

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 translocării 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 agreeate (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	Obligativ – 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).