

DCI MECASERMIN

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 97, cod (H01AC03): DCI MECASERMIN

INTRODUCERE

Creșterea liniară postnatală la copii este influențată de o serie de factori de mediu și genetici printre care un rol major îl are axul GH (hormonul de creștere hipofizar)/IGF-1 (factorul de creștere asemănător insulinei tip 1). IGF-1 este un hormon peptidic cu 70 de aminoacizi, sintetizat la nivel hepatic, cu o structură similară proinsulinei, având rol și de factor de creștere. La copiii normali, GH este principalul reglator al secreției IGF-1 care circulă în sânge sub forma unui complex ternar alcătuit din IGF-1, subunitatea acid-labilă (ALS) și proteina de legare a IGF-1 (IGFBP-3). Nivelul seric al ultimelor două (ALS și IGFBP-3) este de asemenea dependent de un nivel normal de GH.

Deficitul primar sever de IGF-1 (DPSIGF) se caracterizează printr-o producție inadecvată de IGF-1, în ciuda unei secreții suficiente de GH, cu repercusiuni importante asupra creșterii staturale. Forma clasică severă se datorează unui defect genetic care afectează receptorul hormonului de creștere (GHR) și poartă denumirea de nanism Laron. Acesta asociază valori extrem de reduse, chiar nedozabile, ale nivelului plasmatic al IGF-1.

Din punct de vedere genetic și molecular sunt descrise și alte defecte sau anomalii postreceptor ce afectează căile de transmitere a GH (de exemplu STAT5b) sau include mutații ale genei IGF-1.

Indicație

- tratamentul de lungă durată al deficitului de creștere la copiii și adolescenții cu vârste cuprinse între 2 - 18 ani cu diagnosticul de DPSIGF.

SCOPUL TRATAMENTULUI CU MECASERMIN LA COPII

- Promovarea pe termen lung a unei creșteri liniare compensatorii la cei cu hipostatură datorat deficitului de IGF-1 în condiții de siguranță terapeutică.
- Atingerea potențialului genetic și familial propriu fiecărui individ; atingerea înălțimii finale a populației normale, dacă este posibil.

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU MECASERMIN

1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratament: copii peste 2 ani cu statură mai mică sau egală -3 DS față de talia medie normală pentru vârstă și sex, cu vârsta osoasă întârziată față de vârsta cronologică, la care s-au exclus în mod obligatoriu cauzele secundare de deficitul de IGF-1 precum: malnutriția, afecțiunile inflamatorii cronice sau terapia sistemică cu doze farmacologice de corticosteroizi, hipotiroidismul precum și orice alte cauze de faliment al creșterii și care se încadrează în una din următoarele situații*):

• **Pacienții cu tabloul clinic și genetic clasic de nanism Laron (identificarea mutațiilor în gena GHR, istoric familial pozitiv, consangvinitate, trăsături clasice fenotipice - hipotrofia etajului mijlociu facial, bose frontale, privire în "apus de soare", nas "în șă") sau cei cu alte mutații documentate ale genelor implicate în transmiterea semnalului GH.** La aceștia valori bazale crescute ale GH asociate cu valori reduse de IGF-1 și/sau IGFBP-3 (sub percentila 2,5, respectiv sub -2DS pentru vârstă și sex) permit începerea tratamentului. Aceste dozări hormonale trebuie efectuate prin metode imunometrice de dozare, la un laborator acreditat, care utilizează calibratorul recomandat de OMS - IS 02/254 WHO reference standard și cu precizarea intervalului de confidență.

• **În absența trăsăturilor clasice de nanism Laron și/sau a mutațiilor identificate pentru DPSIGF** investigarea axului GH/IGF-1 se va face respectând obligatoriu următoarele etape:

- **Dacă GH bazal (măsurat prin metode imunometrice) este sub 10 ng/ml**, copilul trebuie să aibă cel puțin un test pentru aprecierea secreției GH (insulina, arginina hidroclohid/arginină hidroclohid-GHRH, clonidina, glucagon, L-DOPA). O valoare a GH de peste 10 ng/ml în testul de stimulare (minim 4 probe de GH în testul de stimulare) concomitent cu **o valoare a IGF-1 sub percentila 2,5, respectiv -2 DS pentru vârstă și sex** este înalt sugestivă pentru rezistență la GH, care va fi confirmată prin testul de generare IGF-1 (punctul următor); o valoare a GH **bazal $\geq$ 10 ng/ml** (metode imunometrice de dozare) nu mai impune test de stimulare a secreției de GH;
- Confirmarea diagnosticului se va face cu testul de generare IGF-1 care evaluează capacitatea hepatică de producere a IGF-1 la administrarea exogenă de rhGH. Se vor administra seara, timp de 4 zile, 0,033 mg/kg corp/zi Somatropinum cu dozarea IGF-1 +/- IGFBP3 în prima zi și în ziua 5. O creștere a IGF 1 față de valoarea bazală cu mai puțin de 15 ng/ml și/sau a IGFBP3 cu mai puțin de 0,4 mg/l este sugestivă pentru DPSIGF.

*) este preferabilă confirmarea genetică (analiza mutațiilor receptorului de GH/STAT5b/ALS/genă IGF1); în cazul în care aceasta nu se poate realiza se indică recoltarea și păstrarea probelor de ADN înainte de inițierea terapiei în vederea unei eventuale viitoare evaluări genetice.

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu Mecasermin (*) evaluări nu mai vechi de 3 luni, **) evaluări nu mai vechi de 6 luni):

- a. criterii antropometrice*) (greutate, înălțime, talie în poziție șezândă, BMI) + evaluare clinică (stadiu pubertar după criteriile Tanner, TA etc.)*)
 - **standardele antropometrice recomandate pentru înălțime sunt curbele sintetice pentru România** - anexate (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)
- b. radiografie mână nondominantă pentru vârsta osoasă**);
- c. aprecierea vârstei osoase corespunde atlasului Greulich & Pyle, 1959
- d. dozare IGF I*) (prin metode imunometrice, cu precizarea intervalului de confidență)
- e. dozare GH în cursul unuia dintre testele de stimulare (testele descrise la punctul 1)**).
- f. biochimie generală: hemogramă, glicemie, transaminaze, uree, creatinină, profil lipidic, calcemie totală, ionică, fosfatemie, explorarea funcției tiroidiene*)

- g. fund de ochi*)
- h. examen cardiologic cu ecografie cardiacă**)
- i. opțional DXA - întregul corp**)
- j. opțional - examen ORL - status auditiv, status tonsilar**)
- k. opțional, în cazuri selecționate, și în cadrul unor laboratoare acreditate - IGFBP3 (proteina de legare 3 a IGF1), subunitatea acid-labila (ALS), GHBP (proteina de legare GH).
- l. se mai recomandă pentru excluderea altor cauze de hipostatură: teste genetice, cariotip, talie părinți, screening pentru boala celiacă sau alte enteropatii, parazitoze, deficit proteo-energetic, boli organice: cardiace, renale, hepatice**)

SCHEMA TERAPEUTICĂ PENTRU MECASERMIN ÎN DPSIGF (INIȚIERE ȘI MONITORIZARE)

- Terapia cu Mecasermin trebuie inițiată și monitorizată, în toate circumstanțele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia de promovare a creșterii la copii.
- Contraindicațiile inițierii tratamentului sunt: sensibilitatea la substanța activă și prezența sau suspiciunea de neoplazii active.
- Inițierea tratamentului poate necesita internarea în clinicile de specialitate pentru câteva zile, în special în cazul copiilor de vârstă mică datorită riscului potențial de hipoglicemie.
- Doza de inițiere este de 40 ug/kg corp de două ori pe zi, administrată la 20 - 30 de minute după o masă sau gustare - doza se menține cel puțin o săptămână și se va crește treptat, doar în lipsa reacțiilor adverse, cu 40 ug/kg corp de două ori pe zi la fiecare 1 - 2 săptămâni pentru a se ajunge la doza eficientă, de menținere, de 120 ug/kg corp de două ori pe zi. După fiecare creștere se recomandă monitorizarea glicemiei preprandial (dimineața și seara) pentru 2 zile. În primele luni de tratament se va evita efortul fizic susținut și intens la 2-3 ore de la administrarea preparatului. Intervalul recomandat pentru atingerea dozei eficiente este de aproximativ 3 luni.
- Vizitele clinice se vor efectua la interval de 3 - 4 luni și vor include
 - evaluare auxologică, clinică (inclusiv examinarea locului de injectare), oftalmologică, evaluarea hipertrofiei amigdaline,
 - consiliere dietetică.
 - evaluarea aderenței la tratament (prezentarea flacoanelor goale)
 - monitorizarea apariției celor mai frecvente reacții adverse: hipoglicemia, hiperplazia limfoidă (vegetații adenoide, hipertrofia amigdaliană), hipertensiunea intracraniană, epifizioliza capului femoral, scolioza, reacții alergice, lipohipertrofia, hipoacuzia, tahicardia, excesul ponderal, hiperandrogenism, hipertrofie cardiacă.
- Evaluarea biochimică se va efectua la 6 luni sau ori de câte ori este nevoie.
- Anual se recomandă dozarea IGF-1 (acesta este recomandat a se efectua ori de câte ori există suspiciune de non-complianță), examen cardiologic cu ecografie cardiacă și radiografie de mână pentru vârstă osoasă.
- Opțional, anual se poate efectua DXA (întregul corp) și audiologie. În caz de simptomatologie clinică se recomandă și polisomnografie și pulsoximetrie.

CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU MECASERMIN

- Evaluarea și reevaluarea pacienților se face de către un medic PRIMAR ENDOCRINOLOG dintr-o clinică universitară de Endocrinologie sau cu compartiment de endocrinologie cu experiență în terapia de promovare a creșterii la copil (București, Iași, Tg. Mureș, Cluj) numit evaluator.
- Criterii de apreciere a eficienței terapiei: în cursul primului an de tratament creșterea vitezei de creștere cu cel puțin 30% față de viteza de dinaintea începerii tratamentului sau recuperarea a 0,3 DS din întârzierea de creștere
- 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 (min 6 luni) sau definitivă a tratamentului.
- 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
 - Refuzul părinților, al susținătorilor legali sau al copilului peste 12 ani sau
 - Complanță inadecvată sau
 - Apariția de reacții adverse grave sau contraindicații ale tratamentului - pe parcursul terapiei

Prescriptori: medici endocrinologi și pediatri. Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei la modificările de greutate, vor monitoriza corectitudinea administrării și a complianței între evaluări.