

Controversias del tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con síndrome de Prader-Willi

R. Corripio¹, O. Giménez-Palop², L. Ibáñez^{3,4}, M. Ramon-Krauel³, M.J. Rivero⁵, A. Vela⁶

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica. ²Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Parc Taulí. UAB. Sabadell (Barcelona). ³Institut de Recerca Pediàtrica. Hospital Sant Joan de Déu. UB. ⁴CIBERDEM. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. ⁵Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada (Madrid). ⁶Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Cruces. Bilbao

Resumen

Introducción: El tratamiento con hormona de crecimiento (GH) en pacientes con síndrome de Prader-Willi (SPW) está aprobado en Europa desde 2001. A diferencia de otras indicaciones de la GH, su uso no sólo está enfocado a incrementar la talla final, sino también a mejorar la composición corporal, la fuerza muscular y la capacidad cognitiva. Sin embargo, sigue habiendo dudas sobre los beneficios reales del tratamiento y sus potenciales efectos adversos. Este hecho limita en parte el uso de la GH, y dificulta que se beneficien de manera sistemática todos los pacientes susceptibles de ser tratados.

Material y métodos: Se ha realizado una revisión de la literatura en Pubmed introduciendo «Prader-Willi» y «hormona de crecimiento» como palabras clave, en inglés y castellano, sin límite de fecha de publicación.

Resultados: Se discuten los condicionantes que tradicionalmente han limitado el uso de la terapéutica con GH, y se actualizan ciertos aspectos controvertidos, como la edad de inicio del tratamiento y su prolongación en la edad de transición y la edad adulta.

Conclusiones: El tratamiento con GH es seguro y eficaz en pacientes con SPW. La GH produce una mejora en el crecimiento, pero también aporta beneficios importantes en la composición corporal, el perfil metabólico y la función cognitiva. El inicio del tratamiento debería ser lo más precoz posible, preferiblemente antes del año de edad.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Hormona de crecimiento, somatotropina, síndrome de Prader-Willi, composición corporal

Fecha de recepción: 16/07/18. Fecha de aceptación: 29/08/18.

Correspondencia: R. Corripio. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitari Parc Taulí. Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell (Barcelona). Correo electrónico: raquelcorripio@gmail.com

La contribución de todas las autoras fue equivalente y aparecen por orden alfabético de primer apellido.

Conflicto de intereses

El desarrollo de esta publicación ha sido propuesto por Pfizer S.L.U. a los autores. Para la redacción se ha contado con el servicio de Esther Tapia, PhD, redactora médica *free lance*, financiado por Pfizer S.L.U. Los autores han recibido honorarios como ponentes de Pfizer S.L.U. Asimismo, O.G. ha recibido una ayuda a la investigación de Pfizer S.L.U., y M.J.R. ha recibido honorarios como ponente de Sandoz.

Abstract

Title: Controversies in growth hormone treatment in patients with Prader-Willi syndrome

Introduction: Treatment with growth hormone (GH) in patients with Prader Willi syndrome (PWS) has been approved in Europe since 2001. Unlike other GH indications, its use is not only focused on increasing final height, but also on improving body composition, muscular strength and cognitive capacity. However, there are still uncertainties regarding the real benefits of the treatment and its potential adverse effects. This partly limits the use of GH and prevents that every potential candidate systematically benefits from the treatment.

Material and methods: A review of the literature was performed in Pubmed using «Prader Willi» and «growth hormone» as key words, in both English and Spanish, with no publication date limit.

Results: Main conditioning factors that have traditionally limited the use of GH therapy are discussed and controversial aspects, such as age at treatment start and its continuation at the transition and adult age, are reviewed and updated.

Conclusions: GH therapy is safe and effective in patients with PWS. GH not only improves linear growth but also provides significant benefits in body composition, metabolic profile and cognitive function. The onset of treatment should be as early as possible, preferably before one year of age.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Growth hormone, somatotropin, Prader-Willi syndrome, body composition

Introducción

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es una enfermedad genética rara, con una incidencia de 1:25.000¹ recién nacidos vivos, originada por la falta de expresión del alelo paterno de la región q11-q13 del cromosoma 15, ya sea por delección, disomía uniparental materna o defecto en la impronta¹.

Se caracteriza por la presencia de hipotonía neonatal, obesidad precoz (inicialmente sin hiperfagia y posteriormente con ella)², disfunción hipotalámica asociada a alteraciones endocrinas, como deficiencia de hormona de crecimiento (GH) e hipogonadismo³, retraso cognitivo, problemas psiquiátricos y alteración del comportamiento³. El diagnóstico precoz, el abordaje multidisciplinario y el tratamiento con GH han cambiado la historia natural de esta enfermedad.

El SPW se acompaña de alteraciones en la composición corporal similares a las observadas en pacientes con déficit de GH⁴, con menor masa magra y mayor grasa corporal, e incluso en lactantes antes de que se inicie un aumento excesivo de peso⁴. El gasto energético se encuentra reducido⁴.

La ingesta de alimentos se regula, entre otros factores, por la expresión de hormonas orexigénicas (ghrelina) y anorexigénicas (leptina, insulina y péptido YY). En comparación con los niños obesos, los niños con SPW presentan una mayor concentración de ghrelina en ayunas y una menor supresión tras la ingesta, así como un mayor cociente ghrelina/PYY posprandial⁵. Sin embargo, los individuos con SPW tienen un mejor perfil metabólico que los obesos⁶, al presentar concentraciones más altas de adiponectina⁶, y una mayor sensibilidad a la insulina⁶, similar a la de los individuos sanos.

Aproximadamente, el 80% de los niños con SPW presentan una deficiencia de GH, que persiste en más de un 30% en la edad adulta⁷. El tratamiento con GH está aprobado en Europa desde 2001 para mejorar el crecimiento y la composición corporal en niños con SPW genéticamente confirmado, con o sin talla baja y/o deficiencia de GH.

Esta revisión pretende poner de manifiesto algunos aspectos controvertidos, como la edad a la que se debería iniciar el tratamiento con GH o sus posibles beneficios, tanto en niños como en adultos, desmitificando algunas de las limitaciones del uso de GH y poniendo de manifiesto los casos en que está claramente contraindicado.

Beneficios del tratamiento con hormona de crecimiento

Crecimiento y densidad mineral ósea

El tratamiento con GH en niños con SPW incrementa significativamente el crecimiento (16 cm de promedio), llegando a normalizarse la talla durante la infancia^{8,9}. Sin embargo, durante la pubertad, el efecto de la GH parece insuficiente para lograr mantener un crecimiento adecuado⁸, en parte por el menor bro-

te puberal en el contexto del hipogonadismo asociado. No hay datos a largo plazo del efecto concomitante del tratamiento hormonal sustitutivo adicional con esteroides gonadales durante el periodo peripuberal, pero parece que determinaría un incremento adicional en la talla adulta^{8,9}.

Bakker et al.¹⁰ demostraron que el tratamiento con GH en niños prepuberales aumenta significativamente la densidad mineral ósea (DMO) medida por absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA). Durante la adolescencia, la DMO disminuye significativamente en niñas a partir de los 11 años, y a partir de los 14 años en niños, paralelamente a la falta de desarrollo puberal, lo que ha llevado a algunos autores a proponer la inducción puberal en esta edad¹⁰, siempre dependiendo de la edad ósea. Prácticamente la totalidad de varones va a presentar un déficit de testosterona, mientras que en las mujeres la presentación es mucho más heterogénea. Por ello, se ha sugerido que el tratamiento hormonal sustitutivo estaría indicado en todos los varones en su adolescencia media, mientras que en las mujeres se precisa una atención más individualizada, con mediciones de la inhibina B y contracepción en aquellas con una fertilidad potencial¹¹.

Composición corporal y perfil metabólico

El tratamiento con GH combinado con dieta y ejercicio es capaz de evitar el desarrollo natural de la obesidad en niños con SPW^{8,12}. La terapia con GH durante la infancia y adolescencia se asocia a un menor índice de masa corporal (IMC), así como a una mejor composición corporal, perfil lipídico, fuerza muscular y tolerancia al ejercicio^{8,9,12-14}. Varios estudios han demostrado la mejora a largo plazo en la composición corporal a partir de la terapia con GH^{8-10,15}. Bakker et al.⁸ y De Lind van Wijngaarden et al.¹⁵ realizaron un seguimiento en niños con SPW que recibieron tratamiento continuado con GH durante 8 y 4 años, respectivamente. Los resultados de ambos estudios mostraron una mejora en la composición corporal debido a la disminución del porcentaje de masa grasa e IMC, la estabilización de la masa magra y un aumento del perímetro cefálico hasta su normalización^{8,15}. El perfil cardiometabólico de los pacientes tratados con GH durante 8 años mejoró, y se observaron unos niveles de colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad y presión arterial menores respecto a los valores basales^{8,13}.

Función cognitiva y comportamiento

Los beneficios del tratamiento con GH en la función cognitiva y el comportamiento se atribuyen a la presencia de receptores del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) y GH en ciertas zonas del cerebro, como el putamen, el hipotálamo, el hipocampo y el córtex cerebral¹⁶. Dicho tratamiento mejora significativamente el razonamiento verbal abstracto y las habilidades visuoespaciales, con beneficios más evidentes en los niños con mayor deficiencia¹⁷. Los niños que reciben GH, comparados con los no tratados, presentan una mayor puntuación en el coeficiente intelectual (CI) verbal y compuesto, así como una mejoría en las habilidades de comunicación y las

relacionadas con la vida diaria¹⁶. La edad de inicio del tratamiento influye en los beneficios observados. Así, los niños que comienzan el tratamiento antes de los 12 meses tienen una mayor puntuación en el CI verbal y compuesto que los que lo inician entre el primer año y los 5 años de edad¹⁶.

Respecto al comportamiento, los resultados de los estudios realizados son heterogéneos y, en conjunto, el efecto de la GH parece ser neutro¹⁸.

Los estudios que han valorado la calidad de vida de estos pacientes mostraron que, en comparación con los niños sanos o con diferentes patologías, los niños con SPW presentan una calidad de vida similar o incluso mejor¹⁹, aunque los padres tienen una percepción peor. Esto podría tener relación con las limitaciones en la vida diaria que perciben los padres, pero no los niños con SPW. Aun así, el tratamiento con GH proporciona mejoras adicionales en la calidad de vida en los dominios físico y emocional, tanto en los padres como en los niños¹⁹.

Efectos adversos del tratamiento con hormona de crecimiento

Durante el tratamiento con GH aumentan los niveles de IGF-1, y rara vez puede ocasionar cefalea e hipertensión intracraneal²⁰, que desaparecen con la disminución de la dosis.

Según las guías de consenso de 2013²¹ para el tratamiento con GH en pacientes con SPW y la propia evaluación de las Agencias Sanitarias, el perfil de seguridad de la GH es favorable.

En un porcentaje variable de pacientes afectados de SPW podría existir una insuficiencia adrenal, más probable en la edad pediátrica que en la edad adulta. Sin embargo, el potencial desarrollo de un fallo adrenal central no parece ser clínicamente relevante, excepto durante procesos intercurrentes de enfermedad o intervenciones quirúrgicas²¹. La comunidad científica no ha debatido la necesidad de evaluar la presencia de insuficiencia adrenal antes del inicio del tratamiento con GH²¹, y su existencia no contraindica dicha terapéutica.

En la tabla 1 se muestran las situaciones que contraindican el tratamiento con GH según las guías²¹. En cualquier caso, se necesita una valoración multidisciplinar previa al tratamiento con GH y un seguimiento periódico de su eficacia y seguridad en estos pacientes²¹.

Cáncer y tratamiento con hormona de crecimiento

Los pacientes con SPW presentan un mayor riesgo de padecer leucemia mieloide, pero no otro tipo de cáncer²². No se ha encontrado ninguna relación entre el tratamiento con GH y el desarrollo de leucemia en pacientes sin riesgo de padecerla²³. Algunos datos recientes muestran únicamente 2 casos de leucemia en un total de 2.332 pacientes en tratamiento con GH²⁰.

TABLA 1

Contraindicaciones para el tratamiento con hormona de crecimiento según las guías de 2013³⁷

- Enfermedad aguda en fase crítica
- Obesidad severa
- Enfermedad oncológica activa
- Retinopatía diabética no proliferativa
- Apnea obstructiva intratable
- Enfermedad psiquiátrica activa

Diabetes mellitus tipo 2

No es habitual el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en los pacientes con SPW prepuberales^{8,15}. La GH no parece ejercer efectos negativos a largo plazo sobre la homeostasis de la glucosa^{8,15}; en cambio, la obesidad, más frecuente en adultos con SPW que en niños o adolescentes, tiene una mayor relevancia en este trastorno²⁴.

De hecho, los sujetos con SPW tienen menos probabilidad de desarrollar DM2 que los que no padecen esta enfermedad y que presentan con un grado de obesidad similar²⁴. La DM2 asociada al SPW se desarrolla generalmente después de la pubertad y en sujetos obesos, a una edad media de inicio de 20 años²⁴.

Las guías de 2013 recomiendan evaluar el riesgo de DM2 (mediante la determinación de los niveles de hemoglobina glucosilada, glucosa e insulina en ayunas) en pacientes obesos y/o mayores de 12 años o con historial familiar de DM2²¹. Asimismo, se recomienda mantener los niveles de IGF-1 dentro del rango normal (con una desviación estándar [DE] entre +1 y +2 en niños, y entre 0 y +2 en adultos)²¹.

Escoliosis

La prevalencia de escoliosis en pacientes con SPW es elevada, y puede variar entre el 15 y el 86% según la edad^{21,25,26}. En la población general, la escoliosis aparece como una de las contraindicaciones para el tratamiento con GH, ya que puede afectar al inicio y/o progresión de la misma²⁷. Sin embargo, esto no ocurre en los pacientes con SPW, ya que el origen de la escoliosis es multifactorial, en el que la hipotonía desempeña un papel muy relevante. El tratamiento con GH mejora la hipotonía, y algunos estudios posteriores han demostrado que la prevalencia, el inicio y la progresión de la escoliosis en los pacientes con SPW no se ven afectados por el tratamiento con GH^{13,25}. Por consiguiente, las guías de 2013 no consideran la escoliosis una contraindicación para el tratamiento con GH²¹.

Patología respiratoria y muerte súbita

La disfunción respiratoria durante el sueño es frecuente en el SPW, debido a la presencia de hipertrofia adenoamigdal, estrechamiento faríngeo, hipotonía de la musculatura respiratoria, disfunción hipotalámica, obesidad y escoliosis²⁸. Las más prevalentes incluyen la apnea obstructiva del sueño, la apnea central y los síndromes de hipoventilación²⁸.

En la pasada década, la publicación de 2 casos de muerte súbita infantil al inicio del tratamiento provocó cierta preocupación por su posible relación con la GH^{29, 30}. Sin embargo, este tipo de casos también se habían descrito en niños no tratados con GH. Ante esta controversia, Tauber et al.³¹ analizaron la causa de la muerte de 64 pacientes con SPW tratados y sin tratar con GH. Se observó el mismo número de casos de muerte súbita en ambos grupos (el 29% con GH frente al 28% sin GH; $p > 0,05$), concentrados, en el grupo tratado con GH, en los primeros 9 meses de tratamiento. Las infecciones respiratorias o insuficiencia respiratoria fueron las causas de muerte más común en ambos grupos (el 68% con GH frente al 55% sin GH; $p > 0,05$). Paradójicamente, el tratamiento con GH ha demostrado proporcionar una mejoría en la función respiratoria³².

La tasa anual de muertes en individuos con SPW no tratados con GH es del 3%, más elevada que en los individuos sanos²⁰. Algunos datos recientes muestran un total de 12 fallecimientos en 2.332 pacientes con SPW tratados con GH, de los que 4 murieron por neumonía, insuficiencia respiratoria o apnea del sueño, todos ellos con un IMC entre 3,5 y 5 DE²⁰.

Las guías de 2013 recomiendan realizar antes del inicio del tratamiento un estudio del sueño, que deberá repetirse a los 3-6 meses²¹.

Edad de inicio del tratamiento con hormona de crecimiento

Se recomienda iniciar el tratamiento lo antes posible²¹. Muchos estudios aconsejan comenzar antes de los 2 años, momento en el que puede aparecer la obesidad^{13,21}. La dosis recomendada es de 0,035 mg/kg/día; si hay obesidad, deberá ajustarse en función de la superficie corporal (1 mg/m²/día), con una dosis inicial de 0,5 mg/m²/día en el caso de bebés y niños, para posteriormente ajustarla durante 3-6 meses a 1 mg/m²/día²¹. Se recomienda hacer un seguimiento de los niveles de IGF-1 manteniéndolos en un rango de seguridad (entre +1 y +2 DE) y de su relación con la proteína transportadora 3 de IGF-1 (IGFBP-3), y no exceder la dosis máxima de 2,7 mg/día^{21,33}.

Numerosos estudios demuestran los beneficios que aporta la instauración temprana del tratamiento con GH^{13,34,35}. Tres estudios aleatorizados demostraron que el inicio temprano del tratamiento (<2 años: 0,025 mg/kg/día³⁶; 4-37 meses: 1 mg/m²/día^{13,35}) proporciona una mejora significativa en la composición corporal y el desarrollo motor de estos niños^{13,35,36}, así como una mejoría cognitiva y del lenguaje³⁶, comparados con los controles que no recibieron GH. El inicio del tratamiento antes del año proporciona ventajas adaptativas y cognitivas¹⁶: los niños comienzan a hablar a una media de edad de 14,4 meses y a caminar a los 23,3 meses³⁵, mucho antes de lo descrito en la era pre-GH (2-5 y 3-4 años, respectivamente)¹.

El tratamiento temprano con GH mejora la composición corporal y el perfil metabólico, anticipándose al desarrollo de las

comorbilidades con la posibilidad de minimizarlas y proporcionar un mejor estado de salud en la edad adulta.

En cualquier caso, es conveniente asegurarse que la GH utilizada en el tratamiento de los niños menores de 3 años no contenga ningún excipiente contraindicado para su uso a esta edad.

Sin embargo, en nuestro entorno, algunas comunidades autónomas son bastante restrictivas a este respecto, ya que el tratamiento no se financia hasta los 2 años de edad (la media de edad de inicio se sitúa en los 4 años), con el perjuicio que ello comporta.

Tratamiento con hormona de crecimiento en la etapa de transición y adulta

La prolongación del tratamiento con GH en la etapa de transición y en la edad adulta sigue siendo controvertida, y no es una indicación aprobada actualmente. Un 8-55% de los adultos con SPW sufren una deficiencia severa de GH³⁷. Con independencia de estos resultados, se refuerza la hipótesis de que en los adultos con SPW existe una disregulación del eje GH/IGF-1, al presentar la casi totalidad de los pacientes (75-91%) niveles de IGF-1 por debajo de los valores normales^{21,37}. Sin embargo, los beneficios derivados del tratamiento con GH parecen ser independientes de la presencia o no de déficit de GH³⁷. El cese del tratamiento con GH en los adultos revierte los beneficios obtenidos durante la terapia, ya que empeora la composición corporal, aumenta el IMC, la grasa visceral y el porcentaje de grasa³⁸, y decae su estatus físico, social y funcionamiento general³⁹. La obesidad, asociada a ciertas complicaciones (DM2, hipertensión, apnea obstructiva, fallo cardíaco y respiratorio), es el principal problema de los adultos con SPW¹². La continuación del tratamiento durante la etapa de transición y en la edad adulta previene el deterioro de la composición corporal mejorando la salud metabólica³⁸. Varios estudios han demostrado que el tratamiento con GH en adultos con SPW tiene efectos positivos en la composición corporal (incrementa la masa magra y reduce la masa grasa, sin empeorar significativamente la homeostasis de la glucosa), la función motora, la capacidad de ejercicio, el flujo espiratorio máximo, el aumento de la masa cardíaca, los trastornos respiratorios durante el sueño y los parámetros cognitivos y de comportamiento^{37,39,40}. Sin embargo, no mejora la DMO, que requiere un tratamiento coadyuvante con hormonas sexuales, calcio y vitamina D⁴⁰. El perfil lipídico mejora, según algunas series, en el primer año de tratamiento³⁸, pero no es un hallazgo sistemático⁴⁰.

Los efectos adversos más frecuentes del tratamiento con GH en adultos incluyen el edema en las extremidades inferiores (15%) y la alteración de la homeostasis de la glucosa⁴⁰ que, debido a la presencia de obesidad, puede conllevar la aparición de DM2.

Las guías de 2013 recomiendan el tratamiento con GH en adultos durante el tiempo en que los beneficios superen a los

riesgos²¹. En los adultos, la dosis recomendada según las guías de 2013 oscila entre 0,2 y 1,6 mg/día, en función del tiempo de tratamiento, el sexo, el peso y la variación de los niveles de IGF-1²¹, superior a la aprobada para tratar a los adultos que presentan un déficit de GH (0,15-1 mg/día).

Conclusiones

En relación con el SPW, se pueden establecer las siguientes conclusiones:

- El tratamiento con GH se asocia a beneficios adicionales más allá de la mejora de la talla, especialmente en cuanto a la composición corporal y el perfil metabólico.
- El tratamiento con GH debe iniciarse lo antes posible, preferiblemente a los 6-9 meses de edad.
- El tratamiento con GH es seguro y no aumenta el riesgo de muerte súbita.
- Antes del inicio del tratamiento se debe realizar un estudio multidisciplinario completo y un estudio del sueño (que deberá repetirse a los 3-6 meses).
- Es recomendable valorar los niveles de IGF-1 y su relación con su proteína transportadora (IGFBP-3), manteniéndolos en el rango superior de la normalidad (entre +1 y +2 DE en niños, y entre 0 y +2 DE en adultos).
- El desarrollo de DM2 está relacionado con la presencia de obesidad y antecedentes familiares de diabetes.
- La presencia de escoliosis no se considera una contraindicación para el tratamiento con GH.
- Hay que valorar la continuación del tratamiento con GH en adultos mientras los beneficios superen los riesgos. ■

Bibliografía

1. Cassidy SB. Prader-Willi syndrome. *J Med Genet.* 1997; 34: 917-923.
2. Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013; 14.
3. Burman P, Ritzen EM, Lindgren AC. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocr Rev.* 2001; 22: 787-799.
4. Bekx MT, Carrel AL, Shriver TC, Li Z, Allen DB. Decreased energy expenditure is caused by abnormal body composition in infants with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr.* 2003; 143: 372-376.
5. Gumus Balickioglu P, Balickioglu M, Muehlbauer MJ, Purnell JQ, Broadhurst D, Freemark M, et al. Macronutrient regulation of ghrelin and peptide YY in pediatric obesity and Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 3.822-3.831.
6. Lacroix D, Moutel S, Coupaye M, Huvenne H, Faucher P, Pelloux V, et al. Metabolic and adipose tissue signatures in adults with Prader-Willi syndrome: a model of extreme adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 850-859.
7. Diene G, Mimoun E, Feigerlova E, Caula S, Molinas C, Grandjean H, et al. Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome: data from 142 children of the French database. *Horm Res Paediatr.* 2010; 74: 121-128.
8. Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EP, Tummers-De Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, Bindels-De Heus GC, et al. Eight years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: maintaining the positive effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 4.013-4.022.
9. Lindgren AC, Lindberg A. Growth hormone treatment completely normalizes adult height and improves body composition in Prader-Willi syndrome: experience from KIGS (Pfizer International Growth Database). *Horm Res.* 2008; 70: 182-187.
10. Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EP, Tummers-De Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, Bindels-De Heus GC, et al. Bone mineral density in children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a longitudinal study during puberty and 9 years of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:1609-18.
11. Hirsch HJ, Eldar-Geva T, Bennaroch F, Pollak Y, Gross-Tsur V. Sexual dichotomy of gonadal function in Prader-Willi syndrome from early infancy through the fourth decade. *Hum Reprod.* 2015; 30: 2.587-2.596.
12. Coupaye M, Lorenzini F, Lloret-Linares C, Molinas C, Pinto G, Diene G, et al. Growth hormone therapy for children and adolescents with Prader-Willi syndrome is associated with improved body composition and metabolic status in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 328E-335E.
13. 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: 1.131-1.136.
14. Festen DA, De Lind van Wijngaarden R, Van Eekelen M, Otten BJ, Wit JM, Duivenvoorden HJ, et al. Randomized controlled GH trial: effects on anthropometry, body composition and body proportions in a large group of children with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 69: 443-451.
15. De Lind van Wijngaarden RF, Siemensma EP, Festen DA, Otten BJ, Van Mil EG, Rotteveel J, et al. Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 4.205-4.215.
16. Dykens EM, Roof E, Hunt-Hawkins H. Cognitive and adaptive advantages of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Child Psychol Psychiatry.* 2017; 58: 64-74.
17. Siemensma EP, Tummers-De Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, Troeman ZC, Van Aifen-Van der Velden AA, Otten BJ, et al. Beneficial effects of growth hormone treatment on cognition in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial and longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 2.307-2.314.
18. Lo ST, Siemensma EP, Festen DA, Collin PJ, Hokken-Koelega AC. Behavior in children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment: a randomized controlled trial and 8-year longitudinal study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2015; 24: 1.091-1.101.
19. Bakker NE, Siemensma EP, Van Rijn M, Festen DA, Hokken-Koelega AC. Beneficial effect of growth hormone treatment on health-related quality of life in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial and longitudinal study. *Horm Res Paediatr.* 2015; 84: 231-239.
20. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database. *Horm Res.* 2007; 68 Suppl 5: 41-47.
21. Deal CL, Tony M, Hoybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS, et al. Growth Hormone Research Society workshop summary:

- consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 1.072E-1.087E.
22. Davies HD, Leusink GL, McConnell A, Deyell M, Cassidy SB, Fick GH, et al. Myeloid leukemia in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr.* 2003; 142: 174-178.
 23. Nishi Y, Tanaka T. Growth hormone treatment and adverse events. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2017; 14 Supl 1: 235-239.
 24. Fintini D, Grugni G, Bocchini S, Brufani C, Di Candia S, Corrias A, et al. Disorders of glucose metabolism in Prader-Willi syndrome: results of a multicenter Italian cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016; 26: 842-847.
 25. De Lind van Wijngaarden RF, De Klerk LW, Festen DA, Duivenvoorden HJ, Otten BJ, Hokken-Koelega AC. Randomized controlled trial to investigate the effects of growth hormone treatment on scoliosis in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 1.274-1.280.
 26. Nakamura Y, Murakami N, Iida T, Ozeki S, Asano S, Nohara Y, et al. The characteristics of scoliosis in Prader-Willi syndrome (PWS): analysis of 58 scoliosis patients with PWS. *J Orthop Sci.* 2015; 20: 17-22.
 27. Docquier PL, Mousny M, Jouret M, Bastin C, Rombouts JJ. Orthopaedic concerns in children with growth hormone therapy. *Acta Orthop Belg.* 2004; 70: 299-305.
 28. Tan HL, Urquhart DS. Respiratory complications in children with Prader-Willi syndrome. *Paediatr Respir Rev.* 2017; 22: 52-59.
 29. Eiholzer U, Nordmann Y, L'Allemand D. Fatal outcome of sleep apnoea in PWS during the initial phase of growth hormone treatment. A case report. *Horm Res.* 2002; 58 Supl 3: 24-26.
 30. Sacco M, Di Giorgio G. Sudden death in Prader-Willi syndrome during growth hormone therapy. *Horm Res.* 2005; 63: 29-32.
 31. Tauber M, Diene G, Molinas C, Hebert M. Review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syndrome (PWS). *Am J Med Genet A.* 2008; 146: 881-887.
 32. Haqq AM, Stadler DD, Jackson RH, Rosenfeld RG, Purnell JQ, LaFranchi SH. Effects of growth hormone on pulmonary function, sleep quality, behavior, cognition, growth velocity, body composition, and resting energy expenditure in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 2.206-2.212.
 33. Nam SY, Lee EJ, Kim KR, Cha BS, Song YD, Lim SK, et al. Effect of obesity on total and free insulin-like growth factor (IGF)-1, and their relationship to IGF-binding protein (BP)-1, IGFBP-2, IGFBP-3, insulin, and growth hormone. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997; 21: 355-359.
 34. Festen DA, Wevers M, Lindgren AC, Bohm B, Otten BJ, Wit JM, et al. Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 68: 919-925.
 35. Myers SE, Whitman BY, Carrel AL, Moerchen V, Bekx MT, Allen DB. Two years of growth hormone therapy in young children with Prader-Willi syndrome: physical and neurodevelopmental benefits. *Am J Med Genet A.* 2007; 143: 443-448.
 36. Eiholzer U, L'Allemand D, Schlumpf M, Rousson V, Gasser T, Fusch C. Growth hormone and body composition in children younger than 2 years with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr.* 2004; 144: 753-758.
 37. Grugni G, Sartorio A, Crino A. Growth hormone therapy for Prader-Willi syndrome: challenges and solutions. *Ther Clin Risk Manag.* 2016; 12: 873-881.
 38. Butler MG, Smith BK, Lee J, Gibson C, Schmoll C, Moore WV, et al. Effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *Growth Horm IGF Res.* 2013; 23: 81-87.
 39. Hoybye C, Thoren M, Bohm B. Cognitive, emotional, physical and social effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2005; 49: 245-252.
 40. Sánchez-Ortiga R, Klibanski A, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy in adults with Prader-Willi syndrome: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012; 77: 86-93.