

# Tillväxthormon behandling av barn med Prader-Willi syndrom

Ann Christin Lindgren<sup>1</sup> og E. Martin Ritzén

*Institutionen för Kvinnors och Barns Hälsa, Sektionen för Pediatrik Endokrinologi, Karolinska Institutet, Stockholm, Sverige*

## Introduktion

Prader-Willis syndrom (PWS) är en ovanlig neurogenetisk sjukdom som karakteriseras av uttalad muskulär hypotoni perinatalt (vilken förbättras med åldern men aldrig blir normal) med "failure to thrive", hypogonadism, hypoventilation, mental retardation med humörutbrott, dysmorfiskt utseende och kort slutlängd. Från ca 2 års ålder utvecklas hyperfagi som leder till extrem fetma om inte kaloriintaget begränsas. Det har även rapporterats att dessa individer med PWS har osteoporos ("mjuka ben") och ökad frekvens av spontana frakturer (1). Många av symtomen vid PWS kan härledas till en hypothalamisk störning. Morfologiska förändringar i hjärnan är ovanliga men det har observerats att individer med PWS har lågt halt av oxytocin- och NPY-producerande neuroner i hypothalamus (2).

Den genetiska skadan vid PWS består både av antingen en paternell *de novo* deletion, en uniparental maternell disomi, en "obalanserad" translokation av kromosom 15q11-13 eller en skada i den delen av 15q11-13 som står för den genomiska präglingen i denna region (3). PWS är första exemplet på *genomisk prägling* hos människa vilket innebär att gener eller närliggande grupper av gener är "tysta" eller "aktiva" i sin transkription, beroende på om de nedärvs från mor eller far. Denna modifiering sker via metylering. Den exakta genen eller generna som är involverad vid PWS är ej ännu identifierad, men SNRPN (Small nuclear ribonucleo-protein N) som uttrycks rikligt i CNS är den bästa kandidatgenen hittills.

Det diskuteras mycket om individer med PWS har en tillväxthormon brist (GH) som del av den hypothalamiska störningen. De har en långsam tillväxthastighet och kort slutlängd trots att de är hypogonada. De har också en kroppssammansättning som liknar den som återfinns hos personer med GH brist; ökad fettmassa och minskad muskelmassa. Det är inte lätt att dokumentera GH insöndringen hos personer med PWS. Eftersom konventionell GH-stimulations-test hos barn med PWS visar liksom hos andra feta barn låga nivåer av GH. Detta gäller också den spontana variationen mätt med tät provtagning under 24 timmars (4-6). Dock visar både 24-timmars GH-profil och GH-stimulations test med GHRH och pyridostigmin att GH insöndringen är rubbad; få toppar och låga basal nivåer (6, 7). Denna kombinerade, GHRH-Pyridostigmin test ger normalt GH svar även hos friska feta barn (7). Det faktum att skelettåldern inte generellt är försenad hos individer med PWS har varit ett argument för att dessa personer inte har en funktionell GH brist. Emellertid kan denna åldersadekvata skelettålder förklaras av att barn med PWS har en ökad insöndring av binjurebarksandrogener prepubertalt, eftersom förtidig adrenarke är vanligt vid PWS. Ytterligare argument för att barn med PWS har GH brist är att de har lägre IGF-I nivåer än andra feta barn och att de har en uttalad "catch-up" tillväxt under första året de behandlas med GH, jämfört med barn med konstitutionell kortvuxenhet (8, 9).

Många forskargrupper har studerat GH-IGF-I axeln och effekter av GH behandling på tillväxt hos barn med PWS (4, 6, 10). Alla har visat att tillväxthastigheten ökar vid GH

<sup>1</sup>: Korrespondanse til:

Dr. Ann Christin Lindgren  
Astrid Lindgren's Barnsjukhus  
Karolinska Sjukhuset  
S-171 76 Stockholm  
Sverige

e-mail: Ann.Christin.Lindgren@kbh.ki.se

behandling och många har även visat en förändring av kroppssammansättningen med minskad fettmassa och ökad muskelmassa som följd (6, 10, 11). Trots detta är det inte generellt accepterat att utreda GH-IGF-I axeln hos barn med PWS inför eventuell behandling. Vi föreslår att detta beaktas hos alla barn med PWS.

## Effekter av GH på tillväxten hos barn med PWS

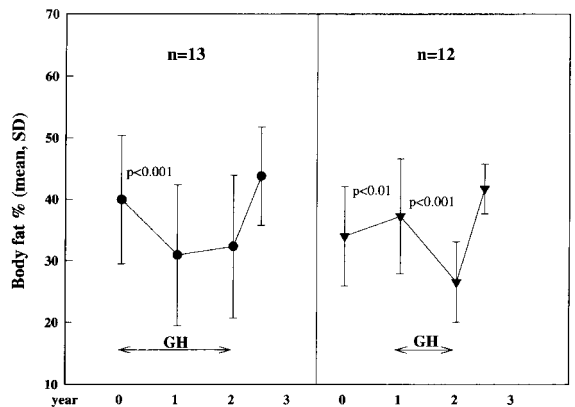
Förändringar i längd SDS under första behandlingsåret har rapporterat i ett flertal publikationer listade i tabell 1. Från detta är det uppenbart att alla publicerade studierna visar att tillväxthastigheten ökar under GH behandling. Storleken på detta tillväxtsvar är större än det svar man får vid behandling av konstitutionellt kortvuxna (8, 9) och även större än det som fås när barn med verifierad GH brist behandlas (12). I dessa studier har IGF-I nivåerna också rapporterats vara signifikant lägre än hos normala och friska feta barn. Under GH behandling har IGF-I nivåerna signifikant stigit. Detta är ytterligare ett argument för att barn med PWS har en funktionell GH brist. Hur det förhåller sig hos den vuxne individen med PWS vet vi ej.

## Effekter av GH behandling på kroppssammansättning vid PWS

Individer med GH brist har en ökad fettmassa och minskad "lean body mass" vilket tenderar att normaliseras under GH behandling (13). Den morbida fetman som ses hos individer med PWS utvecklas efter 2 års ålder, när deras omätliga hunger blir alltmer tydlig. Denna fet-

ma är resultaten av ett ökat kaloriintag, men även hos barn med PWS som får sin diagnos ställd under det först levnadsåret, då matnings-svårigheter och muskulär hypotoni dominerar, är förhållandet fett / "lean body mass" ökat, beroende på sparsamt med muskulatur.

Vi har utfört en kontrollerad randomiserad studie där vi har studerat GH's effekter på kroppssammansättningen före, under och efter en eller två års GH behandling (6,14). Under första behandlingsåret minskade gruppen som behandlades med GH (0.1 IU / kg / d) sin fettmassa från 40 % till 30 % av kroppsvikten, medan den obehandlade kontroll gruppen ökade på sin fettmassa. Under det andra behandlingsåret minskade fettmassan i samma omfattning också i den grupp som behandlades med



**Figur 1.** Förändring av procent kroppsfett (BF %) mätt med DEXA under GH behandling av barn med Prader-Willi syndrom. Under första studieåret minskade procenten kroppsfett signifikant i den GH behandlade gruppen medan procenten kroppsfett ökade i kontrollgruppen. Under andra studieåret när kontrollgruppen fick GH behandling minskade procenten kroppsfett. När GH behandlingen avslutades i båda grupperna ökade procenten kroppsfett signifikant.

**Tabell 1.** Effekten av GH på linjär tillväxt under först behandlingsåret.

Författare	Ålder	Antal	GH dos	Δ längd 1:a året
Angulo et al 1996	2-16	44	0.2-0.3 mg/kg/3-5d/v	1 SDS
Davies et al 1998 <sup>1</sup>	4-10	25	20IU / m <sup>2</sup> / v	1.2 SDS
Hauffa et al 1997	8,3	8	0.15 IU / kg / d	1.0 SDS
Eiholtzer et al 1997 <sup>1</sup>	1.5-7.1	9	24 IU / m <sup>2</sup> / d	1.6 SDS
Lindgren et al 1998	6.8	15	0.1 IU / kg / d	1.2 SDS
Lindgren et al 1997	6.4	13	0.2 IU / kg / d	1.5 SDS

<sup>1</sup> Bara 6 månaders resultat är redovisade. Δ längden har extrapolerats till 12 månader för jämförelse.

0.2 IU / kg / d (Figur 1). Under GH behandling ökade "lean body mass" i båda behandlingsgrupperna med 30 %. Muskel ytan, mätt med ett datortomografiskt snitt över låret visade en 33% ökning av quadriceps muskelyta under det första behandlingsåret. En ökad styrka i quadriceps muskeln mätt med myometer kunde också dokumenteras. Mer övertygande bevis för en ökad muskelstyrka var de föräldrapporter som beskrev att barnen under GH behandling hade börjat att springa, gå i trappor, cykla, öppna dörrar etc...som de aldrig tidigare hade orkat. Liknande förändringar av kroppssammansättningen som vi fann i vår GH studie har också rapporterats av andra forskargrupper (10, 11, 13, 15) men inte av Hauffa et al (16). Troligen beror det på olika dietregimer i olika studier.

## Effekter av GH behandling på andning hos barn med PWS

Det är sedan tidigare känt att barn och tonåringar med PWS har en underfunktion av andningen med nedsatt syresättningsförmåga och kemoreceptorkänslighet för stimulering med CO<sub>2</sub> (17, 18). Vi har studerat andningskapaciteten hos barn med PWS före och under GH behandling. Studien visade att både minutvolymen och svaret på en kort period stimulering med CO<sub>2</sub> i luft var nedsatt innan GH behandling och efter 6 till 9 månaders behandling med GH ökade minutvolymen och svaret på CO<sub>2</sub> markant. Denna förbättring kan inte förklaras enbart av en förbättrade muskelstyrkan, utan troligtvis av en direkt eller indirekt effekt av GH på centrala andningscentra på hjärnstamsnivå. Detta bidrog säkert också till den ökade fysiska aktiviteten som observerades under GH behandlings perioden.

## Psykologiska effekter av GH behandling av barn med PWS

Det rapporteras ofta att barn med GH brist under de första månaderna av GH behandling får en ökad aktivitets nivå och ibland blir aggressiva. Eftersom barn och tonåringar med

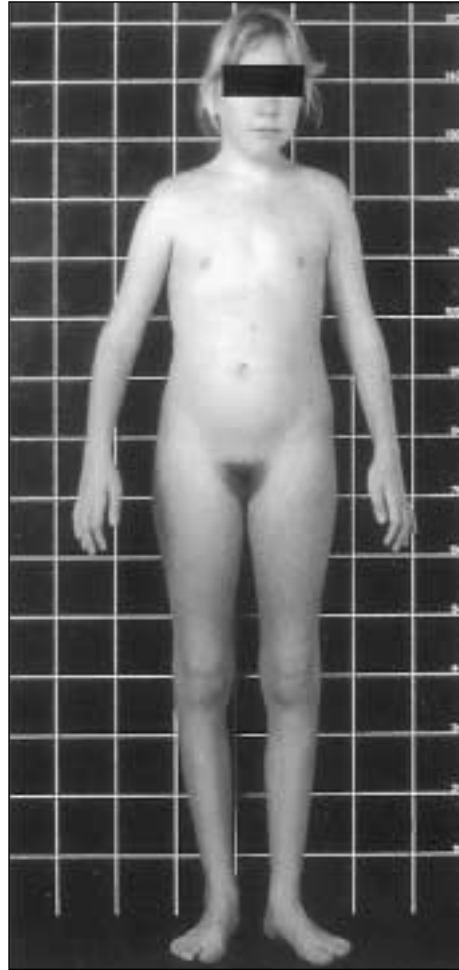
PWS har svåra humörutbrott är det viktigt att konstatera att varken vi eller Ringrose et al fann någon försämring av detta under GH behandling (19). Vi fann emellertid att efter seponering av GH behandling, många barn fick en försämring av humör och beteende. Detta har vi tolkat som ett tidigare okänt "GH abstinens-syndrom".

## Biverkningar av GH behandling av barn med PWS

Det är tidigare rapporterat av prevalensen av NIDDM och glukosintolerans är högre hos individer med PWS än i normalbefolkningen (20), troligtvis sekundärt till fetman. Beccaria et al har rapporterat en positiv korrelation mellan graden av fetma och glukosintolerans (Beccaria et al 1998). Trots detta, så fann vi i vår studie att faste-insulin nivåerna hos barnen med PWS var lägre än nivåerna hos feta friska barn, vilket pekar på att insulin känsligheten är normal eller ökad (21). När barnen med PWS behandlades med GH, ökade både faste- och glukos-stimulerade insulinivåerna signifikant. Alltså, vid GH behandling av feta barn bör GH dosen anpassas så att de positiva förändringarna vad gäller tillväxt hastighet och kroppssammansättning uppnås utan att orsaka hyperinsulinemi. Skolios är vanligt förekommande hos barn och ungdomar med PWS. Eftersom snabb tillväxt under GH behandling kan försämra ryggraden, bör denna följas med årlig ryggröntgen under GH behandling.

## Konklusion

GH behandling av barn med PWS resulterar i en ökad tillväxt, förbättrad kroppssammansättning och andningsfunktion (Figur 2). De positiva effekterna på tillväxt och kroppssammansättning har bekräftats av många studier med eller utan kontroller. Dessa effekter är slående och talar för att de flesta barn med PWS har en funktionell GH brist. De låga IGF-I nivåerna funna hos individer med PWS jämfört med friska feta barn stödjer denna slutsats. Eftersom alla feta individer har låga GH nivåer i blodet är det svårt att ställa diagnosen GH brist, men trots det bör man utreda GH-IGF-I axeln och ta



**Figur 2.** Foto av patient med Prader-Willi syndrom som deltog i GH behandlingsstudien före start av GH (ve) och efter ett års behandling (hø). Bilderna är publicerad med tillåtelse från patientens föräldrar.

ställning till GH behandling av barn med PWS. Det skall betonas att GH behandling är inte ett universalmedel för alla barn med PWS. Varje

barn skall behandlas som en individ och för- och nackdelar skall vägas.

## Referenser

- 1) Cassidy SB. Prader-Willi syndrome. *J Med Genet* 1997;34:917-23.
- 2) Swaab DF. Prader-Willi syndrome and the hypothalamus. *Acta Paediatr* 1997; 423(Suppl):50-4.
- 3) Brondum-Nielsen K. The genetic basis for Prader-willi syndrome:the importance of imprinted genes. *Acta Paediatr* 1997; 423(Suppl):55-7.
- 4) Lee PDK, Wilson DM, Hintz RL, Rosenfeld RG. Growth hormone treatment of short stature in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol* 1987; 2: 31-4.
- 5) Angulo M, Castro-Magana M, Uly J. Pitui-

- tary evaluation and growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome. *J Ped Endocrinol* 1991;3:167-73.
- 6) Lindgren AC, Hagenäs L, Müller J, Blichfeldt S, Rosenborg M, Brismar T, et al. Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. *Acta Paediatr* 1998;87: 28-31.
  - 7) Beccaria L, Bosio L, Sanzari A, Aimaretti G, Ghigo E, Chiumello G. GH secretion in Prader-Labhart-Willi syndrome: Somatotrope responsiveness to GHRH is enhanced by arginine but no by pyridostigmine. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996;9:577-83.
  - 8) Wit J-M, Boersma B, de Muinck Keizer-Schramat SMPF, Nienhuis HE, Oostdijk V, Otten BJ, et al. Long-term results of growth hormone therapy in children with short stature, subnormal growth rate and normal growth hormone response to secretagogues. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 365-72.
  - 9) Ritzén EM. Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome as reported to the KIGS database. Submitted for publication.
  - 10) Angulo M, Castro-Magana M, Mazur B, Canas JA, Vitollo PM, Sarrantonio M. Growth hormone secretion and effects of growth hormone therapy on growth velocity and weight gain in children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 3: 393-9.
  - 11) Davies PSW, Evans S, Broomhead S, Clough H, Day JME, Laidlaw A, et al. Effects of growth hormone on height, weight, and body composition in Prader-Willi syndrome. *Arch Dis Child* 1998; 78:474-6.
  - 12) Albertsson-Wikland K, Aronson S, Nilsson KO, Ritzén M, Tuvemo T, Westgren U, et al. Recombinant somatotropin in treatment of growth hormone deficient children in Sweden and Finland. *Acta Paediatr Scand* 1988;347(Suppl):176-9.
  - 13) Rosenbaum M, Gertner J, Leibel R. Effects of systemic growth hormone (GH) administration on regional adipose tissue distribution and metabolism in GH deficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 1274-81.
  - 14) Lindgren AC, Hagenäs L, Müller J, Blichfeldt S, Rosenborg M, Brismar T, et al. Effects of growth hormone treatment on growth and body composition in Prader-Willi syndrome: a preliminary report. *Acta Paediatr* 1997;423(Suppl):60-2.
  - 15) Eiholtzer U, Weber R, Stutz K, Steinert H. Effects of 6 months of growth hormone treatment in young children with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr* 1997; 423(Suppl):66-8.
  - 16) Hauffa BP. One-year results of growth hormone treatment of short stature in Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr* 1997; 423(Suppl):63-5.
  - 17) Gozal D, Arens R, Omlin KJ, Ward SL, Keens TG. Absent peripheral chemosensitivity in Prader-Willi syndrome. *J Appl Physiol* 1994;77:2231-6.
  - 18) Livingston FR, Arens R, Bailey SL, Keens TG & Ward SL. Hypercapnic arousal responses in Prader-Willi syndrome. *Chest* 1995;108:1627-31.
  - 19) Ringrose NJ, Davies PSW, Evans S, Broomhead S, Barnes ND. The effects of growth hormone on behaviour in children with Prader-Willi syndrome. Proceedings of the 3rd Prader-Willi syndrome International Scientific Workshop and Conference, Lido di Jesolo, May 1998.
  - 20) Beccaria L, Sanzari A, Bosio L, Corrias A, Crino A, Livieri C, et al. Prevalence of glucose metabolism alterations in genetically confirmed Prader-Labhart-Willi subjects. Proceedings of the 3rd Prader-Willi syndrome International Scientific Workshop and Conference, Lido di Jesolo, May 1998.
  - 21) Lindgren AC, Hagenäs L, Ritzén EM. Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome: Effects on glucose and insulin homeostasis. 1998b Submitted for publication.