DCI SOMATROPINUM

I.Definiţia afecţiunii

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

În 65 – 70% din cazuri, cauza e deleţia parţială 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 translocaţii la nivelul cromozomului 15. Repartiţia pe sexe este 1:1. Incidenţă – 1:25.000 nou-născuţi vii.

Scopul tratamentului cu somatropinum la persoanele cu sindrom Prader-Willi este îmbunătăţirea creşterii lineare în copilărie, atingerea taliei ţinte finale şi îmbunătăţirea compoziţiei corporale. Dacă se iniţiază terapie cu somatropinum, se recomandă continuarea ei cât timp beneficiile depăşesc 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 şi respectiv a probelor ADN microsatelit, efectuate în mod secvenţial.

Pe baza anamnezei şi examenului clinic se stabileşte indicaţia de testare genetică; semnele şi simptomele sunt dependente de vârstă. Trăsăturile specifice includ: buză superioară îngustă, ochi migdalaţi, acromicrie, criptorhidism, hipoplazie organe genitale.

III. Evaluarea pacientului înainte de iniţierea terapiei cu rhGH

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

Specialitate	Măsuri specifice
Endocrinologie	Auxologie – înălţime, greutate, indice de masă corporală, circumferinţă abdominală, ± pliuri cutanate, status pubertar Vârstă osoasă – pentru pacienţii pediatrici Funcţie tiroidiană – TSH, FT4 Ax hipotalamo-hipofizo-adrenal – indicaţie de evaluare individualizată, în funcţie de tabloul clinic, anamneză, dar obligatorie dozarea matinală bazală a ACTH şi cortizolului Ax GH-IGF1 – determinare IGF 1, teste stimulare GH (obligatorii la pacienţii adulţi), la copii ele NU sunt considerate esenţiale în luarea deciziei de tratament cu rhGH Dacă vârsta ≥ 6 ani – evaluare metabolică – hemoglobină glicozilată, glicemie a jeun, insulinemie, ± test oral de toleranţă la glucoză pentru pacienţii 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 compoziţie corporală – DXA sau bioimpedanţă

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

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

Contraindicaţii de iniţiere terapie – obezitate severă (obezitate > percentila 95 cu complicaţii: steatohepatita nonalcoolică, anomalii ale homeostaziei glicemice) diabet zaharat necontrolat, apnee obstructivă de somn severă netratată, cancer activ, psihoză activă, hipersensibilitate la somatropinum sau la excipienţii acestuia, sarcina.

IV. Tratament – doze, mod de administrare

Pacienţi de vârstă pediatrică – terapia se iniţiază cu doze de 0,5 mg/m^2, cu ajustarea dozelor la 3 – 6 luni în funcţie de răspunsul clinic şi biochimic (nivel IGF1), până la atingerea dozei de 1 mg/m^2.

În perioada de tranziţie – 0,1 – 0,2 mg/zi, în funcţie de prezenţa edemelor, tratament şi sensibilitate anterioare la rhGH, utilizare concomitentă de preparate orale cu estrogeni. Ajustarea dozelor se va face în funcţie de răspunsul clinic şi biochimic (nivel de IGF1). Pentru IGF1 nu se recomandă depăşirea nivelului superior al intervalului de referinţă pentru laboratorul folosit.

Somatropinum 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, îmbunătăţirea compoziţiei corporale, creşterea calităţii vieţii, raportate la apariţia/agravarea comorbidităţilor şi/sau apariţia efectelor adverse.

Reguli monitorizare

- La 3 – 6 luni monitorizare auxologică – greutate, înălţime, indice de masă corporală, evaluare status pubertar, evaluare coloană vertebrală, dozare IGF1. Se preferă inducerea pubertăţii atât la sexul masculin cât şi la sexul feminin cu preparate transdermice conform normelor de bună practică clinică şi la vârsta medie pubertară.
- La 6 – 12 luni evaluare compoziţie corporală – circumferinţă abdominală şi/sau pliuri cutanate şi/sau DXA sau bioimpedanţă – pentru determinarea procentuală a grăsimii şi 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 şi cu apnee uşoară/absenţa 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 şi simptome de apnee obstructivă şi/sau infecţie respiratorie
- Radiografie coloană vertebrală pentru evaluarea progresiei scoliozei – la nevoie
- Monitorizare la 6 luni a funcţiei 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 ±ACTH, respectiv teste dinamice
- Evaluare metabolică la 6 luni (glicemie, profil lipidic, insulinemie şi/sau HbA1c, OGTT)
- Evaluare psihiatrică – dacă apare deteriorarea comportamentului sau simptomatologie specifică floridă
- Echipa multidisciplinară care să includă dialog permanent – inclusiv cu nutriţionist, psiholog, fizioterapeut, logoped.

Criterii de întrerupere a terapiei:
- Apneea de somn severă
- Epifizioliza
- Apariţia crizelor comiţiale
- Dezvoltarea unei neoplazii
- Oricare din contraindicaţiile iniţierii terapiei.

Criterii de scădere a dozelor:
- Apneea moderată
- Hipertensiunea intracraniană benignă
- Edeme
- Complicaţii ortopedice cu excepţia epifiziolizei
- Apariţia rezistenţei la insulină

VI. Consideraţii ale terapiei în perioada de tranziţie – după vârsta osoasă de 14 ani la fete şi 16 ani la băieţi se opreşte tratamentul şi după 3 – 6 luni de pauză se identifică pacienţii cu deficit de GH prin test la insulină.
GH sub 5 ng/ml în testare defineşte deficitul de GH şi 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 şi diagnosticul molecular (Bucureşti, Iaşi, Timişoara, Tg Mureş, Cluj-Napoca, Constanţa).