

Behandling med tillväxthormon kan förbättra kliniska symtom vid Prader–Willis syndrom

Prader–Willis syndrom (PWS) är ett medfött tillstånd, som kliniskt karakteriseras av muskulär svaghet, kortvuxenhet, små händer och fötter, ett långt smalt ansikte, hyperfagi, obesitas, hypogonadism, lindrig mental retardation och vissa beteenderubbningar, hos vuxna framför allt det konstanta intresset för mat och det kompulsiv-obsessiva beteendet. Trots behandlingsförsök med regelbunden motion och strikt diet är de flesta vuxna uttalat obesa. Substitution av hypogonadismen är idag ovanlig, då man varit rädd för att testosteron skulle ha negativ effekt på beteendet, och kvinnornas östrogensyntes i fettväv skulle vara tillräcklig för basala behov. Man har också tvekat på grund av risken för tromboembolism. Följsjukdomar som diabetes, hyperlipidemi och hjärt–kärlsjukdom leder till ökad morbiditet och mortalitet i ung vuxen ålder.

Den årliga incidensen är 1/15 000 nyfödda i Sverige, och syndromet är lika vanligt hos män som hos kvinnor. Under många år ställdes diagnosen kliniskt med hjälp av en rad kriterier [1]. På senare år har det blivit fastställt att de flesta patienterna har en förändring (paternell deletion) i den långa armen på kromosom nr 15. Man antar att de genetiska förändringarna leder till dysfunktion av hypotalamus, men någon patologisk-anatomisk förklaring har man inte hittat. Partiell brist på tillväxthormon (GH) och hypogonadism är vanligt, vilket kan innebära en risk för sjukdom senare i livet, som t ex osteoporos.

Flera studier av GH-behandling av barn med Prader–Willis syndrom har visat förbättrad längdtillväxt, kroppssammansättning och kondition. Effekterna av GH-behandling av barn med Prader–Willis syndrom har väckt intresset för behandling av vuxna med detta syndrom för att om möjligt förhindra långsiktiga konsekvenser av GH-brist. Fram till nyligen har varken konsekvenserna av syndromet hos vuxna eller effekterna av GH-behandling av vuxna varit kända i detalj.

Vi har undersökt 19 vuxna (10 män och 9 kvinnor) med kliniskt diagnostiserat PWS. Medelåldern var 26 år och medel-BMI 35,6 kg/m². Alla uppfyllde kriterierna för Prader–Willis syndrom, och 13 hade positiv genotyp. Alla, utom 3 män, var överviktiga trots strikt diet sedan många år. Fyra hade hypertoni och en hjärtsvikt. Fyra gick i skolan, 14 hade skyddat arbete och en sjukpension. Åtta

Eugenia Martinez Vallejo, »La Monstrua«, målad av Juan Carreño Miranda [1614–1685]. Målningen finns på Pradomuseet i Madrid i Spanien.

II Fakta

Huvudsymtom vid Prader–Willis syndrom hos vuxna

Muskelsvaghet
Kortvuxenhet
Lindrig-moderat mental retardation
Beteenderubbningar
Hypogonadism
Hyperfagi
Obesitas

bodde i gruppboende, 9 i föräldrahemmet, 2 hade eget boende. Alla hade beteendeproblem. Aktiviteten av GH och GH-beroende tillväxtfaktorer, t ex insulinliknande tillväxtfaktor-I (IGF-I) var låg. Cirka 2/3 var hypogonada. Bentätheten var sänkt. Fyra patienter hade nedsatt glukostolerans, 7 hade moderata förändringar av serumlipider. Insulinnivåerna var låga i relation till övervikten. Patienter med kromosomförändringar var kortare och hade signifikant lägre IGF-I.

Sjutton (9 män, 8 kvinnor) genomförde 12 månaders behandling med GH (Genotropin). Den genomsnittliga GH-dosen var 1,6 IU (0,5 mg). GH-behand-

lingen normaliserade IGF-I, reducerade kroppsfettet och ökade den fettfria kroppsmassan signifikant utan förändring av den totala kroppsvikten. Störst effekt sågs hos patienterna med kromosomförändringar. Kolhydrat- och fettomsättningen påverkades inte under behandlingen. Bentätheten förändrades inte signifikant.

Ett flertal peptidhormoner är normalt involverade i reglering av hunger och mättnad, men orsaken till hyperfagi vid Prader–Willis syndrom är inte känd. Vi fann ingen störning i relationen mellan fettvävens hormon leptin och det aptitstimulerande hormonet NPY. Däremot var det aptithämmande hormonet oxytocin lågt i relation till patienternas övervikt och det aptitstimulerande hormonet ghrelin förhöjt. Oxytocin och ghrelin kan därför tänkas vara av betydelse för ätbeteendet vid Prader–Willis syndrom. Peptiderna förändrades inte under GH-behandlingen.

Förbättrade fysiska och psykosociala funktioner rapporterades av anhöriga under studien och neuropsykologiska test visade fördelaktiga effekter på den intellektuella processens hastighet och flexibilitet, samtidigt som reaktionstiden och motoriska funktioner förbättrades. Patienterna försämrades fysiskt och socialt när de slutade med GH.

Konklusion: GH-behandling kan förbättra flera av de kliniska symtomen och de förändringar i hormoner och ämnesomsättning som ses vid Prader–Willis syndrom. Det är dock viktigt att komma ihåg att GH-IGF-I-systemet och effekterna av detta endast är en mindre del av problemerna. Då fenotypen vid Prader–Willis syndrom är variabel liksom effekten av GH mellan individer behövs studier av ett större antal patienter och längre behandlingstid. Värdet av substitution med könssteroider bör undersökas i kontrollerade studier.

Charlotte Höybye

charlotte.hoybye@ks.se

1. Holm VA, et al. Prader Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993;91:398-401.

Avhandling. Charlotte Höybye. Endocrine and metabolic aspects of adult Prader Willi syndrome with special emphasis on the effect of growth hormone treatment. Stockholm: Karolinska institutet; 2003.