

Prader-Willi syndrom v kazuistikách

MUDr. Olga Magnová

Pediatrická klinika, FN Brno

Prader-Willi syndrom je závažné geneticky podmíněné multisystémové onemocnění. Mezi jeho typické příznaky patří kromě faciální dysmorfie i svalová hypotonie, porucha příjmu potravy (neprospívání s následnou hyperfagií a obezitou) a porucha růstu. Uvádíme kazuistiky tří dětí s Prader-Willi syndromem. U dvou z nich byla genetická diagnóza stanovena až po druhém roce života s rozdílným vlivem na jejich další zdravotní stav, ale ani časná diagnóza v dalším případě nevyhloučila rozvoj extrémní obezity vedoucí k závažné morbiditě. Cílem článku je upozornit na důležitost včasné diagnostiky a zahájení komplexní léčby tohoto stavu, včetně léčby růstovým hormonem, které tak mohou významně ovlivnit klinický stav pacientů.

Klíčová slova: Prader-Willi syndrom, obezita, růstový hormon.

Prader-Willi syndrome: a case report

Prader-Willi syndrome is a dangerous genetic multisystem disorder. It's typical symptoms include facial dysmorphism, muscle weakness, growth and eating disorders (failure-to-thrive followed by polyphagia and obesity). We are presenting three case histories of children with Prader-Willi syndrome. Two of them have been diagnosed after the second year of life, with differing impact on their health. Early diagnosis in the third case history didn't eliminate development of extreme obesity leading to serious morbidity. The aim of the article is to bring attention to importance of early diagnosis and initiation of complex treatment of this condition, including growth hormone therapy that can significantly affect the clinical condition of patients.

Key words: Prader-Willi syndrome, obesity, growth hormone.

Úvod

Prader-Willi syndrom (PWS) je multisystémové onemocnění a je nejznámější příčinou geneticky podmíněné obezity (1). Je způsoben poruchou exprese genů na 15. chromozomu paternálního původu. V 60% se jedná o delecii v oblasti 15q11-q13, v 35% o maternální disomii 15q a v 5% o atypickou delecii malé části 15. chromozomu. Charakteristickými symptomy onemocnění jsou centrální svalová hypotonie, neprospívání v prvním roce života následované rozvojem obezity po druhém roce života, psychomotorická retardace, malý vzrůst, kraniofaciální dysmorfie a hypogonadismus. Endokrinní péče zahrnuje substituční léčbu růstovým hormonem (RH) a pohlavními hormony pro jejich kombinovaný nedostatek.

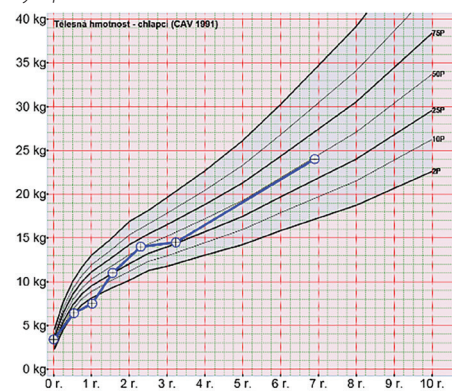
Cílem práce je zdůraznit význam časně diagnostiky onemocnění vedoucí k zahájení komplexní multioborové péče s cílem zabránit rozvoji excesivní obezity vedoucí ke zvýšené morbiditě a mortalitě pacientů.

Kazuistiky

Pacient č. 1

Chlapec se narodil jako 3. dítě zdravým rodičům. Těhotenství proběhlo bez komplikací, dítě se narodilo ve 41. týdnu těhotenství s porodní hmotností 3450 g a délkou 51 cm. Již v novorozeneckém věku se objevily problémy s příjmem potravy – z prsu nesál, a i krmení z lahvičky bylo velmi obtížné a zdoluhavé. Od počátku proto špatně přibýval na váze, svalová

Graf 1. Tělesná hmotnost v závislosti na věku. Stabilizace hmotnosti po potvrzení klinických symptomů PWS ve 3 letech. Pacient č. 1



vá hypotonie, která byla patrná od narození, se nelepšila. Rovněž psychický vývoj probíhal opožděně zejména v expresivní složce řeči.

Z důvodu centrální hypotonie bylo již na novorozeneckém oddělení zahájeno genetické vyšetření s výsledkem normální mužský karyotyp, CGH array byl negativní, nebyla potvrzena ani spinální svalová atrofie (SMA).

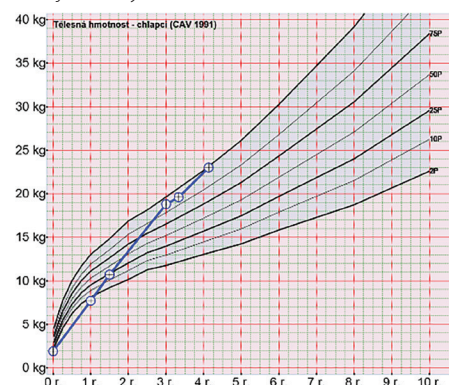
V 2 letech a 4 měsících, po předchozí provedené oboustranné orchidopexii, byl odeslán urologem k endokrinologickému vyšetření. V průběhu tohoto vyšetření bylo zjištěno, že v prvním roce věku měřil 72 cm (-1,6 SDS), vážil 7,7 kg (-2,8 SDS, hmotnostně výškový poměr 5. percentil), po druhém roce života se však dle maminky dobře „rozjedl“ a začal přibývat na váze. Hmotnost stoupla na 14,5 kg a hmotnostně výškový poměr byl na 94. percentilu, jeho růst se ale nezlepšil -92,5 cm (-1,6 SDS) a výška zaostávala proti očekávanému růstu dle rodičů o 1,5 SDS. Fenotypické rysy odpovídaly PWS – mandlové oči, dolů stočené ústní koutky, úzké čelo a obličej, drobné ruce a chodidla. Klinické podezření na diagnózu PWS vysvětlilo rodičům mnohé problémy, kterými dítě trpělo a pro rodinu bylo impulzem v dodržování doporučených režimových, stravovacích a pohybových opatření. Ve věku 3 let a 2 měsíců byla diagnóza PWS definitivně potvrzena geneticky nálezem maternální disomie na 15. chromozomu. Vzhledem k poruše růstu byla zahájena léčba růstovým hormonem, což společně s již provedenou úpravou životosprávy vedlo ke zlepšení tělesné výšky a zlepšení výživového stavu dítěte ještě před rozvojem významné obezity. Ve věku 7 let má chlapec průměrnou výšku 125,2 cm (-0,1 SDS), váží 24 kg (BMI 15,6 kg/m², hmotnostně výškový poměr 50. percentil) a měl by nastoupit do 1. třídy. Chlapec vykazuje mírné autistické rysy, má stále s problémy s rozvojem řeči, spontánně téměř nemluví a jen jednoslovně odpovídá na otázky. Trpí primární noční enurézou.

Pacient č. 2

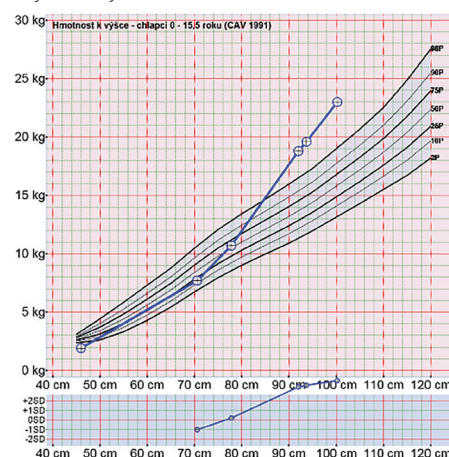
Chlapec se narodil ze 3. gravidity (matka hypotyreóza, otec polinóza), ve 12. týdnu byla provedena amniocentéza pro pozitivní biochemický skrínink, výsledek ale nepotvrdil chromozomální poruchu. Těhotenství bylo ukončeno plánovaným císařským řezem ve 38. týdnu pro intrauterinní hypotrofii plodu. Novorozenec byl malý na svůj gestační věk s parametry 1 950 g a 46 cm (< -2 SDS), po porodu nebyl kříšen, asymptomatická popo-

rodní hypoglykemie byla zvládnuta časným příkrmem. K prsu se nepřisál, nesál ani z lahve a vyžadoval krmení nazogastrickou sondou až do věku téměř tří měsíců. V domácím prostředí se jevil dle matky jako velmi klidné dítě, nadále u něj progredovala centrální svalová hypotonie a opožďoval se psychický i motorický vývoj. Pro trvalé problémy s krmením jen pomalu přibýval na váze. V prvním roce věku měřil 70,6 cm (-2 SDS), vážil 7,7 kg (-2,5 SDS), poměr hmotnosti k výšce byl na 15. percentilu. Z důvodu centrální svalové hypotonie bylo zahájeno genetické vyšetření také již v novorozeneckém věku. Byl potvrzen mužský karyotyp a vyloučeny mikroleční syndromy (včetně delecí u PWS) a SMA. Chlapec prodělal v batolecím věku oboustrannou orchidopexii a pro rozvoj alergického bronchiálního astmatu byla nutná léčba inhalačními kortikosteroidy od tří let života. K endokrinologickému vyšetření byl odeslán ve 3,5 letech pro nadváhu. Rozhovorem s maminkou bylo zjištěno, že příjem jídla se po prvním roce života zlepšil a kolem druhého roku věku začal chlapec přibývat na váze. Při antropometrickém vyšetření byla zjištěna malá výška 93,7 cm (-1,5 SDS) a významná obezita (BMI 22,2 kg/m², +4,2 SDS), hmotnost 19,6 kg (> 2,5 SD) a hmotnostně výškový poměr nad 99. percentilem, jeho výška současně zaostávala proti očekávané výšce dle rodičů o 1 SDS. Klinicky byly přítomné známky faciální dysmorfie – nápadně úzké čelo a obličej, mandlové oči s epikanty, dolů stočené ústní koutky, dále genua valga, chlapecký genitál měl nápadně hypoplastické skrotum i penis. Vzhledem k jednoznačně přítomným klinickým symptomům PWS byl odeslán k dalšímu genetickému vyšetření, které potvrdilo maternální disomii na 15. chromozomu. V době genetického potvrzení diagnózy byly chlapecovi 4 roky a vážil 23 kg při výšce 100,2 cm (-1,3 SDS), BMI 22,9 kg/m² (> 5 SDS). Rodičům byla doporučena komplexní úprava životosprávy a byla zahájena léčba růstovým hormonem. Situaci v péči o chlapce dosud komplikují stále zhoršující se psychické problémy. Chlapec se dožaduje jídla křikem, pláčem i vztekem a při komplikované situaci v rodině je mu nakonec často vyhověno. Dodržování stravovacího a pohybového režimu je epizodické a střídají se období stabilizace hmotnosti s rychlými hmotnostními přírůstky. Nyní je

Graf 2. Tělesná hmotnost v závislosti na věku do zahájení léčby RH. Pacient č. 2



Graf 3. Poměr tělesné hmotnosti k výšce do zahájení léčby RH. Pacient č. 2



schopen školní docházky s asistentkou, chodí do 2. třídy ZŠ. Při výšce 141,5 cm (0,8 SDS) váží 55 kg (> 2,5 SDS) a je stále obézní (BMI 27 kg/m², +4,3 SDS), hmotnostně výškový poměr jen nad 99. percentilem.

Pacient č. 3

Holčička se narodila z nekomplikované gravidity ve 41. týdnu těhotenství a s porodní hmotností 2 550 g byla ke svému gestačnímu věku malá (-2,3 SDS). Už při porodu byla dívka hypotonická, její Apgar skóre bylo 3-7-9 bodů. Svalová hypotonie neustupovala ani v dalších dnech života, novorozenec neměl dostatečně vyvinut sací reflex a pomalu začal pít z lahve až ve třech týdnech života.

Pro svalovou hypotonii byla v péči dětského neurologa, z jehož podnětu bylo ve 3 měsících života indikováno genetické vyšetření, které potvrdilo delecii na 15. chromozomu odpovídající PWS.

Další klinický vývoj byl typický – dominovala i nadále svalová hypotonie a zpomalování psychického vývoje. V prvních měsících života

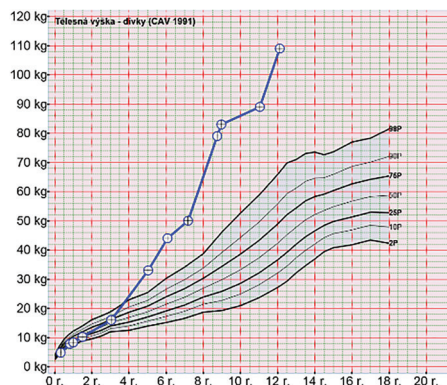
velmi špatně jedla a nepřibývala na hmotnosti, v prvním roce věku měřila 75 cm (0 SDS) a vážila 8,3 kg (-1,25 SDS), hmotnostně výškový poměr byl na 9. percentilu, klinický stav se zlepšil v druhém roce života. Byla v péči oftalmologa pro astigmatismus a hypermetropii.

Ve 3 letech věku byla dívka odeslána k vyšetření na specializované endokrinologické pracoviště. Vykazovala typický fenotyp s dysmorfními znaky v obličeji, kůže a adnexa byla hypopigmentovaná, ruce a chodidla drobná a úzká, svalstvo bylo hypotrofičké, a právě začala sama chodit. Měřila 92 cm (-1,2 SDS) a při hmotnosti 16 kg (BMI 19 kg/m², hmotnostně výškový poměr 98. percentil) již patřila do pásma obézních dětí. Byla malého vzrůstu vzhledem k rodičovské predikci (-1,5 SDS). Rodičům bylo doporučeno zahájení péče nutričního terapeuta vzhledem k již přítomné obezitě, a také byla doporučena léčba růstovým hormonem. Rodiče tento návrh neakceptovali.

V necelých 9 letech (134 cm (0 SDS), 79 kg, (BMI 44 kg/m²) byla poprvé vyšetřena ortopedem pro velmi těžkou skoliózu, která vedla k bolestem v lumbální krajině a omezovala dívčinu chůzi. Doporučené operační řešení skoliózy rodiče opakovaně odmítli, konzervativní přístup byl negativně ovlivněn trvajícím svalovou hypotonií, narůstající obezitou a tím i omezenou fyzickou aktivitou.

O rok později byla přijata na chirurgické oddělení pro bolesti břicha při zánětu močových cest. V této době již vážila asi 95 kg (> 5 SDS). Stav se zkomplikoval infekcí horních cest dýchacích s horečkou, která vedla k multiorgánovému selhání (kardiální, renální a respirační), vyžadujícímu intenzivní léčbu včetně 10 dnů umělé plicní ventilace a více než 30denní oxygenoterapie. Po této epizodě se její klinický stav významně zhoršil, přestala chodit a začala být závislá na invalidním vozíku. Přestala také docházet do školy a doma začala probíhat i rehabilitační péče, což omezilo do jisté míry její účinek. Nyní ve věku 12 let měří dívka 148 cm (-1 SDS) a váží 109 kg (BMI 49,8 kg/m², > 5 SDS), při chronické restriktivní ventilační poruše je klidově dušná, je schopna s oporou se postavit a ujít několik kroků. Je plně závislá na péči rodičů. Dle laboratorních vyšetření má známky nedostatku růstového hormonu a parciálního nedostatku pohlavních hormonů, je přítomna hyperinzulinemie

Graf 4. Tělesná hmotnost v závislosti na věku. Pacient č. 3



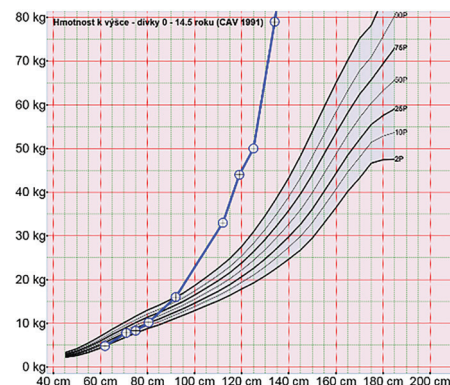
s inzulinovou rezistencí a hyperlipoproteinemií. Rentgenové vyšetření zápěstí odpovídá kostnímu věku 14 let, což svědčí pro uzávěr epifyzárních růstových štěrbin a léčba růstovým hormonem již není indikována.

Diskuze

Prader-Willi syndrom je geneticky podmíněné multisystémové onemocnění, s četnými fyzickými, mentálními a behaviorálními problémy. Symptomy onemocnění se mění s věkem a mohou se individuálně různit. Mezi zásadní příznaky patří svalová hypotonie, poruchy růstu a poruchy příjmu potravy, které názorně demonstrují výše uvedené kazuistiky.

Nejčastější indikací ke genetickému vyšetření s následným potvrzením PWS je centrální svalová hypotonie v novorozeneckém a kojeneckém věku, která se projevuje poruchou sacího reflexu a špatným sáním dítěte. K posouzení indikace genetického vyšetření byl

Graf 5. Poměr tělesné hmotnosti k výšce. Pacient č. 3



vytvořen skórovací systém, který je uveden v tabulce č. 1. Indikaci ke genetickému vyšetření splňují děti do 3 let věku, které dosáhnou alespoň 5 bodů, z toho 4 ze skupiny hlavních příznaků, a děti ve věku nad 3 roky, které dosáhnou minimálně 8 bodů, z toho 5 v hlavní skupině (2). Nejzávažnějším symptomem PWS je obezita vedoucí k rozvoji kardiovaskulární a respirační morbidity a mortality. Rozvoj obezity má dvě fáze. Nejprve se jedná o špatný příjem jídla a neprospívání v prvním roce života, pak se hmotnost začne zlepšovat a kolem druhého roku života se objeví velká chuť k jídlu a trvalý hlad spojený s pocitem nenasycenosti vedoucí k rozvoji extrémní obezity. U některých pacientů v období dospívání nebo v dospělosti pocit sytosti nastoupí a nárůst obezity se zastaví. Prevence rozvoje závažné obezity je zásadní ve strategii péče o pacienty s PWS, obzvláště když jejich psychické nastavení zhoršuje compliance při dodržování energie-

Tab. 1. Skórovací schéma k indikaci genetického vyšetření u Prader-Willi syndromu

Velká kritéria: 1 bod
- Novorozenecká a kojenecká centrální svalová hypotonie, špatné sání - Problémy s krmením vyžadující speciální techniky - Rychlé přírůstky na váze překračující 2 percentilová pásma mezi 1. a 6. rokem života - Typický vzhled: dolichocefalie, úzké čelo a obličej, mandlové oči, dolů stočené ústní koutky, úzký horní ret (min. 3 znaky) - Hypogonadismus: nesestouplá varlata, hypoplazie zevního genitálu u obou pohlaví, opožděná puberta - Mírná až střední mentální retardace, poruchy učení - Hyperfagie a obsese jídlem
Malá kritéria: 0,5 bodu
- Malé pohyby plodu intrauterinně, letargie dítěte, slabý pláč ustupující s věkem dítěte - Typické poruchy chování: záchvaty vzteku, násilné výbuchy, obsesivně kompulzivní chování, hádavost, manipulativní, negativistické, argumentující nebo majetnické chování, vytrvalost, lhaní a krádeže (min. 5 znaků) - Porucha spánku, spánková apnoe - Malá postava vzhledem ke genetické dispozici - Malé ruce a chodidla - Úzké ruce - Oční vada - Vazké sliny - Poruchy řeči a výslovnosti - Sebeпоškozování - Hypopigmentace

ticky restričních režimů. Kaloricky vyžadují děti s PWS asi 65 % kalorické potřeby zdravých vrstevníků a podíl bílkovin ve stravě má být zvýšen na 25–30 % (3). Léčba růstovým hormonem pak zlepšuje nejen tělesný růst, ale také vede ke změně tělesného složení, především k nárůstu svalové hmoty, což zvyšuje klidový i zátěžový energetický výdej. Větší svalová hmota a lepší svalový tonus mají pak příznivý vliv i na hypoventilaci a mají také pozitivní vliv na přirozený vývoj skoliózy, na které děti s PWS trpí vzhledem ke svalové hypotonii. Nárůst svalové hmoty při léčbě růstovým hormonem

také umožňuje rozvoj fyzické pohybové aktivity, která je nedílnou součástí péče o děti s PWS, a která opět zlepšuje celkový zdravotní stav pacientů. Není jednoznačně stanoveno věkové doporučení k zahájení léčby růstovým hormonem, největší benefit má léčba zahájená před 2. rokem života. Dle publikovaných sdělení bývá léčba růstovým hormonem obvykle zahájena mezi 4. až 6. měsícem života, často již i před 3. měsícem. Časné zahájení léčby v kojenckém věku pak příznivě ovlivňuje i motorický vývoj dítěte (4). I výsledky českého registru dětí léčených růstovým hormonem, REPAR,

potvrzují, že děti, které zahájily léčbu růstovým hormonem do 2. roku života, jsou významně štíhlejší i po 5 letech léčby a neprošly obdobím rozvoje těžké obezity (5).

Závěr

Časné stanovení diagnózy Prader-Willi syndromu vede k zahájení multioborové intervence, která spolu s nezbytnou důslednou péčí rodičů mají příznivý vliv na další zdravotní stav těchto dětí, především na prevenci rozvoje obezity spojené s dalšími komorbiditami.

LITERATURA

1. Butler MG. Prader-Willi syndrome: Current understanding of cause and diagnosis. *Am J Med Genet.* 1990;35:319-332.
2. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics.* 1993;91(2):398-402.
3. Muscogiuri G, Barrea L, Faggiano F, et al. RESTARE. Obesity in Prader-Willi syndrome: pathophysiological mechanisms,

nutritional and pharmacological approaches. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(10):2057-2070.

4. Deal CL, Tony M, Höybye C, et al. 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for combination human growth hormone therapy in Prader-Willi syn-

drome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):E1072-1087. doi: 10.1210/jc.2012-3888. Epub 2013 Mar 29. PMID: 23543664; PMCID: PMC3789886.

5. Kodytková A, El Lababidi Em, Čermáková I, et al. Early-onset growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome attenuates the risk of transition to severe obesity. *ESPE Abstracts.* 2021;94:P2-309.