

Síndrome de Prader-Willi: Aspectos Endocrinos y Tratamiento con Hormona de Crecimiento *

Dr. [Ronald Youlton R.](#) Unidad de Endocrinología y Genética,
[Departamento de Pediatría](#), Clínica Las Condes

* Trabajo parcialmente presentado en la II Reunión Iberoamericana y VIII Reunión Española de Investigadores KIGS. Salvador de Bahía, Brasil, 15 y 16 de Marzo de 2001.

El síndrome de obesidad, hipogonadismo y retardo mental descrito por Prader Labhart y Willi en 1956 (1) había sido reconocido como una rareza con mucha anterioridad. En 1686 el español Juan Carreño de Miranda pintó a una niña de aproximadamente cinco años de edad, Eugenia Mardones Vallejos, "la monstrua", en un cuadro vestida y en otro desnuda, representando en este último al dios Baco en su niñez. Ambas pinturas están en el Museo del Prado de Madrid y basándose en la obesidad masiva de la niña, en sus manos muy pequeñas y en su aspecto de retardo mental, el Dr. Wiedemann ha planteado el diagnóstico de síndrome de Prader-Willi (SPW) (2).

El SPW es un síndrome neurogenético caracterizado por hipotonía muy marcada en el primer año de vida, hipogonadismo, obesidad progresiva a partir del segundo año, retardo del desarrollo psicomotor y del crecimiento, manos y pies pequeños, algunas alteraciones de la conducta y personalidad y otros rasgos dismórficos menores, conjunto de manifestaciones que permiten plantear el diagnóstico clínico. En 1993 un grupo de expertos publicaron un consenso sobre los criterios diagnósticos del SPW que están vigentes a la fecha (3). Tabla 1.

TABLA 1
CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO CLINICO DEL SPW
(adaptado de Holm et al. Pediatrics 1993; 91: 398-402)

CRITERIOS MAYORES

- * Hipotonía central neonatal e infantil con pobre succión que mejora con la edad.
- * Problemas de alimentación y ganancia de peso en el período de lactante que requiere alimentación por sonda u otro sistema.
- * Rápida ganancia de peso después de los 12 meses pero antes de los 6 años que conduce a obesidad centrípeta.
- * Hiperfagia. Obsesión por la comida. Robo de alimentos.
- * Características faciales: diámetro bifrontal reducido, ojos "almendrados", ángulos de la boca dirigidos hacia abajo.
- * Hipogonadismo:
 - Hipoplasia genital: labios menores y clítoris pequeños en mujeres;
 - Escroto hipoplásico v criptorquidia en hombres

- Pubertad retrasada e incompleta
- Infertilidad
- * Retraso del desarrollo/ retraso mental leve a moderado / dificultad de aprendizaje.

CRITERIOS MENORES

- * Movimientos fetales disminuidos y letargo en la infancia, mejorando con la edad.
- * Problemas de conducta típicos, que incluye pataletas, comportamiento obsesivo-compulsivo, porfía, rigidez, robo y mentira.
- * Alteraciones del sueño / apnea de sueño.
- * Baja estatura en relación a la familia hacia los 15 años.
- * Hipopigmentación
- * Manos y pies pequeños para su estatura.
- * Manos angostas con borde cubital recto.
- * Esotropía, miopía.
- * Saliva gruesa, viscosa.
- * Defectos en articulación de palabras
- * Heridas en la piel por pellizcarse.

HALLAZGOS DE APOYO

- * Umbral de dolor elevado
- * Dificultad para vomitar
- * Inestabilidad de la temperatura en la infancia
- * Escoliosis y/o cifosis.
- * Adrenarquia precoz
- * Osteoporosis
- * Habilidad inusual para armar puzzles.
- * Normalidad de estudios neuromusculares.

ASIGNACION DE PUNTAJE PARA EL DIAGNOSTICO

Cada criterio mayor vale un punto. Cada criterio menor vale medio punto.

Niños menores de tres años: se requieren cinco puntos para el diagnóstico, cuatro de los cuales deben ser de criterios mayores.

Niños de tres años a adultos: se requieren ocho puntos para el diagnóstico, cinco de los cuales deben ser de criterios mayores.

La causa del SPW es la ausencia de los genes de una región crítica de aproximadamente 1.5 megabases del cromosoma 15 paterno, bandas q 11 q 13 (4). Los genes de esta región son varios y están individualizados, pero no se conoce con certeza la ausencia de cual (cuales) es (son) responsable del síndrome. Estos genes sufren el fenómeno de impronta (imprinting); en este caso están silenciados los genes de origen materno y solo se expresan los paternos (5,6).

La ausencia de éstos obedece a una deleción de esta región crítica del cromosoma 15 paterno, lo que ocurre en el 70% de los casos o a disomía uniparental materna (ambos cromosomas 15 son de origen materno), la que se observa en 25% de los casos. En menos del 5% de los pacientes ha ocurrido una mutación o deleción del centro del imprinting de esta región crítica y en menos del 1 % ha ocurrido una translocación balanceada que involucra al cromosoma 15 paterno y cuyos puntos de fractura se localizan dentro de esta región, dando como resultado una deleción de la banda q11q13

(7).

En los casos de delección o de translocaciones balanceadas el diagnóstico se confirma mediante el análisis citogenético en cromosomas de alta resolución o idealmente con la técnica de FISH (*fluorescent in situ hybridization*). Los estudios moleculares permiten confirmar el diagnóstico de las delecciones y de las disomías uniparentales. Se presume un defecto de la impronta en aquellos casos en los que se demuestra una anomalía en el test de metilación y en los que se ha excluido una delección paterna o una disomía uniparental materna (7).

SPW y Sistema Endocrino

Varias de las manifestaciones del SPW pueden ser atribuidas a disfunción hipotalámica y comprometen parte del sistema endocrino: trastorno del apetito y obesidad, hipogonadismo y baja estatura. No se ha encontrado en estos pacientes alteraciones de los ejes hipotálamo-hipófisis-suprarrenal o tiroideo ni en su secreción de prolactina (8,9).

Obesidad

La primera etapa después del nacimiento, que se caracteriza por gran hipotonía, serias dificultades para la alimentación y falta de ganancia de peso, es seguida a partir del segundo año por una de apetito exagerado. Ello, unido a un menor gasto energético, tanto de reposo como de actividad, genera una obesidad mórbida progresiva (10).

Un reciente estudio demostró que la forma de comer de los pacientes con SPW difiere de los con obesidad simple y de controles normales. La velocidad de consumo de las personas normales decrece en la medida que se van saciando. En los obesos esta velocidad es mucho mayor y la saciedad se alcanza con un mayor volumen. Los pacientes con SPW tienen una velocidad de consumo inicial más lenta pero constante, no presentan desaceleración y el tiempo de consumo es mucho más prolongado, lo que sugiere que, además de tener un apetito aumentado y obsesión por la comida, tienen un trastorno de la saciedad (11).

Los niveles plasmáticos de leptina en pacientes con SPW guardan relación con su masa grasa, lo mismo que ocurre en los obesos simples o los normales (12).

A diferencia de lo que ocurre en la obesidad simple, en la que el aumento de la masa grasa se acompaña de un mayor o menor aumento de la masa magra, en el SPW ocurre un gran aumento de la masa grasa y una importante reducción de la masa magra (13). El acúmulo de grasa es generalizado, pero mayor en el tronco y en los pacientes adultos adquiere las características de un lipolinfedema (14).

Los estudios de Swaab referentes a la estructura hipotalámica en el SPW han demostrado que el núcleo paraventricular es 28% menor y con una celularidad 38% inferior respecto de controles normales. Por otra parte, las neuronas productoras de oxitocina se ven reducidas a la mitad (15). Ello parece ser relevante, pues estudios en diversas especies señalan la importancia del rol de la oxitocina en varios aspectos del comportamiento social y de la emocionalidad (16), pudiéndose especular que el trastorno del apetito guarda relación con lo anterior.

El control de la obesidad en los pacientes con SPW debe tener un énfasis preventivo, en el sentido de incentivar la actividad física en forma precoz y sistemática y en controlar la ingesta calórica, la que no debería exceder de 1.000 a 1.200 calorías diarias (17). Los inhibidores del apetito son de escasa utilidad en estos pacientes y los inhibidores de la lipasa pancreática probablemente no tienen cabida en su tratamiento.

En el abordaje quirúrgico de la obesidad mórbida del SPW sobre la cual la experiencia es reducida, se han considerado, entre otras, dos técnicas. Una es la diversión bilio-pancreática, cuyos resultados en el corto a mediano plazo son cuestionables (18,19).

Otra técnica utilizada es la reducción del tamaño gástrico, cuyo resultado inicial es satisfactorio, pero sus efectos no se mantienen en el tiempo (20,21).

Recientemente se ha aprobado e incorporado el uso de hormona de crecimiento (GH) en el tratamiento del SPW en la infancia, uno de cuyos efectos es estimular la lipólisis (ver más adelante).

Hipogonadismo

Las manifestaciones del hipogonadismo en el período neonatal son más evidentes en el sexo masculino y se caracterizan por un reducido tamaño del pene y del escroto y por criptorquidia uni o bilateral, presente en el 80 a 100% de los casos (22). En las niñas, las expresiones del hipogonadismo pasan a menudo inadvertidas, e incluyen hipoplasia o ausencia de labios menores y/o del clítoris. Estas anomalías genitales, que son uno de los criterios mayores para el diagnóstico del SPW (3), obedecen a la deficiencia de gonadotropinas hipofisarias (LH y FSH) que es de iniciación prenatal. El normal aumento transitorio de la secreción gonadotrófica que ocurre en el primer semestre de la vida ("mini pubertad") no se observa en estos pacientes (23).

Los estudios de la respuesta de LH y FSH al estímulo del factor hipotalámico liberador de gonadotropinas (LHRH) han sido contradictorios. En uno, realizado en adultos, la respuesta fue anormalmente baja (24). En otro, realizado en niños y adultos, los resultados fueron discrepantes (23).

Se ha obtenido histología gonadal en muy pocos casos. En hombres se ha encontrado inmadurez de los túbulos seminíferos como también un patrón de solo células de Sertoli. En mujeres, los ovarios han sido pequeños con folículos escasamente desarrollados (23,25).

La respuesta testicular de testosterona al estímulo de gonadotropina coriónica ha demostrado ser mínima. La respuesta de las gonadotropinas hipofisarias al estímulo de clomifeno ha sido adecuada en algunos casos.

Con estos elementos de juicio, se podría concluir que el hipogonadismo en el SPW es principalmente de tipo hipogonadotrófico y de origen hipotalámico, sin excluir la posibilidad de un componente gonadal propiamente tal determinado por el defecto génico. Algunos pacientes con SPW presentan una adrenergia precoz, la que ha sido interpretada como secundaria a la obesidad.

La pubertad se inicia en forma tardía y es incompleta. En los hombres raramente supera la etapa III de Tanner, el tamaño testicular permanece inferior a 5 ml y la virilización es insuficiente. En las mujeres la situación es similar; solo una fracción de ellas alcanza la menarquia y sus menstruaciones son irregulares. No se ha comprobado fertilidad en los hombres y los casos de embarazo en las mujeres son anecdóticos (17,24).

Una de las complicaciones del SPW en adolescentes y adultos es la osteoporosis secundaria a la deficiencia de esteroides sexuales (y posiblemente de GH), la que puede ser evitada con la sustitución hormonal en el momento oportuno. Eventualmente se podría considerar la utilización de bisfosfonatos en su tratamiento.

Baja estatura

El peso y talla de nacimiento de los niños con SPW caen dentro de los rangos de la normalidad para su edad gestacional. Durante el primer año de vida y en relación con las dificultades en la alimentación, la velocidad de crecimiento sufre un marcado deterioro, de manera que durante el segundo año el promedio de estatura está en el tercer centil o es algo inferior. Luego ocurre una fase de estabilización en la velocidad de crecimiento, pero en la segunda década no ocurre el estirón puberal, de tal manera que la estatura final alcanza un promedio de 155 cm en los varones y 148 cm en las mujeres de USA (26). Obviamente, la estatura de los pacientes con SPW, al igual que

en otros síndromes, guarda relación con la estatura de los padres.

No se ha encontrado anomalías del cartílago o hueso en el SPW, como tampoco alteraciones en el metabolismo calcio-fósforo o de la vitamina D (27).

El patrón de crecimiento de los niños con SPW es sugerente de una deficiencia, al menos parcial, de GH, con la que tiene en común además, el aumento de la masa grasa, la disminución de la masa magra y la disminución de la densidad mineral ósea. Es posible que esta deficiencia hormonal contribuya también al poco crecimiento de manos y pies.

Los niveles integrados de secreción de GH en 24 horas así como los niveles plasmáticos de GH en respuesta a los estímulos de clonidina, arginina o hipoglicemia insulínica son subnormales en el SPW (28). Este hecho también se observa en la obesidad simple, aunque en el SPW los niveles plasmáticos de péptidos dependientes de GH, como IGF-1 (insulin growth factor 1) e IGFBP-3 (IGF binding protein 3), están disminuídos (29,30). Ello contrasta con lo que se observa en los obesos simples, quienes aparte de tener una velocidad de crecimiento y de maduración ósea normal o algo acelerada, tienen niveles plasmáticos de IGF-1 normales o aumentados (31). Además, en el SPW la respuesta hipofisaria de secreción de GH al estímulo con el factor liberador de GH (GHRH) o con hexarelina (péptido liberador de GH) es subnormal en comparación con controles obesos de baja estatura (32-34).

La diabetes mellitus tipo 2 es una frecuente complicación en pacientes con SPW (24) y se la ha considerado similar a la que desarrollan algunos obesos simples, pero de iniciación más temprana (35). En su génesis participarían factores genéticos y la obesidad, los que conducen a una insulinoresistencia y finalmente a la diabetes. Un reciente estudio, sin embargo, ha demostrado que los obesos con SPW no son insulinoresistentes y secretan cantidades de insulina muy inferiores a los obesos simples (36). En este aspecto, los pacientes con SPW se asemejan a los deficientes en GH, quienes son insulino-pénicos y más sensibles que los controles normales al efecto de la insulina (37).

Todo lo anterior permite concluir que en el SPW existe una deficiencia del eje GH - IGF-1 de origen hipotálamo-hipofisario y es la base sobre la que se fundamenta el tratamiento de este síndrome con GH, el que fue aprobado el año pasado en Norteamérica y más recientemente en Europa.

Tratamiento con GH

Diversas publicaciones de los últimos años señalan los efectos favorables del tratamiento del SPW con GH. Las dosis que se han utilizado fluctúan entre 0,1 y 0,2 U/Kg peso/día. Para evitar una dosis excesiva en pacientes muy obesos es mejor su dosificación en 3U (1,0 mg)/m² de superficie corporal/día.

La respuesta de la velocidad de crecimiento con esta terapia es similar a la de niños con otras formas de deficiencia de GH, esto es, cerca de 10 cm durante el primer año para decrecer en los años siguientes y estabilizarse en unos 5 a 6 cm por año (27,38,39).

Uno de los efectos importantes del tratamiento es el significativo aumento de la masa magra y una disminución de la masa grasa (40). Estos cambios no se reflejan bien si solo se calcula el resultado a través del índice de masa corporal. También hay un efecto positivo en la densidad mineral ósea (39,41).

Otros efectos beneficiosos son la notable mejoría de la musculatura respiratoria, el aumento del gasto energético de reposo y la disminución del cociente respiratorio, el que refleja el uso preferencial de ácidos grasos como combustible (42,43).

Es necesario también considerar el testimonio de los padres de los pacientes, quienes han expresado que el tratamiento con GH ha mejorado su capacidad de atención y de aprendizaje, su actividad espontánea, su comportamiento y en cierta medida, el control del apetito y del peso.

Comentario

Hasta el momento, la indicación específica del tratamiento con GH es la deficiencia de esta hormona. Sin embargo, la utilización no convencional de ella, sea en forma aguda o permanente, se ha hecho creciente. Se podría cuestionar su uso en el SPW como estímulo para el crecimiento, beneficio del que el paciente puede ni percatarse y que se limite solo a ser una satisfacción para los padres. Sin embargo, en este síndrome, el crecimiento es solo uno de los aspectos que mejoran. Más importante que éste sean quizás la disminución de la grasa corporal, la mejoría de la función respiratoria, de la densidad mineral ósea, de la fuerza física y de la agilidad, lo que redundaría en una mejor calidad de vida de los pacientes (44).

Todo tipo de tratamiento puede tener efectos adversos y el uso de GH no escapa a esta aseveración. Específicamente se ha descrito en pacientes sin SPW, hipertensión intracraneana benigna, epifisiolisis de la cabeza femoral y otros potenciales efectos que podrían ser el desencadenamiento de diabetes mellitus, escoliosis o cáncer (45).

Durante el curso del tratamiento con GH en pacientes con SPW se ha observado un aumento de la insulinemia, que parece ser dosis dependiente y reversible; unos pocos casos han desarrollado diabetes mellitus la que ha regresado al suspender la GH (38).

La escoliosis es frecuente en el SPW y podría verse agravada con el uso de GH al ocurrir un crecimiento acelerado, razón por la cual este aspecto debe ser específicamente vigilado.

Se ha especulado acerca de un mayor riesgo de leucemia o cáncer en relación al uso de GH, sin embargo, a la fecha ello no ha sido confirmado en el SPW ni en otras circunstancias (46).

En conclusión, se puede deducir que el uso de GH en el SPW es altamente beneficioso y de bajo riesgo, al menos en el mediano plazo. A la vez se abren varias interrogantes. ¿Todos los pacientes con SPW deben ser tratados? ¿A qué edad se comienza el tratamiento? ¿Mejorará la hipotonía y los problemas respiratorios y alimentarios en los recién nacidos y lactantes? ¿Estará indicado tratar adultos para mejorar los aspectos previamente comentados y disminuir su riesgo cardiovascular? La respuesta a estas y otras preguntas están pendientes.

Referencias

1. Prader A, Labhart A, Willi H. Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kriptorchismus un Oligofrenie nach myotonieartigem Zustandim Neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenschr* 1956; 86: 1260-1.
2. Kunze J, Nippert I. *Genetics and malformations in art.* Grosse Verlag Berlin 1986, pp 64-65
3. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993; 91: 398-402.
4. LedbeKer DH, Riccardi VM, Airhart SD, et al. Deletion of chromosome 15 as a cause of Prader-Willi syndrome. *N Engl J Med* 1981; 324: 325-9.

5. Nichols RD, Genomic imprinting and uniparental disomy in Angelman and Prader-Willi syndromes: a review. *Am J Med Genet* 1993; 46:16-25.
6. Cassidy SB. Prader-Willi syndrome. *J Med Genet* 1997; 34: 917-23.
7. American Society of Human Genetics/American College of Medical Genetics Test and Technology Transfer Committee. Diagnostic testing for Prader-Willi and Angelman syndromes. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 1085-88.
8. Lee PDK, HWU K, Brown B, Greenberg F, Klish W. Endocrine investigations in children with Prader-Willi syndrome. *Dysmorphology Clin Genet* 1992; 6: 27-8.
9. Cavaliere F, Cormaci S, Cormaci M, Alberti A, Colabucci F. General anesthesia in Prader-Willi-syndrome. *Minerva Anesthesiol* 1996; 62: 327-32.
10. Van Mil EG, Westerterp KR, Kester AD, et al. Activity related energy expenditure in children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 429-34.
11. Lindgren AC, Barkeling B, Hagg A, et al. Eating behavior in Prader-Willi syndrome, normal weight, and obese control groups. *J Pediatr* 2000; 137: 50-5.
12. Myers SE, Davis A, Whitman BY, Santiago JV, Landt M. Leptin concentration in Prader-Willi syndrome before and after growth hormone replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 101-5.
13. Brambilla P, Bosio L, Manzoni P, et al. Peculiar body composition in patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1369-74.
14. Partsch CJ, Lämmer G, Gillessen-Kaesbach G, Pankau R. Adult patients with Prader-Willi syndrome: clinical characteristics, Life circumstances and growth hormone secretion. *Growth Horm IGF Res* 2000; Suppl B: S81-S85.
15. Swaab DF. Prader-Willi syndrome and the hypothalamus. *Acta Paediatr* 1997; Suppl 423: 50-4.
16. Young W. Brief research communication: Oxytocin and Vasopressin as candidate genes for psychiatric disorders: lessons from animal models. *Am J Med Genet* 2001; 105: 53-4.
17. Cassidy SB, Schwartz S. Prader-Willi syndrome. Last update June 26, 2000. Disponible en URL <http://www.geneclinics.com/profiles/pws/details.html>
18. Antal L. Biliopancreatic diversion in Prader-Willi syndrome associated with obesity. *Obes Surg* 1996; 6: 58-62.
19. Grugni G, Guzzaloni G, Morabito F. Failure of biliopancreatic diversion in Prader-Willi syndrome. *Obes Surg* 2000; 10: 179-81.
20. Dousei T, Miyata M, Izukura M, et al. Long-term follow-up of gastroplasty in a patient with Prader-Willi syndrome. *Obes Surg* 1992; 2: 189-93.
21. Youlton R. Observación personal.
22. Muller J. Hypogonadism and endocrine metabolic disorders in Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr* 1997; Suppl 423: 58-9.
23. Lindgren AC. Prader-Willi syndrome Diagnosis and effects of growth hormone treatment. Stockholm 1998, *Repro Print AB*. pp16-19.

24. Bray GA, Dahms WT; Swerdloff RS, et al. The Prader-Willi syndrome: a study of 40 patients and a review of the Literature. *Medicine* 1983; 62: 59-80.
25. Cassidy SB. Prader-Willi syndrome. *Current Probl Pediatr* 1994; 14: 1-55.
26. Butler MG, Meany FJ. Standards for selected anthropometric measurements in Prader-Willi syndrome. *Pediatrics* 1991; 88: 853-60.
27. Lee PDK. Effects of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *Growth Horm IGF Res* 2000; Suppl B: S75-S79.
28. Lindgren AC, Hagenas I, Muller J, et al. Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome affects linear growth and body composition favorably. *Acta Paediatr* 1998; 87: 28-31.
29. Thacker MJ, Hainline B, St Dennise-Feezle L, Johnson NB, Pescovik OH. Growth failure in Prader-Willi syndrome is secondary to growth hormone deficiency,. *Horm Res* 1998; 49: 216-20.
30. Eiholzer U, Stutz K, Weinmann C, et al. Low insulin, IGF-1 and IGFBP3 levels in children with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 890-3.
31. Vanderschueren-Lodeveyckx M. The effects of simple obesity on growth and growth hormone. *Horm Res* 1993; 40: 23-30.
32. Grugni G, Guzzaloni G, Moro D, et al. Reduced growth hormone (GH) responsiveness to combined GH-releasing hormone and pyridostigmine administration in the Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 769-75.
33. Cappa M, Raguso G, Palmiotto T, et al. The growth hormone response to hexarelin in patients with Prader-Willi syndrome. *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 501-5.
34. Corrias A, Bellone J, Beccaria L, et al. GH/IGF-1 axis in Prader-Willi syndrome: evaluation of IGF-1 levels and the somatotroph responsiveness to various provocative stimuli. Genetic Obesity Study Group of Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 84-9.
35. Sills IN, Rapaport R. Non-insulin dependant diabetes mellitus in a prepubertal child with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 281-2.
36. Zipf WB. Glucose homeostasis in Prader-Willi syndrome and potential implications of growth hormone therapy. *Acta Paediatr* 1999; 433: 115-7.
37. Youtton R, Kaplan SL, Grumbach MM. Growth and growth hormone. IV. Limitations of the growth hormone response to insulin and arginine and of the immunoreactive insulin to arginine in the assessment of growth hormone deficiency in children. *Pediatrics* 1969; 43: 989-1004.
38. Lindgren AC, Ritzén EM. Five years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr* 1999; Suppl 433: 109-11.
39. Myers SE, Carrel AL, Whitman BY, Allen DB. Physical effects of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr* 1999; Suppl 433: 112-4.
40. Eiholzer U, Weber R, Stutz K, Steinert H. Effect of 6 months growth hormone treatment in young children with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr* 1997; 423: 66-8.
41. Brismar TB, Lindgren AC, Ringertz H, Rosenborg M, Ritzén ME. Total body bone mineral measurement in children with Prader-Willi syndrome: the influence of the skull's bone mineral content per area (BMA) and of height. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 38-42.

42. Myers SE, Carrel AL, Whitman BY, Allen DB. Sustained benefit after two years of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility; and growth in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 2000; 137: 42-9.

43. Lindgren AC, Hellstrom LG, Ritzén ME, Milerad J. Growth hormone treatment increases CO₂ response, ventilation, and central inspiratory drive in children with Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 936-40.

44. Lantos JD. Growth hormone therapy for Prader-Willi and Down syndromes: a post modern medical dilemma. *Growth Horm IGF Res* 2000; Suppl B: S93-S94.

45. Wilton P. Adverse events during growth hormone treatment: 5 years' experience in the Kabi international growth study. En Ranke M, Gunarsson R: *Progress in growth hormone therapy - 5 years of KIGS*. J & J Verlag 1994 pp 291-307.

46. Nishi Y, Tanaka T, Takano K, et al. Recent status in the occurrence of leukemia in growth hormone-treated patients in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1961-5.