

Alexi Sinkkonen

Prader–Willi-oireyhtymän oireet, diagnostiikka ja hoito Tyksissä

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2019

Alexi Sinkkonen

Prader–Willi-oireyhtymän oireet, diagnostiikka ja hoito Tyksissä

Lasten ja nuorten klinikka

Turun yliopistollinen keskussairaala

Kevätlukukausi 2019

Vastuhenkilö: Professori Harri Niinikoski

*Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä*

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

SINKKONEN, ALEKSI: Prader–Willi-oireyhtymän oireet, diagnostiikka ja hoito Tyksissä

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 16 s.

Lastentautioppi

Huhtikuu 2019

Prader–Willin oireyhtymä on harvinainen synnynnäinen sairaus, joka johtuu kromosomin 15q11.2–13 isältä perityn osan puutteesta. Taudinkuva vaihtelee iän mukaan. Neonataalioireisiin ja kliiniseen kuvaan kuuluvat merkittävä hypotonia, syömisvaikeudet sekä pienet ulkogenitaalit. Lapsen ikääntyessä oirekuva muuttuu. Kehittyy monimuotoisia endokrinopatioita, sekä kognitiivisia ongelmia. Yhtenä tyypillisenä oireena pidetään kylläisyyden puutteesta johtuvaa ylensyöntiä ja energiaylimäärästä johtuvaa sairaalloista lihavuutta.

Tämän tutkimuksen tarkoitus oli tarkastella Turun yliopistollisessa keskussairaalassa hoidossa olevien Prader–Willin oireyhtymää sairastavien diagnoosiin johtaneita oireita, kasvuhormonikorvaushoitoa, sekä liitännäissairauksia. Tutkimus suoritettiin tarkastelemalla sähköisiä ja kirjallisia potilasasiakirjamerkintöjä syntymästä aina 16 ikävuoteen saakka. Aineistona tässä tutkimuksessa olivat v. 1997 –2017 Prader–Willin oireyhtymää sairastavat lapset (diagnoosilla Q87.15 Prader–Willin oireyhtymä). Aineistoon tuli yhteensä 17 lasta ja nuorta.

Prader–Willin oireyhtymää sairastavilla lapsilla Tyksissä diagnostiikka on nopeutunut 90-luvulta 2000-luvulle. Geneettinen varmistus oireyhtymälle saadaan yhä nopeammin DNA-tekniikan kehityksen myötä. Kasvuhormonihoito aloitetaan myös aikaisemmin, nykyään n. 1 vuoden iässä. Kasvuhormonivaje todettiin 10 potilaalla, yhdellä kasvuhormoni erityis oli normaalia. Kasvuhormonihoidolla on hyvä vaste pituuskasvuun, tosin taantumaa pituuskasvussa nähdään murrosiässä. Painon suhteen tulokset olivat huonommat, osalla PWS-potilailla painon kehitys jatkuu progressiivisesti riippumatta kasvuhormonihoidosta. Muutamalla potilaalla paino pysyi normaalina koko seuranta-ajan (alle +20%). Liitännäissairauksista kilpirauhasen vajaatoimintaa, sekä pojilla piilokiveksisyyttä esiintyi eniten. PWS-potilailla on myös somaattisten sairauksien lisäksi usein myös kognitiivisia ja psykiatrisia ongelmia, jonka vuoksi tämä potilasryhmä tarvitsee tarkkaa seurantaa moniammatillisesti.

Avainsanat: Prader–Willin oireyhtymä, kasvu, kasvuhormonihoito

# Sisällysluettelo

1	Kirjallisuuskatsaus .....	1
1.1	Johdanto.....	1
1.2	Genetiikka .....	1
1.3	Oirekuva ja löydökset.....	2
1.4	Lihavuus .....	2
1.5	Uni .....	2
1.6	Endokrinopatiat .....	3
1.7	Hypogonadismi.....	3
1.7.1	Hypogonadismi tytöillä .....	3
1.7.2	Hypogonadismi pojilla .....	4
1.8	Hypotyroidismi.....	4
1.9	Lisämunuaisen vajaatoiminta.....	4
1.10	Kasvuhormonin puute .....	4
1.11	Kasvuhormonihoito PWS:ssä .....	5
1.11.1	Suosituksset .....	5
1.11.2	Teho.....	5
1.11.3	Turvallisuus.....	6
2	Tutkimuksen tarkoitus .....	6
3	Aineisto ja menetelmät.....	6
4	Tulokset.....	7
5	Pohdinta .....	10
	Viitteet.....	12

# 1 Kirjallisuuskatsaus

## 1.1 Johdanto

Prader–Willin oireyhtymä (engl. Prader–Willi syndrome; PWS) on monisyinen ja monimuotoinen geneettinen sairaus, jossa kromosomi 15q11.2–q13 paternaalisen osan geeniekspressio on puutteellista (1). Prader–Willin oireyhtymän kuvasivat ensimmäisen kerran v. 1956 Prader, Labhart ja Willi kliinisen kuvan perusteella. PWS:n arvioitu esiintyvyys on 1/10 000–1/30 000 jokaista syntynyttä lasta kohden. Esiintyvyys on yhtä suuri molemmilla sukupuolilla. Prader–Willin oireyhtymään assosioituu useita endokrinopatioita mm. hypogonadismi, lisämunuaiskuoren- ja kilpirauhasen vajaatoiminta. Lyhytkasvuisuus on oireyhtymälle myös tyypillistä. PWS-lapsien pituus ilman hoitoa jää melkein aina odotuspituudesta (1). Noin 50 % lapsista on syntynyt pieninä raskauden keston nähden (=SGA, small for gestational age).

Tunnetaan kolme erilaista geneettistä alatyppiä, joka johtaa oireyhtymään. Yleisin näistä alatyypeistä on kromosomi 15 q11.2–q13 paternaalisen osan deletio (65–75 % tapauksista). Harvinaisempi syy on maternaalinen uniparentaalinen disomia (UPD) kromosomin 15 osalta (20–30 %). Harvinaisin on leimautumisvirhe (engl. imprinting defect) kromosomi 15:ssä (1–3 %). DNA:n metylaatio on ainoa tekniikka, jolla nämä alatyypit sekä Angelmanin syndrooma voidaan erottaa (2).

## 1.2 Genetiikka

Prader–Willin oireyhtymän aiheuttaa geneettinen leimautumisvirhe kromosomi 15 lokaatiolla q11.2–q13. Lokaatio sijaitsee kromosomi 15 proksimaalisessa haarassa ja on 5–6 Mb pituinen jakso. Prader–Willin oireyhtymä johtuu epigeneettisistä syistä tai muutoksista isän sukupuolen geeneissä (esim. deletio). Epigeneettiset muutokset ilmenevät geenin ilmentymisen tai geeni aktiivisuuden muutoksena ilman, että DNA:n rakenne tai emäsparien sekvenssi muuttuu. Epigeneettiset muutokset ovat reversiibeileitä ja ilmenevät molemmilla sukupuolilla sukusolujen kypsymisen yhteydessä. (2) Geneettisestä tai epigeneettisistä syistä johtuen PWS:n aiheuttaa paternaalisen geeniekspression puute kromosomissa 15q11.2–q13. Paternaalisen geeniekspression puute johtaa syndroomaan, koska maternaaliset geenit ovat epigeneettisistä syistä hiljennetty, joten yksilöllä ei ole tältä alueelta yhtään toiminnassa olevaa kromosomin osaa. Jos saman geenin osassa on äidin geeniekspression vajausta eri mekanismein on kyseisellä yksilöllä silloin Angelmanin syndrooma. (3)

Geneettisiä mekanismeja, jotka aiheuttavat Prader–Willin oireyhtymän ovat: paternaalinen 15q11.2–q13 deletio, maternaalinen uniparentaalinen disomia ja leimautumisvirhe. Paternaalinen deletio on yleisin mekanismi, jossa kromosomi 15q11.2–q13 katkeaa,

jostain kolmesta tyypillisestä kohdastaan (65–75 % tapauksista) (2). Maternaalinen uniparentaalinen disomia on toiseksi yleisin geneettinen virhe, jota tavataan Prader-Willi potilailla. Maternaalisessa UPD:ssä on kaksi kromosomi 15 äidiltä ja nolla isältä (4). Leimautumisvirhe on harvinaisin syy (1–3%) Prader–Willin oireyhtymään. Leimautumisvirheitä ovat virhe epigenetiikassa, isän sukusolujen epätäydellinen leimautuminen meiosisissa tai mikrodeleetio DNA:n leimautumiskeskuksessa. Leimautumisvirheistä 15%:lla on mikrodeleetio DNA:n leimautumiskeskuksessa. Isällä, joka on perinyt tämän mikrodeleetion, on 50% todennäköisyys saada PWS- lapsi. (2,4)

### 1.3 Oirekuva ja löydökset

Cassidyn ja kumppaneiden (3) mukaan PWS sairastavien lasten oirekuvaan neonataali- iässä kuuluu merkittävä hypotonia ja syömisvaikeudet, jotka usein johtavat nenämahaletku- ruokintaan. PWS oirekuvaan kuuluu myös suurentunut pää/rintakehä ympärystymä, sekä pienet genitaalit niin pojilla kuin tytöillä. Pojilla esiintyy piilokiveksisyyttä. Usein lapset, joilla on PWS ovat sisaruksiaan pienempiä syntyessään (pituus, paino). Lapsen ikääntyessä kehittyä hyperfagia, lisääntynyt ruokahalu ja ylensyönti, jolloin hoitamattomana lapsi lihoo merkittävästi (3). PWS- lapsille on tyypillistä heikkolahjaisuus (keskimääräinen älykkyyssosamäärä 65), korkea kipukynnys sekä tyypilliset käytöshäiriöt, kuten voimakkaat kiukkupuuskat ja ihon raapiminen. (2)

### 1.4 Lihavuus

Ensimmäisen vuoden aikana oirekuvaa hallitsee hypotonia, syömisvaikeudet, sekä lapsen menestymättömyys (engl. failure to thrive) (1). Tämän jälkeen varhaisessa taaperoiässä PWS- lapsilla on usein vaihe, jossa ruokahalu sekä painon nousu on normaalia. 2–4 vuoden välillä esiintyy painon nousua ilman lisääntynyttä kalorimäärää ruuassa. Ennen kouluikää hallitsevaksi oirekuvaksi tulee hyperfagia sekä kylläisyyden puute. Nämä lisäävät riskiä ylipainon kehittymiselle aina lapsuusiästä aikuisikään asti. Lihavuus on yleisin syy metabolisiin komplikaatioihin sekä huonoon elämänlaatuun Prader–Willin oireyhtymässä. (5)

### 1.5 Uni

Unihäiriöt sekä unenaikaiset hengityshäiriöt (engl. sleep-disordered breathing) ovat PWS- potilailla tavanomaisia. Unenaikaisiin hengityshäiriöihin kuuluu obstruktiivinen, sentraalinen sekä sekamuotoinen uniapnea. Uniapnean esiintyminen PWS-lapsilla on n. 80 %, mikä on huomattavasti korkeampi verrattuna yleiseen esiintymiseen lapsilla, joka on n. 1–4 %. Syitä unihäiriöille on useita: muuttunut hengityskeskuksen toiminta, lihavuus, ilmasteiden hypotonia, mikrognatia (pienileukaisuus), rintakehän deformiteetti, ahtaat ylähengitystiet sekä hengitysilihasten heikkous. Edellä mainitut tekijät altistavat sekä vaikuttavat unihäiriön

vakavuuteen. Unihäiriöt sekä häiriintynyt unen laatu ovat yhdistetty neurokognitiiviseen taantumiseen, huonoon keskittymiskykyyn sekä merkittävään päiväväsyykseen. (2,6)

## 1.6 Endokrinopatiat

PWS:tä sairastavilla potilailla on havaittu olevan hypotalaamista toimintahäiriötä, joka voi johtaa useampiin endokrinopatioihin, mm. kasvuhormonin puutteeseen, hypogonadismiin, hypotyroidismiin ja (sentraaliseen) lisämunuaisen vajaatoimintaan. Useamman hormonin vajauksesta käytetään käsitettä ”multiple hormone deficiency (MPHD)”. Hypotalaaminen vajaatoiminta ja kylläisyyden puute johtavat lihavuuteen, jonka komplikaatioita ovat metabolinen oireyhtymä sekä tyypin 2 diabetes. Tämän vuoksi PWS potilaat vaativat tarkempaa seurantaa endokrinologiaan perehtyneessä yksikössä. (1)

## 1.7 Hypogonadismi

Kaikilla PWS- potilailla on jonkin asteinen hypogonadismi. Hypogonadismi voi olla, joko sentraalinen hypogonadotrooppinen hypogonadismi liittyen hypotalaamiseen vajaatoimintaan tai perifeerinen hypogonadismi johtuen primaarisesta gonadien vajaatoiminnasta. Hypogonadismi voi olla myös näiden kombinaatio (3). Kliinisiä manifestaatioita ovat genitaalien hypoplasia, viivästynyt ja epätäydellinen puberteetti kehitys ja suurimmalla osalla hedelmättömyys, mutta aikaistunutta puberteettia ja karvojen kasvua voi myös esiintyä (7). Passosen ja kumppaneiden (7) mukaan yhteistä konsensusta sukupuolihormonikorvaushoidon suhteen ei ole. Kirjallisuutta aiheesta milloin ja miten korvaushoito tulisi toteuttaa on vähän. Murrosikäiseltä ennen sukupuolikorvaushoitoa olisi syytä määrittää seerumin FSH-, LH-, inhibiini B -tasot, sekä lisäksi pojilta testosteroni ja tytöiltä estrogeeni. Hypogonadotrooppisessa hypogonadismissa pojilla testosteronitasot ovat hyvin matalat ja inhibiini B -tasot matalasta normaaliin. Primaarisessa gonadien vajaatoiminnassa testosteroni- ja inhibiini B tasot ovat matalat, kun taas LH- ja FSH- tasot korkeat. (1,2)

### 1.7.1 Hypogonadismi tytöillä

PWS-tyttöjen ulkogenitaalit ovat syntymästä asti usein hypoplastiset. Crinòn ja kumppaneiden (8) tutkimuksen mukaan 76 % (N=42) tytöistä oli klitoriksen ja/tai pienen häpyhuulen hypoplasiaa. Tyttöjen puberteetti kehityksen katsotaan alkaneeksi, kun rintojen Tanner luokitus on 2. Puberteettikehitys katsotaan olevan viivästynyt, jos rintojen kasvu ei ole alkanut 14 ikävuoteen mennessä tai kuukautisvuodot eivät ole alkaneet 16 ikävuoteen mennessä. Tällöin suositellaan oraalista estrogeenikorvaushoitoa, myös PWS:ssä (1). Sukupuolikorvaushoitoa suunniteltaessa on otettava huomioon yksilöllinen tarve, hormonaalinen profiili, luun tiheys, sekä henkiset ja sosiaaliset tarpeet. (5,8)

### 1.7.2 Hypogonadismi pojilla

Kuten tytöillä, myös PWS-poikien ulkogenitaalit ovat usein hypoplastiset. Pojilla on syntymästä asti kliinisesti havaittavissa uni- tai bilateraalisesti piilokiveksisyys (80–90%), hypoplastinen kivespussi ja myös penis voi olla pieni. Pojille usein tehdään piilokiveksisyyden vuoksi orkidopeksia eli laskeutumattoman kiveksen siirtäminen ja kiinnittäminen kivespussiin. PWS-pojilla esiintyy viivästynyttä puberteettikehitystä, jolloin testosteronikorvaushoito on indusoitu ja se voi parantaa elämänlaatua. Testosteronikorvaushoitoa suositellaan aloitettavaksi 14–16 ikävuoden aikana, mikäli on viitteitä hidastuneesta tai viivästyneestä murrosikäkehityksestä. Pojilla katsotaan murrosiän alkaneeksi, kun kiveksen tilavuus on 4ml tai enemmän. (1,2,3)

### 1.8 Hypotyreoidismi

Hypotyreoidismin esiintyvyys on arviolta 20–30 % PWS-potilaista, ja se on pääasiallisesti sentraalista. Hypotyreoidismi voi aiheuttaa psykomotorisen kehityksen viivästymistä, hypotonisuutta, kasvun taantumista, sekä lisätä rasvan kertymistä. Hypotyreoidismin diagnostiikkaan kuuluu TSH ja T4v- seulonnat vastasyntyneenä, 3kk:n kohdalla, sekä vuosittain, mikäli käytössä on kasvuhormonikorvaushoito. Levotyroksiini-hoitoa ei pidä aloittaa kaikille PWS- potilaille ilman diagnostiikkaa. (2,7)

### 1.9 Lisämunuaisen vajaatoiminta

Yleinen hypotalaaminen toimintahäiriö lisää riskiä sentraaliseen lisämunuaisen vajaatoimintaan. Isoitu ACTH-erityksen vajaatoiminta on harvinaista PWS -potilailla ja tähän liittyy usein myös kasvuhormonin puute, gonadotropiinien puute, sekä sentraalinen hypotyreoosi (=MPHD). Wijngaardenin ja kumppaneiden (9) tekemän tutkimuksen mukaan sentraalista lisämunuaisen vajaatoimintaa esiintyvyys on noin 60 %. Myöhemmin ei olla osoitettu näin korkeaa esiintyvyyttä PWS -potilailla. Tällä hetkellä ei ole yhteistä konsensusta, pitäisikö sentraalista lisämunuaisen vajaatoimintaa seuloa tai määrittää ja/tai pitäisikö PWS-potilaille määrätä glukokortikoidi-korvaushoitoa akuutin sairastumisen tai merkittävän stressitilanteen vuoksi. Lisämunuaiskuoren vajaatoiminta on hyvä pitää mielessä hoidettaessa PWS-potilaita. (2)

### 1.10 Kasvuhormonin puute

Prader–Willin oireyhtymälle on tyypillistä lyhytkasvuisuus, joka johtuu kasvuhormonin puutteesta ja puutteellisesta kasvupyrähdyksestä murrosiässä. Ilman kasvuhormonikorvaushoitoa odotuspituus pojalla on 155cm ja tytöllä 148cm. PWS- potilailla todetaan matalia kasvuhormoni ja IGF-1 (insulin-like growth factor-1) pitoisuuksia verestä. (2,3,10)



## 1.11 Kasvuhormonihoito PWS:ssä

Kasvuhormonihoito on Prader–Willin oireyhtymän lääkkeellisen hoidon perusta. Kasvuhormonihoito on hyväksytty PWS- potilailla, ja kirjallisuuden suositus aloitus ajankohdasta on varhain lapsuudessa jopa 4–6 kk välillä, joskaan tämä ei juuri missään ole vielä käytäntönä. Tyksissä kasvuhormonikorvaushoidon ajankohta on tällä hetkellä n. 1 ikävuoden kohdalla. Kasvuhormonihoidon hyötyjä ovat parantunut pituuskasvu, sekä kehonkoostumus (rasvakudoksen vähentyminen, lihasmassan kasvaminen). Kasvuhormonikorvaushoidon on osoitettu parantavan myös lapsen motorisia, kognitiivisia ja liikunnallisia taitoja. Kasvuhormonitesti ei ole välttämätöntä, kun aloitetaan kasvuhormonikorvaushoito kasvuhormonivajeeseen. (2,3,10,11) Bakkerin ja kumppaneiden (10) pitkäaikainen ja laaja retrospektiivinen kohorttitutkimus KIGS Databasen tuloksista puoltaa myös kasvuhormonikorvaushoitoa. Pituuskasvu pysyy lineaarisena hoidolla, sekä BMI pysyy keskimäärin alle +2 SD.

### 1.11.1 Suositukset

Suosittelut aloitusannos kasvuhormonikorvaushoidossa on 0,025–0,042 mg/kg/pv. Bakkerin ja kumppaneiden (10) mukaan ennen murrosikää keskimääräinen kasvuhormonikorvaus annos oli 0,031mg/kg/pv. Murrosiässä annos oli keskimäärin 0,025mg/kg/pv. Kasvuhormonikorvaushoito tuotteena käytetään rekombinoitua ihmisen kasvuhormonia. Kasvuhormonia injisoidaan viikottain ihon alaiseen rasvakudokseen. Kasvuhormonikorvaushoidon aikana on syytä kiinnittää huomiota seuraaviin asioihin: kliininen status, luustoikä ja seerumin IGF-1-tasot, joiden mukaan kasvuhormoniannostusta säädellään. IGF-1- tasojen pitäisi olla 0-2 SD välillä. (2,10)

### 1.11.2 Teho

Kasvuhormonihoidon myötä poikien keskimääräinen pituus oli 170cm ja tyttöjen 156cm Bakkerin ja kumppaneiden (10) analysoidessa KIGS:n dataa. Pituuden suhteen vuoden kasvuhormonikorvaushoito paransi keskimääräistä pituutta -2,05 SD:stä -1,04 SD:n. Kolmen vuoden hoidon jälkeen keskimääräinen pituus oli -0,31 SD. Painon suhteen muutos keskimääräisessä painossa kolmen vuoden hoidon jälkeen oli +1,11 BMI SD:stä +1,53 BMI SD. Kasvuhormonikorvaushoito pitää painon samana tai hieman lähtötasoa korkeamana. (10)

### 1.11.3 Turvallisuus

Kasvuhormonikorvaushoidon turvallisuus on hyvä, eikä kasvuhormonikorvaushoito lisää riskiä kuolemalle (10). Skolioosi on melko tavanomaista PWS-lapsille. Sen esiintyvyydeksi arvioidaan 30–80%, jonka vuoksi säännöllisiä klinisiä ja harkinnan mukaan kuvantamiskontrolleja tulisi tehdä. Korvaushoidon aikana on raportoitu kuolemia, etenkin hengityskeräisten ongelmien vuoksi, johon liittyy kitarisojen ja nielurisojen hypertrofiaa (2,3). Bakkerin ja kumppaneiden mukaan (10) korvaushoidon vuosittainen kuoleman riski on pienempi verrattuna PWS-lapsiin, jotka eivät saa kasvuhormonikorvaushoitoa.

## 2 Tutkimuksen tarkoitus

Tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia retrospektiivisesti aineiston PWS-potilaiden varhaisoireita ja löydöksiä, kasvua, kasvuhormonihoitoa ja muita endokrinopatioita. Tuloksia verrattiin kirjallisuuteen.

## 3 Aineisto ja menetelmät

Tämä tutkimus toteutettiin retrospektiivisena tutkimuksena. Tähän tutkimukseen otettiin mukaan vuosina 1997–2017 syntyneet ja hoidetut Turun yliopistollisen keskussairaalan lapsipotilaat diagnoosilla Q87.15 Prader–Willin oireyhtymä. Tutkimuksen datan keräämiseen käytettiin Uranus, Weblab, Webradu ja Pediator -potilastietojärjestelmiä, sekä kirjallisia potilasarkistomerkintöjä. Data kerättiin ja analysoitiin Excel-ohjelmalla. Tutkimukseen saatiin VSSHP:n rekisteritutkimuksen tutkimuslupa TD8/036/18 5.9.2018.

Tutkimuksen tarkoituksena on arvioida Prader–Willin oireyhtymää sairastavien lasten alkuvaiheen diagnostiikkaa, kasvuhormonihoidon tehoa (arvioiden pituuden ja painon kehitystä), sekä arvioida liitännäissairauksia. Tutkimukseen kelpuutettavien potilaiden lukumäärä oli 17, joista tyttöjä oli 9 ja poikia 8. Tutkimuksen vanhin potilas oli syntynyt vuonna 1990 ja nuorin 2015.

Tutkimuksessa seurattiin pituuden (SD) ja painon (paino%) kehitystä syntymämitoista kahteen ikävuoteen saakka kuuden kuukauden välein, ja tämän jälkeen yhden vuoden välein aina kuuteentoista ikävuoteen asti. Potilasasiakirjamerkintöjen perusteella arvioitiin diagnoosiin johtaneita oireita (Taulukko 1), diagnoosi ikää, sekä DNA-tekniikalla varmistettua diagnoosi ikää, sekä nenämahaletkulla avustettua lisäruokinnan kestoa. Tutkimuksessa kartoitettiin kasvuhormonihoidon aloitusikää, kasvuhormonikokeen tuloksia ja unipolygrafia tuloksia ennen ja jälkeen kasvuhormonihoidon aloituksen. Kasvuhormonihoidon vaikutuksia seurattiin pituuden (SD) ja painon (paino%) kehityksellä. Kasvua arvioitiin yhden ja kolmen vuoden kasvuhormonihoidon aloituksesta, sekä 16 ikävuoden kohdalla. Kasvuhormonihoidon lisäksi kartoitettiin muita diagnooseja, sekä mahdollisia hormonikorvaushoitoja.

## 4 Tulokset

Yleisimpiä diagnoosiin johtavia oireita potilasasiakirjamerkintöjen perusteella olivat (Taulukko 1): hypotonia (100 %), testisretentio (pojista 75 %), dysmorfia (40 %) ja syömisongelmat (71 %), SGA:na syntyi 33% lapsista. Muita oireita, jotka olivat ohjanneet ajatuksen/epäilyn Prader–Willin oireyhtymästä olivat tiheä hengitys (13 %), kehitysviive (13 %), hypoplastiset häpyhuulet (tytöistä 11%), mikrognatia (7 %), myopatia (7 %) ja polyhydramnion (7 %).

Diagnoosiin johtaneet oireet vastasyntyneenä	
Hypotonia	100 %
Testisretentio (pojat)	75 %
Syömisongelmat	71 %
Dysmorfia	40 %
SGA	33 %
Tiheä hengitys	13 %
Kehitysviive	13 %
Hypoplastiset häpyhuulet (tytöt)	11 %
Mikrognatia	7 %
Myopatia	7 %
Polyhydramnion	7 %

Taulukko 1. Diagnoosiin johtaneet oireet vastasyntyneenä

Liitännäissairauksina (Taulukko 2) kilpirauhasen vajaatoimintaa ja siihen liittyvää levotyroksiini-hoitoa sai 41% (N=7) PWS-lasta, lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa on havaittu ohimenevästi yhdellä, ja yhdellä potilaista on hydrokortisoni lisälääkitys infektiio- ja stressitilanteisiin. Seitsemälle kahdeksasta pojasta on tehty tois- tai molemminpuolisesti orkidopeksia. Seitsemälle PWS- potilaalle oli aloitettu myös hypogonadismiin sukupuolikorvaushoito. Skolioosihoitoa oli saanut 24% (N=4), hajataitaisuutta oli ollut 12% (N=2), yhdellä lapsella on todettu tyypin 1- diabetes, kolmella hoidettu yökastelua, kolmella todettu enneaikainen adrenarke (1 poika, 2 tyttöä), yhdellä tytöllä oli todettu telarke, sekä kahdella tytöllä primääri amenorrea. Psykiatrisen hoidon piirissä oli 29% (N=5), kahdelle potilaista oli asetettu neurologinen diagnoosi (F70.0 lievä älyllinen kehitysvamma ja F83 monimuotoinen kehityshäiriö). Yhdellä potilaalla on verenpaineautiin lääkitys.

Liitännäissairaudet	
Piilokiveksisyys (pojat)	75 %
Hypotyreoosi	41 %
Hypogonadismi	41 %
Psykiatrinen hoitokontakti	29 %
Skolioosi	24 %
Primääri amenorrea	22 %
Ennenaikainen adrenarke	21 %
Yökastelu	21 %
Neurologinen diagnoosi	14 %
Hajataittoisuus	14 %
Telarke (tytöt)	11 %
Lisämunuaiskuoren vajaatoiminta	7 %
Verenpainetauti	7 %

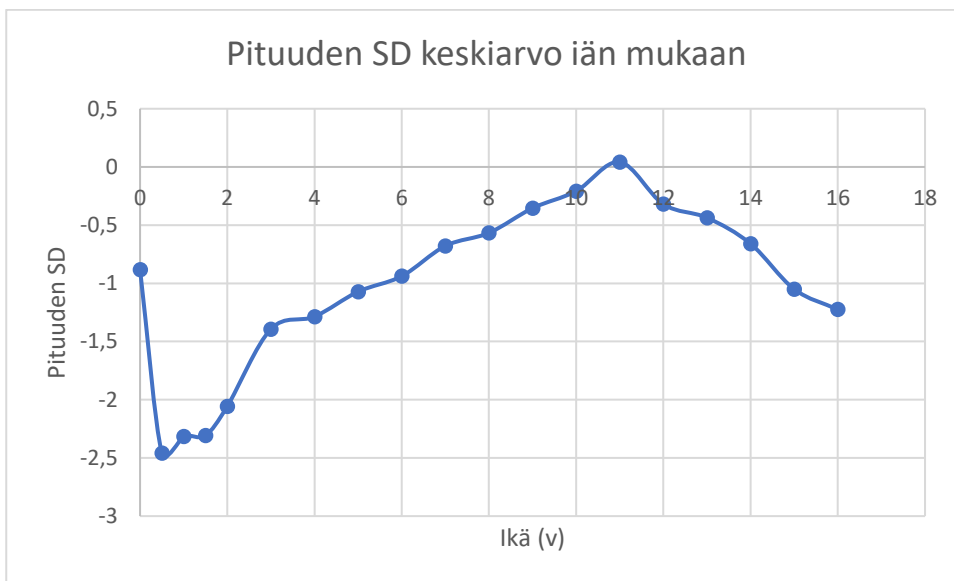
Taulukko 2. Liitännäissairaudet Prader–Willin oireyhtymässä

Varmistetun nenämahaletkuruokinnan (N=12) kesto oli keskimäärin 46 vuorokautta. NML-ruokinnan osuus on kuitenkin todennäköisesti suurempi, koska tästä ei aina ole lääkärin teksteissä mainintaa ja/tai potilasasiakirja merkinnät ovat puutteellisia. Prader–Willin oireyhtymä diagnoosiepäily heräsi keskimäärin 60 vuorokauden kuluttua (vaihteluväli 1-386 vuorokautta) ja DNA:lla varmistettu diagnoosi varmistui keskimäärin 266 vuorokauden kuluttua (vaihteluväli 9–940 vuorokautta). Tulokseen vaikuttaa 90-luvulla diagnosoitujen PWS-potilaiden geneettisen diagnoosin viive. 2000-luvulla syntyneiden keskimääräinen epäily Prader–Willin syndroomasta oli 8 vuorokautta (vaihteluväli 1-13 vuorokautta) ja DNA varmistus 37 vuorokautta (vaihteluväli 28-42 vuorokautta).

Yhdeksälle potilaalle löytyi tieto unitutkimuksista ennen ja jälkeen kasvuhormonihoidon. Unitutkimus suoritettiin polysomnografialla. Unitutkimuksissa ennen kasvuhormonihoitoa havaittiin yksi uniapnea, joka hoidettiin adenotomiolla ja tonsillektomiolla. Tämän lisäksi löydöksenä unitutkimuksessa ennen kasvuhormonihoitoa on ollut joko normaali löydös tai lievää ylähengitystieperäistä obstruktiota. Kasvuhormonihoidon aloituksen jälkeen yhdellä normaali tutkimus on edennyt lievään ylähengitystieperäiseen obstruktion, millä ei ole ollut kliinistä merkitystä.

Kasvuhormonihoitoa edeltävistä kasvuhormoni -kokeiden tuloksista (N=11) 10:llä todettiin olevan todellinen kasvuhormonin puute ja yhdellä normaali tulos. Kasvuhormonihoito aloitettiin keskimäärin 3 vuoden iässä (2 vuoden 5 kuukauden iässä, jos 1 tulos jätetään huomioimatta, jonka aloitusikä oli 12 vuotta ja 5 kuukautta). 90-luvulla syntyneiden kasvuhormonihoito aloitettiin Helsingin yliopistollisessa keskussairaalassa. 2000-luvulla syntyneiden kasvuhormonihoito aloitettiin keskimäärin 1 vuoden 10 kuukauden iässä. Trendinä on ollut koko ajan yhä varhaisempi aloitus, tavoitteena aloittaa kasvuhormonihoito n.1 vuoden iässä. PWS-lasten keskimääräinen syntymäpituus oli 48cm (+/- 3cm) ja paino 2764g (+/- 541g). Pituuden keskimääräinen SD ennen kasvuhormonihoitoa oli -2,33 SD.

Pituuden keskimääräinen SD 1v hoidon jälkeen oli  $-1,38SD$  ja 3v hoidon jälkeen  $-0,6SD$  (kuva 1). Keskimääräinen paino% ennen kasvuhormonihoitoa oli  $+2,7\%$ . 1v hoidon jälkeen se oli  $+7\%$  ja 3v hoidon jälkeen  $+19\%$  (kuva 2). Potilaat ( $N=10$ ), jotka aineistoa kerätessä saavuttivat 16 ikävuoden, keskimääräinen pituus oli  $-1,23SD$  (vaihteluväli  $-0,6-(-4,1)$  SD) ja paino  $+53\%$  (vaihteluväli  $6-97\%$ ). Poikien pituuskeskiarvo 16 vuoden iässä oli  $168\text{cm}$  ja tyttöjen  $163\text{cm}$ . Yhden tytön, jota ei hoidettu kasvuhormonihoidolla, pituus 16 vuoden iässä oli  $142\text{cm}$ . Kasvuhormonihoito oli lopetettu viidellä potilaalla: aloitusikä 5v ja lopetusikä 14v 7kk (kokonaiskesto 9v 7kk), aloitusikä 12v 5kk ja lopetusikä 12v 7kk (2kk), aloitusikä 6v 7kk ja lopetusikä 17v 2kk (10v 7kk), aloitus 4v ja lopetus 13v 3kk (9v 3kk), sekä aloitusikä 4v 4kk ja lopetus ikä 15v 5kk (11v 1kk). Muilla potilailla kasvuhormonihoito jatkui edelleen.



Kuva 1. Pituuden kehitys iän myötä



Kuva 2. Painon kehitys iän myötä

## 5 Pohdinta

Prader–Willin oireyhtymää sairastavien lasten oirekuvaan kuuluu tyypillinen taudinkuva, jossa imeväisikäisen lihasveltous, sekä syömishäiriöt ovat suurimpia ongelmia. Myöhemmin ilmenee muita liitännäissairauksia, joista tärkeimpinä hypotyreoosi, hypogonadismi ja tähän liittyvä ulkogenitaalien hypoplasia. Murrosikäisenä hypogonadismi vaikuttaa kasvuun, jonka vuoksi aikuispituus jää odotuspituudesta.

Tiedon kerääminen potilasjärjestelmistä onnistui melko hyvin. Kaikista potilaista sai kerättyä dataa kasvun osalta (pituus ja paino, sekä syntymämitat). 90-luvulla syntyneistä ei ollut käytössä unipolygrafiatutkimusten tuloksia, lisäksi heidän potilasasiakirjojen merkintöjä oli heikommin käytössä, koska kasvuhormonihoito oli heillä aloitettu Helsingin yliopistollisessa keskussairaalassa. Näiden potilaiden edeltäviä kasvuhormonitestituloksia ei ollut käytettävissä. Liitännäissairauksista tutkimukseen kelpuutettiin ne, joihin oli diagnoosikoodilla annettu spesifi diagnoosi, tai jokin lääkehoito pl. kuumeilut, otiitit, kolautukset tai murtumat. Psykiatrisen ja neurologisen sairastuvuuden arviointi tämän tutkimuksen osalta ei ole tarkkaa, vaan tutkimuksen pääpainona oli kasvuhormonihoito, kasvun seuranta ja liitännäisoireet.

Aineiston neonataalioireet vastaavat kirjallisuuden kliinistä kuvaa Prader–Willin oireyhtymää sairastavasta lapsesta. Vastasyntyneistä aineiston lapsista 100% oli hypotonisia. Tytöistä hypoplastiset häpyhuulet oli todettu 11 %, kun kirjallisuudessa puhutaan jopa 76 % esiintyvyydestä. Pojista testisretentio oli todettu 75 %, orkidopeksia tehty 87,5 %. Kirjallisuudessa poikien piilokiveksisyyden osuus on jopa 80-90 %, joten tutkimuksen tulokset vastaavat kirjallisuuden tuloksia. Syömisvaikeudet oli mainittu potilasasiakirjoissa 40% potilaista, potilasasiakirjoista varmennettu nenämahaletkuruokintaa sai 12 potilasta (71%), mutta todennäköisesti kaikki potilaat ovat saaneet NML-ruokintaa neonataalikaudella. Kaikilta puutteellisten potilasasiakirjamerkintöjen vuoksi NML-ruokintaa ei kuitenkaan pystytty varmistamaan. NML-ruokinnan keskimääräinen kesto oli 46 vuorokautta. Dymorfisia piirteitä todettiin myös osalla lapsista. Aineiston tyypilliset dysmorfiset piirteet kuin tyttöjen ulkogenitaalien hypoplasia ovat hieman aliedustettuina, koska niitä ei ehkä tunnisteta oireyhtymän harvinaisuuden vuoksi.

Diagnoosiepäily heräsi keskimäärin 60 vuorokauden iässä, DNA-varmennettu diagnoosi asetettiin keskimäärin 266 vuorokauden iässä. Diagnostiikka on nopeutunut. 2000-luvulla syntyneiden diagnoosiepäily heräsi keskimäärin jo 8 vuorokauden kuluttua ja DNA:lla varmennettu diagnoosi saatiin keskimäärin jo 37 vuorokauden jälkeen. Diagnostiikka on nopeutunut, tähän vaikuttaa kehittynyt DNA -tekniikka, jonka vuoksi pystytään DNA:ta analysoimaan nopeammin ja halvemmalla. Nopeampi diagnostiikka on tärkeää, että PWS-lapset pääsevät tarpeeksi intensiiviseen hoitoon ja tarkkailuun.

Liitännäissairauksista 41 % potilaista oli kilpirauhasen vajaatoiminta, jonka esiintyvyys on hieman korkeampi kuin mitä kirjallisuudessa on (20-30 %). Lisämunuaiskuoren vajaatoiminta oli todettu ohimenevänä vain yhdellä ja yhdellä potilaalla oli käytössä tarvittaessa hydrokortisoni lääkitys. Kirjallisuudessa puhutaan jopa 60 % esiintyvyydestä, joten tässä tutkimuksessa esiintyvyys oli huomattavasti pienempi. Hoitoa vaativan skolioosin esiintyvyys tässä aineistossa oli 24%, joka on hieman matalampi kirjallisuuden arvioon (30-80 %). Tässä tutkimuksessa ei kuitenkaan otettu huomioon niitä PWS -lapsia,

joilla skolioosia on vain seurattu ilman hoitotoimenpiteitä. Yhdellä potilaalla oli diagnosoitu verenpainetauti, tämä liittyy muutenkin hankalahoitoiseen taudinkuvaan, kyseisellä potilaalla 16 ikävuoden pituus oli -0,7 SD ja paino% oli +89%. Tyypillisiä murrosiän ongelmia esiintyi muutamilla potilailla, ennen aikaista murrosikää, sekä ennen aikaista rintojen kasvua, ilman muita puberteetin merkkejä. Sukupuolikorvaushoitoa sai seitsemän potilasta.

Kasvuhormonihoidon aloitusikä oli keskimäärin korkeampi verrattuna kirjallisuuden suositukseen aloittaa hoito jopa 4-6 kuukauden iässä. Suomessa Kela-korvattavuuden kasvuhormonilääkitykselle saa, kun osoittaa kahtena eri päivän kasvuhormonivajeen. Kasvuhormonitestillä todettiin kasvuhormonivaje 10 potilaalla, yhdellä tulos oli normaali. Kasvuhormonihoitoa on toistaiseksi jatkettu 12 potilaalla, yhdellä potilaalla hoidon kesto oli vain 2 kuukautta. Muuten kasvuhormonihoitoa on jatkettu teini-ikään asti. Kasvuhormonihoidon sivuvaikutuksia ei tällä retrospektiivisellä tutkimuksella saatu kartoitettua.

Kasvuhormonikorvaushoidosta huolimatta keskimäärin PWS-lapset ovat lihavia (paino% yli 20). Tutkimuksen hetkellä 7 potilaan paino% oli alle 20, joista 2 oli yli 16 ikävuoden ikäisiä. Painon progressiivinen nouseminen on ongelma PWS -potilailla. Vaikka keskiarvallisesti tulokset painon suhteen näyttävät heikoilta, on kuitenkin muutamia yksilöitä, joilla paino pysyy siedettävänä. Painon kehittymiseen on jatkossa kiinnitettävä huomiota, syömisen rajoittaminen ja vähäkalorinen ruokavalio yhdessä kasvuhormonihoidon ja liikunnan kanssa parantavat PWS-lapsen kehon koostumusta.

Uniapnean esiintyvyys kirjallisuuden mukaan on n. 80 %, tässä tutkimuksessa kuitenkin näin suurta esiintyvyyttä ei havaittu. Ainoastaan yhdellä potilaalla oli havaittu uniapnea, joka hoidettiin. Kasvuhormonihoidon aloituksen jälkeen yhdellä potilaalla havaittiin lievää ylähengitystieperäistä obstruktiota, jolla ei ollut kliinistä merkitystä.

Pituuskasvun suhteen kasvuhormonihoidolla on saatu hyvä vaste, samoin osalla potilaista myös painon suhteen. Keskimääräinen pituus 16 ikävuoden kohdalla kasvuhormonihoidolla oli tytöillä 163cm ja pojilla 168cm (vrt. kirjallisuuden tyttöjen odotuspituus 148cm ja poikien 155cm). Painon nousuun, ja sitä vaikuttaviin tekijöihin on syytä kiinnittää huomiota. Ravitsemusterapeutin konsultaatiot, ylensyönnin välttäminen ja päiväkohtaiset kilokalorirajoitukset ovat keskeisiä asioita painon hillinnässä. Prader-Willin oireyhtymää sairastavien lasten seuranta ja hoito on pyrittävä toteuttamaan lasten endokrinologisiin sairauksiin perehtyneessä yksikössä useiden liitännäissairauksien vuoksi. Usein myös tarvitaan neurologista ja psykiatrista osaamista, jotta PWS- lapset saadaan kokonaisvaltaisesti huomioitua ja hoidettua. Tämän vuoksi PWS- lapset ovat hyvin haastava potilasryhmä. Tällä hetkellä PWS- potilaita seurataan puolen vuoden tai vuoden välein lasten endokrinologisessa yksikössä. Aikuisikäisillä potilailla ei ole selvää seurantasuunnitelmaa kuten lapsilla. Ottaen huomioon tähän oireyhtymään liittyvät liitännäissairaudet, olisi PWS- potilaita hyvä seurata myös aikuisiällä tarkemmin. Vakioidun kaavakkeen käyttäminen jatkossa voisi tuoda selkeämpää kuvaa PWS-lasten ongelmista, jota voisi täyttää vastaanoton yhteydessä.

## Viitteet

1. Heksch R, Kamboj M, Anglin K, Obrynba K.: Review of Prader-Willi syndrome: the endocrine approach. *Transl Pediatr.* 2017;6:274-85
2. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME: Prader-Willi syndrome a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest.* 2015;38:1249-63
3. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ: Prader-Willi syndrome. *Genet Med.* 2012;14:10-26
4. Irizarry KA, Miller M, Freemark M, Haqq AM: Prader Willi Syndrome: Genetics, Metabolomics, Hormonal Function, and New Approaches to Therapy. *Adv Pediatr.* 2016;63:47-77
5. Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG: Mechanisms of obesity in Prader-Willi syndrome. *Pediatr Obes.* 2018;13:3-13
6. Gillett ES, Perez IA: Disorders of Sleep and Ventilatory Control in Prader-Willi Syndrome. *Diseases.* 2016;8;4
7. Passone CBG, Pasqualucci PL, Franco RR, Ito SS, Mattar LBF, Koiffmann CP, Soster LA, Carneiro JDA, Cabral Menezes-Filho H, Damiani D: Prader-Willi syndrome: What is the general pediatrician supposed to do? - a review *Rev Paul Pediatr.* 2018;36:345-52
8. Crinò A, Schiaffini R, Ciampalini P, Spera S, Beccaria L, Benzi F, Bosio L, Corrias A, Gargantini L, Salvatoni A, Tonini G, Trifirò G, Livieri C; Genetic Obesity Study Group of Italian Society of Pediatric endocrinology and diabetology (SIEDP) Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr.* 2003;162:327-33.
9. de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, Festen DA, Joosten KF, de Jong FH, Sweep FC, Hokken-Koelega AC: High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1649-54
10. Bakker NE, Lindberg A, Heissler J, Wollmann HA, Camacho-Hübner C, Hokken-Koelega AC; KIGS Steering Committee: Growth Hormone Treatment in Children With Prader-Willi Syndrome: Three Years of Longitudinal Data in Prepubertal Children and Adult Height Data From the KIGS Database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 1;102:1702-11
11. Grugni G, Marzullo P: Diagnosis and treatment of GH deficiency in Prader-Willi syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30:785-94