

DESCRIPCIÓ D'UNA COHORT INFANTO-JUVENIL DE PACIENTS AMB SÍNDROME DE PRADER-WILLI

Judith Jover¹, Alex Moreno-Armengol^{1,2}, Alba Hernández-Lázaro^{1,2}, Rocío Pareja^{1,2}, Andreea Muntean¹, Valeria Arsentales¹, Laia Casamitjana^{1,2}, Olga Giménez-Palop^{1,2}, Assumpta Caixàs^{1,2,3}, Raquel Corripio^{2,4,5}

¹Servei Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell

²Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA), Sabadell.

³Facultat de Medicina, Departament de Medicina, Unitat Docent Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell

⁴Servei de Endocrinologia Pediàtrica. Hospital Universitari Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell

⁵Facultat de Medicina, Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia, i Medicina Preventiva, Unitat Docent Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell

Què és la SPW?

- La Síndrome de Prader-Willi és la causa d'obesitat genètica més freqüent, amb una incidència de 1/10.000 a 1/30.000 nascuts vius.
- És causada per l'absència d'expressió paterna dels gens en el segment **15q11-q13**, deguda a: deleció paterna, disomia uniparental materna, defectes en la impronta.
- Aquest defecte genera alteracions a nivell de l'**hipotàlem**.
- Presenten les següents característiques:
 - **Hipotonia** infantil, amb succió deficient.
 - **Hiperfàgia**.
 - **Obesitat**.
 - **Alteracions del comportament i del desenvolupament cognitiu i motor**.
 - **Dismorfisme craniofacial lleu** (dolicocefàlia, diàmetre frontal menor, estrabisme, ulls en forma d'ametlla, hipoplàsia de l'esmalt).
 - **Dèficit de GH**.
 - **Hipogonadisme**.
 - Altres efectes endocrinològics: **adrenàrquia prematura, hipotiroïdisme central (2-30%)**.

1. Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. Curr Pediatr Rev. 2019;15(4):207-244.

2. Moix Gil E, Giménez-Palop O, Caixàs A. Treatment with growth hormone in the prader-willi syndrome. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2018 Apr;65(4):229-236.

3. Tauber M, Hoybye C. Endocrine disorders in Prader-Willi syndrome: a model to understand and treat hypothalamic dysfunction. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 Apr;9(4):235-246.

Què és la SPW?

- Fases nutricionals clàssiques en la SPW:
 - Fase 0: fase intrauterina, creixement restringit.
 - Fase 1: naixement, **hipotonia**.
 - 1a: dificultat per l'alimentació, amb alteració del creixement i d'increment de pes fins els 9 mesos d'edat.
 - 1b: increment del pes fins els 2 anys.
 - Fase 2: **increment de pes excessiu**
 - 2a: dels 2-4 anys, però sense encara gaire increment de la gana.
 - 2b: dels 4-6 anys, amb increment de l'interès en el menjar.
 - Fase 3: **hiperfàgia insaciabile**.
 - Fase 4: alguns adults progressen a la fase 4, on **cessa la insaciabilitat**.

Tractament amb GH

Un canvi en la història natural de la Síndrome de Prader-Willi...

- **Beneficis del seu us:**
 - **Creixement.**
 - **Composició corporal** amb disminució de la massa grassa i l'IMC i estabilització de massa magra.
 - **Funció cognitiva i comportament.**

2. Moix Gil E, Giménez-Palop O, Caixàs A. Treatment with growth hormone in the prader-willi syndrome. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2018 Apr;65(4):229-236.

4. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS; 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jun;98(6):E1072-87.

5. Corripio R, Tubau C, Calvo L, Brun C, Capdevila N, Larramona H, Gabau E. Safety and effectiveness of growth hormone therapy in infants with Prader-Willi syndrome younger than 2 years: a prospective study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019 Aug 27;32(8):879-884.

6. Drabik M, Lewiński A, Stawerska R. Management of Prader-Labhart-Willi syndrome in children and in adults, with particular emphasis on the treatment with recombinant human growth hormone. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2022;28(1):64-74.

7. Rosenberg AGW, Passone CGB, Pellikaan K, Damiani D, van der Lely AJ, Polak M, Bernardo WM, de Graaff LCG. Growth Hormone Treatment for Adults With Prader-Willi Syndrome: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Sep 27;106(10):3068-3091.

8. Corripio R, Giménez-Palop O, Ibáñez L, Ramon-Krauel M, Rivero MJ, Vela A. Controversias del tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con síndrome de Prader-Willi. *Acta Pediatr Esp*. 2019; 77(1-2): 6-11.

9. Höybye C, Holland AJ, Driscoll DJ; Clinical and Scientific Advisory Board of The International Prader-Willi Syndrome Organisation. Time for a general approval of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Feb 8;16(1):69.

Tractament amb GH

- Com i quan iniciar?
 - La confirmació genètica de la SPW és suficient per l'inici del tractament amb GH, sense requeriment de test d'estímul que confirmi un dèficit de GH.
 - Es recomana iniciar **abans dels 2 anys d'edat**, previ a la instauració de l'obesitat (guies 2013). Estudis de seguretat ens confirmen que és segur.
 - **XUEC –SPW**: iniciar a partir dels **6 mesos** d'edat.
 - Dosi: iniciar a 0.5mg/m²/dia amb ajust progressiu fins 1mg/m²/dia (0.035 mg/kg/dia). En adults es recomana 0.2-0.6 mg/dia.

2. Moix Gil E, Giménez-Palop O, Caixàs A. Treatment with growth hormone in the prader-willi syndrome. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2018 Apr;65(4):229-236.

4. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS; 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jun;98(6):E1072-87.

5. Corripio R, Tubau C, Calvo L, Brun C, Capdevila N, Larramona H, Gabau E. Safety and effectiveness of growth hormone therapy in infants with Prader-Willi syndrome younger than 2 years: a prospective study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019 Aug 27;32(8):879-884.

6. Drabik M, Lewiński A, Stawerska R. Management of Prader-Labhart-Willi syndrome in children and in adults, with particular emphasis on the treatment with recombinant human growth hormone. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2022;28(1):64-74.

7. Rosenberg AGW, Passone CGB, Pellikaan K, Damiani D, van der Lely AJ, Polak M, Bernardo WM, de Graaff LCG. Growth Hormone Treatment for Adults With Prader-Willi Syndrome: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Sep 27;106(10):3068-3091.

8. Corripio R, Giménez-Palop O, Ibáñez L, Ramon-Krauel M, Rivero MJ, Vela A. Controversias del tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con síndrome de Prader-Willi. *Acta Pediatr Esp*. 2019; 77(1-2): 6-11.

9. Höybye C, Holland AJ, Driscoll DJ; Clinical and Scientific Advisory Board of The International Prader-Willi Syndrome Organisation. Time for a general approval of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Feb 8;16(1):69.

Tractament amb GH

- S'ha d'aturar?
 - S'atura als 15 anys d'edat òssia en homes i 14 en dones aproximadament (velocitat $<2\text{cm/any}$) i es realitza el test amb glucagó. Es reinicia a dosi d'adults.
 - Es recomana el tractament amb GH en adults sempre que els beneficis superin els riscos.
- Contraindicacions del seu us:
 - Malaltia aguda en fase crítica.
 - Obesitat greu.
 - Malaltia oncològica activa.
 - Diabetis mal controlada.
 - Apnea obstructiva intractable.
 - Malaltia psiquiàtrica activa.

2. Moix Gil E, Giménez-Palop O, Caixàs A. Treatment with growth hormone in the prader-willi syndrome. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2018 Apr;65(4):229-236.

4. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS; 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jun;98(6):E1072-87.

5. Corripio R, Tubau C, Calvo L, Brun C, Capdevila N, Larramona H, Gabau E. Safety and effectiveness of growth hormone therapy in infants with Prader-Willi syndrome younger than 2 years: a prospective study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019 Aug 27;32(8):879-884.

6. Drabik M, Lewiński A, Stawerska R. Management of Prader-Labhart-Willi syndrome in children and in adults, with particular emphasis on the treatment with recombinant human growth hormone. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2022;28(1):64-74.

7. Rosenberg AGW, Passone CGB, Pellikaan K, Damiani D, van der Lely AJ, Polak M, Bernardo WM, de Graaff LCG. Growth Hormone Treatment for Adults With Prader-Willi Syndrome: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Sep 27;106(10):3068-3091.

8. Corripio R, Giménez-Palop O, Ibáñez L, Ramon-Krauel M, Rivero MJ, Vela A. Controversias del tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con síndrome de Prader-Willi. *Acta Pediatr Esp*. 2019; 77(1-2): 6-11.

9. Höybye C, Holland AJ, Driscoll DJ; Clinical and Scientific Advisory Board of The International Prader-Willi Syndrome Organisation. Time for a general approval of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Feb 8;16(1):69.

Objectiu

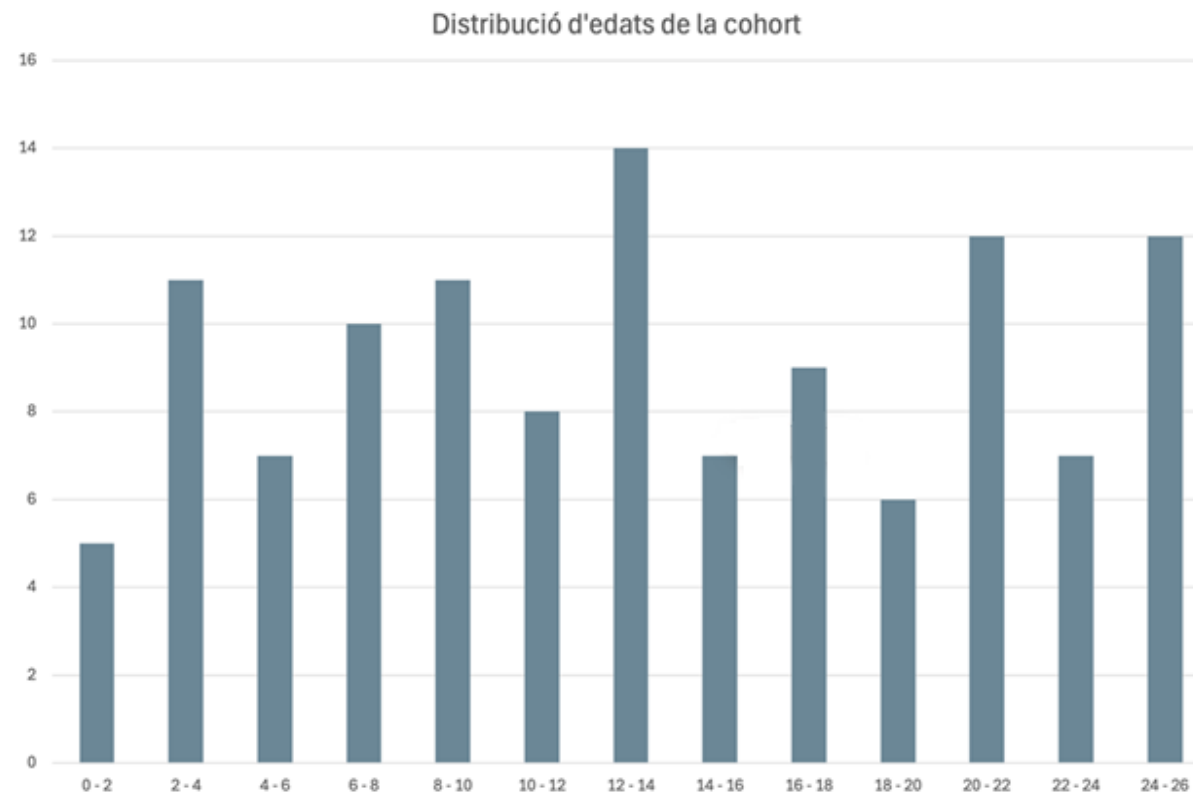
- Caracteritzar una cohort de pacients amb Síndrome de Prader-Willi i descriure l'evolució en funció del diagnòstic i tractament precoç.

Material i mètodes

- Es descriu una cohort de 119 pacients visitats habitualment a l'Hospital Universitari Parc Taulí de Sabadell. Les dades es van recollir en REDCap. Les anàlisis estadístiques es van realitzar amb R (versió 4.4.1), excepte les estimacions antropomètriques a edats concretes, que es van fer mitjançant mitjanes ponderades a través de codificació en llenguatge Python a Spyder (versió 5.5.1).

Resultats

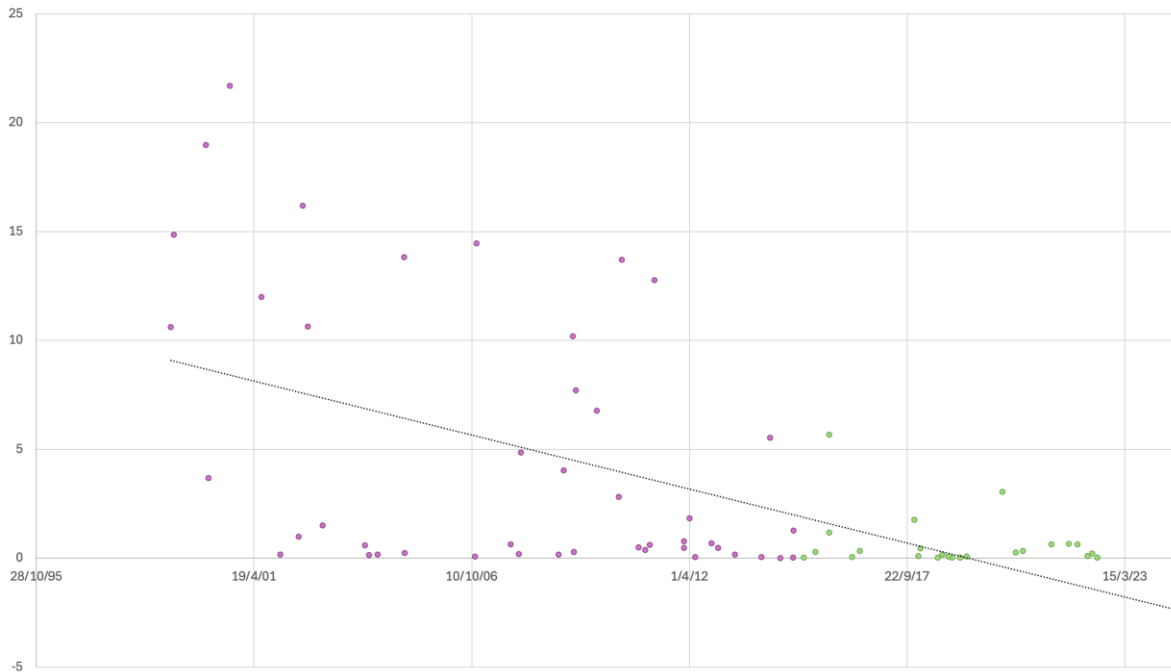
- L'edat mitjana és de 13,49 anys (IC95%: 11,96-14,61; rang 0-25 anys).



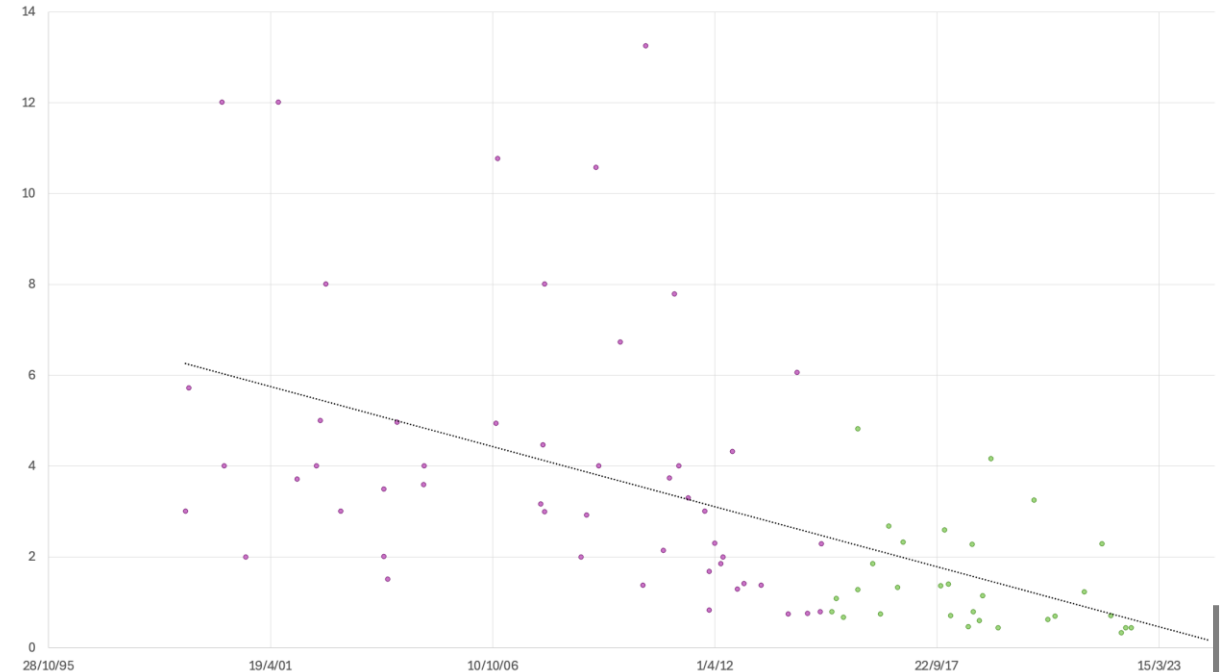
Resultats

- En comparar pacients nascuts abans i després de 2014, veiem com s'ha **avançat l'edat de diagnòstic genètic** des de 2014 (edats mitjanes de 6,38 anys i 0,8 anys respectivament ($P=0,0002$)) i **l'edat d'inici de tractament amb GH** (edats mitjanes de 4,41 anys i 1,55 anys respectivament ($P<0,0001$)).

Data de naixement vs Edat diagnòstic genètic



Data de naixement vs Edat inici tractament amb GH



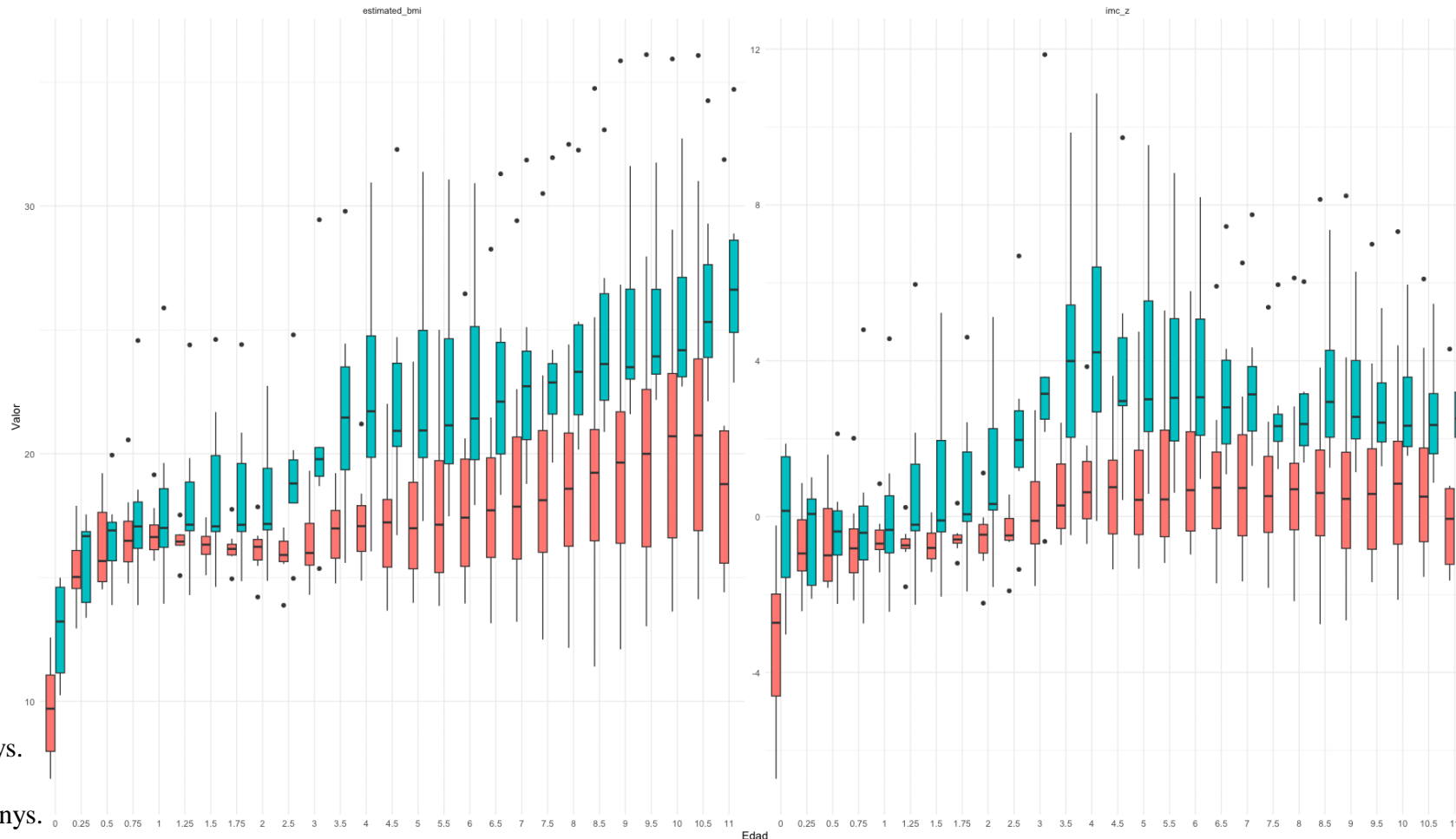
● Pacients nascuts fins 2014.


● Pacients nascuts després de 2014.

Resultats

- Quan es comparen pacients que han iniciat tractament amb GH abans versus després dels 2 anys d'edat, es veu que **l'inici precoç redueix els valors d'IMC** ($P < 0,001$) al llarg del temps (entre 0 i 11 anys d'edat).

Boxplot de IMC e IMC_SDS por Edad y Grupo GH

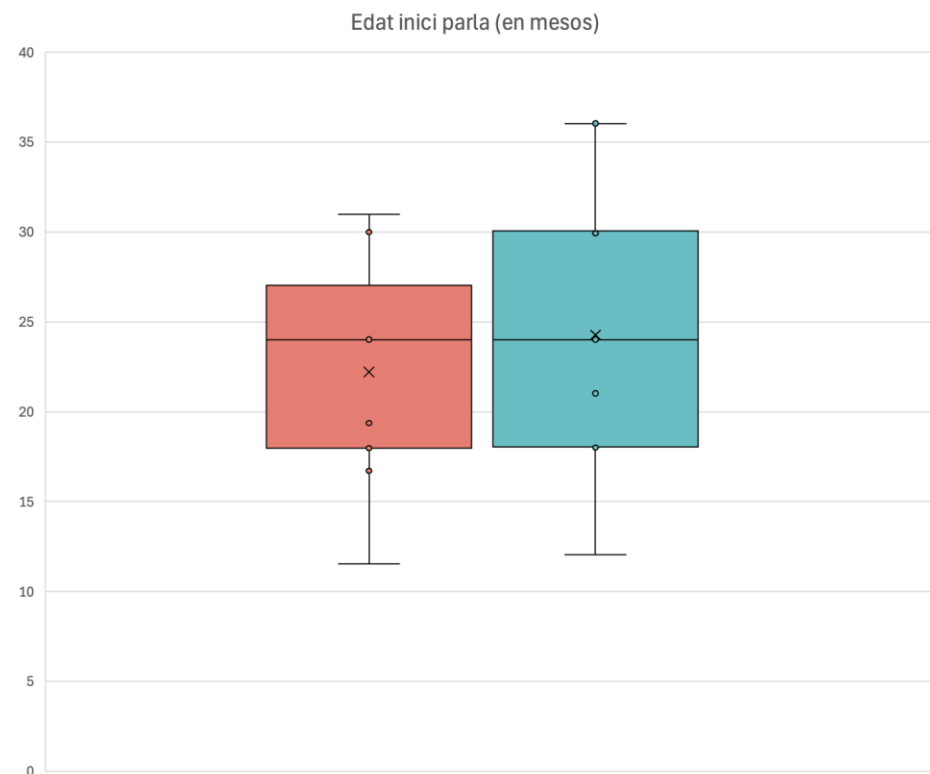
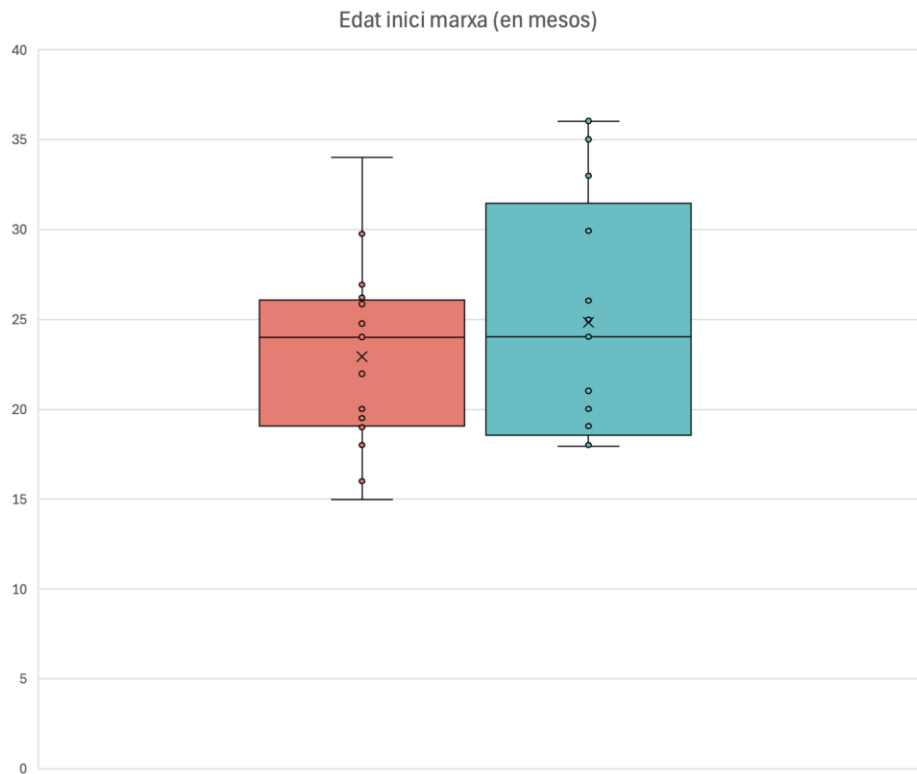



 Inici GH abans dels 2 anys.

 Inici GH després dels 2 anys.

Resultats

- El grup d'**inici precoç de GH sembla que inicia abans la marxa** (edat mitjana de 22,92 mesos versus 24,83 mesos; $P=0.3$) **i la parla** (edat mitjana de 22,21 mesos versus 24,28 mesos; $P=0.45$).



 Inici GH abans dels 2 anys.

 Inici GH després dels 2 anys.

Conclusions

- Al llarg dels anys s'ha millorat la capacitat diagnòstica de la Síndrome de Prader-Willi, així com la precocitat d'inici del tractament amb hormona de creixement.
- El tractament precoç (< 2 anys) amb hormona de creixement millora l'IMC d'aquests pacients.



Moltes gràcies