

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 356, cod (A16AA07): DCI METRELEPTINUM

Sindroamele lipodistrofice sunt un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin absența completă sau parțială a țesutului adipos în anumite arii, concomitent cu acumularea sa în alte zone, în absența deprivării nutriționale sau a statusului catabolic.

Poate fi parțială sau totală, în ambele subtipuri etiologie fiind congenitală sau dobândită; implică pierderea adipocitelor mature, funcționale, cu afectarea adipogenezei, apoptoza adipocitelor și afectarea depunerii trigliceridelor.

Complicațiile lipodistrofiei sunt determinate de deficitul masei adipoase, care determină depunerea ectopică de lipide la nivelul țesutului adipos, mușchilor și altor organe, conducând la apariția rezistenței la insulină și ulterior a DZ, hipertrigliceridemie, SOPC și bolii hepatice steatozice nonalcoolice. Lipsa asociată a leptinei, în special la persoanele cu lipodistrofie generalizată, contribuie la apariția simptomelor, precum hiperfagia. Hiperfagia, durerea musculară și disfuncția aparatului reproductiv feminin au un efect semnificativ asupra calității vieții.

În Europa prevalența principalelor tipuri de lipodistrofii este de 1,3-4.7 cazuri/milion, cele parțiale fiind mai frecvente (2.84 cazuri/milion) decât cele totale (mai puțin de 1 caz/milion).

DEFINIȚII ȘI TERMINOLOGIE

Lipodistrofie = extensia anormală a țesutului adipos $\neq$ **Lipoatrofie** - pierderea de țesut adipos

Depunerea **eutopică** de grăsime = depunerea grăsimii în țesutul adipos;

Depunerea **ectopică** de grăsime = depunerea grăsimii în țesuturi nonadipoase, de tipul ficatului, musculaturii scheletice și pancreasului

Extensia lipodistrofiei

Generalizată

Parțială = cu distribuție simetrică

Regională = cu distribuție non-simetrică, localizată

CLASIFICAREA SINDROAMELOR LIPODISTROFICE

Tabel 1. Clasificarea sindroamelor lipodistrofice		
A. Sindroame lipodistrofice congenitale	Generalizate (CGL) = Sindrom Berardinelli-Seip <i>Vârsta debut = 0,3 ani (0-12 ani)</i> (Anexa 1)	Minim 5 forme etiologice (CGL1-5) CGL1 (mutație APGAT2) + CGL 2 (mutație BSCL2) = 95% din cazuri
	Parțiale (FPLD) (Anexa 2) <i>Vârsta de debut 9,9 ani (0-16 ani)</i>	8 forme etiologice: 1-6. FPLD 1-7 8. lipodistrofia AKT2-linkată
B. Sindroame lipodistrofice dobândite	Lipodistrofia dobândită generalizată (AGL) = Sindrom Lawrence	<i>Determinate de distrucția autoimună a adipocitelor, deci asociate cu afecțiuni autoimune</i>

	<i>Vârsta de debut 5 ani (0-15 ani)</i>	
	Lipodistrofia dobândită parțială (APL) = Sindromul Barraquer-Simons <i>Vârsta de debut 8,2 ani (0,5-16 ani)</i>	
	Lipodistrofia asociată infecției HIV	
	Lipodistrofii regionale	Ex – post injectări
	Alte tipuri de lipodistrofii dobândite	Asociate cu: – iradierea întregului organism; – după transplant de celule hematopetice; – după anumite tipuri de inhibitori de check-point; – tumorile diencefalice la copii (eg: astrocitom pilocitic) se pot asocia cu sindroame lipodistrofice generalizată în perioada de nou-născut/sugar, lipodistrofia poate preceda celelalte semne tumorale
C. Sindroame Progeroide	cu lipodistrofie parțială cu lipodistrofie generalizată (Anexa 3)	

Sindromul Berardinelli-Seip = lipodistrofia generalizată congenitală (CGL)

CGL este o boală autozomal recesivă caracterizată prin lipsa generalizată a țesutului adipos la nivelul întregului organism. Semnele și simptomele sunt prezente încă de la naștere (congenital), sau din copilăria timpurie: hipertrigliceridemie, rezistența la insulină, risc de diabet zaharat, steatoză hepatică, cardiomiopatie hipertrofică cu risc de insuficiență cardiacă și moarte subită. Datorită absenței aproape în totalitate a țesutului lipidic și la creșterea excesivă a țesutului muscular, pacienții au un aspect fizic foarte musculos și vene vizibile și proeminente.

- Absența generalizată (inclusiv palmo-plantară) a țesutului adipos, observată rapid postpartum, în primii doi ani de viață;
- Manifestări clinice asociate: acanthosis nigricans apărut precoce, abdomen proeminent prin hepato/splenomegalie, cu hernii, musculatura proeminentă;
- Asocieri fenotipice posibile: hipotonie musculară, instabilitate cervicală la sugar și copilul mic;
- Appetit crescut, creștere liniară accelerată cu maturizare osoasă avansată; foarte rar adrenarha sau menarha precoce; talie finală adultă normală sau ușor redusă
- Fenotip de SOPC asociat, cu infertilitate la sexul feminin, dar fertilitate normală la sexul masculin;
- Asocieri descrise: leziuni litice osoase (oase lungi) postpubertare, chisturi osoase, maduvă osoasă hipoplazică. disabilitate intelectuală, cardiomiopatie hipertrofică;
- Afecțiunea mai sever și mai devereme exprimată la sexul feminin, deși prevalența este egală la cele două sexe;
- Insulinorezistența apare la vârste tinere, chiar de la naștere; diabetul apare rar în copilărie, dar este frecvent în perioada de adolescență/adult tânăr; este noncetogenic și de obicei refractar la terapia cu insulină, iar complicațiile diabetului apar frecvent: nefropatie,

retinopatie, pancreatită acută, steatoză hepatică, hipertrigliceridemie importantă cu risc de pancreatită acută.

- Risc de transformare a steatozei în ciroză hepatică.
- Minim 5 etiologii genetice, mutațiile **AGPAT2** și **BSCL2** fiind responsabile de 95% cazuri (Anexa 1).

Sindromul Lawrence = lipodistrofia generalizată dobândită (AGL).

AGL este o afecțiune mai des întâlnită în rândul femeilor albe (femei:bărbați, 3:1) și apare, de obicei, înainte de adolescență (însă, poate apărea în orice moment al vieții) cu pierderea progresivă a țesutului lipidic la nivelul întregului organism, inclusiv la nivelul palmelor și tălpilor, la persoane anterior sănătoase. O acumulare de lipide poate apărea la nivelul feței, gâtului și axilelor, **dar țesutul adipos retroorbital și la nivelul măduvei spinării este adeseori conservat.** Complicațiile metabolice sunt frecvente și pot fi severe, DZ dezvoltându-se în medie după cca 4 ani de la dispariția țesutului adipos; sunt frecvente hipertrigliceridemia, steatoza hepatică cu evoluție spre ciroză, acanthosis nigricans, tulburările menstruale și profilul clinico-biologic de SOPC (1/3 cazuri). În cazul adolescenților, sindromul este asociat cu un apetit vorace și o creștere accelerată. Debutul este adeseori după o afecțiune febrilă, AGL fiind deseori asociată cu apariția bolilor autoimune.

Se descriu în acest sens 3 tipuri de AGL:

- Tipul I – asociat cu manifestarea paniculitei - noduli inflamatori urmați de lipoatrofie;
- Tipul II – AGL asociată cu boli autoimune: dermatomiozita cu debut juvenil (8-40% din pacienții cu DMJ dezvoltă AGL), artrita reumatoidă, sleroza sistemică, LES, Sindrom Sjogren; au fost descrise în literatură câteva cazuri de lipodistrofii generalizate dobândite după terapii cu inhibitori de check-point.
- Tipul III – idiopatică - AGL fără etiologie autoimună identificată (50% cazuri).

Cauzele bolii rămân necunoscute. Ar putea fi factori declanșatori infecțioși (de ex., un caz recent de paniculită apărută după tuberculoză), sau un mecanism autoimun. Conform unei publicații recente, o cauză ar putea fi activarea căii clasice a complementului (C4) - în contradicție cu lipodistrofia parțială dobândită, care afectează jumătatea superioară a organismului uman și este caracterizată de activarea căii alternative a complementului (C3). Progresia lipoatrofiei, focală sau generalizată, a fost raportată la pacienții cu dermatomiozită, la care, de obicei este prezent anticorpul anti-p155. A fost luată în considerare și ipoteza unui factor genetic declanșator.

LIPODISTROFIILE PARȚIALE

Formele familiale FPLD – sunt afecțiuni heterogenă din punct de vedere clinic și genetic, reprezentând un grup de boli autozomal dominante caracterizate prin pierderea selectivă a țesutului adipos subcutanat în diferite regiuni ale corpului (predominant pe membre, fese și coapse), variind de la arii de dimensiuni mici pe anumite segmente ale corpului, până la absența țesutului adipos subcutanat pe toată suprafața corpului, cu redistribuția sa în alte zone, ceea ce le poate conferi pacienților un aspect "Cushingoid". Pacienții prezintă un aspect normal la naștere și în perioada

copilăriei în ceea ce privește distribuția lipidelor, însă dezvoltă modificări clinice în apropierea pubertății. Drept consecință a adipogenezei imperfecte, în perioada adolescenței sau la maturitate apar progresiv complicații metabolice precum: rezistența la insulină, diabetul zaharat, steatoza hepatică, acanthosis nigricans, hipertensiune și ateroscleroză prematură cu risc crescut de afecțiuni cardiovasculare coronariene. Unele femei pot prezenta caracteristici ale sindromului ovarelor polichistice, cum ar fi: hirsutism, oligomenoree, ovare polichistice și infertilitate. Pacienții sunt, de obicei, predispuși la boli cardiovasculare precoce.

Lipodistrofiile congenitale parțiale (APL) (Sindromul Barraquer-Simons)

Sunt afecțiuni genetice rare caracterizate prin pierderea selectivă și progresivă în diverse regiuni ale corpului: de obicei reducerea țesutului subcutanat la nivelul membrelor superioare și inferioare și la nivelul trunchiului, concomitent cu depunerea țesutului subcutanat în alte regiuni, mai ales la nivelul feței, gâtului și regiunii intraabdominale.

În majoritatea cazurilor modificările fenotipice apar la pubertate. Asociază o serie de anomalii metabolice, intensitatea acestora fiind adeseori proporțională cu gradul de pierdere a țesutului adipos: intoleranță la glucoză, DZ, hipertrigliceridemie. Se descriu 8 tipuri de lipodistrofii parțiale familiale (FPLD1-7, FPLD AKT2, din care cele mai frecvente sunt FPLD2-3), 5 cu transmitere autozomal dominantă, 3 cu transmitere autozomal recesivă (Anexa 2).

Lipodistrofia dobândită parțială (APL) (Sindromul Barraquer-Simons)

Lipodistrofia APL este mai frecventă la sexul feminin (raport sex feminin: sex masculin – 4:1) și debutează de obicei în copilărie și adolescență, însă poate să apară și până în a patra sau a cincea decadă a vieții. Pierderea țesutului adipos se produce cranio-caudal, afectând progresiv fața, gâtul, umerii, brațele și trunchiul, concomitent cu acumularea grăsimii în ½ inferioară (coapse, fese și membre inferioare).

Glomerulonefrita mezangiocapilară este prezentă la o treime din pacienții cu APL, apare după o perioadă medie de 5-10 ani de la debutul manifestărilor subcutanate și este asociată cu niveluri serice scăzute ale componentei C 3 a complementului și prezența factorului C3-nefritic.

Deși există un risc crescut de rezistență la insulină și complicații metabolice (inclusiv dereglări menstruale, hirsutism, diabet zaharat, dislipidemie, hipertensiune arterială și steatoză hepatică), **acestea sunt observate mult mai rar**, comparativ cu alte tipuri de lipodistrofii. Ocazional, pot fi asociate anomalii funcționale, inclusiv surditate senzorială, epilepsie, deficit intelectual, miopatie și modificări ale retinei. Deși etiologia bolii este necunoscută, susceptibilitatea a fost legată de mutațiile heterozigote la nivelul genei LMNB2 (19p12.3), care codifică proteina din anvelopa nucleară a laminei B2. Cu toate acestea, această mutație este foarte instabilă. Mai mult, apariția timpurie a bolii sugerează cauze genetice încă necunoscute, implicate probabil în imunitatea înăscută.

Algoritmul de diagnostic al lipodistrofiilor este cuprins în anexa 4.

I. INDICAȚIA TERAPEUTICĂ (face obiectul unui contract cost-volum)

Metreleptin este indicată ca adjuvant, pe lângă regimul alimentar, ca terapie de substituție pentru tratamentul complicațiilor cauzate de deficitul de leptină la pacienții cu:

- LD generalizată congenitală diagnosticată (sindrom Berardinelli-Seip) sau LD generalizată dobândită (sindrom Lawrance), confirmată, **la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de minim 2 ani;**
- LD parțială familială diagnosticată (FPLD) sau LD parțială dobândită (sindrom Barraquer-Simons), **la adulți și adolescenți cu vârsta de minim 12 ani, la care tratamentele standard au eșuat în atingerea controlului metabolic adecvat.**

Rezultate așteptate: scăderea hiperfagiei, îmbunătățirea sensibilității la insulină (scăderea valorilor insulinemiei bazale sau scăderea necesarului de insulină), scăderea valorilor HbA1c, a trigliceridelor serice, ameliorarea steatozei hepatice.

Tratamentul cu Metreleptină

Prevenirea apariției complicațiilor și comorbidităților severe ale lipodistrofiilor. Cauzele majore de mortalitate în LD includ afecțiuni cardiovasculare (cardiomiopatie, infarct miocardic, aritmii), afecțiuni hepatice (insuficiență hepatică, hemoragii gastro-intestinale, carcinom hepatocelular), insuficiență renală, pancreatită acută și sepsis.

II. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT

II.1 Criterii de includere în tratamentul cu Metreleptină

Următoarele criterii de includere trebuie îndeplinite concomitent:

1. CRITERIILE DE VÂRSTĂ

- Vârsta cronologică ≥ 2 ani pentru **LD generalizată** congenitală sau dobândită;
- Vârsta cronologică ≥ 12 ani pentru **LD parțială** congenitală sau dobândită;

2. CRITERII DE DIAGNOSTIC CLINIC POZITIV (Brown et al, 2016, Handelsman Y, consens AACE, 2013)

Criteriu clinic obligatoriu - Disparația sau absența țesutului subcutanat parțial sau generalizat + 2 criterii clinice majore sau 1 criteriu clinic major+două criterii minore (tabel)

Caracteristici Clinice majore	Caracteristici Clinice minore	Caracteristici suportive
1. Facies și aspect fenotipic specific: – Cushingoid – Acromegaloid – Progeroid	Cardiomiopatie hipertrofică Poate fi prezentă din perioada de sugar sau poate apărea și ulterior în devoltare	Falimentul creșterii la sugari și copii mici

2. Acanthosis nigricans/elemente clinice de virilizare la sexul feminin (fenotip de PCOS la sexul feminin)	Dizabilitate intelectuală Ușoară (IQ: 50–70) și moderată (IQ: 35–50) – la cca 80 % din cazurile cu mutații BSCL2, respectiv 10 % din cazurile cu mutații AGPAT2	Hipogonadism secundar la sexul masculin/amenoree primară/secundară la sexul feminin
3. Xantoame cutanate	Pubertate precoce la fete	
4. Musclatură proeminentă și flebomegalie la nivelul membrelor	Hiperfagie disproporționată , uneori cu nervozitate și agresivitate la copii	
5. Chisturi osoase	– Localizate la nivelul regiunii epifizare și metafizare a oaselor lungi – Apar de obicei în a doua decadă de viață – Aspect polichistic la evaluarea radiologică – Îndeosebi în mutațiile AGPAT2	
6. Flebomegalie	– proeminența venelor membrelor superioare/inferioare datorită absenței țesutului subcutanat	
	Aspect clinic similar la membrii familiei sau istoric familial de pierdere masă adipoasă/complicații metabolice cu pattern de tip autozomal recesiv sau autozomal dominant	

3. **CRITERII BIOLOGICE: minim un criteriu metabolic obligatoriu cu minim unul din criteriile de severitate (tabel)**

<u>Criteriu metabolic obligatoriu (unul din cele de mai jos)</u>	<u>Criterii de severitate (unul din ele însoțind criteriul metabolic obligatoriu)</u>
DIABET ZAHARAT PLUS minim una din următoarele	Cerințe mari de insulină (≥ 200 U/zi ; ≥ 2 U/kg/zi)
	<i>Sau</i> Hb A1C > de 7,5% sub terapie antidabetică non-insulinică
	<i>Sau asociind</i> Hepatomegalie și/sau creșterea transaminazelor în absența altor afecțiuni cunoscute a se asocia cu afectare hepatică
	Descrierea imagistică a steatozei hepatice
HIPERTRIGLICERIDEMIE CU UNUL DIN URMĂTOARELE CRITERII DE SEVERITATE	TG preprandial >5,65 mmol/l (500 mg/dl)
	<i>Sau</i> TG bazale > 250 mg/dl în pofida terapiei hipolipemiante administrate corect pentru minim 6 luni
	<i>sau</i> istoric de pancreatită prin hipertrigliceridemie
	<i>Sau asociind</i> Hepatomegalie și/sau creșterea transaminazelor în absența altor afecțiuni cunoscute a se asocia cu afectare hepatică
	Descrierea imagistică a steatozei hepatice
	Sau după minim 6 luni de dietoterapie specifică asociată cu efort fizic la copii
HIPERINSULINEMIE (Insulină în condiții de repaus alimentar >30 μ U/ml) PLUS minim una din următoarele	Tg crescute > 200 mg/dl
	<i>Sau asociind</i> steatoza hepatică (imagistic sau hepatomegalie+citoliză)

4. Excluderea altor afecțiuni cu aspecte fenotipice/metabolice similare

AFECTIUNI CU SCĂDERE PONDERALĂ/redistribuire țesut adipos	AFECTIUNI CU TULBURĂRI METABOLICE	LIPODISTROFII DOBÂNDITE REGIONALE /PARȚIALE
Anorexia nervosa		Lipodistrofia HIV
Cașexia neoplazică	DZ tip II dezechilibrat	– după iradierea întregului organism;
Hipertiroidism	Obezitatea truncală cu sindrom metabolic	– după transplant de celule hematopetice;
Insuficiență adrenocorticală	Mutațiile receptorului leptinic	– după anumite tipuri de inhibitori de check-point;
Sindrom Cushing		– tumorile diencefalice la copii (eg: astrocitom pilocitic) se pot asocia lipodistrofie generalizată în perioada de nou-născut/sugar, lipodistrofia poate preceda celelalte semne tumorale
Sindrom de malabsorbție		Lipodistrofii regionale
Infecții severe		Lipomatoza multiplă sistemică

PARAMETRII DE EVALUARE MINIMĂ ȘI OBLIGATORIE PENTRU ÎNȚIEREA TRATAMENTULUI CU METRELEPTINĂ

* Evaluări nu mai vechi de 1 săptămână,

** evaluări nu mai vechi de 1 lună

Evaluarea și monitorizarea comorbidităților și a răspunsului la terapie se vor face în echipă multidisciplinară, care va cuprinde: medic endocrinolog, diabetolog și nutriționist, gastroenterolog/hepatolog, cardiolog, conform protocolului actual, sub coordonarea medicului evaluator.

- A. Criterii clinice
- B. Criterii paraclinice
- C. Evaluări imagistice și funcționale

A. CRITERII CLINICE

A.1. Istoric familial și personal de: lipodistrofie (vârsta debut, evoluție), DZ, hipertrigliceridemie, steatoză, pancreatită, miopatie, cardiomiopatie, tulburări de conducere

A. 1.1. Menționarea debutului terapiei și a dozelor de terapie antidiabetică și/sau hipolipemiantă

A.1.2. Menționarea consumului zilnic de etanol

A.2. Criterii antropometrice: Talie, Greutate, IMC, scoruri Z (talie, greutate, IMC)

A.3. Examen clinic general:

- *dispoziția țesutului adipos* (absent/exces sau măsurare pli cutanat cu calipometru verificat): facial, cervical, trunchi, abdomen, fese, regiunea pubiană, coapse, gambe;

- *modificări tegumentare și țesut subcutanat*: acanthosis nigricans, hirsutism, hipertricoză, elemente clinice de androgenizare, xantoame cutanate, lipoame, modificări progeroide;
- *flebomegalie*;
- *țesut muscular*: atrofie/hipertrofie;
- *modificări faciale (ex)*: micro/macrocefalie, hipoplazie de mandibulă, facies acromegaloid/cushingoid/ progeroid; aspecte particulare nas, urechi, ochi, gură, implantarea dinților etc
- *modificări scheletale* – coloana vertebrală, articulații;
- *ap cardiovascular*: TA, AV; istoric de CMH, CMD, BCI, tulburări de conducere;
- *tub digestiv* – tulburări de apetit și de aport alimentar, protruzie abdominală, hepato/splenomegalie;
- *sistem nervos* – dizabilitate intelectuală, hipo/hipertonii, mialgii.
- *sistem reproducător*: stadiul Tanner B/P/G; tulburări menstruale; TDS; infertilitate primară/secundară

A.4. Examen genetician clinician

B. 1. CRITERII PARACLINICE ȘI EXPLORĂRI COMPLEMENTARE OBLIGATORII

Afecțiuni	Testare	Ritmicitate	Observații
Investigații generale	Hemogramă, VSH, fibrinogen Calciu, fosfor, fosfatază alcalină, albumina Sodiu, potasiu, clor seric	La inițierea terapiei, ulterior la 6 luni	
Diabetul zaharat	Glicemie a jeun OGTT HbA1c	La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la 6 luni	Pot dezvolta și DZ tip 1 – se vor măsura Ac specifici în cazuri selecționate
Rezistența la insulină (în absența criteriilor de DZ)	Insulinemie bazală, peptid C* Scor HOMA	La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la 6 luni	
Dislipidemia	Trigliceride	La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la 6 luni; oricând la apariția durerilor abdominale/ la apariția xantoamelor	
	Colesterol total LDL și HDL colesterol	La dg. și anual după vârsta cronologică 10 ani	
Afecțiunea hepatică	TGO, TGP, GGT, Bil T, D	La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la 6 luni; oricând la apariția durerilor abdominale/la apariția xantoamelor	
Steatoză/fibroză	Ecografie hepatică	Anual și la nevoie în funcție de clinică	Se vor evalua: – dimensiuni ficat, splină – existența și severitatea

			steatozei/fibrozei – existența hipertensiunii portale În cazul AGL se vor face teste specifice pentru hepatite autoimune
	FIBROSCAN /FIBROMAX	La inițierea terapiei, anual și oricând în funcție de contextul clinic	
Afectarea cardiacă	EKG, ecografie	La inițierea terapiei, apoi anual	
Afectarea renală	Uree ,creatinină, ac uric Măsurare proteinurie - În urina pe 24 ore - În spotul urinar, raport proteine/creatinină Glicozurie în urina spontană	La inițierea terapiei, apoi anual La 3 luni la pacienții cu afectare renală preexistentă	

* peptid C doar la inițierea terapiei, pentru dg etiologic

B.2. CRITERII PARACLINICE în funcție de forma clinica de boala (necesari evaluării afecțiunii, dar neobligatorii la inițierea terapiei)

Afecțiune	Motivație	Investigații
Diabetul zaharat/alte autoimunopatii	Suspiciunea DZ Tip I Evaluarea altor autoimunopatii (în formele dobândite) Evaluarea etiopatogenică în formele dobândite	– anticorpi anti-decarboxilaza acidului glutamic; – anticorpi anti cellule insulare; – anticorpii anti-insulină (CN 5430) – anticorpi anti-celule parietale gastrice – anticorpilor anti-transglutaminază IgA – anticorpii anti-peroxidază și anti-tiroglobulină tiroidieni; TSH, freeT4 – anticorpii antipararenali și antinucleari ± Complement C3 și C4 ± prezența factorului nefritic C3
	Evaluarea complicațiilor DZ	– Examen oftalmologic complet, inclusiv examinarea cu lampă cu fantă (hiperlipemie) – Biopsie renală
Afecțiunea hepatică	Dg diferențial cu hepatitele autoimune, în formele dobândite	Ac specifici hepatitelor autoimune
Afecțiuni digestive	Evaluare risc de pancreatită	Lipaza, amilază serică
Afectarea cardiacă	Forme LD cu afectare cardiacă extinsă, cu risc de aritmii maligne/ischemie miocardică (în general formele asociate cu sindroame progeroide, CGL4, FPLD2 prin mutații LMNA)	– Creatinkinază – Monitorizare HOLTER EKG – Evaluare ischemie cardiacă (ex: teste de efort)
Afectarea renală	Evaluarea dimensiunilor renale (forme de LD asociate afectărilor renale)	Ecografie/RMN abdominal
	Biopsie renală	În funcție de contextul clinic, se pot descrie – Nefropatie diabetică

		– Glomeruloscleroză focală segmentară (CGL) – Glomerulonefrita proliferativă mezangială (MPGN) (APL)
Afectarea scheletică	Estimarea VO în tulburările pubertare asociate/statură mică	Radiografie mână nondominantă
	LD cu risc de subluxație atlanto-axoidiană (CGL tip 4)	RMN coloană cervicală
	Evaluarea chisturilor osoase (CGL tip 1 sau 2)	Studiu scheletic (radiografie convențională/ RMN) oase lungi/coloană
Afectarea neurologică/micro/macrocefalie	Evaluarea capacității cognitive	Scale adecvate vârstei (IQ);
	Excluderea altor leziuni malformative	RMN CEREBRAL
	Excluderea LD difuzivale din tumori cerebrale mari (eg astrocitom)	RMN CEREBRAL
Evaluarea statusului pubertar	Adrenarha precocă	DHEAS, 17 OHP, +/- androstendion FSH, LH, estradiol/testosteron, PRL ecografie pelvis
	Pubertate precocă	
	Pubertate întârziată/hipogonadism primar sau secundar	
Evaluarea statusului reproducător	Evaluarea SOPC Evaluarea hipogonadismului	Testosteron total, liber, ecografie utero-ovariană FSH, LH, estradiol/testosteron, PRL Inhibina B, AMH spermogramă
Malignități	NU EXISTA CONSENS DE MONITORIZARE MALIGNITĂȚI	
Limfoame, în special cu celule T	Evaluare clinică tegumente, grupe ganglionare	anual
Pentru susținerea dg	Pentru susținerea dg în forme parțiale Asociere incertă cu un răspuns mai bun la metreleptină	Dozare leptină serică (ELISA) [#]
	În special în formele parțiale/progeroide	Determinări genetice moleculare cu identificarea mutației ^{##} Secvențiere genă candidat NGS pentru panel de gene Testare WES
	Aprecierea obiectivă a cuantumului de țesut adipos Aprecierea distribuției țesutului adipos	Evaluare DXA ^{###} Evaluare RMN a țesutului gras
	În suspiciunea de LD dobândite	Complement C3 și C4 Dozarea Factorului Nefritic C3 factor antinuclear, factor anti ADN dublu catenar

[#] NU există valori serice ale leptinei care să definească/excludă lipodistrofiile

^{##} absența identificării mutației genice NU exclude etiologia genetică

^{###} nu există referințe DXA care să confirme/infirme dg de lipodistrofie; se pot calcula **fat mass index= (FMI), procent de masă grasă/talie²; raportul Android/Gynoid (AG) = raport conținut masă grasă regiuni de interse androidă/ginoidă, raport % masă grasă trunchi/membre**

II.2 Criterii de excludere (inclusiv contraindicații)

- Obezitatea generală și boli metabolice care nu sunt asociate cu deficit congenital de leptină/**fara dovezi concomitente de lipodistrofie**

- Lipodistrofie legată de HIV;
- Lipodistrofiile regionale/alte tipuri de lipodistrofii dobândite (postiradiere etc, tabelul 1)
- Boală hepatică cunoscută din alte cauze, inclusiv NASH (Steatohepatita nonalcolică)/ **fara dovezi concomitente de lipodistrofie**
- Copiii < 2ani ptr LD generalizată și < de 12 ani ptr LD parțială;
- Insuficiență hepatică și renală
- Femei însărcinate
- Femei care alăptează
- Neoplazie activă/istoric de neoplazii maligne hematologice
- Pacienți cu leucopenie, neutropenie, anomalii la nivelul măduvei osoase, limfom și/sau limfadenopatii/persistente/recurente/în curs de evaluare
- Pacienții consumatori cronici de etanol, definiți ca un consum zilnic de alcool > 20 g/zi la sexul masculin și > 10 g/zi la sexul feminin

III. TRATAMENT

Opțiuni terapeutice înainte de inițierea terapiei cu metrelptină

Dieta pacienților cu lipodistrofie – considerații generale

- Dieta pacienților cu lipodistrofie va fi stabilită împreună cu medicul nutriționist
- Se va evita dieta hipercalorică la copii; datorită compoziției corporale atipice se indică menținerea unui IMC/ a unei greutatei pentru lungime **la limita inferioară a normalului**, sau care asigură creșterea staturală normală; în caz de hipertrigliceridemie severă se vor utiliza ulei cu acizi grași cu lanț mediu (ulei de cocos, ulei de palmier)
- Adulții vor urma dietă hipocalorică și hipolipidică: 50-60% carbohidrați, 20-30% grăsimi, cca 20% proteine; se vor evita carbohidrații simpli și se vor utiliza complexe carbohidrați-fibre (carbohidrați cu eliberare lentă), distribuiți în mod egal la mesele zilei și gustări și întotdeauna în asocieră cu proteine sau lipide. Grăsimile din alimentație se vor constitui din acizi grași cu lanț lung omega 3 și grăsimi cis-mono-nesaturate.

Înainte de tratamentul cu metreleptină SE VOR ÎNȚIA ALTE TERAPII SPECIFICE ALE AFECTĂRILOR METABOLIE: terapie antidiabetică specifică, terapie hipolipemiantă etc de către medicul din specialitatea corespunzătoare, sub coordonarea medicului evaluator.

Schema terapeutică pentru tratamentul cu metreleptin

- doza zilnică recomandată de metreleptină se stabilește în funcție de greutatea corporală, după cum se indică în tabelul de mai jos;
- pentru a exista siguranța că pacienții și persoanele care au grijă de pacienți înțeleg doza corectă care trebuie injectată, medicul prescriptor trebuie să prescrie doza adecvată atât în miligrame, cât și ca volum în mililitri;

- pentru a evita erorile de medicație, inclusiv supradozajul, trebuie respectate notele de orientare din RCP cu privire la calcularea și ajustarea dozei;
- în timpul utilizării Metreleptină se recomandă o evaluare a tehnicii de autoadministrare a pacientului o dată la 6 luni;
- la calcularea dozei trebuie să se utilizeze întotdeauna greutatea corporală efectivă la inițierea tratamentului
- necesita creșterea dozei pe kg, mai ales când ajung la pubertate. Poate fi observată o creștere a incidenței valorilor anormale ale TG și HbA1c,
- tratament cronic

Greutatea la momentul inițial	Doza inițială zilnică (volum injectabil)	Ajustări ale dozei (volumul injecției)	Doza zilnică maximă (volumul injecției)
Pacienți de sex masculin și feminin ≤40 kg	0,06 mg/kg (0,012 ml/kg)	0,02 mg/kg (0,004 ml/kg)	0,13 mg/kg (0,026 ml/kg)
Pacienți de sex masculin >40 kg	2,5 mg (0,5 ml)	1,25 mg (0,25 ml) până la 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)
Pacienți de sex feminin >40 kg	5 mg (1 ml)	1,25 mg (0,25 ml) până la 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)

IV. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru monitorizarea tratamentului cu metreleptin

1. Clinic - fisa monitorizare registru

2. Paraclinic și explorări complementare

Afecțiune	Testare	Ritmicitate
Investigații generale	Hemogramă, VSH, fibrinogen Calciu, fosfor, fosfatază alcalină, albumina Sodiu, potasiu, clor seric	La inițierea terapiei, ulterior la 6 luni
Diabetul zaharat	Glicemie a jeun OGTT HbA1c	La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la 6 luni
Rezistența la insulină (în absența criteriilor de DZ)	Insulinemie bazală Scor HOMA	La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la 6 luni
Dislipidemia	Trigliceride	La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la 6 luni; oricând la apariția durerilor abdominale/la apariția xantoamelor
	Colesterol total LDL și HDL colesterol	La inițierea terapiei și ulterior la 6 luni;
Afecțiunea hepatică	TGO, TGP, GGT, Bil T, D	La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la 6 luni; oricând la apariția durerilor abdominale
Steatoză/fibroză	Ecografie hepatică	Anual și la nevoie în funcție de clinică
	FIBROSCAN /FIBROMAX	La inițierea terapiei, anual și oricând în funcție de contextul clinic
Afectarea cardiacă	Consult cardiologic (EKG, ecografie	La inițierea terapiei, apoi anual și intermediar

	Eventual Holter EKG)	la nevoie
Afectarea renală	Uree , creatinină, ac uric Măsurare proteinurie - În urina pe 24 ore - În spotul urinar, raport proteine/creatinină Glicozurie în urina spontană	La inițierea terapiei, apoi anual La 3 luni la pacienții cu afectare renală preexistentă
	Ecografie renală	La 6 luni la pacienții cu afectare renală preexistentă sau cu modificări biologice
Afectarea gonadică	În funcție de context - Evaluări specifice conform protocoalelor de pubertate precoce/întârziată	La 6 luni
	- Evaluări conform protocoalelor de terapie si monitorizarea SOPC	La 6 luni
	- Evalări specifice protocoalelor de hipogonadism	La 6 luni
Evaluare funcție tiroidiană	TSH, freeT4, ATPO La nevoie (context clinic, autoimunitate pozitivă) - ecografie tiroidiană	Anual
Afectare oftalmologică	Examen oftalmologic complet, inclusiv examinarea cu lampă cu fantă (hiperlipemie)	Anual
În cazul infecțiilor recurente	Dozare anticorpi antileptină neutralizanți	La nevoie

3. Dozele de terapie antidiabetică și/ sau hipolipemiantă

Criteriile de evaluare a eficacității terapeutice

1. Evaluarea și reevaluarea pacienților se face de către un medic endocrinolog sau diabetolog cu experiență în tratamentul pacienților cu boli metabolice dintr-o clinică universitară (București, Iași, Tg. Mureș, Cluj, Timișoara, Oradea, Craiova, Constanța, Sibiu) numit evaluator. La nivelul fiecărui Centru Universitar se va numi **o comisie de avizare a initierii si continuarii/intreruperii terapiei** alcatuită din medic endocrinolog, diabetolog, genetician clinician, pediatru, cardiolog, gastroenterolog, reumatolog (LP dobandite), hematolog. Șeful clinicii universitare cu drept de prescriere va propune președintele comisiei de avizare, care va fi medic endocrinolog și care va propune ceilalți membri ai comisiei.

2. Criterii de apreciere a eficienței terapiei:

În cursul primului an de terapie este considerat raspuns minim :

- $\geq 0,5\%$ reducere a HbA1C $\pm$
- $\geq 25\%$ reducere a necesarului de insulină $\pm$
- $\geq 15\%$ reducere a trigliceridelor
- reducerea apetitului (scaderea nr de Kcal zilnice cu care se ajunge la satietate) si secundar
- Modificarea greutatii corporale
- Scaderea dozelor de medicatie antidiabetica/hipolipemiantă

V. Criterii pentru întreruperea definitivă a tratamentului

- reacție alergică sistemică la Metreleptina care pune viața în pericol;
- evenimente adverse care nu au fost explicate ușor de alte cauze care nu au legătură cu tratamentul actual:
 - sepsis, pneumonie, osteomielită, celulită;
 - pancreatită sau recurență pancreatică;
 - eveniment hepatic grav;
 - suspiciunea de apariție de anticorpi neutralizanți când nu mai exista răspuns la dozele ajustate de tratament și/sau apar infecții repetate → dozare ac antileptinici neutralizanți → se întrerupe tratamentul
- nerespectarea cerințelor de automonitorizare și vizite la centrele clinice;
- scădere mai mare de 8% a hematocritului și întreruperea tratamentului recomandat de Serviciul de Hematologie;
- număr de globule albe <2500 μ L sau număr absolut de neutrofile <1000 μ L și întreruperea tratamentului recomandată de Serviciul de Hematologie;
- limfom apărut în timpul terapiei
- Glomerulonefrita proliferativă mezangială apărută în cursul tratamentului
- **absenta criteriilor de eficiența terapeutică**
- la cererea pacientului

VI. Prescriptori

Inițiere: Medici endocrinologi, medici diabetologi din centrele universitare amintite cu avizul **Comisiei de avizare a inițierii și continuării/întreruperii terapiei** cf cap IV. Pct. B subpct. 1- care vor verifica criteriile de includere și monitorizare a terapiei la fiecare pacient la fiecare 6 luni.

Continuare: medicii mai sus menționați sau medicii endocrinologi, diabetologi din zona administrativ teritorială a pacientului, care vor continua prescrierea în dozele și pe durata menționate în scrisoarea medicală.

ANEXA 1

LIPODISTROFII CONGENITALE GENERALIZATE - FORME CLINICO-PATOGENE

Tip	CGL tip 1	CGL tip 2	CGL tip 3	CGL tip 4	CGL PPARG
transmitere	AR, OMIM #608594	AR, OMIM #269700	AR, OMIM #612526	AR, OMIM #613327	AR
Substrat genetic	Mutații AGPAT2 , 9q34.22,23	Mutații BSCL2 , 11q13	Mutații CAV1 , 7q31	Mutații CAVIN1	Mutații PPARG
Fiziopatologie	AGPAT2 = 1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferaza 2 , care catalizează acilarea acidului lisofosfatidic în acidul fosfatidic, compus intermediar în sinteza triacilgliceridelor și	BSCL2 codifică seipina, o proteină cu funcții incomplet cunoscute, dar care intervine în diferențierea adipocitelor și este concomitent exprimată în mai multe țesuturi,	CAV 1 codifică caveolina 1 - exprimată în caveole, structuri aflate la suprafața celulelor, cu rol în transportul lipidelor și fosfolipidelor intracelular, cu formarea picăturilor lipidice, structuri cu	CAVIN1 codifică cavina 1, un factor proteic esențial în biogeneza caveolelor	(PPARγ) – receptor γ nuclear activat de proliferator peroxisom Principalul reglator al diferențierii și funcției adipocitare, reglator al

	glicerofosfolipidelor	inclusiv testicule și creier	funcții specifice-depozitarea lipidelor.		metabolismului lipidic sistemic și al sensibilității la insulină
Epidemiologie	Mai frecventă la pacienții de origine africană	Mai frecventă la pacienții de origine europeană, Orientul mijlociu, japoneză			
Vârsta de debut	Imediat după naștere	Imediat după naștere	La cca 3 luni postpartum	În perioada de sugar	
Țesut adipos facial	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓
Țesut adipos de importanță mecanică (periorbital, de la nivel palmoplantar și articular)	↔	↓↓↓↓↓	↔	↔	
Țesut adipos trunchi	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓
Țesut adipos fesier	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓
Țesut adipos măduvă osoasă	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↔	↔	↔
Distribuție/anomalii de țesut adipos	Este afectat doar țesutul adipos cu importanță metabolică (intraabdominal, intermuscular, subcutanat, de la nivelul măduvei osoase), nu și cel cu importanță mecanică	Afectare extinsă, severă și precoce comparativ cu tipul I: este afectat țesutul adipos cu importanță metabolică, dar și cel cu importanță mecanică (periorbital, de la nivel palmoplantar și articular)	Este afectat doar țesutul adipos intraabdominal, intermuscular, subcutanat, nu și cel de la nivelul măduvei osoase sau cu importanță mecanică	Este afectat doar țesutul adipos intraabdominal, intermuscular, subcutanat, nu și cel de la nivelul măduvei osoase sau cu importanță mecanică	Posibilă conservarea țesutului adipos facial
Diabet zaharat	Comun	Comun	Prezent	Comun	Prezent
Debutul DZ	Adolescență	8-10 ani	8 ani		Adolescență
insulinemie	↑↑↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑
trigliceride	↑↑↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑
HDL colesterol	↓↓ sau ↔	↓↓ sau ↔	-		
Leptina	↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓		
Acanthosis	Prezentă	Prezentă	Prezentă	Prezentă	Prezentă
Afectare osoasă/musculară/articulară	Dezvoltă chisturi osoase la nivelul oaselor lungi membre postpubertar	Mers spastic	Statură mică	Osteopenie, deformări metafizare, rigiditate articulară Miopatie congenitală cu nivele serice crescute de CK Instabilitate atlanto-axială	
Afectare cardiacă	NA	cardiomiopatie hipertrofică, risc de deces precoce	NA	Alungire interval QT, risc crescut de aritmii maligne cu moarte subită	per
Hipertensiune	rară	rară	Nu este prezentă		
Afectare GI	NA	NA	Megaesofag congenital Steatoză hepatică	Stenoză pilorică	Episoade recurente de pancreatită

Afectare intelectuală/neurologică	Inteligență normală	Poate asocia dizabilitate intelectuală (de obicei ușoară/moderată) Sdr de neuron motor superior Sdr neurodegenerativ progresiv, cu prognostic fatal Neuropatie motorie distală			
Alte caracteristici	Aspect acromegaloid	teratozoospermie	Poate asocia falimentul creșterii cu statură mică Hipocalcemie prin rezistență la vitamina D	Lipodistrofie cu debut tardiv în perioada de sugar Afectare nefrotică cu deficit de IgA	

ANEXA 2

LIPODOSTROFII PARȚIALE CONGENITALE – (FPLD = ”Familial Partial Lypodystrophies”) – FPLD2 și FPLD3 acoperă minim 50% cazuri

CARACTERIZARE CLINICO-PATOGENICĂ

Tip	FPLD1 Sdr. Koebberling	FPLD2 Sdr. Dunnigan	FPLD3	FPLD4	FPLD5	FPLD6	FPLD7	FPLD AKT2 linkată
Transmitere	Gena necunoscut, AD sau poligenic OMIM #608600	LMNA, AD sau codominant OMIM #151660	PPARG, AD OMIM #604367	PLIN1, AD OMIM #170290	CIDEA, AR OMIM #615238	LIPE, AR OMIM #615980	CAV1, AD OMIM #606721	AKT2, AD OMIM -
Substrat genetic		1q21-22, LMNA – lamina nucleară tip A	3p25.2, PPARG	15q26.1 – PLIN1, Peripilina 1	3p25.3, CIDEA	19q13.2 LIPE – Lipaza E, hormon-sensitivă	7q31.2 CAV1 – caveolina1	19q13.2 AKT2 – protein kinase B
Fiziopatologie		Incomplet cunoscută, modificări ale laminei nucleare, cu efect citotoxic	(PPARγ) – receptor γ nuclear activat de proliferator peroxisom Principalul reglator al diferențierii și funcției adipocitare, reglator al metabolismului lipidic sistemic și al sensibilității la insulină Mutațiile PPARG determină inhibiția diferențierii adipocitelor în cursul diviziunii	Principală fosfoproteină din jurul picăturilor lipidice din adipocit, reglează metabolizarea TG din depozite adipoase	CIDEA este necesară pentru formarea picăturilor lipidice uniloculare și pentru depozitarea optimă a țesutului gras	Rol principal în hidroliza esterilor de colesterol și a acilglicerolului din țesutul adipos	Caveolina 1 - exprimată în structuri aflate la suprafața celulelor, cu rol în transportul lipidelor și fosfolipidelor intracelular, cu formarea picăturilor lipidice, structuri cu funcții specifice-depozitarea lipidelor	Proteinkinaza B este implicată în transmiterea semnalului insulinei, mediază diferențierea adipocitelor
Epidemiologi	Mai frecvent la	>500 pacienți	20 familii	4 familii	O singură	2 familii	3 pacienți	O singură

e	sexul feminin	Mai frecvent la descendenții din Europa de nord, fenotip clinic și metabolic mai evident la sex feminin			pacientă			familie descrisă
Vârsta de debut	Copilărie	Pubertate, progresiv	Variabilă, predominant adultă	Copilărie/adol escență	19 ani	Debut după 30 ani		Debut după vârsta de 30 ani
Țesut adipos facial/regiune cervicală	↔ sau ↑↑	↑↑↑	↔ sau ↑↑	↔ sau ↑	↑↑↑ +axilar, visceral	↑↑	↓↓	
Țesut adipos trunchi	↑↑	↓↓	↑↑	↔ sau ↑	↔	↔	↓↓	
Țesut adipos abdomen	↑↑	↓↓ sau ↑↑	↔ sau ↑↑	↔ sau ↑	↔	↑↑	↓↓	↑↑
Țesut adipos membre	↓↓↓	↓↓↓	↓↓ (mb inferioare)	↓↓ (mb inferioare)	↓↓↓	↓↓ (mb inferioare)	↑↑ (șolduri, coapse)	↓↓ (mb inferioare)
Țesut adipos regiune fesieră	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↔	↑↑	↓↓
Țesut adipos în regiunea pubiană (semn Dunningan)		↑↑↑				↑↑↑		
Țesut adipos în alte regiuni	↑↑ visceral	↑↑ submentonier, supraclavicular			↑↑ axilar, visceral	↑↑ axilar, torace dorsal, visceral		
Particularități	Caracteristica clinică patognomică = existența unei delimitări clare între țesuturile normale și cele lipoatrofice, concomitent cu raportul crescut pliu cutanat triceps/antebra 1 și respectiv abdomen/coapă 2	Aspect Cushingoid	Similar FPLD2, fără afectarea facială	Lipodistrofie parțială limitată la extremități	Lipodistrofie parțială limitată la extremități, hipertrofie adipoasă viscerală	Lipodistrofie membre inferioare cu hipertrofie adipoasă 1/2 superioară corp	Lipodistrofie parțială limitată la 1/2 superioară corp, cu acumulare țesut adipos fesier, șolduri, coapse	
Țesut muscular/oste oarticular		Creșterea masei musculare	Creșterea masei musculare	Aspect "musculos"	Creșterea masei musculare	Distrofie musculară cu creșterea creatinkinazei	Micrognație, hipoplazie de mandibulă	
Diabet Zaharat	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↔	
Debutul DZ	adult		Variabil, de la copilărie până la maturitate			Peste 40 ani		
Insulinemie	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↔ sau ↑↑	↑↑↑
Trigliceride	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↔ sau ↑↑	↑↑
Leptină					↓↓			
Afectare cardio-vasculară	Risc de boli cardiovasculare (BCI) HTA	Cardiomiopati e cu debut brusc și progresie rapidă Risc de moarte subită la vârste tinere Cardiomiopati e dilatativă	HTA cu debut precoce, instalarea sa ajută la dg diferențial cu FPLD2	Cardiomiopati e hipertrofică, BCI HTA		NA	Hipotensiune ortostatică simptomatică Hipertensiune pulmonară	
Steatoză	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑			↑↑
Afectare tract digestiv	Risc de pancreatită	NU	NU	NU	NU		Pancreatită Creșterea motilității tractului	

							digestiv Vărsături ciclice	
Afectare intelectuală/ne urologică	NU	NU	NU	NU	NU	NU	Sindrom neurodegener ativ Spasticitate membre inferioare cu debut tardiv, ataxie	
Funcție reproductivă	Nu descrie fenotip de SOPC	Risc de SOPC si infertilitate Risc de avorturi spontane, diabet gestațional	Infertilitate Amenoree primară/secund ară SOPC	SOPC	Tulburări menstruale	Tulburări menstruale	Absența telarhăi	SOPC
Altele	Rată metabolică bazală crescută	Sdr nefrotic Acanthosis, xantoame		Microalbumin urie Glomeruloscle roză focală segmentară			Cataractă congenitală Retinopatie pigmentară	

ANEXA 3

LIPODOSTROFII ASOCIATE SDR. PROGEROIDE

TABEL1 – SDR PROGEROIDE CU LIPODISTROFII GENERALIZATE

Tip	FPLD asociata cu displazie mandibulo-acrală	Sdr. Hutchinson-Gilford	Sdr. Werner atipic și sdr. progeroid atipic	Sdr. MDPL	Sdr. Keppen-Lubinsky	Sdr. Progeroid Néstor-Guillermo	Sdr. Progeroid Fontaine	Sdr. Ruijs-Aalfs	Sdr. Cockayne	Sdr. Wiedemann-Raute nstrauch	Sdr. Penttinen
Susbtat genetic	LMNA, AR LMNA+ ZMPSTE24 Heterozigot compus MTX2	LMNA, AD, OMIM #176670	LMNA, AD	Generalizată sau parțială POLD1, AD, OMIM #615381	KCNJ6, AD, OMIM #614098	BANF1, AR, OMIM #614008	SLC25A24 OMIM #612289	SPRTN, AR, OMIM #616200	ERCC6, ERCC8, AR, OMIM #133540, #216400	POLR3A, AR OMIM #264090	PDGFRB, AR OMIM #601812
Vârsta de debut	de la naștere, caracter evolutiv-tabloul complet până la vârsta școlară	Falimentul sever al creșterii postnatale din primul an de viață,		debut în copilăria tardivă concomitent cu acumularea țesutului adipos visceral			Prenatal			Prenatal	Perioada de sugar
Caracteristici generale	Falimentul creșterii postnatale				Întârziere severă de dezvoltare	Retard de creștere	Tulb. de dezvoltare globală pre și postnatală, statură mică	Întârziere globală de dezvoltare		Deficit sever de creștere pre și postnatal	Creștere normală sau accelerată Semne de senescență din perioada de sugar
Facies	Hipoplazie de mandibulă (aspect de "facies de pasăre") claviculă	Macrocefalie relativă la dimensiunile feței, baza și vârful	Facies efilat, hipoplazie mandibulă Par subțire, friabil	Facies subțire, efilat hipoplazie de mandibulă	Microcefalie cu ochi proeminenți, baza nasului îngustă, tendința	suturi craniene largi, păr rar, ochi proeminenți, baza nasului	păr scalp rar, tegument ridat, vene proeminente	ose frontale, față tringhiulară, ochi jos amplasați, cataractă,	Microcefalie cu deficit cognitiv, retinopatie, pigmenta	păr rar, proeminențe nărilor, Macrocefalie relativă,	anomalii craniene variate (cranosinostoză/ fontanele largi). Păr

	nchiderea tardivă a suturilor anomalii dentare alopecie	nasului înguste, micrognație, retrognație, buze subțiri			de a sta cu gura deschisă. Hipertrofie gingivală	convexă, retrognație cu micrognație (prin osteoliză mandibulară) dinți înghesuiți	hipertricoză, fontanelă anterioară largă Craniosinostoză, frunte lată, triunghiulară, hipoplaei de etaj facial mijlociu, baza nasului convexă, micrognație, microoftalmie, urechi displazice jos inserate, microdonție cu oligodonție	nas bulbos, micrognație, calviție prematură	ră, cataractă,	fontanela largă, baze frontale, facies triunghiular cu hipoplazie mandibulară, hipertelorism Fante palpebrale mici, baza nasului lătită, Cu nări anteverse, urechi jos inserate, gură mica, bărbia rotundă.	subțire piele foarte subțire, uscată, translucidă, cu leziuni nodulare cheloide Retracție tegumentară premaxilară și maxilară, cu aspect de pseudoprogнатism Opacități corneene prin neovascularizație
Lipodistrofie	generalizată	generalizată	generalizată	generalizată și progresivă	generalizată/ dispariția în deosebi a țesutului adipos la nivelul feței	generalizată	generalizată	generalizată ușoară, atrofie musculară	generalizată	generalizată	generalizată
DZ	↔ / ↑↑		↑↑	↑		NU	NU			NU	NU
Insulină	↔ / ↑↑		↑↑	↑↑		NU	NU			NU	NU
Rezistență la insulină	↔ / ↑↑		↑↑	↑↑ (copilărie)		NU	NU			NU	NU
hipertrigliceridemie	↔/ ↑↑		↑↑	↑↑		NU	NU			NU	NU
Steatoză			Hepatomegalie, abdomen protruzionat	Hepatomegalie, citoliză hepatică, steatoză hepatică							
Leptină	↔ sau ușor ↓										
Afectare cardiovasculară		Ateroscleroză severă. Afectare ischemică cardiacă sau AVC precoce, la vârste de 6-20 ani (medie 14,5 ani)				Insuficiență tricuspidiană moderat-severă, hipertensiune pulmonară, fără semne de ischemie cardiacă				Afectare cardiacă rară	Fără ateroscleroză
Afectare a osteoarticulară, musculară, dermatologică	Hipoplazie de calviculă acroosteoliză, contractură a articulațiilor,	Alopecie Întârzierea erupției dentare, lipiuri tegumentare,	Degete efilate, tendință la flexie interfalangiană și la flexie			acroosteoliză absența claviculelor, osteoporoză	hipoplazie unghială și de falange distale	vârstă osoasă întârziată, cifoscolioză toracică, contractură			acroosteoliză, contractură progresivă a articulațiilor

logică	dermatopatie restrictivă cu atrofie cutanată pigmentări cutanate	distrofie unghială, coxa valga, contracturile articulare progresiv edinți înghesuiți, cu erupție întârziată	coatelor			severă, scolioză severă, contracturi articulare, distrofie unghială, tegumentele subțiri, uscate, cu pete maculare brune		i articulare			or cifoscolioză Atrofie musculară ,dar fără deficit muscular
Afectare neurologică/intelectuală	Inteligență normală	Dezvoltare mentală și motorie normale Afectarea auzului de tip neurosen zorial		Dezvoltare intelectuală normală Surditate neurosen zorială	dizabilitate intelectuală, hipertonie cu hiperreactivitate	Dezvoltare cognitivă normală	Întârziere de achiziție limbaj, întârziere de achiziție motorii prin hipotonie musculară tulburări de conducere auz		surditate neurosen zorială, tulburări de alimentație și de dezvoltare NPI severe,	Dezvoltare cognitivă normală	
Alte manifestări	Tipul B asociată cu glomerulosc leroză focală segmentară			NU par să asocieze predispoziție crescută pentru neoplazii Insuficiență testiculară primară				Carcinom hepatocelular până la finalizarea pubertății			
Prognostic	Supraviețuire necunoscută, cazuri cu deces la vârstă tânără			Speranță de viață peste medie			Deces sub VC 8 luni, supraviețuire maximă = 15 ani		deces până la VC 12 ani	Prognostic vital variabil, de la câteva luni la viața adultă, medie 6 ani	Supraviețuire incompletă cunoscută, posibil deces în decada 2 de viață

VC = vârsta cronologică

TABEL 2 - SDR PROGEROIDE CU LIPODISTROFII PARȚIALE

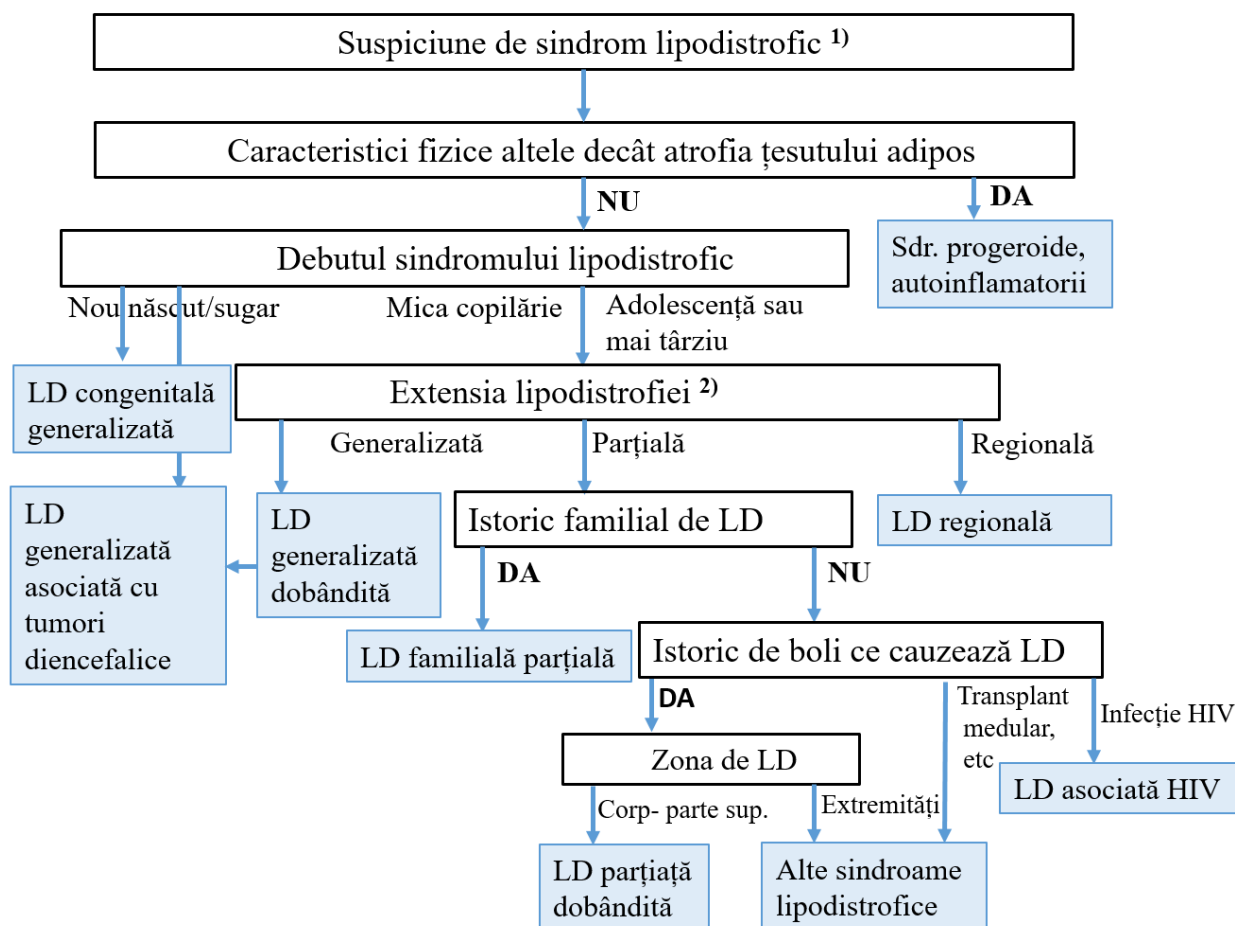
Tip	SHORT syndrome	Marfan syndrome with neonatal progeroid syndrome-like lipodystrophy	Lipodistrofie neonatală asociată cu mutație CAV1	Werner syndrome	Sdr Progeroide cu Cutix laxa	PCYT1A lipodystrophy (CGL tip 5)	Bloom syndrome	Warburg-Cinotti syndrome
Susbtat genetic	PIK3R1, AD, OMIM #269880	FBN1, AD, OMIM #616914 fibrilina	CAV1, AD, OMIM #601047	WRN/RECQL2, AR, OMIM #277700	AD, ADCL3 OMIM#616603 AR tip IIB (ARCL2B) OMIM#612940	AR OMIM #123695	RECQL3, AR, OMIM #210900)	DDR2, AD, OMIM#618175
Vârsta de debut	Retard de creștere intrauterină	Debut la naștere	Debut de la naștere	Debut în decada 2	Prenatal			
Caracteristici generale	Statură mică, Hiperextensibilit	Creștere accelerată,	refuzul alimentație	Hipostatură relativă la	Restricție de creștere	Statură mică	Retard de creștere si intrauterină	Statură normală

	ate, Depresie oculară, anomalie Rieger (disgenezie cameră anterioară ochi), erupție dentară întârziată		i falimentul creșterii	TTG	pre și postnatală Hipotonie		postnatal	
Facies	Facies triunghiular, cu frunte proeminentă, ochi înfundați, aripi nazale subțiri, comisuri buzale deprimare, bărbie deprimată, urechi proeminente	facies progeroid, nas câm proptosis, ochi înfundați, fante palpebrale antimongoloide Arahnodactilie, hiperextensibilit ate, miopie, ectopie cristalin, ectazie durală boltă palatină ogivală,		Cataractă, Voce subțire, pițigăiată Între 20 și 30 ani: atrofie tegumentară , calviție	Facies triunghiular cu bose frontale, urechi proeminent jos inserate, piele laxă și subțire, desen venos superficial, cataractă sau matitate corneană, hiperlaxitate articulară		Facies prelung și îngust Urechi proeminente, retro și micrognație, aplazie area oaselor malare Pot dezvolta eritem facial, mâini, antebrate, exacerbat de expunerea la soare	Fante palpebrale înguste, scăderea acuității vizuale, facies prelung, urechi rotate posterior Vascularizație corneană crescută cu aparitia panus, nas subțir cu hipoplazie de aripi nazale
Lipodistrofie	progresivă (față, torace, membre superioare) cu conservarea feselor și a membrelor inferioare.	Lipodistrofie generalizată, de la naștere		Lipodistrofie parțială, predominant membre			Absența țesutului adipos la nivelul feței Aspect "emaciat" în copilărie Obezitate centrală în viața adultă	Lipoatrofie față, mâini și picioare,
DZ	↑↑ (adult tânăr)	Fără afectare metabolică		↑↑		↑↑↑	↑↑	
Insulină	↑↑	Fără afectare metabolică				↑↑↑	↑↑	
Rezistență la insulină	↑↑ (copilărie și adolescență)	Fără afectare metabolică						
hipertrigliceridemie		Fără afectare metabolică		↑↑		↑↑↑	↑↑	
Steatoză		Fără afectare metabolică				Steatoză hepatică precocă și severă		
Afectare cardiovasculară		Dilatare rădăcină aorta PVM Fără ateroscleroză, fără complicații cardiace ischemice	hipertensiune pulmonară,	Ateroscleroză, BCI				
Afectarea osteoarticulară, musculară, dermatologică		Scolioză/cifoză, pectus excavatum, tendință la cicatrici, hipotonie musculară, pete lentiginoase	cutis marmorată	Pierdere masa musculară, osteoporoză				Hipertrofia generalizată a articulațiilor mâinilor, contracturi și hipertrofii articulare Anomalii dentare, hiperkeratoză foliculară fibroze palmare, acroosteoliză cu pierderea unghiilor/deget elor picioare

Afectare neurologică/intelectuală	Afectarea auzului de tip neurosenzorial			Dezvoltare cognitivă normală	Deficit intelectual moderat Hipotonie generalizată		Dezvoltare cognitivă normală	
Alte manifestări		Dezvoltare pubertară normală		Hipogonadism			Hipotiroidism La sexul feminin pubertate întârziată și menopauză precoce La sexul masculin progresie pubertară normal, dar uneori evoluție spre atrofie; criptorhidism infertilitate masculină în toate cazurile	
Prognostic		Durata de supraviețuire necunoscută, unii pot atinge viața adultă		Risc de malignități Neoplazii tiroidiene, melanom meningiom sarcoame de țesuturi moi leucemii neoplazii osoase deces ~ 50 ani			Risc crescut de neoplazii, tipuri ca în populația generală cele mai frecvente – leucemii, limfoame Supraviețuire maxim 30 ani	Durată de viață medie, câțiva dintre pacienți au depășit 50 ani

PVM – prolaps de valvă mitrală

ANEXA 4



Adaptat după "Practice guideline for lipodystrophy syndromes-clinically important diseases of the Japan Endocrine Society (JES)"(12)

1) se suspectează sindroame lipodistrofice la pacienți cu rezistență severă la insulină, diabet zaharat, hipertrigliceridemie și tulburări metabolice, cum ar fi ficatul gras nonalcoolic (NAFLD),

2) Este util RMN ponderat T1 whole-body pentru a evalua lipodistrofia. Când lipodistrofia prezintă o simetrie bilaterală, trebuie suspectat sindromul de lipodistrofie parțială. Când lipodistrofia este asimetrică, trebuie suspectat sindromul de lipodistrofie regională. (LD=lipodistrofie; Sdr.=sindrom)"