczynej disomii 15 [upd (15)mat] niż wówczas, gdy PWS był spowodowany utratą genów ojcowskich wskutek (mikro)delecji chromosomowej [6, 28, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54]. Uważa się, że w przypadku upd(15)mat występuje nadekspresja genów pochodzenia matczynego zwiększająca występowanie psychoz [55]. Ich powstanie ma przebieg dwustopniowy, tzn. zaburzenia psychiczne występują wskutek dodatkowych zaburzeń metylacji na bazie pierwotnych zmian molekularnych (matczyzna disomia) w regionie krytycznym wywołujących PWS [52, 56]. Potwierdzeniem tej hipotezy są kolejne obserwacje Webb i wsp. [57], że matczyne dwie kopie regionu między D15S975 i D15S661 uniemożliwiają ekspresję genu *FLJ33332* na obszarze mózgowia, a przez to wpływają na indukcję psychozy w wieku dorosłym. Ocena dodatkowych zmian imprintingowych w komórkach nerwowych, jakie mogą powstawać w późniejszym okresie życia i predysponować do wystąpienia zaburzeń psychicznych, może stworzyć nowe możliwości – zarówno diagnostyczne, jak i podejść terapeutycznych w chorobach psychicznych [57, 58].

Zaburzenia zachowania występujące w formach delecyjnych mogą być związane z brakiem funkcji małych jąderkowych snoRNA związanych z alternatywnym składaniem mRNA receptora serotoniny 2C, jak też z utratą czynnika transkrypcyjnego *MAGEL2*, wpływającego na zaburzenia snu i wykazującego ekspresję w podwzgórzu podczas rozwoju embrionalnego [59, 60].

Obserwacje kliniczne – endofenotypy

Z uwagi na zaburzenia endokrynologiczne wyróżnia się trzy subtypy zmian genetycznych, które kształtują endofenotypy z różną komponentą kliniczną, w zależności od biologii ich powstawania [59]. Wszystkie podtypy charakteryzuje nadmierny apetyt i niedorozwój narządów płciowych, oraz utrata genów pochodzenia ojcowskiego *MKRN3* oraz *SNURF-SNRPN*. Wśród genów kandydujących do wystąpienia odrębnych form endofenotypów znajduje się *MAGEL2*, z przewagą jego ekspresji w mózgu człowieka [61] i wysokim stopniem ekspresji w podwzgórzu u myszy [62]. Myszy pozbawione genu *MAGEL2* (*MAGEL2-NULL*) wykazują niedobór wzrostu w okresie noworodkowym, nadmierny przyrost masy ciała po odstawieniu ich od piersi z następowym zwiększeniem się tkanki tłuszczowej, a także zmieniony metabolizm po osiągnięciu wieku dorosłego [63]. W przeciwieństwie do cech fenotypu PWS u człowieka z utratą *MAGEL2* opisane powyżej myszy pozbawione genu *MAGEL2*

nie wykazują cech nadmiernego apetytu i na diecie wysokotłuszczowej nie osiągają takiej masy ciała jak myszy bez utraty *MAGEL2* [63].

Opieka wielospecjalistyczna

Opieka neonatologiczna

Ze względu na ekstremalną hipotonię mięśniową, która upośledza zwłaszcza odruch ssania, dzieci z PWS w pierwszych miesiącach życia często wymagają karmienia przez sondę dożołądkową [64]. Stwierdzono, że przy wcześnie postawionej diagnozie i zapewnieniu specjalistycznej opieki można zredukować czas hospitalizacji po porodzie i w pierwszych miesiącach życia. Poprzez zastosowanie odpowiednich technik karmienia, stymulacji odruchu ssania można ograniczyć okres karmienia za pomocą sondy, co w przyszłości może zmniejszyć ryzyko wczesnego powstawania otyłości [65].

Opieka endokrynologiczna

Wzrost

W PWS obserwuje się zahamowanie tempa wzrostu w okresie wczesnego dzieciństwa i w następstwie niski wzrost u dorosłych. U części pacjentów stwierdza się obniżone stężenie hormonu wzrostu (GH) [66] i mniejszą obecność innych czynników wzrostowych, np. IGF-1, IGF2, IGBP3 [55, 67, 68, 69]. Höybye i wsp. [67] uważają, że zaburzenia endokrynologiczne w zespole PWS są wynikiem zaburzeń osi podwzgórze – przysadka, co uzasadnia celowość leczenia rekombinowanym GH. Stwierdzono, że leczenie GH nie tylko powoduje pobudzenie wzrostu u dzieci, ale również wpływa na normalizację stosunku tkanki tłuszczowej do mięśniowej, polepszenie sprawności ruchowej, wzrost tolerancji wysiłku, zwiększenie gęstości kości oraz zwiększoną lipolizę. Stwierdzano także poprawę w zakresie zaburzeń zachowania. Według Eiholzer [25] terapię hormonalną należy prowadzić u dzieci z PWS ze szczególną ostrożnością ze względu na możliwość nagłej śmierci z powodu obturacyjnych zaburzeń oddychania. Zaleca się przed rozpoczęciem kuracji szczegółowe badania polisomnograficzne wykazujące zaburzenia śródśenne bezdechu i otolaryngologiczne. Dodatkowo niski wzrost w późniejszych fazach rozwoju jest wynikiem niedoboru hormonów wzrostu o charakterze pierwotnym; nie jest wtórny, jak uważano wcześniej, do rozwijającej się otyłości. W latach 80. wykazano, iż u dzieci z PWS występuje, obok zmniejszonej sekrecji GH (hormonu wzrostu), także zmniejszona produkcja obwodowych czynników wzrostowych, w tym IGF-1, co nie ma związku z otyłością [55, 67, 68]. W USA od 2000 r. wprowadzono suplementację hormonem wzrostu u pacjentów z PWS, uzyskując znacząco wyższy wzrost, obniżenie BMI, wzrost siły i masy mięśniowej, poprawę tolerancji wysiłku. Obserwowano także efekty uboczne terapii, głównie pod postacią nasilenia się bezdechów nocnych u pacjentów leczonych GH [70].

Otyłość

W leczeniu otyłości u pacjentów z PWS próbuje się stosować analogi somatostatyny, które zmniejszają hiperinsulinemię oraz sekrecję greliny [71, 72]. Duże nadzieje wiąże się z antagonistami greliny, które blokują w podwzgórzu receptor GHS-R (receptor sekrecji hormonu wzrostu). Ze względu jednak na powodowane przez nie objawy uboczne, jak: zahamowanie osi GH-IGF, nietolerancja glukozy czy hipoinsulinemia, nie weszły one na stałe do leczenia [71, 72, 73, 74, 75, 76].

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej – cukrzyca typu 2

U osób z PWS może dojść do rozwoju cukrzycy typu 2. W tej grupie proponuje się stosowanie leku o funkcji agonisty receptora dla GLP-1 (ang. *glucagon like peptide 1*), znanego pod nazwą eksenatyd. To pierwszy dostępny na rynku inkretynomimetyk. Jest on syntetyczną wersją naturalnie występującego hormonu białkowego (exendin-4), izolowanego z gruczołów ślinowych amerykańskiej jaszczurki *Gila monster* [77]. Poprzez stymulację wydzielania insuliny w sposób zależny od glukozy, zmniejszenie produkcji glukozy w wątrobie, obniżenie stężenia glukagonu zależne od glukozy powoduje on zmniejszenie łaknienia i zwiększenia poczucie sytości oraz opóźnienie opróżniania pokarmu z żołądka [78, 79, 80], istotnie redukuje masę ciała osób z PWS [81]. Z uwagi jednak na brak danych na temat bezpieczeństwa stosowania eksenatydu u osób bez cukrzycy, jest on przeciwwskazany. Badania na zwierzętach dowodzą, że podając exendin-4 można uzyskać obniżenie stężenia greliny [82], co pozwala rozważać możliwość zalecania go w terapii otyłości/ hiperfagii, która wchodzi w skład objawów klinicznych z PWS.

Inne

Poważnym problemem, zwłaszcza w wieku starszym, są powikłania wywołane ogromną nadwagą, do której dochodzi bez wprowadzenia ograniczającej diety i w konsekwencji do problemów zdrowotnych, takich jak nadciśnienie tętnicze czy niewydolność krążenia [83].

Opieka neurologiczna

U części pacjentów obserwuje się nieprawidłowy zapis EEG i napady padaczkowe [84]. Z tego względu osoby z PWS powinny pozostawać pod opieką neurologa. Dodatkowo wskazane jest pogłębienie diagnostyki neurologicznej o badania neuroobrazowe ze względu na możliwość zmian strukturalnych w OUN. Zmiany te mogą występować w postaci poszerzenia komór bocznych, zmniejszonej objętości płata ciemieniowo-potylicznego, drobnozакrętowości (polymicrogyria) szczeliny Sylwiusza czy niepełnego zamknięcia wyspy (*incomplete insular closure*) [85]. Stwierdzane zmiany struktur mózgowych niekoniecznie mogą wynikać z zaburzonego rozwoju neuronalnego uwarunkowanego zmianami podłoża genetycznego. Należy brać także pod

uwagę okołoporodowe uszkodzenie tkanki nerwowej dziecka z hipotonią mięśniową. Ostatnie doniesienia o stwierdzanych zmianach strukturalnych w obszarze przysadki mózgowej dają nadzieję na pełne zrozumienie obserwowanych w PWS zaburzeń osi podwzgórze–przysadka [86, 87].

Opieka chirurgiczna

Charakterystyczny dla PWS jest niedorozwój narządów płciowych, w tym wnętrostwo. Stwierdzono, że przeprowadzenie zabiegów orchidopeksji zapobiega powstawaniu raka jąder [86].

Opieka dietetyka

Dieta powinna być opracowana przez dietetyka – jej podstawą winno być ograniczenie podaży węglowodanów. Jej stosowanie często wzmaga problemy natury behawioralnej i emocjonalnej u dzieci, co nierzadko jest przyczyną rezygnacji rodziców z tej uciążliwej walki o kalorie. Należy jednak pamiętać, że dzięki diecie udaje się w 60% obniżyć masę ciała u dziecka [88, 89].

Van Hooren i wsp. [90] zwracali uwagę, że powodzenie w utrzymaniu diety jest możliwe przy współodpowiedzialności i współdecydowaniu osób z PWS [91]. Goldberg i wsp. [92] stwierdzili, że problemy, które powstają po wprowadzeniu diety, są częścią szerszych problemów związanych z procesem wychowywania, relacjami i modelem życia rodziny, i wymagają złożonej interwencji psychologicznej.

Opieka psychologiczna i pedagogiczna

Jako charakterystyczne dla zespołu PWS podaje się upór, niechęć do zmiany przyzwyczajeń i zaburzenia emocjonalne w postaci dość częstych wybuchów gniewu (napadów złości). Obserwowane zaburzenia zachowania mogą mieć charakter wtórny, związany ze złożonymi problemami akceptacji dziecka w rodzinie oraz popełnionymi błędami wychowawczymi [10]. Z tego względu dzieci i rodzice wymagają pomocy psychologicznej i pedagogicznej [93]. Whittington i wsp. [7] wskazują, że działania terapeutyczne w ramach edukacji specjalnej powinny koncentrować się na budowaniu prawidłowych relacji w rodzinie i grupie rówieśniczej oraz hamowaniu zachowań patologicznych. Badania prowadzone przez Descheemaeker i wsp. [94] wskazują, że w ramach prowadzonych programów terapeutycznych możliwe jest pozytywne oddziaływanie na zmianę zachowania osób z PWS, nie tylko w zakresie nawyków żywieniowych, ale także obserwowanych problemów wychowawczych.

Rehabilitacja

Obniżone napięcie mięśniowe powoduje w PWS zakłócenie prawidłowego rozwoju ruchowego, szczególnie w zakresie motoryki dużej. Dzieci z PWS wymagają więc w pierwszym okresie życia stymulacji rozwoju psychoruchowego. Stosowane są tu

różne metody neurofizjologiczne. W piśmiennictwie brak jest, jak dotychczas, badań analizujących skuteczność poszczególnych metod terapeutycznych.

W późniejszym okresie życia, zdaniem van Mil i wsp. [95], brak aktywności ruchowej przyczynia się także do rozwoju otyłości, stąd ćwiczenia fizyczne są nieodzownym elementem prewencyjnym i terapeutycznym. Descheemaeker i wsp. [94] zaobserwowali, że spontaniczna aktywność ruchowa poprawia się wraz z redukcją masy ciała. Eiholzer i wsp. [96] stwierdzili, że ćwiczenia fizyczne istotnie poprawiają wydolność fizyczną oraz sprawność osób z PWS. Do aktywności ruchowej włączyć powinna się cała rodzina, co oprócz wymiernych korzyści zdrowotnych przynosi możliwość budowania i umacniania więzi emocjonalnych wszystkich członków rodziny.

Opieka logopedyczna

Według Mundson-Davis [19] hipotonia mięśniowa upośledza u niemowląt i małych dzieci nie tylko oddychanie i przyjmowanie pokarmów, ale także mowę aktywną, stąd konieczność opieki logopedycznej, zwłaszcza w zakresie poprawienia artykulacji. W przypadkach, w których hipotonia długi czas upośledza funkcjonowanie mięśni aparatu mowy, istnieje większe zróżnicowanie pomiędzy rozumieniem mowy a możliwościami jej ekspresji na drodze werbalnej [21]. Downey i Knutson [97] sugerują, że opieka logopedyczna nad osobami z PWS musi uwzględniać nie tylko prowadzenie ćwiczeń artykulacyjnych, ale także nauczanie sposobów podejmowania działań ułatwiających relacje międzypersonalne niezbędne w społecznym funkcjonowaniu.

Opieka psychiatryczna

W leczeniu psychiatrycznym, w związku z zaburzeniami występującymi u niektórych osób z PWS zastosowano leki przeciwdepresyjne z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* – SSRI). Stwierdzono ilościową redukcję myśli natrętnych oraz zachowań kompulsywnych i agresywnych [98]. Ponadto opisano wpływ neuroleptyków na redukcję incydentów psychotycznych i zachowań agresywnych. Niestety, wśród efektów ubocznych obserwowano przyrost masy ciała, co w przypadku PWS jest szczególnie niepożądane [98, 99, 100]. U niewielu badanych pomocne okazało się zastosowanie risperidonu w leczeniu objawów psychotycznych i dużego stopnia agresywności, jakie wystąpiły.

Prowadzone były także badania z użyciem leków normotymicznych, a mianowicie topiramatu i litu, u osób z PWS. Stwierdzono, że osłabiają one zachowania kompulsywne [101] i obniżają łaknienie [102].

Podanie osobom z PWS steroidów płciowych może zwiększyć gęstość kości, zmniejszyć ryzyko złamań i zwiększyć siłę mięśniową (androgeny) oraz ogólną budowę ciała [103]. Związane jest to z wpływem anabolicznym hormonów płciowych na tkankę kostną, tłuszczową i mięśnie. W przypadku estrogenów mogą nastąpić powikłania zakrzepowe, przy stosowaniu zaś testosteronu – nasilić się zachowania agresywne [87].

Reasumując, każde dziecko wymaga interdyscyplinarnego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. Wskazana jest szczególna opieka neonatologa, terapeuty od spraw karmienia, psychologa, dietetyka, endokrynologa, gastroenterologa, chirurga, logopedy, neurologa, ortopedy, pedagoga, okulisty, kardiologa, pulmonologa, genetyka, psychiatry. Ważnym elementem jest postępowanie dietetyczne z uwagi na nadmiar apetytu, działania stymulujące rozwój mowy i przeciwdziałanie negatywnym czynnikom wpływającym na psychofizyczny rozwój dziecka. Okazuje się, że w wieku dorosłym konieczna niejednokrotnie jest pomoc psychiatry i dlatego ważna jest znajomość złożoności problemów tej grupy pacjentów.

Istotne jest wczesne postawienie diagnozy, a następnie udzielenie porady genetycznej uwzględniającej prognozę rozwoju i ukierunkowanie procesu terapeutycznego oraz wychowawczego przez psychologa i pedagoga. Istnieje więc szansa na to, że znając związane z diagnozą problemy uda się zastosować odpowiednie działania prewencyjne u dzieci z tym zespołem, aby zminimalizować zaburzenia psychiczne w wieku dorosłym.

Знать больше о синдроме Прадера–Вилли. Полиспециалистическая опека

Содержание

Синдром Прадера–Вилли, вызванный изменениями отцовских генов, расположенных в подцентрометричном районе (q11.2q13) хромосомы 15 является сложным нарушением нейроразвития с характерней ожирением в результате гипрофагии. Относительно часто встречаются нарушения поведения с чертами обсессивно-компульсивных форм таких как агрессия, нарушения сна и припадками гнева (злость, бешенства), требующие неоднократно интервенции психиатра. В этой части работы обсужден бихевиоральный фенотип, а также новые данные о фенотипно-генотипных корреляциях. Кроме того, указано на возможности полидисциплинарного метода помощи лицам с таким синдромом и их близким.

Mehr wissen über das Prader–Willi-Syndrom. Multidisziplinäre Fachbetreuung

Zusammenfassung

Das Prader–Willi-Syndrom (PWS), hervorgerufen durch die Fehlfunktion der väterlichen in dem subzentromerischen Bereich liegenden Gene des Chromosoms 15 (q11.2q13), ist eine zusammengesetzte Neuroentwicklungserkrankung mit charakteristischer Fettsucht wegen Hyperphagie. Bedingt häufig sind die Störungen im Verhalten mit den obsessiv – compulsiven Eigenschaften, Aggression, Schlafstörungen und Wutanfällen (Ärger, Wut), die nicht einmal eine Intervention des Psychiaters erfordern. In der Arbeit wurden der behaviorale Phenotyp und die neuesten Angaben zu Phenotyp-Genekorrelationen besprochen und es wird auf Möglichkeiten der multidisziplinären Hilfe für die Betroffenen und ihre Familien hingewiesen.

Connaître mieux le syndrome de Prader–Willi. Le soutien multidisciplinaire

Résumé

Le syndrome de Prader–Willi, causé par les changements des gènes paternels de la région subcentrométrique (q11.2q13) du chromosome 15, est un trouble complexe du neurodéveloppement combiné avec l'obésité caractéristique résultant de l'hyperphagie. Les troubles du comportement liés avec les troubles obsessifs-compulsifs, l'agression, les troubles du sommeil et les crises de colère y sont assez fréquents et ils exigent l'intervention du psychiatre.

Ce travail présente le phénotype comportemental, les données les plus récentes touchant les corrélations phénotypiques et génétiques et les possibilités des soins multidisciplinaires adressées aux patients et à leurs familles.

Piśmiennictwo

1. Midro AT, Olchownik B, Lebieźnińska A, Midro H. *Wiedzieć więcej o zespole Pradera–Williego. Diagnostyka*. Psychiatr. Pol. 2009; 43 (2): 135–149.
2. Flint J, Yule W. Behavioural phenotypes In: Rutter MR, Taylor E, Hersov L, red. *Child and adolescent psychiatry*. Oxford Blackwell Scientific 1994, s. 666–687.
3. Curfs LMG, Fryns J-P. *Prader–Willi syndrome: a review with special attention to the cognitive and behavioral profile*. Birth Defects Org. Artic. Ser. 1992; 28 (1): 99–104.
4. Clarke DJ, Boer, H, Whittington J, Holland A, Butler J, Webb T. *Prader–Willi syndrome, compulsive and ritualistic behaviours: the first population-based survey*. Brit. J. Psychiatry 2002; 180: 358–362.
5. Thomson AK, Glasson EJ, Bittles AH. *A long-term population-based clinical and morbidity review of Prader–Willi syndrome in western Australia*. J. Intellect. Disabil. Res. 2006, 50 (1): 69–78.
6. Dykens E, Hodapp R, Walsh K, Nash L. *Profiles, correlates, and trajectories of intelligence in Prader–Willi syndrome*. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 1992a; 31 (6): 1125–1130.
7. Whittington J, Holland A, Webb T, Butler J, Clarke D, Boer H. *Academic underachievement by people with Prader–Willi syndrome*. J. Intellect. Disabil. Res. 2004; 48 (2): 188–200.
8. Ding F, Li HH, Zhang S, Solomon NM, Camper SA, Cohen P, Francke U. *SnoRNA Snord116 (Pwcr1/MBII-85) deletion causes growth deficiency and hyperphagia in mice*. PLoS ONE 2008; 3 (3): 1709.
9. Stein DJ, Keating J, Zar HJ, Hollander E. *A survey phenomenology and pharmacotherapy of compulsive and impulsive-aggressive symptoms in Prader–Willi syndrome*. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosc. 1994; 6 (1): 23–29.
10. Bidzan L. *Wydarzenia niekorzystne w okresie dzieciństwa a zaburzenia psychiczne w wieku podeszłym*. Psychiatr. Pol. 2006; 40 (1): 129–138.
11. Olchownik B. *Analiza pełnego fenotypu zespołu Pradera–Williego*. Praca doktorska. Uniwersytet Medyczny w Białymstoku 2008.
12. Olchownik B, Zarzecka E, Zaborska A, Szepecht-Potocka A, Midro AT. *Badanie fenotypu behawioralnego dzieci z zespołem Pradera–Williego*. Neurol. Dziec. 2001; 10 (20): 67–79.
13. Descheemaeker MJ, Govers V, Vermeulen P, Fryns JP. *Pervasive developmental disorders in Prader–Willi syndrome: The Leuven experience in 59 subjects and controls*. Am. J. Med. Genet. A. 2006; 140 (11): 1136–1142.
14. Dykens EM. *Maladaptive and compulsive behavior in Prader–Willi syndrome: New insights from older adults*. Am. J. Ment. Retard. 2004; 109 (2): 142–153.
15. Rosner BA, Hodapp RM, Fidler DJ, Sagun JN, Dykens EM. *Social competence in person with Prader–Willi Williams and Down’s syndromes*. J. App. Res. Int. Dis. 2004; 17: 209–217.
16. Steinhausen HC, Eiholzer U, Hauffa BP, Malin Z. *Behavioural and emotional disturbances in people with Prader–Willi syndrome*. J. Intellect. Disabil. Res. 2004; 48 (1): 47–52.
17. Olchownik B, Stengel-Rutkowski S. *Umiejętności dzieci z zespołem Pradera–Williego – doniesienie wstępne*. Gin. Pol. 1997; 68 (2): 254–257.
18. Miller SP, Riley P, Shevell MI. *The neonatal presentation of Prader–Willi syndrome revisited*. Pediatr. 1999; 134: 226–228.
19. Mundson-Davis JA. *Speech and language development*. W: Greenswag LR, Alexander RC, red. *Management of Prader–Willi syndrome*. New York: Springer-Verlag; 1988, s. 124–133.

20. Kleppe SA, Katayama KM, Shipley KM, Foushee DR. *The speech and language characteristics of children with Prader–Willi syndrome*. J. Speech Hear. Disord. 1990; 55: 300–309.
21. Akefeldt A, Akefeldt B, Gillberg C. *Voice speech and language characteristics of children with Prader–Willi syndrome*. J. Intellect. Disabil. Res. 1997; 41 (4): 302–311.
22. Defloor T, van Borsel J, Curfs L. *Speech fluency in Prader–Willi syndrome*. J. Fluency Disord. 2000; 25: 85–98.
23. Defloor T, van Borsel J, Curfs L. *Articulation in Prader–Willi syndrome*. J. Commun. Disord. 2002; 35: 261–282.
24. Sarimski K. *Entwicklungspsychologie genetischer Syndrome*. Hogrefe: Verlag fuer Psychologie; 1997), s. 24–71.
25. Eiholzer U. *Deaths in children with Prader–Willi syndrome. A contribution to the debate about the safety of growth hormone treatment in children with PWS*. Horm. Res. 2005; 63 (1): 33–39.
26. Wise MS, Zoghbi H, Edwards M, Byrd LK, Guttmacher AE, Greenberg F. *Hyperthermia in infants with Prader–Willi syndrome*. Am. J. Med. Genet. 1991; 41: 528.
27. Williams MS, Rooney BL, Williams J, Josephson K, Pauli R. *Investigation of thermoregulatory characteristics in patients with Prader–Willi syndrome*. Am. J. Med. Genet. 1994; 49: 302–307.
28. Akefeldt A, Ekman R, Gillberg C, Månsson JE. *Cerebrospinal fluid monoamines in Prader–Willi syndrome*. Biol. Psychiatry 1998; 44 (12): 1321–1328.
29. Hellings JA, Warnock JK. *Self-injurious behavior and serotonin in Prader–Willi syndrome*. Psychopharmacol. Bull. 1994; 30 (2): 245–250.
30. Goldstone AP. *Prader–Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment*. Trends Endocrinol. Metab. 2004; 15 (1): 12–20.
31. Gabriel JM, Merchant M, Ohta T, Ji Y, Caldwell RG, Ramsey MJ, Tucker JD, Longnecker R, Nicholls RD. *A transgene insertion creating a heritable chromosome deletion mouse model of Prader–Willi and Angelman syndromes*. Proc. Nat. Acad. Sc. USA 1999; 96: 9258–9263.
32. Stefan M, Ji H, Simmons RA, Cummings DE, Ahima RS, Friedman MI, Nicholls RD. *Hormonal and metabolic defects in a Prader–Willi syndrome mouse model with neonatal failure to thrive*. Endocrinol. 2005; 146: 4377–4385.
33. Skryabin BV, Gubar LV, Seeger B, Pfeiffer J, Handel S, Robeck T, Karpova E, Rozhdestvensky TS, Brosius J. *Deletion of the MBII-85 snoRNA gene cluster in mice results in postnatal growth retardation*. PLoS Genet. 2007; 3 (12): 2529–2539.
34. Yang T, Adamson TE, Resnick JL, Leff S, Wevrick R, Francke U, Jenkins NA, Copeland NG, Brannan CI. *A mouse model for Prader–Willi syndrome imprinting-centre mutations*. Nat. Genet. 1998; 19: 25–31.
35. Bielinska B, Blaydes SM, Buiting K, Yang T, Krajewska-Walasek M, Horsthemke B, Brannan CI. *De novo deletions of SNRPN exon 1 in early human and mouse embryos result in a paternal to maternal imprint switch*. Nat. Genet. 2000; 25 (1): 74–78.
36. Tsai TF, Jiang YH, Bressler J, Armstrong D, Beaudet AL. *Paternal deletion from Snrpn to Ube3a in the mouse causes hypotonia, growth retardation and partial lethality and provides evidence for a gene contributing to Prader–Willi syndrome*. Hum. Mol. Genet. 1999; 8: 1357–1364.
37. Gerard M, Hernandez L, Wevrick R, Stewart CL. *Disruption of the mouse necdin gene results in early post-natal lethality*. Nat. Genet. 1999; 23: 199–202.
38. Muscatelli F, Abrous DN, Massacrier A, Boccaccio I, Le Moal M, Cau P, Cremer H. *Disruption of the mouse Necdin gene results in hypothalamic and behavioral alterations reminiscent of the human Prader–Willi syndrome*. Hum. Mol. Genet. 2000; 9: 3101–3110.
39. Tsai TF, Armstrong D, Beaudet AL. *Necdin-deficient mice do not show lethality or the obesity and infertility of Prader–Willi syndrome*. Nat. Genet. 1999; 22: 15–16.

40. Kozlov SV, Bogenpohl JW, Howell MP, Wevrick R, Panda S, Hogenesch JB, Muglia LJ, van Gelder RN, Herzog ED, Stewart CL. *The imprinted gene Magel2 regulates normal circadian output*. Nat. Genet. 2007; 39: 1266–1272.
41. Ding F, Prints Y, Dhar MS, Johnson DK, Garnacho-Montero C, Nicholls RD, Francke U. *Lack of Pwcr1/MBII-85 snoRNA is critical for neonatal lethality in Prader–Willi syndrome mouse models*. Mamm. Genome 2005; 16: 424–431.
42. Schüle B, Albalwi M, Northrop E, Francis DI, Rowell M, Slater HR, Gardner RJ, Francke U. *Molecular breakpoint cloning and gene expression studies of a novel translocation t(4;15)(q27;q11.2) associated with Prader–Willi syndrome*. BMC Med. Genet. 2005; 6: 18.
43. Maina EN, Webb T, Soni S, Whittington J, Boer H, Clarke D, Holland A. *Analysis of candidate imprinted genes in PWS subjects with atypical genetics: a possible inactivating mutation in the SNURF/SNRPN minimal promoter*. J. Hum. Genet. 2007; 52 (4): 297–307.
44. Gallagher RC, Pils B, Albalwi M, Francke U. *Evidence for the role of PWCR1/HBII-85 C/D box small nucleolar RNAs in Prader–Willi syndrome*. Am. J. Hum. Genet. 2002; 71 (3): 669–678.
45. Runte M, Varon R, Horn D, Horsthemke B, Buiting K. *Exclusion of the C/D box snoRNA gene cluster HBII-52 from a major role in Prader–Willi syndrome*. Hum. Genet. 2005; 116: 228–230.
46. Boer H, Holland A, Whittington J, Butler J, Webb T, Clarke D. *Psychotic illness in people with Prader–Willi syndrome due to chromosome 15 maternal uniparental disomy*. Lancet 2002; 359 (9301): 135–136.
47. Descheemaeker MJ, Vogels A, Govers V, Borghgraef M, Willekens D, Swillen A, Verhoeven W, Fryns JP. *Prader–Willi syndrome: new insights in the behavioural and psychiatric spectrum*. J. Intellect. Disabil. Res. 2002; 46 (1): 41–50.
48. Feurer ID, Dimitropoulos A, Stone WL, Roof E, Butler MG, Thompson T. *The latent variable structure of the Compulsive Behaviour Checklist in people with Prader–Willi syndrome*. J. Intellect. Disabil. Res. 1998; 42 (6): 472–480.
49. Greaves N, Prince E, Evans DW, Charman T. *Repetitive and ritualistic behaviour in children with Prader–Willi syndrome and children with autism*. J. Intellect. Disabil. Res. 2006; 50 (2): 92–100.
50. Stein DJ, Keating J, Zar HJ, Hollander E. *A survey of the phenomenology and pharmacotherapy of compulsive and impulsive-aggressive symptoms in Prader–Willi syndrome*. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosc. 1994; 6 (1): 23–29.
51. Verhoeven WM, Curfs LM, Tuinier S. *Prader–Willi syndrome and cycloid psychoses*. J. Intellect. Disabil. Res. 1998; 42 (6): 455–462.
52. Soni S, Whittington J, Holland AJ, Webb T, Maina EN, Boer H, Clarke D. *The phenomenology and diagnosis of psychiatric illness in people with Prader–Willi syndrome*. Psychol. Med. 2008; 4: 1–10.
53. Whittington JE, Butler JV, Holland AJ. *Pre-, peri- and postnatal complications in Prader–Willi syndrome in a UK sample*. Early Hum. Dev. 2007 [E-pub. ahead of print].
54. Vogels A, Matthijs G, Legius E, Devriendt K, Fryns JP. *Chromosome 15 maternal uniparental disomy and psychosis in Prader–Willi syndrome*. J. Med. Genet. 2003; 40 (1): 72–73.
55. Boer H, Holland A, Whittington J, Butler J, Webb T, Clarke D. *Psychotic illness in people with Prader–Willi syndrome due to chromosome 15 maternal uniparental disomy*. Lancet 2002; 359 (9301): 135–136.
56. Varela MC, Kok F, Setian N, Kim CA, Koiffmann CP. *Impact of molecular mechanisms, including deletion size, on Prader–Willi syndrome phenotype: study of 75 patients*. Clin. Genet. 2005; 67: 47–52.
57. Webb T, Maina EN, Soni S, Whittington J, Boer H, Clarke D, Holland A. *In search of the psychosis gene in people with Prader–Willi syndrome*. Am. J. Med. Genet. A. 2008; 146 (7): 843–853.

58. Midro AT, Midro H. *Czy dialog genów ze środowiskiem może kształtować fenotyp zachowania w zespole Retta i innych zaburzeniach?* Psychiatr. Pol. 2006; 5 (40): 949–967.
59. Kishore S, Stamm S. *The snoRNA HBII-52 regulates alternative splicing of the serotonin receptor 2C.* Science 2006; 311 (5758), 230–232.
60. Davies W, Lynn PM, Relkovic D, Wilkinson LS. *Imprinted genes and neuroendocrine function.* Front Neuroendocrinol. 2008; 29 (3): 413–427.
61. Lee S, Kozlov S, Hernandez L, Chamberlain SJ, Brannan CI, Stewart CL, Wevrick R. *Expression and imprinting of MAGEL2 suggest a role in Prader–Willi syndrome and the homologous murine imprinting phenotype.* Hum. Mol. Genet. 2000; 9 (12): 1813–1819.
62. Lee S, Walker CL, Wevrick R. *Prader–Willi syndrome transcripts are expressed in phenotypically significant regions of the developing mouse brain.* Gene Expr. Patterns 2003; 3 (5): 599–609.
63. Bischof JM, Stewart CL, Wevrick R. *Inactivation of the mouse Magel2 gene results in growth abnormalities similar to Prader–Willi syndrome.* Hum. Mol. Genet. 2007; 16 (22): 2713–2719.
64. Cassidy SB, Schwartz S. *Prader–Willi syndrome.* Gene Rev. 2000.
65. Bacheré N, Diene G, Dalagnes V, Molinas C, Moulin P, Tauber M. *Early diagnosis and multidisciplinary care reduce the hospitalization time and duration of tube feeding and prevent early obesity in PWS infants.* Horm. Res. 2008; 69: 45–52.
66. Grosso S, Cioni M, Buoni M, Peruzzi L, Pucci L, Berardi R. *Growth hormone secretion in Prader–Willi syndrome.* J. Endocrinol. Invest. 1998; 21 (7): 418–422.
67. Höybye C, Frystyk J, Thorén M. *The growth hormone-insulin-like growth factor axis in adult patients with Prader–Willi syndrome.* Growth Horm IGF Res. 2003; 13 (5): 269–274.
68. Marzullo P, Marcassa C, Campini R, Eleuteri E, Minocci A, Priano L, Temporelli P, Sartorio A, Vettor R, Liuzzi A, Grugni G. *The impact of growth hormone/insulin-like growth factor – I axis and nocturnal breathing disorders on cardiovascular features of adult patients with Prader–Willi syndrome.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005; 90 (10): 5639–5646.
69. Hoybye C, Hilding A, Jacobsson H, Thoren M. *Metabolic profile and body composition in adults with Prader–Willi syndrome and severe obesity.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87 (8): 3590–3597.
70. Partsch CJ, Lammer C, Gillessen-Kaesbach G, Pankau R. *Adult patients with Prader–Willi syndrome: clinical characteristics, life circumstances and growth hormone secretion.* Growth Horm. IGF Res. 2000; 10 (B): 81–85.
71. Haqq AM, Stadler DD, Rosenfeld RG, Pratt KL, Weigle DS, Frayo RS, LaFranchi SH, Cummings DE, Purnell JQ. *Circulating ghrelin levels are suppressed by meals and octreotide therapy in children with Prader–Willi syndrome.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88 (8): 3573–3576.
72. Lustig RH, Hinds PS, Ringwald-Smith K, Christensen RK, Kaste SC, Schreiber RE, Rai SN, Lensing SY, Wu S, Xiong X. *Octreotide therapy of pediatric hypothalamic obesity: a double-blind, placebo-controlled trial.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88 (6): 2586–2592.
73. Butler MG, Bittel DC. *Plasma obestatin and ghrelin levels in subjects with Prader–Willi syndrome.* Am. J. Med. Genet. A. 2007; 143 (5): 415–421.
74. DelParigi A, Tschöp M, Heiman ML, Salbe AD, Vozarova B, Sell SM, Bunt JC, Tataranni PA. *High circulating ghrelin: a potential cause for hyperphagia and obesity in Prader–Willi syndrome.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87 (12): 5461–5464.
75. Haqq AM, Farooqi IS, O’Rahilly S, Stadler DD, Rosenfeld RG, Pratt KL, LaFranchi SH, Purnell JQ. *Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader–Willi syndrome.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88 (1): 174–178.
76. Kojima M, Kangawa K. *Ghrelin, an orexigenic signaling molecule from the gastrointestinal tract.* Curr. Opin. Pharmacol. 2002; 2 (6): 665–668.

77. Triplitt C, Chiquette E. *Exenatide: from the Gila monster to the pharmacy*. J. Am. Phar. Assoc. 2006; 46 (1): 44–52.
78. Degen KB, Brock B, Juhl CB, Djurhuus CB, Grubert J, Kim D, Han J, Taylor K, Fineman M, Schmitz O. *Effect of intravenous infusion of exenatide (synthetic exendin-4) on glucose-dependent insulin secretion and counterregulation during hypoglycemia*. Diabetes 2004; 53 (9): 2397–2403.
79. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, Gaines E, Heintz S, Bicsak TA, Taylor K, Kim D, Aisporna M, Wang Y, Baron AD. *Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes*. J. Clin. Endocrinol Metab. 2003; 88 (7): 3082–3089.
80. Kolterman OG, Kim DD, Shen L, Ruggles JA, Nielsen LL, Fineman MS, Baron AD. *Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus*. Am. J. Health Syst. Pharm. 2005; 62 (2): 173–181.
81. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. *Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study*. Lancet 2002; 359 (9309): 824–830.
82. Pérez-Tilve D, González-Matías L, Alvarez-Crespo M, Leiras R, Tovar S, Diéguez C, Mallo F. *Exendin-4 potently decreases ghrelin levels in fasting rats*. Diabetes 2007; 56 (1): 143–151.
83. Butler JV, Whittington JE, Holland AJ, Boer H, Clarke D, Webb T. *Prevalence of, and risk factors for, physical ill-health in people with Prader–Willi syndrome: a population-based study*. Dev. Med. Child. Neurol. 2002; 44: 248–255.
84. Wang PJ, Hou JW, Sue WC, Lee WT. *Electroclinical characteristics of seizures-comparing Prader–Willi syndrome with Angelman syndrome*. Brain Dev. 2005; 27 (2): 101–107.
85. Miller JL, Couch JA, Schmalfuss I, He G, Liu Y, Driscoll DJ. *Intracranial abnormalities detected by three-dimensional magnetic resonance imaging in Prader–Willi syndrome*. Am. J. Med. Genet. 2007; 143 (5): 476–483.
86. Miller JL, Goldstone AP, Couch JA, Shuster J, He G, Driscoll DJ, Liu Y, Schmalfuss IM. *Pituitary abnormalities in Prader–Willi syndrome and early onset morbid obesity*. Am. J. Med. Genet. A. 2008; 146 A (5): 570–577.
87. Crinò A, Schiaffini P, Ciampalini S, Spera S, Beccaria L, Benzi F, Bosio L, Corrias A, Gargantini L, Salvatoni A, Tonini G, Trifiro G, Livieri C. *Hypogonadism and pubertal development in Prader–Willi syndrome*. Eur. J. Pediatr. 2003; 162: 327–333.
88. Holland AJ, Treasure J, Coskeran P, Dallow J. *Characteristics of the eating disorder in Prader–Willi syndrome: implications for treatment*. J. Intellect. Disabil Res. 1995; 39 (5): 373–381.
89. Kaufman H, Overton G, Leggott J, Clericuzio C. *Prader–Willi syndrome: effect of group home placement on obese patients with diabetes*. South Med. J. 1995; 88 (2): 182–184.
90. Van Hooren RH, Widdershoven GAM, van den Borne HW, Curfs LMG. *Autonomy and intellectual disability: the case of prevention of obesity in Prader–Willi syndrome*. J. Intellect. Disabil. Res. 2002; 46 (7): 560–568.
91. Stadler DD. *Nutritional management. W: Greenswag LR, Alexander RC red. Management of Prader–Willi Syndrome. 2nd edition*. New York: Springer-Verlag; 1995.
92. Goldberg DL, Garrett CL, van Riper C, Warzak WJ. *Coping with Prader–Willi syndrome*. J. Am. Diet. Assoc. 2002, 102 (4): 537–542.
93. Van Hooren RH, Widdershoven GA, van der Bruggen H, van den Borne HW, Curfs LM. *Values in the care for young persons with Prader–Willi syndrome: creating a meaningful life together*. Child Care Health Dev. 2005; 31 (3): 309–319.
94. Descheemaeker MJ, Swillen A, Plissart L, Borghgraef M, Rasenberg S, Curfs LM, Fryns JP. *The Prader–Willi syndrome: a self supporting program for children, youngsters and adults*. Genet. Couns. 1994; 5 (2): 199–205.

95. Van Mil, Westerterp K, Kester A, Curfs L, Gerver W, Schrande-Strumpel C. *Activity related energy expenditure in children and adolescents with Prader-Willi syndrome*. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2000; 24: 429–434.
96. Eiholzer U, Nordmann Y, l'Allemand D, Schlumpf M, Schmid S, Kromeyer-Hauschild K. *Improving body composition and physical activity in Prader-Willi syndrome*. J. Pediatr. 2003; 142: 73–78.
97. Downey DA, Knutson CL. *Speech and language issues. W: Greenswag LR, Alexander RC, red. Management of Prader-Willi syndrome. 2nd edition*. New York: Springer-Verlag; 1995, s. 72.
98. Dykens E, Shah B. *Psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome: epidemiology and management*. CNS Drugs 2003; 17 (3): 167–178.
99. Durst R, Rubin-Jabotinsky K, Raskin S, Katz G, Zislin J. *Risperidone in treating behavioural disturbances of Prader-Willi syndrome*. Acta Psychiatr. Scand. 2000; 102 (6): 461–465.
100. Dykens EM, Cassidy SB. *Prader-Willi syndrome: genetic, behavioral, and treatment issues*. Child Adol. Psychiatr. Clin. N. Am. 1996; 5: 913–927.
101. Shapira NA, Lessig MC, Murphy TK, Driscoll DJ, Goodman WK. *Topiramate attenuates self-injurious behaviour in Prader-Willi syndrome*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2002; 5 (2): 141–145.
102. Smathers SA, Wilson JG, Nigro MA. *Topiramate effectiveness in Prader-Willi syndrome*. Pediatr. Neurol. 2003; 28 (2): 130–133.
103. Butler MG, Haber L, Mernaugh R, Carlson MG, Price R, Feurer ID. *Decreased bone mineral density in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects*. Am. J. Med. Genet. 2001; 103 (3): 216–222.

Dane elektroniczne: www.ncbi.nlm.nih.gov

Adres: Alina T. Midro
Zakład Genetyki Klinicznej
Uniwersytetu Medycznego
15-089 Białystok, ul. Waszyngtona 13
skr. poczt. 22

Otrzymano: 15.05.2008
Zrecenzowano: 30.06.2008
Otrzymano po poprawie: 7.10.2008
Przyjęto do druku: 1.12.2008