

Prader-Willi syndrom ung och vuxen

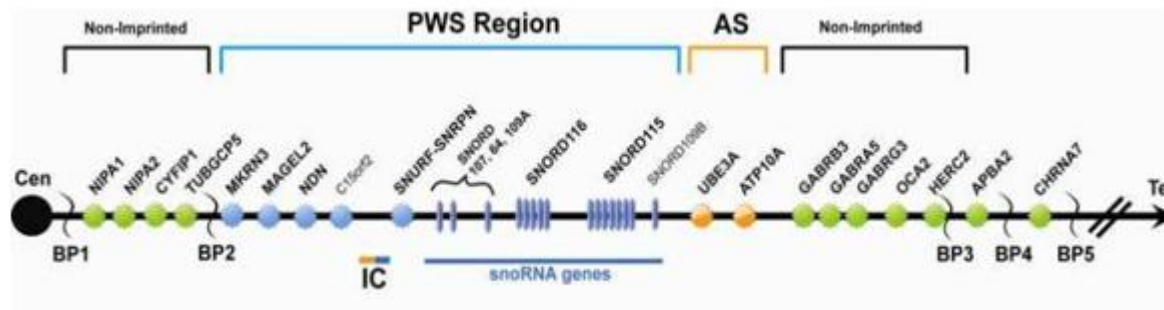
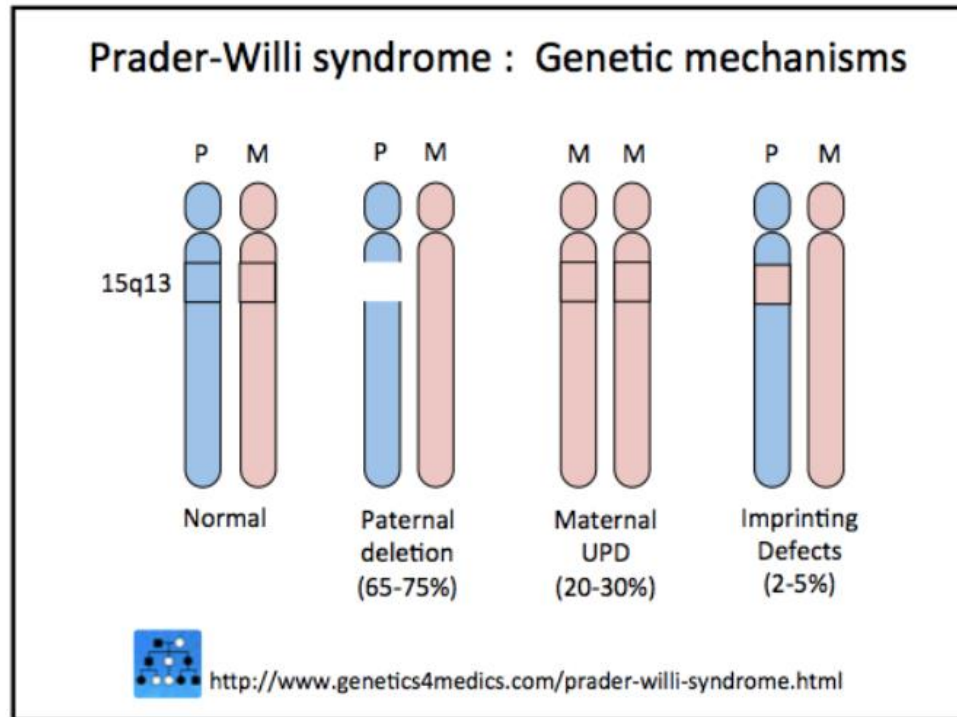
Charlotte Höybye
ME Endokrinologi
Karolinska Universitetssjukhuset
Stockholm

PWS bakgrundsfakta

- 6-7 barn föddes med PWS per år i Sverige
- Totalt cirka 400 personer med PWS i Sverige
- Cirka 150 vuxna
- Ingen könsskillnad i förekomsten av PWS
- PWS uppstår nästan alltid spontant

Kromosomfel orsak till PWS

Avsaknad av fungerande genkopior från fader på kromosom 15



Holms kliniska kriterier för diagnos

Huvudkaraktistika:

Kortvuxenhet

Muskelsvaghet

Hyperfagi -stor risk för fetma

Nedsatt kognitiv funktion

Beteenderubbningar

Hormonella brister

TABLE 1. Clinical diagnostic criteria for Prader-Willi syndrome

Major criteria (1 point each)

Neonatal and infantile hypotonia

Infantile feeding problems or failure to thrive

Excessive or rapid weight gain between the ages of 1 and 6 yr

Characteristic facial features, including narrow face, almond-shaped eyes, small-appearing mouth with thin upper lip, down-turned corners of the mouth (three or more required)

Hypogonadism (impaired function of the gonads) with underdeveloped genitalia and/or impaired pubertal development

Developmental delay, mental retardation, or learning problems

Hyperphagia, food foraging, or obsession with food

Deletion 15q11-q13 on high-resolution cytogenetic analysis or other abnormality of the Prader-Willi chromosome region

Minor criteria (0.5 points each)

Decreased fetal movement or infantile lethargy

Typical behavioral problems: temper tantrums, violent outbursts; obsessive/compulsive behavior, argumentative, rigid, possessive, stubborn manipulative, stealing, lying (five or more required)

Sleep disturbances or sleep apnea

Short stature for family by the age of 15 yr

Fairer eyes, skin, and hair than expected

Smaller hands and feet than expected for height and age

Narrow hands with straight ulnar border

Esotropia or myopia

Viscous saliva

Speech articulation defects

Skin picking

Supportive criteria (0 points, but help to confirm diagnosis)

High pain threshold

Reduced incidence of vomiting

Temperature control problems

Scoliosis or kyphosis

Early adrenarche

Osteoporosis

Unusual skill with jigsaw puzzles

Normal neuromuscular findings

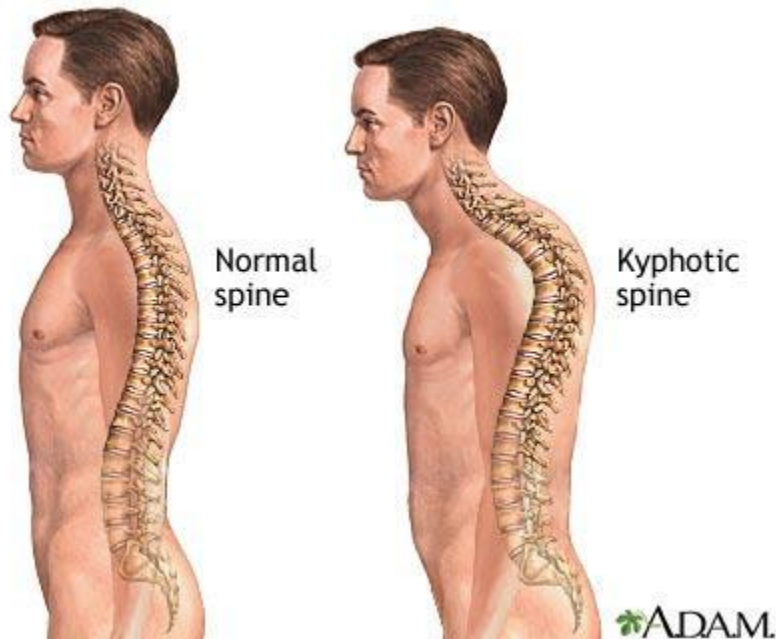
Five points (≥ 4 points from major criteria) strongly suggest Prader-Willi syndrome in children ≤ 3 yr old, whereas 8 points (≥ 5 points from major criteria) are indicative in older individuals. [Adapted with permission from *Pediatrics*, Vol. 91, page(s) 398–402, Table 1, © 1993 (8).]

Muskelsvaghet

- Startar under graviditeten men förbättras med åldern
- Beror på förändringar i muskelstrukturen och felaktiga impulser från centrala nervsystemet
- Orsakar nedsatt fysisk aktivitet, dålig balans och koordination
- Ökar risken för skolios
- Regelbunden fysisk träning nödvändig

Kyfos och Skolios är vanliga

- Kyphos



- Skolios



Frekvens upp till 80% ($\approx 2\%$ i normal befolkningen)
Muskelsvaghet ökar risken

Hyperfagi (överätning)

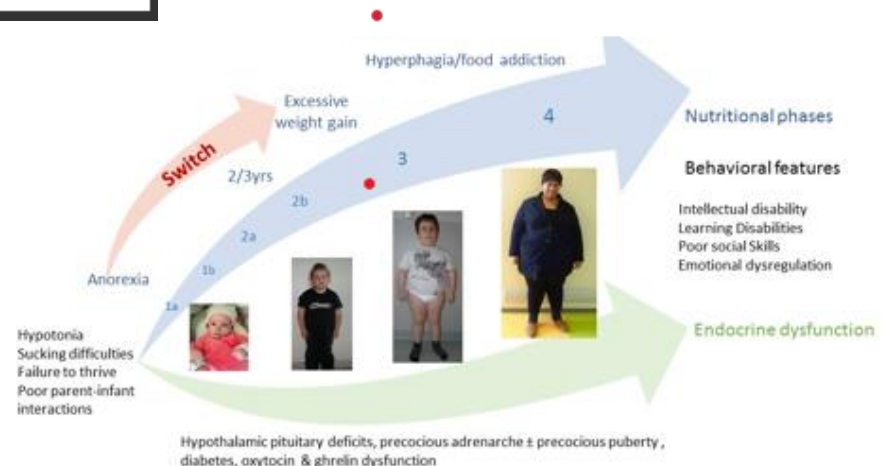
- De flesta med PWS är besatta av mat och letar ständigt efter mat
- De samlar, gömmer, ljugar om mat, stjälar mat, äter ovanlig mat
- En strikt diet är obligatorisk för flertalet på grund av den stora risken för fetma, typ 2 diabetes, hjärt-kärlsjukdomar



Hyperfagins olika faser

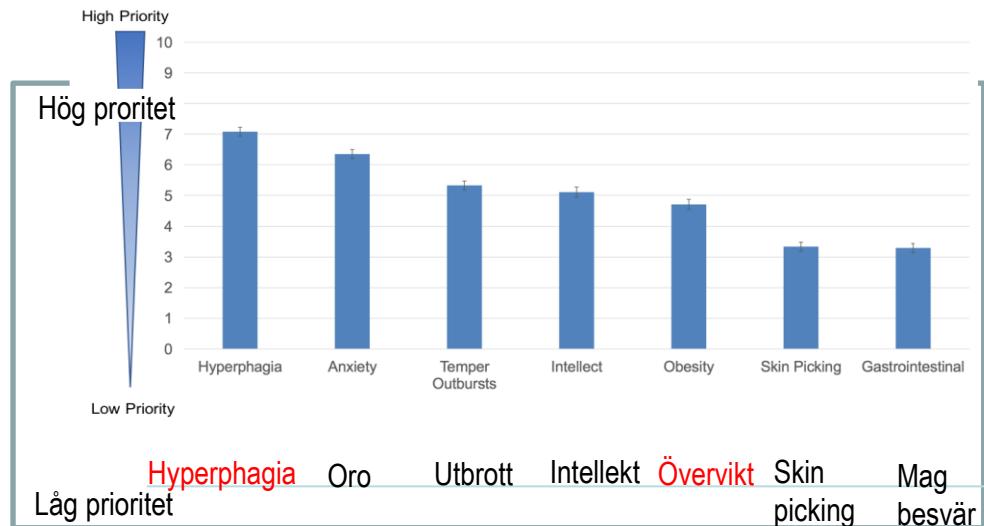
Phases	Median ages	Clinical characteristics
0	Prenatal to birth	Decreased fetal movements and lower birth weight than sibs
1a	0–9 months	Hypotonia with difficulty feeding and decreased appetite
1b	9–25 months	Improved feeding and appetite and growing appropriately
2a	2.1–4.5 years	Weight increasing without appetite increase or excess calories
2b	4.5–8 years	Increased appetite and calories, but can feel full
3	8 years to adulthood	Hyperphagic, rarely feels full
4	Adulthood	Appetite is no longer insatiable

Modified from *Am J Med Genet A*.³



Behandling av hyperfagi får högsta prioritet

Bästa-Värsta Score (n=457)



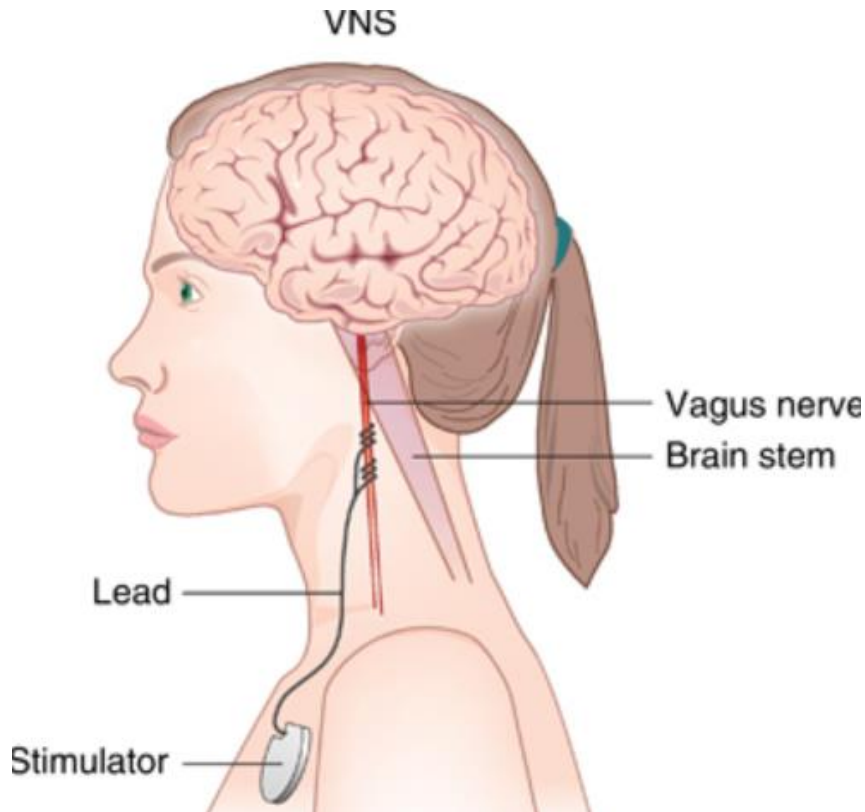
Studier av hyperfagi och fetma vid PWS

Drug	Phase	Company	Primary target	Mechanism	Ages	# ppt	Length(w)
DCCR	3	Soleno Therapeutics	Hyperphagia	Diazoxide Choline Controlled-Release, KATP channel activator	8+	100	15
Livuletide	2b/3	Millendo	Hyperphagia	ghrelin antagonist	12 to 65	150	12
Carbetocin	3	Levo Therapeutics	Hyperphagia, behavior	oxytocin analog	7 to 18	175	8
Cannabidiol (CBD) Oral Solution	2	Insys Therapeutics	BW, Hyperphagia	CB1	8 to 17	66	12
GLWL-01	2	GLWL	Hyperphagia	ghrelin antagonist	16-65	34	18
Oxytocin	2	Montefiore Medical Center	Hyperphagia, Repetitive Behavior	oxytocin	5 to 17	50	8
Tesomet	2	Saniona	BW, Hyperphagia	Triple reuptake inh. & metoprolol (beta-blocker)	12 to 17	10 to 15	12
Liraglutide	3	NovoNordisk	BMI - weight loss	GLP-1	6 to 18		52

Zafgen is developing a MetAP2 inhibitor in preclinical (1st compound abandoned after Phase II due to safety issues-death of patients)

Source: <https://research.fpwr.org/pws-clinical-trials>

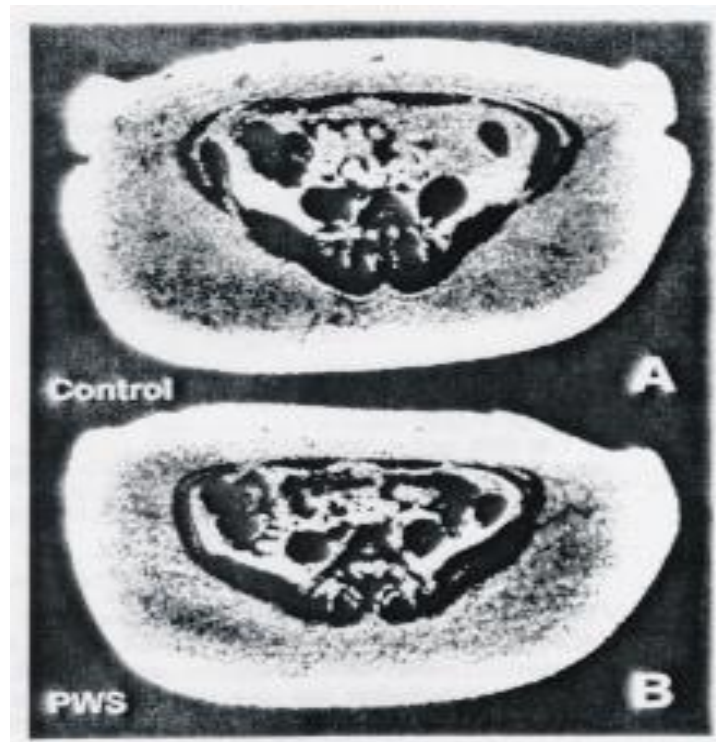
Stimulering av vagus nerven (VNS)



- Vagus nerven är involverat i signaler för mättnad mellan GI-system och hjärnan
- VNS används vid epilepsi och depression
- VNS har rapporterats att minska vikt och aptit
- Har testats på vuxna med PWS och de fick färre utbrott och lugnare beteende
- Över tid även minskning i vikten
- Pågående studie

Fetma

- Är den vanligaste orsaken till sjukdom och död vid PWS
- Mera fett än muskelmassa
- Stor risk att vikten ökar när skolgången slutar
- Fettmassan i större grad under huden och i mindre grad i magen
- Mindre uttalade negative konsekvenser för ämnesomsättningen



Försenat utveckling och kognitiva störningar

- Försenad motorik och språk
- Medel IQ 60 (40–90)

IQ	%
Average	5
Borderline (70–85)	27
Mild intellectual disability (55–69)	34
Moderate intellectual disability (40–54)	27
Severe to profound intellectual disability (< 40)	6

- De flesta vuxna kan läsa, skriva och göra enklare beräkningar
- De flesta tar studenten
- De flesta vuxna klarar ett skyddad arbete

Beteende

- Beteendeproblem
 - Utbrott, envist och kontrollerande beteende
 - Föredrar rutiner
 - Tvångsmässigt beteende
 - Vissa likheter med autism och ångest
 - Självskadebeteende
- Beteende påverkar ofta relationer, boende och arbete
- Ökat frekvens av psykisk sjukdom
 - Psykoser hos 10%–20%

Risker och utfordringar för den mentala hälsan hos vuxna med PWS

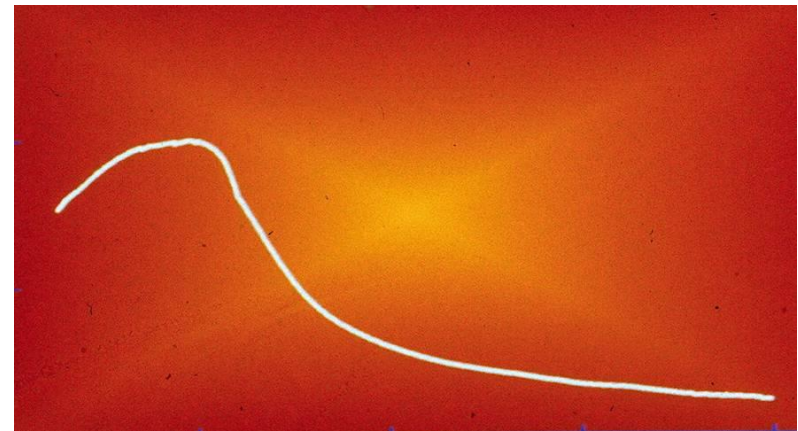
- Vid PWS finns ett speciellt mönster av nedsatt kognitiv, psykisk och social function
- Sociala relationer blir komplicerade
- Det är svårt att klara av olika krav och svårt att hantera förändringar
- Resultatet blir en kognitiv och känslomässig sårbarhet

Tillväxthormon (GH)

GHs effekter i kroppen

- Ökar längdtillväxten
- Ökar muskelmassan
- Minskar fettmassan
- Ökar ämnesomsättningen
- Förbättrar kolesterol
- Höjer blodsockret

Ålder och GH sekretion



→ Ålder

**Flertal studier har visat att GH behandling till barn förbättrar
längdtillväxt, kroppssammansättning, motorik och beteende**

**Två flickor med
PWS—
en har GH behandling
den annan har inte**

GH behandling till vuxna med PWS

**Är inte en registrerat behandling
Individuell bedömning krävs**

Sammanställning av studier med GH behandling till vuxna med PWS

22 artiklar med data från 364 vuxna med PWS

- Ingen förändring i BMI
- Förbättrad kroppssammansättning med ökad mängd fettfri kroppsmassa och minskat mängd kroppsfett

Biverkningar

- Svullnad och huvudvärk, övergående ökat blodsocker
- Ingen ökat sömnapné

Studier har också visat:

- Ökat fysisk aktivitet
- Förbättrad neuropsykologisk funktion och livskvalitet

Brist på könshormon hypogonadism

Hypogonadism är vanligt

Män

- Omoget utseende
- Mindre kroppsbehåring
- Ingen känt fertilitet

Kvinnor

- Oregelbunden eller ingen mens
- Fyra dokumenterade graviditeter i hela världen

Behandling med könshormoner

- Behandling med könshormon har hos båda kön god effekt på könskaraktäristika, skelett och muskelmassa
- En studie av 22 män, 16-48 år, testosteron behandlade i 2 år
- Mera manligt utseende, fett massan minskade 7.8%, fett fria massa ökade 0.8 kg, ingen beteende förändringar
- Ingen studier om könshormonbehandling till kvinnor med PWS

Relationer-sexualitet



Behandling med könshormon?

- Individuell bedömning!
- Viktigt för ett vuxet utseende, mentala och kroppsliga funktioner
- Bra för de flesta, men inte för alla
- Biverkningar?

Hypothyreos

Låga nivåer av sköldkörtelhormon

Hypothyreos

En relativt låg frekvens av hypothyreos har rapporterats i några (men inte alla) studier.

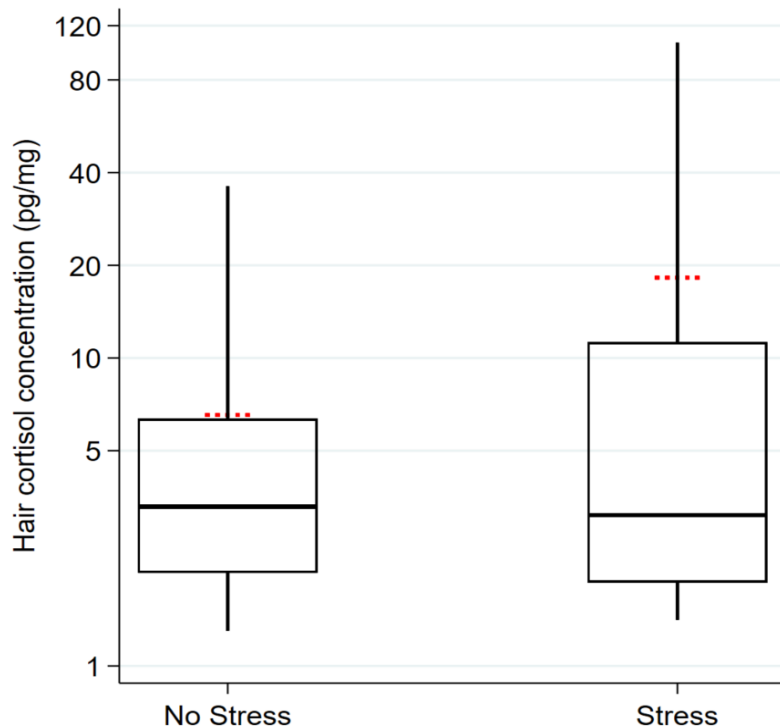
Sköldkörtelhormonnivåerna bör följas regelbundet

Brist på kortisol

Brist på kortisol (CAI)?

- CAI har rapporterats hos en hög andel av barn med PWS och har föreslagits vara orsaken till plötslig död
- I senare studier har CAI bara hittats hos ett fåtal
- Bedömning skall göras vid misstanke

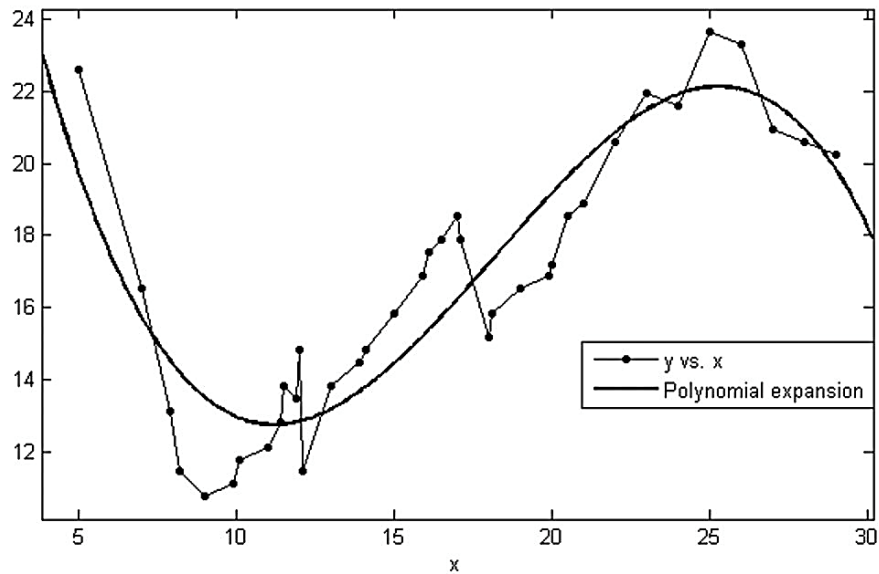
Kortisol nivåer över lång tid



- Kortisol lagras i hår
- Medianvärdet för kortisol i hår hos vuxna med PWS var högre än hos kontroller
- Kortisol i hår ökade vid stress

Resultaten tyder på normal funktion av binjurarna

Ultradian metoden-ny studie



Med denna metod kan kortisolnivåerna mätas var 20:e minut under ett dygn

Sammanfattning

- PWS är en ovanlig, multi-symptomatisk, genetisk sjukdom
- Hyperphagia och muskel svaghet ökar risken för övervikt
- Hormonbrister skall bedömas och eventuellt behandlas
- Hormonbehandling botar inte själva sjukdomen men medför förbättringar
- Övervakat, strikt diet och regelmässig fysisk aktivitet är fortfarande hörnstenar i behandlingen

Sammanfattning

- Tidig diagnos, tillväxthormonbehandling och större kontroll av matintag har förbättrat livskvaliteten yngre generationer med PWS
- Beteendeproblemen är kvar och är ofta en utmaning för personen med PWS, anhöriga och assistenter.

Film om PWS i olika åldrar

<https://vimeo.com/242017102>

Tack för mig