

Prader-Willi Syndrome (PWS) : รายงานผู้ป่วย 1 ราย

สุเลง เหล่ามโนธรรม. พ.บ.*

**Abstract Prader-Willi Syndrome (PWS) : A Case Report
Suleng Laomanotham M.D.***

*Department of Pediatrics, Trad Hospital, Trad Province, Thailand.
J Prapokklao Hosp Clin Med Educat Center 2003;20:33-39.

Prader - Labhart - Willi described a syndrome of obesity, hypogonadism, cryptorchidism, oligophrenia and hypotonia in 1956, subsequently over 500 cases have been reported.

Prader - Willi Syndrome (PWS) may present with hypotonia, respiratory and feeding problems in newborn period, obesity usually present at 1-3 years of age, delayed development, short structure, almond - shaped eyes, hypogenitalia, small hands and feet. Major cause of PWS is deletion of chromosome 15q11-13. Diagnosis was used consensus diagnosis criteria and confirmed diagnosis with genetic laboratory. Methylation analysis is the most efficient test and will show a positive result in almost all PWS. Goal of treatment is to prevent and control obesity which leading to many complications

This report present a 12 years old boy with obesity. Clinical diagnosis is PWS.

บทนำ

Prader-Willi Syndrome (PWS) ได้ถูกรายงานครั้งแรก เมื่อปี พ.ศ. 2499 โดย Prader และ Labhart Willi ได้รายงานกลุ่มอาการ obesity, hypogonadism, cryptorchidism, oligophrenia และ hypotonia ในเด็ก 9 ราย และหลังจากนั้นก็มียารายงานเด็กที่มีกลุ่มอาการดังกล่าว เพิ่มเติมอีก¹

Incidence : 1:10,000-1:20,000² Phenotypes

ของ PWS ประกอบด้วย small stature, obesity, almond-shaped eye, delayed mental development, hypotonia, small hands and feet และ hypogonadism ปัญหาใหญ่ที่พบ ช่วงแรกเกิด คือด้านการหายใจ และการดูดนมได้ไม่ดี แต่หลังอายุ 1-3 ปี จะกินอาหารได้มาก ทำให้เกิดปัญหาเรื่องอ้วน ขณะที่ปัญหา hypotonia ก็เริ่มดีขึ้น³

* กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลตราด จังหวัดตราด

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กชายไทย อายุ 12 ปี ประวัติได้จากมารดา เมื่อเดือนกันยายน พ.ศ. 2545

อาการสำคัญ อ้วนมาตั้งแต่อายุประมาณ 2 ขวบ

ประวัติปัจจุบัน คลอด โรงพยาบาลประจำจังหวัด อายุครรภ์มารดาประมาณ 8 เดือน คลอดด้วยวิธีผ่าตัดทางหน้าท้อง เนื่องจาก ถุงน้ำคร่ำแตก ตัวเล็กและไม่กลับหัว น้ำหนักแรกคลอด 1,900 กรัม อยู่โรงพยาบาล 1 เดือน ในตู้อบ ให้อาหารทางสายยาง เพราะไม่ยอมดูดนมเอง แพทย์ได้ส่งไปรักษาต่อ ที่โรงพยาบาลศูนย์ และถูกส่งไปรักษาต่อ ที่โรงพยาบาลในกรุงเทพ แต่ไม่ได้ไป เพราะปัญหาเรื่องค่าใช้จ่าย กลับมาบ้านถอดสายยางออกเอง ให้นมโดยใช้สาลีจุ่มนมให้ดูด ดูดนมได้ไม่มาก ตัวอ่อนปวกเปียก ผอม จนอายุประมาณ 2 ปี เริ่มกินเก่ง กินมากจนอ้วนมากขึ้นเรื่อย ๆ

ประวัติครอบครัว ตอนคลอด บิดา อายุ 28 ปี มารดา อายุ 20 ปี เป็นบุตรคนเดียวของครอบครัวญาติทางฝ่ายบิดาและมารดาไม่พบว่ามีอาการแบบเดียวกับผู้ป่วย

ประวัติพัฒนาการ เดินเมื่ออายุ 1 ปีกว่า พุดเมื่ออายุ 3 ปีกว่า ปัจจุบันยังพุดไม่ชัดเรียนหนังสือไม่ได้ ตกชั้นตลอด จนต้องออกจากโรงเรียน

ประวัติวัดชีพจร ฉีดครบตามนัดที่สถานื่อนามัย

ตรวจร่างกาย อุณหภูมิ = 37 องศาเซลเซียส, ความดันโลหิต = 110/70 มิลลิเมตรปรอท, อัตราการหายใจ = 20 ครั้ง/นาที, น้ำหนัก = 88 กิโลกรัม, สูง = 150 เซนติเมตร almond-shaped eyes, hypogenitalia, small hands and feet, hypopigmentation ใบหน้า และรูปร่างผู้ป่วยดังรูป (รูปที่ 1-3) ตรวจร่างกายตามระบบ อยู่ในเกณฑ์ปกติ



รูปที่ 1



รูปที่ 3



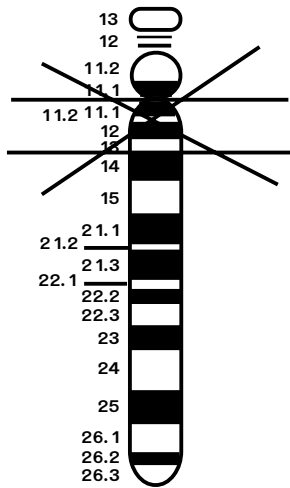
รูปที่ 2

วิจารณ์

PWS เกิดจากความผิดปกติของโครโมโซม และ ยีน ซึ่งลักษณะของความผิดปกติ แบ่งได้ 4 กลุ่ม^{2, 4, 5}

1. Chromosomal deletion 15 q11-13

มีการขาดหายไปของ long arm chromosome คู่ที่ 15 ส่วนที่มาจากพ่อ ตรงตำแหน่ง band 11-13 เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดร้อยละ 70-75



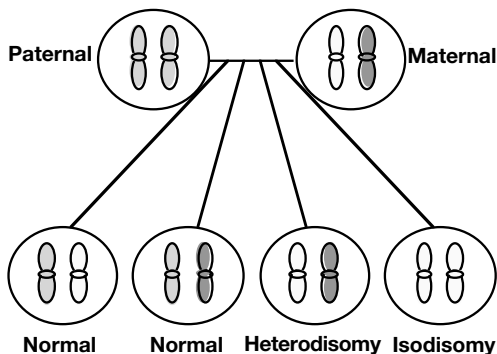
15 รูปที่ 4

2. Uniparental maternal disomy (UPD)

ไม่พบมีการขาดหายไปของ chromosome คู่ที่ 15 แต่พบว่า chromosome ทั้งคู่มาจากแม่ พบร้อยละ 20-25 มี 2 แบบ

2.1 Heterodisomy คือ ทั้ง 2 เส้นมาจากแม่โดยตรง

2.2 Isodisomy คือ ได้จากแม่เส้นเดียว แต่มา duplicate ภายหลัง



3. imprinting defects พบร้อยละ 2-4

4. balance translocation involve 15q11-13

พบน้อยกว่าร้อยละ 1

รายงานผู้ป่วย มีประวัติคลอด LBW มีปัญหา ดูนมไม่ดี ตัวอ่อนปวกเปียก แต่ขาดการติดตามการรักษา ต่อมาเริ่มกินเก่งและอ้วนขึ้นเรื่อย ๆ มีพัฒนาการที่ช้า ตรวจร่างกายพบตัวเตี้ย อ้วน ตายาวรี อวัยวะเพศเล็ก มือและเท้าเล็ก

ซึ่ง พรสวรรค์ และคณะ¹ ได้รายงานผู้ป่วยเด็ก 18 รายที่มีลักษณะทางคลินิก เข้าได้กับ PWS โดยมีอายุตั้งแต่แรกเกิด ถึง 10 ปี ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรก เมื่ออายุเฉลี่ย 1-5 ปี (3 วัน - 10ปี) และได้เปรียบเทียบลักษณะความผิดปกติที่พบได้บ่อย กับรายงานของต่างประเทศ ได้ผลสรุปดังตาราง

อาการแสดงส่วนมาก มักพบ ปัญหา hypotonia และ feeding ในระยะแรก มี delayed development โดยเฉพาะด้านการพูด ต่อมาเริ่มมี hyperphagia, obesity และพบลักษณะ almond-shaped eye, hypogenitalia, small hands and feet ปัญหาที่ผู้ป่วย PWS มาพบแพทย์มักแตกต่างกันไปตามช่วงอายุ โดยอาจมาด้วยปัญหา ไม่ดูนม และตัวเล็ก ผอม ในวัยแรกเกิด แต่ในทางตรงกันข้าม อาจมาด้วยเรื่องกินเก่ง และอ้วนมาก หลังอายุ 1-3 ปี หรืออาจพบใน Well baby clinic ด้วยปัญหา delayed development มักมี IQ อยู่ในช่วง 20-80 ค่าเฉลี่ยที่ 60³ อย่างไรก็ตามในกรณีที่เราสงสัย หรืออาการแสดงทางคลินิกเข้าได้ แต่เพื่อความถูกต้อง และแม่นยำยิ่งขึ้น มีการกำหนดแนวทางในการวินิจฉัย โดยการให้คะแนนตาม criteria โดยแบ่งเป็น major criteria คิดเป็น 1 คะแนน และ minor criteria คิดเป็น 1/2 คะแนน แปลผลตามคะแนนที่ได้รับตามช่วงอายุ ในกรณี ของผู้ป่วยรายนี้ แสดงการคิดคะแนนได้ดังนี้

ตาราง แสดงการตรวจพบ อาการแสดงทางคลินิก ของ PWS เปรียบเทียบ ระหว่างรายงานต่าง ๆ¹

Clinical feature	Hall and Smith (1972) N=32 (%)	Mattei et al (1983) N=20 (%)	Bray et al (1983) N=21 (%)	Cassidy et al (1984) N=12 (%)	Butter Et al (1986) N=39 (%)	Pornswan et al (1994) N=18 (%)
	<i>Gestation</i>	74	NG	84	NG	85
Reduced intrauterine fetal activity						
<i>Breech delivery</i>	40	NG	38	NG	30	NG
<i>Neonatal period and infancy</i>						
Low birth weight	21	24	20	NG	17	43
Neonatal feeding difficulty	100	60	90	100	100	31
Hypotonia	100	NG	100	100	100	87
Retard psychomotor dev	100	NG	90	92	100	100
<i>CNS function and behavior</i>						
Mental retardation	97	100	100	100	100	46
Convulsions	16	39	20	NG	24	20
Hyperphagia	NG	NG	71	100	85	NG
<i>Growth</i>						
Obesity	100	65	100	100	87	75
Short stature	94	50	90	83	71	46
<i>Characteristic facies</i>						
Almond-shaped eyes	19	NG	NG	92	74	62
<i>Sexual development</i>						
Hypogonitalism	100	NG	100	83	100	75
<i>Limbs</i>						
Small hands and feet	79	NG	100	67	71	75
<i>Hypopigmentation</i>	NG	NG	NG	NG	NG	18

NG= not given

Criteria for a diagnosis of Prader–Willi Syndrome⁶**Major Criteria** (*Count as 1 point each*)

- ___1___1. Neonatal and infantile central hypotonia with poor suck, gradually improving with age.
- ___1___2. Feeding problems in infancy with need for special feeding techniques and poor weight gain/failure to thrive.
- ___1___3. Excessive (crossing two centile channels) or rapid weight gain on weight–for–length chart after 12 months and before age 6; central obesity in the absence of intervention.
- ___1___4. Characteristic facial features with dolichocephaly in infancy, narrow face or bifrontal diameter, almond–shaped eyes, small–appearing mouth with thin upper lip, downturned corners of the mouth (three or more of these characteristics required).
- ___1___5. Hypogonadism–includes any of the following, depending on age :
- a. Genital hypoplasia (in males: scrotal hypoplasia, undescended testes, small penis and/or testes; in females : absence or severe hypoplasia of labia minora and/or clitoris).
- b. Delayed or incomplete gonadal maturation with delayed pubertal signs after age 16 (in males: small gonads, decreased facial and body hair, lack of voice change; in females : no or infrequent menses).
- ___1___6. Global developmental delay in a child younger than 6 years; mild to moderate mental retardation or

learning problems in older children.

- ___1___7. Hyperphagia (excessive appetite)/ food foraging/obsession with food.
- ___0___8. Deletion 15q 11–13 (>650 bands, preferably confirmed by fluorescence in situ hybridization) or other appropriate molecular abnormality in this chromosome region, including maternal disomy.

Sum of Major Criteria Points : ___7___

Minor Criteria (*Count as 1/2 point each.*)

- ___1/2___1. Decreased fetal movement or infantile lethargy or weak cry in infancy, improving with age.
- ___0___2. Characteristic behavior problems, temper tantrums, violent outbursts, and obsessive/compulsive behavior; tendency to be argumentative, oppositional, rigid, manipulative, possessive, and stubborn; perseverating, stealing, and lying (five or more of these symptoms required).
- ___0___3. Sleep disturbance or sleep apnea.
- ___0___4. Short stature for genetic background by age 15 (in absence of growth hormone intervention)
- ___1/2___5. Hypopigmentation–fair skin and hair compared with other family members.
- ___1/2___6. Small hands (less than 25th percentile) and/or feet (less than 10th percentile) for height age.
- ___0___7. Narrow hands with straight ulnar border (outer edge of hand).
- ___0___8. Eye abnormalities (esotropia, myopia).

___0___9. Thick, viscous saliva with crusting at corners of the mouth.

___1/2___10. Speech articulation defects.

___0___11. Skin picking.

Sum of Minor Criteria Points : ___2___

Sum of Major and Minor Criteria Points = 7+2=9

การแปลผล

(Requirements for a Diagnosis of PWS):

From Birth to Age 3 – Five (5) total points are required, of which four (4) must be from the major criteria list.

Age 3 to Adulthood – Eight (8) total points are required, including at least five (5) from the major criteria list.

Supportive Findings

(The following are not scored but increase the certainty of a diagnosis of PWS.)

1. High pain threshold.
2. Decreased vomiting.
3. Temperature instability in infancy or altered temperature sensitivity in older children and adults.
4. Scoliosis or kyphosis (curvature of the spine).
5. Early adrenarche (pubic or axillary hair before age 8).
6. Osteoporosis (demineralization, or thinning, of the bones).
7. Unusual skill with jigsaw puzzles.
8. Normal neuromuscular studies.

จากการคิดคะแนนในผู้ป่วยรายนี้ อายุ 12 ปี ได้ 9 คะแนน โดยมาจาก major criteria และ minor criteria เป็น 7 และ 2 คะแนนตามลำดับ ซึ่งเข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัย PWS. นอกจากการวินิจฉัยตามลักษณะ

ทางคลินิกแล้ว ยังมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการทางด้านพันธุศาสตร์ ซึ่งมีข้อบ่งชี้ทั่วไปสำหรับโรคทางพันธุกรรม คือ⁷

1. เพื่อยืนยันการวินิจฉัย (confirm diagnosis)
2. ช่วยวินิจฉัย ก่อนแสดงอาการ (presymptomatic diagnosis)
3. ช่วยวินิจฉัย ก่อนการคลอด (prenatal diagnosis)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อ วินิจฉัย PWS มีอยู่หลายวิธีด้วยกัน คือ⁸

1. Chromosome analysis
2. Fluorescence in situ hybridization (FISH)
3. Microsatellite analysis
4. Methylation by analysis Southern blot or PCR

การตรวจด้วยการใช้ karyotyping และ FISH จะตรวจได้เฉพาะกลุ่มที่มีการขาดหายของ chromosome (deletion) ซึ่งเป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดคือร้อยละ 70-75 วิธี microsatellite analysis จะตรวจได้ทั้งกลุ่ม deletion และ UPD ซึ่งเป็นสาเหตุที่พบได้มากกว่าร้อยละ 97 แต่อย่างไรก็ตาม วิธีนี้ต้องใช้ DNA ของบิดา หรือมารดาด้วย ส่วนวิธี methylation analysis เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพสูงสุด ไม่ต้องใช้ DNA ของพ่อ หรือแม่ และใช้ วินิจฉัยได้เกือบทั้งหมดของผู้ป่วย PWS⁹ เนื่องจากเดิม การวินิจฉัย PWS อาศัยอาการทางคลินิกเท่านั้น แต่เมื่อมีการนำเอาการตรวจทางห้องปฏิบัติการ มาช่วยยืนยันการวินิจฉัย ซึ่งมีความถูกต้องแม่นยำขึ้น จึงพบว่าเดิมมีการวินิจฉัย มากเกินจริง

การรักษา⁵

ปัญหาที่สำคัญของผู้ป่วย PWS คือเรื่อง อ้วน เพราะจะทำให้เกิดโรคแทรกซ้อนตามมา เช่น DM, hypertension, obstructive sleep apnea, cor pulmonale, orthopedic problems ผู้ป่วย PWS มักมีอายุขัย (life span) สั้น มักเสียชีวิต จาก cardiovascular และ respiratory problem สาเหตุของ

ความอ้วน เกิดจากกินเก่ง ไม่รู้จักอิ่ม และไม่ค่อยมี activity การรักษาเรื่องอ้วนใน PWS ค่อนข้างยาก เพราะมีความผิดปกติของ endocrine CNS และ mental retardation ร่วมด้วย การวินิจฉัยได้เร็ว จะสามารถควบคุมอาหารได้ตั้งแต่ก่อนที่จะเริ่มอ้วน หรือไม่ให้อ้วนมากขึ้น การควบคุมอาหาร เป็นสิ่งสำคัญ สูตรอาหารที่ใช้เป็นแบบไขมันต่ำ โดยมีโปรตีนร้อยละ 20 ไขมันร้อยละ 20-25 คาร์โบไฮเดรตร้อยละ 55-60 ส่วนการผ่าตัดและการใช้ยา มักใช้ในรายที่มีปัญหามาก โดยในผู้ป่วยรายนี้ ได้ทำความเข้าใจกับบิดาและมารดา ถึงสาเหตุปัญหาและอันตรายของความอ้วน และได้วางแผนการรักษาเบื้องต้นเพื่อควบคุมอาหาร โดยให้ความรู้เกี่ยวกับชนิดและปริมาณอาหารที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย และนัดมาติดตามการรักษา เพื่อประเมินเรื่องอ้วนและฝ้ากระวีงโรคแทรกซ้อนอื่น ๆ แต่ผู้ป่วยได้ขาดการติดตามการรักษาไป PWS มี recurrent risk = 1.6-2%

สรุป

รายงานผู้ป่วยเด็กชาย อายุ 12 ปี มีปัญหาเรื่องอ้วนมาตั้งแต่อายุ 2 ปี มีประวัติคลอด LBW ช่วงแรกมีปัญหาเรื่องการดูดนมไม่ดี ตัวอ่อนปวกเปียก ต่อมาขาดการติดตามการรักษา อายุ 2 ปี เริ่มกินเก่งและอ้วนขึ้นเรื่อย ๆ มีพัฒนาการที่ช้า ตรวจร่างกายพบ obesity, short stature, almond-shaped eyes, hypogenitalia, small hands and feet, hypopigmentation จากการคิดคะแนน ตาม criteria ได้ 9 คะแนน โดยมาจาก major criteria และ minor criteria เป็น 7 และ 2 คะแนนตามลำดับ ซึ่งเข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัย PWS. ได้ทำความเข้าใจกับบิดาและมารดา ถึงปัญหาของความอ้วนและได้วางแผนการรักษาโดยการควบคุมอาหาร และนัดมาติดตามการรักษา แต่ผู้ป่วยได้ขาดการติดตามการรักษาไป

เอกสารอ้างอิง

1. Wasant P, Tuchinda C, Wattanaweeradej S, Bunto S. Prader-Willi syndrome (PWS). Thai J Pediatr 1994;33:295-302.
2. Gelehrter TD, Collin FS, Ginsburg D. Principles of medical genetics, 2nd ed. USA : Williams- Wilkins, 1998:174-7.
3. Hall BD, Smith DW. Prader-Willi syndrome. J Pediatric 1972;81:286.
4. Spinner NB, Emanuel BS. Deletion and other structural abnormalities of the autosome. in. Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, editors. Emery and Rimoin's Principles and practice of medical genetics. 4th ed. USA : Churchill Livingstone, 2002:1213-4.
5. อนุชา เสรีจิตติมา, ดวงฤดี วัฒนศิริชัยกุล. The Prader-Willi syndrome (PWS) บทความทางวิชาการ. กุमारเวชศาสตร์ 2537;11:187-201.
6. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, and Greenberg F. Prader-Willi syndrome : Consensus diagnostic criteria. Pediatrics, 1993;91:398-402.
7. Herman JG, Graff JR, Myohanen S, Nelkin BD, Baylin SB, Methylation-specific PCR : a novel PCR assay for methylation status of CpG islands. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:9821-6.
8. Mann MR, Bartolomei MS, Towards a molecular understanding of Prader-willi and Angelman syndrome. Hum Mol Genet 1999;8:1867-73.
9. Kubota T, Das S, Chritain SL, Baylin SB, Herman JG, Ledbetter DH. Methylation-specific PCR simplifies imprinting analysis. Nat Genet 1997;16:16-7.