

A 0 ÉS 3 ÉV KÖZÖTTI PRADER-WILLI-SZINDRÓMÁS CSECSEMŐK ÉS KISDEDEK ORVOSI ELLÁTÁSA

Összefoglaló egészségügyi szakemberek számára

Az IPWSO klinikai és tudományos tanácsadó testülete által
jóváhagyott anyag rövidített verziója

Fordította:

Magyar Prader-Willi Szindróma Egyesület



Lektorálta: Dr. Gács Zsófia



Eredeti angol nyelvű változat:

[IPWSO-CSAB-Overview-and-Evaluation-for-Infants-with-PWS-Aged-0-3yrs-May-2019.pdf](#)

A Prader-Willi-szindróma (PWS) összetett genetikai rendellenesség, amely hormonális (endokrin) és idegrendszeri fejlődési tünetekkel és valamint számos egészségügyi szövődmény lehetőségével jár. A diagnózis megerősítéséhez és a genotípus meghatározásához elengedhetetlen, hogy genetikai vizsgálat igazolja a gyanút. Egyetlen genetikai vizsgálat, a DNS-metilációs elemzés az esetek több mint 99%-ában egyértelműen felállíthatja a diagnózist.

Az első 3 évet dinamikus változás jellemzi. Az újszülöttkori időszakban súlyos izomgyengeség (hipotónia), gyenge szopáskészség, táplálkozási nehézségek jelentkeznek, így a legtöbb gyerekek valamilyen formában támogatott táplálásra van szüksége. Később, a korai gyermekkorban a gyermek súlygyarapodása kevésbé problematikus, amit az ételek iránti fokozott érdeklődés követ: ez túlevéshez és fokozatosan kialakuló kóros elhízáshoz vezethet, hacsak külső segítség nincs az evés mennyiségének kontrolljához. A motoros és a nyelvi fejlődés is lassabb lehet, így a diagnózis korai felállítását követő tanácsadás rendkívüli fontosságú a PWS-ben szenvedő csecsemő és kisgyermek optimális fejlődése és kezelése szempontjából. Minél korábban kerül sor a diagnózis felállítására, annál tájékozottabbak lehetnek a szülők és a gondozók: így a gyermekek nagyobb eséllyel kapják meg a fejlődésüknek megfelelő orvosi és fejlesztési segítséget.

Az IPWSO tisztában van azzal, hogy az egészségügyi szolgáltatásokhoz és a szakorvosokhoz való hozzáférés jelentősen eltérő lehet; számos országban alakítanak ki olyan multidiszciplináris PWS központokat, ahol többféle, a betegség ellátásában jártas szakorvost érnek el a családok.

Ez a dokumentum összefoglalja a főbb egészségügyi szükségleteket: ezeket a rendelkezésre álló erőforrások figyelembevételével javasolt a betegek és a családok számára biztosítani. Az olvasó figyelmébe ajánljuk a sorozat többi iránymutatását, amelyek a PWS-sel élő gyermekek (3-12 éves korig), a PWS-sel élő serdülők (13 éves és idősebb korig) és a PWS-sel élő felnőttek című dokumentumokat tartalmazzák.

Születés előtt és közvetlenül utána:

- Gyakran megfigyelhető csökkent magzatmozgás és a magzatvíz mennyiségének változása (polihidramnion vagy oligohidramnion)
- A magzati ultrahangon a fej-haskörfogat arány megnövekedett
- A magzati ultrahangon és az újszülötteknél gyakran észlelhető rendellenes kéz- és lábtartás
- Gyakoribb az asszisztált szülés és a császármetszés
- Megnövekedett a koraszülések és túlhordott szülések száma
- A születési súly jellemzően az alacsony és alacsony normál tartományban van, és jellemzően kisebb, mint a testvéreké
- Az Apgar-pontszámok általában normálisak, mivel a hipotónia kezdetben nem szembetűnő, de a születést követő első napokban jellemzően nyilvánvalóvá válik.

A diagnózis gyanúja:

- PWS-re minden olyan újszülöttnél gyanakodni kell, akinél hipotónia, gyenge szopási képesség, gyenge sírás és étvágytalanság tapasztalható
- Az újszülött fiúknál jellemző lehet herék leszállásának elmaradása és az alulfejlett herezacskó
- Az újszülött lányoknak gyakran alulfejlett szeméremajkaik vannak
- A csecsemőkori PWS elkülönítő kórisméje rendkívül széleskörű, így meghaladja e dokumentum kereteit.

A diagnózis felállítása:

- Az első választás a DNS-metilációs analízis - több mint 99%-ban alkalmas a PWS diagnosztizálására.
- A pozitív PWS-teszt az esetek túlnyomó többségében megerősíti a diagnózist, de nem ad információt a pontos genetikai elváltozást illetően.
- A pontos genetikai ok meghatározása különösen fontos az ismétlődési kockázat meghatározása szempontjából, valamint segíthet a prognózis pontosabb ismeretében és a kezeléssel kapcsolatos döntésekben is.
- A génállomány PWS régiója nagyon összetett; a legtöbb érintettnél a PWS-t a három különböző eltérésfajta (azaz molekuláris osztály) egyike okozza (apai deléció a 15-ös kromoszómában, anyai uniparentális diszómia 15 vagy imprinting defektus): a pontos diagnózishoz javasolt legalább két különböző genetikai vizsgálatot elvégezni.
- Érdekes kromoszóma-microarray vizsgálattal (lehetőleg oligo-SNP array) kimutatni a deléció fajtáját és méretét, valamint a SNORD116 lókuszt és a 15-ös uniparentális diszómia 70%-át is magában foglaló mikrodéléciókat.
- Ha nem áll rendelkezésre kromoszóma-microarray, a FISH vizsgálat megerősíti a deléciót, de nem mutatja ki a deléció méretét, és nem észleli a 15-ös uniparentális diszómiát vagy az imprinting defektust sem.
- Ha a DNS-metiláció és a microarray nem talált eltérést, érdemes elvégezni a *MAGEL2* mutációinak vizsgálatát (Schaaf-Yang-szindróma), valamint felmerülhet mozaicizmus vagy a veleszületett hipotónia egyéb okainak lehetősége
- Megjegyzendő, hogy a PCR-rel végzett DNS-metilációs elemzések jellemzően nem kvantitatívak, és a 15-ös kromoszómát érintő mozaicizmusokat nem ismerik feltétlenül fel.

Ezért, ha a diagnózis gyanúja továbbra is fennáll, megfontolandó egy kvantitatívabb módszer, például MS-MLPA alkalmazása.

Genetikai tanácsadás:

- A molekuláris osztály és alosztály meghatározása a lehető leghamarabb - lásd PWS GeneReviews:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>
- Tanácsadás az ismétlődési kockázattal kapcsolatban (jellemzően <1%, de ritka esetekben 50-100% is lehet).
- Tájékoztatás arról, hogy a jövőbeni terhességeknél rendelkezésre áll prenatális diagnosztika.

Táplálkozási fázisok:

- Megszületést követően hat táplálkozási fázist különböztetünk meg PWS-ben
- Az egyes fázisokban nagy egyéni eltérések is megfigyelhetők

Az első 3 fázis 3 éves kor előtt következik be:

- 1a. fázis - hipotónia táplálási nehézségekkel és csökkent étvággal
- 1b. fázis - javuló táplálkozás, étvágy és növekedés
- 2a. fázis - a testsúly növekedésnek indul az étvágy vagy a kalóriefelvétel nyilvánvaló növekedése nélkül (általában 18-36 hónapos kor körül kezdődik, de lehet már 12 hónapos korban is), ha tipikus kisgyermekkorú étrendet kapnak.

- A PWS-ben a kalóriaszükséglet gyakran alacsonyabb, mint más csecsemőknél és kisgyermeknél, mivel kisebb a zsírmentes testtömegük és kevesebb a mozgási/motoros aktivitásuk –ez különösen 6-12 hónapos kor után szembetűnő, amikortól az egészséges csecsemők sokkal többet mozognak.

Újszülöttkori időszak:

- Gyakorlatilag minden PWS-es újszülöttnél megfigyelhető táplálási nehézség, ami miatt valamilyen segítségre van szükség.
- A legtöbbjüknek az első hetekben és hónapokban szondatáplálásra van szüksége.
- Azoknak, akik képesek szájon át táplálkozni, valószínűleg speciális kialakítású cumisüvegre és több időre lesz szükségük a táplálkozáshoz.
- A szájon át történő táplálás időtartamát táplálásonként legfeljebb 25-30 percre kell korlátozni az aspiráció kockázatának csökkentése érdekében.
- Nem szívesen alkalmazunk gasztrosztómát (G), egyrészt, mert ezután a táplálás során hajlamosak vagyunk túlzottan erre támaszkodni, „elkényelmesít”, másrészt növeli a reflux kockázatát, ráadásul heggel gyógyul.
- A gasztrosztóma így csak azoknál javasolt, akiknek 3 hónapnál hosszabban szorulnak táplálási segítségre, esetleg egyéb, speciális ok miatt, például, ha a szülők nem boldogulnak a gyomorszondával. A gasztrosztóma esetén fennáll a reflux és a fel nem ismert aspiráció veszélye, ez elkerülhető Nissen-fundoplikációval.
- A száj körüli izmok és a nyelés fejlesztésére fontos odafigyelni (ergoterápia, fizioterápia, stb.) ,
- A testsúlyt hetente 2-4 alkalommal kell mérni
- Cél a napi 20-30 grammos súlygyarapodás.
- A legtöbb újszülöttnak hosszabb ideig (hetekig, ritkán hónapokig) kell kórházban maradnia, amíg nem tolerálja az enterális táplálást és legalább részleges szájon át történő táplálást.
- A tápszer vagy az anyatej sűrítésére lehet szükség az élet első hónapjaiban a megfelelő táplálkozás biztosításához.
- A csecsemőket csak megfelelő otthoni támogatás mellett szabad a kórházból elengedni.
- Esetenként meg lehet tanítani a családot is az otthoni szondatáplálásra
- A diagnózis felállítása után konzultálni kell gyermekendokrinológussal a tervezett hormonkezelés megbeszélése céljából.
- A növekedési hormonterápia megkezdése előtt megfelelő táplálékbevitelt kell biztosítani.
- Az apnoe (légzéskimaradás) kockázata magasabb, így az újszülöttet pulzoximéterrel kell monitorozni.

Növekedési, táplálkozási és táplálási célok:

Folyamatos táplálási tanácsadásra van szükség:

- Kezdeti cél a magassághoz viszonyított 10-25 percentilis testtömeg elérése (WHO vagy magyar standard növekedési görbe alapján).
- A PWS-es csecsemőknek és gyermekeknek magasabb a testzsír arányuk, mint a tipikusan fejlődő gyermekeknek.
- A kalóriaszükséglet az első életévben változó, így a növekedési görbét követve kell meghatározni
- A súlyt, a testhosszt, a hosszúsúlyt és a fejkörfogatot a gyermekorvosnak kezdetben 2-4 hetente, majd havonta kell követni.

- A kalóriaszükséglet (a tipikus gyermekekhez viszonyítva) általában 15 hónapos kor után, de néha már korábban is csökkenni kezd.
- Valamikor 15-18 hónapos kor után a kalóriaszükséglet jellemzően az ajánlott napi bevitel (INBÉ) 60-80%-a.
- A súlynövekedés megindulásától fogva a kalóriabevitelt úgy kell csökkenteni, hogy a hosszúsúly a 25-50 pc-en maradjon.
- Fontos a megfelelő fehérje- és mikrotápanyag-bevitel biztosítása.
- Fontos a minimálisan feldolgozott élelmiszerek korai bevezetése, az agy és az idegrendszer fejlődése szempontjából a zsírbevitt sem szabad elhanyagolni
- Kerülni kell az alacsony tápértékű ételeket (pl. olajban sült ételek, egyszerű szénhidrátok).
- Az alacsony cukortartalmú zöldségek és gyümölcsök fogyasztásának ösztönzése.
- 1 éves kor után kívánatos a folyamatos konzultáció a gyermekdietetikussal.
- Az alacsony kalóriatartalmú étrend mellett elengedhetetlen a vitaminpótlás valamint a fehérjék előtérbe helyezése.
- Egészséges táplálkozás és testmozgás ösztönzése a családban (!)

Gyógyszerek:

A növekedési hormonterápiát (GHT) az első életévben kell elkezdni, amint a gyermek megfelelő tápláltsági állapotba került:

- Az adagolást endokrinológusnak kell gondosan figyelemmel kísérnie.
- A GHT megkezdése előtt lehetőség szerint alvásvizsgálatot kell végezni, majd körülbelül 6-8 hét múlva meg kell ismételni, hogy felmérjék az obstruktív alvási apnoe súlyosbodását.
- A GHT megkezdése előtt és után felmerül fül-orr-gégészeti vizsgálat szükségessége (garatkörnyéki nyirokszövetek felmérése).

Nemi szervek vizsgálata:

Mind a fiúk, mind a lányok esetén számítani kell hypogonadizmusra, ez a fiúknál általában szembetűnőbb:

- Lányoknál gyakran előfordul a nagy és kisajkak és a csikló alulfejlettsége (hypoplasia).
- Fiúknál jellemző az alulfejlett herezacskó és rejtettheréjűség (kriptorchizmus), valamint gyakran kisebb a pénisz.
- Gyermekendokrinológus irányításával fiú csecsemőknél előnyös lehet a humán koriongonadotropin (HCG) terápia az orchidopexia előtt.
- Az orchidopexiát 6-12 hónapos kor között kell elvégezni.

Laborvizsgálatok:

- Újszülöttkori szűrővizsgálatok a standard újszülöttkori protokoll szerint
- Pajzsmirigyfunkciós vizsgálatok (szabadT4 és TSH) évente és a GHT megkezdése előtt
- IGF-1 és IGFBP-3¹, ha növekedési hormont kapnak
- Korareggeli kortizolszint a GHT és minden altatást igénylő műtéti beavatkozás előtt, valamint súlyos betegségek esetén
- Rutin gyermekgyógyászati laboratóriumi vizsgálatok

¹ Magyarországon széleskörűen nem elérhető

Mozgásfejlődés:

- Általában lassult, az egyes nagymozgások megjelenése általában kétszerese egy átlagos gyermekének
- Korai beavatkozásokra van szüksége – ergoterápia, fizioterápia, beszédterápia
- A boka-lábfej-ortézis használata stabilizálja a hipotóniás lábat és bokát, lehetővé téve a korábbi felállást és járást
- Az ortézis használata csökkenthető vagy elhagyható, ha a gyermek már jól jár.

Ortopédiai problémák:

- Skoliosis: a PWS-es gyermekek 40%-ánál alakul ki, ezek fele csecsemőkorban kezdődik.
- Ne ültessük a gyermeket, amíg nem képes önállóan ülni.
- A tipikusan görnyedt helyzetben való ülés segíthet a gerinc élettani görbületének kialakulásában.
- A PWS-es gyermekeknél a scoliosis szűrésére ülő röntgenfelvétel használható (ha már önállóan tud ülni).
- A fizikális vizsgálat önmagában ritkán tárja fel időben a gerinc kóros görbületeit.
- A súlyos scoliosis megelőzése szempontjából előnyös a növekedési hormonkezelés korai elkezdése.
- A csípőfejlődés a fejlődési mérföldkövekkel párhuzamosan késik, és a PWS-es gyermekek 10%-ának csípődiszpláziája van.
- A csípőízületi diszpláziát követni szükséges, kezelésére a fokozott aktivitás és terhelés előnyösebb a merevítésnél/műtétnél
- A gerinc szűrő röntgenfelvételeivel egyidejűleg készítsünk háton fekvő anteroposterior és „békალáb” tartásban végzett laterális medence röntgenfelvételt.
- Sok PWS-es gyermeknek hipotóniás pes planus (lúdtalp) van, ami a járás hatékonyságát csökkenti.
- A lábak támasztásában, megtartásában megfelelő ortézisek segíthetnek.

Viselkedéskontroll:

- A szigorú korlátok felállítását korán kell elkezdeni, a megerősítendő viselkedést szóbeli dicsérettel érdemes jutalmazni.
- Fontos betartani a rendszeres étkezési időket és hasznos az a szabály is, hogy enni csak asztalnál ülve lehet
- Nem szabad mások tányérjáról enni, sem étkezések között nassolni

Általános egészségmegőrzés:

- Szűrések és védőoltások beadása - ugyanolyan ütemezéssel, mint más kisgyermek esetében
- A kancsalság ellenőrzése és megfelelő kezelése
- Fluoridos lakk alkalmazása a fogak kibújásával egyidejűleg

Akut helyzetek a PWS-ben:

A fertőzések (akár súlyosak is) sokszor láz nélkül jelentkeznek. A PWS-es kisgyermek testhőmérséklete megemelkedhet, különösen meleg időben, anélkül, hogy megbetegednének, de minden emelkedett hőmérséklet esetén gondos orvosi vizsgálat ajánlott.

- A köhögés gyenge lehet, különösen a legkisebbeknél, így a tüdőgyulladás esetleg felismeretlen marad, mivel tünetként csak gyengeség, étvágytalanság és szapora légvétel (tachypnoe) jelenik meg
- PWS-es csecsemőknél a légúti fertőzések számítanak a leggyakoribb halálozási oknak
- Mivel fokozott kockázata van a hosszan tartó apnoék kialakulásának, PWS-es gyermeknél fellépő tüdőgyulladás esetén mindig indokolt a kórházi felvétel.
- A legtöbb PWS-es csecsemő nem képes hányni, ha gyomor-bélrendszeri fertőzése van. A nazogasztrikus szondázás ezekben az esetekben esetenként életmentő lehet.
- A PWS-ben szenvedő egyéneknél jellemzően lassú a gyomorürítés és megnövekedett a fájdalomküszöb. Ezért a hányást és/vagy a hasi fájdalmat minden esetben komolyan kell venni és orvoshoz fordulni miatta.
- Különösen az idősebb gyermekekre jellemzőek a falásrohamok és a következményes súlyos gyomortágulat és a bélelhalás veszélye.
- A betegség jelei és tünetei sokkal finomabbak lehetnek, mint a tipikusan fejlődő gyermekeknél

További információk:

<http://www.ipwso.org>

A PWS-val kapcsolatos részletes információk forrásai a következők:

Gyerekgyógyászat:

www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-2820

GeneReviews:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330>

Orvosi Figyelmeztető Füzet:

magyar: [Orvosifigyelmeztetesek.pdf \(praderwilli.hu\)](#)

angol: [MedicalAlertsBooklet-GIChart-2022.pdf \(pwsausa.org\)](#)