

HIPOTIROIDISMO CENTRAL EN PACIENTES CON EL SINDROME DE PRADER-WILLI DURANTE LOS 2 PRIMEROS AÑOS DE VIDA

Dres. E. Vaiani, V. Herzovich, E. Chaler, L. Chertcoff, M. A. Rivarola, M. Torrado, A. Belgorosky

RESUMEN

Introducción. El síndrome de Prader-Willi (SPW) es un trastorno genético causado por la pérdida de expresión de genes de origen paterno en la región cromosómica compleja 15q11-q13. El fenotipo clínico ha sido bien caracterizado, especialmente relacionado con la disfunción hipotalámica. Aunque entre 20 a 30% de los pacientes con SPW tienen hipotiroidismo central (HC), no ha sido bien definida la función tiroidea durante los dos primeros años de vida. **Objetivo:** evaluar la función hipotalámica-pituitaria-tiroidea en lactantes con SPW. **Diseño del estudio:** 18 pacientes con SPW entre 0,16 y 2 años de edad fueron incluidos en un estudio prospectivo. El diagnóstico de SPW se basó en los hallazgos clínicos y en el análisis molecular. Se calcularon los escores de desviación estándar (SDS) de la T4 total (T), T4 libre (L), T3 y TSH en suero en todos los pacientes incluidos en el estudio. **Resultados:** En 14 de los 18 pacientes con SPW, se encontraron niveles de T4T y/o T4L menores a -2 SDS (44,4 y 55,5%, respectivamente), mientras que solamente en 1 paciente con SPW el nivel de T3 estaba por debajo de -2 SDS. **Conclusión:** Este estudio muestra que la incidencia de HC es alta en lactantes con SPW. Los pediatras deben tener en cuenta el diagnóstico de HC en este período crítico de la acción de la hormona tiroidea en el desarrollo neurológico.

Palabras clave: Síndrome Prader-Willi, Hipotiroidismo central, Hormonas tiroideas.

Medicina Infantil 2010; XVII: 129 - 134.

ABSTRACT

Introduction. Prader-Willi syndrome (PWS) is a genetic disorder caused by the loss of expression of paternally transcribed genes in a highly imprinted region of chromosome 15q11-q13. The clinical phenotype has been well characterized, mostly related to hypothalamic dysfunction. Even though central hypothyroidism (CH) has been documented in 20 to 30% of PWS patients, thyroid function has not been well characterized during the first 2 years of life. **Objective:** to evaluate hypothalamic-pituitary-thyroid function in infant PWS patients. **Study design:** Eighteen PWS patients, aged 0.16 to 2 years, were included in a prospective study. PWS diagnosis was based on clinical features and molecular analysis. Serum total (T) T4, free (F) T4, T3 and TSH standard deviation scores (SDS) were calculated in all PWS patients included in the study. **Results:** In 14 out of 18 PWS patients, serum TT4 and/or FT4 levels less than -2 SDS (44.4 and 55.5 %, respectively) were found, while in only 1 PWS patient serum T3 levels was below -2 SDS. **Conclusion:** This study shows that there is a high incidence of CH in infant PWS patients. Pediatricians should be aware of this diagnosis in this critical period of thyroid hormone action on neurological development.

Key words: Prader-Willi Syndrome, Central Hypothyroidism, Thyroid Hormones.

Medicina Infantil 2010; XVII: 129 - 134.

Lista de abreviaturas: ac: anticuerpo; FAM: fracción anti microsomal; ATG: anti tiroglobulina; ATPO: anti tiroperoxidasa; EC: edad cronológica; HC: hipotiroidismo central; SNC: sistema nerviosa central; T4L: T4 libre; DHC: deficiencia de hormona de crecimiento; T: talla; SPW: síndrome de Prader-Willi; SDS: escore de desviación estándar; PEG: pequeño para la edad gestacional; TrAB: anticuerpos contra el receptor de tirotrópina; TRH: hormona liberadora de tirotrópina; T4T: T4 total; UATG: antitiroglobulina ultrasensible; P: peso; a: año(s)

Servicios de Endocrinología y Genética.
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.
Correspondencia: Dra. Alicia Belgorosky
e-mail: abelgo@elsitio.net
Combate de Los Pozos 1881-CP 1245

INTRODUCCION

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es un trastorno genético causado por la pérdida de expresión de genes de origen paterno en la región cro-

mosómica compleja 15q11- q13. La alteración molecular más frecuentemente descrita es la delección paterna del gen (70%), mientras que los casos restantes se deben a una disomía uniparental materna (28%) o un defecto de imprinting (2%)^{1,2}. La prevalencia estimada de SPW varía entre 1:10000 a 1:16000².

El fenotipo clínico ha sido bien caracterizado, especialmente relacionado con la disfunción hipotalámica¹. Se ha reportado hipotonía, problemas en la succión, falla de crecimiento moderada postnatal y retraso en el desarrollo psicomotor muy tempranamente después del nacimiento³. Estudios de resonancia magnética han mostrado anomalías morfológicas del sistema nervioso central y la hipófisis, como la hipoplasia hipofisaria, silla turca vacía o ausente y una glándula hipofisaria posterior pequeña o ectópica⁴⁻⁷.

En cuanto a las anomalías de la función hipofisaria encontradas en el SPW, varios estudios han mostrado evidencia de una disfunción hipotalámica-hipofisaria, como la secreción insuficiente de la hormona de crecimiento asociada con bajos niveles de IGF1 y IGF-BP3 en el suero, hipogonadismo hipogonadotrófico e hipotiroidismo central (HC).

Aunque entre 20 a 30% de los pacientes con SPW tienen HC, la función tiroidea durante los dos primeros años (a) de vida no ha sido bien definida. En este estudio evaluamos de manera sistemática los niveles séricos de las hormonas tiroideas en el suero en todos los pacientes con SPW que fueron diagnosticados en los primeros dos años de vida en nuestro Hospital. Este estudio muestra por primera vez evidencia clara de que el HC ya está presente en la mayoría de los lactantes con SPW.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron 18 pacientes (11 niños y 7 niñas) entre 0,16 y 2,08 años de edad (media±DS: 1,07±0,65 y) en un estudio prospectivo. El diagnóstico de SPW se basó en los hallazgos clínicos y en el análisis molecular. La pesquisa neonatal de TSH era normal en todos los pacientes con SPW incluidos en el estudio. En el momento del diagnóstico de SPW, al paciente se le efectuó un examen clínico, un examen auxológico (talla (T) en decúbito supino y peso (P)), y se le hicieron pruebas de laboratorio (niveles de TSH basal, T3, T4 total (T), T4 libre (L)). En los pacientes que estaban críticamente enfermos, se postergó la evaluación de los niveles de hormonas tiroideas hasta que se recuperaron. En los pacientes por debajo de 1 año de edad se midieron los anticuerpos tiroideos para descartar la transferencia de anticuerpos tiroideos de la madre al neonato.

Los valores de la hormona tiroidea de control fueron establecidos de la siguiente manera: se usó la base de datos del Laboratorio de Endocrinología del Hospital de Pediatría Garrahan (Buenos Aires) incluyendo los datos del laboratorio e información farmacéutica y clínica recolectados entre los años 2003 y 2007. Se utilizaron muestras de suero de 29901 niños y adolescentes, desde recién nacidos hasta la edad de 20 años, para evaluar la función tiroidea, incluyendo TSH, T3, T4T, T4L, anticuerpos (ac) FAM, ac ATG, ac ATPO, ac UATG, TrAB y la prueba de TRH. Los pacientes que tenían un diagnóstico de alguna enfermedad (especialmente enfermedades tiroideas), bocio, o los que recibían alguna medicación, o que tenían ac antitiroideos positivos y/o una prueba de TRH alterada, fueron eliminados del estudio. Se evaluaron también los niveles de colesterol, triglicéridos, urea, creatinina y hepatograma, cuando estaban disponibles, para descartar las muestras con valores anormales. Los análisis estadísticos se realizaron incluyendo términos de interacción y los valores extremos fueron eliminados a través de análisis de distribución normal (3 DS); permanecieron en el estudio los datos de 7581 niños. Se dividieron los pacientes de menos de 3 años de edad (n = 1508) en los siguientes subgrupos: 0-3 meses, n = 241; 3-6 meses, n = 144; 6 meses-1 a, n = 274, 1-3 a, n = 849.

Los niveles de TSH, T3 y T4L se determinaron por AxSYM, MEIA, Laboratorios Abbott; T4 por AxSYM, FPIA, Laboratorios Abbott; ATPO y UATG por quimioluminiscencia, IMMULITE Siemens Laboratories; AFM y ATG por aglutinación de partículas de gelatina y TrAb por ensayo radioreceptor R&R.

Estudios genéticos: De acuerdo a un estudio anterior, se realizó una prueba de metilación por Southern blot y la etiología del SPW fue establecida por FISH y análisis de microsatélites².

La talla (T) en posición supina se midió con un pediómetro, y se expresó en cm, y se calculó el score de la desviación estándar (SDS) para la edad de la población normal argentina. El peso corporal (P) fue determinado con una balanza pediátrica y expresado en kg y se calculó el score de la desviación estándar (SDS) para la edad de la población normal argentina.

El protocolo del estudio fue aprobado por la Comisión de Ética del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan de Buenos Aires.

ANALISIS ESTADISTICO

Se calcularon los niveles de media±DS de T4T, T4L, T3 y TSH en los cuatro grupos etarios del grupo control y en el grupo SPW los niveles de TSH, T4T, T4L y T3 fueron primero determinados en unidades de masa y se calculó la desviación estándar (DS) para el grupo etario correspondiente y para

los pacientes con SPN. Los niveles de TSH en suero fueron transformados a logaritmos para aproximarse a la distribución normal, antes de calcular la media, la desviación estándar y el score de desviación estándar. Se usó la correlación de Pearson para indicar el grado de asociación lineal entre las variables (Programa estadística: Statistix 2000 Analytical Software).

RESULTADOS

La Tabla 1 muestra la edad, el sexo, y las características auxológicas en el momento del diagnóstico y los estudios moleculares de los pacientes con SPW.

Cuatro de los 18 pacientes eran pequeños para edad gestacional (PEG), mientras 2 de estos 4 eran recién nacidos pretérmino. La talla y el peso medios (\pm DS) al diagnóstico de SPW eran $-1,07 \pm 0,65$ y $-1,54 \pm 1,14$, respectivamente. Ocho de los pacientes tenían bajo peso definido por un peso corporal de menos de -2 SDS y 6

tenían baja talla con una talla corporal de menos de -2 SDS. En todos los pacientes el diagnóstico de SPW fue confirmado con un test de metilación positivo. Una delección paterna fue encontrada en 11 pacientes y una disomía uniparental materna en 5. En los pacientes #3 y #11 todavía no ha sido posible determinar el defecto genético.

En la Tabla 2 se muestran los niveles de las hormonas tiroideas cuando se hizo el diagnóstico de SPW. Para poder comparar los valores apropiados ajustados por edad con el grupo control, se calcularon los SDS para la edad. Como se puede observar en la tabla 2a, 14 (P#1-P#14) de los 18 pacientes con SPW tenían niveles de T4T y/o T4L por debajo de -2 SDS (44,4 y 55,5 %, respectivamente), mientras sólo 1 paciente (P#8) tenía el nivel de T3 más bajo de -2 SDS. En los 14 pacientes, los valores basales medios (\pm DS) de SDS de TSH, T4T, T4L y T3 eran: $-0,71 \pm 1,2$, $-2,32 \pm 0,73$, $-2,43 \pm 0,19$ y $-0,33 \pm 1,09$, respectivamente, mientras que en los cuatro res-

TABLA 1: NUMERO, SEXO Y PESO AL NACER (PN) DE LOS PACIENTES CON SPW. EDAD CRONOLOGICA (EC), TALLA Y PESO EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO, RESULTADO DEL ANALISIS DE LA MUTACION GENETICA. TODOS LOS PACIENTES TUVIERON UN TEST DE METILACION POSITIVO.

Paciente	Sexo	PN Kg	EC a	Talla DS	Peso DS	DEL	MUD	ND
1	M	2,75	1,16	-2,1	-2,8		x	
2	M	2,8	2,08	-1,4	-1,45	x		
3	M	3,37	1,48	1,24	0			x
4	F	2,5	0,48	-1,59	-1,2	x		
5	M	3,2	0,16	0,27	1,1	x		
6	F	**2,15	0,48	-2,5	-2		x	
7	F	**1,34	1,08	-1,3	-0,8	x		
8	M	3,4	1,4	-2,26	-2,2	x		
9	M	2,75	0,8	-2	-2,3	x		
10	F	*2,47	0,16	-3,6	-2,8	x		
11	M	2,8	1,64	-2,3	-2,8			x
12	F	3,5	0,24	-1,58	-0,92	x		
13	M	*2,25	1,32	-0,67	-0,18		x	
14	F	3	0,88	-2,6	-3	x		
15	M	3,28	0,4	-0,75	-2,3	x		
16	M	3,55	1,88	-0,29	-0,76		x	
17	M	2,05	1,72	-1,8	-2,3	x		
18	F	2,9	2	-0,96	-0,9		x	
media \pm DS			1,07 \pm 0,65	-1,45 \pm 1,14	-1,54 \pm 1,14			

M: masculino F: femenino *PEG pequeño para su edad gestacional. **Pretérmino y PEG. DEL: delección. DUM: disomía uniparental materna. ND: No determinado.

TABLA 2: TSH, T3, T4T Y T4L EN LOS 18. PACIENTES CON SPW, EXPRESADOS EN SDS.

a) Pacientes con SPW con T4T y/o T4L por debajo de -2 DS.

Paciente #	EC (a)	TSH SDS	T3 SDS	T4 SDS	T4L SDS
1	1,16	-0,92	-1,31	-2,99	-1,87
2	2	-1,85	-0,89	-1,94	-2,87
3	1,48	-1,12	-0,55	-2,09	-1,26
4	0,48	-0,98	1,1	-1,86	-2,23
5	0,16	1,12	-0,23	-1,34	-2,71
6	0,48	-1,68	----	-2,16	-2,12
7	1,08	-2,05	1,09	-2,64	-1,61
8	1,4	-2,07	-2,38	-4,1	-3,17
9	0,8	-1,5	-0,3	-1,84	-2,19
10	0,16	0,0	0,38	-1,74	-2,33
11	1,64	1,2	0,85	-1,87	-3,04
12	0,24	-1,49	----	-2	-2,46
13	1,32	1,11	-1,6	-2,82	-1,61
14	0,18	0,16	-0,22	-3,18	-4,58
X	0,95	-0,71	-0,33	-2,32	-2,43
±DS	0,59	1,20	1,09	0,73	0,83

b) Pacientes con SPW con T4T y T4L por arriba de -2 SDS.

Paciente #	EC (a)	TSH SDS	T3 SDS	T4 SDS	T4L SDS
15	0,4	1,29	0,52	-0,6	-1,5
16	1,88	0,12	-0,64	-0,77	-1,26
17	0,72	-0,29	-0,16	-0,45	1,42
18	2,00	0,08	-0,37	-1,39	-1,17
media	1,50	0,30	-0,44	-0,6	-0,62
±SD	±0,74	±0,69	±0,22	±0,16	±1,37

tantes los niveles basales de T4T, T4L y T3 estaban dentro de los valores normales (tabla 2b). Al expresarlos en unidades de masa, los niveles de T4T y T4L estuvieron por debajo del percentilo 10 en la mayoría de los pacientes con SPW, pero no así los niveles de T3 y TSH.

El análisis de correlación de Pearson no mostró una correlación significativa entre el SDS de talla o peso en el momento del diagnóstico y los niveles basales de las hormonas tiroideas (Tabla 3). Se encontró una correlación significativa entre los niveles de T4T y T4L.

Como los autoanticuerpos tiroideos fueron normales en todos los pacientes, se descartó la po-

TABLA 3: CORRELACIONES (PEARSON).

	Peso	Talla	T3	T4T	T4L
Talla	0,8381				
Valor P	0,0001				
T3	-0,1341 0,6205	-0,1063 0,6952			
T4T	0,1588 0,5570	0,2810 0,2918	0,4478 0,0820		
T4L	0,2056 0,4450	0,3169 0,2317	0,0181 0,9470	0,5593 0,0243*	
TSH(LOG)	0,1002 0,7120	0,1442 0,5942	0,1562 0,5634	0,4590 0,0737	0,0626 0,8179

Casos incluidos 16; Casos que faltan 2; * p < 0.05

TSH: mUI/L; T3: nmol/L; T4T: nmol/L; T4L: pmol/L.;

Peso: SDS; Talla: SOS

sibilidad de que la transferencia de autoinmunidad de la madre a los recién nacidos interfiriese con la función tiroidea en los lactantes.

En los 14 pacientes en la Tabla 2a se hizo un diagnóstico de HC y se empezó la terapia de reemplazo de T4 con una dosis media de 2,2± 0,59 µg/kg/día.

DISCUSION

En este estudio encontramos bajos niveles de T4T y T4L sin aumento de TSH en suero en el 77% de lactantes con SPW, lo que sugiere que el HC puede ser una característica común de SPW en los primeros dos años de vida.

Se considera que la mayoría de las anomalías endócrinas se deben a una disfunción hipotalámica⁸. Por lo tanto, aunque la función tiroidea no estaba claramente definida en los lactantes con SPW, nuestros hallazgos son consistentes con la presencia de disfunción tiroidea a una edad temprana. Generalmente se considera que el eje tiroideo es normal o levemente alterado en pacientes con SPW. Estudios anteriores no mostraron anomalías frecuentes usando determinaciones estándares de TSH, T4 total o libre o T3 total o libre^{5,9}. Sin embargo, Bray y colaboradores¹⁰ reportaron valores de TSH estimulados por TRH en nueve pacientes con SPW que estaban 2 SDS por arriba de los de seis controles obesos a pesar de los niveles basales de TSH, T3 y T4 normales en su cohorte de 40 pacientes con SPW muy obesos (IMC medio = 47,0 kg/m²), lo que sugiere una leve disfunción en el sistema de control hipotalámico-pituitario. Tauber y colaboradores⁴ reportaron HC, evidenciado por bajos niveles de T4 y/o altos niveles de TSH, en el 32% de 28 niños con SPW (edad media 5 ±3,6 a), independientemente de la deficiencia de GH. Sin embargo, existe una cantidad li-

mitada de estudios sobre niveles de hormonas tiroideas en niños con SPW, especialmente en los primeros 2 años de vida¹¹⁻¹³. Nuestros hallazgos, que muestran un bajo SDS de T4T y/o T4L en el 77 % de lactantes con SPW asociada con niveles de TSH dentro de los valores de referencia normales, indican una anomalía en el eje hipotálamico-pituitario-tiroideo.

Teóricamente, la alta incidencia de HC en lactantes con SPW podría ser transitoria y estar relacionada con un retraso en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC). En este aspecto, se ha reportado que terapias de corto plazo con la hormona de crecimiento (GH) en niños con SPW resultó en beneficios significativos para el neurodesarrollo, como mejoras en el lenguaje, los Z-scores del cociente cognitivo y las habilidades motoras en comparación con un grupo control randomizado^{14,15}, lo que sugiere que la GH podría mejorar el desarrollo del SNC en lactantes con SPW.

Recientemente, Bacheré y colaboradores¹³ encontraron hipotiroidismo en el 33% de pacientes con SPW durante los primeros 2 meses de vida. Sin embargo, la incidencia más alta de HC en nuestra serie podría ser relacionada con el hecho que analizamos los niveles de hormonas tiroideas en SDS ajustados para el subgrupo etario en nuestros valores de referencia normales. La fortaleza de nuestro estudio se basa en el hecho que pudimos incluir un grupo control de referencia grande para las mediciones de las hormonas tiroideas y TSH para cada intervalo etario. También tomamos en cuenta la importancia de reclutar la población local y usar los mismos métodos tanto en los pacientes como en los controles.

Coincidiendo con un estudio reciente¹⁰, solamente en 1 paciente con SPW se encontró un nivel de T3 de -2 SDS por debajo de la media normal del grupo control. Se postuló que un aumento de la conversión periférica de T4 a T3 podría compensar los niveles relativamente bajos de T4T y L que se observan en SPW. Esto está de acuerdo con estudios en niños con SPW¹⁶ y en adultos con deficiencia de GH que no tenían SPW, que documentan un aumento dosis-dependiente de la conversión extratiroidea de T4 a T3¹⁷⁻¹⁹. Con respecto a esto, los estudios in vitro indican que células transfectadas con ADNc de deydinasas tipo 1 y 2, e incubadas con bajas concentraciones de T4L muestran un aumento de la fracción de T4 convertido a T3²⁰. Además, la leptina probablemente juega un rol en la conversión de T4 a T3 al incrementar la actividad de la deydinasa tipo 2²¹. La leptina es producida por los adipocitos y correlaciona de manera positiva con la grasa corporal. Aunque nuestros pacientes no tenían aumento de peso, se reportó que la leptina es alta en los lactantes con SPW, sugiriendo que exis-

te un exceso relativo de masa corporal grasa sobre la masa corporal magra^{22,23}.

No encontramos ninguna correlación entre los niveles de T4, T4L y T3 y SDS de talla o peso, de acuerdo con el estudio de Festen y colaboradores¹⁶. Aunque se implementa un manejo cuidadoso de la nutrición con biberones frecuentes, leche fortificada y suplementos nutricionales en estos pacientes, es importante descartar el "síndrome de enfermedad no tiroidea". Sin embargo, no se observó un descenso considerable de T3, el signo característico de este síndrome²⁴.

En conclusión, el HC parece ser un hallazgo frecuente en los primeros 2 años de vida de pacientes con SPW. Los pediatras deben tener en cuenta el diagnóstico de HC en pacientes con SPW en este período crítico para la acción de la hormona tiroidea en el desarrollo neurológico. La pesquisa neonatal de TSH no es útil para el diagnóstico de HC. Hacen falta más estudios para evaluar el efecto del tratamiento temprano con T4 en pacientes con SPW.

Agradecimiento

Agradecemos la colaboración experta de Pablo Ramirez para los diseños de las ilustraciones. El estudio fue posible gracias a becas del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) y del Fondo para la Investigación Científica y Tecnológica (FONCYT) de Argentina y de Pfizer Endocrine Care.

REFERENCIAS

1. Cassidy SB. Prader Willy Syndrome. *J Med Genet* 1997;34: 917-23.
2. Torrado M, Araoz V, Baialardo E, Abalde K, Mazza C, Krochik G et al. Clinical-etiological correlation in children with Prader-Willi syndrome (PWS): an interdisciplinary study. *Am J Med Genet A* 2007;143:460-8.
3. Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* 2001;108:E92.
4. Tauber M, Barbeau C, Joubert B, Pienkowski C, Malzac P, Moncla A, Rochiccioli P. Auxological and endocrine evolution of 28 children with Prader Willi Syndrome: Effect of GH therapy in 14 children. *Horm Res* 2000;53:279-87.
5. Burman P, Ritzén EM, Lindgren AC. Endocrine dysfunction in Prader Willi Syndrome. A review with special reference to GH. *Endocr Rev* 2001;22:787-99.
6. Eiholzer U, l'Allemand D, Rousson V, Schlumpf M, Gasser T, Girard J et al. Hypothalamic and gonadal components of hypogonadism in boys with Prader Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:892-8.
7. Miller JL, Couch JA, Schmalfuss I, He G, Liu Y, Driscoll DJ. Intracranial abnormalities detected by three-dimensional magnetic resonance imaging in Prader Willi Syndrome. *Am J Med Genet A* 2007;143:476-83.
8. Goldstone AP: Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:12-20.
9. Bitler MG, Theodoro M, Skouse JD. Thyroid function studies in Prader Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2007;143:488-92.
10. Bray GA, Dahms WT, Swerdloff RS, Fiser RH, Atkinson RL, Carrrel RE. The Prader-Willi syndrome: a study of 40 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1983;62:59-80.
11. Sher C, Bistrizer T, Reisler G, Reish O. Congenital hypothyroidism with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:105-7.

12. Insoft RM, Hurvitz J, Estrella E, Krishnamoorthy KS. Prader-Willi syndrome associated with fetal goiter: a case report. *Am J Perinatol* 1999;16:29-31.
13. Bacheré N, Diene G, Delagnes V, Molinas C, Moulin P, Tauber M. Early diagnosis and multidisciplinary care reduce the hospitalization time and duration of tube feeding and prevent early obesity in PWS infants. *Horm Res* 2008;69:45-52.
14. Carrel AL, Moerchen V, Myers SE, Bekx MT, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 2004;145:744-9.
15. Festen DA, Wevers M, Lindgren AC, Bahm B, Otten BJ, Wit JM, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega AC. Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:919-25.
16. Festen DA, Visser TJ, Otten BJ, Wit JM, Duivenvoorden HJ, Hokken-Koelega AC. Thyroid hormone levels in children with PWS before and during growth hormone treatment *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:449-56.
17. Jørgensen JO, Pedersen SA, Laurberg P, Weeke J, Skakkebaek NE, Christiansen JS. Effects of growth hormone therapy on thyroid function of growth hormone-deficient adults with and without concomitant thyroxine-substituted central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1127-32.
18. Jørgensen JO, Møller J, Skakkebaek NE, Weeke J, Christiansen JS. Thyroid function during growth hormone therapy. *Horm Res* 1992;38 Suppl 1:63-7.
19. Jørgensen JO, Møller J, Laursen T, Orskov H, Christiansen JS, Weeke J. Growth hormone administration stimulates energy expenditure and extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodothyronine in a dose-dependent manner and suppresses circadian thyrotrophin levels: studies in GH-deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:609-14.
20. Maia AL, Kim BW, Huang SA, Harney JW, Larsen PR. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. *J Clin Invest*. 2005;115:2524-33.
21. Cettour-Rose P, Burger A, Meier C, Visser T, Rohner Jeanrenaud F. Central stimulatory effect of leptin on T3 production is mediated by brown adipose tissue type 2 deiodinase. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E 980-7.
22. Haqq AM, Grambow SC, Muehlbauer M, Newgard CB, Svetkey LP, Carrel AL et al. Ghrelin concentrations in Prader-Willi syndrome (PWS) infants and children: changes during development. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:911-20.
23. Eiholzer U, Blum WF, Molinari L. Body fat determined by skinfold measurements is elevated despite underweight in infants with Prader-Labhart-Willi syndrome. *J Pediatr* 1999;134:222-5.
24. Adler SM, Wartofsky L. The nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:657-72.