



Diagnosis dan Tatalaksana Sindrom Prader-Willi

Giovanni Reynaldo,¹ Audrey Desiree²

¹RS St. Carolus, ²Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti
Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Prader-Willi Syndrome (PWS) adalah penyakit genetik multisistemik kompleks yang diwariskan secara paternal, merupakan penyebab obesitas genetik paling umum dengan perkiraan insidens sebesar 1:15.000 hingga 1:25.000 kelahiran hidup. PWS disebabkan oleh tidak adanya ekspresi gen pada regio kromosom 15q11.2-q13. Komplikasi yang umum meliputi gagal tumbuh pada masa prenatal, fitur dismorfik, perawakan pendek, hipogonadisme, gangguan kognitif, hiperfagia, dan gangguan perilaku. Penanganan PWS memerlukan pendekatan multidisiplin seperti manajemen nutrisi, penanganan insufisiensi adrenal, hipotiroidisme, hipogonadisme, pemberian hormon pertumbuhan, dan tatalaksana *obstructive sleep apnea syndrome* untuk menurunkan morbiditas, mortalitas, dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

Kata kunci: Nutrisi, obesitas, *Prader-Willi Syndrome*

ABSTRACT

Prader-Willi Syndrome (PWS) is a multisystemic complex genetic disorder inherited paternally; this syndrome represents the most common genetic cause of obesity with an estimated incidence of 1:15,000 to 1:25,000 live births. PWS is caused by lack of genes expression on the paternally inherited chromosome 15q11.2-q13 region. The cardinal features of PWS include failure to thrive, dysmorphic features, short stature, hypogonadism, cognitive impairment, hyperphagia, and behavioral problems. A multidiscipline approach on PWS management is needed, such as nutritional management, adrenal insufficiency management, hypothyroidism, hypogonadism, growth hormone administration, and the management of obstructive sleep apnea syndrome to decrease morbidity and mortality, while increasing the quality of life. **Giovanni Reynaldo, Audrey Desiree. Diagnosis dan Penatalaksanaan Sindrom Prader-Willi pada Anak**

Keywords: Nutrition, obesity, *Prader-Willi Syndrome*

PENDAHULUAN

Prader-Willi Syndrome (PWS) adalah penyakit genetik multisistemik kompleks akibat tidak adanya ekspresi gen pada regio kromosom 15q11.2-q13 yang diwariskan secara paternal.^{1,2} Prevalensi PWS antara 1/10.000 hingga 1/30.000, seimbang pada pria ataupun wanita.^{2,3} Sindrom ini merupakan penyebab obesitas genetik yang paling umum dengan perkiraan insidens sebesar 1:15.000 hingga 1:25.000 kelahiran hidup. Diagnosis dan intervensi sedini mungkin penting untuk mencegah obesitas dan komplikasi.³

KLINIS

Karakteristik klinis utama PWS meliputi hipotonia neonatal yang menyebabkan kesulitan makan dan gagal tumbuh, fitur dismorfik, perawakan pendek, hipogonadisme, gangguan kognitif, hiperfagia yang dapat berkembang menjadi obesitas morbid jika tidak terkontrol, gangguan perilaku khas

seperti *temper tantrums* dan ciri kompulsif.^{4,5}

Karakteristik Prenatal

Berat lahir, panjang badan, dan indeks massa tubuh bayi dengan PWS umumnya 15-20% lebih kecil daripada saudara kandung normal mereka; menunjukkan bahwa gangguan pertumbuhan sudah terjadi sejak masa prenatal.² Hipotonia prenatal umumnya menurunkan gerakan janin, meningkatkan insidens posisi janin abnormal saat persalinan, dan meningkatkan kebutuhan bantuan persalinan atau seksio sesaria.⁶

Karakteristik Neonatal

Hipotonia infantil umum dijumpai, menyebabkan gerakan kurang aktif, tangisan lemah, dan refleks buruk (termasuk refleks mengisap). Hipotonia terjadi akibat gangguan sentral; studi neuromuskuler termasuk biopsi otot untuk kepentingan diagnostik, biasanya normal atau sesuai tanda tidak digunakan

(*disuse*) non-spesifik.²

Biopsi otot tidak dilakukan pada bayi dengan hipotonia sentral, kecuali jika uji genetik telah mengesampingkan PWS. Refleks mengisap yang lemah dan letargi menyebabkan kegagalan perkembangan pada masa awal neonatus; sering diperlukan dot khusus selama beberapa minggu hingga beberapa bulan. Periode perilaku makan yang kurang lebih normal tercapai saat anak mampu minum dari cangkir atau makan makanan padat dan hipotonia membaik.²

Karakteristik Masa Kanak-kanak

Keterlambatan perkembangan motorik dapat ditemukan pada sebagian besar anak-anak PWS, perkembangan awal dicapai pada rata-rata dua kali lebih lama dari usia normal (misalnya duduk pada usia 12 bulan, berjalan pada usia 24 bulan, termasuk kemampuan berbahasa).²

Alamat Korespondensi email: gio Reynaldo@yahoo.com



Meskipun sebagian kecil mengalami gangguan perkembangan bahasa dan apraksia, kemampuan verbal justru merupakan kelebihan bagi sebagian besar penderita lainnya (walaupun sering terjadi kelainan artikulasi). Berbagai variasi derajat disabilitas intelektual dan/atau gangguan belajar sering tampak saat anak mencapai usia sekolah; beberapa anak memiliki tingkat IQ normal.²

Fase Nutrisional

Transisi dari fase sulit makan dan gagal tumbuh menjadi hiperfagia (nafsu makan berlebih) dijelaskan oleh Miller, dibagi menjadi 7 fase (Tabel 1).⁷ Studi pola makan dan hasil MRI telah mengidentifikasi penurunan rasa kenyang dan peningkatan rasa senang terhadap makanan, berkaitan dengan peningkatan rasa lapar, sebagai faktor kontribusi utama hiperfagia.⁸ Kadar hormon oreksogenik (stimulan rasa lapar) ghrelin sangat tinggi pada individu PWS, bahkan sebelum hiperfagia terjadi. Namun, pengurangan kadar ghrelin dengan somatostatin atau oktreotida kerja panjang tidak banyak bermanfaat sehingga pengaturan makan ketat sangat diperlukan.^{8,9} Massa tubuh tanpa lemak (*lean body mass*) juga berkurang, sehingga pengeluaran energi total dan istirahat (*resting energy expenditure/REE*) menurun, yang selanjutnya mengakibatkan peningkatan berat badan.⁸

DIAGNOSIS

Diagnosis definitif PWS ditegakkan secara genetik, terutama melalui analisis metilasi DNA, diikuti analisis kromosom dengan *Fluorescence In-Situ Hybridization* (FISH) yang mengidentifikasi delesi kromosom 15.⁴ Temuan klinis berperan penting dalam diagnosis PWS.⁴ Tabel 2 menunjukkan modifikasi kriteria klinis yang dianjurkan untuk pemeriksaan diagnostik.¹

TATALAKSANA

Manajemen Nutrisi dan Nafsu Makan

Pengaturan menu makan yang ketat, baik secara fisik maupun psikologis sangat penting. Jika anak-anak merasa nyaman dan tercukupi makan, kadar stres dan kecemasan menurun sehingga mendorong terjadinya perubahan perilaku makan. Pengaturan makanan secara fisik terdiri dari menyimpan makanan dalam tempat terkunci, serta penghalang fisik lain untuk mencegah akses terhadap makanan.

Prinsip pengaturan makanan secara psikologis

adalah “*No Doubt, No Hope (No Chance), and No Disappointment*”. Tidak ada keraguan bahwa makanan berikutnya akan datang, ataupun mengenai jumlah dan jenis makanan yang akan disediakan. Jadwal makan sudah tersusun dan diketahui sehingga menjadi sebuah rutinitas terstruktur. Tidak ada pemberian makan di luar jadwal sehingga tidak akan timbul kekecewaan saat penderita tidak mendapat makanan.⁸

Intervensi pola makan sejak awal dan pemantauan nutrisi jangka panjang akan lebih berhasil baik. Pengaturan diet terdiri dari 10 kkal untuk setiap sentimeter tinggi badan setiap hari (*10 kcal/cm length/day*) dengan makronutrien seimbang dan sehat dimulai dari usia median 14 bulan, menghasilkan indeks massa tubuh normal pada semua subjek saat berusia 10 tahun. Hasilnya, orang tua jarang melaporkan anak hiperfagia atau mengidamkan makanan, menunjukkan adanya komponen pembelajaran perilaku.⁸ Diet dengan pengaturan kadar karbohidrat 45% total kalori memiliki efek lebih baik terhadap penggunaan lemak dan komposisi tubuh. Aktivitas fisik rutin yang terencana juga penting dan berkontribusi dalam peningkatan komposisi tubuh serta pengeluaran energi saat istirahat.⁸

Insufisiensi Adrenal

Pasien PWS memiliki risiko insufisiensi adrenal sekunder.¹⁰ Analisis potong lintang pertama (2008) melaporkan insufisiensi adrenal sekunder pada 60% kasus setelah pemberian *metyrapone* dosis tunggal malam hari (pemeriksaan untuk menegakkan diagnosis insufisiensi adrenal).¹⁰ Walaupun demikian, lima penelitian selanjutnya yang dipublikasikan oleh Angulo (menggunakan metode penelitian berbeda, termasuk Synacthen dosis rendah-tinggi dan uji toleransi insulin) tidak mengkonfirmasi tingginya frekuensi insufisiensi adrenal sekunder tersebut.¹

Pada otopsi 3 dari 4 kasus kematian mendadak pasien PWS anak yang memiliki keluhan demam atau gejala akut lainnya, didapatkan kelenjar adrenal kecil dengan berat di bawah rata-rata.¹¹ Laporan lain menyebutkan seorang laki-laki remaja dengan PWS memiliki gejala insufisiensi adrenal selama operasi tulang belakang, yang kemudian membaik setelah pemberian glukokortikoid.⁸

Dosis *metyrapone* yang dianjurkan adalah 30 mg/kg per oral di malam hari. *Metyrapone* menghambat enzim *11-hydroxylase* yang berperan pada tahapan terakhir dalam sintesis kortisol, sehingga mengurangi sekresi kortisol dan kemudian meningkatkan sekresi ACTH.

Tabel 1. Fase nutrisi pada sindrom Prader-Willi.⁷

Fase	Deskripsi	Usia median onset & penyelesaian
0	Penurunan gerakan janin dan berat lahir rendah	<i>In utero</i>
1a	Hipotonia dengan kesulitan makan	0-9 bulan
1b	Tidak ada kesulitan makan, tumbuh secara baik dan sesuai usia	9-25 bulan
2a	Berat badan bertambah tanpa peningkatan nafsu makan atau kalori yang berlebihan	2,1 – 4,5 tahun
2b	Berat badan bertambah dengan peningkatan nafsu makan	4,5 – 8 tahun
3	Hiperfagia, jarang merasa kenyang	8 tahun – dewasa
4	Nafsu makan tidak dapat merasa terpenuhi lagi	Dewasa

Tabel 2. Anjuran kriteria baru pemeriksaan DNA pada PWS.¹

Usia saat Pemeriksaan	Fitur yang Mendukung Pemeriksaan DNA untuk PWS
Lahir – 2 tahun	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hipotonia berat dan kemampuan menghisap yang buruk
2 – 6 tahun	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hipotonia dengan riwayat kemampuan menghisap yang buruk ■ Keterlambatan perkembangan global ■ Perawakan pendek dan/atau penurunan laju pertumbuhan ■ Hipogenitalisme atau hipogonadisme
6 – 12 tahun	<ul style="list-style-type: none"> ■ Riwayat hipotonia dengan riwayat kemampuan menghisap yang buruk ■ Keterlambatan perkembangan global ■ Perilaku makan berlebihan dengan obesitas sentral, jika tidak terkontrol ■ Hipogenitalisme atau hipogonadisme
13 tahun hingga dewasa	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gangguan kognitif; umumnya disabilitas ringan ■ Perilaku makan berlebih (hiperfagis; obsesi terhadap makanan) dengan obesitas sentral, jika tidak terkontrol ■ Hipogonadisme dan/atau masalah perilaku tipikal (termasuk <i>temper tantrums</i> dan tanda-tanda obesitas-kompulsif ■ Perawakan pendek; tangan dan kaki yang kecil



Penggunaan *metirapone* tidak praktis dan jarang karena sulit diperoleh dan ada risiko krisis adrenal.¹ Orang tua anak PWS harus diberitahu mengenai gejala insufisiensi adrenal, dan dokter juga harus waspada terhadap setiap risiko dan siap mengobati dengan tepat jika gejala muncul.

Pemeriksaan kadar kortisol dan ACTH selama fase akut atau pada situasi tertekan (*stressful*) lainnya dapat memberikan informasi diagnostik. Sekelompok peneliti merekomendasikan penggunaan steroid dosis tinggi (*stress-dose*) untuk semua pasien PWS, termasuk pasien infeksi saluran pernapasan ringan, karena pasien PWS sering tidak menunjukkan tanda-tanda insufisiensi adrenal yang signifikan seperti demam ataupun muntah.¹⁰ Kelompok lain merekomendasikan profilaksis steroid dosis tinggi (*stress-dose*) untuk operasi besar, atau setidaknya tersedia jika gejala insufisiensi adrenal muncul.¹² Kemungkinan insufisiensi adrenal pada kondisi *stress* sebaiknya dikomunikasikan pada seluruh anggota keluarga, termasuk mempersiapkan hidrokortison dosis tinggi (*stress-dose*) di rumah.⁸

Hipotiroidisme

Hipotiroidisme dilaporkan terjadi pada kurang lebih 20-30% anak dengan PWS.¹³ Serupa dengan kelainan endokrin lainnya pada PWS, penyebab utama hipotiroidisme dianggap berkaitan dengan gangguan sentral. Sebuah penelitian pada anak usia di bawah 2 tahun mengungkapkan bahwa 72,2% anak memiliki kelainan aksis hipotalamus-hipofisis-tiroid yang dibuktikan dengan rendahnya kadar tiroksin bebas atau total (FT4) dan kadar *thyroid stimulating hormone* (TSH) normal.¹⁴ Sebuah studi fungsi tiroid pada 75 anak PWS yang diterapi hGH 1 mg/m²/hari selama 1 tahun menunjukkan penurunan kadar FT4 bermakna, sedangkan kadar *triiodothyronine* (T3) tidak berubah, sejalan dengan peningkatan konversi perifer (yang dipengaruhi oleh GH) T4 menjadi T3, sehingga pemberian *growth hormone* harus dipantau dengan hati-hati.⁸ Skrining FT4 dan TSH direkomendasikan pada 3 bulan pertama kehidupan dan setiap tahun setelahnya, terutama jika pasien sedang menerima terapi hGH.⁸

Penelitian terbaru lain juga menunjukkan hasil normal (tidak ada hipotiroidisme) pada skrining 23 neonatus dengan PWS.¹⁵ Dalam

penelitian yang sama, respons TSH terhadap *thyroid-releasing hormone* (TRH), T4 dan FT4 pada 21 anak sejak lahir sampai remaja menunjukkan pola normal, kecuali pada seorang anak hipotiroidisme sentral. Dapat disimpulkan bahwa prevalensi hipotiroidisme bervariasi dan tidak dapat ditentukan. Dengan demikian, pemberian *levothyroxine* seharusnya tidak rutin, kecuali sudah dikonfirmasi dengan pemeriksaan fungsi tiroid.¹

Hipogonadisme

Gejala klinis meliputi hipoplasia genital, pubertas inkomplit atau tertunda, dan infertilitas terjadi pada sebagian besar kasus.

Hipoplasia genital dapat ditemukan saat lahir dengan mudah melalui pemeriksaan fisik. Pada perempuan dapat bermanifestasi sebagai hipoplasia klitoris dan labia minor, sedangkan pada laki-laki umumnya terjadi kriptorkismus, skrotum hipoplastik, pucat, dengan kerutan minimal, dan mungkin memiliki penis kecil. Kriptorkismus unilateral ataupun bilateral ditemukan pada 80-90% kasus.¹⁶ Seorang peneliti merekomendasikan percobaan pemberian *human chorionic gonadotropin* (hCG) untuk membantu penurunan testis untuk mencegah tindakan koreksi bedah dan penggunaan anestesi umum yang memiliki risiko komplikasi gangguan saluran pernapasan.¹⁷ HCG juga dapat meningkatkan ukuran skrotum dan panjang penis, yang dapat memperbaiki hasil akhir orkidopeksi dan memfasilitasi proses miksi dalam posisi berdiri di kemudian hari.¹⁷ Namun, belum ada publikasi yang menunjukkan efektivitas terapi ini. Tindakan koreksi bedah pada kriptorkismus harus dilakukan dalam 1 atau 2 tahun pertama kehidupan.⁸

Injeksi 250-500 IU *human chorionic gonadotropin* (hCG) intramuskuler 2 kali seminggu selama 6 minggu pada 16 bayi (usia median 1,6 tahun) PWS dengan kriptorkismus menghasilkan posisi testis yang lebih rendah pada sebagian besar kasus dan 23% terjadi penurunan secara komplet.¹⁸ Orkidopeksi dibutuhkan pada 76% kasus untuk memastikan kestabilan posisi testis di dalam skrotum.¹⁷ *American Academy of Pediatrics* (AAP) merekomendasikan percobaan terapi hCG sebelum memutuskan tindakan koreksi bedah untuk kriptorkismus.¹⁷ Keuntungan modalitas ini termasuk untuk menghindari anestesi umum, meningkatkan

ukuran skrotum dan panjang penis untuk memfasilitasi sirkumsisi/miksi (berkemih), sehingga meningkatkan hasil akhir positif dari koreksi bedah tersebut.¹

Banyak pasien memerlukan terapi hormon untuk induksi dan mempertahankan pubertas. Keuntungan terapi pengganti hormon steroid seks yaitu untuk kesehatan tulang, massa otot, dan kesejahteraan umum. Tidak ada konsensus regimen yang paling tepat untuk menginduksi dan mempertahankan pubertas, banyak pakar setuju bahwa pengaturan dosis dan waktu harus sedapat mungkin menyerupai proses fisiologis normal.⁸ Beberapa data menunjukkan bahwa defisiensi hormon steroid seks mengakibatkan penurunan densitas tulang pasien PWS dewasa.¹⁸ Oleh sebab itu, terapi pengganti hormon seks harus dipertimbangkan pada perempuan amenorea atau oligomenorea, dan penurunan densitas mineral tulang dengan penurunan kadar estradiol. Pemberian testosteron harus dipertimbangkan pada PWS laki-laki seperti pasien hipogonad lainnya.⁸ *Testosterone enanthate* (TE), merupakan salah satu preparat yang tersedia dan dapat disuntikkan sekali setiap dua atau tiga minggu pada laki-laki dewasa dengan hipogonadisme. Terapi sebaiknya dimulai dengan dosis rendah, yaitu 25% dosis anjuran dewasa (dosis dewasa: 200-250 mg), dengan peningkatan bertahap, sesuai toleransi untuk mempertahankan kadar testosteron rendah-normal, dengan pengawasan ahli endokrin. Panduan terapi pengganti hormon pada pasien perempuan disesuaikan secara individual, tergantung perkembangan seksual, status hormonal, densitas tulang, dan kebutuhan emosional ataupun sosial. Estrogen oral tunggal atau dalam kombinasi dengan progestin dapat ditoleransi dengan baik.¹

Growth Hormone (Hormon Pertumbuhan)

Perawakan pendek merupakan karakteristik utama PWS. Anak dengan PWS tidak menunjukkan percepatan pertumbuhan pada fase pubertas; tinggi badan akhir rata-rata tanpa terapi adalah 148 cm pada perempuan dan 155 cm pada laki-laki.¹⁶ Kurva pertumbuhan khusus untuk anak dengan PWS yang tidak mendapat terapi *growth hormone* (GH) telah dikembangkan.¹⁹ Anak obesitas tanpa PWS mengalami penurunan sekresi GH dengan tetap mempertahankan kadar serum *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) dan tinggi



badan normal, sedangkan anak PWS memiliki perawakan pendek dengan kadar GH dan IGF-1 rendah.¹ Anak PWS yang diterapi GH selama masa kanak-kanak dapat mencapai tinggi badan normal dewasa; 60 anak pre-pubertas berusia 3,13-7,16 tahun memiliki tinggi badan normal dan efek jangka panjang baik dalam mempertahankan komposisi tubuh setelah mendapat terapi GH selama 8 tahun tanpa efek samping terhadap homeostasis glukosa, kadar lipid, tekanan darah, dan pematangan tulang.²⁰

Efek anabolik GH, termasuk peningkatan massa tubuh tanpa lemak (*lean body mass*), kekuatan motorik, dan penurunan kadar lemak dilaporkan pada 21 anak saat terapi selama 6 tahun, dimulai pada usia 13 tahun ± 6 bulan dibandingkan dengan 27 anak usia sama tanpa terapi.²¹ Studi terbaru menunjukkan BMI rendah pada 61,5% (33,8% osteoporosis dan 27,7% osteopenia) dari 101 pasien dengan usia rata-rata 5,4 tahun dan perubahan signifikan setelah terapi GH selama rata-rata 54 bulan.¹

Pemberian GH pada PWS memiliki risiko dan harus dipikirkan secara matang.⁸ Dosis rekomendasi anak 0,18-0,3 mg/kg/minggu diberikan setiap hari melalui injeksi subkutan dengan pemantauan teratur keadaan klinis, usia tulang (*bone age*), dan kadar serum IGF-1. Risiko negatif berkaitan dengan kadar IGF-1 terlampaui tinggi termasuk hiperplasia limfoid yang akan menimbulkan *obstructive sleep apnea* (OSA) dan teoretik meningkatkan risiko keganasan.¹ Kontraindikasi termasuk obesitas berat, OSA yang tidak diterapi dengan baik, diabetes tidak terkontrol, keganasan aktif, dan psikosis.⁸ Ada kekhawatiran terkait asosiasi GH dengan peningkatan berlebih

IGF-1, gangguan bernapas saat tidur, skoliosis, gangguan metabolisme glukosa, dan kematian mendadak.⁸

Hubungan antara pemberian GH dan kematian mendadak pada PWS diteliti pada 64 kasus kematian anak dengan rentang usia beberapa hari hingga 19 tahun, 28 subjek mendapat terapi GH.²² Gangguan pernapasan merupakan penyebab paling umum baik mendapat terapi maupun tidak. Sebagian besar kasus kematian pada terapi GH terjadi pada 9 bulan pertama. Angka mortalitas tinggi dan peningkatan risiko kematian mendadak dilaporkan pada anak PWS yang tidak tergantung terapi GH; tidak ditemukan bukti kaitan antara kematian dan terapi GH.²³ Pemberian GH pada bayi dengan PWS direkomendasikan dimulai dari dosis kecil 0,18 mg/kg/minggu.¹

Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS)

Obstructive sleep apnea merupakan sebuah manifestasi klinis PWS. Faktor risiko utama gangguan bernapas saat tidur adalah hipotoni, obesitas, dan hipertrofi adenotonsilar. Mengorok dan *obstructive sleep apnea syndrome* (OSAS) sering terjadi pada masa kanak-kanak sekitar usia 3 sampai 6 tahun; *polysomnography* tidur dan penapisan gangguan THT yang dapat mengakibatkan apneu (seperti pembesaran tonsil dan adenoid) direkomendasikan sebelum terapi dan 6-8 minggu setelah terapi dimulai²⁴ karena sumbatan jalan napas dapat mengakibatkan kematian mendadak pada awal terapi *growth hormone*.

Gangguan tidur yang tidak diterapi dilaporkan berkaitan dengan berbagai masalah seperti *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD),

gangguan belajar, dan gangguan perilaku. Penatalaksanaan OSAS pada PWS anak direkomendasikan untuk dapat meningkatkan kualitas hidup.²⁴ Beberapa studi menyarankan adenotonsilektomi sebagai pilihan terapi utama anak dengan hipertrofi adenotonsilar, dilaporkan penurunan kejadian OSAS pada 75% anak termasuk pada anak obesitas.²⁴

PROGNOSIS

Meskipun PWS tidak dapat disembuhkan, kualitas hidup penderita meningkat sejak ditemukannya uji genetik yang lebih sensitif, yang memungkinkan diagnosis dan intervensi dini. Penggunaan GH dini terbukti meningkatkan tinggi badan saat dewasa, komposisi tubuh, dan kekuatan otot. Obesitas dan komplikasinya menjadi faktor risiko utama kematian penderita PWS, bahkan setelah koreksi efek yang berkaitan dengan disabilitas intelektual.³

SIMPULAN

Pendekatan multidisiplin oleh tenaga profesional, orang tua, lingkungan, ataupun sosial sangat diperlukan dalam penanganan PWS karena banyaknya tantangan dalam menurunkan morbiditas, mortalitas, dan peningkatan kualitas hidup individu dengan PWS.²⁵ Diagnosis awal dan penanganan secara komprehensif dari pasien dengan PWS akan sangat memperbaiki hasil akhir. Perlu penelitian lebih lanjut terkait etiologi dan penanganan hiperfagia, risiko dan penanganan tingginya kadar IGF-1 yang berkaitan dengan rendahnya kadar hGH, gangguan pernapasan selama tidur, efek samping penggunaan hGH pada dewasa, frekuensi dan penanganan insufisiensi adrenal dan hipotiroidisme.⁸

DAFTAR PUSTAKA

1. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi Syndrome: A review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest*. 2015;38:1249-63. doi:10.1007/s40618-015-0312-9.
2. Miller JL. Approach to the child with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):3837-44. doi:10.1210/jc.2012-2543.
3. Cataletto M, Angulo M, Hertz G, Whitman B. Prader-Willi syndrome: A primer for clinicians. *Internat J Pediatr Endocrinol*. 2011;12:1-13.
4. Rodrigues M, Costa M, Teixeira J, Sa C, Pinheiro L, Abreu A, et al. Prader-Willi syndrome: An under-recognized cause of hypotonia? *J Pediatr Neonatal Individualized Med*. 2017;7(1):1-5. doi:10.7363/070107.
5. Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Eur J Hum Gen*. 2009; 17:3-13
6. Butler MG, Sturich J, Lee J, Myers SE, Whitman BY, Gold JA, et al. Growth standards of infants with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics*. 2011;127(4):687-95.
7. Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, Goldstone AP, Gold JA, Kimonis V, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(5):1040-9. doi: 10.1002/ajmg.a.33951
8. Emerick JE, Vogt KE. Endocrine manifestations and management of Prader Willi syndrome. *Internati J Pediatric Endocrinol*. 2013;14:1-10.
9. Feigerlova E, Diene G, Conte-Auriol F, Molinas C, Gennero I, Salles JP, et al. Hyperghrelinemia precedes obesity in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2800-5. doi: 10.1210/jc.2007-2138



10. De Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, Festen DA, Joosten KF, de Jong FH, Sweep FC, et al. High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(5):1649-54
11. Stevenson DA, Anaya TM, Clayton-Smith J, Hall BD, Van Allen MI, Zori RT. Unexpected death and critical illness in Prader-Willi syndrome: Report of ten individuals. *Am J Med Genet Part A.* 2004;124A(2):158-64.
12. Barbara DW, Hannon JD, Hartman WR. Intraoperative adrenal insufficiency in a patient with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 4(5):346-8.
13. Miller JL, Goldstone AP, Couch JA, Shuster J, He G, Driscoll DJ, et al. Pituitary abnormalities in Prader-Willi syndrome and early onset morbid obesity. *Am J Med Genet.* 2008; 146A(5):570-7.
14. Vaiani E, Herzovich V, Chaler E, Chertkoff L, Rivarola MA, Torrado M, et al. Thyroid axis dysfunction in patients with Prader-Willi syndrome during the first 2 years of life. *Clin Endocrinol.* 2010;73(4):546-50.
15. Sharkia M, Michaud S, Berthier MT, Giguere Y, Stewart L, Deladoey J, et al. Thyroid function from birth to adolescence in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr.* 2013;163(3):800-5.
16. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med.* 2012;14(1):10-26.
17. McCandless SE. Clinical report health supervision for children with Prader-Willi syndrome. *Pediatr.* 2011;127(1):195-204
18. Bakker NE, Wolffenbuttel KP, Iooijenga LH, Hokken-koelega AC. Testes in infants with Prader-Willi syndrome: Human chorionic gonadotropin treatment, surgery, and histology. *J Urol.* 2015;193:291-8.
19. Butler MG, Lee J, Manzardo AM, Gold JA, Miller JL, Kimonis V, et al. Growth charts for non-growth hormone treated Prader-Willi syndrome. *Pediatrics.* 2015;135(1):126-35
20. Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EP. Eight years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: Maintaining the positive effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):4013-22.
21. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Eickhoff J, Allen DB. Long term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with prader-willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1131-36.
22. Tauber M, Diene G, Molinas C, Hebert M. Review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet Part A.* 2008;146(7):881-7.
23. Einfeld SL, Kavanagh SJ, Smith A, Evans EJ, Tonge BJ. Mortality in Prader-Willi syndrome. *Am J Ment Retard.* 2006;111(3):193-18.
24. Giordano L, Toma S, Palonta F, Teggi R, Zucconi M, Candia SD, et al. Obstructive sleep apnea in prader willi syndrome: risks and advantages of adenotonsillectomy. *La Pediatria Medica e Chirurgica.* 2015;37:107. doi:10.4081/pmc.2015.107
25. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-koelega AC, Tauber M. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4183-97. doi:10.1210/jc.2008-0649