

Puesta al día: síndrome de Prader-Willi

PERSPECTIVES IN GROWTH HORMONE THERAPY IN ADULTS WITH PRADER-WILLI SYNDROME

Prader-Willi syndrome (PWS) is a genetic disorder. In adults it is characterized by abnormal body composition, excessive eating and progressive obesity with increased cardiovascular morbidity and mortality. Scientific evidence shows that there is partial growth hormone (GH) deficiency in PWS. Therefore, these patients could be expected to show the same clinical manifestations as those observed in adults with GH deficiency syndrome (GHDS) and to obtain the same benefit from hormone replacement therapy as GHDS patients. A recent study has demonstrated that GH treatment for 12 months in adults with PWS improved body composition and psychological status without producing pronounced adverse effects on glucose and lipid metabolism. However, larger, prospective studies with suitable control groups are required to confirm these results before GH replacement is used as therapy in adults with PWS.

Key Words: Prader-Willi syndrome. GH therapy. GH deficiency.

Perspectivas de tratamiento con GH en el adulto con síndrome de Prader-Willi

S. PELLITERO-RODRÍGUEZ Y A. SANMARTÍ-SALA

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

El síndrome de Prader-Willi (SPW) en la edad adulta se caracteriza por alteración de la composición corporal, hiperfagia y obesidad, con elevada morbilidad y mortalidad cardiovascular. La evidencia científica demuestra que en el SPW existe una deficiencia parcial de hormona de crecimiento (GH), por lo que cabría esperar que estos pacientes tuvieran las mismas manifestaciones clínicas que se observan en el síndrome de deficiencia de GH en la edad adulta (DGHA), y que obtuvieran los mismos beneficios con el tratamiento sustitutivo hormonal. Así, recientemente, se ha demostrado en adultos con SPW que el tratamiento con GH durante 12 meses mejora la composición corporal y el estado psicológico, sin afectar de forma significativa el metabolismo hidrocarbonado y lipídico. Sin embargo, faltan estudios prospectivos con grupos de controles adecuados que confirmen estos resultados, antes de aceptar la indicación del tratamiento con GH en este síndrome.

Palabras clave: Síndrome de Prader-Willi. Tratamiento con GH. Déficit de GH.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es una enfermedad de causa genética caracterizada por la pérdida de un segmento de ADN (región q11-13 del cromosoma 15 paterno), que tiene una baja prevalencia en la población general. Los pacientes con SPW presentan una disfunción hipotálamo-hipofisaria que condiciona algunas de sus características clínicas, como conducta hiperfágica, que en la edad adulta conlleva obesidad mórbida asociada a elevada morbimortalidad, inestabilidad en el control de la temperatura corporal, hipogonadismo hipogonadotropo y disminución de la secreción de la hormona de crecimiento (GH)^{1,2}. La mayoría de los estudios neuroendocrinos publicados sobre este síndrome se ha centrado en demostrar la existencia de un déficit en la secreción de GH en la infancia y adolescencia, así como los efectos del tratamiento sustitutivo con esta hormona¹⁻⁵, y existen pocos datos al respecto en pacientes adultos. En los diferentes estudios se ha incluido a más de 200 niños tratados con GH, y en todos ellos se ha observado que el tratamiento con GH acelera la velocidad de crecimiento, mejora la talla final y, en la mayoría de los casos, mejora la composición corporal (CC)¹⁻⁵. Los adultos con SPW

Correspondencia: Dr. S. Pellitero Rodríguez; Dr. A. Sanmartí Sala.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.
Correo electrónico: 34898spr@comb.es; asanmart@ns.hugtip.scs.es

Manuscrito recibido el 23-8-2005 y aceptado para su publicación el 15-11-2005.

muestran alteraciones en su CC^{1,6,7} y se ha observado que presentan concentraciones disminuidas del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) total y libre, y de su proteína de unión (IGFBP-3), disminución que es independiente del índice de masa corporal (IMC), a diferencia de los pacientes obesos sin SPW. Además, presentan una escasa respuesta de GH a las pruebas de estímulo², lo que sugiere que en la edad adulta siguen presentando un déficit parcial de GH, independiente de la obesidad^{6,7}. Por tanto, cabría esperar que los adultos con SPW tuvieran las mismas manifestaciones clínicas que los pacientes con el síndrome de déficit de GH de la edad adulta (DGHA). ¿Cuáles son estas manifestaciones?

DÉFICIT DE GH DE LA EDAD ADULTA EN INDIVIDUOS SIN SÍNDROME DE PRADER-WILLI

Las aportaciones a la bibliografía médica respecto a los cambios biológicos secundarios al DGHA han sido muchas. Entre ellas, destacan los cambios en la CC (aumento de la masa grasa [MG] y disminución de la masa magra [MM], con predominio de la adiposidad abdominal-visceral y en el metabolismo óseo (osteopenia, osteoporosis y aumento de fracturas), la existencia de disminución de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), la alteración del perfil lipídico (aumento del colesterol total, el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad [cLDL] y los triglicéridos y disminución del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad [cHDL), la disminución de la capacidad física y el aumento de la morbimortalidad^{8,9}. Además, varios trabajos han demostrado que los pacientes con DGHA tienen un mayor número de placas de ateroma en la carótida y la femoral, y un mayor grosor de la íntima-media carotídea que los controles sanos^{10,11}. Recientemente, se ha publicado un trabajo en que se ha analizado la funcionalidad cardíaca en 100 adultos con hipopituitarismo, y se ha observado un empeoramiento significativo de ésta en pacientes con deficiencia grave o parcial de GH, pero no en aquéllos con hipopituitarismo sin déficit de GH¹². De todo ello se concluye que los pacientes con DGHA presentan un elevado riesgo cardiovascular. De hecho, hay datos epidemiológicos que sugieren que los adultos con hipopituitarismo tienen más del doble del riesgo de mortalidad de causa cardiovascular que la población general, y se ha propuesto que la deficiencia de GH puede ser una de las causas^{10,13}. En cuanto al perfil hormonal, los pacientes con DGHA presentan concentraciones disminuidas de IGF-1 y de GH, que no responden a las pruebas de estímulo, y se considera que sufren una deficiencia grave aquéllos cuya respuesta de GH es inferior a 3 ng/ml. La necesidad del tratamiento con GH en el DGHA está establecida, dado que se ha demostrado que con ella diversos parámetros mejoran significativamente^{8,9}. El

tratamiento con GH mejora la CC de estos individuos y, por tanto, disminuye el riesgo cardiovascular asociado, al incrementar la MM (media de 2-5,5 kg) y disminuir la MG, principalmente abdominal visceral (una media de 4-6 kg)^{8,9,14-18}. El estudio de farmacovigilancia KIMS aporta datos específicos sobre la CC antes y después del tratamiento con GH¹⁴. En 665 pacientes (332 mujeres), la CC valorada por el índice cintura-cadera (ICC) mejoró dado que el ICC disminuyó de forma significativa en los varones a los 6-12 meses de tratamiento y en las mujeres, sólo a los 6 meses, tanto en los que presentan déficit de GH adquirido en la infancia como en la edad adulta. El aumento en la MM y la disminución de la MG fue más evidente en varones que en mujeres. Götherström et al¹⁵ realizaron un estudio de seguimiento a 5 años en 118 adultos con DGHA y demostraron un aumento sostenido de la MM. Otro estudio de farmacovigilancia¹⁶, con 3 años de seguimiento de 242 pacientes, confirmó la mejoría en la CC bajo tratamiento con GH, principalmente en pacientes con DGHA adquirido en la edad adulta. El posterior análisis de este último trabajo, a los 4 años de seguimiento, mostró que la MM estaba aumentada en todos los pacientes estudiados, pero de forma significativa sólo en mujeres con el déficit adquirido en la edad adulta, y en los varones con el déficit adquirido en la infancia¹⁷.

La mejoría de la CVRS en el DGHA también se ha utilizado como parámetro de eficacia del tratamiento sustitutivo con GH. Inicialmente, para analizar la repercusión de este síndrome en la CVRS, se utilizaron cuestionarios genéricos como el Nottingham Health Profile (PSN) y el Psychological-Well-Being (PWB). Con ellos, se demostró que los pacientes con DGHA sufrían un mayor aislamiento social, presentaban menos energía, más alteraciones en la esfera emocional y en la vida sexual que la población control, y que todas estas características mejoraban con el tratamiento sustitutivo. Attanasio et al¹⁸ demostraron que con tratamiento con GH sólo mejoraban la CVRS la pacientes con deficiencia adquirida en la edad adulta. En España se ha publicado un estudio¹⁹ en el que se evaluó la CVRS mediante el test QoL-AGHDA, específico para el DGHA, basalmente y tras 12 meses de seguimiento de 365 pacientes con DGHA adquirido en la edad adulta, sin tratamiento con GH, que confirmó que tenían peor CVRS. Recientemente, en un subgrupo de pacientes con DGHA incluidos en el estudio HypoCCS, se ha evaluado otro test de calidad de vida específico para pacientes con DGHA²⁰: el QLS-H (Questions on Life Satisfaction-Hypopituitarism), y se ha demostrado que el tratamiento con GH mejora significativamente la CVRS al año de terapia, y se mantiene hasta los 4 años de tratamiento, cuando se iguala a la población general.

Los principales beneficios obtenidos con el tratamiento con GH sobre el perfil lipídico son una disminución del colesterol total, del cLDL y de la apolipoproteína B y un aumento del cHDL. Estos resultados

Pellitero-Rodríguez S et al. Prader-Willi en la edad adulta: ¿tratamiento con GH?

se han confirmado en estudios a largo plazo, de más de 18 meses de duración. En el estudio de Attanasio et al¹⁸, se observa que el perfil lipídico mejoró en los pacientes con DGHA adquirido en la edad adulta. En cuanto a la densidad minear ósea (DMO), algunos estudios han demostrado^{15,21} una mejoría en la zona lumbar. En otro estudio realizado en nuestro medio²² se evaluó a 926 pacientes con DGHA de forma transversal (356 de éstos se siguieron longitudinalmente durante 1 año) y se valoraron los factores de riesgo cardiovascular. Se halló una mayor incidencia de hipercolesterolemia (el 29 frente al 18%) y de hipertensión arterial (HTA) (el 22,1 frente al 14,9%) en los pacientes con DGHA respecto a la población general. Además, tanto la obesidad como la mortalidad a los 12 meses de seguimiento (el 2,2 frente al 0,85%) fueron superiores en el grupo de pacientes con DGHA. Svensson et al²³ analizaron, retrospectivamente, la tasa de mortalidad y de enfermedades malignas de 1.411 pacientes con hipopituitarismo (747 varones y 664 mujeres; edad media de 56,9 años), que no habían recibido tratamiento con GH. Los autores observaron que existía un incremento significativo de la mortalidad total, de la tasa de accidentes cerebrovasculares y de cánceres en ambos sexos, así como de infarto de miocardio en mujeres. Los mismos autores analizaron, prospectivamente, los mismos parámetros en 289 pacientes con hipopituitarismo (186 varones y 103 mujeres; edad media 47,6 años) bajo tratamiento con GH durante un promedio de 5 años. En ellos, la mortalidad y las tasas de enfermedades malignas fueron similares que en la población sana de referencia, pero las de infarto de miocardio fueron menores. Otros estudios han objetivado que el tratamiento con GH mejora la funcionalidad cardíaca con un incremento de la masa cardíaca, de la fracción de eyección y del volumen sistólico y de llenado ventricular, así como que disminuye la progresión del engrosamiento de la íntima-media carotídea²³⁻²⁵. A pesar de estos resultados sobre los beneficios del tratamiento con GH en el DGHA y de que todo apunta a que este tratamiento disminuye el riesgo cardiovascular y probablemente la mortalidad, faltarían más datos de estudios prospectivos y con controles adecuados, para confirmar que el tratamiento sustitutivo con GH disminuye la mortalidad de estos pacientes y que es una terapia segura.

DÉFICIT DE GH EN INDIVIDUOS ADULTOS CON SÍNDROME DE PRADER-WILLI

Existen pocos estudios sobre el déficit de GH en el SPW de la edad adulta^{6,7,26,27,29-32}. En el año 2002, Höybye et al²⁶ publicaron datos sobre la CC y el perfil metabólico de 19 pacientes. Diez pacientes eran varones, la edad media era de 25 años (rango de 17 a 37 años), el IMC medio, de $35 \pm 2,3$ kg/m² (sólo 3 tenían normopeso) y la MG estaba incrementada. La mayoría

presentaba talla baja, obesidad, hipogonadismo y disminución de la DMO (4 con osteoporosis y 11 con osteopenia). El porcentaje de grasa corporal fue del 52,9 y el 44,3% en mujeres y varones, respectivamente, porcentaje similar al hallado en niños y adolescentes con este síndrome¹. El índice de cintura/cadera fue similar en mujeres y varones, lo que indica que la distribución de MG era similar en ambos sexos. Basalmente, 4 pacientes eran hipertensos, 1 tenía diabetes y 4 eran intolerantes a la glucosa. La resistencia a la insulina se evaluó con el índice HOMA (mayor de 2,77), y 9 pacientes eran resistentes a la insulina (aunque sólo 1 de ellos era intolerante a la glucosa). Respecto al perfil lipídico, la mayoría tenía una leve dislipemia (trigliceridemia < 2 mmol/l en 18 pacientes y colesterolemia < 5 mmol/l en 16). Por otro lado, también se analizaron las diferencias entre los pacientes según el test genético de metilación (negativo en 6 pacientes y positivo en 13), y se observó que los metilación-positivos tenían una talla y una DMO lumbar significativamente menores, lo que sugiere que podrían tener un mayor déficit de GH. También se evaluó el eje GH-IGF-1 en el mismo grupo de pacientes adultos con SPW, y se observó que la secreción media de GH durante 12 h estaba disminuida en la mayoría de los pacientes (pico máximo de la secreción espontánea de GH en 24 h < 3 µg/l en 10 pacientes), con una respuesta heterogénea en las pruebas de estímulo de GH con hipoglucemia insulínica y arginina. Un 50% de los pacientes tenía una respuesta deficitaria grave de GH (9 con pico < 3 µg/l y los otros 9 restantes con un rango de 3,7-16,0 µg/l).

Al año siguiente, estos mismos autores publicaron los resultados de un análisis comparativo del eje somatotropo en estos pacientes respecto a una población de referencia de adultos jóvenes de la misma edad y sexo²⁷. Observaron que los pacientes adultos con SPW presentaban unas concentraciones basales de IGF-1 total (128 ± 15 frente a 212 ± 14 µg/l) y de IGF-1 libre ($1,02 \pm 0,12$ µg/l frente a $0,95 \pm 0,15$ µg/l) inferiores a las del grupo control. La concentración de IGFBP-1 (24 ± 4 g/L) no estaba suprimida, lo que difiere de los pacientes con obesidad simple, en los que estaría disminuida por la hiperinsulinemia secundaria a la obesidad. Las concentraciones de IGF-1 libre se correlacionaban positivamente con las de IGF-1 total ($r = 0,78$; $p < 0,05$) y negativamente con las de IGFBP-1 ($r = -0,70$; $p < 0,03$), así como entre estas últimas y la insulinemia ($r = -0,49$; $p < 0,05$). Por otro lado, los pacientes con test genético de metilación positivo tenían unas concentraciones de IGF-1 total, IGF-2 e IGFBP-3 menores que los pacientes con test genético de metilación negativo, aunque no de forma significativa, lo que sugiere que los pacientes con test genético positivo tienen un déficit más grave de GH.

Recientemente, un grupo italiano ha confirmado estos resultados en un estudio comparativo del perfil metabólico entre 13 pacientes adultos con SPW y 13 con obesidad sin SPW (emparejados por sexo e IMC)²⁸. El

perfil lipídico (colesterol total, cLDL y triglicéridos), la insulinemia y la resistencia a la insulina (HOMA) eran significativamente menores en los adultos con SPW. Asimismo, presentaban una concentración de IGF-1 y una secreción media de GH postestímulo con arginina-hormona liberadora de GH (GHRH) inferiores que los obesos sin SPW. En concreto, con este estímulo, sólo 5 pacientes con SPW (38%) presentaban déficit de GH (pico GH postestímulo < 4,1 µg/l). Por otro lado, en este estudio también se observó que los pacientes con SPW presentaban una masa de ventrículo izquierdo y una respuesta cronotrópica tras el estímulo adrenérgico significativamente menores que los obesos sin SPW, sin diferencias en cuanto a la función sistodiastólica. En el análisis multivariante, la IGF-1 y la desaturación de oxígeno fueron los únicos factores predictores de ambas alteraciones cardíacas, por lo que los autores concluyen que el eje GH-IGF-1 podría estar implicado en el riesgo cardiovascular que presentan los adultos con SPW.

El único grupo que ha evaluado el efecto del tratamiento con GH en adultos con SPW es el grupo de Thorén. En 2004 publicaron los resultados del tratamiento con GH durante 12 meses, en 17 de los 19 pacientes del grupo inicial^{6,7,29}. En este trabajo se administró GH frente a placebo durante 6 meses (0,8 U al día el primer mes y 1,6 U los 5 meses restantes) y, posteriormente, todos completaron el tratamiento con GH hasta 12 meses (dosis de GH ajustada según la concentración de IGF-1). Los pacientes que recibieron tratamiento sustitutivo durante 6 meses presentaron una disminución de la MG y un aumento de la concentración de IGF-1 ($p < 0,01$), mientras que en el grupo tratado con placebo no hubo modificaciones. Cuando todos los pacientes recibieron tratamiento con GH no se modificaron el IMC, el perfil lipídico ni la DMO. Sin embargo, la MG disminuyó de forma significativa, una media del 2,5% (un 3,7% en el tronco [$p < 0,01$], y un 3,4% en el brazo derecho [$p = 0,08$]) y la MM se incrementó una media de 2,2 kg ($p < 0,05$) a los 12 meses de tratamiento. No hubo diferencias en los resultados de CC entre varones y mujeres. Estos cambios de la CC sólo fueron significativos en el subgrupo de pacientes con test genético de metilación positivo, con un déficit de GH más grave y, por tanto, más sensibles al tratamiento sustitutivo. En este punto hay que destacar que estos cambios en la CC fueron similares a los logrados con el tratamiento con GH, a dosis equivalentes, en el DGHA, pero inferiores a los obtenidos en niños con SPW, probablemente porque en estos últimos se utilizaron dosis mayores y, como ha demostrado Carrel et al⁵, los efectos de GH sobre la CC en el SPW son dependientes de la dosis. A escala hormonal, las concentraciones de IGF-1 total y libre aumentaron de forma significativa y progresiva hasta su normalización en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, no se modificaron las concentraciones de IGFBP-3, IGFBP-2 e IGF-2 ni otros parámetros como la leptina y la insulina.

Respecto a los efectos adversos, tres pacientes presentaron alteración del test de tolerancia oral a la glucosa tras 6 meses y 5 pacientes tras 12 meses de tratamiento (2 de ellos habían incrementado la MG). Sin embargo, en todos los pacientes la insulinemia y la relación IGF-1 libre/IGF-1 total no se modificaron. Cinco pacientes presentaron un aumento del índice de resistencia a la insulina (HOMA) tras 12 meses de terapia, aunque ninguno desarrolló diabetes. Tampoco se observaron cambios significativos en el perfil lipídico^{6,7,26,27,29}.

Los efectos que ejerce el tratamiento con GH en estos pacientes sobre otros parámetros, como los péptidos hipotalámicos circulantes y el estado psicológico, se han evaluado por el mismo grupo investigador^{30,31}. Respecto a los primeros³⁰, objetivaron que estos pacientes basalmente presentaban concentraciones de oxitocina normal, de neuropéptido Y (NPY) en el límite inferior de la normalidad y de ghrelina en el límite superior. La concentración de leptina era elevada (47,8 + 29,1 µg/l) y se correlacionaba con el IMC, la MG y el peso corporal de forma significativa, pero no con los otros péptidos hipotalámicos. No existían diferencias en las concentraciones de los péptidos hipotalámicos entre los pacientes con test genético positivo y negativo. Tras 12 meses de tratamiento con GH no se modificaron las concentraciones de ningún péptido hipotalámico en ningún paciente. Ante dichos resultados, los autores concluyeron que antes de considerar que los péptidos hipotalámicos no están alterados en este síndrome, y dado el fenotipo característico del SPW, sería necesario establecer para estos péptidos controles de normalidad ajustados, además de al sexo y la edad, al peso corporal, la adiposidad total y visceral, y la masa muscular.

En otra publicación del mismo grupo se evalúa a estos pacientes adultos desde el punto de vista psicológico, antes y después del tratamiento con GH³¹. Basalmente, los pacientes presentaban un déficit cognitivo leve-moderado con baja adaptación social. Tras 6 y 12 meses de tratamiento, los resultados de los cuestionarios sobre función motora y cognitiva mejoraron. En el mismo estudio, a los 3 meses de suspender el tratamiento con GH, se observó un empeoramiento significativo en la adaptación social mientras que el empeoramiento del estado físico no fue significativo hasta después de 6 meses de la suspensión. En resumen, la terapia con GH, al igual que en los niños con SPW o en el DGHA, mejoró la agilidad mental, la flexibilidad y las habilidades motoras, lo cual es importante, ya que puede mejorar la adaptación social de estos pacientes.

La repercusión del tratamiento con GH sobre el metabolismo hidrocarbonado requiere una mención especial, dado que existe controversia sobre el riesgo de diabetes en estos pacientes. En este sentido, los resultados del análisis del eje somatotrofo tras la terapia con GH en el SPW sugieren que el aumento de IGF-1 libre es secundario al aumento de IGF-1 total y no a la

Pellitero-Rodríguez S et al. Prader-Willi en la edad adulta: ¿tratamiento con GH?

disminución de IGF-1, como ocurre en la obesidad simple por la hiperinsulinemia secundaria. De hecho, se ha descrito que estos pacientes presentan una sensibilidad a la insulina normal o aumentada, con cifras de insulinemia menores que los individuos obesos sin SPW, lo que sugiere que el SPW per se no se asocia a resistencia a la insulina, sino que ésta se debe a la obesidad mórbida que desarrollan^{1,32,33}. En este sentido, recientemente se ha descrito por primera vez que los adultos con SPW tienen concentraciones de adiponectina superiores a las de controles obesos sin SPW, independientemente de diferentes parámetros metabólicos (IGF-1, sensibilidad a la insulina) y antropométricos, y que el tratamiento con GH no modifica las concentraciones de adiponectina³⁴. Estos datos apoyarían la hipótesis de que estos pacientes pueden tener mayor sensibilidad a la insulina que los obesos sin SPW. Por otro lado, parece que en los adultos con SPW predomina la adiposidad periférica, lo que difiere del síndrome del DGHA, en que predomina la adiposidad visceral abdominal. Sobre este punto, cabe mencionar un trabajo que compara la distribución de la adiposidad en mujeres adultas³⁴. En las pacientes con SPW (n = 8), la adiposidad visceral, pero no la subcutánea abdominal, estaba significativamente disminuida, a pesar del incremento de la adiposidad global, respecto a las mujeres obesas (n = 14) sin SPW (ratio tejido adiposo visceral/subcutáneo total de $0,067 \pm 0,017/0,108 \pm 0,021$; $p < 0,005$). En este sentido, también en el estudio italiano previamente mencionado, se ha observado que, aunque los adultos con SPW tienen mayor cantidad de MG que los obesos sin SPW, la MG abdominal es similar, lo que confirma que estos pacientes tienen predominio de grasa extra-abdominal.

La causa de estas diferencias en la distribución de la adiposidad entre el SPW y el DGHA se desconoce, pero los autores concluyen que podría deberse a alguna alteración hipotalámica o genética no conocida, presente en el SPW y sería responsable de la distribución de la adiposidad corporal.

En definitiva, parecería que la resistencia a la insulina y el riesgo metabólico y, por lo tanto, el riesgo cardiovascular de los pacientes con SPW, podría ser menor que los pacientes con obesidad simple. Por ello, la indicación de GH como tratamiento en el SPW continúa siendo tema de debate. Sin embargo, el escaso número de pacientes estudiados y el corto tiempo de seguimiento hacen difícil extraer conclusiones sólidas sobre la necesidad o la utilidad de este tratamiento. De los estudios realizados por Thorén et al podemos concluir que los adultos con SPW son pacientes con una deficiencia de GH cuyo tratamiento mejora el estado psicológico y la CC, sobre todo en aquéllos con mayor deficiencia hormonal, que son los que presentan un test genético de metilación positivo, sin modificar de manera importante el perfil lipídico ni el metabolismo hidrocarbonado, al menos a los 12 meses de seguimiento.

Un último aspecto interesante sería la evaluación de los pacientes con SPW que han recibido tratamiento con GH durante la infancia y alcanzan la edad adulta. Para ellos, la situación sería similar a la del déficit de GH iniciado en la infancia, que al alcanzar la edad adulta se debe reevaluar, cuando se trata de un déficit aislado. Sin embargo, el SPW es una enfermedad genética y podría considerarse un déficit de GH de causa genética y, por tanto, susceptible de continuar el tratamiento en la edad adulta.

CONCLUSIÓN

En resumen, el SPW es una enfermedad compleja, cuyo abordaje debe ser multidisciplinario, con un tratamiento que aborde todos los aspectos físicos y psicológicos de la enfermedad. No hay que olvidar que se trata de una enfermedad grave, que acorta de forma significativa la esperanza de vida de los afectados. El beneficio de la terapia con GH debería evaluarse globalmente, dado que la mejoría demostrada, al menos a corto plazo, en la CC se relaciona con un mejor estado psicológico y una mayor actividad y capacidad física tanto en los niños como en los adultos, y permitirá una mayor estabilización psicológica y una mejor integración en la sociedad. En España hay un protocolo unificado de utilización de GH en pacientes adultos deficitarios de esta hormona, elaborado por diversos endocrinólogos, por encargo de la Sociedad Española de Endocrinología (SEEN), y recientemente se ha revisado la seguridad del tratamiento con GH^{36,37}. En este protocolo no se contempla en el momento actual el tratamiento con GH en el síndrome de Prader-Willi del adulto. Así pues, con relación al tratamiento con GH en el síndrome de Prader-Willi del adulto, sólo estudios bien controlados pueden ayudar a determinar si este tratamiento beneficiará a estos pacientes a corto y largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burman P, Martin Ritzen E, Lindgren AC. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocr Rev.* 2001;22:787-99.
2. Paterson WF, Donaldson MDC. Growth hormone therapy in the Prader-Willi syndrome. *Arch Dis Child.* 2003;88:283-5.
3. Eiholzer U, Nordmann Y, L'Allemand D, Schlumpf M, Schmid S, Kromeyer-Hauschild K. Improving body composition and physical activity in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr.* 2003;142:73-78.
4. Myers S, Carrel A, Whitman B, Allen D. Sustained benefit after 2 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.
5. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1581-5.
6. Höybye CH, Thorén M. Somatotropin therapy in adults with Prader-Willi syndrome. *Treat Endocrinol.* 2004;3:153-60.

Pellitero-Rodríguez S et al. Prader-Willi en la edad adulta: ¿tratamiento con GH?

7. Höybye CH. Endocrine and metabolic aspects of adult Prader-Willi syndrome with special emphasis on the effect of growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res.* 2004;14:1-15.
8. Cuneo RC, Salomon F, McGauley GH, Sönksen PH. The growth hormone deficiency syndrome in adults. *Clin Endocrinol.* 1995;16:63-86.
9. De Boer H, Block GY, Van der Veen A. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev.* 1995;16:63-86.
10. Gola M, Bonadonna S, Doga M, Giustina A. Growth hormone and cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1864-70.
11. Markkussis V, Beshyah SA, Fisher C, Parker KH, Nicolaides AN, Johnston DG. Abnormal carotid arterial wall dynamics in symptom free hypopituitary adults. *Eur J Endocrinol.* 1997;136:157-64.
12. Colao A, Somma C, Cuocuolo A, Filippella M, Rota F, Acampa W, et al. The severity of growth hormone deficiency correlates with the severity of cardiac impairment in 100 adult patients with hypopituitarism: an observational, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5998-6004.
13. Rosén T, Bengtsson BA. Premature mortality due cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet.* 1990;336:285-8.
14. Bengtsson BA, Abs R, Bennmarker H, Monson JP, Feldt-Rasmussen U, Hernberg-Stähel E, et al. The effects of treatment and the individual responsiveness to growth hormone (GH) replacement therapy in 665 GH deficient adults: KIMS Study Group and the KIMS International Board. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3929-35.
15. Götherström G, Svensson J, Koranyi J, Alpstein M, Bosaeus I, Bengtsson BA, et al. A prospective study of 5 years of GH replacement therapy in GH deficient adults: sustained effects on body composition, bone mass, and metabolic indices. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4657-65.
16. Attanasio AF, Bates PC, Ho KKY, Webb S, Ross RJ, Strasburger CJ, et al. A prospective study of 5 years of GH replacement therapy in GH deficient adults: sustained effects on body composition, bone mass, and metabolic indices. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1600-6.
17. Ispas-Jouron S, Edwards DF, Bates PC, Attanasio AF. The hypopituitary control and complications study (HypoCCS): analysis of the 2002 datalock. *Endocrinology.* 2003;Suppl 13:1-27.
18. Attanasio A, Lamberts S, Matranga A, Birkett M, Bates P, Valk N. Adult growth hormone (GH) deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during GH treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:82-8.
19. Badía X, Lucas A, Sanmartí A, Roset M, Ulied A, on behalf of the collaborative ODA group. Observational study in adult hypopituitary patients with untreated growth hormone deficiency (ODA study). Socio-economic impact on health status. *Eur J Endocrinol.* 1999;141:481-9.
20. Rosilio M, Blum W, Edwards D, Shavrikova EP, Valle D, Lamberts SW, et al. Long-term improvement of quality of life during growth hormone deficiency, as measured by Questions on Life Satisfaction-Hypopituitarism (QLS-H). *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1684-93.
21. Davidson P, Mine R, Chase D, Cooper C. Growth hormone replacement in adults and bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol.* 2004;60:92-103.
22. Sanmartí A, Lucas A, Hawkins F, Webb SM, Ulied A, on behalf of the collaborative ODA group. Observational study in adult hypopituitary patients with untreated growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol.* 1998;49:765-71.
23. Svensson F, Bengtsson B, Rosén T, Odén A, Johannsson G. Malignant disease and cardiovascular morbidity in hypopituitary adults with or without growth hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3306-12.
24. Maisson P, Chanson P. Cardiac effects of growth hormone in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *Circulation.* 2003;108:2648-52.
25. Colao A, Somma C, Rota F, Pivonello R, Savanelli MC, Spiezia S, et al. Short-term effects of growth hormone (GH) treatment or deprivation on cardiovascular risk parameters and intima-media thickness at carotid arteries in patients with severe GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2056-62.
26. Höybye CH, Hilding A, Jacobson H, Thorén M. Metabolic profile and body composition in adults with Prader-Willi syndrome and severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3590-7.
27. Höybye CH, Frystyk J, Thorén M. The growth hormone-insulin-like growth factor axis in adult patients with Prader-Willi syndrome. *Growth Horm IGF Res.* 2003;13:269-74.
28. Marzullo P, Marcassa C, Campini R, Eleuteri E, Minocci A, Priano L, et al. The impact of GH/IGF-I axis and nocturnal breathing disorders on cardiovascular features of adult patients with Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5639-46.
29. Höybye CH, Hilding A, Jacobson H, Thorén M. Growth hormone treatment improves body composition in adults with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol.* 2003;58:653-61.
30. Höybye CH, Barkeling B, Espelund U, Petersson M, Thorén M. Peptides associated with hyperphagia in adults with Prader-Willi syndrome before and during GH treatment. *Growth Horm IGF Res.* 2003;13:322-7.
31. Höybye CH, Thorén M, Böhm B. Cognitive, emotional, physical and social effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2005;49:245-52.
32. Schuster DP, Osei K, Zipf WB. Characterisation of alterations in glucose and insulin metabolism in Prader-Willi subjects. *Metabolism.* 1996;46:1514-20.
33. Haqq AM, Farooqui IS, O'Rahilly S, Stadler DD, Rosenfeld RG, Pratt KL, et al. Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:174-8.
34. Höybye CH, Bruun JM, Richelsen B, Flyvbjerg A, Frystyk J. Serum adiponectin levels in adults with Prader-Willi syndrome are independent of anthropometrical parameters and do not change with growth hormone replacement. *Eur J Endocrinol.* 2004;151:457-61.
35. Goldstone AP, Thomas EL, Brynes AE, Bell JD, Frost G, Saeed N, et al. Visceral adipose tissue and metabolic complications of obesity are reduced in Prader-Willi Syndrome female adults: evidence for novel influences on body fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4330-8.
36. Girbés G, Varela C, Webb S, Leal A, Sanmartí A, García Mayor R, et al. Protocolo unificado de utilización de la hormona de crecimiento en pacientes adultos deficitarios. *Endocrinol Nutr.* 2003;50:49-51.
37. García-Mayor RV, en nombre del Grupo de la SEEN para el Estudio de la GH en el Adulto. Seguridad del tratamiento con hormona de crecimiento en adultos deficitarios. *Endocrinol Nutr.* 2003;50:100-2.