

Prader-Willi syndrome : genotype and phenotype at adult age

Citation for published version (APA):

Sinnema, M. (2011). *Prader-Willi syndrome : genotype and phenotype at adult age*. Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20111209ms>

Document status and date:

Published: 01/01/2011

DOI:

[10.26481/dis.20111209ms](https://doi.org/10.26481/dis.20111209ms)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

CHAPTER 9

SUMMARY

SUMMARY

Prader-Willi syndrome (PWS) is a neurodevelopmental disorder caused by the absence of paternal expression of imprinted genes in the critical region at 15q11-13. The main mechanisms causing PWS include a paternal deletion at 15q11-13 (70%) and a maternal uniparental disomy (mUPD) of chromosome 15 (25-30%). Translocations and imprinting defects account for 1-5% of the cases. Characteristics of PWS differ in the different life stages. At birth, neonates with PWS have severe hypotonia and feeding problems. During childhood, the original feeding problems improve and excessive appetite with hyperphagia develops. Without dietary restrictions this may result in extreme obesity. Research in Prader-Willi syndrome (PWS) has mainly focused on clinical characteristics in childhood, adolescence and early adulthood. Little is known about PWS at older age. The aim of this thesis is to contribute towards better understanding of PWS at adult age.

The studies described in this thesis were embedded in the project “Ageing in Prader-Willi syndrome” and were carried out at The Governor Kremers Centre and Department of Clinical Genetics, Maastricht University Medical Centre, the Netherlands. The study cohort consisted of 102 adult (18 years and older) persons with a genetically confirmed diagnosis of PWS. The individuals with PWS and their main caretakers (family and/or professional carers) were visited at home for semi-structured interviews. Data were collected on physical, behavioural and psychiatric characteristics.

The distribution of the genetic subtypes was discussed in *Chapter 2*. The frequencies of different subtypes in PWS are usually given in literature as 70% deletion, 25-30% mUPD and 3-5% others (IC defects and translocations). In our study population, a different distribution of genetic subtypes across the different age groups was found when compared with previous population based studies. This was mainly caused by a relatively high proportion of mUPD in the older age groups. Differences in maternal age and BMI of the persons with PWS could not explain the differences in distribution across the age groups. However, our study population had a much broader age range, compared to other studies, because of a predominance of older people (forty years and older) with PWS. Therefore, the results underline both the need for correct genetic diagnosis in all persons with PWS and the need for adjustments to the guidelines for preventive management in adulthood.

Chapter 3 describes the physical characteristics of PWS at adult age. We reported on the consequences of high morbidity such as increased numbers of hospital admissions, medication use and surgery. Special attention was paid to

SUMMARY

causes and symptoms of serious illness, and recovery from illness. Physical health problems included non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), hypertension, cerebrovascular accidents, respiratory infections, dermatologic and orthopedic problems. At adult age, hospitalization results from inguinal hernia surgery, diabetes mellitus, psychosis, erysipelas, water and drug intoxications. In older individuals, respiratory infections are the main reason for hospital admissions. Frequently used medication included psychotropics, laxatives, anti-diabetic medication and dermatologic preparations. Signs and symptoms of illness are not always easy to interpret in people with PWS. Abnormal drinking patterns, problems with anesthesia, decreased ability to vomit, abnormal pain awareness and unpredictable fever response was common and lead to delayed diagnosis of serious conditions. The results underline the importance of developing monitoring programmes which would help to recognize physical health problems in an early stage.

In *Chapter 4*, we reported on the behavioural phenotype, using the Developmental Behavior Checklist for Adults (DBC-A). Adults with PWS had higher rates of maladaptive behaviors compared to people with ID due to other etiologies. Persons with mUPD had higher total scores on the DBC-A than persons with a deletion. Those with a Type I deletion showed higher total DBC-A scores than persons with a Type II deletion. There were no statistically significant differences in DBC-A total scores between the different BMI categories. Unlike previous descriptions of the behavioral phenotype in adults with PWS, behavioral problems were not less prevalent in older adults compared with younger adults.

The prevalence of psychiatric illness in the cohort was evaluated in *Chapter 5*. The results confirm previous findings that psychiatric illness is highly prevalent in adults with PWS. Nine out of 53 persons (17%) with a 15q11-13 deletion and 28 out of 44 (64%) persons with mUPD were diagnosed with a current or previous psychiatric illness. Depressive illness with psychotic symptoms was the cause of psychiatric problems in the majority of persons with PWS due to deletion (56%). In the case of mUPD, almost all individuals with a history of psychopathology suffered from psychotic symptoms (85%) with or without an affective component.

A specific psychiatric illness related to older age is dementia. The first case of a woman with PWS and symptoms highly suggestive of dementia was reported in *Chapter 6*. The association between PWS and dementia could of course be coincidental. In order to get a better understanding of the prevalence of dementia in elderly with PWS, more studies are necessary in larger cohorts. Moreover, study of brain material is warranted to observe whether premature

Alzheimer changes or indications of other dementia forms do occur in people with PWS.

In *Chapter 7*, the focus was on characteristics of older age in PWS. In many adults with PWS, functional abilities deteriorated from the age of 40 years. This usually started with a decrease in energy level and lessening of mobility. Deterioration on the domains of activities of daily living (ADL), psychological functioning, physical functions and care dependence over the age of 50 were striking. Physical health problems in the older individuals included cardiovascular diseases, diabetes, dermatological complaints, orthopedic problems and psychiatric illness. Premature ageing occurs in persons with PWS. Lower levels of estrogen, testosterone and growth hormone in adults with PWS were suggested to play a role in premature ageing. The chronic course of psychiatric illness and chronic use of psychotropic medication might also affect the ageing process.

In *Chapter 8*, the general discussion, the results were placed in a broader perspective and methodological considerations were discussed. We made recommendations for clinical implementation and future research opportunities were made. Early diagnosis, education of and support by caregivers, routine monitoring of health and timely treatment of co-morbidity, are the key to a better quality of life for people with PWS. In *Appendix 1* we suggest an approach for preventive management in adults with PWS. Emergency situations in people with PWS deserve special attention. Characteristics of the syndrome in general and possible complications during acute illness are listed in the Medical Alert booklet, attached in *Appendix 2*. Understanding the factors that contribute to healthy ageing in PWS will be a major challenge for clinical multidisciplinary research in the coming years.

In *Appendix 3-7* specific topics, such as gastric dilatation, lymphedema, sleep disturbances & behavioural problems, urinary incontinence and the GH/IGF-I axis & pituitary function & size were addressed more in detail.

SAMENVATTING

SAMENVATTING

Het Prader-Willi syndroom (PWS) is een genetische aandoening en is het gevolg van het ontbreken van expressie van genen uit de paternale chromosoom 15q11-13 regio. Verschillende mechanismen kunnen hieraan ten grondslag liggen, namelijk een deletie in de paternale 15q11-q13 regio (70%), een maternale uniparentele disomie (mUPD; 25-30%) of een defect in het imprintings centrum (3-5%). In de diverse levensfasen van mensen met het PWS komen verschillende kenmerken voor. Bij pasgeborenen staan spierslape en voedingsproblemen op de voorgrond. Tijdens de kindertijd ontstaat een onverzadigbare eetlust en, zonder dieetmaatregelen, overgewicht. Onderzoek naar PWS heeft zich tot op heden met name gericht op de klinische kenmerken van kinderen en jong volwassenen. Er is weinig bekend over PWS op oudere leeftijd. Het doel van dit onderzoek was om de specifieke kenmerken van mensen met PWS op volwassen leeftijd in kaart brengen.

De studies beschreven in dit proefschrift zijn uitgevoerd binnen het project “Gezond ouder worden met Prader-Willi syndroom” dat plaatsvond vanuit het Gouverneur Kremers Centrum en de afdeling klinische genetica van het Maastricht Universitair Medisch Centrum. De studiepopulatie bestond uit 102 volwassenen (18 jaar en ouder) met een genetisch bevestigde diagnose van PWS. De mensen met PWS zelf en hun belangrijkste verzorgers (familie en/of professionele begeleiders) werden thuis bezocht voor semi-gestructureerde interviews. Hierbij werd informatie verzameld over lichamelijke, gedrags- en psychiatrische kenmerken.

De verhouding tussen het voorkomen van de verschillende genetische subtypen van PWS kwam aan bod in *Hoofdstuk 2*. In de literatuur wordt veelal gesproken over 70% deletie, 25-30% mUPD en 3-5% andere oorzaken (imprintings centrum defecten en translocaties). In onze studie populatie werd een andere verdeling gevonden: 54% deletie, 43% mUPD en 3% imprintings centrum defecten en translocaties. In vergelijking met andere studies, kende onze studiepopulatie een grotere leeftijdsspreiding en relatief veel oudere mensen met PWS. De afwijkende verdeling bleek met name veroorzaakt te worden door relatief veel mensen met mUPD in de oudste leeftijdsgroepen. Verschillen in leeftijd van de moeder bij geboorte van hun kind met PWS en gewichtsstatus (BMI) van de mensen met PWS vormden geen verklaring voor de andere verhouding tussen de genetische subtypen in de verschillende leeftijdsgroepen. De resultaten van deze studie onderstrepen het belang van een correcte genetische diagnose bij alle mensen met PWS en de behoefte om de richtlijnen voor preventieve zorg aan te passen aan de volwassen leeftijd.

In *Hoofdstuk 3* werden de lichamelijke kenmerken van PWS op volwassen leeftijd beschreven. We gaven een overzicht van de consequenties van de hoge morbiditeit in deze groep zoals het aantal ziekenhuisopnames, gebruik van medicatie en operaties. Speciale aandacht werd hierbij besteed aan medische spoedsituaties. Lichamelijke problemen bij volwassenen met PWS omvatten onder meer diabetes mellitus, hypertensie, CVA's, luchtweginfecties, dermatologische- en orthopedische problemen. Ziekenhuisopnames waren onder andere nodig in verband met met liesbreuk operaties, diabetes mellitus, psychoses, erysipelas, watervergiftigingen en bijwerkingen van medicatie. Bij de ouderen met PWS waren luchtweginfecties de belangrijkste reden voor opname in het ziekenhuis. Psychofarmaca, laxantia, antidiabetica en dermatologische preparaten waren de meest gebruikte medicijnen. Ziektesymptomen zijn niet altijd gemakkelijk te herkennen bij mensen met PWS. Omdat mensen met PWS vaak een verminderde mogelijkheid hebben om over te geven, een hoge pijngrens en een onvoorspelbare koorts reactie, werden ernstige aandoeningen vaak verlaat gediagnosticeerd. De resultaten van het onderzoek ondersteunen het belang om signaleringsprogramma's te ontwikkelen om lichamelijke problemen al in een vroeg stadium te herkennen.

In *Hoofdstuk 4* bespraken we het gedragsfenotype van PWS op volwassen leeftijd. Hiervoor gebruikten we de Developmental Behavior Checklist for Adults (DBC-A). Volwassenen met PWS lieten meer probleemgedrag zien dan mensen met een verstandelijke beperking in het algemeen. Ons onderzoek liet tevens zien dat gedragsproblemen niet alleen vaker voorkwamen bij mensen met mUPD, maar ook bij degenen met Type I deleties ten opzichte van Type II deleties. Er bleek geen significant verschil in gedragsproblemen tussen de diverse gewichtsklassen. In tegenstelling tot eerdere beschrijvingen van het gedragsfenotype van volwassenen met PWS, kwamen gedragsproblemen in de oudere leeftijdsgroepen niet minder voor dan in de jongere leeftijdsgroepen.

Het vóórkomen van psychiatrische problemen in het cohort werd geëvalueerd in *Hoofdstuk 5*. Psychiatrische problemen komen veel voor bij volwassenen met PWS. Hiermee werden resultaten van eerder onderzoek bevestigd. Negen van de 53 mensen met een deletie (17%) en 28 van de 44 van de mensen met een mUPD (64%) werden gediagnosticeerd met een psychiatrische aandoening ten tijde van het onderzoek of in het verleden. Bij de meeste mensen met PWS ten gevolge van een deletie (56%) bleek er sprake te zijn van een depressie met psychotische kenmerken. Bij mensen met PWS op basis van een mUPD, bleek er bij bijna alle mensen (85%) sprake te zijn van psychotische symptomen met of zonder affectieve component.

Een specifiek psychiatrisch probleem op de latere leeftijd is dementie. De

eerste casus van een vrouw met PWS en dementie, werd beschreven in *Hoofdstuk 6*. Het is echter niet bekend of mensen met PWS een grotere kans hebben om dement te worden. Om meer inzicht te krijgen in het vóórkomen van dementie bij ouderen met PWS, is onderzoek in grotere onderzoeksgroepen noodzakelijk. Tevens is het van belang om door middel van obductie op hersenmateriaal te bekijken of er (voor)tekenen van de ziekte van Alzheimer of andere vormen van dementie worden gevonden bij mensen met PWS.

Hoofdstuk 7 richtte zich op de kenmerken van PWS op oudere leeftijd. Vroegtijdige veroudering werd gezien bij mensen met PWS: bij velen van hen namen de functionele vaardigheden af vanaf de leeftijd van 40 jaar. Dit proces startte meestal met een afname energie en vermindering van de mobiliteit. Vanaf de leeftijd van 50 jaar werd een forse achteruitgang op het gebied van ADL (Activiteiten van het Dagelijks Leven), psychisch functioneren, lichamelijk functioneren en zorgafhankelijkheid gezien. Lichamelijke problemen van de oudere mensen met PWS omvatten hart- en vaatziekten, diabetes mellitus, huidproblemen, orthopedische en psychiatrische problemen. Lagere spiegels van oestrogenen, testosteron en groeihormoon zouden een rol kunnen spelen bij het proces van vroegtijdige veroudering. Ook het chronische verloop van psychiatrische problemen en het chronische gebruik van psychofarmaca zou van invloed kunnen zijn op het verouderingsproces.

In *Hoofdstuk 8*, de algemene discussie, werden de resultaten van het onderzoek in een breder perspectief geplaatst en methodologische kanttekeningen bij het onderzoek geplaatst. We hebben aanbevelingen gedaan voor het klinisch implementeren van de resultaten en voor toekomstige onderzoeksmogelijkheden. Een vroege diagnose, scholing van begeleiders, het routinematige vervolgen van de gezondheid en tijdige behandeling van bijkomende aandoeningen, zijn essentieel voor een betere kwaliteit van bestaan van mensen met PWS. In *Bijlage 1* doen we een voorstel voor het signaleren van gezondheidsproblemen bij volwassenen met PWS. Medische spoedsituaties verdienen daarbij bijzondere aandacht. Een eerste aanzet daarvoor is beschreven in de publicatie *Medical Alerts* (zie *Bijlage 2*). Daarin zijn de algemene kenmerken van het syndroom en mogelijke complicaties bij acute aandoeningen samengevat. Het is essentieel om de factoren die bijdragen aan gezond ouder worden met Prader-Willi syndroom de komende jaren in klinisch multidisciplinair verband verder te ontrafelen. Dit werk zal uiteraard moeten worden ondersteund door wetenschappelijk onderzoek.

In *Bijlage 3-7* wordt een aantal specifieke onderwerpen zoals maagdilataties, lymfoedeem, verstoorde slaap & gedragsproblemen, urine incontinentie en de GH/IGF-I as & hypofyse functie & grootte, nader uitgewerkt.