”**Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 95 cod (H006E): DCI SOMATROPINUM LA COPII, ÎN PERIOADA DE TRANZIŢIE ŞI LA ADULŢI CU DEFICIT AL HORMONULUI DE CREŞTERE**

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

COPII

SCOPUL TRATAMENTULUI CU rhGH LA COPII
Promovarea pe termen scurt şi lung a unei creşteri liniare compensatorii la anumite categorii de copii hipostaturali - deficit de hormon de creştere (GH), sindrom Turner, mutaţii SHOX, copii născuţi mici pentru vârsta gestaţională (SGA nerecuperat), copii cu boli renale cronice.

Atingerea potenţialului genetic şi familial propriu fiecărui individ, atingerea înălţimii finale a populaţiei de referinţă, dacă este posibil - pentru categoriile sus-menţionate.

Substituţia GH după închiderea cartilajelor de creştere la copii cu deficit reconfirmat de GH - perioada de tranziţie.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMON DE CREŞTERE

I. 1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu rhGH
I. 1.1. Terapia cu rhGH (somatropinum) este indicată la copiii cu deficienţă demonstrabilă de hormon de creştere (GH), prin integrarea criteriilor auxologice cu investigaţii biochimice, hormonale şi auxologice.

Următoarele criterii trebuie îndeplinite cumulativ*):
Criteriul auxologic
Talie < -2,5 DS faţă de media pentru vârstă sau sex
sau
Talie între -2 şi -2,5 DS şi 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 şi -2,5 DS şi talie mai mică cu 1,6 DS sub talia ţintă genetic
Vârsta osoasă trebuie să fie peste 2 ani întârziere faţă de vârsta cronologică

Copilul (în general peste 3 ani) trebuie să aibă 2 teste DIFERITE negative ale secreţiei GH (anexa 1) sau 1 test negativ şi 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 şi la băieţi > 14 ani dacă nu sunt prezente semnele clinice/hormonale de debut pubertar

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

_____
*) EXCEPŢII/SITUAŢII PARTICULARE:
Copiii cu deficit GH dobândit post iradiere sau postoperator fără creştere recuperatorie sau care se încadrează la punctul 1.1.

la această categorie de pacienţi terapia cu somatropinum se va iniţia după minim 1 an de la momentul stabilirii statusului de vindecare/remisie/staţionar (în funcţie de diagnosticul etiologic şi de tipul terapiei aplicate) şi obligatoriu cu avizul scris al oncologului şi/sau neurochirurgului.

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

Nou-născuţii**), sugarii şi copiii mici (1 - 3 ani) cu suspiciune înaltă de deficit congenital de GH (hipoglicemii persistente şi/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) şi/sau coexistenţa a cel puţin încă unui deficit de hormoni hipofizari) - pot beneficia de terapia cu Somatropinum fără testarea în dinamică a secreţiei.

_____

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

Nanismul idiopatic este considerat o tulburare a axului GH - IGF1 şi are aceeaşi indicaţie de principiu dacă îndeplineşte concomitent toate următoarele condiţii:
au statură mai mică sau egală -3 DS faţă de talia medie normală pentru vârstă şi sex;
statură mai mică de 2 DS faţă de talia medie parentală exprimată în DS;
au VO normală sau întârziată faţă de vârsta cronologică;
au IGF 1 normal sau mai mic pentru vârstă;
fără istoric de boli cronice, cu status nutriţional normal (IMC > -2 DS pentru vârstă şi sex conform criteriilor OMS) la care au fost excluse alte cauze de faliment al creşterii

Această indicaţie se codifică 251.

I.1.2. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandată fetelor cu sindrom Turner şi copiilor de ambele sexe cu deficitul genei SHOX (deleţie completă sau mutaţii).

Următoarele CRITERII TREBUIE ÎNDEPLINITE CUMULATIV:
Confirmarea citogenetică sau moleculară este obligatorie;
Se recomandă iniţierea tratamentului la vârstă cât mai mică (dar nu înainte de 3 ani de vârstă), de îndată ce există dovada falimentului creşterii (talie sub -1,8 DS faţă de media populaţiei normale) şi părinţii/aparţinătorii sunt informaţi în legătură cu riscurile şi beneficiile acestei terapii;
Se recomandă introducerea la o vârstă adecvată (11 - 12 ani) a terapiei cu hormoni sexuali pentru sindromul Turner; deleţia unuia dintre cromozomii X distal de Xq24 nu este considerat sindrom Turner fiind catalogat ca şi insuficienţă ovariană primară;
La fetele cu sindrom Turner, în cazul prezenţei cromozomului Y în întregime sau fragmente (evidenţiate prin FISH, cariotip) se recomandă gonadectomia profilactică înainte de începerea tratamentului. Prezenţa la examenul clinic a unor semne de masculinizare/virilizare impune precauţie şi consultarea unui centru de genetică moleculară pentru testarea moleculară a fragmentelor de cromozom Y criptic.

Această indicaţie 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 condiţia să îndeplinească toate condiţiile de mai jos:
talie < -2 DS;
criteriile de velocitate descrise la 1.1;
status nutriţional optim;
anomaliile metabolice minimizate;
terapia steroidă redusă la minim.

În timpul terapiei este obligatoriu:
Asigurarea unui aport caloric adecvat şi 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 faţă de limita superioară pentru vârstă, PTH < 800 pg/ml pentru IRC std 5 şi PTH < 400 pg/ml pentru IRC std 2 - 4);
Administrare de derivaţi de vitamina D.

Această indicaţie se codifică 251.

I.1.4. Terapia cu rhGH (somatropin) la copiii mici pentru vârsta gestaţională (SGA, MVG) este indicată şi este parte a acestui ghid. Terapia se administrează la copiii care îndeplinesc toate următoarele criterii:
Au greutatea la naştere sub 2 DS sau/şi lungimea sub 2 DS raportat la valorile normale corespunzătoare vârstei gestaţionale (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 şi are aceeaşi indicaţie de principiu.

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

Consideraţii 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 avuţi în vedere pentru terapia cu Somatropinum în cazuri selectate şi cu avizul comisiei multidisciplinare (alcătuite din medic genetician, pediatru, endocrinolog, neuropsihiatru infantil);
Se recomandă temporizarea iniţierii terapiei până la corectarea deficitului caloric.

Această indicaţie se codifică 261.

Consideraţii tehnice
Standardele antropometrice recomandate pentru înălţime 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 naştere 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 internaţional 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 şi 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 băieţi 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 şi la băieţi ß-estradiol 2 mg (1 mg/kg corp sub 20 kg) pentru 2 zile apoi testare.

I.2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea 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 funcţiei tiroidiene*; atunci când contextul clinic o impune evaluarea funcţiei suprarenale sau gonadice*.
imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale** (la pacienţii de la punctul 1.1).
în funcţie de categoria de pacienţi eligibili se mai recomandă: teste genetice, cariotip, filtrat glomerular*, excludere documentată a altor cauze de hipostatură - talie părinţi, 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 DEFICIENŢĂ STATURALĂ
Deficienţa statural produce invaliditate permanentă dacă nu este tratată. În această situaţie "prioritizarea" este inacceptabilă din punct de vedere etic, după normele europene.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ CU rhGH A COPIILOR CU DEFICIENŢĂ STATURALĂ
Terapia cu rhGH (somatropin) trebuie iniţiată şi monitorizată, în toate circumstanţele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la copii. Se administrează somatropină biosintetică în injecţii subcutanate zilnice în dozele recomandate pentru fiecare tip de afecţiune - între 25 - 60 mcg/kg corp/zi până la terminarea creşterii (a se vedea mai jos paragraful IV.3. "situaţii de oprire definitivă a tratamentului") sau apariţia efectelor adverse serioase (vezi prospectele). Administrarea preparatelor de somatropină biosimilare se face după scheme asemănătoare. Se va folosi doza minimă eficientă şi dozele se vor manipula în funcţie de încadrarea diagnostică şi de răspunsul la terapie.

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

IV.1. Iniţierea şi monitorizarea pacienţilor 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 (Bucureşti, Cluj, Tg. Mureş, Iaşi, Timişoara, Constanţa, Craiova, Sibiu) numit evaluator.

Se apreciază la interval de 6 luni următorii parametri:
auxologici
de laborator (hemogramă, biochimie, IGF1, funcţie tiroidiană şi dacă este cazul adrenală, gonadică, evaluarea metabolismului glucidic)
clinic (efecte adverse)
aderenţa la tratament
Vârsta osoasă se va monitoriza la 6 - 24 luni în mod individualizat.

IV.2. Criterii de apreciere a eficienţei terapiei:
În cursul primului an de tratament:
în nanismul prin deficit GH un câştig DS talie de cel puţin 0,5
în nanismele GH suficiente un câştig în DS talie de cel puţin 0,3

În cursul următorilor ani de tratament:
reducerea progresivă a deficitului statural (DS) cu excepţia cazurilor în care înălţimea a ajuns deja pe canalul genetic de creştere.

Rezultatul reevaluării poate fi:
Ajustarea dozei zilnice
Oprirea temporară (minim 6 luni) sau definitivă a tratamentului.

IV.3. Situaţii de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creşterii:
Vârsta osoasă 14 ani la fete şi 15,5 ani la băieţi sau
Viteza de creştere sub 2,5 cm pe an sau
Atingerea taliei dorite sau
Refuzul părinţilor, al susţinătorilor legali sau al copilului peste 12 ani
Neîndeplinirea criteriului de eficienţă terapeutică specific de la punctul IV.2.

V. Prescriptori: medici endocrinologi şi/sau medici nefrologi (pentru I. 1.3 - boala cronică de rinichi). Aceştia vor asigura supravegherea evoluţiei clinice a pacientului (inclusiv reacţii adverse), vor efectua ajustarea dozei la modificările de greutate, vor monitoriza corectitudinea administrării şi complianţa între evaluări.

B. PACIENT CU DEFICIT DE GH AFLAT ÎN PERIOADA DE TRANZIŢIE (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 adolescentei 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 crestere 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 creşterii (atingerea vârstei osoase/vitezei de crestere conform pct. IV.3 de la lit. A) pacientul va fi reevaluat în vederea stabilirii statusului de persistența a deficitului GH și oportunităţii iniţierii tratamentului cu somatropinum în doză substitutivă.

Reevaluarea în acest scop se va face la interval de 1- 2 luni după întreruperea terapiei de promovare a creşterii cu Somatropinum –de catre medicul care a initiat si monitorizat terapia in scopul promovarii cresterii.

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 excepţia neurohipofizei ectopice
La acesti 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:
pacienti 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 acesti pacienți –se are in vedere retestarea și mai târziu în timpul perioadei de tranzitie sau la vârsta adultă– daca dovedesc status de suficienta GH la prima testare fiind cunoscut că riscul de dezvoltare a DGH persistent după radioterapie este cu atât mai crescut cu cat dozele de radiații sunt mai mari și cu cât durata de timp de la terapie este mai mare.
Atunci când sunt prezente si 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 si 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 in 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 si o evaluare completă care să includă: compoziția corporală, densitatea minerală osoasă, profilul lipidic și glucidic . Dacă DGH este confirmat și este reinstituita terapia rhGH in scop substitutiv - aceste examene trebuiesc efectuate periodic, așa cum este prezentat in sectiunea 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 sectiunii 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 datorita 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 cresterea țesutului adipos), osteopenie/osteoporoza. Insă 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). In 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 international, care a formulat Ghidurile de Consens pentru Diagnosticul si Tratamentul Adultilor cu DGHA, ghiduri care au fost aprobate la nivel internațional de către autoritățile de sănătate și asociațiile profesionale.

Recomandările GRS au fost modificate dupa organizarea celui de-al doilea workshop, in 13-15 martie 2007, la Sydney Australia, unde au fost inglobate in 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 completa incluzand acumularea de masă osoasă și masă musculară
Terapia de substituție cu GH este bine să fie continuată la toti adulții tineri cu DGHA persistent după atingerea înălțimii finale
Adolescenții cu DGH care refuză tratamentul trebuie sa 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 pacientii 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 si psihologică

I. CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENTUL CU HORMON DE CRESTERE LA ADULT (DGHA)
I.1. Categorii de pacienți eligibili pentru tratamentul cu rhGH (care necesită testarea prealabila pentru DGHA)
Adulții cu DGH cu debut în copilarie care nu au beneficiat de initierea tratamentului substitutiv la inceputul perioadei de tranzitie;
Pacienții cu semne și simptome de boala hipotalamo hipofizară
Pacienții care au fost supuși radioterapiei craniene, terapiei chirurgicale sau antitumorale. La această categorie de pacienţi terapia cu somatropinum se va iniţia după minim 1 an de la momentul stabilirii statusului de vindecare/remisie/staţionar (în funcţie de diagnosticul etiologic şi de tipul terapiei aplicate) şi 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 aparea 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 in care se poate efectua testarea:
Screening –ul DGHA prin măsurarea IFG1 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 cand 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 deficiente 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 efectueaza testele de stimulare
Nota:2. Pacientii adulti tineri cu DGH cu debut în copilarie tratați cu rhGH pentru promovarea creșterii și ulterior cu terapie rhGH de substituție introdusă in perioada de tranzitie timpurie-conform sectiunii B- vor continua tratamentul fara 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 si testul cu glucagon, valoarea prag (cutoff) pentru GH este < de 3 µg/l
Pentru GHRH+arginina hidroclorid:
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 internaţional 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 in 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 si specificitate în primii 5 ani dupa 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 pacientii cu iradiere craniana si la cei cu leziuni inflamatorii și infiltrative, DGHA poate apărea la câțiva ani după prima iradiere
Arginina hidroclorid, 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, secretia de GH este suprimată, dar nivelul de IGF-1 este normal
La pacienții subnutriți, IGF-1 este scăzut

Nu există nici o altă alternativă superioaăa 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 barbații
Doza inițială recomandată este mentionata in sectiunea IV la schema de tratament a adultilor cu deficit de GH

Stabilirea dozei în funcție de greutatea corporală nu este recomandată din cauza existenței unei mari variatii interindividuale in absorbție, în senzitivitatea la GH, și in lipsa unei dovezi clare ca 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 in funcție de răspunsul clinic și biochimic apreciat prin dozarea IGF1 plasmatic la fiecare 6 săptămani, dupa orice modificare de doză
Dozele recomandate pentru adolescenti in perioada de tranzitie sunt intermediare intre dozele necesare pentru perioada de crestere si cele necesare pentru adulti

II.2. Interacțiunile hormonale
Terapia cu hormoni sexuali
Terapia de substituție cu steroizi sexuali trebuie să fie optimizată inainte 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 sa 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 activitatii 11 ß hidroxisteroid dehidrogenazei, tip 1 (11 ß-HSD1), enzimă care convertește cortizonul inactiv în cortizol. Inițierea terapiei de substitutie cu GH poate demasca o insuficiență adrenală secundară la unii pacienți prin reducerea activității 11 ß-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 in 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 eficientei
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
Compozitia corporala poate fi masurata prin antropometrie simpla (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 sa fie evaluată cel putin 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. In primul an de tratament, densitatea osoasa minerală poate scădea din cauza remodelării osoase. DXA este recomandată sa 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 cadiovascular 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 inrăutățire 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 usor 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 şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu rhGH
Evaluarea inițială:
evaluarea clinica:circumferința taliei, inălțime, 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 săptămani, 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 dupa 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 iniţiată şi monitorizată, în toate circumstanţele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la adulți.
Se administrează somatropină biosintetică în injecţii 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 si pe considerentele individuale ca intoleranta la glucoza. Intervale mai mari de timp precum și creșteri mici ale dozelor sunt necesare la pacienții in vârstă.
Durata terapiei cu GH
Daca beneficiile sunt atinse, tratamentul trebuie continuat, dar daca nu apar beneficii obiective dupa cel putin 2 ani de tratament, terapia cu GH trebuie intreruptă.
Daca pacienții doresc intreruperea terapiei cu GH, dupa o perioada de 6 luni de pauza, reluarea terapiei trebuie luata in consideratie.
Terapia cu GH necesita o judecată clinică serioasă și o atentă sinteză a multor variabile care trebuie să fie integrate cu expertiza specialiștilor endocrinologi cu experiență.
Inainte ca terapia cu GH sa fie începută, clinicienii trebuie să ia in considerație monitorizarea semnelor clinice de DGHA, dozele optime pentru celelalte terapii de substituție cu alți hormoni care pot influența dozajul GH.
Raspunsul la terapia GH este determinat de multe variabile ca vârsta, sex, adipozitate, sau medicația concomitentă. Exista o variabilitate mare individuală în ceea ce privește raspunsul la GH.
Prescriptori: medici endocrinologi, după inițiere în centrele de referință. Aceştia vor asigura supravegherea evoluţiei clinice a pacientului (inclusiv reacţii adverse), vor efectua ajustarea dozei, vor monitoriza corectitudinea administrării şi complianţa între evaluări. Evaluarea anuală sub tratament se va face în centrele de referință sus menționate.

Anexa Nr. 1

Teste de stimulare a secreţiei de GH (se vor efectua două teste diferite, în zile diferite, în condiţiile disponibilităţii preparatului şi a absenţei contraindicaţiilor)

Test	Doza	Metoda	Orar recoltare (min)	Observaţii
Arginină hidroclorid ă 5%	11 ml/kgc (0,5 g/Kgc)	Administrare în perfuzie (soluţie salină 10%, 30 g în 300 ml), în 30 min	0-30-60-90	Atenţie la administrare la copii cu probleme hepatice, renale Prelungirea infuziei poate duce la iritaţie locală, flushing, greţuri, vărsături
Arginină - GHRH*)	- Arginină 0,5 g/KgC în piv de 30 min - GHRH	Administrare în perfuzie (soluţie 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 Greaţă, parestezii, afectarea gustului
Glucagon	0,03 mg/kgc, maxim 1 mg - intramuscular	Administrare nediluat	0-60-120-150-180	Greţuri, 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 pacienţi cu afectare cardiacă Poate cauza slăbiciune, scădere TA sistolică cu 10 - 25 mmHG şi diastolică cu 5 - 15 mmHg În caz de hipotensiune persistentă şi simptomatică după aport hidric şi sodat per os se recomandă menţinerea 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 funcţie 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 carbohidraţi	60-90	hipoglicemică Validarea testului cu documentarea hipoglicemiei (scăderea sub 40 mg/dl (2,2 mmol/l) sau cu 50% faţă de valoarea iniţială) este necesară doar în cazul lipsei de răspuns a GH Hipoglicemia persistentă şi cu afectarea stării de conştientă se va corecta cu glucoză 10% (nu 33%) administrată i.v

*) este indicat pentru testare doar în perioada de tranziţie

Anexa Nr. 2

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

GREUTATE LA NAŞTERE (kg) - BĂIEŢI		
Vârsta gestaţională (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 gestaţională (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 gestaţională (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 NAŞTERE (cm) - BĂIEŢI		
Vârsta gestaţională (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 gestaţională (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 gestaţională (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 NAŞTERE (kg) - FETE		
Vârsta gestaţională (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 gestaţională (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 gestaţională (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 NAŞTERE (cm) - FETE		
Vârsta gestaţională (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 gestaţională (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 gestaţională (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 şi macrocefalia relativă)

Criteriu Clinic	Definiţie
Născut mic pentru vârsta gestaţională (greutate şi/sau lungime)	< -2 DS pentru vârsta gestaţională
Falimentul creşterii postnatale	Talie la 24 ± 1 luni < -2 DS sau talie < -2 DS în urma taliei ţintă genetic
Macrocefalie relativă la naştere	Circumferinţa craniană la naştere > 1.5 DS deasupra greutăţii la naştere şi/sau lungimii exprimate în DS
Frunte bombată	Protruzia frunţii anterior de planul facial pe imaginea din profil în perioada micii copilării (1 - 3 ani)
Asimetrie corporeală	Diferenţa de lungime a membrelor > 0,5 cm sau asimetria braţelor Diferenţa de lungime a membrelor < 0,5 cm cu minim alte două părţi ale corpului asimetric (una neinteresând faţa)
Tulburări de hrănire şi/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 lun	62.25	2.38	3 ani		95.63	4.00	5 ani	8 lun	114.64	4.95	8 ani	4 lun	130.13

	i								i				i	
	5 luni	64.49	2.42	3 ani	1 lună	96.27	4.04	5 ani	9 luni	115.19	4.97	8 ani	5 luni	130.58
	6 luni	66.73	2.46	3 ani	2 luni	96.90	4.08	5 ani	10 luni	115.74	4.99	8 ani	6 luni	131.03
	7 luni	68.20	2.51	3 ani	3 luni	97.54	4.12	5 ani	11 luni	116.29	5.01	8 ani	7 luni	131.47
	8 luni	69.67	2.56	3 ani	4 luni	98.18	4.16	6 ani		116.84	5.04	8 ani	8 luni	131.92
	9 luni	71.14	2.61	3 ani	5 luni	98.82	4.20	6 ani	1 lună	117.36	5.06	8 ani	9 luni	132.37
	10 luni	72.42	2.66	3 ani	6 luni	99.45	4.24	6 ani	2 luni	117.87	5.09	8 ani	10 luni	132.82
	11 luni	73.70	2.70	3 ani	7 luni	100.09	4.28	6 ani	3 luni	118.39	5.11	8 ani	11 luni	133.27
1 an		74.98	2.75	3 ani	8 luni	100.73	4.32	6 ani	4 luni	118.90	5.14	9 ani		133.72
1 an	1 lună	76.02	2.82	3 ani	9 luni	101.37	4.35	6 ani	5 luni	119.42	5.16	9 ani	1 lună	134.19
1 an	2 luni	77.06	2.90	3 ani	10 luni	102.00	4.39	6 ani	6 luni	119.93	5.19	9 ani	2 luni	134.67
1 an	3 luni	78.10	2.97	3 ani	11 luni	102.64	4.43	6 ani	7 luni	120.45	5.21	9 ani	3 luni	135.14
1 an	4 luni	79.13	3.04	4 ani		103.28	4.47	6 ani	8 luni	120.97	5.24	9 ani	4 luni	135.61
1 an	5 luni	80.17	3.11	4 ani	1 lună	103.86	4.50	6 ani	9 luni	121.48	5.26	9 ani	5 luni	136.09
1 an	6 luni	81.21	3.19	4 ani	2 luni	104.44	4.52	6 ani	10 luni	122.00	5.29	9 ani	6 luni	136.56
1 an	7 luni	82.15	3.24	4 ani	3 luni	105.02	4.55	6 ani	11 luni	122.51	5.31	9 ani	7 luni	137.04
1 an	8 luni	83.09	3.30	4 ani	4 luni	105.60	4.57	7 ani		123.03	5.34	9 ani	8 luni	137.51
1 an	9 luni	84.02	3.36	4 ani	5 luni	106.18	4.60	7 ani	1 lună	123.47	5.37	9 ani	9 luni	137.98
1 an	10 lun	84.96	3.41	4 ani	6 lun	106.76	4.62	7 ani	2 lun	123.91	5.39	9 ani	10 lun	138.46

	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 lun	146.91	7.01	13 ani	11 lun	159.81	6.20	16 ani	7 lun	163.47	5.81			

	i				i				i					
11 ani	4 luni	147.42	7.02	14 ani		160.10	6.16	16 ani	8 luni	163.52	5.81			
11 ani	5 luni	147.93	7.03	14 ani	1 lună	160.26	6.14	16 ani	9 luni	163.57	5.81			
11 ani	6 luni	148.44	7.04	14 ani	2 luni	160.43	6.13	16 ani	10 luni	163.61	5.80			
11 ani	7 luni	148.95	7.05	14 ani	3 luni	160.59	6.11	16 ani	11 luni	163.66	5.80			
11 ani	8 luni	149.45	7.06	14 ani	4 luni	160.76	6.09	17 ani		163.70	5.80			
11 ani	9 luni	149.96	7.07	14 ani	5 luni	160.92	6.07	17 ani	1 lună	163.74	5.80			
11 ani	10 luni	150.47	7.08	14 ani	6 luni	161.09	6.06	17 ani	2 luni	163.77	5.79			
11 ani	11 luni	150.98	7.09	14 ani	7 luni	161.25	6.04	17 ani	3 luni	163.81	5.79			
12 ani		151.49	7.11	14 ani	8 luni	161.42	6.02	17 ani	4 luni	163.84	5.79			
12 ani	1 lună	151.92	7.07	14 ani	9 luni	161.58	6.00	17 ani	5 luni	163.88	5.79			
12 ani	2 luni	152.35	7.04	14 ani	10 luni	161.75	5.99	17 ani	6 luni	163.91	5.79			
12 ani	3 luni	152.77	7.00	14 ani	11 luni	161.91	5.97	17 ani	7 luni	163.95	5.79			
12 ani	4 luni	153.20	6.97	15 ani		162.08	5.95	17 ani	8 luni	163.98	5.79			
12 ani	5 luni	153.63	6.93	15 ani	1 lună	162.16	5.94	17 ani	9 luni	164.02	5.78			
12 ani	6 luni	154.05	6.90	15 ani	2 luni	162.25	5.93	17 ani	10 luni	164.06	5.78			
12 ani	7 luni	154.48	6.86	15 ani	3 luni	162.34	5.92	17 ani	11 luni	164.09	5.78			
12 ani	8 luni	154.91	6.83	15 ani	4 luni	162.43	5.91	18 ani		164.13	5.78			
12 ani	9 lun	155.33	6.80	15 ani	5 lun	162.52	5.90							

	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							

Băieţi	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Băieţi	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Băieţi	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Băieţi	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	79.63	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	80.67	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	81.71	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	82.76	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	83.66	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	84.57	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	85.47	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	86.38	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	87.28	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		88.19	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	88.93	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	89.68	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	90.42	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	91.16	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	91.90	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	92.65	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	93.39	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
Băieți	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Băieți	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Băieți	Vârsta	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 secreţiei de GH

Test	Doza	Metoda	Orar recoltare (min)	Observaţii
Arginină hidroclorid - GHRH	- Arginină 0,5 g/KgC în piv de 30 min - GHRH	Administrare în perfuzie (soluţie 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 Greaţă, parestezii, afectarea gustului
Glucagon	0,03 mg/kgc, maxim 1 mg - intramuscular	Administrare nediluat	0-60-120-150-180	Greţuri, vărsături, crampe abdominale
Insulina	0.05 - 0.2 U/kgc individualizată în funcţie 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 carbohidraţi	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% faţă de valoarea iniţială) este necesară doar în cazul lipsei de răspuns a GH Hipoglicemia persistentă şi cu afectarea stării de conştientă 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.

”