

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 95 cod (H006E): DCI SOMATROPINUM LA COPII, ÎN PERIOADA DE TRANZIȚIE ȘI LA ADULȚI CU DEFICIT AL HORMONULUI DE CREȘTERE

Tratamentul cu hormon de creștere este disponibil de peste cincizeci de ani, la ora actuală fiind un produs biosintetic, GH uman recombinant (rhGH), cu administrare zilnică. Asigurarea securității terapeutice rămâne o preocupare majoră a acestei terapii, de aceea NU se recomandă administrarea acestui preparat în afara indicațiilor din acest protocol.

COPII

SCOPUL TRATAMENTULUI CU rhGH LA COPII

Promovarea pe termen scurt și lung a unei creșteri liniare compensatorii la anumite categorii de copii hipostaturali - deficit de hormon de creștere (GH), sindrom Turner, mutații SHOX, copii născuți mici pentru vârsta gestațională (SGA nerecuperat), copii cu boli renale cronice.

Atingerea potențialului genetic și familial propriu fiecărui individ, atingerea înălțimii finale a populației de referință, dacă este posibil - pentru categoriile sus-menționate.

Substituția GH după închiderea cartilajelor de creștere la copii cu deficit reconfirmat de GH - perioada de tranziție.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMON DE CREȘTERE

I. 1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu rhGH

I. 1.1. Terapia cu rhGH (somatropinum) este indicată la copiii cu deficiență demonstrabilă de hormon de creștere (GH), prin integrarea criteriilor auxologice cu investigații biochimice, hormonale și auxologice.

Următoarele criterii trebuie îndeplinite cumulativ*):

Criteriul auxologic

Talie < -2,5 DS față de media pentru vârstă sau sex
sau

Talie între -2 și -2,5 DS și accentuarea deficitului statural cu 0,5 DS/an sau cu 0,7 DS/2 ani sau cu 1 DS/interval nedefinit

sau

Talie între -2 și -2,5 DS și talie mai mică cu 1,6 DS sub talia țintă genetic

Vârsta osoasă trebuie să fie peste 2 ani întârziere față de vârsta cronologică

Copilul (în general peste 3 ani) trebuie să aibă 2 teste DIFERITE negative ale secreției GH (anexa 1) sau 1 test negativ și o valoare a IGF-1 în ser mai mică decât limita de jos a normalului pentru vârstă. În cursul testelor sunt necesare minim 4 probe de GH.

Primingul este obligatoriu la fete > 13 ani și la băieți > 14 ani dacă nu sunt prezente semnele clinice/hormonale de debut pubertar

Se recomandă efectuarea priming-ului la fete cu vârsta cronologică > 10 ani și băieți > 11 ani dacă nu sunt prezente semnele clinice/hormonale de debut pubertar atunci când talia finală predictată este cu mai puțin de 2 DS sub media populației de referință (în limite normale).

***) EXCEPȚII/SITUAȚII PARTICULARE:**

Copiii cu deficit GH dobândit post iradiere sau postoperator fără creștere recuperatorie sau care se încadrează la punctul 1.1.

la această categorie de pacienți terapia cu somatropinum se va iniția după minim 1 an de la momentul stabilirii statusului de vindecare/remisie/staționar (în funcție de diagnosticul etiologic și de tipul terapiei aplicate) și obligatoriu cu avizul scris al oncologului și/sau neurochirurgului.

Pacienții cu deficit de GH dobândit postoperator și/sau postiradiere nu necesită documentarea prin testarea dinamică a deficitului de GH dacă valoarea IGF1 este sub limita inferioară a normalului pentru vârstă și sex sau dacă asociază minim un alt deficit hipofizar.

Nou-născuții**), sugarii și copiii mici (1 - 3 ani) cu suspiciune înaltă de deficit congenital de GH (hipoglicemii persistente și/sau recurente la care au fost excluse toate celelalte cauze pediatrice de hipoglicemii), care au imagistică cerebrală sugestivă (neurohipofiză ectopică + hipoplazie hipofizară + anomalii de tijă) și/sau coexistența a cel puțin încă unui deficit de hormoni hipofizari) - pot beneficia de terapia cu Somatropinum fără testarea în dinamică a secreției.

**) La nou născut cu vârsta < 7 zile este nevoie și de o valoare GH < 5 ng/ml.

Nanismul idiopatic este considerat o tulburare a axului GH - IGF1 și are aceeași indicație de principiu dacă îndeplinește concomitent toate următoarele condiții:

au statură mai mică sau egală -3 DS față de talia medie normală pentru vârstă și sex;

statură mai mică de 2 DS față de talia medie parentală exprimată în DS;

au VO normală sau întârziată față de vârsta cronologică;

au IGF 1 normal sau mai mic pentru vârstă;

fără istoric de boli cronice, cu status nutrițional normal (IMC > -2 DS pentru vârstă și sex conform criteriilor OMS) la care au fost excluse alte cauze de faliment al creșterii

Această indicație se codifică 251.

I.1.2. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandată fetelor cu sindrom Turner și copiilor de ambele sexe cu deficitul genei SHOX (deleție completă sau mutații).

Următoarele CRITERII TREBUIE ÎNDEPLINITE CUMULATIV:

Confirmarea citogenetică sau moleculară este obligatorie;

Se recomandă inițierea tratamentului la vârstă cât mai mică (dar nu înainte de 3 ani de vârstă), de îndată ce există dovada falimentului creșterii (talie sub -1,8 DS față de media populației normale) și părinții/apartinătorii sunt informați în legătură cu riscurile și beneficiile acestei terapii;

Se recomandă introducerea la o vârstă adecvată (11 - 12 ani) a terapiei cu hormoni sexuali pentru sindromul Turner; deleția unuia dintre cromozomii X distal de Xq24 nu este considerat sindrom Turner fiind catalogat ca și insuficiență ovariană primară;

La fetele cu sindrom Turner, în cazul prezenței cromozomului Y în întregime sau fragmente (evidențiate prin FISH, cariotip) se recomandă gonadectomia profilactică înainte de începerea tratamentului. Prezența la examenul clinic a unor semne de masculinizare/virilizare impune precauție și consultarea unui centru de genetică moleculară pentru testarea moleculară a fragmentelor de cromozom Y criptic.

Această indicație se codifică 865.

I.1.3. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandabilă la copiii cu boală renală cronică (filtrat glomerular sub 75/ml/min/1.73 mp sup corp) cu condiția să îndeplinească toate condițiile de mai jos:

talie < -2 DS;

criteriile de viteză descrise la 1.1;

status nutrițional optim;

anomaliile metabolice minimize;

terapia steroidă redusă la minim.

În timpul terapiei este obligatoriu:

Asigurarea unui aport caloric adecvat și a unui aport proteic optim;

Corectarea anemiei;

Corectarea acidozei (bicarbonat seric > 22 mEq/l);

Tratarea osteodistrofiei renale (Nivelul fosforului seric nu mai mare de 1,5 ori față de limita superioară pentru vârstă, PTH < 800 pg/ml pentru IRC std 5 și PTH < 400 pg/ml pentru IRC std 2 - 4);

Administrare de derivați de vitamina D.

Această indicație se codifică 251.

I.1.4. Terapia cu rhGH (somatropin) la copiii mici pentru vârsta gestațională (SGA, MVG) este indicată și este parte a acestui ghid. Terapia se administrează la copiii care îndeplinesc toate următoarele criterii:

Au greutatea la naștere sub 2 DS sau/și lungimea sub 2 DS raportat la valorile normale corespunzătoare vârstei gestaționale (anexa 2);

Au la 4 ani o statură < -2,5 DS;

Au vârsta osoasă normală/mai mică decât vârsta cronologică;

Au IGF-1 mai mic sau normal pentru vârstă.

Sindromul Russell Silver (SRS) este considerat o formă de nanism SGA și are aceeași indicație de principiu.

Diagnosticul necesită confirmarea medicului specialist genetician (prin diagnostic molecular sau clinic conform criteriilor Netchine-Harbison - anexa 3 - după efectuarea diagnosticului diferențial).

Considerații de terapie:

Boala necesită îngrijire multidisciplinară (comisie alcătuită din medic genetician, pediatru, endocrinolog, neuropsihiatru infantil);

Vârsta recomandată de începere a tratamentului este de 4 ani;

Copiii cu SRS cu vârstă mai mică de 4 ani pot fi incluși în vedere pentru terapia cu Somatropinum în cazuri selectate și cu avizul comisiei multidisciplinare (alcătuite din medic genetician, pediatru, endocrinolog, neuropsihiatru infantil);

Se recomandă temporizarea inițierii terapiei până la corectarea deficitului caloric.

Această indicație se codifică 261.

Considerații tehnice

Standardele antropometrice recomandate pentru înălțime sunt curbele sintetice pentru România - anexa 4 (Pascanu I, Pop R, Barbu CG, Dumitrescu CP, Gherlan I, Marginean O, Preda C, Procopiuc C, Vulpoi C, Hermanussen M. Development of Synthetic Growth Charts for Romanian Population. Acta Endocrinologica (Buc), 2016, 12 (3): 309-318)

Standardele antropometrice pentru definirea nou-născutului cu greutate mică la naștere sunt cele publicate de OMS în urma studiului INTERGROWTH-21st - anexa 2 (Villar et al. Lancet 2014;384:857-68)

Aprecierea vârstei osoase corespunde atlasului Greulich & Pyle, 1959

Dozarea GH trebuie realizată cu ajutorul unor metode imunologice care identifică izoforma de 22 kDa, folosind standardul internațional acceptat (IRP IS 98/574)

Valoarea limită (cutoff) pentru GH în cursul testelor este de 7 ng/ml inclus

Testele recomandate pentru diagnosticul deficitului de GH sunt cuprinse în anexa 1

Diagnosticul și tratamentul hipotiroidismului central sau periferic (inclusiv subclinic) înainte de testele dinamice este obligatoriu.

DS talie medie parentală = [(DS talie mamă + DS talie tată)/2] x 0,72

Primingul se va realiza:

la fete cu Oestrogel ½ regleta/zi (adică 0,75 mg/zi estradiol) 4 zile, cu test efectuat a 5-a zi

la băieți cu testim/androgel ½ doza (25 mg/zi) 4 zile cu test efectuat a 5-a zi sau Testosterone propionat 50 mg - testare după 7 zile

atât la fete cât și la băieți β-estradiol 2 mg (1 mg/kg corp sub 20 kg) pentru 2 zile apoi testare.

I.2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu rhGH

(* evaluări nu mai vechi de 3 luni, ** evaluări nu mai vechi de 6 luni):

criterii antropometrice*

radiografie pumn mână nondominantă pentru vârsta osoasă**;

dozare IGF-1*;

dozare GH după minim 2 teste de stimulare (testele din anexa 4)**.

biochimie generală: hemogramă, glicemie, transaminaze, uree, creatinină*

dozări hormonale: explorarea funcției tiroidiene*; atunci când contextul clinic o impune evaluarea funcției suprarenale sau gonadice*.

imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale** (la pacienții de la punctul 1.1).

în funcție de categoria de pacienți eligibili se mai recomandă: teste genetice, cariotip, filtrat glomerular*, excludere documentată a altor cauze de hipostatură - talie părinți, screening pentru boala celiacă sau alte enteropatii, parazitoze, deficit proteo-energetic, boli organice: cardiace, renale, hepatice).

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU SOMATROPINUM LA COPIII CU DEFICIENȚĂ STATURALĂ

Deficiența staturală produce invaliditate permanentă dacă nu este tratată. În această situație "prioritizarea" este inacceptabilă din punct de vedere etic, după normele europene.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ CU rhGH A COPIILOR CU DEFICIENȚĂ STATURALĂ

Terapia cu rhGH (somatropin) trebuie inițiată și monitorizată, în toate circumstanțele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la copii. Se administrează somatropină biosintetică în injecții subcutanate zilnice în dozele recomandate pentru fiecare tip de afecțiune - între 25 - 60 mcg/kg corp/zi până la terminarea creșterii (a se vedea mai jos paragraful IV.3. "situații de oprire definitivă a tratamentului") sau apariția efectelor adverse serioase (vezi prospectele). Administrarea preparatelor de somatropină biosimilare se face după scheme asemănătoare. Se va folosi doza minimă eficientă și dozele se vor manipula în funcție de încadrarea diagnostică și de răspunsul la terapie.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU rhGH (SOMATROPINUM)

IV.1. Inițierea și monitorizarea pacienților se face de către un medic endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la copil dintr-o clinică de endocrinologie sau cu compartiment de endocrinologie (București, Cluj, Tg. Mureș, Iași, Timișoara, Constanța, Craiova, Sibiu) numit evaluator.

Se apreciază la interval de 6 luni următorii parametri:

auxologici

de laborator (hemogramă, biochimie, IGF1, funcție tiroidiană și dacă este cazul adrenală, gonadică, evaluarea metabolismului glucidic)

clinic (efecte adverse)

aderența la tratament

Vârsta osoasă se va monitoriza la 6 - 24 luni în mod individualizat.

IV.2. Criterii de apreciere a eficienței terapiei:

În cursul primului an de tratament:

în nanismul prin deficit GH un câștig DS talie de cel puțin 0,5

în nanismele GH suficiente un câștig în DS talie de cel puțin 0,3

În cursul următorilor ani de tratament:

reducerea progresivă a deficitului statural (DS) cu excepția cazurilor în care înălțimea a ajuns deja pe canalul genetic de creștere.

Rezultatul reevaluării poate fi:

Ajustarea dozei zilnice

Oprirea temporară (minim 6 luni) sau definitivă a tratamentului.

IV.3. Situații de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creșterii:

Vârsta osoasă 14 ani la fete și 15,5 ani la băieți sau

Viteza de creștere sub 2,5 cm pe an sau

Atingerea taliei dorite sau

Refuzul părinților, al susținătorilor legali sau al copilului peste 12 ani

Neîndeplinirea criteriului de eficiență terapeutică specific de la punctul IV.2.

V. Prescriptori: medici endocrinologi și/sau medici nefrologi (pentru I. 1.3 - boala cronică de rinichi). Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei la modificările de greutate, vor monitoriza corectitudinea administrării și complianța între evaluări.

B. PACIENT CU DEFICIT DE GH AFLAT ÎN PERIOADA DE TRANZIȚIE (COPILĂRIE-ADULT):

Perioada de tranziție la pacienții cu deficit de hormon de creștere (DGH) cu debut în copilărie- este definită ca o etapă de dezvoltare care începe la mijlocul adolescenței până la 6-7 ani după atingerea înălțimii adulte.

Chiar dacă o viteză de creștere sub 2 cm pe an la un adolescent indică faptul că creșterea statură se încheie, o creștere somatică dependentă de hormonul de creștere (GH) va continua în următorii ani; hormonul de creștere are efecte asupra metabolismului osos și lipidic, compoziției corpului și calității vieții (QoL), și după atingerea înălțimii adulte;

Diagnosticul de DGH persistent este important, deoarece pacienții necesită continuarea tratamentului cu hormon de creștere uman recombinant (rhGH) pentru a obține mineralizarea completă a scheletului și pentru a preveni potențialele modificări ale compoziției corporale și ale metabolismului lipidic găsite la adulții cu DGH.

După oprirea tratamentului cu rhGH în scopul promovării creșterii (atingerea vârstei osoase/vitezei de creștere conform pct. IV.3 de la lit. A) pacientul va fi reevaluat în vederea stabilirii statusului de persistență a deficitului GH și oportunității inițierii tratamentului cu somatropin în doză substitutivă.

Reevaluarea în acest scop se va face la interval de 1- 2 luni după întreruperea terapiei de promovare a creșterii cu Somatropin –de către medicul care a inițiat și monitorizat terapia în scopul promovării creșterii.

Retestarea nu este necesară la:

pacienții în tranziție cu deficite hormonale hipofizare multiple (≥ 3) indiferent de cauză și niveluri scăzute de IGF-1 seric ($< -2,0$ SDS);

la pacienții cu defecte genetice dovedite care afectează axele hipotalamo-hipofizare;

la pacienții cu defecte structurale ale regiunii hipotalamo-hipofizare cu excepția neurohipofizei ectopice

La acești pacienți terapia cu rhGH poate fi continuată în scop substitutiv.

Pacienți care se vor reevalua printr-un test de stimulare de GH în faza de tranziție:

pacienți cu DGH izolat idiopatic, care au niveluri de IGF-1 seric normal- scăzute (între 0 și -2 SDS) sau scăzute (< -2 SDS) ;

pacienți cu DGH idiopatic care asociază încă un deficit adenohipofizar;

pacienți cu DGH izolat cu hipoplazie hipofizară sau neurohipofiza ectopică;

istoric de iradiere craniană (la acești pacienți –se are în vedere retestarea și mai târziu în timpul perioadei de tranziție sau la vârsta adultă– dacă dovedesc status de suficiență GH la prima testare fiind cunoscut că riscul de dezvoltare a DGH persistent după radioterapie este cu atât mai crescut cu cât dozele de radiații sunt mai mari și cu cât durata de timp de la terapie este mai mare.

Atunci când sunt prezente și alte deficite hipofizare ele trebuie substituite adecvat înainte de retestare;

La pacienții cu DGH izolat idiopatic - și IGF-1 seric ≥ 0 SDS, -retestarea și terapia cu rhGH nu sunt necesare; cu toate acestea, este rezonabil să se continue urmărirea pe termen lung în cazul în care dezvoltă DGH întârziat.

Pot fi utilizate ca și teste de stimulare ale secreției GH :

Testul la insulină ITT (folosind cut-off: GH = 5,0 ng/ml dar dacă testul este contraindicat sau nu este fezabil să fie efectuat se poate efectua

Testul la Arginina + GHRH* (folosind cut-off în funcție de IMC): IMC <25 kg/m²-GH<11 ng/ml ;IMC 25-30 kg/m²-GH <8 ng/ml; IMC >30 kg/ m², GH<4 ng/ml) sau

Testul la glucagon (folosind un cut-off GH de 3 ng/ml) sau

Testul Macimorelină* (folosind un cut-off GH = 2,8 ng/ml).

(* preparatele nu sunt înregistrate în România)

În momentul întreruperii rhGH și reevaluării statusului axei GH-IGF1, pacientul trebuie să aibă și o evaluare completă care să includă: compoziția corporală, densitatea minerală osoasă, profilul lipidic și glucidic . Dacă DGH este confirmat și este reinstituita terapia rhGH în scop substitutiv - aceste examene trebuiesc efectuate periodic, așa cum este prezentat în secțiunea C.

La reluarea terapiei cu rhGH la pacienții în tranziție, poate fi luată în considerare doza rhGH la 50% din doza utilizată în copilărie.

Ulterior se poate trece la doza pentru persoanele de sub 30 ani respectiv 0,4-0,5 mg/zi. Nivelurile serice de IGF-1 trebuie monitorizate pentru a evita depășirea limitei superioare a intervalului normal (IGF-1 >2 SDS). Doza trebuie modificată în funcție de răspunsul clinic, nivelurile serice de IGF-1, efectele secundare și considerentele individuale ale pacientului .Pacientii vor fi monitorizati ca tineri adulti conform secțiunii C.

C. ADULTI CU DEFICIT AL HORMONULUI DE CREȘTERE

Introducere

Deficitul de hormon de creștere la adult (DGHA) este o entitate clinică bine conturată, important de diagnosticat datorită consecințelor sale. Astfel DGHA se poate asocia cu reducerea calității vieții, în special prin reducerea forței musculare și a capacității de efort, alterarea compoziției corporale (reducerea masei musculare și creșterea țesutului adipos), osteopenie/osteoporoza. Însă DGHA este de asemenea asociat cu insulinorezistența și alterarea factorilor de risc cardiovascular. Pe termen lung, este cunoscut faptul că pacienții cu hipopituitarism și deficit de GH au o prevalență crescută a bolilor cardiovasculare (Toogood A 2004) și a diabetului zaharat (Abs R 1999). În prezent, există studii care au arătat ca tratamentul cu hormon de creștere ameliorează insulinorezistența, factorii de risc cardiovascular și calitatea vieții.

Pacienții cu hipopituitarism și DGHA care primesc doar tratament convențional, fără tratament cu hormon de creștere, au o mortalitate crescută (Rosen T 1990, Tomlinson JW 2001, Bates AS 1996). Svensson a arătat într-un studiu prospectiv ca tratamentul cu GH timp de 3 ani s-a asociat cu o reducere a mortalității la rate similare cu populația generală (Svensson J 2004).

La nivel internațional, există protocol de tratament al deficitului de GH la adulți, elaborat în aprilie 1997 de GH Research Society (GRS), care a convenit pentru organizarea unui workshop internațional, care a formulat Ghidurile de Consens pentru Diagnosticul și Tratamentul Adulților cu DGHA, ghiduri care au fost aprobate la nivel internațional de către autoritățile de sănătate și asociațiile profesionale.

Recomandările GRS au fost modificate după organizarea celui de-al doilea workshop, în 13-15 martie 2007, la Sydney Australia, unde au fost înglobate în ghiduri noutățile care au apărut în ultimii 10 ani (1).

Obiectivele terapiei stabilite în ghidul de consens(1)

I.1. Tratamentul cu GH la adulții cunoscuți cu DGH din copilărie și care au atins înălțimea finală

Scopul tratamentului după oprirea creșterii liniare este acela de a dobândi dezvoltarea somatică completă incluzând acumularea de masă osoasă și masă musculară

Terapia de substituție cu GH este bine să fie continuată la toți adulții tineri cu DGHA persistent după atingerea înălțimii finale

Adolescenții cu DGH care refuză tratamentul trebuie să fie atent monitorizați. Evidența unor anomalii ale compoziției corporale trebuie să fie un indicator puternic pentru reînceperea tratamentului cu GH, după o nouă discuție cu pacientul.

I.2. Tratamentul cu GH la pacienții cu DGHA dobândit în viața adultă:

îmbunătățire a compoziției corporale

prezervării masei scheletale

normalizarea factorilor de risc cardiovascular

menținerea statusului IGF-1

nivel optim de funcționare fizică și psihologică

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMON DE CREȘTERE LA ADULT (DGHA)

I.1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu rhGH (care necesită testarea prealabilă pentru DGHA)

Adulții cu DGH cu debut în copilărie care nu au beneficiat de inițierea tratamentului substitutiv la începutul perioadei de tranziție;

Pacienții cu semne și simptome de boala hipotalamo hipofizară

Pacienții care au fost supuși radioterapiei craniene, terapiei chirurgicale sau antitumorale. La această categorie de pacienți terapia cu somatropinum se va iniția după minim 1 an de la momentul stabilirii statusului de vindecare/remisie/staționar (în funcție de diagnosticul etiologic și de tipul terapiei aplicate) și obligatoriu cu avizul scris al oncologului.

Pacienții care au suferit leziuni cerebrale traumatice (LCT) sau hemoragie subarahnoidiană la care testarea pentru DGHA trebuie luată în calcul nu mai devreme de 12 luni de la producerea traumatismului.

N.B. DGHA izolat, idiopatic care poate apărea de novo la adulți, mai ales odată cu înaintarea în vârstă, nu este recunoscut ca entitate cu indicație de terapie substitutivă cu rhGH.

I.2. Testele diagnostice pentru DGHA

IGF-1 +/- IGF BP3

Testul de toleranță la insulină (TTI)

Testul la glucagon

Testul la GHRH și arginină hidroclorid

Testul GHRH+growth hormone-releasing peptide (GHRP)

Testul la macimorelin

I.2.1 Ierarhizarea centrelor în care se poate efectua testarea:

Screening –ul DGHA prin măsurarea IGF1 bazal poate fi făcută de orice medic specialist endocrinolog.

Evaluarea completă pe baza protocolului prezent și completarea recomandărilor de tratament se va face doar în centrele universitare agreate, și anume în clinicile de endocrinologie din București, Cluj Napoca, Iași, Timișoara, Tg Mureș, Sibiu, Craiova și Constanța

I.2.2 Efectuarea testelor dinamice (Vezi anexa 5)

TTI – testul recomandat; evaluează integritatea axei hipotalamo-hipofizare și are avantajul stimulării ACTH.

Glucagon – alternativa potrivită pentru cazurile când TTI este contraindicat sau când GHRH sau GHRP nu sunt disponibile

GHRH+arginină hidroclorid – evaluează capacitatea secretorie maximală

GHRH+growth hormone-releasing peptide (GHRP) - evaluează capacitatea secretorie maximală

Macimorelin - agonist sintetic al receptorului GH-relinei, cu administrare orală. aprobat de EMA pentru testarea rezervei de GH la adulți,

Nota: 1. Pentru pacienții care au 3 sau mai mult de 3 deficiențe ale hormonilor hipofizari deja în tratament de substituție și o concentrație serică a IGF-1 sub limita inferioară a normalului pentru vârsta și sex au probabilitate > de 97% de a avea DGHA, nu se efectuează testele de stimulare

Nota:2. Pacienții adulți tineri cu DGH cu debut în copilărie tratați cu rhGH pentru promovarea creșterii și ulterior cu terapie rhGH de substituție introdusă în perioada de tranziție timpurie-conform secțiunii B- vor continua tratamentul fără retestare

Nota:3.La celelalte categorii de pacienți, este suficient un singur test de stimulare pentru diagnosticul de DGHA.

I.2.3. Valorile prag la testele de stimulare (cutoff)

Pragul pentru diagnosticul DGHA variază în funcție de tipul testului ales

Pentru TTI și testul cu glucagon, valoarea prag (cutoff) pentru GH este < de 3 μg/l

Pentru GHRH+arginina hidroclohid:

IMC <25 kg/m², GH<11 μg/l

IMC 25-30 kg/m², GH<8 μg/l

IMC >30 kg/ m², GH<4 μg/l

Pentru Macimorelin valoarea prag (cutoff) pentru GH este < 2,8 μg/l (ng/dl)

Testele de stimulare trebuie efectuate doar în unitățile specializate de boli endocrine, unde astfel de teste sunt realizate frecvent.

Dozarea GH trebuie realizată cu ajutorul unor metode imunologice care identifică izoforma de 22 kDa, folosind standardul internațional acceptat (IRP IS 98/574)

Standardul internațional aprobat de OMS pentru IGF-1 este 02/254 (ref 10).

I.2.4. Limitările testelor de stimulare:

Variabilitatea interindividuală în ceea ce privește răspunsul la teste

TTI este contraindicat la pacienții cu cardiopatie ischemică, comițialitate

Testele combinate explorează atât hipotalamusul cât și glanda pituitară, astfel încât DGHA determinată de o afecțiune hipotalamică să nu fie omisă

TTI a demonstrat cea mai mare sensibilitate și specificitate în primii 5 ani după iradiere, fapt demonstrat de studiile cu pacienți tratați prin iradiere craniană

TTI este necesar să fie efectuat și în cazul pacienților care au primit iradiere craniană, și la care nivelul GH după efectuarea testului GHRH + arginina este normal

La pacienții cu iradiere craniană și la cei cu leziuni inflamatorii și infiltrative, DGHA poate apărea la câțiva ani după prima iradiere

Arginina hidroclohid, Clonidina, L-DOPA nu sunt teste utilizate pentru adulți

I.3. Markerii biochimici pentru acțiunea GH

IGF-1 - valoare de screening bună pentru pacienții tineri < 40 de ani și BMI <25kg/m² cu evidență de hipopituitarism

Un IGF-1 normal nu exclude un DGHA la orice vârstă

Nivelurile de IGF-1 sunt dependente de mulți factori:

La pacienții obezi, secreția de GH este suprimată, dar nivelul de IGF-1 este normal

La pacienții subnutriți, IGF-1 este scăzut

Nu există nici o altă alternativă superioară IGF-1, pentru a aprecia acțiunea GH

Tratamentul pacienților adulți cu DGHA

Scopul tratamentului de substituție cu GH este acela de a corecta anomaliile metabolice, funcționale sau psihologice asociate DGHA. Toți pacienții care au documentat DGHA sever sunt eligibili pentru terapia de substituție cu GH.

II.1. Ghidurile pentru stabilirea dozei optime

Secreția de GH este mai mare la pacienții tineri față de cei în vârstă și la femei comparativ cu bărbații

Doza inițială recomandată este menționată în secțiunea IV la schema de tratament a adulților cu deficit de GH

Stabilirea dozei în funcție de greutatea corporală nu este recomandată din cauza existenței unei mari variații interindividuale în absorbție, în sensibilitatea la GH, și în lipsa unei dovezi clare că administrarea unei doze de substituție mai mari este necesară pentru pacienții cu greutate corporală mai mare. Este recomandat ca GH să fie administrat seara la culcare pentru a mima secreția de GH din timpul nopții.

Creșterea dozelor trebuie să fie graduală, individualizată și condusă în funcție de răspunsul clinic și biochimic apreciat prin dozarea IGF1 plasmatic la fiecare 6 săptămâni, după orice modificare de doză

Dozele recomandate pentru adolescenți în perioada de tranziție sunt intermediare între dozele necesare pentru perioada de creștere și cele necesare pentru adulți

II.2. Interacțiunile hormonale

Terapia cu hormoni sexuali

Terapia de substituție cu steroizi sexuali trebuie să fie optimizată înainte de testarea GH sau inițierea terapiei de substituție cu GH

Studierea interacțiunilor între terapia de substituție cu steroizi sexuali și acțiunea GH a demonstrat că estrogenii administrați pe cale orală diminuează acțiunea GH, conducând la necesitatea administrării unor doze mai mari de GH

Este preferabil ca terapia de substituție cu estrogeni la pacientele cu hipopituitarism să fie administrată pe cale transdermică datorită interacțiunilor cu GH și necesitatea creșterii dozelor de GH

Terapia de substituție cu hormoni sexuali după perioada normală de menopauză trebuie să fie bazată pe recomandările normale pentru populația generală

Orice modificare în regimul terapeutic estrogenic necesită o reevaluare a dozajului de GH

Spre deosebire de terapia estrogenică, aceste considerente nu se aplică terapiei de substituție androgenice

Terapia de substituție glucocorticoidă

GH și IGF-1 influențează metabolismul glucocorticoizilor prin reglarea activității 11 β hidroxisteroid dehidrogenazei, tip 1 (11 β -HSD1), enzimă care convertește cortizonul inactiv în cortizol. Inițierea terapiei de substituție cu GH poate demasca o insuficiență adrenală secundară la unii pacienți prin reducerea activității 11 β -HSD1

La pacienții cu insuficiență adrenală centrală, inițierea terapiei cu GH poate necesita creșterea dozei de hidrocortizon

Este necesară monitorizarea atentă a pacienților, în ceea ce privește greutatea, apetitul, sau dispoziția pentru evaluarea necesarului de glucocorticoizi și eventuala modificare a dozelor de glucocorticoizi

Terapia de substituție tiroidiană

Măsurarea TSH nu este de ajutor la pacienții cu hipopituitarism

GH crește conversia periferică a tiroxinei în triiodotironină

GH poate releva un hipotiroidism central preexistent, care este recunoscut printr-o scădere a nivelului seric fT4 sub limita normală

La pacienții cu terapie de substituție tiroxinică, terapia cu GH poate necesita ajustarea dozelor de hormoni tiroidieni

II.3. Monitorizarea eficienței

Examinarea clinică atentă, precum monitorizarea greutății, înălțimii și indexului de masă corporală sunt necesare înainte de începerea terapiei

Pentru monitorizarea răspunsului la terapia GH poate fi folosit ca parametru obiectiv compoziția corporală

Compoziția corporală poate fi măsurată prin antropometrie simplă (ca de exemplu: circumferința taliei, pliuri cutanate) sau prin bioimpedanța sau DXA. Recomandările internaționale acceptate privind circumferința taliei sunt cele definite de Federația Internațională a Diabetului și când vor fi disponibile, ghidurile naționale.

Compoziția corporală trebuie să fie evaluată cel puțin o dată pe an. Beneficiul așteptat este de reducere a masei grase și îmbunătățirea procentului de masă slabă.

DXA este folosită ca metodă sigură pentru evaluarea densității osoase (DMO), un parametru important al terapiei de substituție cu GH. În primul an de tratament, densitatea osoasă minerală poate scădea din cauza remodelării osoase. DXA este recomandată să fie efectuată la fiecare 2 ani. Dacă DMO măsurată prin DXA la inițierea tratamentului este redusă, la doi ani se va evalua necesitatea introducerii altor modalități terapeutice pentru afectarea osoasă.

IGF-1 seric este un indicator al acțiunii hepatice GH și este cel mai util marker seric pentru titrarea dozei de GH. In cazul ajustării dozei, evaluarea trebuie sa fie efectuată nu mai devreme de 6 săptămâni dupa schimbarea dozei. Valorile IGF-1 trebuie să fie menținute sub limita superioară a normalului (pentru vârsta și sexul pacientului), inclusiv pentru acei pacienți care au DGHA dovedit și care prezintă valori ale IGF-1 normale. Dupa stabilirea dozei optime de tratament cu rhGH, monitorizarea eficienței si complianței la tratament se face prin evaluarea IGF1 seric la 6 luni.

Pacienții cu hipopituitarism au un risc crescut de boala cardiovasculară. Nu există date care sa ateste efectele terapiei GH asupra evenimentelor cardiace. O meta-analiză de studii clinice controlate placebo a indicat o imbunatatire a unor markeri ca presiunea diastolica, masa totala de tesut adipos, LDL (low density lipoprotein), sau colesterol care a aparut odata cu terapia de substitutie cu GH. Pe langa măsurarea circumferinței taliei, acești markeri ai riscului cardiovascular trebuie monitorizați in fiecare an la toți pacienții. Obiectivele tratamentului cardiovascular pentru pacienții adulți cu DGHA trebuie sa fie asemănător cu cel adresat populației generale. Glicemia a jeun trebuie să fie monitorizată anual din cauza creșterii prevalenței obezității la acești pacienți. Calitatea vieții (QoL) la pacienții adulți cu DGHA este deteriorată: nivelele de energie, satisfacerea partenerului, zilele de boala. Chestionare specifice relaționate la afecțiune QoL trebuie să fie validate pentru fiecare țară.

II.4. Siguranta terapiei cu rhGH

Rezistenta la insulina

Tratamentul cu GH este recunoscut ca o terapie sigură dacă standardele de tratament sunt urmate corect. Terapia cu GH nu este asociată cu o creștere a incidenței diabetului zaharat de tip 1 sau 2. Poate crește rezistența la insulină si poate determina o înrăutățire a toleranței la glucoză. Indivizii predispuși către diabetul zaharat de tip 2, cum ar fi cei cu istoric familial pozitiv, obezi sau varstnici necesita o monitorizare atenta. Daca diabetul zaharat de tip 2 este diagnosticat, trebuie sa fie tratat similar cu oricare alt pacient cu aceasta afectiune, iar terapia de substitutie cu GH continuata.

Recurenta tumorilor pituitare/hipotalamice

Nu exista nicio dovada ca recurenta tumorilor hipotalamice sau pituitare este influentata de terapia de substitutie cu GH

Inainte ca terapia de substitutie cu GH sa fie initiata, trebuie sa fie efectuată imagistica pituitară.

Pacienții cu tumori reziduale trebuie sa fie monitorizați regulat

Terapia cu substituție cu GH nu impune intensificarea urmăririi pacienților cu tumori hipofizare față de monitorizarea lor uzuală.

Riscul de malignizare

Nu există dovezi care sa ateste că terapia de substituție cu GH la pacienții adulți crește riscul malignizării de novo sau recurenței

Terapia cu GH la copiii supraviețuitori ai tratamentului impotriva cancerului crește ușor riscul relativ de a face o neoplazie secundară, dar la adulți nu sunt date comparabile

Terapia cu GH trebuie oprită la oricare pacient cu neoplazie malignă activă până când aceasta este controlată

Recomandările curente pentru prevenirea cancerului și depistării precoce in populația generala trebuie sa fie implementate

III. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu rhGH

Evaluarea inițială:

evaluarea clinica: circumferința taliei, înălțime, greutate, TA, IMC

dozarea IGF-1

GH bazal și prin teste dinamice

profilul hormonal hipofizar

glicemia a jeun, HbA1C

profilul lipidic

hemoleucograma

RMN dacă există microadenoame pituitare sau tumora reziduală pituitară post-chirurgicală

DXA

+/- analiza compoziției corporale prin bioimpedanță sau DXA

Evaluări intermediare pentru stabilirea dozei optime de tratament:

dozare IGF1 plasmatic la fiecare 6 săptămâni, pentru orice ajustare a dozei de rhGH.

Evaluări la intervale de 6 luni :

evaluarea clinica: circumferința taliei, înălțime, greutate, TA, IMC

evaluarea efectelor adverse

criterii antropometrice (în perioada de tranziție)

dozare IGF-1

glicemia a jeun, HbA1C

hemoleucograma

Evaluari anuale (suplimentar fata de evaluarea la 6 luni)

profilul lipidic

RMN dacă există microadenoame pituitare sau tumora reziduală pituitară post-chirurgicală

Pacienții cu terapie de substituție tiroidiană, glucocorticoidă și gonadală necesită ajustări ale dozelor după începerea tratamentului de substituție cu GH

analiza de masă corporală

Evaluări la 2 ani (suplimentar fata de evaluarea anuală):

DXA

SCHEMA TERAPEUTICĂ CU rhGH A ADULTILOR CU DGH

Terapia cu rhGH (somatropin) trebuie inițiată și monitorizată, în toate circumstanțele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapie cu GH la adulți.

Se administrează somatropină biosintetică în injecții subcutanate zilnice în dozele recomandate.

Tratamentul de initiere:

Vârsta < 30 ani: 0,4-0,5 mg/zi (vezi si sectiunea B)

Vârsta 30-60 ani: 0,2-0,3 mg/zi

Vârsta > 60 ani: 0,1-0,2 mg/zi

Se recomanda doze mici de GH (0,1-0,2 mg/zi) la toți pacienții cu diabet sau care sunt susceptibili de intoleranță la glucoză.

Intervalul de ajustare a dozelor:

La 2 luni, se pot crește dozele cu 0,1-0,2 mg/zi bazate pe răspunsul clinic, valorile IGF-1, efecte adverse, precum și pe considerentele individuale ca intoleranța la glucoză. Intervale mai mari de timp precum și creșteri mici ale dozelor sunt necesare la pacienții în vârstă.

Durata terapiei cu GH

Dacă beneficiile sunt atinse, tratamentul trebuie continuat, dar dacă nu apar beneficii obiective după cel puțin 2 ani de tratament, terapia cu GH trebuie întreruptă.

Dacă pacienții doresc întreruperea terapiei cu GH, după o perioadă de 6 luni de pauză, reluarea terapiei trebuie luată în considerare.

Terapia cu GH necesită o judecată clinică serioasă și o atentă sinteză a multor variabile care trebuie să fie integrate cu expertiza specialiștilor endocrinologi cu experiență.

Înainte ca terapia cu GH să fie începută, clinicienii trebuie să ia în considerație monitorizarea semnelor clinice de DGH, dozele optime pentru celelalte terapii de substituție cu alți hormoni care pot influența dozajul GH.

Răspunsul la terapia GH este determinat de multe variabile ca vârsta, sex, adipozitate, sau medicația concomitentă. Exista o variabilitate mare individuală în ceea ce privește răspunsul la GH.

Prescriptori: medici endocrinologi, după inițiere în centrele de referință. Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei, vor monitoriza

corectitudinea administrării și complianța între evaluări. Evaluarea anuală sub tratament se va face în centrele de referință sus menționate.

Anexa Nr. 1

Teste de stimulare a secreției de GH (se vor efectua două teste diferite, în zile diferite, în condițiile disponibilității preparatului și a absenței contraindicațiilor)

Test	Doza	Metoda	Orar recoltare (min)	Observații
Arginină hidroclorid ă 5%	11 ml/kgc (0,5 g/Kgc)	Administrare în perfuzie (soluție salină 10%, 30 g în 300 ml), în 30 min	0-30-60-90	Atenție la administrare la copii cu probleme hepatice, renale Prelungirea infuziei poate duce la iritație locală, flushing, grețuri, vărsături
Arginină - GHRH*)	- Arginină 0,5 g/KgC în piv de 30 min - GHRH	Administrare în perfuzie (soluție salină 10%, 30 g în 300 ml), în 30 min 1 mcg/kg (doza maximă 100 mcg) inj i.v bolus	0-30-60-90-120-150	Administrarea GH-RH determină flush facial în majoritatea cazurilor Greață, parestezii, afectarea gustului
Glucagon	0,03 mg/kgc, maxim 1 mg - intramuscular	Administrare nediluat	0-60-120-150-180	Grețuri, vărsături, crampe abdominale
Clonidina	0,15 mg/m2, maximum 0,25 mg - per os	se recomandă abord venos permanent prin linie i.v cu ser fiziologic	0-60-90-120	Nu la pacienți cu afectare cardiacă Poate cauza slăbiciune, scădere TA sistolică cu 10 - 25 mmHG și diastolică cu 5 - 15 mmHg În caz de hipotensiune persistentă și simptomatică după aport hidric și sodat per os se recomandă menținerea clinostatismului, linie IV cu SF în ritm rapid, eventual inj i.v de hidrocortizon/dopamină
Insulina	0.05 - 0.2 U/kgc	- se recomandă abord	0-15-30-45-	Risc de convulsii, comă

	individualizată în funcție de vârstă, IMC, status pubertar, reactivitate	venos permanent prin linie i.v cu ser fiziologic - se recomandă monitorizarea glicemiei cu glucometru la fiecare moment de recoltare sau dacă pacientul este simptomatic - la semne clinice de hipoglicemie se poate administra gustare de carbohidrați	60-90	hipoglicemică Validarea testului cu documentarea hipoglicemiei (scăderea sub 40 mg/dl (2,2 mmol/l) sau cu 50% față de valoarea inițială) este necesară doar în cazul lipsei de răspuns a GH Hipoglicemia persistentă și cu afectarea stării de conștientă se va corecta cu glucoză 10% (nu 33%) administrată i.v
--	--	---	-------	--

*) este indicat pentru testare doar în perioada de tranziție

Anexa Nr. 2

Standardele OMS de definire a nou-născutului mic pentru vârsta gestațională (SGA) (Villar et al. Lancet 2014;384:857-68)

GREUTATE LA NAȘTERE (kg) - BĂIEȚI		
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
33 + 0	1.13	1.95
33 + 1	1.17	1.99
33 + 2	1.21	2.03
33 + 3	1.25	2.07
33 + 4	1.29	2.11
33 + 5	1.33	2.15
33 + 6	1.37	2.18
35 + 0	1.40	2.22
34 + 1	1.44	2.26
34 + 2	1.48	2.29
34 + 3	1.51	2.33
34 + 4	1.55	2.36
34 + 5	1.58	2.40
34 + 6	1.62	2.43
35 + 0	1.65	2.47
35 + 1	1.69	2.50
35 + 2	1.72	2.53
35 + 3	1.75	2.57
35 + 4	1.78	2.60
35 + 5	1.82	2.63
35 + 6	1.85	2.66
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
36 + 0	1.88	2.69
36 + 1	1.91	2.72
36 + 2	1.94	2.75

36 + 3	1.97	2.78
36 + 4	2.00	2.81
36 + 5	2.03	2.84
36 + 6	2.06	2.87
37 + 0	2.08	2.89
37 + 1	2.11	2.92
37 + 2	2.14	2.95
37 + 3	2.17	2.97
37 + 4	2.19	3.00
37 + 5	2.22	3.03
37 + 6	2.24	3.05
38 + 0	2.27	3.08
38 + 1	2.29	3.10
38 + 2	2.32	3.12
38 + 3	2.34	3.15
38 + 4	2.37	3.17
38 + 5	2.39	3.19
38 + 6	2.41	3.22
39 + 0	2.43	3.24
39 + 1	2.46	3.26
39 + 2	2.48	3.28
39 + 3	2.50	3.30
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
39 + 4	2.52	3.32
39 + 5	2.54	3.34
39 + 6	2.56	3.36
40 + 0	2.58	3.38
40 + 1	2.60	3.40
40 + 2	2.62	3.42
40 + 3	2.64	3.44
40 + 4	2.66	3.46
40 + 5	2.68	3.48
40 + 6	2.70	3.49
41 + 0	2.71	3.51
41 + 1	2.73	3.53
41 + 2	2.75	3.55
41 + 3	2.76	3.56
41 + 4	2.78	3.58
41 + 5	2.80	3.59
41 + 6	2.81	3.61
42 + 0	2.83	3.62
42 + 1	2.84	3.64
42 + 2	2.86	3.65
42 + 3	2.87	3.67
42 + 4	2.88	3.68
42 + 5	2.90	3.69
42 + 6	2.91	3.71

LUNGIME NAȘTERE (cm) - BĂIEȚI		
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
33 + 0	39.4	43.8
33 + 1	39.6	44.0

33 + 2	39.8	44.2
33 + 3	40.0	44.3
33 + 4	40.2	44.5
33 + 5	40.4	44.7
33 + 6	40.6	44.8
35 + 0	40.8	45.0
34 + 1	41.0	45.1
34 + 2	41.1	45.3
34 + 3	41.3	45.4
34 + 4	41.5	45.6
34 + 5	41.7	45.7
34 + 6	41.8	45.9
35 + 0	42.0	46.0
35 + 1	42.2	46.2
35 + 2	42.3	46.3
35 + 3	42.5	46.4
35 + 4	42.6	46.6
35 + 5	42.8	46.7
35 + 6	43.0	46.8
36 + 0	43.1	47.0
36 + 1	43.2	47.1
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
36 + 2	43.4	47.2
36 + 3	43.5	47.4
36 + 4	43.7	47.5
36 + 5	43.8	47.6
36 + 6	44.0	47.7
37 + 0	44.1	47.8
37 + 1	44.2	47.9
37 + 2	44.4	48.1
37 + 3	44.5	48.2
37 + 4	44.6	48.3
37 + 5	44.7	48.4
37 + 6	44.9	48.5
38 + 0	45.0	48.6
38 + 1	45.1	48.7
38 + 2	45.2	48.8
38 + 3	45.3	48.9
38 + 4	45.5	49.0
38 + 5	45.6	49.1
38 + 6	45.7	49.2
39 + 0	45.8	49.3
39 + 1	45.9	49.4
39 + 2	46.0	49.5
39 + 3	46.1	49.6
39 + 4	46.2	49.7
39 + 5	46.3	49.8
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
39 + 6	46.4	49.8
40 + 0	46.5	49.9
40 + 1	46.6	50.0
40 + 2	46.7	50.1

40 + 3	46.8	50.2
40 + 4	46.9	50.3
40 + 5	47.0	50.3
40 + 6	47.1	50.4
41 + 0	47.2	50.5
41 + 1	47.3	50.6
41 + 2	47.4	50.7
41 + 3	47.5	50.7
41 + 4	47.5	50.8
41 + 5	47.6	50.9
41 + 6	47.7	51.0
42 + 0	47.8	51.0
42 + 1	47.9	51.1
42 + 2	48.0	51.2
42 + 3	48.0	51.2
42 + 4	48.1	51.3
42 + 5	48.2	51.4
42 + 6	48.3	51.4

GREUTATE LA NAȘTERE (kg) - FETE		
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
33 + 0	1.15	1.85
33 + 1	1.19	1.89
33 + 2	1.23	1.93
33 + 3	1.27	1.97
33 + 4	1.31	2.01
33 + 5	1.35	2.05
33 + 6	1.38	2.09
35 + 0	1.42	2.13
34 + 1	1.46	2.16
34 + 2	1.49	2.20
34 + 3	1.53	2.24
34 + 4	1.56	2.27
34 + 5	1.59	2.31
34 + 6	1.63	2.34
35 + 0	1.66	2.38
35 + 1	1.69	2.41
35 + 2	1.72	2.44
35 + 3	1.75	2.48
35 + 4	1.78	2.51
35 + 5	1.81	2.54
35 + 6	1.84	2.57
36 + 0	1.87	2.60
36 + 1	1.90	2.63
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
36 + 2	1.93	2.66
36 + 3	1.96	2.69
36 + 4	1.99	2.72
36 + 5	2.01	2.74
36 + 6	2.04	2.77
37 + 0	2.06	2.80
37 + 1	2.09	2.83

37 + 2	2.11	2.85
37 + 3	2.14	2.88
37 + 4	2.16	2.90
37 + 5	2.19	2.93
37 + 6	2.21	2.95
38 + 0	2.23	2.97
38 + 1	2.25	3.00
38 + 2	2.27	3.02
38 + 3	2.30	3.04
38 + 4	2.32	3.06
38 + 5	2.34	3.09
38 + 6	2.36	3.11
39 + 0	2.38	3.11
39 + 1	2.40	3.15
39 + 2	2.41	3.17
39 + 3	2.43	3.19
39 + 4	2.45	3.21
39 + 5	2.47	3.22
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
39 + 6	2.48	3.24
40 + 0	2.50	3.26
40 + 1	2.52	3.28
40 + 2	2.53	3.29
40 + 3	2.55	3.31
40 + 4	2.56	3.33
40 + 5	2.58	3.34
40 + 6	2.59	3.36
41 + 0	2.61	3.37
41 + 1	2.62	3.39
41 + 2	2.63	3.40
41 + 3	2.64	3.41
41 + 4	2.66	3.43
41 + 5	2.67	3.44
41 + 6	2.68	3.45
42 + 0	2.69	3.46
42 + 1	2.70	3.48
42 + 2	2.71	3.49
42 + 3	2.72	3.50
42 + 4	2.73	3.51
42 + 5	2.74	3.52
42 + 6	2.75	3.53

LUNGIME NAȘTERE (cm) - FETE		
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
33 + 0	39.5	43.4
33 + 1	39.7	43.6
33 + 2	39.9	43.7
33 + 3	40.1	43.9
33 + 4	40.3	44.1
33 + 5	40.5	44.2
33 + 6	40.6	44.4
35 + 0	40.8	44.6

34 + 1	41.0	44.7
34 + 2	41.1	44.9
34 + 3	41.3	45.0
34 + 4	41.4	45.2
34 + 5	41.6	45.3
34 + 6	41.8	45.4
35 + 0	41.9	45.6
35 + 1	42.1	45.7
35 + 2	42.2	45.8
35 + 3	42.3	46.0
35 + 4	42.5	46.1
35 + 5	42.6	46.2
35 + 6	42.8	46.4
36 + 0	42.9	46.5
36 + 1	43.0	46.6
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
36 + 2	43.2	46.7
36 + 3	43.3	46.8
36 + 4	43.4	47.0
36 + 5	43.5	47.1
36 + 6	43.7	47.2
37 + 0	43.8	47.3
37 + 1	43.9	47.4
37 + 2	44.0	47.5
37 + 3	44.1	47.6
37 + 4	44.2	47.7
37 + 5	44.4	47.8
37 + 6	44.5	47.9
38 + 0	44.6	48.0
38 + 1	44.7	48.1
38 + 2	44.8	48.2
38 + 3	44.9	48.3
38 + 4	45.0	48.4
38 + 5	45.1	48.5
38 + 6	45.2	48.6
39 + 0	45.3	48.7
39 + 1	45.4	48.7
39 + 2	45.5	48.8
39 + 3	45.6	48.9
39 + 4	45.6	49.0
39 + 5	45.7	49.1
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
39 + 6	45.8	49.2
40 + 0	45.9	49.2
40 + 1	46.0	49.3
40 + 2	46.1	49.4
40 + 3	46.2	49.5
40 + 4	46.2	49.5
40 + 5	46.3	49.6
40 + 6	46.4	49.7
41 + 0	46.5	49.8
41 + 1	46.6	49.8

41 + 2	46.6	49.9
41 + 3	46.7	50.0
41 + 4	46.8	50.0
41 + 5	46.8	50.1
41 + 6	46.9	50.2
42 + 0	47.0	50.2
42 + 1	47.1	50.3
42 + 2	47.1	50.3
42 + 3	47.2	50.4
42 + 4	47.3	50.5
42 + 5	47.3	50.5
42 + 6	47.4	50.6

Anexa Nr. 3

Criteriile clinice de definire (Netchine-Harbison) a sindromului Silver Russell (minim 4 din 6 criterii, incluzând obligatoriu fruntea proeminentă și macrocefalia relativă)

Criteriu Clinic	Definiție
Născut mic pentru vârsta gestațională (greutate și/sau lungime)	< -2 DS pentru vârsta gestațională
Falimentul creșterii postnatale	Talie la 24 ± 1 luni < -2 DS sau talie < -2 DS în urma taliei țintă genetic
Macrocefalie relativă la naștere	Circumferința craniană la naștere > 1.5 DS deasupra greutatea la naștere și/sau lungimii exprimate în DS
Frunte bombată	Protruzia frunții anterior de planul facial pe imaginea din profil în perioada miciei copilării (1 - 3 ani)
Asimetrie corporeală	Diferența de lungime a membrelor > 0,5 cm sau asimetria brațelor Diferența de lungime a membrelor < 0,5 cm cu minim alte două părți ale corpului asimetric (una neinteresând fața)
Tulburări de hrănire și/sau IMC scăzut	IMC < -2 DS la 24 luni sau utilizarea actuală a unei sonde gastrice sau utilizarea ciproheptadinei pentru stimularea apetitului

Anexa Nr. 4

Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)
	0	50.33	1.97	2 ani	8 luni	92.70	3.85	5 ani	4 luni	112.44	4.86	8 ani		128.33
	1 lună	53.55	2.09	2 ani	9 luni	93.43	3.88	5 ani	5 luni	112.99	4.88	8 ani	1 lună	128.78
	2 luni	56.78	2.22	2 ani	10 luni	94.16	3.92	5 ani	6 luni	113.54	4.90	8 ani	2 luni	129.23
	3 luni	60.01	2.34	2 ani	11 luni	94.90	3.96	5 ani	7 luni	114.09	4.92	8 ani	3 luni	129.68
	4 luni	62.25	2.38	3 ani		95.63	4.00	5 ani	8 luni	114.64	4.95	8 ani	4 luni	130.13

	i								i				i	
	5 lun i	64.49	2.4 2	3 ani	1 lun ă	96.2 7	4.0 4	5 ani	9 lun i	115. 19	4.97	8 ani	5 lun i	130.5 8
	6 lun i	66.73	2.4 6	3 ani	2 lun i	96.9 0	4.0 8	5 ani	10 lun i	115. 74	4.99	8 ani	6 lun i	131.0 3
	7 lun i	68.20	2.5 1	3 ani	3 lun i	97.5 4	4.1 2	5 ani	11 lun i	116. 29	5.01	8 ani	7 lun i	131.4 7
	8 lun i	69.67	2.5 6	3 ani	4 lun i	98.1 8	4.1 6	6 ani		116. 84	5.04	8 ani	8 lun i	131.9 2
	9 lun i	71.14	2.6 1	3 ani	5 lun i	98.8 2	4.2 0	6 ani	1 lun ă	117. 36	5.06	8 ani	9 lun i	132.3 7
	10 lun i	72.42	2.6 6	3 ani	6 lun i	99.4 5	4.2 4	6 ani	2 lun i	117. 87	5.09	8 ani	10 lun i	132.8 2
	11 lun i	73.70	2.7 0	3 ani	7 lun i	100. 09	4.2 8	6 ani	3 lun i	118. 39	5.11	8 ani	11 lun i	133.2 7
1 an		74.98	2.7 5	3 ani	8 lun i	100. 73	4.3 2	6 ani	4 lun i	118. 90	5.14	9 ani		133.7 2
1 an	1 lun ă	76.02	2.8 2	3 ani	9 lun i	101. 37	4.3 5	6 ani	5 lun i	119. 42	5.16	9 ani	1 lun ă	134.1 9
1 an	2 lun i	77.06	2.9 0	3 ani	10 lun i	102. 00	4.3 9	6 ani	6 lun i	119. 93	5.19	9 ani	2 lun i	134.6 7
1 an	3 lun i	78.10	2.9 7	3 ani	11 lun i	102. 64	4.4 3	6 ani	7 lun i	120. 45	5.21	9 ani	3 lun i	135.1 4
1 an	4 lun i	79.13	3.0 4	4 ani		103. 28	4.4 7	6 ani	8 lun i	120. 97	5.24	9 ani	4 lun i	135.6 1
1 an	5 lun i	80.17	3.1 1	4 ani	1 lun ă	103. 86	4.5 0	6 ani	9 lun i	121. 48	5.26	9 ani	5 lun i	136.0 9
1 an	6 lun i	81.21	3.1 9	4 ani	2 lun i	104. 44	4.5 2	6 ani	10 lun i	122. 00	5.29	9 ani	6 lun i	136.5 6
1 an	7 lun i	82.15	3.2 4	4 ani	3 lun i	105. 02	4.5 5	6 ani	11 lun i	122. 51	5.31	9 ani	7 lun i	137.0 4
1 an	8 lun i	83.09	3.3 0	4 ani	4 lun i	105. 60	4.5 7	7 ani		123. 03	5.34	9 ani	8 lun i	137.5 1
1 an	9 lun i	84.02	3.3 6	4 ani	5 lun i	106. 18	4.6 0	7 ani	1 lun ă	123. 47	5.37	9 ani	9 lun i	137.9 8
1 an	10 lun	84.96	3.4 1	4 ani	6 lun	106. 76	4.6 2	7 ani	2 lun	123. 91	5.39	9 ani	10 lun	138.4 6

	i				i				i				i	
1 an	11 luni	85.90	3.47	4 ani	7 luni	107.34	4.64	7 ani	3 luni	124.35	5.42	9 ani	11 luni	138.93
2 ani		86.83	3.53	4 ani	8 luni	107.92	4.67	7 ani	4 luni	124.80	5.45	10 ani		139.41
2 ani	1 lună	87.57	3.57	4 ani	9 luni	108.50	4.69	7 ani	5 luni	125.24	5.48	10 ani	1 lună	139.90
2 ani	2 luni	88.30	3.61	4 ani	10 luni	109.08	4.72	7 ani	6 luni	125.68	5.51	10 ani	2 luni	140.40
2 ani	3 luni	89.03	3.65	4 ani	11 luni	109.66	4.74	7 ani	7 luni	126.12	5.54	10 ani	3 luni	140.90
2 ani	4 luni	89.76	3.69	5 ani		110.24	4.77	7 ani	8 luni	126.57	5.57	10 ani	4 luni	141.40
2 ani	5 luni	90.50	3.73	5 ani	1 lună	110.79	4.79	7 ani	9 luni	127.01	5.60	10 ani	5 luni	141.90
2 ani	6 luni	91.23	3.77	5 ani	2 luni	111.34	4.81	7 ani	10 luni	127.45	5.63	10 ani	6 luni	142.39
2 ani	7 luni	91.96	3.81	5 ani	3 luni	111.89	4.84	7 ani	11 luni	127.89	5.66	10 ani	7 luni	142.89
Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)			
10 ani	8 luni	143.39	6.81	13 ani	4 luni	157.78	6.51	16 ani		163.15	5.83			
10 ani	9 luni	143.89	6.85	13 ani	5 luni	158.07	6.47	16 ani	1 lună	163.20	5.83			
10 ani	10 luni	144.38	6.89	13 ani	6 luni	158.36	6.43	16 ani	2 luni	163.24	5.83			
10 ani	11 luni	144.88	6.93	13 ani	7 luni	158.65	6.38	16 ani	3 luni	163.29	5.82			
11 ani		145.38	6.97	13 ani	8 luni	158.94	6.34	16 ani	4 luni	163.34	5.82			
11 ani	1 lună	145.89	6.98	13 ani	9 luni	159.23	6.29	16 ani	5 luni	163.38	5.82			
11 ani	2 luni	146.40	7.00	13 ani	10 luni	159.52	6.25	16 ani	6 luni	163.43	5.82			
11 ani	3 luni	146.91	7.01	13 ani	11 luni	159.81	6.20	16 ani	7 luni	163.47	5.81			

	i				i				i					
11 ani	4 lun i	147.4 2	7.0 2	14 ani		160. 10	6.1 6	16 ani	8 lun i	163. 52	5.81			
11 ani	5 lun i	147.9 3	7.0 3	14 ani	1 lun ă	160. 26	6.1 4	16 ani	9 lun i	163. 57	5.81			
11 ani	6 lun i	148.4 4	7.0 4	14 ani	2 lun i	160. 43	6.1 3	16 ani	10 lun i	163. 61	5.80			
11 ani	7 lun i	148.9 5	7.0 5	14 ani	3 lun i	160. 59	6.1 1	16 ani	11 lun i	163. 66	5.80			
11 ani	8 lun i	149.4 5	7.0 6	14 ani	4 lun i	160. 76	6.0 9	17 ani		163. 70	5.80			
11 ani	9 lun i	149.9 6	7.0 7	14 ani	5 lun i	160. 92	6.0 7	17 ani	1 lun ă	163. 74	5.80			
11 ani	10 lun i	150.4 7	7.0 8	14 ani	6 lun i	161. 09	6.0 6	17 ani	2 lun i	163. 77	5.79			
11 ani	11 lun i	150.9 8	7.0 9	14 ani	7 lun i	161. 25	6.0 4	17 ani	3 lun i	163. 81	5.79			
12 ani		151.4 9	7.1 1	14 ani	8 lun i	161. 42	6.0 2	17 ani	4 lun i	163. 84	5.79			
12 ani	1 lun ă	151.9 2	7.0 7	14 ani	9 lun i	161. 58	6.0 0	17 ani	5 lun i	163. 88	5.79			
12 ani	2 lun i	152.3 5	7.0 4	14 ani	10 lun i	161. 75	5.9 9	17 ani	6 lun i	163. 91	5.79			
12 ani	3 lun i	152.7 7	7.0 0	14 ani	11 lun i	161. 91	5.9 7	17 ani	7 lun i	163. 95	5.79			
12 ani	4 lun i	153.2 0	6.9 7	15 ani		162. 08	5.9 5	17 ani	8 lun i	163. 98	5.79			
12 ani	5 lun i	153.6 3	6.9 3	15 ani	1 lun ă	162. 16	5.9 4	17 ani	9 lun i	164. 02	5.78			
12 ani	6 lun i	154.0 5	6.9 0	15 ani	2 lun i	162. 25	5.9 3	17 ani	10 lun i	164. 06	5.78			
12 ani	7 lun i	154.4 8	6.8 6	15 ani	3 lun i	162. 34	5.9 2	17 ani	11 lun i	164. 09	5.78			
12 ani	8 lun i	154.9 1	6.8 3	15 ani	4 lun i	162. 43	5.9 1	18 ani		164. 13	5.78			
12 ani	9 lun	155.3 3	6.8 0	15 ani	5 lun	162. 52	5.9 0							

	i				i									
12 ani	10 luni	155.76	6.76	15 ani	6 luni	162.61	5.89							
12 ani	11 luni	156.19	6.73	15 ani	7 luni	162.70	5.88							
13 ani		156.62	6.69	15 ani	8 luni	162.79	5.87							
13 ani	1 lună	156.91	6.65	15 ani	9 luni	162.88	5.86							
13 ani	2 luni	157.20	6.60	15 ani	10 luni	162.97	5.85							
13 ani	3 luni	157.49	6.56	15 ani	11 luni	163.06	5.84							

Băieți	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Băieți	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Băieți	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Băieți	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)
	0	50.63	2.03	2 ani	8 luni	94.13	3.94	5 ani	4 luni	113.30	4.86	8 ani		129.51	5.64
	1 lună	54.18	2.17	2 ani	9 luni	94.87	3.98	5 ani	5 luni	113.84	4.89	8 ani	1 lună	129.97	5.66
	2 luni	57.73	2.30	2 ani	10 luni	95.62	4.02	5 ani	6 luni	114.39	4.92	8 ani	2 luni	130.43	5.68
	3 luni	61.28	2.44	2 ani	11 luni	96.36	4.06	5 ani	7 luni	114.93	4.95	8 ani	3 luni	130.89	5.70
	4 luni	63.57	2.46	3 ani		97.10	4.11	5 ani	8 luni	115.48	4.98	8 ani	4 luni	131.35	5.72
	5 luni	65.86	2.48	3 ani	1 lună	97.70	4.14	5 ani	9 luni	116.03	5.01	8 ani	5 luni	131.80	5.75
	6 luni	68.15	2.50	3 ani	2 luni	98.31	4.17	5 ani	10 luni	116.57	5.04	8 ani	6 luni	132.26	5.77
	7 luni	69.65	2.54	3 ani	3 luni	98.91	4.20	5 ani	11 luni	117.12	5.07	8 ani	7 luni	132.72	5.79
	8 luni	71.15	2.57	3 ani	4 luni	99.51	4.24	6 ani		117.66	5.09	8 ani	8 luni	133.18	5.81
	9 luni	72.65	2.61	3 ani	5 luni	100.12	4.27	6 ani	1 lună	118.17	5.12	8 ani	9 luni	133.64	5.83
	10 luni	73.93	2.68	3 ani	6 luni	100.72	4.30	6 ani	2 luni	118.68	5.14	8 ani	10 luni	134.10	5.85
	11 luni	75.22	2.75	3 ani	7 luni	101.32	4.33	6 ani	3 luni	119.18	5.16	8 ani	11 luni	134.56	5.88
1 an		76.50	2.83	3 ani	8 luni	101.92	4.37	6 ani	4 luni	119.69	5.18	9 ani		135.02	5.90
1 an	1 lună	77.54	2.89	3 ani	9 luni	102.53	4.40	6 ani	5 luni	120.20	5.20	9 ani	1 lună	135.45	5.92
1 an	2	78.5	2.96	3 ani	10	103.13	4.43	6 ani	6	120.70	5.23	9 ani	2 luni	135.	5.94

	luni	8			luni				luni					88	
1 an	3 luni	79.6 3	3.03	3 ani	11 luni	103.73	4.47	6 ani	7 luni	121.21	5.25	9 ani	3 luni	136. 32	5.97
1 an	4 luni	80.6 7	3.09	4 ani		104.34	4.50	6 ani	8 luni	121.72	5.27	9 ani	4 luni	136. 75	5.99
1 an	5 luni	81.7 1	3.16	4 ani	1 lună	104.90	4.52	6 ani	9 luni	122.22	5.29	9 ani	5 luni	137. 18	6.02
1 an	6 luni	82.7 6	3.23	4 ani	2 luni	105.47	4.54	6 ani	10 luni	122.73	5.31	9 ani	6 luni	137. 62	6.04
1 an	7 luni	83.6 6	3.29	4 ani	3 luni	106.03	4.56	6 ani	11 luni	123.24	5.34	9 ani	7 luni	138. 05	6.07
1 an	8 luni	84.5 7	3.35	4 ani	4 luni	106.59	4.58	7 ani		123.74	5.36	9 ani	8 luni	138. 48	6.09
1 an	9 luni	85.4 7	3.41	4 ani	5 luni	107.16	4.60	7 ani	1 lună	124.23	5.38	9 ani	9 luni	138. 92	6.11
1 an	10 luni	86.3 8	3.48	4 ani	6 luni	107.72	4.62	7 ani	2 luni	124.71	5.41	9 ani	10 luni	139. 35	6.14
1 an	11 luni	87.2 8	3.54	4 ani	7 luni	108.29	4.64	7 ani	3 luni	125.19	5.43	9 ani	11 luni	139. 78	6.16
2 ani		88.1 9	3.60	4 ani	8 luni	108.85	4.66	7 ani	4 luni	125.67	5.45	10 ani		140. 22	6.19
2 ani	1 lună	88.9 3	3.64	4 ani	9 luni	109.42	4.68	7 ani	5 luni	126.15	5.48	10 ani	1 lună	140. 64	6.22
2 ani	2 luni	89.6 8	3.68	4 ani	10 luni	109.98	4.70	7 ani	6 luni	126.63	5.50	10 ani	2 luni	141. 07	6.25
2 ani	3 luni	90.4 2	3.73	4 ani	11 luni	110.55	4.72	7 ani	7 luni	127.11	5.52	10 ani	3 luni	141. 50	6.28
2 ani	4 luni	91.1 6	3.77	5 ani		111.11	4.74	7 ani	8 luni	127.59	5.55	10 ani	4 luni	141. 93	6.31
2 ani	5 luni	91.9 0	3.81	5 ani	1 lună	111.66	4.77	7 ani	9 luni	128.07	5.57	10 ani	5 luni	142. 35	6.34
2 ani	6 luni	92.6 5	3.85	5 ani	2 luni	112.20	4.80	7 ani	10 luni	128.55	5.59	10 ani	6 luni	142. 78	6.37
2 ani	7 luni	93.3 9	3.89	5 ani	3 luni	112.75	4.83	7 ani	11 luni	129.03	5.62	10 ani	7 luni	143. 21	6.40
Băieț i	Vârș ta	Medi e (cm)	DS (cm)	Băieț i	Vârș ta	Medie (cm)	DS (cm)	Băieț i	Vârș ta	Medie (cm)	DS (cm)				
10 ani	8 luni	143. 64	6.43	13 ani	4 luni	160.58	8.12	16 ani		174.77	7.06				
10 ani	9 luni	144. 06	6.46	13 ani	5 luni	161.19	8.15	16 ani	1 lună	174.90	7.03				
10 ani	10 luni	144. 49	6.49	13 ani	6 luni	161.80	8.17	16 ani	2 luni	175.03	6.99				
10 ani	11 luni	144. 92	6.52	13 ani	7 luni	162.41	8.19	16 ani	3 luni	175.17	6.96				
11 ani		145. 35	6.55	13 ani	8 luni	163.02	8.22	16 ani	4 luni	175.30	6.92				
11 ani	1 lună	145. 84	6.60	13 ani	9 luni	163.63	8.24	16 ani	5 luni	175.43	6.89				
11	2	146.	6.65	13	10	164.24	8.27	16	6	175.57	6.85				

ani	luni	33		ani	luni			ani	luni						
11 ani	3 luni	146. 82	6.70	13 ani	11 luni	164.85	8.29	16 ani	7 luni	175.70	6.81				
11 ani	4 luni	147. 31	6.76	14 ani		165.46	8.32	16 ani	8 luni	175.83	6.78				
11 ani	5 luni	147. 80	6.81	14 ani	1 lună	165.95	8.28	16 ani	9 luni	175.97	6.74				
11 ani	6 luni	148. 29	6.86	14 ani	2 luni	166.44	8.24	16 ani	10 luni	176.10	6.71				
11 ani	7 luni	148. 79	6.91	14 ani	3 luni	166.93	8.20	16 ani	11 luni	176.23	6.67				
11 ani	8 luni	149. 28	6.96	14 ani	4 luni	167.41	8.16	17 ani		176.37	6.64				
11 ani	9 luni	149. 77	7.01	14 ani	5 luni	167.90	8.12	17 ani	1 lună	176.43	6.63				
11 ani	10 luni	150. 26	7.06	14 ani	6 luni	168.39	8.08	17 ani	2 luni	176.49	6.61				
11 ani	11 luni	150. 75	7.11	14 ani	7 luni	168.88	8.05	17 ani	3 luni	176.55	6.60				
12 ani		151. 24	7.16	14 ani	8 luni	169.37	8.01	17 ani	4 luni	176.62	6.59				
12 ani	1 lună	151. 82	7.23	14 ani	9 luni	169.86	7.97	17 ani	5 luni	176.68	6.58				
12 ani	2 luni	152. 39	7.31	14 ani	10 luni	170.35	7.93	17 ani	6 luni	176.74	6.57				
12 ani	3 luni	152. 97	7.38	14 ani	11 luni	170.84	7.89	17 ani	7 luni	176.81	6.56				
12 ani	4 luni	153. 54	7.45	15 ani		171.33	7.85	17 ani	8 luni	176.87	6.54				
12 ani	5 luni	154. 12	7.52	15 ani	1 lună	171.61	7.79	17 ani	9 luni	176.93	6.53				
12 ani	6 luni	154. 69	7.59	15 ani	2 luni	171.90	7.72	17 ani	10 luni	176.99	6.52				
12 ani	7 luni	155. 27	7.66	15 ani	3 luni	172.19	7.65	17 ani	11 luni	177.06	6.51				
12 ani	8 luni	155. 84	7.74	15 ani	4 luni	172.47	7.59	18 ani		177.12	6.50				
12 ani	9 luni	156. 42	7.81	15 ani	5 luni	172.76	7.52								
12 ani	10 luni	156. 99	7.88	15 ani	6 luni	173.05	7.46								
12 ani	11 luni	157. 57	7.95	15 ani	7 luni	173.33	7.39								
13 ani		158. 14	8.02	15 ani	8 luni	173.62	7.33								
13 ani	1 lună	158. 75	8.05	15 ani	9 luni	173.91	7.26								
13 ani	2 luni	159. 36	8.07	15 ani	10 luni	174.19	7.19								
13 ani	3 luni	159. 97	8.10	15 ani	11 luni	174.48	7.13								

Anexa 5.

Teste de stimulare a secreției de GH

Test	Doza	Metoda	Orar recoltare (min)	Observații
Arginină hidroclorid - GHRH	- Arginină 0,5 g/KgC în piv de 30 min - GHRH	Administrare în perfuzie (soluție salină 10%, 30 g în 300 ml), în 30 min 1 mcg/kg (doza maximă 100 mcg) inj i.v bolus	0-30-60-90-120-150	Administrarea GH-RH determină flush facial în majoritatea cazurilor Greață, parestezii, afectarea gustului
Glucagon	0,03 mg/kgc, maxim 1 mg - intramuscular	Administrare nediluat	0-60-120-150-180	Grețuri, vărsături, crampe abdominale
Insulina	0.05 - 0.2 U/kgc individualizat în funcție de vârstă, IMC, status pubertar, reactivitate	- se recomandă abord venos permanent prin linie i.v cu ser fiziologic -se recomandă monitorizarea glicemiei cu glucometru la fiecare moment de recoltare sau dacă pacientul este simptomatic - la semne clinice de hipoglicemie se poate administra gustare de carbohidrați	0-15-30-45-60-90	Risc de convulsii, comă hipoglicemică Validarea testului cu documentarea hipoglicemiei (scăderea sub 40 mg/dl (2,2 mmol/l) sau cu 50% față de valoarea inițială) este necesară doar în cazul lipsei de răspuns a GH Hipoglicemia persistentă și cu afectarea stării de conștientă se va corecta cu glucoză 10% (nu 33%) administrată i.v
Macimorelin	0.5 mg/kgcorp	Soluția orală se administrează în 30 de minute	30-45-60-90	Poate cauza disgeuzie. Se recomanda efectuarea EKG si întreruperea medicației ce poate determina prelungirea QT.

DCI SOMATROPINUM

I. Definiția afecțiunii

Sindromul Prader-Willi (SPW, OMIM #176270) este o afecțiune genetică rară caracterizată prin hipotonie și tulburări de alimentație neonatale, ulterior cu hiperfagie și obezitate progresivă, hipogonadism, talie finală adultă mică, și tulburări cognitive și de comportament.

În 65 – 70% din cazuri, cauza e deleția parțială a regiunii 15q11.2-q13 (DEL15) a cromozomului 15 paternal; în 25 – 30% din cazuri cauza e disomia cromozomului 15 de origine maternă (UPD15), iar în aproximativ 1% din cazuri cauza e reprezentată de defecte de amprentare (ID) sau de translocatii la nivelul cromozomului 15. Repartiția pe sexe este 1:1. Incidență – 1:25.000 nou-născuți vii.

Scopul tratamentului cu somatropinum la persoanele cu sindrom Prader-Willi este îmbunătățirea creșterii lineare în copilărie, atingerea taliei ținte finale și îmbunătățirea compoziției corporale. Dacă se inițiază terapie cu somatropinum, se recomandă continuarea ei cât timp beneficiile depășesc riscurile.

II. Diagnostic

Diagnosticul sindromului Prader-Willi este confirmat prin testare genetică citogenetică sau moleculară. Panelul de diagnostic genetic pentru SPW se poate realiza prin efectuarea cariotipului, a studiilor de metilare, tehnica FISH și respectiv a probelor ADN microsatelit, efectuate în mod secvențial.

Pe baza anamnezei și examenului clinic se stabilește indicația de testare genetică; semnele și simptomele sunt dependente de vârstă. Trăsăturile specifice includ: buză superioară îngustă, ochi migdalați, acromicrie, criptorhidism, hipoplazie organe genitale.

III. Evaluarea pacientului înainte de inițierea terapiei cu rhGH

Evaluarea se va face obligatoriu de către echipe multidisciplinare desemnate în centre universitare agreate (a se vedea punctul VII)

Specialitate	Măsurile specifice
Endocrinologie	Auxologie – înălțime, greutate, indice de masă corporală, circumferință abdominală, ± pliuri cutanate, status pubertar Vârstă osoasă – pentru pacienții pediatrici Funcție tiroidiană – TSH, FT4 Ax hipotalamo-hipofizo-adrenal – indicație de evaluare individualizată, în funcție de tabloul clinic, anamneză, dar obligatorie dozarea matinală bazală a ACTH și cortizolului Ax GH-IGF1 – determinare IGF 1, teste stimulare GH (obligatorii la pacienții adulți), la copii ele NU sunt considerate esențiale în luarea deciziei de tratament cu rhGH Dacă vârsta ≥ 6 ani – evaluare metabolică – hemoglobină glicozilată, glicemie a jeun, insulinemie, ± test oral de toleranță la glucoză pentru pacienții la risc (antecedente familiale diabet zaharat, acanthosis nigricans) Evaluare risc cardio-vascular – colesterol total, trigliceride, HDL colesterol, LDL colesterol Evaluare steatoza hepatică – GOT, GPT, ecografie abdominală ± Evaluare compoziție corporală – DXA sau bioimpedanță

Genetică medicală	Testare genetică Sfat genetic
Evaluare nutrițională (pediatru/ endocrinolog/ diabetolog/ dietetician)	Jurnal de dietă Evaluare compoziție dietă Evaluare consum de calorii Controlul alimentelor disponibile
Neurologie și psihiatrie pediatrică	Teste psihometrice adecvate vârstei Fizioterapie – la nevoie
O.R.L.	Evaluare pentru tulburări respirație în somn, sforăit, vegetații adenoide Recomandări posibile – amigdalectomie, adenoidectomie
Pneumologie	Obligatoriu – monitorizare pulsoximetrică în somn Studiu polisomnografic
Ortopedie pediatrică	Radiografie coloană vertebrală – evaluare risc scolioză

Vârsta de inițiere – minim 2 ani, preferabil înainte de instalarea obezității; în cazuri individualizate se poate iniția încă din perioada de sugar, dar nu mai devreme de 3 luni.

Contraindicații de inițiere terapie – obezitate severă (obezitate > percentila 95 cu complicații: steatohepatita nonalcoolică, anomalii ale homeostaziei glicemice) diabet zaharat necontrolat, apnee obstructivă de somn severă netratată, cancer activ, psihoză activă, hipersensibilitate la somatotropin sau la excipienții acestuia, sarcina.

IV. Tratament – doze, mod de administrare

Pacienți de vârstă pediatrică – terapia se inițiază cu doze de 0,5 mg/m², cu ajustarea dozelor la 3 – 6 luni în funcție de răspunsul clinic și biochimic (nivel IGF1), până la atingerea dozei de 1 mg/m².

În perioada de tranziție – 0,1 – 0,2 mg/zi, în funcție de prezența edemelor, tratament și sensibilitate anterioare la rhGH, utilizare concomitentă de preparate orale cu estrogeni. Ajustarea dozelor se va face în funcție de răspunsul clinic și biochimic (nivel de IGF1). Pentru IGF1 nu se recomandă depășirea nivelului superior al intervalului de referință pentru laboratorul folosit.

Somatotropin se administrează injectabil, subcutanat, seara la culcare, iar locul administrării trebuie schimbat pentru a preveni lipoatrofia.

Această indicație se codifica la prescriere 858

V. Monitorizare

Pe tot parcursul terapiei se va evalua periodic raportul risc/beneficiu; se vor avea în vedere ameliorarea deficitului statural, îmbunătățirea compoziției corporale, creșterea calității vieții, raportate la apariția/agravarea comorbidităților și/sau apariția efectelor adverse.

Reguli monitorizare

- La 3 – 6 luni monitorizare auxologică – greutate, înălțime, indice de masă corporală, evaluare status pubertar, evaluare coloană vertebrală, dozare IGF1. Se preferă inducerea pubertății atât la sexul masculin cât și la sexul feminin cu preparate transdermice conform normelor de bună practică clinică și la vârsta medie pubertară.
- La 6 – 12 luni evaluare compoziție corporală – circumferință abdominală și/sau pliuri cutanate și/sau DXA sau bioimpedanță – pentru determinarea procentuală a grăsimii și a masei musculare corporale

- La 6 – 24 luni, în mod individualizat – determinarea vârstei osoase
- Repetare polisomnografie:
 - în primele 3 – 6 luni de tratament la copiii cu vârsta peste 2 ani și cu apnee ușoară/absența apneei
 - în primele 4 – 6 săptămâni la copiii cu vârsta sub 2 ani sau cu apnee moderată
- Ex ORL la 6 luni sau mai devreme dacă apar semne și simptome de apnee obstructivă și/sau infecție respiratorie
- Radiografie coloană vertebrală pentru evaluarea progresiei scoliozei – la nevoie
- Monitorizare la 6 luni a funcției tiroidiene (TSH, free T4)
- Evaluare ax hipotalamo-hipofizo-adrenal **la 6 luni sau** în caz de simptomatologie specifică apărută spontan sau în caz de stress – dozare cortizol bazal $\pm$ ACTH, respectiv teste dinamice
- Evaluare metabolică la 6 luni (glicemie, profil lipidic, insulinemie și/sau HbA1c, OGTT)
- Evaluare psihiatrică – dacă apare deteriorarea comportamentului sau simptomatologie specifică floridă
- Echipa multidisciplinară care să includă dialog permanent – inclusiv cu nutriționist, psiholog, fizioterapeut, logoped.

Criterii de întrerupere a terapiei:

- Apneea de somn severă
- Epifizioliza
- Apariția crizelor comițiale
- Dezvoltarea unei neoplazii
- Oricare din contraindicațiile inițierii terapiei.

Criterii de scădere a dozelor:

- Apneea moderată
- Hipertensiunea intracraniană benignă
- Edeme
- Complicații ortopedice cu excepția epifiziolizei
- Apariția rezistenței la insulină

VI. Considerații ale terapiei în perioada de tranziție – după vârsta osoasă de 14 ani la fete și 16 ani la băieți se oprește tratamentul și după 3 – 6 luni de pauză se identifică pacienții cu deficit de GH prin test la insulină.

GH sub 5 ng/ml în testare definește deficitul de GH și permite reluarea terapiei cu rhGH în doze de 0,1 – 0,2 mg/zi.

VII. Prescriptori

Tratamentul cu Somatropin este indicat a fi prescris de medicii din specialitatea Endocrinologie, cu acordul echipei multidisciplinare formată din: endocrinolog, genetician, pneumolog, psiholog, pediatru, psihiatru, ORL în centre universitare unde este posibil și diagnosticul molecular (București, Iași, Timișoara, Tg Mureș, Cluj-Napoca, Constanța).