

# A Comprehensive Team Approach *to the Management of* Prader-Willi Syndrome

**Sindromul Prader-Willi (PWS) se caracterizează prin hipotonia sugarului; talie mică; acromicrie (măini și picioare mici); creșterea grăsimii organismului, începând din perioada copilăriei mici; scăderea masei musculare; scolioză; scăderea REE (REE=resting energy expenditure; consumul energetic de repaus); reducerea densității osoase (BMD=bone mineral density), care poate duce la osteoporoză; hipogonadism; disfuncție hipotalamică; trăsături faciale particulare. Aceste aspecte clinice se însoțesc de hiperfagie, disabilități cognitive și probleme de comportament, incluzând pierderea pielii. La 70% din cazuri, sindromul este expresia fenotipică a unei anomalii genetice complexe care rezultă din deleția de novo a regiunii proximale a brațului lung al crs. 15 (în benzile 15q11.2 - 15q13). Disomia 15 maternă apare în aproximativ 25% din cazurile de PWS, iar în rest apare un defect de imprinting al metilării. PWS și sindromul nrudit, sdr. Agelman (un sdr. total diferit clinic), au fost primele exemple de imprinting în genetica umană sau de expresie diferită a informației genetice depinzând de originea parentală. PWS este una din bolile cele mai comune întâlnite în genetica clinică și cea mai comună cauză genetică de obezitate marcată identificată până în prezent, manifestările sale clinice foarte variate reprezentând cauza majoră de morbiditate și limitare socială.**

**INTRODUCERE** – *Tratamentul copiilor cu PWS reprezintă o nouă provocare pe terenul endocrinologiei pediatrice. Handicapurile și problemele copiilor afectați sînt numeroase, multe dintre ele mai numeroase decît în oricare alt domeniu al endocrinologiei pediatrice, poate mai puțin în domeniul cariogramei. De aceea, managementul copiilor cu PWS poate fi înclinat de mai mult succes prin abordarea unei îngrijiri adecvate.*

*Mulțumim Pharmacia Corp. pentru organizarea unui simpozion ca cel din Malta, din St. Julians, din 24 aprilie 2001. Acesta scrisoare rezumă concluziile acestui simpozion. Cititorul va observa că dezvoltarea unei abordări profesionale de echipă în cazul PWS tocmai a început. Au mai rămas multe de făcut, în primul rând privind definirea cu exactitate a termenului de abordare cuprinzătoare de echipă a PWS. De exemplu, pare necesar pentru un membru al echipei cu o altă calificare să-și asume conducerea, să permită pacienților și familiilor lor să interacționeze cu un singur membru al echipei. Mai departe, tratamentul cu GH a devenit un instrument important în managementul PWS. Pe de altă parte, trebuie subliniat faptul că, în abordarea cuprinzătoare de echipă, mai ales privind restricționarea aportului caloric și furnizarea sprijinului psihosocial pentru familie, copiii care primesc GH nu vor scădea în greutate iar impactul asupra calității vieții lor va rămâne relativ redus.*

*Unele centre au o mare experiență și cunoștințe legate de managementul PWS. Totuși, aceste cunoștințe sînt atribuite experienței unei singure persoane. Prin studierea intensă a experienței și strategiilor acestor centre și persoane, poate fi dezvoltată o abordare cuprinzătoare în echipă, care va permite centrelor din întreaga lume să ofere îngrijirea optimă pacienților lor cu PWS.*

*Urs Eiholtzer, MD*

*Editor*

## Meeting Participants

### Moderator

*Urs Eiholtzer, MD*  
Head, Foundation Growth  
Puberty Adolescence  
Zurich, Switzerland

### Presenters

*Urs Eiholtzer, MD*  
Head, Foundation Growth  
Puberty Adolescence  
Zurich, Switzerland

*Margaret Gellatly, BSc(Hons),  
SRD*

Honorary Dietary Adviser  
Prader-Willi Syndrome  
Association (UK)  
Chelmsford, United Kingdom

*Phillip D. K. Lee, MD*  
Director, Division of  
Endocrinology and  
Metabolism  
Children's Hospital of Orange  
County  
Orange, California, United  
States

*Martin Ritzén, MD*

Professor, Department of  
Pediatric Endocrinology  
Karolinska Hospital  
Stockholm, Sweden

*Barbara Y. Whitman, PhD*  
Professor, Department of  
Developmental Pediatrics  
St. Louis University  
Cardinal Glennon Children's  
Hospital  
St. Louis, Missouri, United  
States

### Panelists

*Giuseppe Chiumello, MD*  
Professor, Università degli  
Studi di Milano, Clinica  
Pediatria III  
Ospedale San Raffaele  
Milan, Italy

*Yukihiro Hasegawa, MD*  
Chief, Endocrinology,  
Metabolism and Genetics  
Unit  
Tokyo Metropolitan Kiyose  
Children's Hospital  
Tokyo, Japan

*Priv.-Doz. Dr. med. Berthold P.  
Hauff*

Abt. F. pädiatrische  
Hämato-logie/Onkologie und  
Endocrinologie  
Universität GHS Essen  
Essen, Germany

*Mathé Tauber, MD*  
Professor  
Children's Hospital Toulouse  
Toulouse, France

„n plus fa] de abilitatea de 'nv][are, vorbire \i limbaj, stima fa] de sine, stabilitatea emo]ional], percep]ia social], dinamica familial] \i func]iile interpersonale, cunoa\terea \i comportamentul pot fi afectate 'n PWS.

Un grup de exper]i interna]ionali 'n PWS au convenit s] 'mp]rt]\easc] experien]a clinic] \i s] identifice strategii pentru managementul PWS. Grupul a c]zut de acord c], deoarece PWS produce at't efecte secundare func]ionale c't \i metabolice, indivizii cu PWS necesit] o varietate de interven]ii care s] le optimizeze cre\terea \i dezvoltarea. Acestea includ suplimentarea cu GH (GH=hormon de cre\tere); managementul dietetic; terapia fizic] \i ocupa]ional], servicii pentru probleme de 'nv][tur] \i limbaj; managementul comportamental precum \i grija \i sus[inerea familiei. "ngrijirea cu succes a pacientului necesit] o echip] interdisciplinar] care poate include, printre al]ii, un specialist 'n PWS \i un endocrinolog - care poate fi sau nu aceea\i persoan] - o asistent] coordonatoare, un genetician, un psiholog \i un dietetician. Aceast] scrisoare informativ] descrie abordarea unei asemenea echipe.

#### **EFFECTUL GH ASUPRA PARAMETRILOR FIZICI "N PWS**

Secre]ia dereglat] de GH asociat] cu deficitul de r]spuns la GH reprezint] principalele cauze ale taliei mici la majoritatea copiilor \i adolescen]ilor cu PWS. De asemenea, ele reprezint] probabil un factor important care contribuie la sc]derea masei musculare \i la osteopenia pacien]ilor cu PWS, 'n timp ce hipogonadismul hipogonadotrop reprezint] probabil cauze ale osteopeniei \i osteoporozei. Datele arat] c] deficitul de GH datorat disfunc]iei hipotalamice poate contribui nu numai la modelul anormal de cre\tere dar, de asemenea, \i la excesul de gr]sime a organismului, precum \i la deficitul de mas] slab] a organismului celor cu PWS. Tratamentul cu GH la copiii cu PWS normalizeaz] cre\terea linear], promoveaz] cre\terea \i masa slab] a corpului, scade masa gras], dar efectele sale pozitive pe termen lung pot fi p]strate

numai 'n combina]ie cu o abordare multidisciplinar] care subliniaz] 'n[elegerea 'ngrijirii pentru problemele complexe neuro-comportamentale \i pentru nevoile endocrine adaptate v'rstei pacientului.

Rolul GH ca o component] a PWS a fost studiat extensiv 'n SUA, Elve]ia \i Suedia.

#### **EXPERIEN}A AMERICAN}**

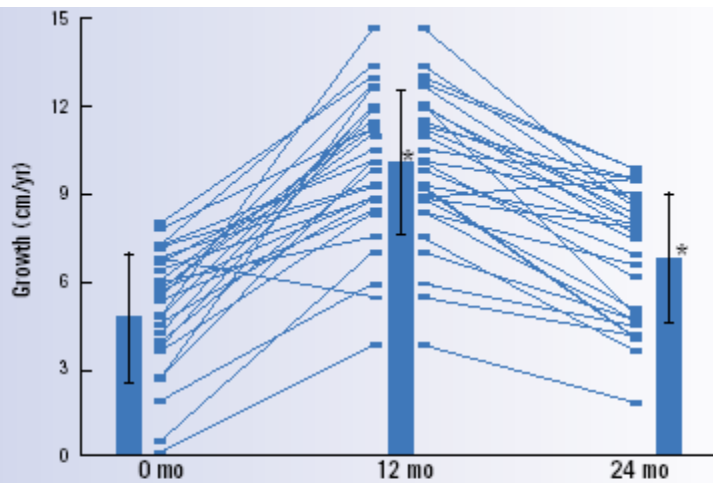
Observa]ii colaterale au stabilit 'n 1973 c] r]spunsul deficient al GH la stimulii farmacologici p]rea a fi legat de un model anormal de cre\tere 'n PWS. "n 1987, **LEE \i Col** au raportat pentru prima dat] c] terapia cu GH conduce la accentuarea semnificativ] a ritmului cre\terii lineare a pacien]ilor cu PWS. "n studiile lor ini]iale, to]i pacien]ii au avut niveluri serice sc]zute de GH \i de IGF-1 (Insulin - like growth factor - factorul de cre\tere Insulin - like); 'n cursul tratamentului cu GH, nivelurile de IGF - 1 s-au normalizat. Aceste rezultate au ar]tat c] nivelurile sc]zute de GH observate 'n aceste cazuri nu au reprezentat un artefact al obezit][ii \i au sus[inut premisa c] cre\terea liniar] slab] a pacien]ilor cu PWS poate fi produs] de un deficit adev]rat de GH.

In 1993, **LEE \i Col**. au prezentat rezultatele unui test necontrolat de tratament cu GH la 12 copii obezi cu PWS \i anomalii asociate ale crs. 15. To]i cei 12 copii au prezentat in]ial niveluri serice sc]zute de GH, IGF - 1, IGF - 2, IGF binding protein 3 (IGFBP - 3) \i Osteocalcin]. Aceste niveluri s-au normalizat, iar viteza de cre\tere s-a accentuat 'n timpul tratamentului cu GH. DEXA (dual energy x-ray absorbtometry) a ar]tat, la 'nceput, mas] gras] crescut], BMD normal] (necorectat] dup] mas]) \i mas] slab] foarte sc]zut]. Dup] 3 luni de la inceperea terapiei cu GH a pacien]ilor, DEXA a ar]tat modific]ri variabile ale masei grase \i cre\terea BMD, precum \i a masei slabe a organismului, cu redistribuirea masei grase de la nivelul trunchiului la nivelul coapselor. Majoritatea p]rin]ilor au raportat amelior]ri ale comportamentului \i ale controlului apetitului. Secre]ia sc]zut] de GH 'nt'lnit] la copiii cu PWS a fost

considerat] un efect al obezit][ii, dar secre]ia sc]zut] de GH a fost 'nt'lnit], de asemenea, \i la copiii cu PWS care nu prezentau obezitate. **Angulo \i col.** au studiat 33 de cazuri de PWS obezi \i 11 de neobezi pentru a stabili dac] aceast] secre]ie suboptimal] de GH a fost un artefact al obezit][ii. A fost determinat] secre]ia spontan] de GH timp de 24 de ore, iar secre]ia de GH a fost stimulat] de Insulin]. Clonidin] \i Levodopa. Din cei 44 de subiec]i, 40, dintre care 10 copii neobezi, nu au r]spuns la cel pu]in 2 stimuli, iar 43 au prezentat secre]ie redus] spontan a GH timp de 24 de ore. Investiga]iile au conchis c] deficitul secre]iei de GH constatat 'n PWS nu este o consecin] a obezit][ii ci, mai degrab], un factor semnificativ al sc]derii vitezei de cre\tere \i a adipozit][ii crescute, tipice pentru acest sindrom.

Intr-un studiu controlat, raportat 'n 1999, **Carrel \i col.** au evaluat efectele terapiei cu GH asupra cre\terii, a compozi]iei corpului, a for]ei \i a agilit][ii, a func]iei mu]chilor respiratori, a REE \i a utiliz]rii gr]simii la 54 de copii cu PWS, to]i av'nd niveluri sc]zute de GH stimulat la debut. 35 de copii au primit GH 'n doz] de 1 mg/m<sup>2</sup>/zi, iar 19 nefiind trata]i. Dup] 12 luni de terapie, copiii trata]i cu GH au prezentat cre\teri semnificative ale vitezei de cre\tere (Fig. 1), sc]derea procentului gr]simii organismului, precum \i o accentuare a for]ei fizice, a agilit][ii \i a func]iei mu]chilor respiratorii, de\i nu au existat cre\teri semnificative ale REE. Cercet]torii au conchis c] terapia cu GH - 'n plus fa] de efectele sale asupra cre\terii \i a compozi]iei organismului - poate avea o valoare 'n ameliorarea anumitor disabilit][i fizice prezentate de copiii cu PWS. Dup] 24 de ore de tratament cu GH, pacien]ii au ar]tat o sc]dere constant] a

**BOLNAVII CU PWS  
NECESIT} O  
VARIETATE DE  
INTERVEN}II CARE S}  
LE OPTIMIZEZE  
CRE}TEREA \I  
DEZVOLTAREA**



**Figure 1. Height velocity in patients with PWS treated with growth hormone (GH).** Thirty-five children received GH at a dose of 1 mg/m<sup>2</sup>/day for 24 months and 19 were untreated. After 12 months, the GH-treated children showed significantly increased height velocity. The growth rate slowed between 12 and 24 months, although height velocity remained significantly higher than at baseline (\*P<0.01 compared with baseline [0 months]). (Reproduced with permission from Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Prader-Willi syndrome: the effect of growth hormone on childhood body composition. *Endocrinologist*. 2000;10(suppl 1):43S-49S.)

o creștere a masei slabe a organismului și îmbunătățirea forței fizice și a agilității. Viteza de creștere a rămas semnificativ mai mare decât în condiții bazale (P mai mic de 0,001), deși rata creșterii a fost încetinită între 12 și 24 de luni. Pentru a atinge aceste rezultate încurajatoare, cercetătorii au sugerat că tratamentul cu GH trebuie început devreme; terapia cu GH începută în copilăria mijlocie sau târzie nu este capabilă să normalizeze procentul masei grase a organismului pacienților cu PWS. Totuși, terapia cu GH nu trebuie demarată înainte vârstei de 2 ani în absența datelor concludente asupra terapiei cu GH la copil. (În SUA studiile clinice privind terapia cu GH la copilul cu PWS au început în 2001). În momentul începerii tratamentului, 70% dintre subiecți prezentau scolioză de la ușoară la moderată pe radiografiile de coloană vertebrală. În cursul primului an de studiu nu s-au înregistrat diferențe privind progresiunea scoliozei între grupul tratat cu GH (de la o medie de 9,2 la începutul studiului la 12,1) și grupul de control (de la 14,7 la 16,6). În cursul celui de-al doilea an, nu a fost o schimbare majoră a curbei medii de măsurare a grupului tratat cu GH.

Copiii cu PWS trebuie evaluați și tratați într-o clinică multidisciplinară condusă de o asistentă coordonatoare și compusă dintr-un medic specializat în PWS, genetician, psiholog și dietetician. Alte resurse trebuie să includă sprijinul acordat de neurolog, fizioterapeut

serviciu social și serviciile de educație la fel ca și posibilitățile de a determina compoziția organismului (inclusiv DEXA - întregului organism) și fiziologia studierii exercițiilor. Tabelul listează componentele evaluării și testelor inițiale. Sînt recomandate controale ulterioare la intervale de 6 luni pentru pacienții care primesc tratament cu GH. La majoritatea cazurilor pubertatea nu va apărea și trebuie luată în considerare terapia de suplimentare cu steroizi gonadici pe baza datelor clinice și ale DEXA.

### EXPERIENȚA ELVEȚIAN

Tulburarea sa [iet] și cheltuielile energetice rîm defectele de bază în PWS. Reducerea masei musculare pare să fie consecința scăderii activității fizice, care este produsă probabil de deficitul sistemului nervos central. În schimb, masa musculară redusă reprezintă cauza scăderii necesarului energetic. După grupul lui EIHOLTZER, beneficiul terapiei cu GH pentru copiii cu PWS îl reprezintă o creștere a masei musculare și o creștere ulterioară a REE. Dacă aportul energetic nu este crescut, aceste alterări conduc la o reducere a depozitelor de energie și la o schimbare dramatică a fenotipului (Fig. 2). Totuși, chiar dacă talia și greutatea se normalizează în cursul tratamentului cu GH, copiii tratați cu GH trebuie să-și mențină aportul energetic la aproximativ 75% din cel al unui copil normal pentru a-și stabiliza greutatea raportată la talie.

## Table. Recommended Components of the Initial Visit to a Multidisciplinary Prader-Willi Syndrome Clinic

### Evaluation

- Confirmation of diagnosis, genetic counseling
- Complete examination
- Dietary evaluation and counseling
- Physical therapy evaluation (developmental, neuromuscular)
- Psychological evaluation and recommendations
- Educational evaluation and recommendations
- Initial discussion of growth hormone therapy and approval process

### Testing

- DNA studies
- IGFBP-3, IGF-1, thyroid panel, lipid panel (other lab tests as clinically indicated)
- Screening for glucose intolerance if patient is obese (fasting glucose, glycated hemoglobin, oral glucose tolerance test, if indicated)
- Body composition analysis (DEXA, anthropometry, or other method)
- Psychological and/or educational testing
- Strength and endurance testing

DEXA=dual-energy x-ray absorptiometry; IGF-1=insulin-like growth factor-1; IGFBP-3=IGF binding protein-3.

O asemenea reducere a aportului alimentar este posibil numai printr-o supraveghere apropiată, strictă a părinților, iar acesta este un motiv major pentru care familiile care au un supraveghere un copil cu PWS necesită susținere psihosocială. Vi prezentăm un scurt istoric al experienței elvețiene privind tratamentul cu GH.

EIHOLTZER și L ALLEMAND au descris 23 de cazuri cu PWS confirmate genetic și le-au împărțit în trei grupuri: grupul 1 format din copiii mici care nu erau încă obezi; grupul doi, format din prepuberi care erau obezi; grupul trei, format din puberi obezi. Toți au fost tratați cu GH 24 U/m<sup>2</sup>/spt (aproximativ 0,037 mg/kg/zi) pe o perioadă medie de 4 ani (între 1,5 și 5,5 ani). În grupul 1 greutatea și greutatea raportată la talie au fost mai mici decât

# A Comprehensive Team Approach to the Management of Prader-Willi Syndrome

normalul dinaintea începerii tratamentului și au crescut în continuare către intervalul normal în cursul terapiei. “În grupul 2 s-a înregistrat o creștere accentuată a taliei și o scădere dramatică a greutateii pentru talie arătând clar că acești copii obezi au devenit nu numai mai nalți dar, de asemenea, mai slabi o dată cu tratamentul. Totuși, în grupul 3 efectul GH asupra creșterii și a greutateii a fost limitat. Cercetătorii au conchis că, dacă tratamentul este instituit suficient de devreme, creșterea devine normală iar talia predictivă o atinge pe cea a părinților. Acest efect al GH exogen asupra creșterii a fost descris până atunci numai la copiii cu deficit de GH.

Cel mai important, masa grasă a fost totuși peste intervalul normal, deși scăderea masei grase, determinată prin DEXA, a fost considerabilă la grupul de copii mai mari (grupul 3) o dată cu administrarea de GH exogen. (Fig. 3). Influența GH exogen asupra masei musculare în PWS a fost limitată. Creșterea musculară, estimată prin masa slabă, a fost observată numai în primele 6 luni de terapie; după aceea, masa musculară a crescut paralel cu talia. De aceea, s-a dedus că masa musculară ar fi masă relativ scăzută.

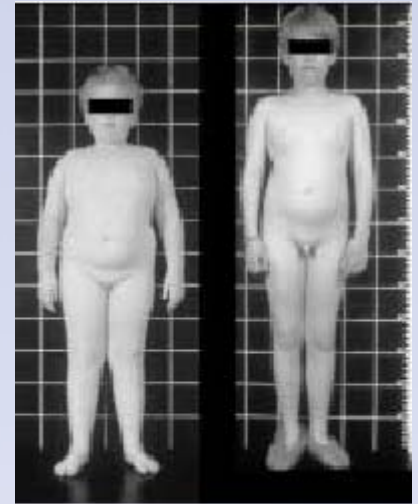
Ameliorarea compoziției organismului reprezintă [în principal] în tratamentul copiilor cu PWS. După experiența elvețiană, modificările compoziției organismului în cursul tratamentului cu GH rezultă din mai multe intervenții terapeutice. Este deosebit de important de a menține controlul aportului de nutrienți în cursul tratamentului cu GH, în acord cu reducerea necesității energetice în PWS.

**TRATAMENTUL CU GH TREBUIE ÎNCEPUT DEVREME, DAR NU NAINTE DE A DOUA ANIVERSARE, ÎN ABSENȚA DATELOR DE CERTITUDINE ASUPRA TERAPIEI CU GH LA SUGARI**

La copiii cu PWS necesarul energetic este aproximativ cu 50% mai mic decât cel al copiilor sănătoși. **Tratamentul cu GH nu modifică senzația de foame dar crește cheltuielile energetice rezultate din creșterea masei slabe cu 25%**, așa cum arată un alt studiu elvețian. Greutatea taliei și BMI scad în cursul tratamentului cu GH numai dacă aportul energetic nu crește în același timp. De aceea este imperativ ca părinții să continue să controleze consumul energetic al pacienților cu aceeași severitate ca înaintea începerii tratamentului cu GH.

Speculând că creșterea masei musculare la copii poate influența pozitiv dezvoltarea motorie, **Eiholtzer și col.** au folosit testul Griffith pentru a studia dezvoltarea psihomotorie la 10 copii mici subdezvoltați, cu PWS, în cursul primului an de tratament cu GH. La început, copiii au fost semnificativ mai retardați din punct de vedere al scalei locomotorii și de dezvoltare decât pe alte scale. “În cursul terapiei cu GH, capacitățile locomotorii au crescut semnificativ în timp ce auzul și vorbirea au rămas neschimbate. Copiii tratați au început să umble neajutați la o vârstă medie de 254,1 luni, cu aproximativ 4 - 6 luni mai devreme decât lotul de copii cu PWS care nu au primit tratament. Astfel, dezvoltarea motorie pare a fi ameliorată de terapia cu GH.

La copiii mai mari, ameliorarea performanței fizice este, în opinia părinților, cel mai important efect terapeutic al GH. După 1 an de tratament cu GH, performanțele fizice, așa cum au fost evaluate prin ergometrie, au crescut semnificativ ca valoare maximă și forță la 4 copii obezi prepuberi. Asemenea ameliorare a performanței fizice conduce la o creștere a activității care, împreună cu dispariția fenotipului obez, poate elibera bolnavul și familia de stigmatul major care însoțește PWS, îmbunătățindu-le calitatea vieții. De asemenea, grupul elvețian a fost capabil de-a arăta, pentru prima dată, că secreția de Insulină la copiii cu PWS



**Figure 2. A child with PWS before and 12 months after treatment with growth hormone (GH). For GH therapy to increase lean body mass, reduce body fat, and stabilize weight for height, children with PWS must maintain their energy intake at about 75% that of healthy children.**

este întărit și mai mic decât cea arătată de copiii obezi, față de cei cu PWS care nu primesc tratament cu GH. “În plus, creșterea Insulinei a jeun precum și rezistența la Insulină întărite la copiii cu PWS în cursul terapiei cu GH este tranzitorie. Trei ani de terapie cu GH nu au scăzut metabolismul carbohidraților ci, mai adesea, au contracarat rezistența la Insulină, potențial indus de GH, prin scăderea masei grase și creșterea masei slabe. Deoarece sensibilitatea normală la Insulină rămâne conservată, cercetătorii au speculat că mecanismul primar al apariției diabetului în PWS este o reducere a capacității secretorii a celulelor Beta pancreatice care persistă în ciuda administrării de GH. Conform cercetătorilor elvețieni, anumite aspecte ale metabolismului lipidic diferă la obezii cu PWS față de cei cu PWS. “În PWS, nivelul trigliceridelor este normal (deși corelat totuși cu obezitatea abdominală), dar nivelurile LDL Colesterol sînt crescute și ale HDL Colesterol sînt scăzute. Nivelul acestor lipide se normalizează în cursul tratamentului cu GH, dar schimbările nu sînt asociate cu modificările grăsimii organismului, fiind produse probabil prin efectele directe ale deficitului de GH și a administrării de GH exogen asupra metabolismului colesterolului, așa cum s-a

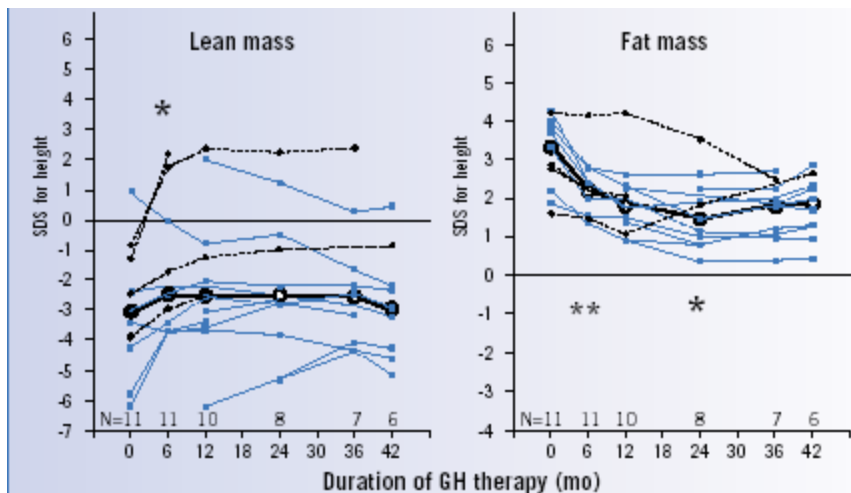
descrie la pacienții adulți cu deficit de GH.

## EXPERIENȚA SUEDEZĂ

De la datele rezultate din studiile necontrolate arată că terapia cu GH a fost benefic în PWS, unii endocrinologi pediatri au continuat să creadă că deficitul de GH este în sine un sindrom și a fost rezultatul obezității caracteristice, și au fost preocupați de faptul dacă tratamentul cu GH afectează negativ secreția endogenă de GH. Pentru acest motiv s-a făcut un studiu controlat pentru a evalua efectul terapiei cu GH asupra creșterii, a compoziției organismului și a comportamentului copiilor prepuberi cu PWS. LINDGREN și col au comunicat date preliminare ale acestui studiu în 1997 și rezultate la 5 ani în 1999.

După o perioadă de evaluare de 6 luni, pacienții cu PWS cu vârste între 3 și 7 ani au fost grupați într-un grup A (n=15), primind GH 0,1 UI/kg/zi (0,033mg/kg/zi) timp de 2 ani, și într-un grup B (n=12), care nu a primit tratament în cursul primului an și a primit tratament cu GH 0,2 UI/kg/zi (0,066 mg/kg/zi) în cursul celui de-al doilea an. După 2 ani, tuturor copiilor li s-a sistat tratamentul cu GH timp de 6 luni și apoi a fost început din nou cu o doză de 0,1UI/kg/zi (0,033 mg/kg/zi). Intervalul între tratamentul cu GH de 6 luni a fost intercalat pentru a demonstra că efectele terapiei cu GH au fost reversibile și pentru a compara efectele dozelor mari și mici.

Înainte de terapia cu GH, toți pacienții au avut niveluri circadiene scăzute de GH și IGF-1 precum și niveluri scăzute de Insulină. În cursul primului an de studiu, nivelurile de IGF-1 au crescut rapid la valori peste normal la grupul A (tratată cu GH) dar au rămas, în linii generale, neschimbate la grupul B (fără tratament). Din punctul de vedere al taliei, deviația standard a vitezei de creștere (SDS) a crescut de la -1,9 la 6 în cursul primului an de tratament la grupul A, urmat de o rată mai mică de creștere în cursul celui de-al doilea an. În grupul B, viteza mare a SDS a scăzut lent în cursul primului an de studiu (fără tratament) dar a crescut rapid de la -1,4 la 1,1 în cursul



**Figure 3. Body composition measured by DEXA in 16 children with PWS.** Body composition is expressed as the height-related standard deviation score and compared with reference values for a Dutch population older than 4 years or taller than 100 cm.<sup>25</sup> The graphs show medians (● thick black lines) and individual courses of young underweight (n=4; ■, blue lines), prepubertal overweight (n=8; ■, blue lines), and pubertal children with PWS (n=4; ●, dotted lines) treated with growth hormone (GH). Significant differences vs baseline at 6, 24, and 42 months (\*\*P<0.05, \*\*P<0.01 [Wilcoxon test]). (Reproduced with permission from Eiholzer U, Bachmann S, Allemand D. Is there growth hormone deficiency in Prader-Willi syndrome? Six arguments to support the presence of hypothalamic growth hormone deficiency in Prader-Willi Syndrome. *Horm Res.* 2000;53(suppl 3):44-52.)

celui de-al doilea an de tratament (cu terapie GH). Atunci când s-a oprit tratamentul cu GH pentru 6 luni, viteza de creștere a scăzut dramatic la ambele grupuri; SDS al taliei a urmat un model similar. Terapia cu hormon de creștere a redus procentul grăsimii organismului și a crescut zonele musculare ale coapselor; de asemenea, a crescut forța izometrică a mușchilor. „În plus, părinții au spus că terapia cu GH pare că a avut beneficii psihologice și de comportament, care au fost reversibile după stoparea tratamentului.

În 1999 au fost publicate date privind urmărirea a 18 copii timp de 5 ani. După reluarea terapiei cu GH după o sistare a tratamentului timp de 6 luni, SDS al taliei a crescut din nou (Fig. 4). SDS pentru indexul de masă corporală s-a stabilizat la 1,7 la grupul A (n=9) și la 2,5 la grupul B (n=9). La 16 copii, nivelurile de Insulină a jeun, glicemia și fracțiunea A1c a Hemoglobinei glicozilate au rămas în limite normale. Restul de 2 copii au prezentat diabet zaharat non Insulino dependent, după o creștere rapidă în greutate dar homeostazia glucozei a revenit la normal atunci când GH a fost oprit. Date nepublicate ale studiului unui copil de 7 ani au arătat că talia s-a normalizat odată cu prelungirea tratamentului.

## MANAGEMENTUL CLINICAL COMPORTAMENTULUI ASOCIIAT PWS

Hipotalamusul joacă un rol important în reglarea apetitului, a sensibilității la durere, a temperaturii corpului precum și a ciclului zi/noapte, toate putând fi anormale la pacienții cu PWS. Hipotalamusul joacă, de asemenea, un rol în reglarea emoțiilor și a memoriei iar copiii cu PWS prezintă, în mod caracteristic, un exces emoțional și o scădere pe termen scurt a memoriei. Cu toate acestea, sechelele comportamentale ale acestor anomalii nu se manifestă clinic până la vârsta adolescenței. De la naștere și până la vârsta de 3 ani, problema predominantă a pacienților cu PWS o reprezintă hipotonia care este, în mod paradoxal, manifestată prin dificultatea alimentară. La vârsta de aproximativ 3 ani, predomină întârzierea vorbirii și hiperfagia în timp ce copilul mic este descris în mod caracteristic ca fericit, afectuos și cooperant. La adolescență, problemele caracteristice de comportament evoluează formând o problemă majoră pentru pacienții cu PWS

**ATUNCI CÂND  
TRATAMENTUL CU GH  
A FOST ÎNTRERUPT  
TIMP DE 6 LUNI,  
VITEZA DE CREȘTERE  
A SCĂZUT DRAMATIC.**

# A Comprehensive Team Approach to the Management of Prader-Willi Syndrome

și pentru familiile lor. Adolescenții cu PWS au fost descriși ca „ncipri”, impulsivi, ușor de manipulați, iritabili, cu dispoziție capricioasă, perseverenți, egocentriți, revendicativi și predispuși către episoade de furie asociate cu frustrarea. Trecerea de la o activitate la alta devine treptat dificilă și există o tendință către a confunda ziua cu noaptea. Astfel, constelația centralizată a comportamentului alimentar, deși dramatic, este una dintre numeroasele anomalii neuro-comportamentale care caracterizează această boală iar comportamentul alimentar este adesea cel mai ușor de condus.

Aceste trăsături de comportament sînt frecvent asociate cu depresia, obsesiile sau

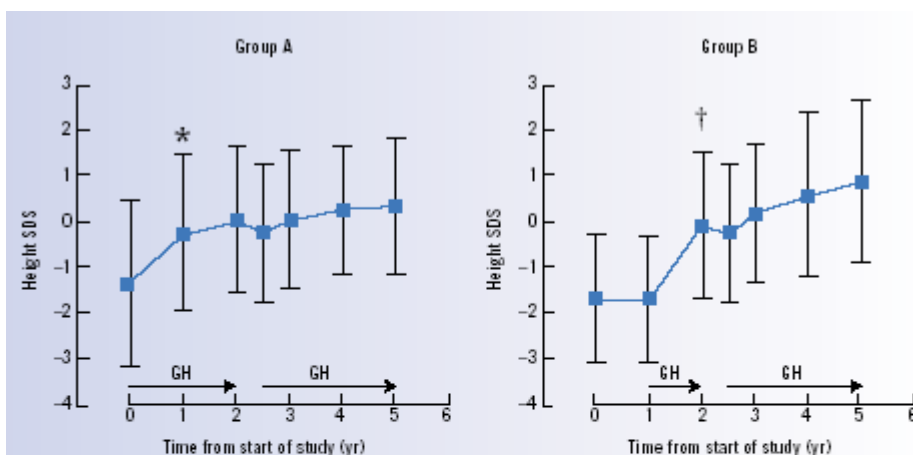
leziuni cerebrale post-traumatice. Totuși, la pacienții cu PWS, leziunile cerebrale sînt genetice și, spre deosebire de creierul traumatic, par a afecta creierul în totalitate. Astfel, PWS poate fi caracterizat ca un sindrom general de dezvoltare neurocomportamentală ale cărei manifestări comportamentale reflectă o disfuncție a SNC care „ncipri” nu a fost descris în întregime nici anatomic nici biochimic.

În plus față de problemele comportamentale, la pacienții cu PWS au fost identificate patru probleme cognitive: retardul mental global, probleme de procesare a limbajului, dificultățile de învățare asociate cu memoria pe termen scurt și cu deficitul de secvențiere precum

Dificultățile de secvențiere precum și cele de limbaj subliniază cele mai multe dintre problemele de comportament și incapacitatea de a schimba unele obiceiuri. Dificultățile de secvențiere se extind dincolo de simpla numărare și includ o incapacitate de a recunoaște secvențele cauză – efect. Acest problemă particulară necesită o abordare complet diferită a managementului tradițional al comportamentului, deoarece pacienții cu PWS nu pot face legătura între pedeapsă sau recompensă față de un comportament anterior. Numeroși pacienți cu PWS, care prezintă adesea probleme comportamentale, sînt capabili să schimbe aceste comportamente atunci cînd sînt instituite modificări de mediu. Aceste modificări necesită creativitate, muncă grea și, adesea, multe luni înainte schimbării comportamentale dar unele situații familiale și de mediu nu se pot modifica. Este deosebit de greu atunci cînd părinții nu sînt de acord cu această abordare. Copiii cu PWS care au cel mai rău comportament „în sensul că” depresia și anxietatea provin din familiile în care părinții prezintă cel mai înalt grad de conflict cu copilul. Deși acest lucru este valabil și pentru familiile normale, copiii cu PWS nu au flexibilitatea „înținută” la copiii normali. De aceea, terapia de familie este recomandată imediat ce s-a stabilit diagnosticul de PWS la un sugar sau la un copil mic.

Pentru numeroși pacienți cu PWS, comportamentul problematic este rezistent la cele mai multe încercări de management comportamental, fiind luate în considerare intervenții medicamentoase atunci cînd acest lucru devine evident. Din nefericire, agenții psiho-farmacologici agravează adesea problemele comportamentale la acești indivizi.

**TERAPIA DE FAMILIE  
ESTE RECOMANDATĂ  
DEVREME, IMEDIAT CE  
S-A STABILIT  
DIAGNOSTICUL DE  
PWS**



**Figure 4. Height velocity standard deviation scores (SDS) in patients with PWS treated with different regimens of growth hormone (GH) over 30 months.** Group A received GH at a dose of 0.1 IU/kg/day (0.033 mg/kg/day) for 2 years. Group B was untreated for the first year and then received GH at a dose of 0.2 IU/kg/day (0.066 mg/kg/day) during the second year. After 2 years, all children stopped GH therapy for 6 months and then restarted GH therapy at a dose of 0.1 IU/kg/day (0.033 mg/kg/day). Values are means ± SD. (\* $P < 0.001$  compared with baseline; † $P < 0.03$  compared with baseline.) (Reproduced with permission from Lindgren AC, Ritzén EM. Five years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. The Swedish National Growth Hormone Advisory Group. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;433:109-111.)

chiar cu psihoza franc și iar, „în cele din urmă”, sînt responsabile pentru incapacitatea adulților cu PWS de a avea succes în schimbările datorate alternanței de la locurile de muncă și domiciliu. „În mod interesant, numeroase dintre caracteristicile comportamentale ale pacienților cu PWS, incluzînd rigiditatea cognitivă, scăderea judecării, negarea deficitelor, incapacitatea de a-și autocontrola comportamentul precum și conflictele interpersonale sînt „înținite”, de asemenea, la pacienții cu

și insuficiență de dezvoltare a abilității de aplicare a cunoștințelor în situații noi (abilitatea meta-cognitivă). Cei mai mulți pacienți cu PWS au IQ între 60 și 80 iar unii au 90 și, uneori, mai mult. Totuși, aptitudinea funcțională este dependentă în întregime de scorurile testelor și pare a fi legată mai mult de gradul de rigiditate cognitivă. Capacitatea meta-cognitivă scăzută împiedică pacienții cu PWS să-și folosească factorii extensivi de rezumare într-o manieră practică sau productivă.

## **MEDICAȚIA PSIHOTROP} TREBUIE FOLOSIT} NUMAI ATUNCI CÂND TOATE CELELĂTE INTERVENȚII AU EȘUAT**

Între 1989 și 1993 a fost făcut un studiu al copiilor cu PWS care a relevat faptul că aproape fiecare agent psihotrop a fost prescris pentru a trata problemele comportamentale. Cei mai mulți agenți au fost fie ineficienți fie au accentuat apariția simptomelor; numai 3 agenți au fost eficienți: HALOPERIDOLUL, TIORIDAZINA și FLUOXETINA. Mai recent, s-a descoperit că toți inhibitorii specifici ai SEROTONINEI par a avea efecte nespecifice stabilizatoare ale comportamentului, caracterizate prin reducerea marcată a iritabilității, izbucniri mai rare și mai puțin conservare, dar nu au prezentat nici un efect specific antidepressiv. Mai pot avea efecte și alte produse psihotrope, așa cum sînt agenții antipsihotici OLAZEPINA și agentul anticonvulsivant DIVALPROEX SODIUM. Totuși, trebuie subliniat că fiecare agent poate produce un răspuns dramatic la unii pacienți cu PWS precum și efecte adverse dramatice la alții; unii pacienți cu PWS au reacții idiosincrazice la agenții psihotropi. Cei cu PWS necesită numai un sfert pînă la o jumătate din doza standard a drogului psihotrop pentru a avea beneficii, creșterea dozei pînă la ^normal^ ducînd adesea la probleme comportamentale. În general, medicația psihotropă trebuie folosită numai atunci cînd toate celelalte intervenții, inclusiv modificarea comportamentală și schimbările de mediu, au fost sortite eșecului.

Trebuie notat, de asemenea, că medicația care suprimă apetitul s-a dovedit ineficientă în controlul comportamentului de căutare a alimentelor și a supraalimentației. Agenții farmacologici, încluzînd AMFETAMINELE și AGENȚII CARE BLOCHEAZĂ ABSORBȚIA LIPIDELOR, care sînt adesea eficiente în a-lă-numita populație ^normal^ obeză^ nu par a altera semnalele cerebrale și, probabil, cele periferice, care determină pacienții

cu PWS să caute alimente și să se hrănească peste măsură. Pînă cînd va fi descoperită o medicație care să atingă aceste scopuri, managementul eficient depinde în întregime de controlul mediului, protecția față de supraalimentare și o îngrijire care să recunoască faptul că starea permanentă de foame pe care o au acești bolnavi le accentuează iritabilitatea.

Cu privire la efectul GH asupra comportamentului celor cu PWS în stabilirea dificultăților comportamentale și rezistența la agenții psihofarmacologici, supravegherea pînă în cele din urmă a unelor comportamente se ameliorează și nici unul nu se deteriorează. Deoarece comportamentul copiilor cu PWS tinde să se amelioreze o dată cu trecerea timpului, absența deteriorării reprezintă, de fapt, o evoluție bună. Beneficiile comportamentale specifice, așa cum sînt cele raportate anecdotic de către părinți, au inclus creșterea energiei, creșterea activității fizice, nevoia de încurajare, ameliorarea igienei personale, accentuarea asumării responsabilității. În plus, durata atenției și complianța par a ameliora anxietatea, depresia și a scădea gîndurile obsesive, deși nu a existat nici un impact asupra comportamentului obsesiv-compulsiv/sau al performanței școlare. Hormonul de creștere a produs, de asemenea, efecte pozitive asupra aspectului fizic, de obicei între 3 și 6 luni de la începerea terapiei. Aspectul mîinilor, al picioarelor și al trunchiului s-a normalizat la toți cei care au primit GH iar aspectul capului s-a normalizat în 81% din cazuri. Asemenea schimbări pot afecta interacțiunea socială a pacienților. Mai mult, 97% din pacienți au prezentat mai multă energie iar 83% au crescut spontan nivelul activității fizice fizice stimularea părinților.

### **AMELIORAREA CALITĂȚII VIEȚII PACIENȚILOR CU PWS: MODIFICAREA DIETEI, A EXERCIIILOR ȘI A MODULUI DE VIAȚĂ**

Studiile efectuate în Marea Britanie în 1989 și 1999 au oferit informații utile despre impactul schimbărilor privind stilul de viață al pacienților cu PWS. Din punctul

de vedere al dietei, sînt evidente două faze distincte ale PWS: scăderea vitezei de creștere și obezitatea ulterioară.

Statura mică rezultă, în primul rînd, din cauza hipotoniei, care face suptul dificil în perioada de sugar, putînd fi necesară alimentația prin gavage pe sondă nazogastrică pe o perioadă de două luni pentru a asigura necesarul energetic. Semnele alimentației insuficiente la sugarii cu PWS includ schimbările vocii sau ale plînsului, tusea din timpul înghițirilor, vărsături frecvente, saliva abundență, constipație, infecțiile respiratorii, iritabilitatea în timpul alimentației, aport alimentar scăzut și creștere slabă în greutate. În cazul sugarilor care sînt capabili să sugă, sînt necesare tetine special construite, care să reducă consumul energetic în timpul suptului. Diversificarea precoce cu alimente moi va reduce necesarul energetic; introducerea solidelor este ^nsoțită de scăderea apetitului pentru lapte. Totuși, 33% din sugarii mari cu PWS sînt incapabili de-a mîncă alimente solide, normale înainte de vîrsta de 1 an, iar copiii cu PWS rîmîn de obicei în urma celor fără PWS în perioada de tranziție la alimentația solidă, cu 42% din copiii cu PWS incapabili de-a înghiți unele alimente solide la vîrsta de 5 ani.

Trecerea de la ^ntîrzierea în creștere la hiperfagie se petrece, în general, între 2 și 4 ani; se pare că, în ultima perioadă, există o trecere către vîrsta mai mică. În ciuda necesarului energetic redus, acești copii sînt obsedați de mîncare și se angajează într-o căutare continuă și în furtul de mîncare. Supraalimentația lor poate proveni din alimentația lor asistată prelungită care conduce la dereglarea senzației de sațietate. Majoritatea părinților copiilor cu PWS au avut intenția de-a controla greutatea copiilor lor, dar complianța lor alimentară este limitată. Pot fi utile perioade scurte de diete hipocalorice acasă și pe perioade mai lungi în spital, dar cele mai multe familii cred că este utilă lipsa oricărei intervenții. Activitatea fizică crescută poate crește consumul energetic, poate promova balanța energetică negativă, crește rata metabolică după exerciții, construiește masa musculară, preveni osteoporoza, ameliora scolioza

# A Comprehensive Team Approach to the Management of Prader-Willi Syndrome

Vi 'mbun]t][i starea general] de bine. Totu\i, foarte pu[ini pacien]i cu PWS par a participa la programe de exerci]ii organizate. Exerci]iile de aerobic, tonifierea, flexiile \i relax]rile \i fizioterapie formal] s'nt utile pentru pacien]ii cu PWS. Activit]iile pe care ei le g]sesc acceptabile includ mersul cu bicicleta, patinajul, s]riturile pe trambulin], dansul \i jocul cu mingea.

Schimb]rile care pot fi implementate cu siguran]a includ controlul c]ut]rii de alimente \i a obiceiului de-a fura alimente dar pot cuprinde, de asemenea, integrarea social] \i independen]a. Controalele specifice destinate a limita hiperfagia includ dulapuri unde se depoziteaz] alimentele, restr]ngerea accesului la bani \i la c]r]ile de credit \i interzicerea particip]rii la prepararea m'nc]rii. Din nefericire, multe din aceste interdic]ii \i limit]ri pot descuraja integrarea social] \i independen]a.

## REZUMAT | CONCLUZII

Din cauza numeroaselor manifest]ri clinice \i de comportament, PWS trebuie controlat 'n echipe multidisciplinare care subliniaz] ingrijirea avizat]. Studiile clinice confirm] c] trataamentul cu GH al copiilor cu PWS normalizeaz] cre\tera liniar], promoveaz] o cre\tere a masei corporale slabe \i o sc]dere a masei grase. Totu\i, beneficiile pe termen lung ale GH pot fi men]inute numai 'n combina]ie cu controlul dietetic \i consilierea, terapia fizic] precum \i cu evaluarea \i sus]inerea psihologic] \i educa]ional].

**BENEFICIILE PE  
TERMEN LUNG ALE GH  
POT FI MEN]INUTE  
NUMAI IN ASOCIERE A  
EVALU}RII DIETETICE  
| I A TERAPIEI FIZICE  
PRECUM | I PRIN  
SPRIJIN PSIHOLOGIC | I  
EVALUARE  
EDUCA}IONAL}**

## REFERENCES

- Butler MG, Thompson T. Prader-Willi syndrome: clinical and genetic findings. *Endocrinologist*. 2000;10(suppl 1):3S-16S.
- Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Prader-Willi syndrome: the effect of growth hormone on childhood body composition. *Endocrinologist*. 2000;10(suppl 1):43S-49S.
- Lee PDK. Effects of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *Growth Horm IGF Res*. 2000;10(suppl B):S75-S79.
- Eiholzer U, Bachmann S, l'Allemand D. Growth hormone deficiency in Prader-Willi syndrome. *Endocrinologist*. 2000;10(suppl 1):50S-56S.
- Eiholzer U, Bachmann S, l'Allemand D. Is there growth hormone deficiency in Prader-Willi syndrome? Six arguments to support the presence of hypothalamic growth hormone deficiency in Prader-Willi syndrome. *Horm Res*. 2000;53(suppl 3):44-52.
- Lee PDK, Wilson DM, Rountree L, Hintz RL, Rosenfeld RG. Linear growth response to exogenous growth hormone in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet*. 1987;28:865-871.
- Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: a controlled study. *J Pediatr*. 1999;134:216-221.
- Myers SE, Carrel AL, Whitman BY, Allen DB. 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;137:42-49.
- Eiholzer U, l'Allemand D. Growth hormone normalises height, prediction of final height and hand length in children with Prader-Willi syndrome after 4 years of therapy. *Horm Res*. 2000;53:185-192.
- Lindgren AC, Ritzén EM. Five years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: Swedish National Growth Hormone Advisory Group. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;433:109-111.
- Lindgren AC, Hagenas L, Müller J, et al. Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. *Acta Paediatr*. 1998;87:28-31.
- Eiholzer U, l'Allemand D, van der Sluis I, Steinert H, Gasser T, Ellis K. Body composition abnormalities in children with Prader-Willi syndrome and long-term effects of growth hormone therapy. *Horm Res*. 2000;53:200-206.
- Parra A, Cervantes C, Schultz RB. Immunoreactive insulin and growth hormone responses in patients with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr*. 1973;83:587-593.
- Lee PD, Hwu K, Henson H, et al. Body composition studies in Prader-Willi syndrome: effects of growth hormone therapy. In: Ellis KJ, Eastman JD, eds. *Human Body Composition. In Vivo Methods, Models, and Assessment*. New York, NY: Plenum Press; 1993:201-205.
- 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;9:393-400.
- Boot AM, Bouquet J, de Ridder MA, Krenning EP, de Muinck Kaizer-Schrama SM. Determinants of body composition measured by dual-energy X-ray absorptiometry in Dutch children and adolescents. *Am J Clin Nutr*. 1997;66:232-238.
- Stadler DD. Nutritional management. In: Greenswag LR, Alexander RC, eds. *Management of Prader-Willi Syndrome*. New York, NY: Springer-Verlag; 1996:88-114.
- Eiholzer U. Prader-Willi Syndrome. Effects of Human Growth Hormone Treatment. In: Savage MO, ed. *Endocrine Development Series*. Vol 3. Basel: Karger; 2001:51-54.
- Brandt I. *Griffiths Entwicklungsskalen zur Beurteilung der Entwicklung in den ersten beiden Lebensjahren*. Weinheim and Basel: Beltz Verlag; 1983.
- Eiholzer U, Malich S, l'Allemand D. Does growth hormone therapy improve motor development in infants with Prader-Willi syndrome? (letter). *Eur J Pediatr*. 2000;159:299.
- Eiholzer U, Gisin R, Weinmann C, et al. Treatment with human growth hormone in patients with Prader-Willi syndrome reduces body fat and increases muscle mass and physical performance. *Eur J Pediatr*. 1998;157:368-377.
- l'Allemand D, Schlumpf M, Torresani T, Girard J, Eiholzer U. Insulin secretion before and under 3 years of growth hormone (GH) therapy in Prader-Willi syndrome (PWS) [abstract]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2000 (suppl 1):108:127.
- l'Allemand D, Eiholzer U, Schlumpf M, Steinert H, Riesen W. Cardiovascular risk factors improve during 3 years of growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr*. 2000;159:835-842.
- Vahl N, Jørgensen JO, Hansen TP, et al. The favourable effects of growth hormone (GH) substitution on hypercholesterolaemia in GH-deficient adults are not associated with concomitant reductions in adiposity. A 12 month placebo-controlled study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22:529-536.
- Lindgren AC, Hagenas L, Müller J, et al. Effects of growth hormone treatment on growth and body composition in Prader-Willi syndrome: a preliminary report. The Swedish National Growth Hormone Advisory Group. *Acta Paediatr Suppl*. 1997;423:60-62.
- Whitman BY, Myers S, Carrel A, Allen D. A treatment/control group study of growth hormone treatment: impact on behavior—a preliminary look. *Endocrinologist*. 2000;10(suppl 1):31S-37S.
- Dykens EM, Hodapp RM, Walsh K, Nash LJ. Profiles, correlates, and trajectories of intelligence in Prader-Willi syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992;31:1125-1130.
- Whitman BY, Greenswag L. The use of psychotropic medications in persons with Prader-Willi syndrome. In: Cassidy S, ed. *Prader-Willi Syndrome and Other Chromosome 15q Deletion Disorders*. Berlin: Springer Verlag in cooperation with NATO Scientific Affairs Division; 1992:223-231.
- Greenswag LR, Whitman BY. Long term follow-up of use of Prozac as a behavioral intervention in 57 persons with Prader-Willi syndrome. Proceedings: 2nd Prader-Willi Syndrome International Scientific Workshop and Conference. 1996 [abstract 20].
- Whitman B, Greenswag L. Psychological issues in Prader-Willi syndrome. In: Greenswag L, Alexander R, eds. *Management of Prader-Willi Syndrome*. 2nd ed. New York, N.Y.: Springer-Verlag; 1996:125-141.
- Whitman B, Greenswag L, Boyt M. The use and impact of psychotropic medications for managing behavior in persons with Prader-Willi syndrome. Proceedings 13th Annual Prader-Willi Association Scientific Conference. July 22, 1998; Columbus Ohio.
- Whitman B, Myers S, Carrel A, Allen DB. The behavioral impact of growth hormone treatment for children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a two year controlled study. *Pediatrics*. In press.
- Shaw V, Lawson M. Principles of paediatric dietetics. In: Shaw V, Lawson M, eds. *Clinical Paediatric Dietetics*. 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Science; 2001:Chap 1.
- Morris M. Feeding the young child with PWS. *The Gathered View*. 1993;18(1):6-7.
- Lindgren AC, Barkeling B, Hagg A, et al. Eating behavior in Prader-Willi syndrome, normal weight, and obese control groups. *J Pediatr*. 2000;137:60-65.