

Editor

Z. Hochberg

Algoritmi

Practici în

Endocrinologia

Pediatică

„Medici causa morbi inventa,
curationem esse inventam putant”
CICERO

Algoritmi Practici în Endocrinologia Pediatrică

Editor
Ze'ev Hochberg, Haifa

56 grafice, 4 figuri și 6 tabele

Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology, 3rd, revised edition
ISBN: 978-3-318-05917-5

Această carte a fost tradusă din original de Șef lucrări dr. Corina PAUL, Prof. dr. Iulian VELEA, dr. Georgia DUGACI, Compartiment Endocrinologie și Diabet Pediatric, Clinica II Pediatrie "Bega" Timișoara. Karger AG, Basel nu poate fi trasă la răspundere pentru erorile sau inexactitățile care s-au produs în timpul traducerii.

Pentru versiunea în limba română: Copyright © 2019 Societatea Română de Diabet Nutritie și Endocrinologie Pediatrică (ENDOPED). Toate drepturile rezervate.

Reproducerea integrală sau parțială a textului, stocarea într-o bază de date sau transmiterea în orice formă sau prin orice mijloace (electronic, mecanic, fotocopiere, înregistrare sau de altă natură) este interzisă.

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
Algorimi Practici în Endocrinologia Pediatrică /
ed: Ze'ev Hochberg. – Timișoara: Mirton, 2019

Contine Bibliografie
ISBN : 978-973-52-1852-2

I. Hochberg, Z. (ed.)

616



IV Autori

V Introducere

Z. Hochberg

1 Mulțumiri

Creșterea

2 Subnutriția

E. Gevers; A.D. Rogol

4 Statura mică

E. Gevers; A.D. Rogol

6 Tratamentul cu hormon de creștere

E. Gevers; A.D. Rogol

8 Statura înaltă

E. Gevers; A.D. Rogol

10 Supraponderea și obezitatea/
Obezitatea infantilă

A.D. Rogol; E. Gevers

12 Iradierea craniană

A.D. Rogol; E. Gevers

Cuprins

Pubertatea

14 Telarha precoce la fată

A.-S. Parent; J.-P. Bourguignon; S. Radovick

16 Dezvoltarea precoce a organelor genitale
la băiat

J.-P. Bourguignon; A.-S. Parent; S. Radovick

18 Ginecomastia

J.-P. Bourguignon; A.-S. Parent; S. Radovick

20 Dezvoltarea testiculară întârziată sau
absentă

S. Radovick; J.-P. Bourguignon; A.-S. Parent

22 Dezvoltarea întârziată sau absentă
a glandei mamare

S. Radovick; A.-S. Parent; J.-P. Bourguignon

24 Amenoreea primară

J.-P. Bourguignon; A.-S. Parent; S. Radovick

26 Amenoreea secundară/
oligomenoreea

S. Radovick; J.-P. Bourguignon; A.-S. Parent

28 Tulburările anovulatorii

S. Radovick; J.-P. Bourguignon; A.-S. Parent

30 Hirsutismul

S. Radovick; J.-P. Bourguignon; A.-S. Parent

Tulburările dezvoltării sexuale

32 Micropenisul de la vârsta de 1 an până la pubertate

M. Ritzén; P.A. Lee

34 Micropenisul la un nou-născut

M. Ritzén; P.A. Lee

36 Intersexualitatea/virilizarea/hipospadias

M. Ritzén; P.A. Lee

38 Testiculele necoborâte/criptorhidismul
la nou-născut

P.A. Lee; M. Ritzén

40 Sindromul Turner

P.A. Lee; M. Ritzén

42 Sindromul Klinefelter

P.A. Lee; C.P. Houk

Glandele suprarenale

44 Hipertensiunea endocrină

A. Belgorosky; G.P. Chrousos

46 Hipocortizolismul

A. Belgorosky; G.P. Chrousos

48 Pubarha precoce

A. Belgorosky; G.P. Chrousos

50 Sindrom Cushing

G.P. Chrousos; A. Belgorosky

52 Hiperplazia congenitală a glandelor suprarenale
în perioada de nou-născut

A. Belgorosky; G.P. Chrousos

54 Hiperplazia congenitală a glandelor suprarenale
după perioada de nou-născut

A. Belgorosky; G.P. Chrousos

Apa și electroliții

- 56 Poliuria
Z. Hochberg; A.D. Rogol
- 58 Deshidratearea
Z. Hochberg; A.D. Rogol
- 60 Hipernatremia
G.P. Chrousos; A. Belgorosky
- 62 Hiponatremia
G.P. Chrousos; A. Belgorosky
- 64 Hiperpotasemia
G.P. Chrousos; A. Belgorosky
- 66 Hipopotasemia
G.P. Chrousos; A. Belgorosky

Calciul și oasele

- 68 Hipercalcemia
D. Tiosano; R.I. Gafni
- 70 Hipocalcemia
D. Tiosano; R.I. Gafni
- 72 Hipocalcemia neonatală
D. Tiosano; R.I. Gafni
- 74 Rahitismul
R.I. Gafni; D. Tiosano
- 76 Hipomagneziemia
R.I. Gafni; D. Tiosano
- 78 Fracturile
R.I. Gafni; D. Tiosano

Glanda tiroidă

- 80 Hipotiroxinemia
S.A. Rivkees; F. Péter
- 82 Hipertiroxinemia
S.A. Rivkees; F. Péter
- 84 Hipotiroidismul congenital
F. Péter; S.A. Rivkees
- 86 Hipotiroidismul juvenil
F. Péter; S.A. Rivkees
- 88 Hipertiroidismul
F. Péter; S.A. Rivkees
- 90 Hipertiroidismul neonatal
S.A. Rivkees; F. Péter
- 92 Gușa
S.A. Rivkees; F. Péter
- 94 Nodulii tiroidieni la copii și la adolescenți
F. Péter; S.A. Rivkees
- 96 Carcinomul tiroidian
F. Péter; S.A. Rivkees

Carbohidrații

- 98 Hipoglicemia la nou-născut și sugar
M.A. Sperling; O. Escobar; O. Pinhas-Hamiel
- 100 Hipoglicemia la copil și adolescent
M.A. Sperling; O. Escobar; O. Pinhas-Hamiel
- 102 Hiperglicemia
O. Escobar; M.A. Sperling; O. Pinhas-Hamiel
- 104 Prediabetul și predicția diabetului
O. Escobar; M.A. Sperling; O. Pinhas-Hamiel
- 106 Diabetul zaharat tip 1
O. Pinhas-Hamiel; M.A. Sperling
- 108 Diabetul zaharat tip 2
O. Pinhas-Hamiel; M.A. Sperling
- 110 Diabetul monogenic la copii
O. Pinhas-Hamiel; O. Escobar; M.A. Sperling
- 112 Cetoacidoza diabetică
O. Pinhas-Hamiel; M.A. Sperling

- 114 Index
- 117 Abrevieri

Autori

Alicia Belgorosky, MD, PhD
Endocrine Service
Hospital de Pediatria Garrahan
Buenos Aires, Argentina

Jean-Pierre Bourguignon, MD, PhD
CHU Liège, University of Liège
Institut de Formation et de Recherche en
Enseignement Supérieur
Liège, Belgium

George P. Chrousos, MD, PhD
University of Athens School of Medicine
'Aghia Sophia' Children's Hospital
Athens, Greece

Oscar Escobar, MD
University of Pittsburgh School of Medicine
Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC
Pittsburgh, Pa., USA

Rachel I. Gafni, MD
Craniofacial and Skeletal Diseases Branch, NIDCR
National Institutes of Health
Bethesda, Md., USA

Evelien Gevers, MD, PhD
The Royal London Hospital – Barts Health NHS Trust
William Harvey Research Institute
London, UK

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data
Name: Hochberg, Z., editor.

Titlu: Algoritmi practici in endocrinologia pediatrică / editor, Ze'ev Hochberg.

Alte titluri: Algoritmi practici in pediatrie.

Descriere: Ediția a-3 a, revizuită. | Basel ; New York : Karger, 2017. |

Seria: Algoritmi practici in pediatrie |

Identificatori: LCCN 2016054986 | ISBN 9783318059175 (coperta moale: legătură spirală; hârtie alcalină)

Subiecte: | MESH: Bolile sistemului endocrin | Adolescent | Copil | Scheme decizionale |

Bolile sistemului endocrin – diagnostic | Sugar

Clasificare: LCC RJ418 | NLM WS 330 | DDC 618.92/4 – dc23 LC înregistrare disponibilă pe site-ul <https://lccn.loc.gov/2016054986>

Ze'ev Hochberg, MD, PhD
Rambam Medical Center
Technion – Israel Institute of Technology
Haifa, Israel

Christopher P. Houk
Georgia Regents University School of Medicine
Augusta, Ga., USA

Peter A. Lee, MD
Pediatric Endocrinology
Penn State Hershey
Hershey, Pa., USA

Anne-Simone Parent, MD, PhD
Pediatric Endocrinology
University of Liège
Liège, Belgium

Ferenc Péter, MD, PhD, DSc
Buda Children's Hospital and Policlinic
Budapest, Hungary

Orit Pinhas-Hamiel, MD
Safra Children's Hospital, Sheba Medical Center
Tel Aviv University
Ramat Gan, Israel

Declarație. Expunerile, opțiunile și datele conținute în această publicație sunt numai cele ale autorilor și contributorilor individuali și nu ale publicației și editorului (editorilor). Prezența reclamelor în carte nu reprezintă o garanție, recomandare sau aprobare a produselor sau serviciilor promovate sau a eficienței, calității sau siguranței acestora. Publicația și editorul (editorii) nu sunt responsabili pentru orice prejudiciu cauzat persoanelor sau proprietăților de către orice idei, metode, instrucțiuni sau produse la care se face referire în conținut sau reclame.

Dozarea medicamentelor. Autorii și editorul au depus toate eforturile pentru a se asigura că selecția medicamentelor și dozele acestora prezentate în acest text sunt în concordanță cu recomandările și practicile curente la momentul publicării. Cu toate acestea, în ceea ce privește cercetările în curs, schimbările în reglementările guvernamentale și fluxul constant de informații privind tratamentul medicamentos și răspunsul la medicamente, cititorul este îndemnat să verifice prospectul fiecărui medicament pentru orice schimbare în indicații și doze și pentru avertismente și precauții suplimentare. Acest lucru este important în special atunci când medicamentul recomandat este nou și/sau folosit rar.

Sally Radovick, MD
Department of Pediatrics
The Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Md., USA

Martin Ritzén, MD, PhD
Department of Woman and Child Health
Karolinska Institutet
Stockholm, Sweden

Scott A. Rivkees, MD
Shands Children Hospital
Department of Pediatrics, University of Florida
Gainesville, Fla., USA

Alan D. Rogol, MD, PhD
Department of Pediatrics
University of Virginia School of Medicine
Charlottesville, Va., USA

Mark A. Sperling, MD
University of Pittsburgh School of Medicine
Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC
Pittsburgh, Pa., USA

Dov Tiosano, MD
Rambam Medical Center
Technion – Israel Institute of Technology
Haifa, Israel

Toate drepturile rezervate. Nici o parte a acestei publicații nu poate fi tradusă în alte limbi, reprodusă sau utilizată sub orice formă sau prin orice mijloace, electronice sau mecanice, inclusiv fotocopierea, înregistrarea, microcopierea sau prin oricare altă formă de stocare și recuperare a informațiilor, fără permisiunea scrisă din partea editorului.

Ediția 1 : Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology
Editor: Z. Hochberg, Haifa
IV + 110 p., 52 graphs, 4 fig., 1 tab., spiral binding, 1999
ISBN 978–3–8055–6693–3

Ediția a 2-a : Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology
Editor: Z. Hochberg, Haifa
IV + 112 p., 53 graphs, 7 fig., 3 tab., spiral binding, 2007
ISBN 978–3–8055–8220–9

© Drepturi de autor 2017 by S. Karger AG, P.O. Box, CH–4009 Basel (Switzerland)
Imprimată pe hârtie fără acid
ISBN 978–3–318–05917–5

Introducere

Introducerea la Ediția a 3-a

A doua ediție a cărții Algoritmi practici în endocrinologia pediatrică a fost scrisă în 2007 și publicată în 2008. În cei 9 ani dintre publicarea sa și această nouă ediție, noi descoperiri științifice, în special apariția testelor genetice au schimbat practica clinică la un nivel de neînchipuit doar cu un deceniu în urmă. La cea de-a 50-a aniversare a cărții McKusick's Mendelian Inheritance in Man care a fost publicată în 1966, am adăugat, pentru cititor, numere OMIM la multe dintre bolile genetice. Ritmul colosal al descoperirii atât în endocrinologia fundamentală cât și în cea clinică ne-a schimbat nu numai gândirea, cât și interacțiunea noastră zilnică cu pacienții și părinții acestora

De la publicarea primei ediții, Practical Algorithms in Pediatrics s-a transformat într-o serie, cu volume în Hematologie și Oncologie pediatrică, Gastroenterologie pediatrică și Nefrologie pediatrică. Endocrinologia pediatrică rămâne cel mai de succes volum datorită reputației și muncii grele depuse de către cei doisprezece autori; a devenit o sursă principală, nelipsită pentru medicii de familie, pediatrii și endocrinologii pediatri.

Planul de bază rămâne neschimbat. Algoritmii sunt instrumente practice care ne ajută să abordăm diagnosticul și problemele terapeutice într-un mod logic, eficient și rentabil. Succesul și vânzarea enormă a primelor două ediții confirmă faptul că această abordare a fost utilă pentru medicii care se ocupă de copii cu tulburări endocrinologice.

Algoritmii sunt scheme simple, dar pacienții nu sunt deseori la fel de simplii. Fiecare algoritm trebuie utilizat în contextul constatărilor individuale în cazul fiecărui pacient examinat și coroborat cu literatura de specialitate publicată.

Modul de manifestare individual, la un pacient poate fi suficient de atipic, sau modificat de tulburări concomitente sau complicații, pentru a face ca abordările noastre să fie invalide.

Mai multe capitole includ sugestii făcute de cititorii noștri și, la fel ca în edițiile anterioare, vă invit să aduceți completări pentru corectarea greșelilor noastre și pentru îmbunătățirea algoritmilor de diagnostic pe care îi oferim.

Sper că veți găsi cartea utilă în gestionarea cazurilor pe care le aveți în grijă.

Ze'ev Hochberg, MD, PhD
Ianuarie 2017, Haifa

Introducere la Ediția a 2-a

Prima ediție a cărții Algoritmi practici în endocrinologia pediatrică a fost elaborată în 1998 și publicată în 1999. În cei 8 ani dintre publicarea sa și această a doua ediție, endocrinologia moleculară a schimbat practica noastră clinică la un nivel de neimaginat cu doar zece ani în urmă. Ritmul colosal al descoperirii atât în endocrinologia fundamentală, cât și în cea clinică ne-a schimbat nu numai gândirea, cât și interacțiunea zilnică cu pacienții și părinții acestora.

Prima ediție s-a vândut în peste 3.000 de exemplare. Este un tribut adus celor 12 autori ai primei ediții deoarece a devenit o sursă principală, nelipsită pentru medicii de familie, pediatrii și endocrinologii pediatri. Aceiași autori au răspuns bucuroși la propunerea de revizuire a fiecăruia dintre cei 50 de algoritmi. Bineînțeles, avem și autori mai tineri care au evoluat spre a fi printre cei mai buni în endocrinologia pediatrică la nivel mondial.

Planul de bază rămâne neschimbat. Algoritmii sunt instrumente practice care ne ajută să abordăm diagnosticul și problemele terapeutice într-un mod logic, eficient și rentabil. Succesul și vânzarea enormă a primei ediții confirmă faptul că această abordare a fost utilă pentru medicii care se ocupă de copii cu tulburări endocrinologice.

Ca și în cazul oricărei abordări care încearcă să simplifice problemele complexe, vor exista întotdeauna excepții. Fiecare algoritm trebuie utilizat în contextul constatărilor individuale în cazul fiecărui pacient examinat și coroborat cu literatura de specialitate publicată. Clinicianul trebuie să fie întotdeauna conștient că modul de manifestare individual, la un pacient poate fi suficient de atipic, sau modificat de tulburări concomitente sau complicații, pentru a face ca abordările noastre să fie invalide. În plus, progresul în diagnostic și tratament poate face ca abordările noastre să fie depășite.

Mai multe capitole includ sugestii ale cititorilor noștri și, la fel ca înainte, vă invit să aduceți completări pentru corectarea oricăror greșeli care ar fi putut să apară sau, să faceți îmbunătățiri în algoritmii de diagnosticare pe care îi oferim.

Sper că veți găsi cartea utilă în gestionarea cazurilor pe care le aveți în grijă.

Ze'ev Hochberg, MD, PhD
Aprilie 2007, Haifa

Introducere la Prima Ediție

Manualele de medicină sunt împărțite pe sisteme, boli sau diagnostice. Totuși, medicul practician se lovește de acuzele unui pacient, de un simptom, un semn fizic sau o modificare în analizele de laborator, din care este de așteptat să stabilească un diagnostic și un plan de tratament. Abordarea medicală tradițională se bazează pe diagnosticul diferențial prin excludere. Algoritmii oferă o abordare directă pentru reducerea tabelor cu liste lungi de diagnostic diferențial în liste mai scurte, mai ușor de gestionat, de multe ori un întreg grup de diagnostice poate fi exclus de un singur semn sau de un grup de semne, analize de sânge sau imagistică.

Cartea Algoritmi practici în endocrinologia pediatrică a fost concepută ca text pragmatic care să fie folosit la patul pacientului. Aceasta prezintă simptomele, semnele clinice și modificările biologice și paraclinice, așa cum se întâlnesc ele în practica curentă. Medicul cu experiență aplică rezolvarea logică a problemelor pas-cu-pas pentru fiecare pacient în mod individual. Schemele decizionale pregătite în avans au dezavantajul neconcordanței cu pacientul individual. Cu toate acestea, pentru un medic care are mai puțină experiență cu o anumită problemă, un algoritm pregătit ar oferi o abordare logică, concisă, rentabilă pregătită de un specialist care are experiență cu problema dată. De asemenea, ar instrui un tânăr doctor în raționamentul medical. Această carte este, prin urmare, destinată medicilor de familie sau pediatrii care nu întâlnesc zilnic probleme endocrinologice pediatrice. De asemenea, ar ajuta și medicii rezidenți cu pregătire în endocrinologie pediatrică, deoarece este nevoie de a se familiariza cu rezolvarea problemelor clinice pentru a face alegeri raționale în abordarea unei dileme clinice.

Desigur, există mai multe modalități de abordare a problemelor clinice, iar această carte prezintă o astfel de modalitate pentru fiecare problemă, pregătită de experți calificați, specialiști cu experiență în endocrinologia pediatrică. Algoritmii au fost pregătiți în urma discuțiilor și deliberărilor dintre autorii acestei cărți. În niciun caz nu trebuie văzuți dogmatic, ca fiind singura modalitate de abordare. Am acordat o atenție deosebită pasajelor simple, eliminării grupurilor de diagnostic mai întâi prin anamneză și examen fizic, apoi prin analize simple de laborator comune oricărui cadru clinic și numai în cele din urmă, în unele cazuri, prin analize de laborator mai sofisticate, care pot necesita competențe specializate.

Termenul de "algoritm" derivă din numele matematicianului arab din secolul al IX-lea Algawrismi, din a cărui nume provine și "algebra". Termenul "algorismus" înseamnă o abordare logică pas cu pas în a rezolva problemele matematice. În această carte, acesta este prezentat în același spirit medicilor practicieni.

Ze'ev Hochberg, MD, PhD
Aprilie 1999, Haifa

Algoritmii din această a treia ediție a cărții *Algoritmi practici în endocrinologia pediatrică* sunt adaptați pornind de la algoritmii prezentați în prima și a doua ediție a acestei lucrări. Editura Karger și editorul, Ze'ev Hochberg, doresc să mulțumească celor care au contribuit la aceste ediții pentru lucrarea lor excelentă, care a oferit un suport de înaltă calitate pentru această ediție revizuită și actualizată:

Mulțumiri

David B. Dunger
Cambridge, UK

Thomas P. Foley Jr.
Pittsburgh, Pa., USA

Raymond L. Hintz
Stanford, Calif., USA

Ram K. Menon
Pittsburgh, Pa., USA

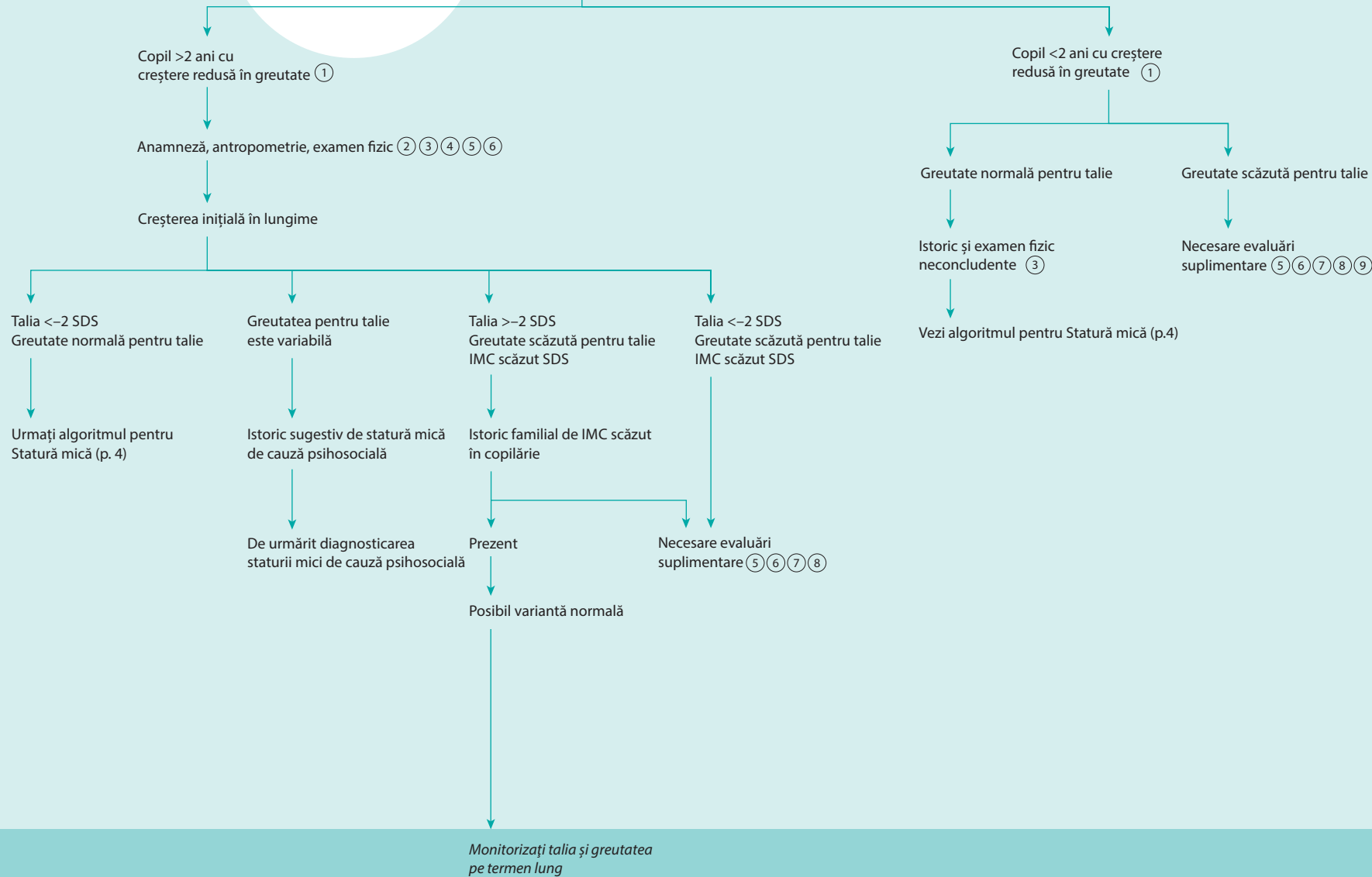
Felix Riepe
Kiel, Germany

Robert L. Rosenfield
Chicago, Ill., USA

Wolfgang G. Sippell
Kiel, Germany

Nehama Zuckerman-Levin
Haifa, Israel

Subnutriția



Evaluarea: Cheia evaluării inițiale a subnutriției este o anamneză amănunțită și determinarea parametrilor auxologici. Diagnosticarea și intervenția promptă sunt importante pentru a preveni malnutriția și deficitul de dezvoltare.

Istoric: Istoricul privind nașterea și creșterea anterioară
Istoricul familial privind talia și dezvoltarea
Alimentația
Dovada unei boli sistemice

Examenul fizic obiectiv: Orice argument pentru o boală sistemică sau pentru malnutriție
Anomalii sugestive pentru boli cromozomiale
Raportul U/L (raportul dintre jumătatea superioară și jumătatea inferioară a corpului) (sau înălțimea în poziție șezut) și anvergura

Laborator: T₄, TSH, BUN sau creatinina, ESR, CO₂, CBC sau altele conform indicațiilor
Markerii absorbției
Teste metabolice (amino acizi, acizi organici, etc.)
Cariotipul la sugarii cu anomalii
IGFBP-3

① — Diagnosticul de subnutriție la copii este bazat exclusiv pe indicii antropometrici, creșterea în greutate fiind predominant indicatorul pentru care se optează cu delimitare în jurul percentilei 5. Sindromul de subnutriție apare la copiii sub 2 ani și este cel mai frecvent în primul an de viață. Poate să fie însoțit de reducerea creșterii în înălțime, sau nu. Dacă creșterea redusă în greutate este problema predominantă, atunci sunt mai probabile problemele legate de interacțiunea mamă-copil, alimentație sau boli gastrointestinale. Dacă trăsătura predominantă este creșterea redusă în înălțime, atunci este mai probabilă o tulburare endocrinologică sau scheletală. Reducere a creșterii perimetrului cranian apare, de obicei, consecutiv reducerii creșterii ponderale și staturale. Încetinirea creșterii perimetrului cranian, sugerează prezența unei boli primare a sistemului nervos central, în special dacă copilul prezintă un retard de dezvoltare. Mulți copii traversează centilele de înălțime pe parcursul primelor 18 luni de viață, în funcție de fondul lor genetic. Dacă schimbarea în centile este inadecvată pentru terenul genetic al copilului sau persistă după 18 luni este necesară o evaluare amănunțită.

② — Dacă un copil prezintă o reducere semnificativă a creșterii ponderale, este necesară o evaluare atentă. De departe, cele mai frecvente cauze ale sindromului de subnutriție sunt malnutriția și deprivarea maternă. Aceste diagnostice sunt sugerate de o anamneză atentă, susținută de un examen clinic corect și de o probă de alimentare a copilului. Evaluarea de către un asistent social poate fi foarte utilă în diagnosticarea deprivării materne.

③ — Printr-o anamneză și un examen obiectiv realizate cu atenție mulți sugari pot fi încadrați ca având subnutriție nonorganică. Este necesară evaluarea periodică de către personalul medical și asistenții sociali și dacă persistă subnutriția, pot fi necesare analize de laborator suplimentare. Aproximativ 25% dintre sugarii sănătoși vor trece la o percentilă de creștere inferioară în primii 2 ani de viață și apoi vor urma acea percentilă; acest lucru nu trebuie diagnosticat ca subnutriție.

④ — Nu rar, malnutriția și deprivarea maternă se regăsesc asociat ca și cauze ale subnutriției. Sunt necesare corecția cauzei de malnutriție și intervenția psihosocială.

⑤ — Dacă anamneza și examenul obiectiv sunt sugestive pentru o cauză genetică, prezența unei tulburări metabolice sau a unui sindrom specific, atunci testele cromozomiale, metabolice și radiografia oaselor lungi ar putea conduce spre un anumit diagnostic și tratament. Evaluarea raportului între segmentul superior și segmentul inferior al corpului, a înălțimii în poziție șezând, a anvergurii și a măsurătorilor auxologice a segmentelor mijlocii ale membrelor comparativ cu segmentele întregi ale membrelor pot fi deosebit de utile.

⑥ — Analizele de laborator pot include electroliții (ionograma) pentru screeningul acidozei tubulare renale sau a diabetului insipid (vezi p.56), măsurătorile calciului, fosforului și vitaminei D pentru a exclude rahitismul (vezi p.74) sau alte tulburări ale metabolismului mineral, markerii absorbției gastro-intestinale cum ar fi nivelurile carotenului și vitaminelor, VSH pentru screeningul proceselor inflamatorii cronice, T₄ și TSH pentru determinarea funcției tiroidiene și IGFBP-3 pentru screeningul deficienței de hormon de creștere (vezi p.6). Dacă există istoric de steatoree, sunt indicate determinarea anticorpilor anti-endomisium și testul sudorii.

⑦ — Frecvent, cauza care stă la baza subnutriției rămâne neclară și sunt necesare terapia nutrițională (realizată de către o persoană cu experiență în hrănirea sugarilor) alături de monitorizarea atentă și suport familial.

⑧ — Dacă examenul obiectiv și anamneza sunt neconcludente, sunt frecvent necesare testele screening pentru afecțiuni endocrine, gastro-intestinale și metabolice. Orice diagnostic ar trebui tratat corespunzător.

⑨ — Sindromul diencefalic include caracteristici clinice ale cașexiei severe, creștere lineară normală și dezvoltare intelectuală normală sau precoce în asociere cu tumori ale sistemului nervos central.

Bibliografie selectivă

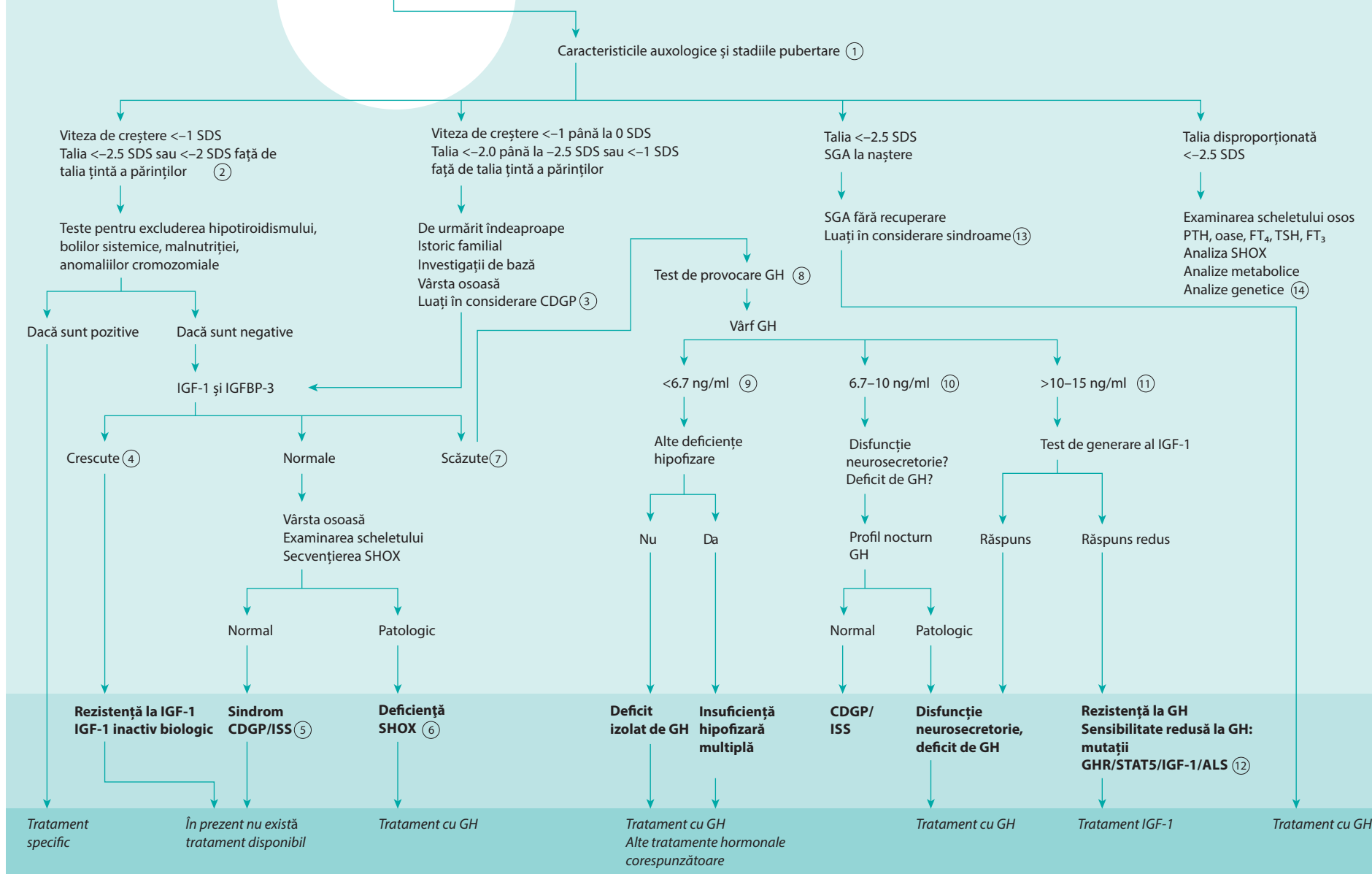
Bhutta ZA, Das JK: Interventions to address maternal and childhood undernutrition: current evidence. Nestle Nutr Inst Workshop Ser. 2014;78:59-69.

Fleischman A, Brue C, Poussaint TY, Kieran M, Pomeroy SL, Goumnerova L, Scott RM, Cohen LE: Diencephalic syndrome: a cause of failure to thrive and a model of partial growth hormone resistance. Pediatrics 2005;115:e742-e748.

Krugman SD, Dubowitz H: Failure to thrive. Am Fam Physician 2003;68:879-884.

După: Hintz RL, Hochberg Z: Failure to thrive; in Hochberg Z (ed): Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 2-3.

Statura mică



<i>Evaluarea:</i>	Cheia evaluării inițiale a staturii mici este o anamneză detaliată și evaluarea parametrilor auxologici.
<i>Anamneza</i>	Istoricul privind nașterea și creșterea anterioară Istoricul familial în legătură cu creșterea și dezvoltarea Dovada unei boli sistemice Nutriția
<i>Examen fizic:</i>	Orice dovadă pentru o boală sistemică sau pentru malnutriție Anomalii sugestive pentru boli cromozomiale Raportul U/L (raportul dintre jumătatea superioară și jumătatea inferioară a corpului) (sau înălțimea în poziție de șezut) și anvergura
<i>Laborator:</i>	T ₄ , TSH, BUN sau creatinina, VSH, CO ₂ , HLG sau altele conform indicațiilor Markerii pentru malabsorbție Teste metabolice (amino acizi, acizi organici, etc.) Cromozomi la persoanele de sex feminin sau masculin cu anomalii semnificative IGF-1, IGFBP-3 și GH bazal Testul de provocare pentru GH (sau secreția endogenă de hormon de creștere)

1 — Copiii care au deficit de creștere o perioadă semnificativă de timp dezvoltă deficit statural (nanism). Acest lucru este definit ca înălțimea absolută < -2 SDS pentru vârstă și/sau viteza creșterii lineare < -1 SDS pentru vârstă. Copiii cu înălțimea > -2 SDS și/sau viteza creșterii în înălțime > 0 SDS pentru vârstă se încadrează în normal.

2 — Dacă copilul are o statură redusă semnificativ și/sau ritm scăzut de creștere (înălțimea < -2,5 SDS pentru vârstă, viteza creșterii în înălțime < -1 SDS) și se exclud hipotiroidismul, boala sistemică sau malnutriția, ar trebui luată în considerare anomalia axului GH/IGF.

3 — Dacă înălțimea și viteza creșterii în înălțime sunt mai puțin afectate, se vor efectua investigațiile de rutină (descrise în rubrica Laborator) și se monitorizează copilul. De luat în considerare CDGP, care de multe ori este o caracteristică a familiei.

4 — Rezistența la IGF-1 datorată mutațiilor homozigote ale IGF1R (autozomal recesiv) este rară și determină IUGR severă, statură extrem de mică, microcefalie, retard în dezvoltare și hipocuzie neurosenzorială. Mutațiile sau delețiile heterozigote (autozomal dominante) (de exemplu delețiile cromozomului 15q26) sunt mai frecvente și determină un fenotip al IUGR, statură mică – forma ușoară până la moderată, ușoară microcefalie și retard în dezvoltarea limbajului. IGF-1 poate fi la limita superioară a normalului, cu nivel normal de IGFBP-3. Mutațiile IGF1 pot determina apariția unui IGF-1 inactiv biologic și a unui fenotip de deficit de IGF-1.

5 — CDGP este identificată printr-un model specific de creștere, vârstă osoasă întârziată și adesea, un istoric familial pozitiv. Tratamentul cu

hormoni sexuali este adecvat la unii copii (vezi algoritmul pentru Dezvoltare testiculară întârziată sau absentă – p.20). ISS se referă la o statură mică fără o cauză. Variații în genele necesare funcționării normale a condrocitelor în cartilajele de creștere, pot determina hipostatura. Exemple: NPR2, ACAN, GNAS (osteodistrofia ereditară Albright, pseudohipoparatiroidismul) și COMP. Exemple de sindroame cu statură mică relativ proporțională sunt: sindromul 3M, nanismul Mulibrey, sindromul Floating-Harbor, sindromul Kabuki, sindromul Noonan, sindromul Bloom, sindromul Cockayne, nanismul primordial osteodisplazic microcefalic tip 2, sindromul Silver Russell, sindromul IMAGe (Restricția creșterii intrauterine, displazie metafizară, hipoplazie adrenală congenitală și anomalii genitale), sindromul SHORT (statură redusă, hiperextensibilitate, hernie, ochi adânciți în orbite, anomalie Rieger și întârzierea dentiției) și sindromul Robinow. Unele țări permit tratamentul staturii mici idiopatice, lucru care poate fi util pentru un număr redus de copii, dar nu și pentru cei cu sindroame cu risc crescut de cancer.

6 — Deficiența SHOX (short stature homeobox-containing gene) (datorat mutațiilor sau delețiilor) poate determina apariția sindromului Madelung, discondrosteoza Léri-Weill și displazia mezomelică Langer (statură mică disproporționată), dar delețiile SHOX pot determina, de asemenea, statură mică idiopatică armonică. Deficiența SHOX reprezintă o indicație recunoscută pentru tratamentul cu hormon de creștere.

7 — Dacă IGF-1 sau IGFBP-3 sunt cu < -1 SDS sub media pentru vârstă, este probabilă o disfuncție a axului GH/IGF și sunt indicate investigații suplimentare ale acestuia. Aceasta poate include măsurarea GHBP, GH bazal, IGF-2, IGFBP-3, testul de provocare pentru GH sau studii ale secreției GH pentru a documenta în continuare anomalia de la nivelul axului GH/IGF.

8 — Diferite teste de provocare pentru GH sunt utilizate clinic și toate au o specificitate și reproductibilitate relativ reduse. Primingul cu steroizi sexuali sau stilboestrol ar trebui luat în considerare la copiii aflați în perioada prepubertară cu vârsta de peste 10 ani. Testul de hipoglicemie provocată cu insulina (ITT) poate avea o specificitate mai bună și poate fi utilizat la copiii cu vârsta peste 10 ani, dar trebuie efectuat într-o unitate terțiară de endocrinologie pediatrică, cu experiență.

9 — Evaluarea funcției hipofizare bazale prin TSH, FT₄, prolactină, cortizol, LH, FSH, Na, K și osmolaritatea asociată. Secvențializarea genei pentru GH1 și GHRHR poate fi realizată în cazurile de deficit familial de GH.

10 — Un vârf al GH de 6,7-10 ng/ml după provocare sugerează o bună rezervă hipofizară, dar uneori poate fi observat în cazurile de disfuncție neurosecretorie. Acesta este un diagnostic controversat, manifestat printr-o secreție redusă sau afectată de GH, în ciuda rezultatelor normale la testele de provocare pentru GH, considerată a fi determinată de reglarea neuroendocrină anormală a secreției de GH. Profilul GH pe timpul nopții ar putea fi util pentru a evalua secreția fiziologică de GH, dacă este suspectată o disfuncție neurosecretorie. Un profil nocturn ar putea sugera deficit de GH în ciuda unui vârf normal de GH la testele de provocare. Dacă detectează mai puțin de 3 vârfuri de GH cu valori de peste 7 ng/ml, se poate lua în considerare o probă terapeutică cu GH.

11 — Un vârf al GH de 10-15 ng/ml poate sugera secreția în exces de GH datorită reducerii sensibilității la GH și a malnutriției. Testele de stimulare a IGF-1 au o valoare predictivă scăzută, dar pot totuși să distingă un răspuns bun la GH sau absența răspunsului. Un răspuns bun la un test de stimulare al IGF-1 sugerează prezența unui GH inactiv biologic (mutația GH1), disfuncție neurosecretorie sau deficit de GH. Lipsa răspunsului sugerează rezistență la GH. Un răspuns intermediar poate sugera o sensibilitate scăzută la GH.

12 — Au fost descrise mutații multiple ale GHR care determină sindromul de insensibilitate la GH sau sindromul Laron. O mutație homozigotă în STAT5 determină o rezistență severă la GH, în combinație cu deficit imun (infecții herpetice frecvente) cu sau fără pneumonie interstițială limfocitară și, uneori, hiperprolactinemie. O mutație homozigotă în IGF-1 are ca rezultat IUGR, statură extrem de redusă, microcefalie, dificultăți de învățare, hipocuzia neurosenzorială. Mutațiile IGFALS au ca rezultat o deficiență a subunității terțiare IGF-1-IGFBP-3-ALS și determină o statură ușor redusă (-2 la -3 SDS) cu IGF-1 și IGFBP-3 scăzute. Deficitul primar sever de IGF-1 este rar și este definit printr-o înălțime < -3 SDS, IGF seric < percentila 2,5, nivel suficient de GH și fără o altă cauză responsabilă de deficiență secundară de IGF-1.

13 — SGA fără recuperarea creșterii, poate face parte din numeroase sindroame și este o indicație autorizată pentru tratamentul cu GH. Sindroamele cu o susceptibilitate crescută la cancer reprezintă contraindicații. Exemple sunt: sindromul Bloom, sindromul Cockayne, anemia Fanconi, sindromul rupturilor cromozomiale Nijmegen și sindromul ataxie-telangiectazie.

14 — O statură mică disproporțională se poate datora uneia din cele 400 de displazii scheletice cunoscute. Diagnosticul este confirmat de radiografie și genetic. Mutația THR1A care determină rezistența la hormoni tiroidieni, pseudohipoparatiroidism (GNAS) și deleția/mutația SHOX cu sau fără discondrosteoza Léri-Weill determină statură mică disproporțională. Tulburările metabolice și afecțiunile osoase, cum ar fi rahitismul hipofosfatic și rezistența la vitamina D pot determina o statură mică disproporționată de severitate redusă.

Bibliografie selectivă

Baron J, et al: Short and tall stature – a new paradigm emerges. Nat Rev Endocrinol 2015;11:735–746.

Hwa V, Fang P, Derr MA, Fiegerlova E, Rosenfeld RG: IGF-1 in human growth: lessons from defects in the GH-IGF-1 axis. Nestle Nutr Inst Workshop Ser 2013;71:43–55.

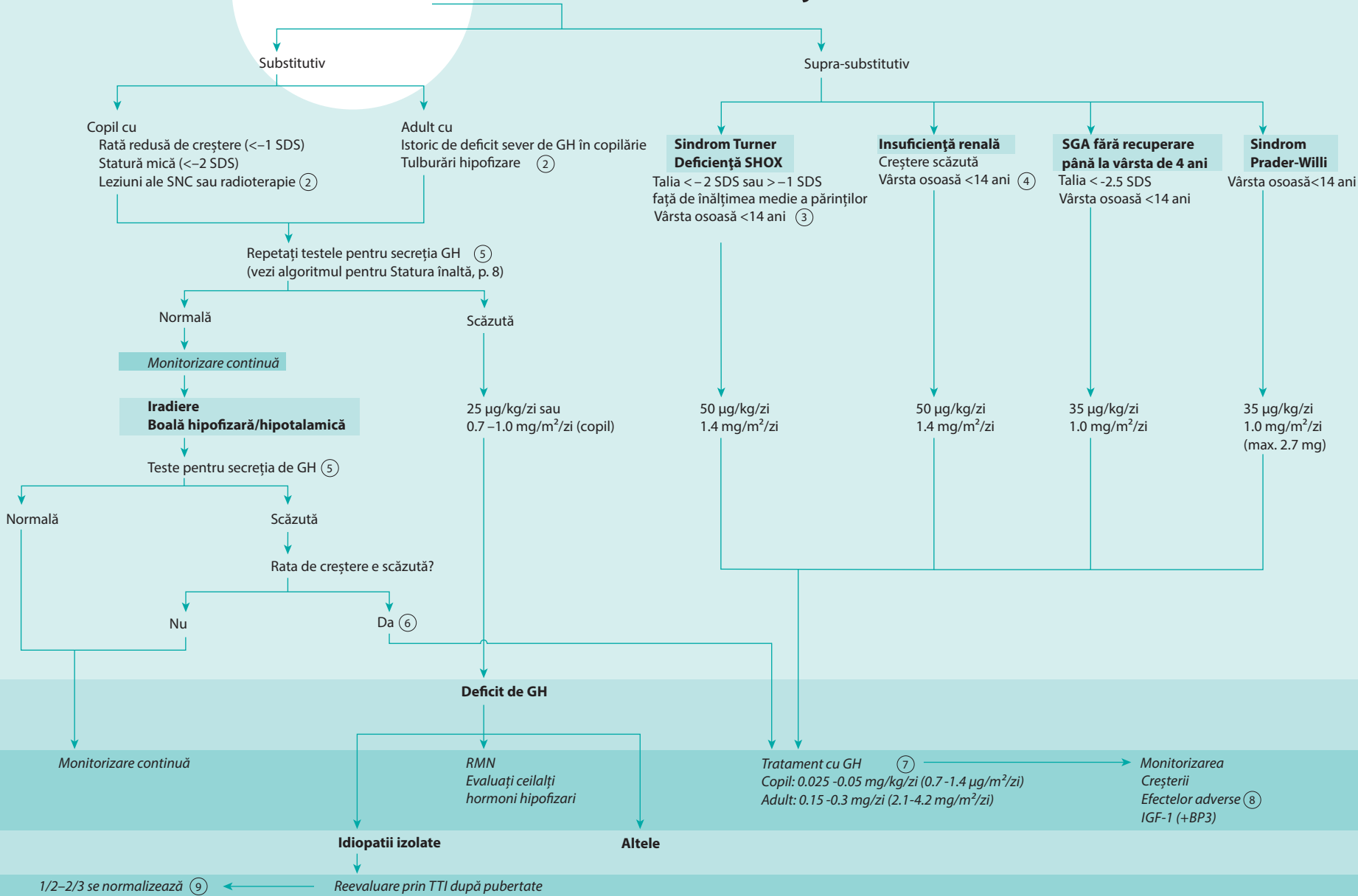
Murray PG, Dattani MT, Clayton PE: Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Arch Dis Child 2016;101:96–100.

Rogol AD: Children with asymptomatic short stature – what is appropriate investigation? J Pediatr 2013;163:937–938.

Rogol AD, Hayden JF: Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. J Pediatr 2014;164:S1–S14.

După: Hintz RL, Ritzen M: Short stature; in Hochberg Z (ed): Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 4–5.

Tratamentul cu hormon de creștere ^①



Evaluarea:	Cheia evaluării inițiale pentru tratamentul cu hormon de creștere este o anamneză amănunțită și determinarea parametrilor auxologici
Anamneza	Istoricul privind nașterea și creșterea anterioară Istoricul familial în legătură cu înălțimea și dezvoltarea Leziuni ale SNC sau istoric de iradiere sau intervenții chirurgicale la nivelul SNC Dovada unei boli sistemice Nutriția Utilizarea de medicamente care influențează creșterea (ex. glucocorticoizi) Evidențierea unui sindrom sau a unei cauze genetice pentru hipopituitarism
Examen fizic:	Orice dovadă pentru o boală sistemică sau pentru malnutriție Anomalii sugestive pentru boli cromozomiale Raportul U/L (raportul dintre jumătatea superioară și jumătatea inferioară a corpului) (sau înălțimea în poziție șezând) și anvergură
Laborator:	T ₄ , TSH, BUN sau creatinina, VSH, CO ₂ , HLG sau altele conform indicațiilor Vârsta osoasă Cromozomii la fete sau băieți cu anomalii IGF-1, IGFBP-3, (GHBP) și rata bazală a GH Testul de provocare pentru GH (sau secreția endogenă de GH) Screening pentru cauze genetice de hipopituitarism/deficiență de GH

1 — Indicațiile pentru tratamentul cu hormon de creștere aprobate în mod normal sunt: copiii cu o statură semnificativ scăzută din cauza secreției inadecvate de GH; adulții cu deficit de hormon de creștere și modificări ale compoziției corporale, nivelului de energie, forței și metabolismului; copiii cu sindrom Turner sau deficiență SHOX și creștere redusă, insuficiență renală cronică cu ritm de creștere scăzut și IUGR. Doza zilnică recomandată de GH în mod obișnuit variază în funcție de condiții.

2 — Un copil cu o statură semnificativ redusă și/sau un ritm de creștere scăzut (înălțimea < -2,5 SDS pentru vârstă, viteza creșterii în înălțime < -1 SDS) și/sau antecedente de leziuni ale SNC sau iradiere terapeutică sau adulții cu un istoric de debut al deficitului de GH în copilărie sau cu o afecțiune hipofizară/hipotalamică dobândită trebuie să fie testați pentru capacitatea de secreție a GH prin una sau mai multe metode standardizate. Nivelurile serice ale IGF-1 și/sau IGFBP-3 sunt teste screening utile pentru secreția de GH. În cazul în care secreția de GH este mai mică decât cea normală (vezi punctul 5), se stabilește diagnosticul de deficit de GH, trebuie efectuate explorările imagistice ale creierului și evaluarea altor hormoni hipofizari și se instituie tratamentul cu GH.

3 — Pacientele cu diagnosticul de sindrom Turner sau deficiență SHOX (vezi algoritmul pentru Sindromul Turner, p.41), cu statură mică și epifizele deschise, pot fi tratate cu GH fără a fi necesară testarea secreției de GH. Pacientele cu sindrom Turner netratate sunt în medie cu 20 cm mai scunde decât femeile fără sindrom Turner. Mutații în, sau deleții ale SHOX, ori ale regiunii reglatoare în aval sau în amonte pot duce la hipostatură cu un anumit grad de severitate al disproporției corporale (membre scurte) și se pot prezenta ca statură mică idiopatică (ISS) fără sindrom Madelung.

4 — Copiii cu creștere lentă datorată insuficienței renale cronice sau SGA fără recuperarea creșterii la vârsta de 4 ani (SGA este definit ca greutatea și talia la naștere < 2.0 SDS), pot de asemenea să primească tratament cu GH fără a fi necesară testarea secreției de GH. Copiii cu sindrom Prader-Willi pot primi, de asemenea, tratament, fără testare pentru deficitul de GH.

5 — Este important ca orice hipotiroidism să fie diagnosticat și tratat corespunzător înainte de efectuarea testelor pentru deficit de GH. Nivelurile de IGF-1 și IGFBP-3 sunt teste screening valoroase pentru secreția inadecvată de GH în copilărie. Valoarea IGF-1 >1 SDS pentru vârstă, la copii, exclude diagnosticul de deficit de GH, iar valorile IGF-1 și IGFBP-3 <-2 SDS sugerează o anomalie a secreției sau acțiunii GH. Cu toate acestea, există multe cauze ale unor niveluri reduse ale IGF-1, pe lângă deficitul de GH, cum ar fi malnutriția și bolile cronice. Nivelurile IGF-1 și IGFBP-3 sunt mai puțin utile în diagnosticarea adultului cu deficit de hormon de creștere. Testul de provocare pentru GH la copii folosește multe protocoale standardizate. Valoarea maximă a GH la două teste de provocare <6,7 μg/l într-o analiză radioimunologică policlonală (sau o valoare inferioară echivalentă la două teste GH) susține diagnosticul de deficit de GH la copil. În cazurile de CDGP poate fi necesară stimularea cu hormoni sexuali pentru a distinge această variantă normală de deficitul de GH. Testul de provocare pentru GH recomandat la adulți este hipoglicemia după administrarea de insulină, iar nivelul de diagnosticare este < 3 μg/l.

6 — Un copil cu hipostatură semnificativă clinic, dar care nu întrunește criteriile biologice (GH scăzut la probe de stimulare) poate fi un candidat la tratamentul cu GH mai ales dacă prezintă antecedente de boală hipotalamo-hipofizară sau iradiere craniană. Viteza de creștere persistent redusă, în absența deficitului de GH, poate să beneficieze, în unele țări, de tratament cu GH. Trebuie excluse sindromul Turner sau SGA fără recuperarea creșterii, displazia osoasă sau sindroamele cu susceptibilitate crescută la cancer.

7 — Dozele de tratament cu GH (Ghidurile NICE, Marea Britanie): 23-39 μg/kg zilnic sau 0,7-1,0 mg/m² zilnic pentru deficitul de GH; 45-50 μg/kg zilnic sau 1,4 mg/m² zilnic pentru sindromul Turner și boala cronică de rinichi; 35 μg/kg zilnic sau 1,0 mg/m² zilnic pentru tulburările de creștere ale copiilor născuți cu SGA, 35 μg/kg zilnic sau 1,0 mg/m² zilnic (cu un maxim de 2,7 mg zilnic) pentru sindromul Prader-Willi și 45-50 μg/kg zilnic pentru deficiența SHOX.

8 — În timpul tratamentului cu GH, apariția efectelor secundare a fost raportată la <1% dintre pacienți, incluzând hipertensiunea intracraniană acută benignă și epifizioliza. Evaluarea este necesară la pacienții care acuză cefalee sau dureri la nivelul membrelor inferioare și mers șchiopătat. Dozele de GH pot fi ajustate pentru a obține un răspuns al creșterii cu nivele de IGF-1 sau index al IGF-1 liber (raport IGF-1/IGFBP-3) în partea superioară a intervalului normal pentru vârstă.

9 — După finalizarea creșterii sub tratament cu GH la un pacient cu deficit, trebuie să se pună întrebarea dacă substituția cu GH trebuie continuată și în perioada adultă. La pacienții cu forme izolate și idiopatice de deficit de GH, retestarea (ITT) după cel puțin o lună de sistare a tratamentului este importantă deoarece între 1/2 și 1/3 dintre pacienți vor prezenta răspuns GH normalizat la ITT. Copiii cu vârsta sub 8 ani necesită supraveghere. Tratamentul cu GH ar trebui oprit odată ce viteza creșterii în înălțime este <2 cm/an.

Bibliografie selectivă

Alatzoglou KS, Webb EA, Le Tissier P, Dattani MD: Isolated growth hormone deficiency (GHD) in childhood and adolescence: recent advances. *Endocr Rev* 2014;35:376-432.

Kirk J: Indications for GH treatment in children. *Arch Dis Child* 2012;97:63-68.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE): NICE Guidelines 2010: human growth hormone (somatotropin) for treatment of growth failure in children. 2000. Nice.org.uk/guidance/ta188.

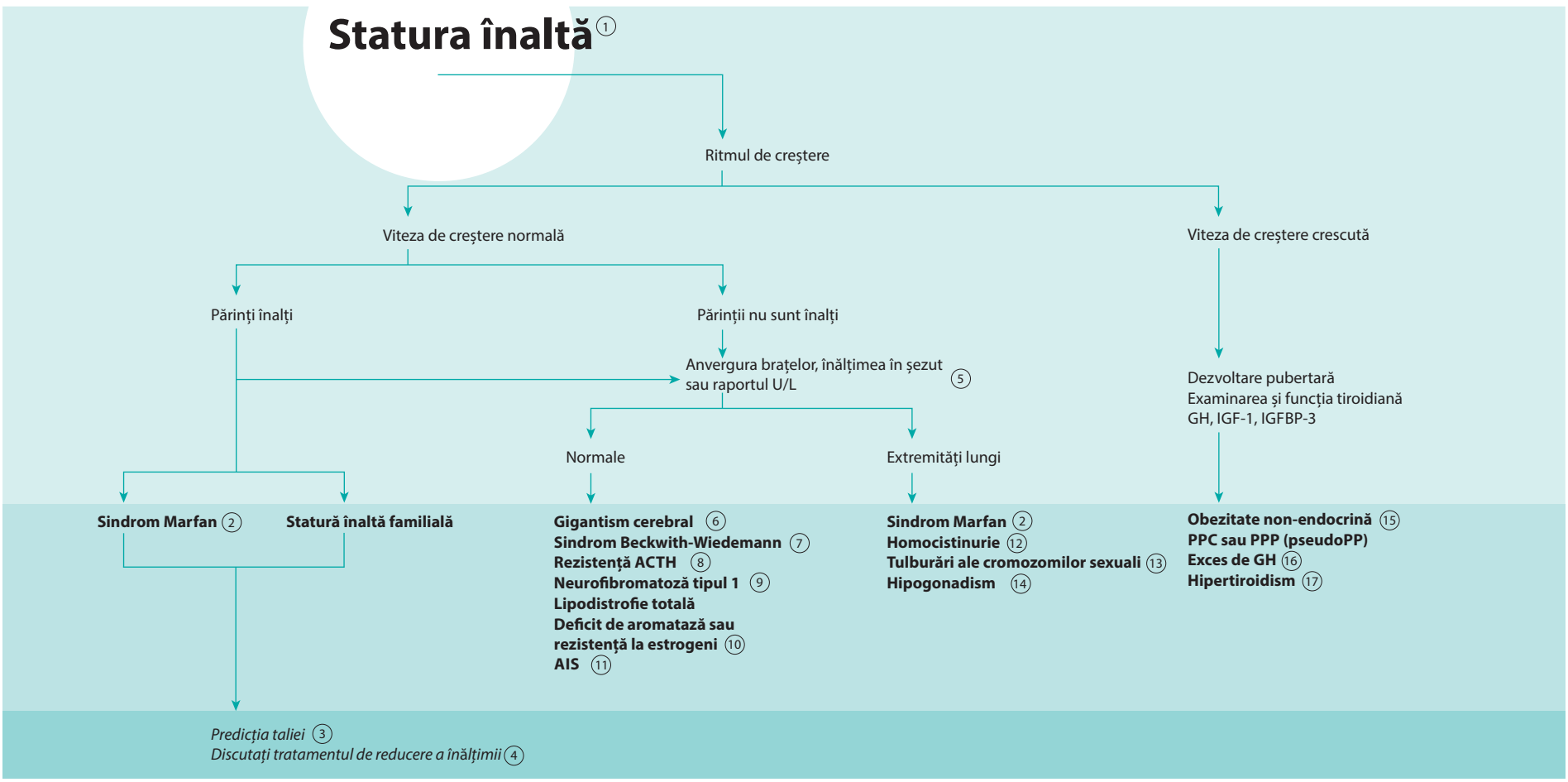
Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML; Endocrine Society's Clinical Guidelines Subcommittee, Stephens PA: Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1621-1634.

Thomas M, Massa G, Craen M, de Zegher F, Bourguignon JP, Heinrichs C, De Schepper J, Du Caju M, Thiry-Counson G, Maes M: Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. *Eur J Endocrinol* 2004;151:67-72.

Thomas M, Massa G, Maes M, Beckers D, Craen M, François I, Heinrichs C, Bourguignon JP; Belgian Study Group for Paediatric Endocrinology (BSGPE): Growth hormone secretion in patients with childhood-onset GH deficiency: retesting after one year of therapy and at final height. *Horm Res* 2003;59:7-15.

După: Hintz RL, Bourguignon J-P: Growth hormone treatment; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 6-7.

Statura înaltă^①



- 1 — Copiii și adolescenții cu înălțimea cu > 2-3 SDS peste înălțimea medie pentru vârstă, sunt considerați înalți.
- 2 — Impresia de extremități lungi este accentuată de masa musculară redusă și arahnodactilie. Determinat de deficiența de fibrilină (mutația FBN1), sindromul Marfan autozomal-dominant (examinați părinții) (OMIM 154700) se manifestă, de asemenea, prin anomalii oftalmologice și cardiace și necesită urmărirea continuă de către un cardiolog. Modificările heterozigote în TGFβ3 au fost de asemenea descrise la pacienții cu statură înaltă fără o cauză (LDS) (OMIM 615582). Criteriile Ghent II sunt utilizate pentru diagnostic [Loyes et al., 2010].
- 3 — Predicția înălțimii la vârsta adultă este dificilă și poate să nu fie exactă. de Waal et al. [1996] sugerează faptul că tabelele Bailey-Pinneau supraestimează sistematic, iar predicțiile care utilizează sistemul Tanner-Whitehouse subestimează înălțimea la vârsta adultă.
- 4 — Tratamentul cu estrogen în doze mari la fete și tratamentul cu doze mari de testosteron la băieți este eficient, atâta timp cât este administrat la o vârstă fragedă. Cu toate acestea, tratamentul băieților cu vârsta peste 14 ani este mai puțin sau chiar deloc eficient, iar tratamentul cu estrogen în doze mari la fete poate reduce fertilitatea. Ambele sunt rareori recomandate. Epifiziodeza este utilizată mai frecvent și pare sigură și eficientă.
- 5 — Anvergura normală a brațelor nu trebuie să depășească înălțimea copilului + 5 cm. Pentru înălțimea în poziție șezândă și raportul U/L (segmentul superior și inferior față de simfiză), consultați nomogramele corespunzătoare pentru populație. Cele mai multe persoane cu talie înaltă au extremități lungi.
- 6 — Creșterea accelerată se observă în gigantismul cerebral (sindrom Sotos) (OMIM 117500) numai în primii 2 ani de viață, urmată de o rată normală de creștere și înălțime finală normală. Lungimea la naștere și circumferința capului sunt la percentila 90-97. Caracteristicile faciesului pot fi asemănătoare celor din acromegalie, iar retardul mental este variabil. Sindromul Sotos este cauzat de haploinsuficiența NSD1 sau mutații heterozigote în NSD1. Sindromul Weaver (OMIM 277590) prezintă o suprapunere fenotipică semnificativă cu sindromul Sotos și este cauzată de mutația EZH2. Sindromul Sotos 2 (OMIM 614753) este fenotipic similar și este cauzat de mutații în NFIX.
- 7 — Sindromul Beckwith-Wiedemann (OMIM 130650) rezultă prin supraexpresia genică IGF-2, secundară mutației sau deleției genelor amprintate (CDKN1C, H19, LIT1) de la nivelul regiunii cromozomiale 11p15.5, sau hipermetilării regiunii de control H19/IGF2. Triada clinică patognomică pentru sindrom include macroglosie, visceromegalie și omfalocel. Prezintă hipoglicemie hiperinsulinemică. Talia la vârsta adultă se încadrează în limite normale.
- 8 — Pacienții cu deficit izolat de glucocorticoizi datorită mutațiilor de inactivare ale receptorului ACTH (MC2R) sau mutații în MRAP2, având ca rezultat deficiența familială de glucocorticoizi (OMIM 202200), sunt înalți în copilărie și prezintă vârsta osoasă avansată. Cauza staturii înalte rămâne necunoscută.

- 9 — Neurofibromatoza tip 1 (OMIM 162200) poate fi asociată cu statură înaltă fără explicație sau cu gliom și gigantism în absența adenomului hipofizar. Gigantismul poate începe încă din primul an de viață.
- 10 — Deficitul de aromatază (OMIM 613546) este cauzat de o mutație homozigotă sau heterozigotă compusă în gena CYP19A1. Pacienții de sex masculin afectați au o talie înaltă datorită întârzierii maturizării scheletale și a închiderii epifizare, însoțită de dureri osoase, proporții corporale eunucoide și exces de țesut adipos. Persoanele de sex feminin afectate nu dezvoltă statură înaltă, ci prezintă semne de virilizare la naștere și dezvoltă pubertate întârziată și hipogonadism hipergonadotrop. Rezistența la estrogen (OMIM 615363) a bărbaților duce la eșecul închiderii epifizei și la creșterea continuă în decada a treia a vieții, precum și la osteopenie.
- 11 — AIS (Sindromul de insensibilitate la androgeni) (OMIM 300068) este o tulburare recesivă X-linkată cauzată de mutații la nivelul receptorului pentru androgeni. Aceasta este o tulburare de diferențiere sexuală 46, XY. Datorită prezenței unui cromozom X și Y, înălțimea la vârsta adultă este peste medie în comparație cu indivizii 46, XX. Alte cauze genetice rare pentru talia înaltă includ mutații în DAMT3A și GPC3 (Sindromul Simpson-Golabi-Behmel).
- 12 — Homocistinuria (OMIM 236250) poate fi diagnosticată printr-o simplă testare a nitropusiatului urinar sau prin evaluarea concentrației de homocisteină din plasmă. Pacienții cu homocistinurie au statură înaltă și dificultăți de învățare ușoare până la moderate.
- 13 — Sindromul Klinefelter (incidența 1/500!) și cariotipurile 47, XYY și 48, XYY pot determina statură înaltă, chiar înainte de pubertate, iar persoanele afectate pot dezvolta, în timpul pubertății, extremități disproporționate de lungi. Numărul de cromozomi X se corelează cu înălțimea. Sindromul Triplu X (47, XXX) este o cauză a staturii înalte, cu dificultăți mici de învățare sau fără dificultăți de învățare la fete.
- 14 — Habitusul eunucoid este prezent în hipogonadism.
- 15 — Obezitatea nonendocrină se manifestă prin viteză accelerată a creșterii în înălțime, vârsta osoasă avansată, pubertate precoce și înălțime normală la vârsta de adult.
- 16 — Gigantismul cauzat de excesul de GH înainte de închiderea epifizelor este rar. Acesta poate fi cauzat de un adenom hipofizar care secretă hormon de creștere (RMN) sau un carcinom pancreatic ectopic GHRH secretor (CT). Excesul de GH poate fi văzut în sindromul McCune-Albright și în MEN. Microduplicarea Xq26.3 și mutațiile la nivelul GPR101 conduc la supraproducția de hormon de creștere și gigantism la o vârstă fragedă, de obicei înainte de vârsta de 5 ani (acrogigantism X-linkat). Concentrația de hormon de creștere seric este nesupresabilă prin încărcare cu glucoză sau TRH. Profilul GH la intervale de 20 de minute pe o durată de cel puțin 8 ore nu va evidenția scăderea nivelului GH < 2 μg/l. Nivelurile crescute ale IGF-1/IGFBP-3 sunt utile pentru diagnostic.
- 17 — Accelerarea creșterii este observată la pacienții cu hipertiroidism netratați mult timp. Vârsta osoasă este avansată.

Bibliografie selectivă

de Waal WJ, Greyn-Fokker MH, Stijnen T, van Gorp EA, Toolens AM, de Muink Keizer-Schrama SM, Aarsen RS, Drop SL: Accuracy of final height prediction and effect of growth-reductive therapy in 362 constitutionally tall children. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1206-1216.

Hendriks AE, Drop SL, Laven JS, Boot AM: Fertility of tall girls treated with high-dose estrogen, a dose-response relationship. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3107-3114.

Kant SG, Wit JM, Breuning MH: Genetic analysis of tall stature. *Horm Res* 2005;64:149-156.

Kurotaki N, Imaizumi K, Harada N, et al: Haploinsufficiency of NSD1 causes Soto's syndrome. *Nat Genet* 2002;30:365-366.

Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, Hilhorst-Hofstee Y, Jondeau G, Faivre L, Milewicz DM, Pyeritz RE, Sponseller PD, Wordworth P, De Paepe AM: The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;47:476-485.

Odink RJ, Gerver WJ, Heeg M, Rouwé CW, van Waarde WM, Sauer PJ: Reduction of excessive height in boys by bilateral percutaneous epiphysodesis around the knee. *Eur J Pediatr* 2006;165:50-54.

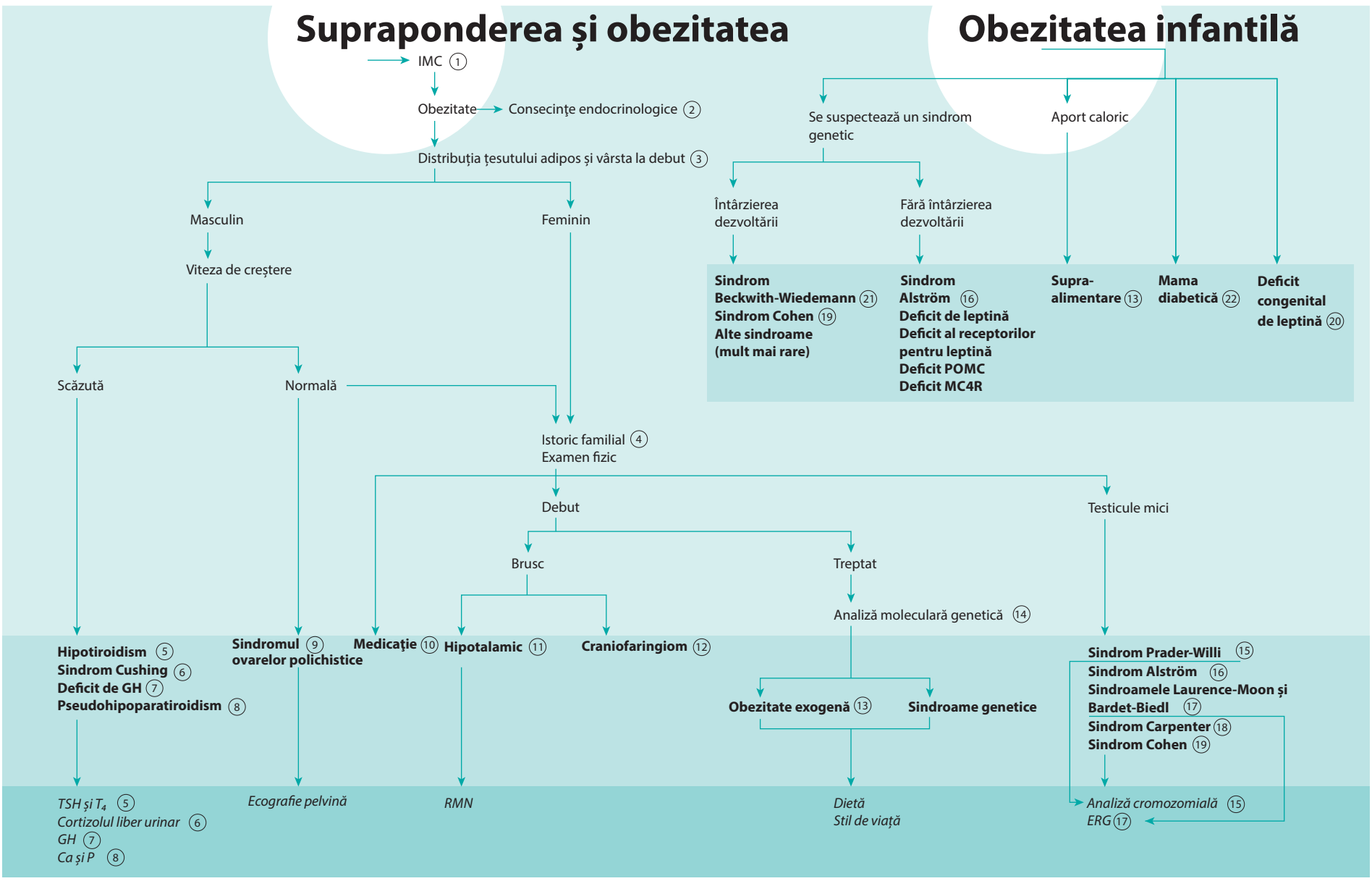
Stalman SE, Pons A, Wit JM, Kamp GA, Plötz FB: Diagnostic workup and follow-up in children with tall stature: a simplified algorithm for clinical practice. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7:260-267.

Trivellin G, Daly AF, Fauz FR, Yuan B, Rostomyan L, et al: Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. *N Engl J Med* 2014;371:2363-2374.

După: Zuckerman-Levin N, Hochberg Z, Ritzen M: Tall stature; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 8-9.

Supraponderea și obezitatea

Obezitatea infantilă



- 1 — Dintre diferitele instrumente elaborate pentru măsurarea obezității, înălțimea și greutatea se numără printre cele mai exacte. Supraponderarea și obezitatea sunt acum în mare parte definite de IMC [greutate (kg) / înălțimea² (m²)]. Recomandăm utilizarea referințelor IMC legate de vârstă, deoarece acestea se potrivesc cu limitele IMC la adulți, >25 (supraponderal) și > 30 (obezitate) la vârsta de 18 ani [Cole et al., 2000]. IMC poate să nu fie obiectiv în cazul copiilor foarte înalți sau foarte mici. Variabilitatea timingului debutului pubertății la fete influențează populația de referință în ceea ce privește adipozitatea.
- 2 — Consecințele endocrinologice ale obezității includ: scăderea GH seric și IGF-1 normal, nivelurile T₃ pot fi mărite; la băieți testosteronul seric este scăzut, iar estrogenul este crescut, la femei atât estrogenul, cât și androgenii sunt crescuți, insulino-rezistență. De asemenea, profilul lipidic, profilul biochimic, enzimele hepatice și ecografia; glucoza și insulina în timpul postului pot fi considerate ca fiind investigații de primă intenție. TTGO pentru a exclude scăderea toleranței la glucoză sau DZ de tip 2 este indicat la pacienții cu risc crescut de dezvoltare a DZ de tip 2 sau a scăderii toleranței la glucoză (antecedente familiale de DZ tip 2 sau sindrom metabolic).
- 3 — Distribuția feminină a țesutului adipos (ginoidă sau periferică) este predominant periferică sau se prezintă ca obezitate în jumătatea inferioară a corpului și se dezvoltă precoce, probabil înainte de naștere. Distribuția masculină (sau androidă) este predominant centrală și se dezvoltă în jurul vârstei de 6 ani. Modelul central este asociat cu un risc crescut de morbiditate cardiovasculară. Scăderea toleranței la glucoză se dezvoltă la pacienții cu debut al obezității până la vârsta de 6 ani și mai mult, atunci când este prezent acanthosis nigricans.
- 4 — Obezitatea de tip familial poate fi legată de boli genetice cunoscute, de factorii genetici necunoscuți, de obiceiurile alimentare familiale sau de o combinație a tuturor acestor factori. Rata de succes a reducerii greutății este mai mică în obezitatea de tip familial.
- 5 — În cazul hipotiroidismului, obezitatea se datorează scăderii consumului de energie. Se asociază cu vârstă osoasă întârziată (vezi algoritmul pentru Hipotiroidismului congenital, p. 84 și algoritmul pentru Hipotiroidismului juvenil, p. 86).
- 6 — Obezitatea trunchală cu viteză redusă a creșterii în înălțime este semnul principal. Nu există nici o dovadă că nivelurile de cortizol la persoanele obeze sunt anormale. Hiperkortizolismul poate fi dovedit printr-un test de supresie cu dexametazonă peste noapte (20 μg/kg la ora 23, urmat de efectuarea cortizolului seric la 8). Etiologia specifică este, în continuare, diagnosticată prin testul de supresie cu doze mici de dexametazonă, testul de stimulare CRH și prin imagistică (vezi algoritmul Sindromului Cushing, p. 50).
- 7 — Deficitul de creștere (viteză de creștere redusă patologic) și obezitatea trunchală ușoară pot fi singurele semne. În cazul unui deficit mai sever, sindromul este mai complet. În cazul terapiei cu hormon de creștere, obezitatea se reduce rapid (vezi algoritmul de Tratament cu hormonului de creștere, p. 6).
- 8 — În osteodistrofia Albright, gradul obezității variază de la ușor până la sever.

- 9 — Apariția obezității la pacienții cu pubertate întârziată (vârsta medie de 6 ani), tulburările de menstruație, hirsutismul și acneea ridică suspiciunea de PCOS (vezi algoritmul pentru Hirsutism, p. 30). Insulino-rezistența este frecvent întâlnită. Reducerea obezității ameliorează virilizarea (vezi algoritmul pentru Hirsutism, p. 30).
- 10 — Fenotiazinele, antidepresivele, valproatul, carbamazepina și glucocorticoizii (în doze mai mari decât cele de substituție) cresc greutatea corporală.
- 11 — Nașterea, accidentele sau trauma chirurgicală a hipotalamusului precum și tumorile hipotalamice pot duce la apetit incontrollabil. Este indicat RMN.
- 12 — Obezitatea asociată cu întârzierea creșterii pot sugera un craniofaringiom. Mai des, obezitatea morbidă apare după îndepărtarea parțială sau completă a craniofaringiomului. Acești copii manifestă obezitate și creștere normală, în ciuda nivelurilor scăzute de GH și a reacțiilor reduse la agoniștii de GH.
- 13 — Aceasta este cea mai frecventă boală nutrițională în țările puternic dezvoltate. Creșterea normală, vârsta osoasă ușor avansată și trăsăturile familiale sunt evidente în copilărie. Pubertatea precoce este obișnuită. Tulburările psihoafective sunt frecvente și pot constitui componenta principală sau o consecință secundară. Morbiditatea secundară include hiperinsulinemia și intoleranța la glucoză, hiperlipidemia, hipertensiunea, ficatul gras nonalcoolic, steatohepatita nonalcoolică, bolile coronariene, apneea de somn și hirsutismul. Supraalimentarea unui sugar poate fi calitativă (grăsimi) sau cantitativă. Regurgitarea și vărsăturile sunt frecvente.
- 14 — Analiza moleculară genetică nu este esențială pentru diagnosticarea obezității, dar trebuie luată în considerare dacă copilul prezintă o obezitate morbidă (IMC > 4 SD peste media vârstei), cu antecedente de hiperfagie marcată și cu obezitate cu debut precoce; concentrațiile serice ale leptinei pot fi determinate și poate fi luată în considerare analiza genetică a genelor-cheie candidate.
- 15 — Debutul obezității este de la vârsta de 1-4 ani. Sunt caracteristice membrele scurte și durdulii și hipotonia infantilă. Retardul mental împiedică terapia dietetică. Confirmați prin analize citogenetice sau ADN existența de microdeleții pe cromozomul 15. GH și IGF-1 serice sunt scăzute. Tratamentul cu GH poate fi benefic. OMIM 176270.
- 16 — Copiii cu această boală autozomal-recesivă prezintă o creștere și o dezvoltare mentală normală. Debutul obezității este la vârsta de 2-5 ani. Hipogonadismul este prezent doar la băieți. OMIM 203800.
- 17 — Autozomal-recesiv. Debutul obezității este de la vârsta de 1-2 ani. Talia este normală sau redusă. Sunt prezente în mod obișnuit polidactilia, retinita pigmentară cu nictalopie timpurie și hipogonadismul. Insuficiență renală ușoară și defect de concentrare urinară. OMIM 245800 sau 209900.
- 18 — Autozomal-recesiv. Dismorfism caracteristic al feței și a membrilor cu creștere normală și întârzierea mentală ușoară. OMIM 201000.

- 19 — Debutul obezității este în copilăria mijlocie, după un istoric de hipotonie neonatală. Mâini și picioare înguste, cu facies caracteristic. OMIM 216550.
- 20 — Leptina serică este corelată pozitiv cu gradul de obezitate. Deficitul de leptină răspunde la tratamentul cu leptină.
- 21 — Sindromul Beckwith-Wiedemann se manifestă ca macrosomie, visceromegalie, hipoglicemie neonatală hiperinsulinemică și gigantism postnatal. Se dezvoltă hipertrofie musculară, inclusiv macroglosie și depozite subcutanate semnificative de țesut adipos. Există o susceptibilitate crescută la malignitate.
- 22 — Macrosomia la sugarii din mame diabetice se datorează hiperinsulinemiei și se rezolvă în câteva săptămâni.

Bibliografie selectivă

Cole TJ, et al: Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320:1240-1243.

Farooqi IS, O'Rahilly S: Genetic factors in human obesity. *Obesity Rev* 2007;6(suppl 1):37-40.

Farooqi IS, O'Rahilly S: Genetic obesity syndromes; in Grant SFA (ed): *The Genetics of Obesity*. New York, Springer Science, 2014, pp 23-32.

Lustig RH: Pediatric endocrine disorders of energy balance. *Rev Endocr Metab Disord* 2005;6:245-260.

Mason K, Page L, Balikcioglu PG: Screening for hormonal, monogenic and syndromic disorders in obese infants and children. *Pediatr Ann* 2014;43:e218-e224.

Rosenfield RL: The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Pediatrics* 2015;136:1154-1165.

După: Hochberg Z, Rogol AD: Overweight and obesity/infantile obesity; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 10-11.

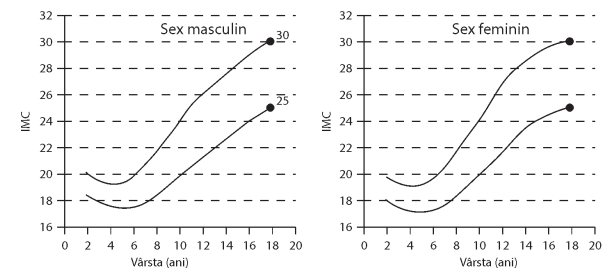


Fig. 1. Referințe ale IMC-ului legate de vârstă care ating valori de 25 (limita normală superioară) și de 30 (limita inferioară a obezității). Valorile pentru adulți ale IMC între 25 și 30 reprezintă supraponderarea.

Iradierea craniană^①

<18 Gy

>18 Gy

Creștere și dezvoltare pubertară anormală^③
(inclusiv adipozitate excesivă și distribuție anormală regională a țesutului adipos)

Creștere și dezvoltare normală în adolescență

Creștere rapidă

Creștere lentă

Vârsta osoasă
Dezvoltarea pubertară

Vârsta osoasă
Înălțimea în poziție de șezut
Testarea funcției tiroidiene
IGF-1, IGFBP-3

Hormoni sexuali steroidieni
Gonadotropine
Testare GnRH

Pubertate precoce**Deficit de GH
Hipotiroidism****Pubertate întârziată**

(vezi algoritmul pentru Telarha precoce la fată, p. 14 și algoritmul pentru Dezvoltarea precoce a organelor genitale la băiat, p. 16)

(vezi algoritmul pentru Dezvoltarea testiculară întârziată sau absentă, p. 20 și algoritmul pentru Dezvoltarea întârziată sau absentă a glandei mamare, p. 22)

Control de rutină^②

Nivelurile de steroizi sexuali

Urmăriți creșterea și dezvoltarea pubertară^{②④}

- ① — Inclusiv axul craniospinal.
- ② — Supraveghere atentă pentru creșterea și dezvoltarea adolescenților la interval de 6 luni.
- ③ — Atât în cazul pacienților cu pubertate precoce (în special cei cu iradiere la vârste mici) cât și a celor cu pubertate întârziată, cu cât doza eficientă de iradiere a regiunii hipotalamice este mai mare, cu atât este mai mare probabilitatea afectării axului GnRH-gonadotropin-gonadal.
- ④ — Monitorizați ritmul de creștere corespunzător vârstei și stadiul dezvoltării pubertare. Poate să apară creșterea accelerată datorată numai steroizilor sexuali. Ocazional se poate dezvolta și deficit de ACTH subclinic. Testarea ar fi prudentă odată cu apropierea de vârsta adultă.

Bibliografie selectivă

Gleeson HK, Shalet SM: The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumors. Endocr Rel Cancer 2004;11:589–602.

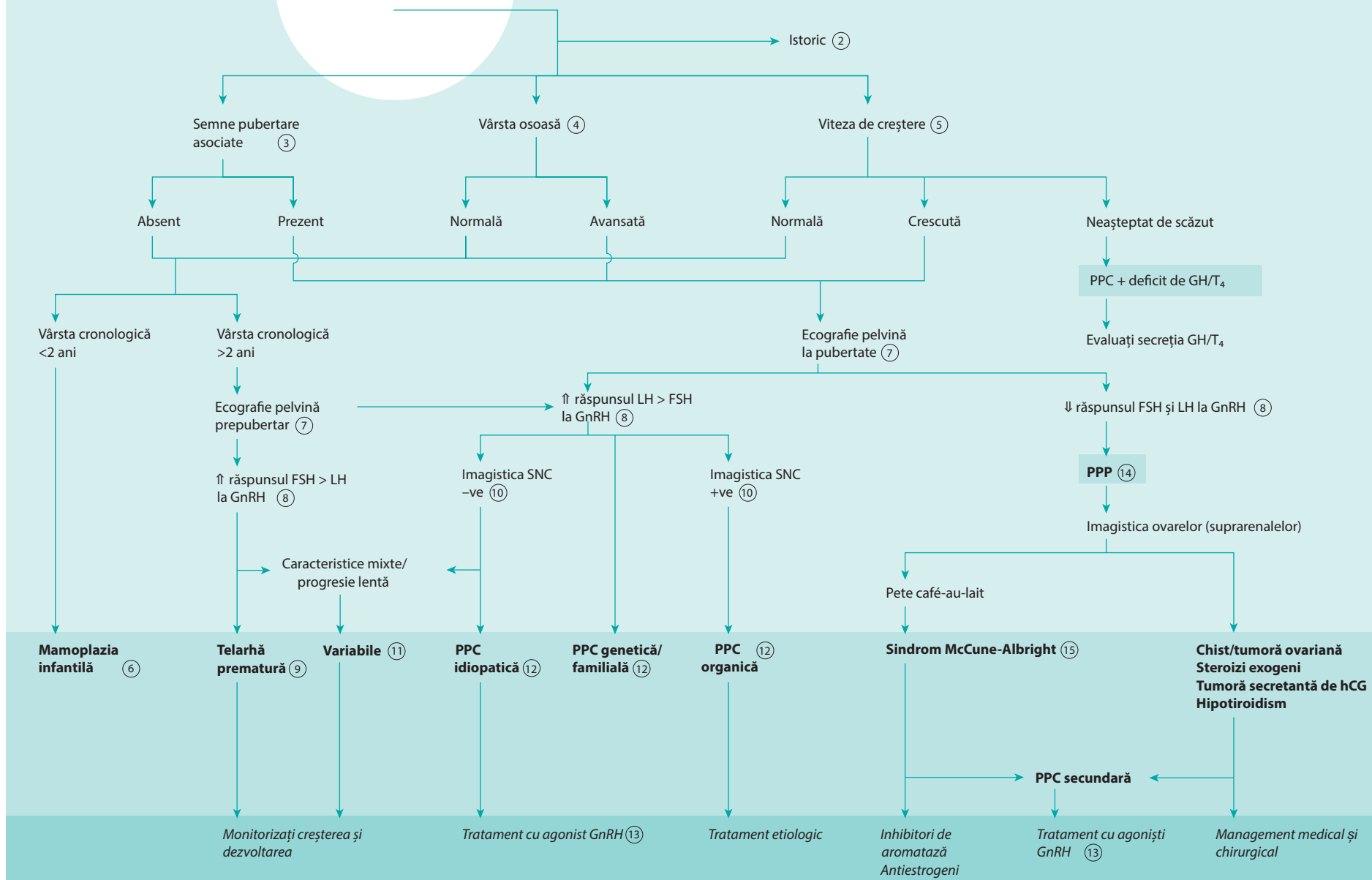
Gurney JG, Ness KK, Stoval M, Wolden S, Pynyko JA, Neglia JP, Mertens AC, Packer RJ, Robison LL, Sklar CA: Final height and body mass index among adult survivors of childhood brain cancer. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4731–4739.

Lustig RH, Post SR, Srivannaboon K, Rose SR, Danish RK, Burghen GA, Xiong X, Wu S, Merchant TE: Risk factors for the development of obesity in children surviving brain tumors. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:611–616.

Rappaport R, Brauner R: Growth and endocrine disorders secondary to cranial irradiation. Pediatr Res 1989;25:561–567.

După: Rogol AD, Dunger DB: Brain irradiation; in Hochberg Z (ed): Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 12–13.

Terlarha precoce la fată ^①



- 1 — Telarha precoce constă în apariția glandei mamare înaintea vârstei cronologice de 8 ani la fete. O limită de vârstă diferită ar putea fi folosită în anumite grupuri etnice și condiții de mediu (de exemplu, afro-americanii sunt cu aproximativ un an mai precoce decât americanii aparținând rasei albe); cititorul ar trebui să se conformeze standardelor și experienței locale. În țările dezvoltate, reducerea progresivă a vârstei medii la apariția mernarhei pare că staționează, însă vârsta la care începe dezvoltarea glandei mamare s-ar putea să scadă în continuare. Au fost incriminate epidemia obezității și disruptorii endocriini. Ritmul dezvoltării este o informație importantă care poate fi obținută prin monitorizarea pacientelor pe o perioadă de 3 până la 6 luni. Acest ritm este, de obicei, redus și comparabil cu pubertatea normală, în variantele fiziologice de dezvoltare precoce. În schimb, progresia rapidă de la un stadiu pubertar la altul, poate fi observată la pacienții cu pubertate precoce de cauză patologică organică sau idiopatică.
- 2 — Anamneza este foarte importantă în ceea ce privește tulburările sau simptomele, ce pot orienta spre o cauză organică la nivelul SNC. În mai multe țări, migrarea în scopul adopției internaționale a apărut ca o nouă cauză a pubertății precoce. Antecedentele familiale sunt de asemenea importante, deoarece este posibilă implicarea unor gene identificate recent, precum MKRN3.
- 3 — Semnele asociate pot include pilozitatea pubiană și axilară, edemul mucoasei vulvare, secrețiile sau sângerarea vaginală. Pilozitatea de tip sexual este adesea absentă la început.
- 4 — Vârsta osoasă înaintată (radiografia mâinii stângi și a încheieturii mâinii, interpretată conform unor standarde precum „Greulich and Pyle”) este cu cel puțin 2 SDS peste vârsta cronologică (1-2 ani în funcție de vârstă). Atunci când secreția crescută de estrogen a apărut foarte recent, avansarea vârstei osoase poate să nu fie semnificativă, inițial.
- 5 — Viteza de creștere prezintă o accelerare precoce și rapidă sub acțiunea estrogenului. Ar trebui să fie calculată retrospectiv (când sunt disponibile date de la școală sau documente medicale) sau prospectiv. Viteza de creștere este, de obicei, peste percentila 90 (7-8 cm/an între 5 și 9 ani). Când viteza de creștere este neașteptat de scăzută, în timp ce celelalte rezultate indică creșterea activității estrogenice, deficitul de hormon de creștere ar putea fi asociat cu CPP, în special dacă există o cauză organică. Apoi, un nivel prepubertar al IGF-1 seric este sugestiv și trebuie luat în considerare un test de stimulare a secreției GH (vezi algoritmul Tratamentului cu hormon de creștere, p. 6). De asemenea, hipotiroidismul ar trebui exclus ca diagnostic diferențial, deoarece poate fi responsabil de precocitatea sexuală și viteza lentă a creșterii.
- 6 — Mamoplazia infantilă este o formă auto-limitată de telarhă prematură care se poate dezvolta în perioada neonatală sau în copilărie. Urmărirea implică evaluarea dezvoltării sânilor și a ritmului de creștere la fiecare 3-6 luni, precum și maturarea oaselor la intervale de 1 până la 2 ani. În cazul în care se suspectează un efect persistent al estrogenului, va fi necesară o ecografie pelvină. Dacă ecografia relevă aspect prepubertar, nu este obligatorie o evaluare endocrinologică, dar este necesară o monitorizare ulterioară. Într-adevăr, această tulburare poate fi rareori manifestarea inițială a precocității sexuale adevărate.

- 7 — Ecografia pelvină este o metodă neinvazivă pentru evaluarea morfologiei și a dimensiunilor ovarelor și a uterului. Ovarele copilului prepuber pot avea, în mod normal, câțiva foliculi sau „microchisturi” cu diametrul de până la 4 mm. Volumul uterului prepubertar ar trebui să fie de ≤ 2 ml (lungime ≤ 4 cm). Informații suplimentare provin din evaluarea Doppler a rezistenței vaselor uterine. Stadiile inițiale ale pubertății sunt asociate cu un indice de pulsilitate redus. Ecografia pelvină este de preferat frotiului vaginal care oferă o metodă alternativă, dar invazivă, pentru a evalua estrogenizarea tractului genital feminin. Măsurătorile E_2 plasmatic nu sunt fiabile decât dacă se folosește o analiză sensibilă la < 10 pg/ml, iar fluctuațiile ciclice trebuie luate în considerare la interpretarea valorii. La unii pacienți evaluați foarte devreme în timpul pubertății, ecografia pelvină poate să nu ilustreze, încă, un efect estrogenic, în timp ce măsurarea gonadotropinelor va furniza dovezi pentru pubertatea precoce centrală.
- 8 — Secreția gonadotropinelor (FSH și LH) poate fi evaluată în diferite moduri. Nivelurile crescute de LH (> 3 mIU/l) sunt foarte sugestive pentru activarea centrală a pubertății. O conduită clasică constă în măsurarea gonadotropinelor plasmatiche înainte și la 20 și 60 de minute după injectarea unui bolus de GnRH cu o doză de 1 μ g/kg (maxim 100 μ g). În mod normal, răspunsul secretor al FSH predomină, în timp ce răspunsul LH este scăzut în telarha prematură. În schimb, răspunsul LH arată o creștere pubertară caracteristică pentru pubertatea precoce centrală, iar răspunsul FSH și LH este scăzut în pubertatea precoce periferică.
- 9 — Telarha prematură este, de obicei, auto-limitată, dar poate reprezenta manifestarea inițială a pubertății precoce centrale și necesită o urmărire clinică a creșterii și a dezvoltării pubertare.
- 10 — Imagistica SNC este necesară atunci când secreția de gonadotropine este de tip pubertar, ceea ce indică maturarea hipotalamo-hipofizară. Deși imagistica optimă a acestei regiuni este furnizată prin RMN, o tomografie computerizată este, de asemenea, informativă.
- 11 — Se știe că există o multitudine de condiții între telarha prematură și CPP idiopatică, cu dovezi parțiale de estrogenizare prematură, în afara dezvoltării sânilor. Astfel de condiții implică variantele încet progresive ale CPP și ale pubertății precoce avansate începând de la vârsta limită, la care niciun tratament nu este necesar, în mod obișnuit, deși monitorizarea este necesară.
- 12 — CPP idiopatică (sau pubertatea precoce adevărată și completă) este diagnosticată când istoricul, examenul fizic obiectiv și imagistica SNC nu relevă o posibilă etiologie sau un mecanism implicat. La fete, CPP idiopatică este de aproximativ 4-5 ori mai frecventă decât CPP organică, care implică diverse cauze precum tumori ale SNC. CPP familială poate fi justificată de o etiologie genetică, prin mutații ale genei MKRN3.
- 13 — Tratamentul cu agoniști GnRH, în special formele cu durată lungă de acțiune, administrate intramuscular o dată la 4 săptămâni sau la 3 luni, este tratamentul de elecție în CPP. Efectele favorabile asupra taliei la vârsta adultă sunt limitate când pubertatea precoce a început după vârsta de 6 ani, dar aspectele psihosociale ar putea reprezenta o indicație de tratament.

14 — PPP implică estrogeni de origine ovariană, suprarenală sau exogenă. Precocitatea sexuală adevărată ar putea fi rareori cauzată de celule tumorale germinative producătoare de hCG. O formă rară de PPP poate fi asociată cu hipotiroidism sever juvenil și este reversibilă, sub substituție cu tiroxină. Maturarea hipolamică avansată rezultată în urma PPP ar putea cauza secundar PPC. Imagistica ovariană poate fi obținută inițial prin ecografie pelvină, în timp ce evaluarea imagistică de elecție pentru suprarenale este, de obicei, CT sau RMN

15 — Sindromul McCune-Albright rezultă în urma unei mutații autoactivatoare țesut-specifică a sistemului de semnalizare proteină-G (mutație constitutivă observabilă numai în celulele țesuturilor afectate). Acest sindrom asociază pete café-au-lait și leziuni displazice ale oaselor lungi. Petele café-au-lait sunt de asemenea observate în neurofibromatoză, care poate fi asociată cu CPP și, de asemenea, cu tumori suprarenale.

Bibliografie selectivă

Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR; ESPELWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group, Antoniazzi F, Berenbaum S, Bourguignon JP, Chrousos GP, Coste J, et al: Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009;123:e752–e762.

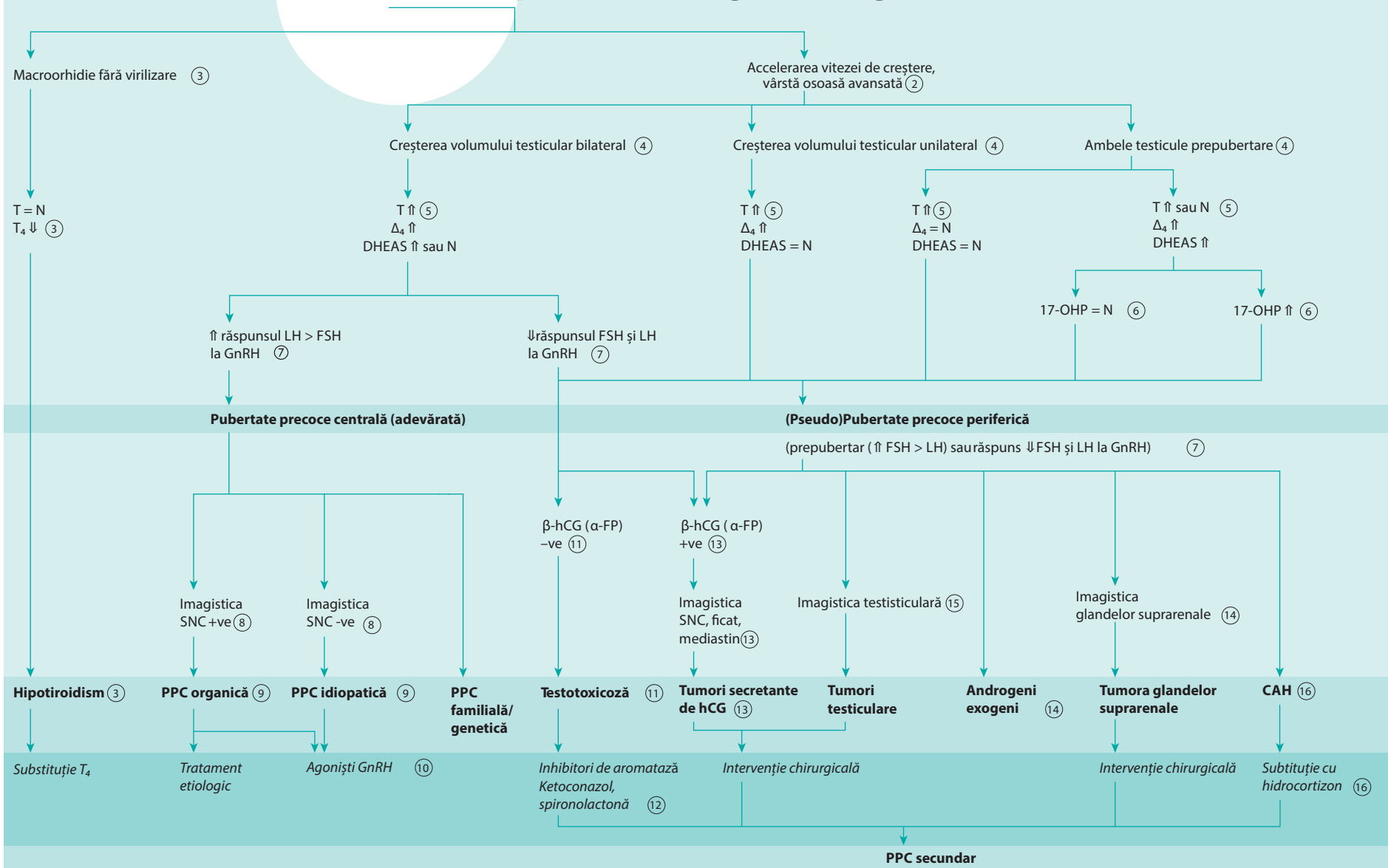
Parent AS, Franssen D, Fudvoye J, Gérard A, Bourguignon JP: Developmental variations in environmental influences including endocrine disruptors on pubertal timing and neuroendocrine control: revision of human observations and mechanistic insight from rodents. *Front Neuroendocrinol* 2015;38:12–36.

Pienkowski C, Tauber M: Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in sexual precocity; in *Bourguignon JP, Parent AS* (eds): *Puberty from Bench to Clinic. Lessons for Clinical Management of Pubertal Disorders*. Endocr Dev. Basel, Karger, 2016, vol 29, pp 214–229.

Schoelwer M, Eugster EA: Treatment of peripheral precocious puberty; in *Bourguignon JP, Parent AS* (eds): *Puberty from Bench to Clinic. Lessons for Clinical Management of Pubertal Disorders*. Endocr Dev. Basel, Karger, 2016, vol 29, pp 230–239.

După: Bourguignon J-P, Rosenfield RL: Precocious breast development in a girl; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 14–15.

Dezvoltarea precoce a organelor genitale la băiat ^①



1 — Dezvoltarea genitală precoce este reprezentată de creșterea în lungime a penisului înainte de vârsta cronologică de 9 ani, la băiat. O limită de vârstă diferită poate fi folosită în anumite grupuri etnice și de mediu (clitorul ar trebui să se conformeze standardelor și experienței locale). La un băiat prepuber în vârstă de 4-9 ani, lungimea medie a penisului întins este de 6 cm (interval normal: 4-8 cm). De obicei, se observă și alte semne ale unei acțiuni androgene, precum dezvoltarea pilozității pubiene, iar modificări în dimensiunea, textura și pigmentarea scrotală pot fi, de asemenea, observate. Este de remarcat că pubertatea precoce este mult mai puțin frecventă la băieți decât la fete.

2 — Ritmul accelerat de creștere înseamnă > 6,5-7,5 cm/an între 5 și 9 ani, iar vârsta osoasă avansată înseamnă 2 SDS peste vârsta cronologică, ceea ce reprezintă aproximativ 1-2 ani, în funcție de vârstă. Când creșterea secreției de androgeni este relativ recentă, aceste efecte pot să nu fie evidente.

3 — Macroorhidia fără virilizare poate fi rezultatul hipotiroidismului sever, în care secreția semnificativ crescută de tireotropină (TSH) poate stimula receptorul FSH. Această condiție rară este reversibilă sub tratament de substituție cu T₄. O altă boală care poate asocia retard mental și macroorhidie este sindromul X fragil.

4 — Volumul testicular estimat folosind un orhidometru Prader este în mod normal ≤ 3 ml (cea mai lungă axă < 2,5 cm) la un băiat prepuber. În secvența fiziologică a modificărilor masculine la pubertate, creșterea volumului testicular precede, de obicei, debutul creșterii penisului.

5 — Testosteronul trebuie măsurat într-un eșantion obținut devreme dimineața, deoarece creșterea pubertară a nivelurilor serice care rezultă din creșterea secreției de gonadotropine asociată somnului este cel mai bine observată la acel moment. Nivelele prepubertare normale sunt < 1 nmol/l (1 nmol/l = 289 ng/ml)

6 — 17-OHP trebuie măsurat devreme dimineața, deoarece variațiile circadiene ale concentrației în ser prezintă un vârf în acel moment al zilei. Nivelurile serice normale nu trebuie să depășească 2 nmol/l (1 nmol/l = 330 ng/l).

7 — Pentru comentarii privind secreția de gonadotropine, vedeți algoritmul pentru Dezvoltarea precoce a sânilor la fete., p. 14.

8 — Deși imagistica optimă a acestei regiuni este furnizată de scanarea RMN, tomografia computerizată poate fi, de asemenea, informativă.

9 — CPP organică este mai frecventă decât CPP idiopatică la băieți (spre deosebire de fete). Antecedentele familiale sunt de asemenea importante, deoarece implicarea unor gene identificate recent, cum ar fi MKRN3, este și mai probabilă.

10 — Terapia cu agoniști GnRH este foarte eficientă la băieții cu CPP.

11 — Testotoxicoză, numită, de asemenea, pseudopubertatea precoce familială limitată la sexul masculin, este o tulburare autozomal dominantă sau sporadică rezultată din mutația punctuală activă constitutivă a genei pentru receptorul LH/hCG. Alternativ, poate fi implicată mutația activatoare a subunității stimuloare a sistemului proteinei G. Această tulburare, asemănătoare celorlalte asociate cu PPP, ar putea determina secundar CPP.

12 — Ketoconazolul este un inhibitor al mai multor etape în biosinteza steroizilor suprarenali și gonadali, în timp ce spironolactona este un antiandrogen. Se utilizează, de asemenea, inhibitori de aromatază.

13 — Tumorile care secretă hCG pot fi observate la băieții cu o creștere ușoară a dimensiunii testiculare, precum și la băieții cu testicule de dimensiune prepubertară. Tumorile secretante de CG sunt localizate, în mod obișnuit, în ficat. Tumorile SNC, cum ar fi pinealoamele sau disgermi-noamele, pot de asemenea să secrete subunitatea β-hCG. α-FP este un alt marker al acestor tumori. Tumorile producătoare de hCG au fost, de asemenea, localizate în mediastin.

14 — Androgeni exogeni și steroizii anabolizanți sunt cauze rare ale PPP.

15 — Imagistica testiculară poate fi obținută inițial prin ecografie, iar CT sau RMN sunt folosite în scopul confirmării. Ecografia suprarenalelor nu este foarte fiabilă și, de obicei, va fi necesar CT.

16 — Diagnosticul și tratamentul CAH sunt discutate în algoritmul pentru Pubertatea precoce (p.48) și într-un algoritm specific (p. 54). O tulburare rară care poate imita hiperplazia adrenală congenitală nonclasică și cauzează PPP este rezistența generalizată la glucocorticoizi.

Bibliografie selectivă

Latronico AC, Brito VN, Carel JC: Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:265–274.

Pienkowski C, Tauber M: Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in sexual precocity; in Bourguignon JP, Parent AS (eds): *Puberty from Bench to Clinic. Lessons for Clinical Management of Pubertal Disorders*. Endocr Dev. Basel, Karger, 2016, vol 29, pp 214–229.

După: Bourguignon J-P, Rosenfield RL: Precocious genital development in a boy; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 16–18.

Ginecomastia

→ Pseudoginecomastia/adipomastia ①

Istoric medical +ve
(medicație, boala de fond)

Istoric medical -ve

→ Istoric familial ⑤

Pilozitate pubiană absentă ⑥

Pilozitate pubiană prezentă ⑥

Formațiune testiculară

Testicule prepubertare

Formațiune testiculară

Testicule mici ⑫

Testicule pubertare ⑫

Hipospadias și/sau criptorhidie

Pattern hormonal ⑦

E₁ și E₂ <10 pg/ml ⑨

E₁ și E₂ >10 pg/ml ⑨

FSH = N ⑬
T scăzut sau N
E₂ >50 pg/ml ⑦

FSH crescut
T = N sau scăzut
E₂ = N sau crescut

β-hCG crescut ⑮

FSH = N
T = N
E₂ = N

Imagistică ⑩

Imagistică

Imagistică
Cateterizarea
veneii spermatică

Hipertensiune

Tensiunea arterială normală

-ve

+ve

β-hCG = N

Cariotip
XXY ⑭

Cariotip
normal ⑭

Pattern hormonal ⑦

Iatrogen: ②
Estrogeni
Steroizi anabolizanți
Antagoniștii androgenilor
Medicație anti-ulceroasă
Chimioterapie
Radioterapie
Boli hepatice ③
Tireotoxicoză ④

Tumoră ⑧

Ginecomastie idiopatică prepubertară

Exces de aromatază ⑪

Tumoră ⑧

Sindrom Klinefelter

Hipogonadism primar, altele

Tumoră

11β-OHD ⑯

Ginecomastie fiziologică ⑰

Insensibilitate parțială la androgeni ⑲
Deficit de 17-cetosteroid reductază
Deficit de 5α-reductază

Intervenție chirurgicală

Intervenție chirurgicală opțională

Intervenție chirurgicală

Tratament ⑱

Intervenție chirurgicală

Tratament ⑱

- ① — Obezitatea determină adesea proeminența sânilor care conțin țesut adipos moale și omogen la palpare ("adipomastie") fără un nucleu de țesut glandular multinodular palpabil. Ecografia poate fi uneori utilă pentru a face distincția între țesutul mamar nonglandular și cel adevărat. Spre deosebire de ginecomastia adevărată, pseudoginecomastia nu este asociată cu durere sau sensibilitate. Totuși, formarea E_1 , prin aromatizarea precursorilor la nivelul țesutului adipos poate provoca ginecomastie adevărată coincidentă. Gradul de ginecomastie se corelează cu IMC. Alte cauze ale pseudoginecomastiei sunt mastita (caracterizată prin sensibilitate extremă) sau tumorile de sân (sugerate de secreții hemoragice sau de consistență tare și/sau neregulata a sânelui).
- ② — Cauzele ginecomastiei pot fi rezumate ca fiind excesul de estrogen, deficitul de androgeni sau dezechilibrul androgen/estrogeni. Hiperprolactinemia cauzează galactoree, dar este puțin probabil să provoace ginecomastie. Expunerea la estrogen poate fi transcutanată (de exemplu expunerea corpului la loțiune de corp prin contact sexual), prin ingestie (fitoestrogeni) sau prin inhalare (marihuana). Steroizii anabolizanți, inclusiv testosteronul, pot provoca ginecomastie. Antagoniștii androgeni capabili de a provoca hipogonadism includ spironolactona, ketoconazolul și omeprazolul. Radioterapia și medicamentele radiomimetice precum ciclofosfamida, care provoacă hipogonadism, produc ginecomastie.
- ③ — Boala cronică de ficat este asociată cu un clearance scăzut al estrogenului, nivel crescut al globulinei de legare a hormonilor sexuali (SHBG) și nivel scăzut al testosteronului liber.
- ④ — Tireotoxicoza este asociată cu creșterea activității aromatazei extraglandulare, SHBG crescută, testosteron liber scăzut și raport crescut estrogen/testosteron.
- ⑤ — Antecedentele familiale și cosangvinitatea sunt uneori utile în sugerarea uneia dintre tulburările familiale menționate mai jos. Mai frecvent, un istoric familial pozitiv este util în evidențierea uneia dintre cele mai comune cauze de mărire a sânilor, ginecomastia pubertară fiziologică.
- ⑥ — Ginecomastia fără pilozitate pubiană indică numai activitate estrogenică, în timp ce prezența părului pubian sugerează activitate androgenică care poate fi normală sau insuficientă.
- ⑦ — Tulburările feminizante ar trebui să fie caracterizate printr-un model de secreție hormonală a intermediarilor steroizi (de exemplu: progesteron, 17-OHP, androstendionă, dehidroepiandrosteron). Acest lucru va permite detectarea timpurie a recurenței la cazurile la care a fost diagnosticată și îndepărtată o tumoră.

- ⑧ — Tumorile feminizante sunt de origine testiculară (Leydig, Sertoli, tumori cu celule germinative) sau suprarenală. Hiperpigmentarea buzelor sau antecedentele familiale de cancer de colon ar trebui să sugereze sindromul Peutz-Jeghers, în care feminizarea se datorează tumorilor testiculare cu celule Sertoli, care sunt adesea bilaterale. Tumorile testiculare feminizante pot fi unilaterale, caz în care testiculul contralateral este mic. Tumorile feminizante suprarenale sunt adesea asociate cu o creștere a producției de 17-cetosteroidi și o virilizare ușoară, cu testicule mici. Viteza de creștere și maturarea osoasă sunt, de obicei, accelerate.
- ⑨ — Unitățile de măsură pentru E_1 și E_2 pot fi convertite în unități SI prin multiplicarea cu 3,72 (pm). Nivelul seric scăzut sau nedetectabil nu exclude diagnosticul.
- ⑩ — Studiul imagistic de elecție pentru glandele suprarenale este CT, iar pentru testicule - ecografie sau RMN.
- ⑪ — Sindromul excesului de aromatază (excesul familial de aromatazare) este o tulburare autozomal-dominantă determinată de o mutație activatoare a genei aromatazei. Se caracterizează prin ginecomastie, accelerarea prematură a creșterii, avansul vârstei osoase, înălțime redusă la vârsta adultă și creșterea în mod disproporționat a nivelurilor serice de estrogeni comparativ cu nivelurile normale de androgeni. Este indicată mastectomia.
- ⑫ — Testiculele cresc de-a lungul perioadei pubertății înaintea pilozității pubiene, inversarea acestui model sugerează că testiculele sunt în mod neadecvat, mici. Uneori există o asimetrie testiculară ușoară la debutul pubertății, dar asimetria marcată sugerează o masă tumorală.
- ⑬ — Nivelurile normale de FSH nu exclud deficitul de gonadotropină. Pentru a converti unitățile de măsură pentru testosteron, se înmulțește cu 0,0347 (nm).
- ⑭ — Cariotipul este indicat pentru a distinge sindromul Klinefelter de alte cauze de hipogonadism primar, cum ar fi orhita. În funcție de vârsta la care se stabilește diagnosticul, se poate lua în discuție posibilitatea conservării celulelor spermatice obținute din lichidul spermatic sau prin biopsie.
- ⑮ — Tumorile secretante de hCG pot proveni din tumori de țesut germinativ testicular sau extragonadal, disgerminoame gonadale sau ale SNC sau hepatoblastomul secretor de hCG. Cele testiculare pot fi atât de mici încât să fie detectabile doar prin cateterizarea venei spermatică.
- ⑯ — CAH cauzată de deficitul de 11β -hidroxilază se poate prezenta ocazional cu ginecomastie (conform datelor din literatura de specialitate).

⑰ — Ginecomastia fiziologică apare la majoritatea băieților în timpul pubertății și este de departe cea mai frecventă cauză a ginecomastiei în adolescență. Este, de obicei, tranzitorie și ușoară, cu o durată mai mică de 3 ani. Ocazional, ginecomastia pubertară atinge dimensiuni care se găsesc în mod normal numai la fete în adolescența mijlocie („macromastia”). În acest caz, va persista.

⑱ — Tratatamentul ginecomastiei. Chirurgia plastica printr-o incizie periareolară realizată de către un chirurg plastician experimentat este definitivă. Nu există o terapie medicamentoasă standard eficientă: anti-estrogenii și inhibitorii de aromatază pot avea un efect limitat, iar crema DHT a fost raportată ca fiind eficientă, dar experiența este limitată. Terapia de substituție cu testosteron este indicată atunci când hipogonadismul persistă, dar acest lucru poate agrava ginecomastia.

⑲ — Fenotipul clinic al ginecomastiei, hipospadiasului și/sau criptorhidiei este similar în cazul sindromului de insensibilitate parțială la androgeni, deficienței de 17-cetosteroid reductază și în deficiența 5 α -reductazei 2. Se indică determinarea intermediarilor steroizi plasmatici. Raportul dintre metaboliții urinari ai DHT și T stabilește diagnosticul deficienței de 5 α -reductază. În cazul deficienței de 17-cetosteroid reductază nivelurile de androstendionă sunt crescute. Distincția definitivă între aceste entități se face prin analiza mutației.

Bibliografie selectivă

Groth K, Skakkebaek A, Høst C, Gravholt CH, Bojesen A: Klinefelter syndrome – a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:20–30.

Laituri CA, Garey CL, Ostlie DJ, St Peter SD, Gittes GK, Snyder CL: Treatment of adolescent gynecomastia. *J Pediatr Surg* 2010;45:650–654.

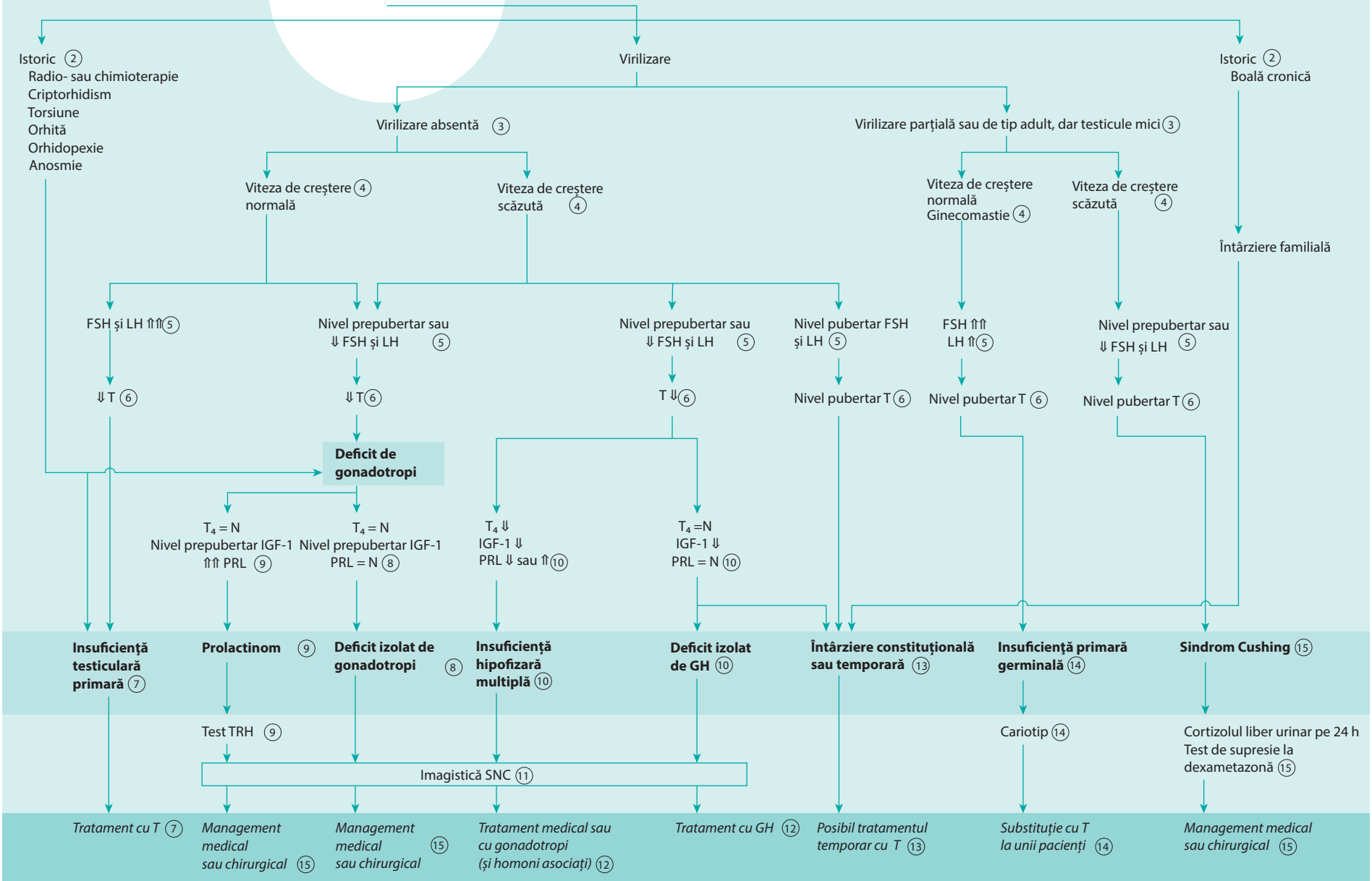
Narula HS, Carlson HE: Gynaecomastia – pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:684–698.

Nuttall FQ, Warrier RS, Gannon MC: Gynecomastia and drugs: a critical evaluation of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:569–578.

Ordaz DL, Thompson JK: Gynecomastia and psychological functioning: a review of the literature. *Body Image* 2015;15:141–148.

După: Zuckerman-Levin N, Hochberg Z, Rosenfield RL: Gynecomastia; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 20–21.

Dezvoltarea testiculară întârziată sau absentă ^①



- 1 — Dezvoltarea testiculară întârziată înseamnă absența modificărilor pubertare ale volumului testicular (≤ 3 ml, orhidometrul Prader) la un băiat după vârsta cronologică de 13,5-14 ani. O limită de vârstă diferită ar putea fi folosită pentru anumite grupuri de mediu și etnice (citorul trebuie să se raporteze la standardele și experiența locală).
- 2 — Un istoric prezentând radioterapie sau chimioterapie sau orhidopexie poate indica insuficiența testiculară primară. Criptorhidia bilaterală sau anosmia pot sugera deficit de gonadotropină. Tulburările cronice, cum ar fi boala celiacă, pot provoca întârzieri secundare și temporare ale pubertății. Anamneza poate, de asemenea, să indice un istoric familial de retard în apariția menarhei sau creștere bruscă, la părinți și frați. Acest lucru este în concordanță cu observația că factorii genetici sunt responsabili (mai mult de 50%) de variabilitatea timingului pubertar și sugerează un simplu retard familial de dezvoltare pubertară atunci când anamneza relevă faptul că problema s-a rezolvat spontan la părinți.
- 3 — Semnele de virilizare ale organelor genitale masculine implică creșterea dimensiunii penisului, apariția pilozității pubiene și modificări în dimensiunea, pigmentarea și textura scrotului. Deoarece mărirea testiculului precede, de obicei, semnele de virilizare, este de așteptat ca aceste semne să nu apară la băieții cu testicule prepubertare. La mulți pacienți consultați pentru pubertate întârziată, un volum testicular pubertar poate fi detectat la prima examinare.
- 4 — Viteza de creștere în înălțime este redusă și statura este, de obicei, mică în tulburările care implică deficiența de GH, așa cum se întâmplă adesea în CDGP (întârzierea constituțională a creșterii și pubertății). Pacienții cu CDGP și cu deficit de gonadotropine pot fi înalți sau scunzi genetic, dar viteza de creștere în înălțime scade după vârsta de 11 ani, când prezintă retard al întăririi pubertății. Statura poate fi înaltă în tulburările genetice asociate cu insuficiența gonadală primară, cum ar fi sindromul Klinefelter. Viteza de creștere în înălțime este redusă (spre deosebire de viteza de creștere în greutate) în sindromul Cushing. Excesul ponderal este, de asemenea, observat în unele sindroame genetice (ex. Prader-Willi) (OMIM 176270) având ca și consecință hipogonadismul. Ginecomastia substanțială sugerează hipogonadism. Vârsta osoasă este frecvent întârziată în grade variabile. Ea nu reprezintă cheia pentru diagnosticul diferențial, însă poate fi informativă cu privire la potențialul de creștere, pentru anticiparea debutului pubertății neuroendocrine în CDGP și pentru a interpreta dacă nivelurile prepubertare de gonadotropină sunt neconcordanțe cu gradul de întârziere.
- 5 — Secreția gonadotropinelor (FSH și LH) evaluată printr-o singură determinare bazală, poate fi crescută (în special FSH) în cazul insuficienței gonadale primare. Când se utilizează teste ultrasensibile, nivelurile bazale $> 0,6$ U/l sugerează mai degrabă CDGP decât deficiența de gonadotropină. În celelalte cazuri, sunt necesare teste dinamice, cum ar fi administrarea clasică de GnRH sintetic ($1 \mu\text{g}/\text{kg}$ i.v.). La unii băieți cu CDGP, poate fi observat un model pubertar de răspuns (LH predominant față de FSH). Un răspuns prepubertar este observat la unii pacienți cu CDGP și de asemenea și în cazul deficitului de gonadotropină. De aceea, monitorizarea pacientului este adesea justificată înainte ca un diagnostic definitiv să poată fi stabilit.

- 6 — Nivelul de testosteron seric ar trebui măsurat de preferință utilizând sânge recoltat dimineața devreme, în jurul orei 8:00 a.m., când secreția de testosteron este fiziologic crescută, asociată cu secreția mai abundentă de gonadotropină din timpul somnului, care apare pe parcursul pubertății. În timp ce nivelul pubertar al testosteronului > 30 ng/dl ($1 \text{ nmol}/\text{l}$) sugerează CDGP, un nivel scăzut este sugestiv pentru hipogonadismul primar sau secundar, dar nu exclude CDGP.
- 7 — Insuficiența testiculară primară poate să apară ca rezultat al diverselor situații (torsione testiculară, orhită, excizia chirurgicală, deficiența congenitală etc.). Hipoandrogenismul necesită terapie de substituție cu testosteron. În cazul utilizării esterilor de testosteron cu acțiune de lungă durată (de exemplu, enantat sau cipionat) administrați prin injecție i.m., în prezent, se recomandă începerea tratamentului la vârsta de 13-14 ani, cu administrarea de 50 mg la fiecare 4 săptămâni în primele 6 luni; aceasta reprezentând o opțiune din doza de substituție la adult. După aceea, se dublează doza progresiv la interval de 6 luni pentru a obține regimul de substituție pentru adult, adică 200 mg la fiecare 2 săptămâni. Aceste preparate determină, totuși, variații non-fiziologice ale nivelurilor serice ale testosteronului și vor fi probabil înlocuite cu plasturi transdermici sau geluri capabile să asigure eliberarea unor doze mici de testosteron optime pentru inducerea pubertății.
- 8 — Deficitul izolat de gonadotropine poate fi cauzat de diferite etiologii (genetice sau sporadice, idiopatice sau organice). Ar trebui căutate semne ale sindromului Kallmann cum ar fi anosmia sau hiposmia detectabile numai prin olfactometrie. Deficitul de gonadotropine poate să apară și în sindroame care vor fi suspectate în urma examenului fizic obiectiv, cum ar fi obezitatea, hipotonia și retardul mental (Prader-Willi) sau obezitatea și polidactilia (Laurence-Mood-Biedl) (OMIR 245800). Deoarece hiperprolactinemia poate determina deficiența de gonadotropine, trebuie evaluate valorile serice ale PRL. Pot fi luate în considerare studii genetice care includ KAL, FGFR1 și GPR54.
- 9 — Nivelurile serice crescute de PRL pot fi rezultatul unui adenom hipofizar secretor de PRL, prin secțiunea funcțională a țesutului hipofizare, determinată de o tumoră supraselară sau în hipotiroidism. Investigații suplimentare includ dozarea TRH și imagistica SNC.
- 10 — Insuficiența hipofizară multiplă poate să determine hipogonadism secundar, în timp ce deficitul izolat de GH poate fi asociat cu pubertate întârziată secundară procesului întârziat de creștere și maturare, în special atunci când diagnosticul este stabilit tardiv, în adolescență. Determinarea nivelurilor serice de T_4 , IGF-1 și PRL este folosită ca o primă abordare diagnostică. Stimularea secreției de GH cu steroizi sexuali exogeni (50 mg de ester al testosteronului cu acțiune de lungă durată i.m. cu 1 săptămână înainte de testare) poate fi critică pentru diagnosticarea corectă a deficitului de GH la pacienții cu pubertate întârziată. Mai multe detalii privind evaluarea funcției hipofizare sunt propuse în algoritmul pentru Statură redusă, p. 4, și în algoritmul pentru Hipotiroidismul congenital, p. 84.

11 — La majoritatea pacienților cu deficit de hormoni hipofizari, imagistica SNC este necesară pentru a exclude cauzele organice (în special tumorile) în regiunea hipotalamo-hipofizară. RMN poate furniza mai multe informații decât CT.

12 — Pentru tratamentul pacienților cu deficit de gonadotropine, inițial se administrează testosteron. Atunci când se dorește o creștere a dimensiunii testiculare și a spermatogenezei, acestea pot fi obținute prin administrarea de gonadotropine, forme recombinante genetic ale acestora devenind tot mai disponibile. La pacienții cu deficit izolat de GH, terapia cu GH (vezi algoritmul pentru Tratamentul cu hormon de creștere, p. 6) va avea ca rezultat, de obicei, dezvoltarea pubertară spontană.

13 — Întârzierea constituțională sau temporară a pubertății este cea mai comună formă de dezvoltare testiculară întârziată. Poate fi propus un tratament temporar utilizând injecții i.m. cu esteri ai testosteronului cu durată lungă de acțiune într-o doză lunară de 50 mg administrată timp de 6 luni. Acest lucru poate fi util în special atunci când tulburările psihosociale apărute în CDGP sunt evidente.

14 — Insuficiența primară gonadică este asociată unor tulburări genetice cum ar fi sindromul Klinefelter (cariotip XXY), iradierii sau medicamentelor citostatice. La unii pacienți, funcția celulelor Leydig prezintă unele deficiențe, iar nivelele reduse ale testosteronului seric necesită tratament de substituție.

15 — Sindromul Cushing poate fi diagnosticat inițial prin evaluarea cortisolului liber urinar (din urina pe 24 de ore) și prin testul de supresie cu dexametazonă (vezi algoritmul pentru Sindromul Cushing, p. 50).

Bibliografie selectivă

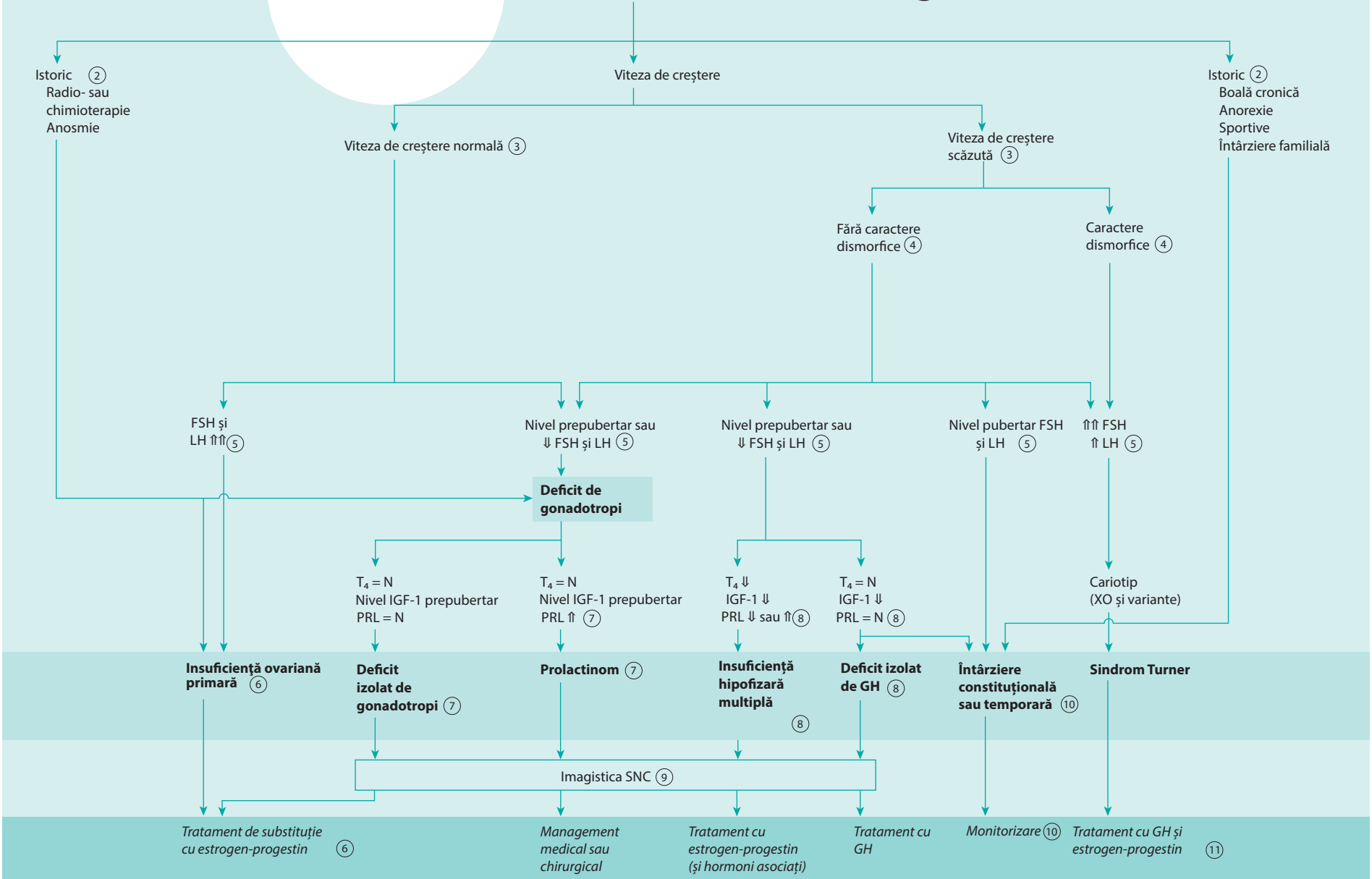
Groth KA, et al: Clinical review: Klinefelter syndrome – a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:20–30.

Harrington J, et al: Clinical review: Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3056–3066.

Juul A, et al: Possible fetal determinants of male infertility. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:553–562.

După: Bourguignon J-P, Rosenfield RL: Delayed or absent testicular development; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 22–23.

Dezvoltarea întârziată sau absentă a glandei mamare ①



1 — Dezvoltarea întârziată a glandei mamare înseamnă absența dezvoltării țesutului mamar la fete după vârsta cronologică de 13-13,5 ani. O limită de vârstă diferită poate fi folosită în anumite grupuri de mediu și etnice (citiitorul trebuie să se conformeze standardelor și experienței locale). Prezența pilozității pubiene ar trebui evaluată, dar pubarha poate să apară sub acțiunea hormonilor androgeni suprarenalieni, independent de maturarea ovariană.

2 — Antecedente de radioterapie sau de chimioterapie sau intervenția chirurgicală pentru hernie crurală pot sugera insuficiența ovariană primară. Anosmia este sugestivă pentru deficitul de gonadotropine. Un istoric de boală cronică (boli reumatice, boala celiacă sau boala inflamatorie intestinală și anemii hemolitice), sugerează o întârziere secundară și temporară a pubertății. Anorexia nervoasă sau anorexia rezultată din teama de obezitate sunt cauze suplimentare de întârziere temporară. Sportivii, în special dansatorii și gimnaștii, prezintă un risc de a dezvolta pubertate întârziată. Anamneza poate, de asemenea, să indice un istoric familial de întârziere a menarhei sau o creștere bruscă la părinți și frați. Acest lucru este în concordanță cu observația că factorii genetici sunt responsabili (mai mult de 50%) de variabilitatea timingului pubertar și sugerează un simplu retard familial de dezvoltare pubertară atunci când anamneza relevă faptul că problema s-a rezolvat spontan la părinți.

3 — Viteza creșterii în înălțime (și talia) ar trebui evaluate utilizând diagrame de creștere adecvate. Sunt disponibile și diagrame specifice pentru pacienții cu sindrom Turner. Viteza creșterii în înălțime este de obicei normală la pacienții cu deficit de gonadotropine până când pubertatea este întârziată, moment în care rata de creștere ar putea să încetinească; acești pacienți pot, sau nu, să fie scunzi prepubertar. Vârsta osoasă este frecvent întârziată, în grade variabile. Aceasta nu oferă soluția pentru diagnosticul diferențial, deși poate fi informativă cu privire la potențialul de creștere și pentru anticiparea debutului pubertății neuroendocrine.

4 — Caracteristicile dismorfe ale sindromului Turner ar trebui să fie atent căutate. La unii pacienți, pot fi recunoscute doar câteva semne ușoare sau chiar niciun semn (vezi algoritmul pentru Sindromul Turner, p. 40). Cariotipul confirmă sau infirmă diagnosticul. Până la un sfert din fetele cu sindrom Turner, pot dezvolta spontan un anumit grad de pubertate.

5 — Secreția de gonadotropine (FSH și LH) măsurată printr-o singură determinare bazală crește (în special FSH) în insuficiența ovariană primară și sindromul Turner, odată cu debutul pubertății neuroendocrine, care are loc, de obicei, la o vârstă osoasă de 10-11 ani. În celelalte cazuri, sunt necesare teste dinamice, administrarea clasică de GnRH sintetic (1 μg/kg iv). La unele fete cu CDGP, poate fi observat un model pubertar de răspuns (LH predomină față de FSH). Un răspuns prepubertar este observat la unii pacienți cu CDGP și la cei cu deficit de gonadotropine. Așadar, monitorizarea pacientului este adesea justificată înainte de a se stabili un diagnostic definitiv.

6 — Insuficiența ovariană primară poate fi determinată de prezența unei boli autoimune, a medicamentelor citotoxice sau după iradiere. Printre cauzele rare se numără mutația inactivatoare a receptorului pentru gonadotropine sau menopauza prematură ereditară care rezultă dintr-o mutație punctiformă la nivelul cromozomului X. Tulburările de glicozilare a proteinelor pot determina creșterea gonadotropinelor imunoreactive, fără insuficiență ovariană primară. La un pacient cu statură normală și hipogonadism hipergonadotropic fără etiologie cunoscută, se recomandă cariotipul pentru a exclude sindromul Turner.

7 — Deficitul izolat de gonadotropine poate avea diferite etiologii. Pot fi luate în considerare studii genetice care includ KAL, FGFR1 și GPR54. Deoarece stările hiperprolactinemice pot fi responsabile pentru hipogonadism, trebuie evaluate valorile serice ale PRL. Unii dintre acești pacienți vor fi diagnosticați cu adenom secretor de PRL, care va fi documentat prin imagistica regiunii hipotalamo-hipofizare. La pacienții cu deficit de gonadotropine, este necesară terapia de substituție utilizând inițial estrogen și ulterior adăugând progestine. Se recomandă inițierea cu aproximativ 1/10 până la 1/8 din doza de substituție a estrogenului pentru adult. Acesta este echivalentul unei doze depôt (intramusculare) de E₂ 0,2-0,4 mg/lună, E₂ transdermic, 6,25 μg pe zi, E₂ pe cale orală micronizată 0,25 mg zilnic sau etinil E₂ oral zilnic, 0,1 μg / kg în timpul primelor 6 -12 luni de tratament și apoi crescând treptat până la doza pentru adult de-a lungul unei perioade de 2 ani. Administrarea ciclică a unui preparat cu doză mică de estrogen-progestin poate fi utilizată pentru al treilea an pentru a obține menstruații.

8 — Deficiența multiplă de hormoni hipofizari poate include hipogonadismul secundar, în timp ce în cazul deficitului de GH poate fi asociat cu pubertatea întârziată secundară procesului general de întârziere a creșterii și maturării, în special atunci când diagnosticul este tardiv, în adolescență. Determinarea nivelurilor serice ale T₄, IGF1 și PRL sunt utile ca o primă abordare de diagnostic. T₄ scăzut izolat, poate sugera hipotiroidismul (primar sau secundar) ca o cauză a pubertății întârziate. Stimularea secreției GH cu steroizi sexuali exogeni (30-50 μg de etinil E2 pe zi pe cale orală, timp de 3 zile înainte de testare) poate fi necesară pentru diagnosticarea corectă a deficitului de GH la pacienții cu pubertate întârziată (vezi algoritmul pentru Statură Redusă, p. 4 și algoritmul pentru Hipotiroidismul juvenil, p.86)

9 — Imagistica SNC este necesară pentru a exclude cauzele organice (în special tumorile) în regiunea hipotalamo-hipofizară la majoritatea pacienților cu deficit de hormoni hipofizari. RMN poate furniza mai multe informații decât CT.

10 — Întârzierea constituțională sau temporară a pubertății este mai puțin frecventă la fete decât la băieți. Se pot evidenția antecedente heredo-colaterale de CDGP. Monitorizarea trebuie să confirme dezvoltarea pubertară spontană. Atunci când pubertatea este întârziată la fete din cauza bolilor cronice, a restricționării alimentelor (teama de obezitate) sau a exercițiilor fizice intense, dezvoltarea pubertară poate fi reluată după un tratament adecvat al bolii subiacente, restabilirea aportului alimentar normal sau reducerea intensității exercițiilor fizice. La unele fete cu CDGP poate fi luată în considerare o terapie temporară cu estrogen. Pe termen lung, o preocupare importantă o reprezintă asigurarea densității osoase corespunzătoare la fetele cu pubertate întârziată.

11 — Pacienții cu sindrom Turner beneficiază de obicei de un tratament adecvat care utilizează GH și steroizi sexuali (vezi algoritmul pentru Sindromul Turner, p. 40).

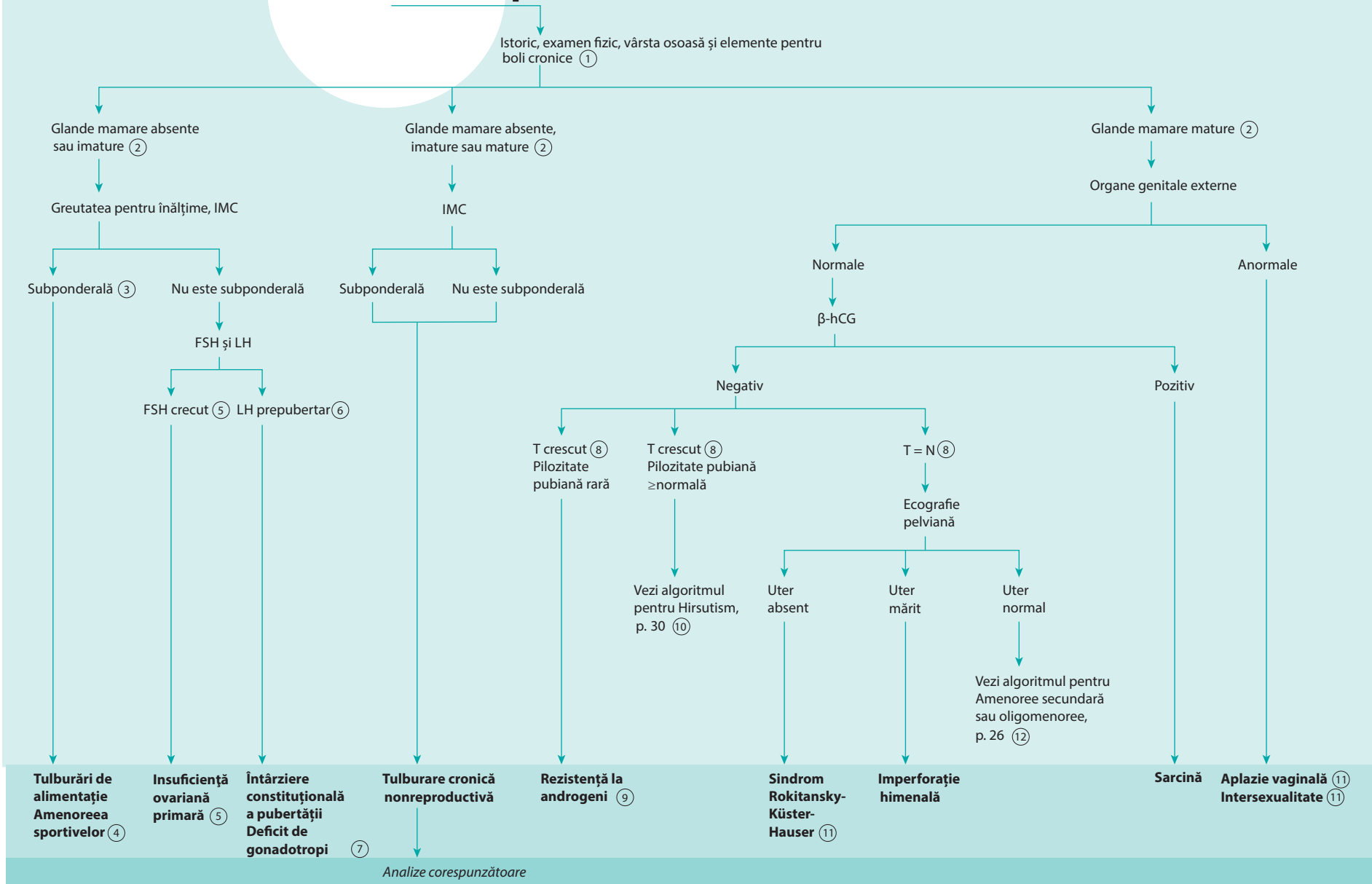
Bibliografie selectivă

Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S: Puberty in the female and its disorders; in Sperling M (ed): Pediatric Endocrinology, ed 4. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2014.

Pinsker JE: Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:E994-E1003.

După: Bourguignon J-P, Rosenfield RL: Delayed or absent breast development; in Hochberg Z (ed): Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 24-25

Amenoreea primară



Amenoreea primară este definită ca absența unei menstruații spontane până la vârsta de 15 ani, ceea ce înseamnă cu aproximativ 2,5 DS mai târziu decât media în America de Nord și în majoritatea țărilor europene. Menarha este întârziată la fetele cu pubertate constituțional întârziată; intervalul normal dintre debutul dezvoltării glandei mamare și menarhă este, în medie, de 2,5 ani și nu trebuie să depășească 3,5 ani. Vârsta obișnuită a menarhei variază totuși în rândul grupurilor etnice (americani negri sunt cu un an înaintea americanilor albi) și în funcție de nivelul economic. În țările dezvoltate există puține modificări ale trendului secular al menarhei, spre deosebire de țările în curs de dezvoltare.

1 — Printre cauzele amenoreei primare se numără o serie de afecțiuni cronice care întârzie sau reduc creșterea dacă apar înainte de fuziunea epifizelor. Dezvoltarea sânilor este variabilă, iar IMC poate fi scăzut (boală celiacă, boală inflamatorie intestinală cronică) sau normal. Investigațiile trebuie începute prin anamneza și examenul obiectiv, un panel pentru boli cronice (hemoleucograma completă și formula leucocitară, VSH, biochimia completă, anticorpi pentru boala celiacă, funcția tiroidiană, nivelul cortizolului și IGF-1 și examenul de urină) și dacă adolescența nu a ajuns la maturitate sexuală, o radiografie de vârstă osoasă.

2 — Dezvoltarea sânilor semnifică, în mod obișnuit, debutul feminizării pubertare. Cu toate acestea, dezvoltarea glandei mamare mature nu asigură continuarea secreției pubertare de estrogen (vezi algoritmul pentru Dezvoltarea precoce a glandei mamare la fete, p. 14).

3 — Subponderea este definită printr-un IMC < percentila 10 pentru vârstă.

4 — Amenoreea asociată cu țesut adipos slab reprezentat și stres poate fi rezultatul tulburărilor de alimentație sau a activității fizice excesive în raport cu aportul caloric. IMC este scăzut în anorexia nervoasă, un complex de simptome constând în amenoree, înfometare voluntară și tulburări de percepție a propriilor dimensiuni corporale. Totuși, IMC poate să nu reflecte cu exactitate cantitatea corporală de țesut adipos la atleții de performanță (de exemplu dansatori, gimnaști, alergători), care au o masă musculară disproporționat de mare sau în bulimia nervoasă.

5 — FSH este preferențial crescut față de LH în insuficiența ovariană primară. Cu toate acestea, lipsa creșterii FSH exclude insuficiența ovariană primară doar după vârsta de 11-12 ani. Cea mai frecventă cauză a amenoreei primare datorată insuficienței ovariene primare este disgenезia gonadală din sindromul Turner. Un număr tot mai mare de fete vindecate după o patologie oncologică anterioară prezintă insuficiența ovariană secundară chimioterapie. Investigațiile pentru insuficiența ovariană primară sunt prezentate în detaliu în algoritmul pentru Amenoreea secundară sau oligomenoree (p. 26).

6 — Un nivel scăzut de LH (prepubertar) este mai des întâlnit în pubertatea întârziată și în deficitul de gonadotropine, decât un nivel scăzut al FSH. Deficitul de creștere poate fi observat în retardul constituțional și apare mai târziu decât în cazul sindromului Turner (OMIM 313000).

7 — Întârzierea constituțională a pubertății, o variantă extremă a normalului, mimează deficitul congenital de gonadotropine. Anamneza și examenul obiectiv pot oferi indicii pentru prezența hipogonadismului hipogonadotrop, cum ar fi dovezi ale hipopituitarismului (defect facial de linie mediană, statură extrem de mică) sau anosmie (sindromul Kallmann). Nivelurile scăzute (aleator) ale LH la pacienții cu hipogonadotropism sunt de obicei < 0,15 UI/l, dar se suprapun adesea cu cele ale copiilor normali prepuberi și a celor aflați în perioada de mijloc a pubertății. Testul GnRH care măsoară răspunsul gonadotropinei la un bolus de 50 până la 100 μg, la adolescente înainte de apariția menarhei este sugestiv pentru deficitul de gonadotropină dacă vârful LH este < 7,0 UI/l (prin analiză monoclonală). Cu toate acestea, testul GnRH are limite datorită suprapunerii răspunsurilor la adolescenții hipogonadotropici și cei normali. S-ar putea să nu fie posibilă stabilirea definitivă a diagnosticului de deficit de gonadotropine până în momentul absenței debutului pubertății, la vârsta de 16 ani. Aceasta nu ar trebui să întârzie inițierea tratamentului hormonal.

8 — Testosteronul plasmatic total se încadrează de obicei, între 20-70 ng/dl (0,7-2,4 nM), dar variază într-o oarecare măsură între laboratoare.

9 — Rezistența la androgeni este caracterizată de un nivel plasmatic al testosteronului corespunzător sexului masculin (când dezvoltarea sexuală este completă), cariotip masculin (46, XY) și absența uterului. Organele genitale externe pot fi ambigue (formă parțială) sau normale feminine (formă completă).

10 — Diagnosticul diferențial al hiperandrogenismului este prezentat în algoritmul pentru Hirsutism (p. 30).

11 — Aplazia vaginală la o fată cu ovare normale poate fi asociată cu aplazia uterină (sindromul Rokitansky-Küster-Hauser). Atunci când lipsește orificiul vaginal, iar uterul este aplazic, este necesară diferențierea de rezistența la androgeni, iar dacă organele genitale externe sunt ambigue, de alte tulburări de diferențiere sexuală (intersexualități).

12 — Diagnosticul diferențial al amenoreei secundare este prezentat în algoritmul pentru Amenoree secundară sau oligomenoree, p. 26

Bibliografie selectivă

Dominé F, Dadoumont C, Bourguignon JP: Eating disorders throughout female adolescence. *Endocr Dev* 2012;22:271–286.

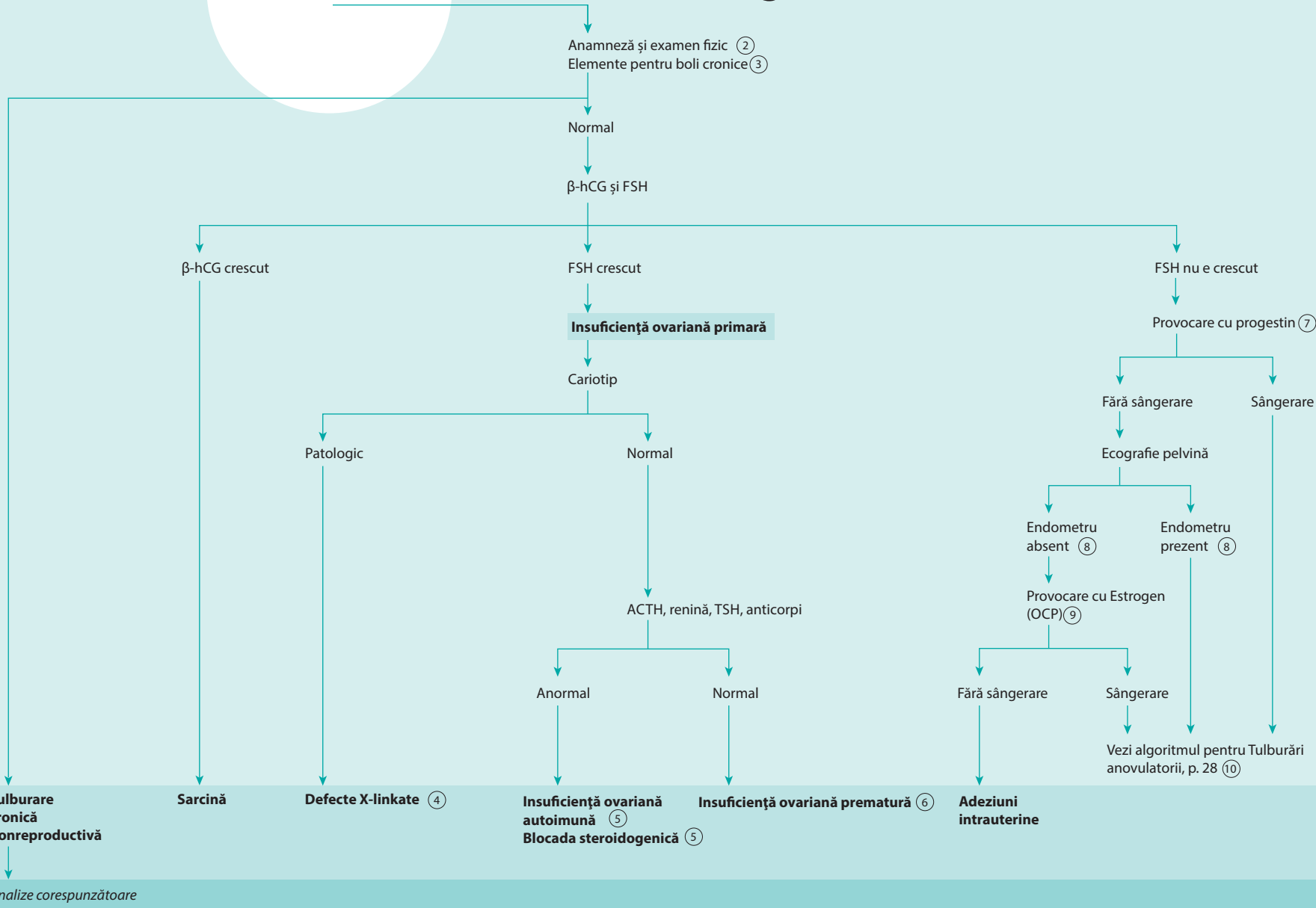
Parent AS, Franssen D, Fudvoye J, Gérard A, Bourguignon JP: Developmental variations in environmental influences including endocrine disruptors on pubertal timing and neuroendocrine control: revision of human observations and mechanistic insight from rodents. *Front Neuroendocrinol* 2015;38:12–36.

Rosenfield RL: Puberty and its disorders in the female; in Sperling M (ed): *Pediatric Endocrinology*, ed 3. Philadelphia, Saunders, 2002, chap 16, pp 455–518.

Timmreck LS, Reindollar RH: Contemporary issues in primary amenorrhea. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003;30:287–302.

După: Rosenfield RL: Primary amenorrhea and abnormal genital anatomy; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 26–27.

Amenoreea secundară sau oligomenoreea ①



Amenoreea secundară este definită ca absența menstruațiilor pentru 3 luni sau mai mult după apariției menarhei. Multe tulburări anovulatorii care provoacă amenoree secundară pot provoca alternativ oligomenoree (mai puțin de 10 cicluri menstruale pe an) sau sângerări uterine disfuncționale. Adolescencele necesită o atenție specială deoarece aproximativ jumătate din ciclurile lor menstruale sunt anovulatorii în primii 2 ani după menarhă, iar menstra „matură” nu este de așteptat înainte de 4 ani de la menarhă. Dacă ciclurile menstruale neregulate persistă timp de 2 ani după menarhă, există o probabilitate de 50% ca acestea să persiste ulterior. Aceleași tulburări care, de obicei, cauzează amenoree secundară pot provoca, de asemenea, amenoree primară în cazul în care tulburarea este suficient de severă sau cu debut suficient de precoce.

① — Caracterile sexuale secundare mature sunt specifice deoarece apariția menarhei indică un grad substanțial de dezvoltare a sistemului reproductiv.

② — Diverse afecțiuni sistemice pot determina anovulație. Anamneza poate evidenția exerciții fizice excesive, simptome ale depresiei, simptome gastrointestinale, radioterapia la nivelul capului sau pelvisului sau virilizarea rapidă. Examenul fizic poate evidenția hipertensiunea arterială (forme de hiperplazie adrenală congenitală, insuficiență renală cronică), statură mică [hipopituitarism, sindrom Turner (OMIM 313000), pseudohipoparatiroidism], greutate anormală pentru înălțime (anorexie nervoasă, obezitate), simț olfactiv diminuat (sindromul Kallmann) (OMIM 308700), anomalii ale discului optic sau ale câmpului vizual, anomalii cutanate (neurofibromatoza, lupus), gușa, galactoree, hirsutism sau mase abdominale.

③ — În absența simptomelor sau semnelor clinice specifice, ar trebui efectuate investigații biologice pentru afecțiuni cronice inclusiv: hemoleucograma completă și formula leucocitară, VSH, panel metabolic complet, boala celiacă, funcția tiroidiană, nivelul cortizolului și IGF-1 și examenul de urină.

④ — Pacienții care prezintă lipsa unui fragment din cromozomul X pot să nu prezinte fenotip specific al sindromului Turner. Într-adevăr, la pacienții 45,X fenotipul clasic al sindromului Turner se întâlnește la mai puțin de o treime (cu excepția staturii mici la 99%). 10% din paciente prezintă funcție ovariană suficientă pentru a prezenta dezvoltare pubertară spontană, iar 5% prezintă chiar menarhă. În cazul în care analiza cromozomială este normală și nu există explicații evidente pentru hipogonadism, trebuie luate în considerare investigații speciale pentru premutația pentru X fragil și ooforite autoimune.

⑤ — Insuficiența ovariană autoimună poate fi asociată cu anticorpi țesut-specifici și endocrinopatii autoimune precum tiroidita cronică autoimună, diabetul, insuficiența adrenală și hipoparatiroidismul. Biopsia ovariană nu are nici o semnificație prognostică sau terapeutică. Pot apărea tulburări autoimune nonendocrine, cum ar fi candidoza mucocutanată, boala celiacă și hepatita cronică. Rarele mutații genetice care cauzează insuficiență ovariană includ defecte steroidogene care afectează statusul mineralocorticoid (deficitul de 17-hidroxilază este asociat cu excesul de mineralocorticoizi și hiperplazia suprarenală lipidică cu deficit de mineralocorticoizi) și mutațiile gonadotropinelor sau ale receptorilor lor.

⑥ — Anamneza poate elucida diagnosticul etiologic, de exemplu, relevă istoric de chimioterapie sau radioterapie pentru cancer. Cauzele cromozomiale ale insuficienței ovariene precoce includ mutații in situ sau punctiforme ale cromozomului X fragil. Alte cauze genetice și dobândite includ sindroamele de rezistență la gonadotropine cum ar fi mutația receptorului LH sau FSH, pseudohipoparatiroidismul și autoimunitatea. Ecografia pelviană evidențiază conservarea foliculilor ovarieni și crește, într-un anumit procent, șansa pentru fertilitate.

⑦ — Sângerarea indusă de tratamentul de 5 până la 10 zile cu progesterin (de exemplu: 10 mg de medroxiprogesteron acetat) sugerează un nivel global E₂ de peste 40 pg/ml. Testul nu este, însă, foarte relevant, astfel încât, în scopul stabilirii în timp util a unui diagnostic, este adesea necesar să se treacă direct la investigații.

⑧ — Un endometru subțire sugerează hipoestrogenism, unul gros sugerează hiperplazia endometrială, așa cum se poate întâmpla în PCOS.

⑨ — Un ciclu unic de tratament cu un anticoncepțional oral ce conține 30-35 μg de etinil E₂ este, în general, suficient pentru a induce hemoragia de priveră dacă mucoasa endometrială este intactă.

⑩ — Diagnosticul diferențial al altor tulburări anovulatorii continuă în algoritmul pentru Tulburări anovulatorii (p. 28).

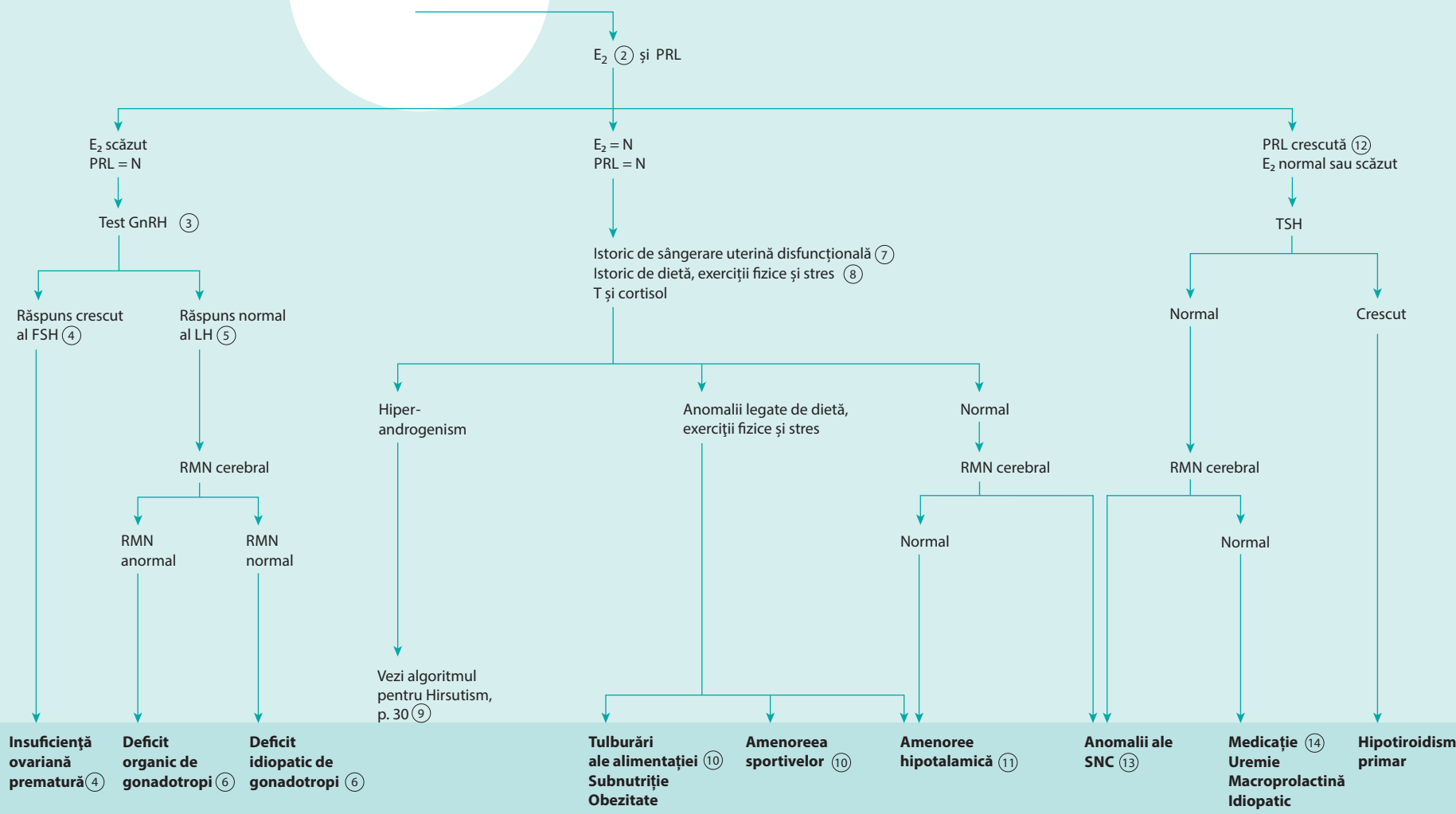
Bibliografie selectivă

Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S: Puberty and its disorders in the female; in Sperling M (ed): Pediatric Endocrinology, ed 4. Philadelphia, Saunders, 2014.

Silveira LF, Latronico AC: Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:1781-1788.

După: Rosenfield RL: Secondary amenorrhea or oligomenorrhea; in Hochberg Z (ed): Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 28-29.

Tulburări anovulatorii ①



1 — Tulburările anovulatorii ar trebui să fie luate în considerare la orice fată cu amenoree secundară sau oligomenoree inexplicabilă, sângerări menstruale neregulate, cicluri menstruale scurte sau sângerări menstruale excesive. Investigațiile ar trebui să înceapă așa cum este indicat în algoritmul pentru Amenoreea secundară sau oligomenoree (p.26), cu anamneza și examenul fizic obiectiv, un set de analize pentru boli cronice, un test de sarcină și nivelurile de gonadotropine.

2 — După maturizarea glandei mamare, conturul sânelui nu regresează substanțial când apare hipoestrogenismul. Hipoestrogenismul este sugerat dacă nivelul plasmatic al E_2 este persistent < 40 pg/ml (într-o metodă cu sensibilitate la < 10 pg/ml); totuși, o singură detectare a nivelului de E_2 poate fi înșelătoare din cauza variațiilor ciclice sau episodice (1 pg/ml = 3,67 pmol/l).

3 — Nivelurile bazale ale gonadotropinelor ar putea să nu fie scăzute la pacienții cu deficit de gonadotropine, în special în cazul testelor pe bază de anticorpi policlonali. Testul GnRH se efectuează de obicei prin dozarea LH și FSH înainte și cu 0,5-1,0 ore după administrarea intravenoasă a 1 μ g/kg GnRH. Testarea cu agoniști GnRH poate fi efectuată alternativ prin administrarea subcutanată a 10 μ g/kg acetat de leuprolid și analizarea LH și FSH la 4 ore pentru a evalua rezerva de gonadotropine și la 24 de ore pentru a evalua răspunsul steroidian ovarian la eliberarea endogenă a gonadotropinelor.

4 — Nivelurile bazale ale gonadotropinelor pot fi normale când începe să apară insuficiența ovariană, la fel ca la menopauză, dar caracteristic este un răspuns FSH exagerat la GnRH și răspunsul subnormal al E_2 la creșterea nivelurilor de gonadotropine induse de provocarea acută cu agonist GnRH. Investigațiile ulterioare sunt prezentate în algoritmul pentru Amenoreea secundară sau oligomenoree (p.26).

5 — Răspunsurile la GnRH pot varia de la zero la normal în cazul deficitului de gonadotropi. Răspunsurile normale ale LH și FSH în prezența hipoestrogenismului indică o secreție compensatorie hipotalamică de GnRH insuficientă.

6 — Deficitul de gonadotropină poate fi congenital sau dobândit, organic sau funcțional. Cauzele congenitale includ malformații cerebrale mediane sau tulburări genetice specifice cum ar fi sindromul Prader-Willi (OMIM 176270), sindromul Bardet-Biedl (OMIM 209900) sau sindromul Kallmann (OMIM 308700). În sindromul Kallmann, asocierea anosmiei cu deficitul de gonadotropi apare atât în formele X-linkate, cât și în cele autozomal-recesive. Investigațiile RMN speciale indică adesea absența tracturilor olfactive. Deficitul dobândit de gonadotropi poate fi secundar unei varietăți de disfuncții organice ale SNC, inclusiv tumorile hipotalamo-hipofizare, iradierea craniană și sindromul de șarț goală. Hipofizita autoimună este o tulburare rară, uneori asociindu-se unui sindrom poliendocrin. Prototipul deficitului funcțional de gonadotropi este anorexia nervoasă. Deficitul hipogonadotrop idiopatic poate apărea uneori în familii cu anosmie, sugerând o relație cu sindromul Kallmann.

7 — Sângerările uterine disfuncționale sau menoragia, care nu sunt controlate de progesteron sau terapia cu anticoncepționale orale, necesită suplimentar o ecografie pelvină (pentru tumori genitale sau tumori feminizante), teste de coagulare (care includ numărul de trombocite, timpul de protrombină, testul de generare al trombolastinei și timpul de sângerare) și trebuie luată în considerare posibilitatea unui abuz sexual.

8 — În general, este necesar echivalentul a 4 mile de mers pe zi sau mai mult, înainte ca depozitele de grăsime corporală să scadă până la punctul în care apare amenoreea. Stresul fizic sau cel psihosocial pot cauza amenoree.

9 — Diagnosticul diferențial al hiperandrogenismului este prezentat în algoritmul pentru Hirsutism (p.30).

10 — Tulburările ușoare de stres asociate cu reducerea masei de țesut adipos (anorexia nervoasă, bulimia nervoasă și amenoreea sportivelor) pot cauza amenoree hipotalamică dobândită (discutată la punctul 11), mai degrabă decât deficitul de gonadotropi. Conținutul scăzut de țesut adipos din amenoreea sportivelor poate să nu fie reflectat de raportul greutate corespunzătoare taliei, datorită musculaturii dezvoltate. Prin urmare, o absorbiometrie duală cu raze X poate fi utilă pentru evaluarea țesutului adipos sub 15%. Pacientele cu anorexie nervoasă pot deveni amenoreice înainte sau, în momentul în care începe scăderea în greutate, indicând o importanță componentă psihologică a etiologiei. Obezitatea este, de asemenea, asociată cu cicluri anovulatorii; mecanismele nu sunt bine înțelese, dar sunt probabil, într-o oarecare măsură, mediate de formarea în periferie a E_2 și testosteronului.

11 — Amenoreea hipotalamică este un diagnostic de excludere. Este o formă de deficit parțial de gonadotropi în care secreția bazală a estrogenului este normală, dar nu poate fi generată o creștere ovulatorie a LH. Poate fi rezultatul unor tulburări organice ale SNC. Amenoreea hipotalamică funcțională poate fi legată de subnutriție sau de stres sau idiopatică. Poate fi secundară bolilor cronice sau obezității sau diverselor tipuri de tulburări endocrine. Investigațiile relevă pulsilitate subnormală a LH sau răspuns insuficient al estrogenului la stimulare.

12 — Hiperprolactinemia este heterogenă ca mod de manifestare. Galactoreea se întâlnește la jumătate dintre paciente. Unele prezintă anovulație normoestrogenică; acest lucru se poate manifesta ca anovulație hipotalamică, hiperandrogenism, sângerare uterină disfuncțională sau fază luteală scurtă. Pe de altă parte, unele paciente pot avea hipoestrogenism; acestea nu prezintă galactoree.

13 — Hiperprolactinemia poate fi cauzată de prolactinoame care secretă în exces PRL sau pot fi secundare întreruperii tijei hipofizare prin tumori hipotalamo-hipofizare mari sau alte tipuri de leziuni ale SNC. Cele din urmă cauzează diverse disfuncții hipofizare, care pot include deficit complet de gonadotropine și diverse manifestări de hipopituitarism, inclusiv hipotiroidism secundar.

14 — Medicamentele, în special neurolepticele de tip fenotiazine sau triciclice, pot induce hiperprolactinemie. În macroprolactinemie, o moleculă variantă sau formarea de autoanticorpi poate determina un nivel fals crescut al PRL, pe imunotestul direct, dar nu există consecințe fiziologice asupra macroprolactinemiei, întrucât nivelul prolactinei biologice active este normal.

Bibliografie selectivă

Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A: Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006;27:485-534.

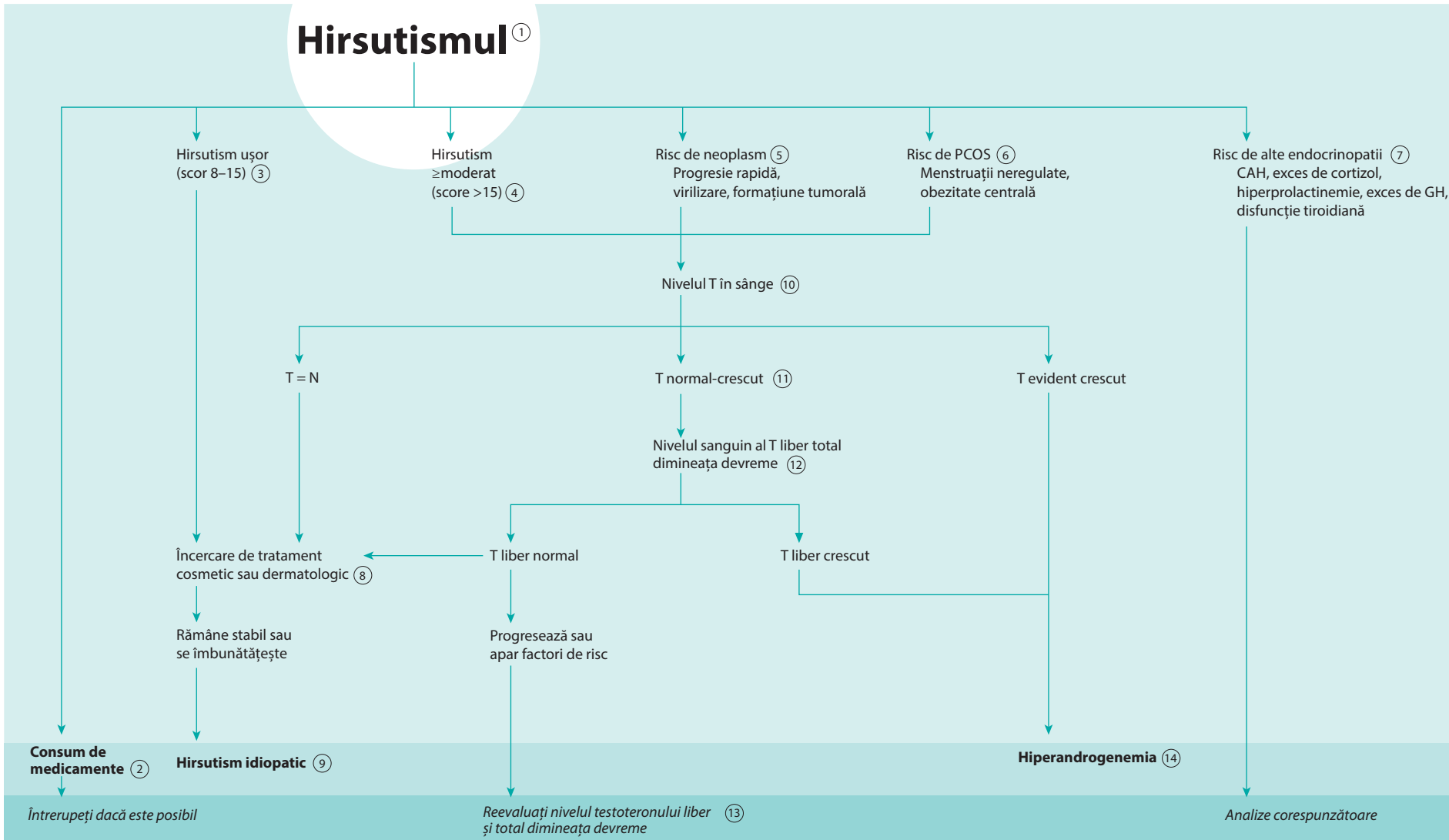
Minjarez DA: Abnormal bleeding in adolescents. *Semin Reprod Med* 2003;21:363-373.

Rosenfield RL: Puberty and its disorders in the female; in *Sperling M* (ed): *Pediatric Endocrinology*, ed 3. Philadelphia, Saunders, 2002, chap 16, pp 455-518.

Silveira LF, et al: Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1781-1788.

După: Rosenfield RL, Bourguignon J-P: Anovulatory disorders; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 30-31.

Hirsutismul ^①



- ① — Hirsutismul este definit prin prezența pilozității excesive cu distribuție de tip masculin și reprezintă un factor de risc pentru hiperandrogenism. Trebuie diferențiat de hipertricoză (creșterea excesivă a părului de tip nonsexual), care nu are o cauză hormonală. Hiperandrogenemia poate fi, de asemenea, manifestată prin hirsutism: acnee vulgară, seboree, alopecie de tip masculin sau hiperhidroză. În unele cazuri de hiperandrogenie, nu există simptomatologie cutanată („hiperandrogenismul criptic”). Dacă următorii factori de risc sunt prezenți, chiar și în absența hirsutismului, trebuie avut în vedere excesul de androgeni.
- ② — Medicamentele care provoacă hirsutism includ steroizii anabolizanți sau androgenici, (care trebuie luați în considerare la sportive și pacientele cu endometrioză sau disfuncție sexuală) și acidul valproic.
- ③ — Nivelul seric normal al testosteronului asociat cu hirsutismul ușor, în absența altor factori de risc, poate fi tratat cu terapie cosmetică sau dermatologică. Terapiile cosmetice includ albirea, depilarea și epilarea.
- ④ — La subiecții cu risc crescut de CAH, sugerat de un nivel de peste 150 ng/dl (4,5 nM) și confirmat de un nivel de peste 1,200 ng/dl (36 nM), este indicată evaluarea simultană a 17-OHP.
- ⑤ — Riscul de neoplasm este sugerat de un debut brusc, cu progresie rapidă, virilizare sau o masă abdominală sau pelvină.
- ⑥ — Cea mai frecventă cauză a hirsutismului este reprezentată de PCOS, care este asociat cu menstruații neregulate. De asemenea, este frecvent asociat cu obezitatea centrală și semne de insulino-rezistență.
- ⑦ — Este indicată o evaluare biochimică pentru hiperplazia adrenală congenitală.

⑧ — Terapiile dermatologice includ tratamentul topic cu eflornitină și tratamentul cu laser. Tratamentul cu anticoncepționale combinate cu sau fără adăugarea unui antiandrogen poate fi de asemenea indicat.

⑨ — Hirsutismul idiopatic, adică hirsutismul inexplicabil prin hiperandrogenemie, poate fi mimat de hiperandrogenismul idiopatic asimptomatic, care poate fi datorat PCOS sau metabolismului periferic anormal al prohormonilor.

⑩ — Un eșantion de sânge prelevat în orice moment pentru nivelul total al testosteronului plasmatic este un test screening rezonabil, în cazul în care nu este disponibilă o analiză mai sigură a testosteronului liber. La 8:00 a.m., în timpul fazei foliculare mijlocii a ciclului menstrual (ziua 4-10), nivelul superior normal al testosteronului total plasmatic este de obicei aproximativ 60 ng/dl (2,1 nM) pentru adolescente după debutul menarhei. Limita superioară a normalului pentru testosteronul liber plasmatic în aceste condiții este 9 pg/ml (32 pM).

⑪ — Nivelul testosteronului total ar trebui interpretat în asociere cu măsurarea nivelului seric al SHBG, principalul determinant al testosteronului disponibil biologic. Testosteronul liber plasmatic poate fi crescut atunci când testosteronul total este normal, deoarece SHBG este în general scăzută la femeile hiperandrogenice.

⑫ — Determinarea la prima ora a dimineții a testosteronului plasmatic liber într-un laborator specializat, este indicată în zilele 4-10 ale ciclului menstrual sau în timpul unei perioade de amenoree, când testosteronul plasmatic este crescut (limita superioară a normalului). La pacienții cu hirsutism moderat sau sever, tratamentul este nesatisfăcător.

⑬ — Deoarece nivelurile de testosteron suferă modificări diurne și ciclice, reevaluarea este indicată dacă evoluția este progresivă sau dacă apar factori de risc suplimentari.

⑭ — Hiperandrogenismul asociat cu ovar polichistic sau cu menstruații neregulate, în absența consumului de medicamente, a neoplasmelor sau a altor endocrinopatii, reprezintă criteriile standard pentru diagnosticul de PCOS. Prin urmare, ecografia ovariană și a glandelor suprarenale este de obicei indicată.

Bibliografie selectivă

Legro RS, et al: Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4565–4592.

Martin KA, et al: Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1105–1120.

După: Rosenfield RL, Riepe F, Sippell WG: Hirsutism; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 32–33.

- ① — În acest context, micropenisul este definit ca fiind cu mai mult de 2,5 DS sub lungimea medie pentru vârstă [lungimea penisului < 2,5-3,7 cm, în funcție de vârstă (vezi Tabelul 1 din algoritmul pentru Micropenisul la nou-născut, p. 34) măsurat când este întins, de la pube până la vârful glandului]. Contrar ceea ce cred părinții și pacienții, aproape toți bărbații cu micropenis au o identitate de sex masculin, majoritatea fiind heterosexuali cu viața sexuală activă, în timp ce o parte importantă dintre aceștia au probleme psihologice, deci trebuie evaluată necesitatea consilierii.
- ② — Micropenisul ar putea fi secundar panhipopituitarismului sau deficitului sever izolat de GH, cu sau fără hipogonadism hipogonadotrop. Prin urmare, evaluarea ratei de creștere este esențială după vârsta de 1 an. De reținut că hipogonadismul hipogonadotrop izolat va determina, de asemenea, întârzierea creșterii în adolescență. Examinarea RMN a hipotalamusului și a hipofizei poate decela hipoplazia hipofizei anterioare și/sau dislocarea hipofizei posterioare (pată luminoasă) sau agenezia corpului calos, displazie septo-optică sau agenezia lobului olfactiv.
- ③ — Terapia de substituție cu testosteron trebuie inițiată timpuriu la vârsta normală de debut a pubertății pe lângă încercarea de a stimula creșterea peniană la orice vârstă, după prima evaluare, alături de hidrocortizon, T₄ și GH.
- ④ — Deficitul izolat de GH nu determină, în general, micropenis. Dacă se evidențiază micropenis, ar trebui suspectat un deficit foarte sever de GH (deleția genei GH?).
- ⑤ — Insensibilitatea completă la GH din cauza defectelor receptorului pentru GH este, de obicei, asociată cu dimensiuni reduse ale penisului.
- ⑥ — Rata de creștere normală face ca deficitul de GH să fie puțin probabil: testul GnRH/GnRHa se poate efectua pentru suspiciunea de hipogonadism hipogonadotrop, dacă băiatul este prepuber.
- ⑦ — Mozaicismul cromozomial care implică cromozomii sexuali poate determina micropenis, dar acesta este în general combinat cu hipospadias (vezi algoritmul pentru Intersexualitate/virilizare/hipospadias, p. 36). Numărul crescut de cromozomi X ca în cazul sindromului Klinefelter (47XXY, 48XXXY sau 49XXXXY) poate împiedica dezvoltarea testiculară într-o asemenea măsură încât provoacă apariția micropenisului.
- ⑧ — În general, criptorhidismul izolat nu este asociat cu micropenis. Testiculele disgenetice pot avea suficientă funcționalitate pentru a permite creșterea testosteronului după stimularea cu hCG.
- ⑨ — Se mai numesc și testicule care dispar sau aplazie testiculară. Poate provoca micropenis, dacă testiculul a dispărut devreme în timpul

gestației. Măsurarea hormonului anti-Mullerian și inhibinei B din sânge, precum și investigația RMN pot fi utile pentru stabilirea diagnosticului de testicule absente.

⑩ — Sindromul Kallmann poate fi o cauză de apariție a micropenisului. Acești pacienți pot prezenta mai degrabă hipoosmie decât anosmie și, ocazional, poate fi prezent criptorhidismul bilateral.

⑪ — Indiferent de cauza principală, poate fi încercat un tratament de scurtă durată cu testosteron la toți pacienții cu micropenis. Efectul pare să fie cu atât mai bun cu cât băiatul este mai mic și, este posibil să existe un risc mai mic de accelerare necorespunzătoare a vârstei osoase la vârste mai mici. Testosteronul enantat, 25-50 mg i.m pe lună, maximum trei injecții, va determina, în general, creșterea dimensiunilor penisului, fără o accelerare excesivă a vârstei osoase. Cu toate acestea, nu este sigur dacă o creștere inițială a lungimii penisului va fi menținută și la maturitate. Dihidrotestosteronul sau testosteronul transdermic sunt, de asemenea, raportate ca fiind eficiente [Choi et al., 1993]. Dacă este diagnosticat un deficit de GH, substituția cu GH este importantă ca agent sinergic pentru testosteron.

⑫ — Insensibilitatea parțială la androgeni poate să se manifeste, în cazuri rare, ca micropenis, deși hipospadiasul este mai frecvent (vezi algoritmul pentru Intersexualitate/virilizare/hipospadias, p. 36). Pacienții cu mutații ale receptorilor pentru androgeni, care determină scăderea afinității dintre androgen și receptorul său pot prezenta un grad de răspuns la doze excesive de testosteron sau dihidrotestosteron.

Tabelul 1. Media ± SD și valorile calculate – 2.5 SD pentru lungimea penisului întins (cm)

Vârsta	Media ± SD	Media –2.5 SD
Sugari și copii		
0–5 luni	3.9±0.8	1.9
6–12 luni	3.0±0.8	2.3
1–2 ani	3.5±0.8	2.6
2–3 ani	3.9±0.9	2.9
3–4 ani	4.3±0.9	3.3
4–5 ani	4.7±0.9	3.5
5–6 ani	5.1±0.9	3.8
6–7 ani	5.5±0.9	3.9
7–8 ani	5.7±1.0	3.7
8–9 ani	6.0±1.0	3.8
9–10 ani	6.1±1.0	3.8
10–11 ani	6.2±1.1	3.7
Adulți	13.3±1.0	9.3

Din Custer și Rau [2009].

Bibliografie selectivă

Bin-Abbas B, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL: Congenital hypogonadotropic hypogonadism and micropenis: effect of testosterone treatment on adult penile size why sex reversal is not indicated. *J Pediatr* 1999;134:579–583.

Choi SK, et al: Transdermal dihydrotestosterone therapy and its effects on patients with microphallus. *J Urol* 1993;150:657–660.

Custer J, Rau R: The Harriet Lane handbook; in *Balle S, McIntosh P* (eds): *Endocrinology*. Philadelphia, Elsevier Mosby, 2009, pp 269–300.

Hatipoğlu N, Kurtoğlu S: Micropenis: etiology, diagnosis and treatment approaches. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5:217–223.

Tuladhar R, Davis PG, Batch J, Doyle LW: Establishment of a normal range of penile length in preterm infants. *J Paediatr Child Health* 1998;34:471–473.

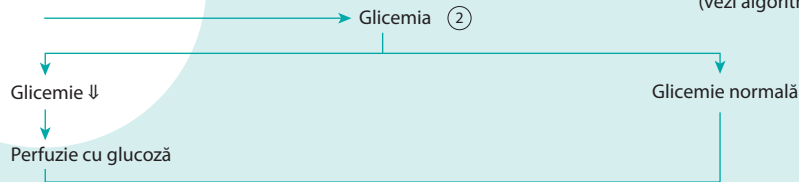
Wiygul J, Palmer LS: Micropenis. *ScientificWorld-Journal* 2011;11:1462–1469.

Zenaty D, Dijoud F, Morel Y, Cabrol S, Mouriquand P, Nicolino M, et al: Bilateral anorchia in infancy: occurrence of micropenis and the effect of testosterone treatment. *J Pediatr* 2006;149:687–691.

După: Ritzen M, Hintz RL: Micropenis at age 1 year to puberty; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 36-37.

Micropenisul la un nou-născut

① → Cu hipospadias
(vezi algoritmul pentru Intersexualitate/virilizare/hipospadias, p. 36)



Verificați ③
Dozare GH
IGF-1
Cortizol
T₄, TSH
T
testare GnRH/GnRHα
RMN al SNC

Toate sub limita normală pentru vârstă

dozare GH ↓
(cortizol, LH, FSH și T normale)

dozare GH ↑
IGF-1 ↓

Testare GnRH anormală

Toate normale

LH/FSH ↑
T ↓ pentru vârstă

LH/FSH ↑
T ↓ pentru vârstă

LH ↑
T ↑

Testicule palpabile

Testiculele nu sunt palpabile

RMN, testare hCG ⑧

T crește după hCG

Fără răspuns al T

Panhipopituitarism

Deficit de GH ④

Insensibilitate la GH ⑤

Disgenezie testiculară ⑦

Criptorhidie ⑨

Atrofie testiculară ⑩

Deficit de gonadotropi (ex. hipopituitarism, sindrom Kallmann)

Insensibilitate parțială la androgeni ⑫

Tratament de substituție cu GH, hidrocortizon și T₄. Se ia în considerare tratamentul cu T la vârsta de 1-2 luni

Luați în considerare tratamentul cu GH și T ⑥

Tratament cu IGF-1 și T

Tratament cu T ⑪

Tratament cu T ⑪

Tratament cu T ⑪

Tratament cu T ⑪

Luați în considerare tratamentul cu T ⑪

- ① — Micropenis, în acest context, înseamnă un penis cu formă normală, dar cu dimensiuni reduse la naștere (lungimea penisului întins, de la pube până la vârful glandului este mai scurtă decât 2,5 DS sub medie, corespunzător la 19 mm) (vezi Tabelul 1). Dacă este asociat cu hipospadias, vezi algoritmul pentru Intersexualitate/virilizare/hipospadias, p. 36.
- ② — Deoarece micropenisul poate fi o caracteristică a hipopituitarismului, care, dacă nu este diagnosticat și tratat, ar putea provoca hipoglicemie severă cu leziuni cerebrale, se impune monitorizarea obligatorie a glicemiei la orice nou-născut cu micropenis.
- ③ — Este important să se obțină o probă de sânge pentru analiza testosteronului în prima/primele zile de viață, pentru a decela nivelurile la limita superioară a normalului, imediat după naștere. Dozarea GH ar putea fi realizată prin teste de provocare cu glucagon, L-dopa sau altele, prin recoltarea frecventă a probelor de sânge, sau recoltarea probelor de sânge în timpul hipoglicemiei. Nu utilizați insulină! Nivelurile IGF-1 sunt dificil de evaluat la această vârstă - nivelurile scăzute nu dovedesc deficitul de GH. Testul GnRH/GnRH α este opțional în acest stadiu. Dacă cantitatea de hormonii pituitari este anormală, examinarea RMN a hipotalamusului și a hipofizei poate decela hipoplazia hipofizei anterioare și/sau dislocarea hipofizei poosterioare („pata luminoasă”), sau agenezia corpului calos, displazia septo-optică sau agenezia lobului olfactiv.
- ④ — Băieții cu deficit izolat de GH pot prezenta un penis mic, dar, în general, nu micropenis. Dacă prezintă micropenis, trebuie luat în considerare deficitul de GH (deleția genei GH?).
- ⑤ — Insensibilitatea la GH este foarte rară și probabil nu va fi diagnosticată la naștere decât în cazul în care este cunoscută o rudă cu aceasta afecțiune. Cu toate acestea, este important de reținut că pentru o creștere normală a penisului este necesar GH.
- ⑥ — Indiferent de deficitul de GH, ar trebui luat în considerare un tratament de scurtă durată cu testosteron (vezi punctul 11).
- ⑦ — Disgenezia testiculară este cel mai adesea cauzată de anomalii ale cromozomilor sexuali (de exemplu 45,X /46,XY), care va cauza mai degrabă hipospadias decât micropenis cu formă normală.
- ⑧ — După primele 3 luni de viață, producția de testosteron scade, astfel încât o evaluare a funcției celulelor Leydig necesită stimulare cu hCG (100 UI/kg im, cu măsurarea testosteronului înainte și la 4 zile după). Valori normale ale hormonului anti-Mullerian și ale inhibinei B în sânge indică, de asemenea, prezența testiculelor (celule Sertoli).
- ⑨ — Criptorhidismul bilateral necesită tratament, de preferință prin intervenție chirurgicală. Vedeți algoritmul pentru Testicule necoborâte/criptorhidism, p. 38.

⑩ — Atrfia testiculară mai este numită și aplazie testiculară. În funcție de momentul în care testiculele dispar, în timpul trimestrului II sau III, creșterea penisului poate fi normală sau foarte redusă.

⑪ — Indiferent de cauza micropenisului, tratamentul cu testosteron poate fi luat în considerare în timpul primelor luni de viață. Tratamentul cu testosteron va duce, în general, la creșterea penisului, scopul principal fiind acela de a obține un aspect masculin de-a lungul copilăriei. Cu toate acestea, nu există date legate de urmărirea băieților cu micropenis tratați din perioada neonatală până la vârsta adultă. Tratament recomandat: testosteron enantat, 25 mg i.m. o dată pe lună, până la maximum trei injecții. S-a raportat ca dihidrotestosteronul transdermic este eficient [Choi et al., 1993].

⑫ — Insensibilitatea parțială la androgeni se poate manifesta, în cazuri rare, ca micropenis, hipospadiasul este însă, mai frecvent (vezi algoritmul pentru Intersexualitate/virilizare/hipospadias, p. 36). Pacienții cu mutații ale genei receptorului pentru androgeni, care determină afinitate scăzută între androgen și receptorul său, pot prezenta un anumit răspuns la excesul de testosteron sau dihidrotestosteron.

Tabelul 1. Media \pm DS și valorile calculate -2.5 DS pentru lungimea penisului întins (cm)

Vârsta	Media \pm SD	Media -2.5 SD
Nou-născuți		
Nou-născuți prematuri (30 săptămâni)	2.5 \pm 0.4	1.5
Nou-născuți prematuri (34 săptămâni)	3.0 \pm 0.4	2.0
Nou-născuți la termen	3.5 \pm 0.4	2.5
Sugari și copii		
0-5 luni	3.9 \pm 0.8	1.9
6-12 luni	4.3 \pm 0.8	2.3
1-2 ani	4.7 \pm 0.8	2.6
2-3 ani	5.1 \pm 0.9	2.9
3-4 ani	5.5 \pm 0.9	3.3
4-5 ani	5.7 \pm 0.9	3.5
5-6 ani	6.0 \pm 0.9	3.8
6-7 ani	6.1 \pm 0.9	3.9
7-8 ani	6.2 \pm 1.0	3.7
8-9 ani	6.3 \pm 1.0	3.8
9-10 ani	6.3 \pm 1.0	3.8
10-11ani	6.4 \pm 1.1	3.7
Adults	13.3 \pm 1.6	9.3

Din Custer și Rau [2009].

Bibliografie selectivă

Biason-Lauber A: Control of sex development. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010;24:163-186.

Choi SK, et al: Transdermal dihydrotestosterone therapy and its effects on patients with microphallus. J Urol 1993;50:657-660.

Custer J, Rau R: The Harriet Lane handbook; in Ballel S, McIntosh P (eds): Endocrinology. Philadelphia, Elsevier Mosby, 2009, pp 269-300.

Feldman KW, Smith DW: Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. J Pediatr 1975;86:395-398.

Jarrett O, Ayoola O, Jonsson B, Albertsson-Wikland K, Ritzén M: Penile size in healthy Nigerian newborns: country-based reference values and international comparisons. Acta Paediatr 2014;103:442-446.

Lee PA, Mazur T, Danish R, Amrhein J, Blizzard RM, Money J, et al: Micropenis. I. Criteria, etiologies and classification. Johns Hopkins Med J 1980;146:156-163.

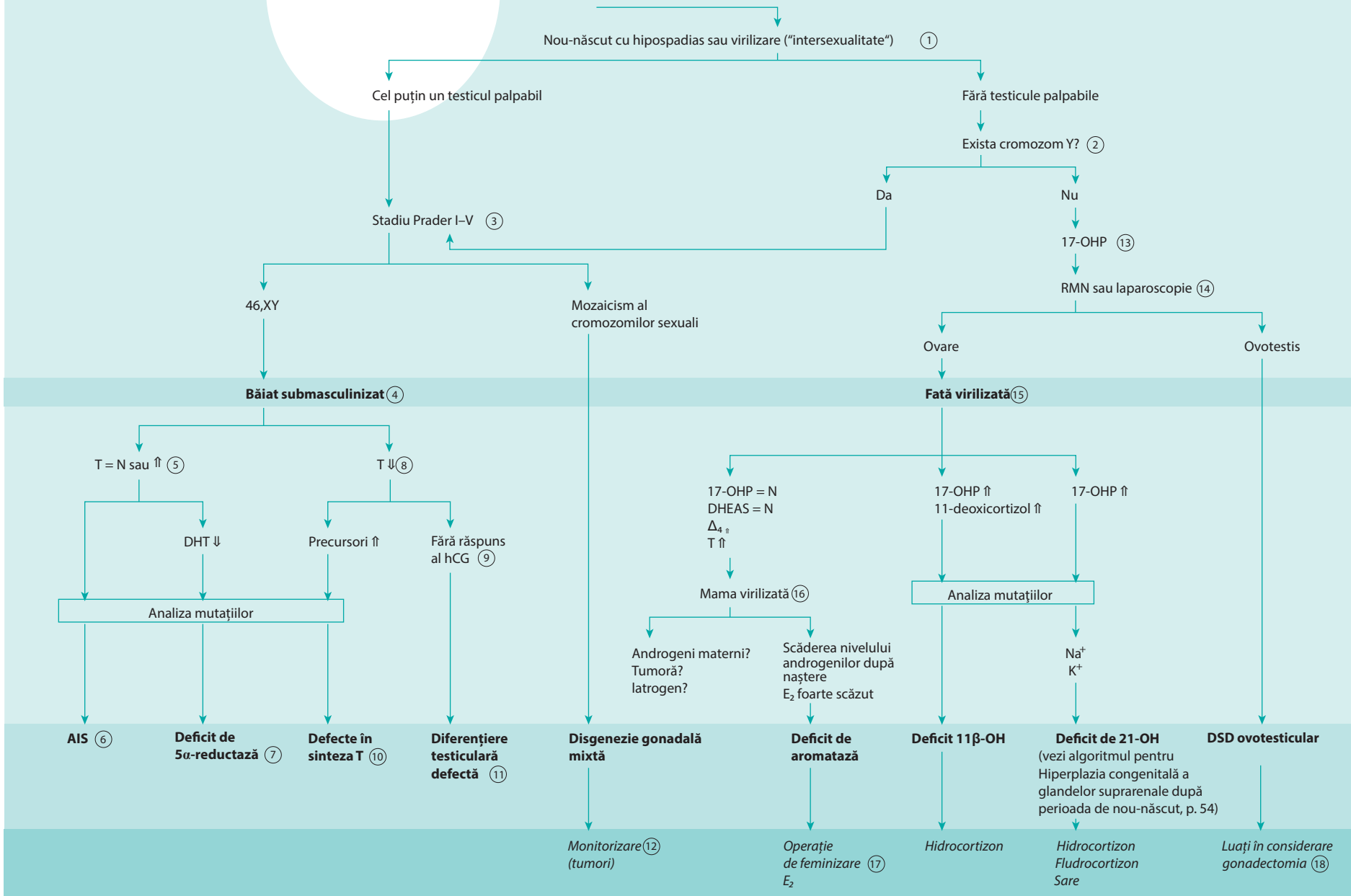
Tuladhar R, Davis PG, Batch J, Doyle LW: Establishment of a normal range of penile length in preterm infants. J Paediatr Child Health 1998;34:471-473.

Wiygul J, Palmer LS: Micropenis. ScientificWorldJournal 2011;11:1462-1469.

Zenaty D, Dijoud F, Morel Y, Cabrol S, Mouriquand P, Nicolino M, et al: Bilateral anorchia in infancy: occurrence of micropenis and the effect of testosterone treatment. J Pediatr 2006;149:687-691.

După: Ritzén M, Hintz RL: Micropenis in a newborn; in Hochberg Z (ed): Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 38-39.

Intersexualitatea/virilizarea/hipospadias



1 — Un copil născut cu sex extern nedeterminat poate fi inițial considerat a fi un băiat submasculinizat sau o fată virilizată. Primul pas important este de a determina dacă copilul are testicule sau nu, prin palpate sau RMN. Absența testiculelor face obligatorie excluderea CAH cu pierderi de săruri.

2 — Determinarea prin PCR a markerilor X și Y specifici este cel mai rapid mod de a identifica cromozomii sexuali, dar ar trebui, de asemenea, solicitată și o cariotipare completă.

3 — Incidența hipospadiasului este de aproximativ 1 la 300 de băieți și, în cele mai multe cazuri, nu poate fi evidențiată etiologia nici după investigațiile uzuale. Prin urmare, este recomandabil să fie excluse cele mai frecvente (cele mai puțin severe) forme distale de hipospadias din investigațiile ulterioare. Forme moderate de hipospadias, cu testicule palpabile, ar trebui trimise direct la urolog, care poate consilia cu privire la o posibilă intervenție chirurgicală.

4 — Este important să se recolteze o probă de sânge pentru testarea T în prima zi (primele zile) după naștere, înainte de a avea loc declinul fiziologic al nivelurilor de T sau în perioada de activitate crescută hipotalamo-hipofizo-testiculară (de la 6 săptămâni până la 3 luni de viață). Mai târziu, un test de stimulare cu hCG poate fi folosit pentru studierea capacității de producere a T. AMH, inhibina B și FSH pot oferi informații despre starea celulelor Sertoli. De reținut că la nou-născuți, mulți steroidi pot reacționa încrucișat cu T în imunoteste. Este preferată cromatografia lichidă-spectrometrie/spectrometria.

5 — Niveluri serice ridicate sau normale ale T la un băiat cu hipospadias sever sugerează AIS sau deficit de 5alfa-reductază.

6 — Este dificil să se dovedească AIS la nou-născut. O stimulare cu hCG ar putea fi folosită atât pentru investigarea capacității de producere a T, cât și a efectelor creșterii nivelurilor de T asupra organelor țintă (înroșirea și creșterea volumului penian și scrotal, retenția azotată). Prezența mutației receptorului pentru androgeni care determină boala, susține diagnosticul de AIS, dar doar aproximativ jumătate dintre pacienții cu AIS parțial prezintă mutații identificate ale genei AR, care determină boala. Pacienții cu AIS parțial prezintă un risc crescut de tumori testiculare.

7 — Deficitul de 5alfa-reductaza (tip II) cauzează masculinizarea redusă la băieți, astfel încât acestora li se atribuie adesea sexul feminin la naștere. La pubertate, masculinizarea va avea loc atunci când va fi exprimată 5 alfa-reductaza de tip I. Raportul DHT/T este scăzut, dar genotiparea este metoda preferată de stabilire a diagnosticului.

8 — Secreția scăzută de T în combinație cu hipospadiasul sever poate avea diferite etiologii, cum ar fi testiculele disgenetice sau unul dintre numeroasele defecte enzimatice din sinteza T. Vezi punctul 9.

9 — Pentru a susține blocajul steroidogen sau chiar prezența sau absența celulelor Leydig, o stimulare pe termen scurt cu o doză bolus de hCG ar putea fi necesară (500 UI i.m.; T și precursorii sunt măsurați înainte și la 4 zile după injecție).

10 — Funcționarea defectuoasă a enzimelor necesare pentru sinteza T include: (1) deficit STAR: transportul defectuos al colesterolului în mitocondrii, determinând deficitul tuturor hormonilor steroidi. (2) deficit de P450c17: incapacitatea de a hidroxila pregnenolona și de a scinda lanțul lateral al 17-hidroxi-pregnenolonei la DHEA. Acest lucru va duce la deficit de glucocorticoizi și hormoni sexuali, dar cu exces de mineralocorticoizi. (3) deficit 3alfa-HSD: producerea sub limita normală a tuturor hormonilor steroidi, inclusiv T, dar cu formarea DHEA în exces, care poate viriliza fetele. (4) deficit 17beta-hidroxisteroid oxidoreductază: împiedică conversia androstendionei la T.

11 — Lipsa completă a diferențierii testiculare va avea ca rezultat organe genitale complet feminine. Cu toate acestea, este posibil ca inactivarea incompletă a genelor importante pentru diferențierea testiculară (de exemplu SRY, gena 1 a tumorii Wilms sau SOX-9) ar putea avea ca rezultat o dezvoltare incompletă de tip masculin, secundară diferențierii testiculare anormale.

12 — Urmărirea pe parcursul pubertății este obligatorie în disgenезia gonadală mixtă, deoarece tumorile testiculare sunt foarte frecvente (30-40%?). Biopsia testiculară trebuie efectuată la începutul și la sfârșitul pubertății, pentru a investiga cancer sau CIS. În cazul unui CIS unilateral la un băiat, ar trebui realizată gonadectomia. Dacă este bilateral, ar trebui luată în considerare iradierea cu scopul iradierii celulelor CIS. La fetele cu un cromozom Y, gonadectomia trebuie făcută înainte de pubertate, după consiliere amanunțită.

13 — Cele mai frecvente forme de CAH ar trebui să fie întotdeauna excluse la copiii cu intersexualitate fără testicule palpabile prin măsurarea 17-OHP, androstendionei și DHEAS. Nu pot fi listate aici toate formele de CAH.

14 — Odată ce CAH este exclusă, RMN sau laparoscopia pot fi folosite pentru a localiza și identifica gonadele, uterul și trompele uterine. Ecografia la nou-născuți necesită o experiență vastă.

15 — A se vedea, de asemenea, algoritmul pentru Hiperplazia congenitală a glandelor suprarenale în perioada de nou-născut (p.52).

16 — Virilizarea maternă poate fi iatrogenă sau determinată de o tumoră suprarenală sau ovariană. În cazul în care semnele de exces de androgeni dispar imediat după naștere la mama și copil, ar trebui suspectată o sursă de androgeni placentari.

17 — Intervenția chirurgicală de feminizare trebuie efectuată în primul an de viață, dacă este necesar. Clitoromegalia moderată nu trebuie corectată; scopul este o intervenție chirurgicală minimă. Substituția cu E₂ începe devreme în adolescență.

18 — Decizia privind posibila necesitate a gonadectomiei poate fi amânată până la începutul pubertății, când producția de hormoni sexuali este reactivată și, contribuția relativă a țesutului ovarian și testicular din cele două gonade pot fi investigate.

Bibliografie selectivă

Barbaro M, Wedell A, Nordenström A: Disorders of sex development Semin Fetal Neonatal Med 2011;16:119–127.

Biason-Lauber A: Control of sex development. Best Pract Res ClinEndocrinol Metab 2010;24:163–186.

Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA: Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child 2006;91:554–563.

Hughes IA, Morel Y, McElreavey K, Rogol A: Biological assessment of abnormal genitalia. J Pediatr Urol 2012;8:592–596.

Lee PA, Wisniewski AB, Baskin L, Vogiatzi MG, Vilain E, Rosenthal SM, Houk C: Advances in diagnosis and care of persons with DSD over the last decade. Int J Pediatr Endocrinol 2014;2014:19.

Rey RA, Grinspon RP: Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011;25:221–238.

După: Ritzén M, Hintz RL: Hypospadias/virilization; in Hochberg Z (ed): Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 40–41.

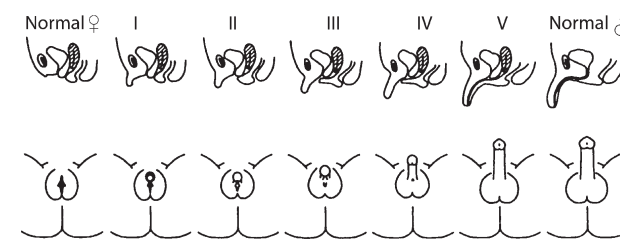
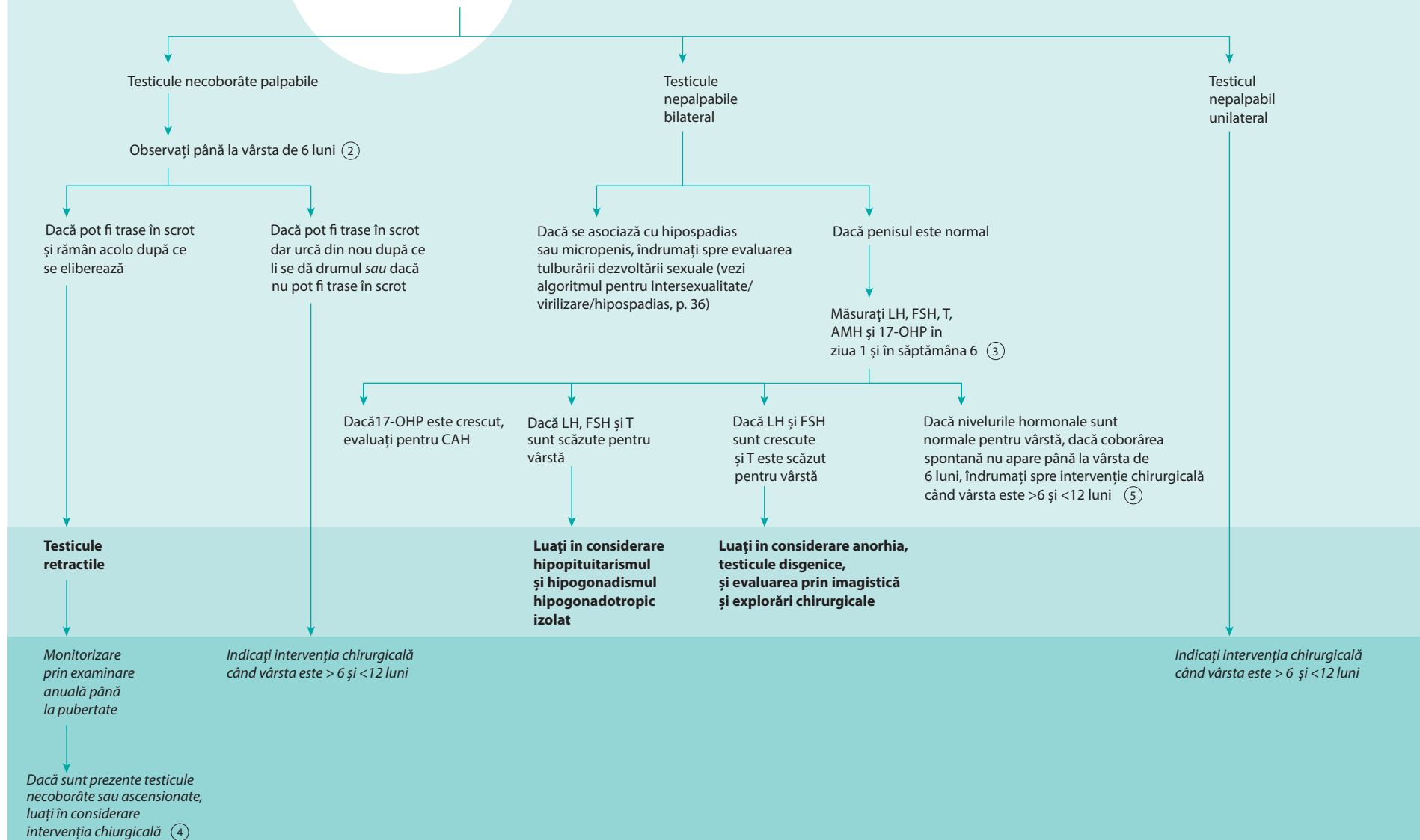


Fig. 1. Stadializarea gradului de virilizare a organelor genitale externe ale fetelor așa cum a propus Prader în 1958. În gradul I, singura anomalie este o ușoară extindere a clitorisului. În cazul gradului V, există un falus semnificativ mărit cu uretră peniană. Această clasificare poate fi, de asemenea, utilizată pentru a descrie organele genitale externe ale băieților cu hipospadias.

Testiculele necoborâte/ criptorhidia la nou-născut ^①



Examinarea pentru criptorhidie/testicule necoborâte ar trebui realizată cu grijă și în mod repetat într-un spațiu încălzit și relaxat.

Examen fizic: Dacă este palpabil, ar trebui notată dimensiunea, poziția și consistența fiecărui testicul. Palparea ar trebui să înceapă de deasupra spinei iliace anterosuperioare, continuând spre scrot.

Analize de laborator: LH, FSH, T, AMH și 17-OHP ar trebui măsurate în ziua 1 și la 6 săptămâni (doar dacă testiculele sunt nepalpabile bilaterale).

Monitorizare: Examinarea periodică până la pubertate după coborârea spontană, orhidopexie, sau în cazul testiculelor retractabile.

① — Cel mai frecvent, testiculele necoborâte sunt unilaterale (cel mai comun, testiculul stâng). Testiculele necoborâte (de obicei bilaterale) sunt mai frecvente la sugarii născuți prematur. Testiculele necoborâte pot fi palpabile sau nepalpabile (criptorhidie), de-a lungul căii de coborâre, ectopice sau absente.

② — Testiculele palpabile pot fi supra-scrotale (în afara canalului inghinal), în interiorul canalului inghinal sau chiar în interiorul inelului inghinal intern. Majoritatea testiculelor necoborâte coboară spontan în primele 6 luni de viață; dacă nu sunt coborâte până la această vârstă, coborârea spontană este puțin probabilă.

③ — Cauzele genetice ale criptorhidiei izolate sunt rare. Testiculele necoborâte, mai ales dacă sunt bilaterale, pot să apară în asociere cu alte anomalii morfologice, sindroame genetice și tulburări endocrine. Testele terapeutice GnRH/GnRHa sau hCG nu sunt, în general, recomandate din motive de siguranță și, chiar dacă testiculele coboară, de obicei reascensionează.

④ — Cei născuți cu testicule necoborâte care coboară spontan până la 6 luni, precum și cei cu testicule retractile necesită examinări periodice pe tot parcursul copilăriei. Dacă se evidențiază testicule necoborâte: se recomandă intervenție chirurgicală.

⑤ — Toți băieții la care persistă testiculele necoborâte la vârsta de 6 luni trebuie să primească indicație pentru evaluare/corectare chirurgicală. Consecințele includ riscul de infertilitate și cancerul cu celule germinale.

Bibliografie selectivă

Hensel KO, Caspers T, Jenke AC, Schuler E, Wirth S: Operative management of cryptorchidism: guidelines and reality – a 10-year observational analysis of 3587 cases. *BMC Pediatr* 2015;15:116.

Hutson JM, Balic A, Nation T, Southwell B: Cryptorchidism. *Semin Pediatr Surg* 2010;19:215–224.

Hutson JM: Journal of Pediatric Surgery-Sponsored Fred McLoed Lecture. Undescended testis: the underlying mechanisms and the effects on germ cells that cause infertility and cancer. *J Pediatr Surg* 2013;48:903–908.

Keys C, Heloury Y: Retractable testes: a review of the current literature. *J Pediatr Urol* 2012;8:2–6.

Kolon TF, Herndon CD, Baker LA, Baskin LS, Baxter CG, Cheng EY, Diaz M, Lee PA, Seashore CJ, Tasian GE, Barthold JS; American Urological Association: Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. *J Urol* 2014;192:337–345.

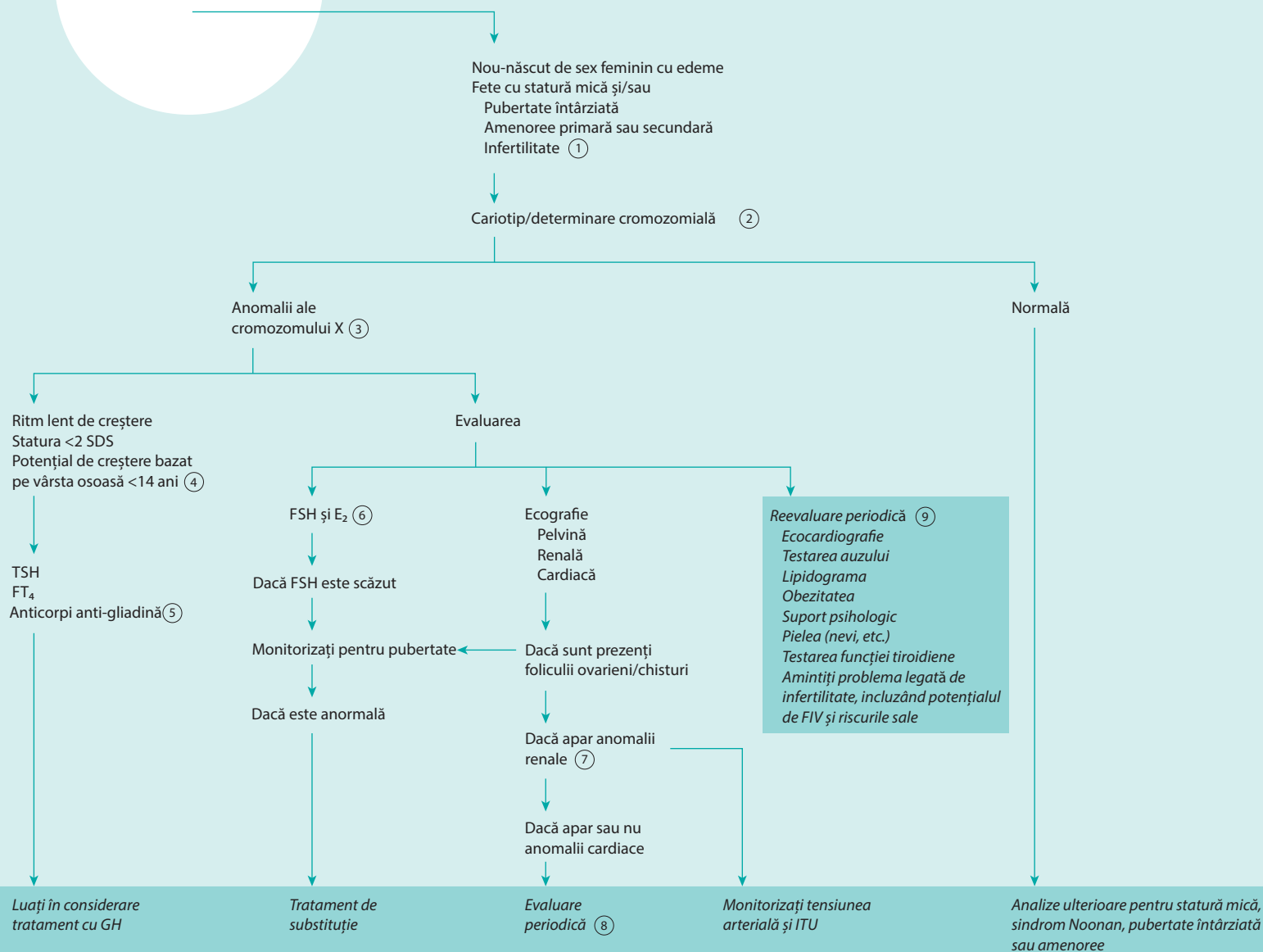
Nah SA, Yeo CS, How GY, Allen JC Jr, Lakshmi NK, Yap TL, Jacobsen AS, Low Y, Ong CC: Undescended testis: 513 patients' characteristics, age at orchidopexy and patterns of referral. *Arch Dis Child* 2014;99: 401–406.

Ritzén EM, Bergh A, Bjerknes R, Christiansen P, Cortes D, Haugen SE, Jörgensen N, Kollin C, Lindahl S, Läckgren G, Main KM, Nordenskjöld A, Rajpert-De Meyts E, Söder O, Taskinen S, Thorsson A, Thorup J, Toppari J, Virtanen H: Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr* 2007;96:638–643.

Virtanen HE, Toppari J: Cryptorchidism and fertility. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44:751–760.

După: Rogol AD, Hochberg Z: Cryptorchidism; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 42–43.

Sindromul Turner



Evaluare: Evaluarea inițială se bazează pe constatările caracteristice pentru vârstă, inclusiv statura mică, dezvoltarea pubertară absentă sau incompletă, edeme în perioada de sugar și alte caracteristici comune inclusiv translucența nucală, părul jos implantat (la nivelul ceafei), urechi jos inserate, mandibule mici, mameloane distanțate, raportul biacromial/pelvic crescut, hipoplazia unghială, bolta ogivală, al patrulea metacarpian mai scurt, cubitus valgus, nevi pigmentari multipli și deformare Madelung. La o fată cu sindrom Turner aceste semne pot fi absente sau prezente în proporții diferite (doar câteva sau majoritatea).

Anamneza: Creșterea lentă (debutează în timpul copilăriei)
Tulburări ale alimentației în perioada de sugar
Otita medie frecventă
Anomalii cardiace ale tractului de eiecție (coarctarea de aortă)

Examen fizic: Examenul obiectiv include măsurarea tensiunii arteriale, prezența trăsăturilor caracteristice, talia, înălțimea în poziție de șezut și statusul pubertar. Sunt disponibile nomograme specifice pentru sindromul Turner.

Analize de laborator: Analizele de laborator includ cariotiparea, TSH, T₄, anticorpi gliadinici (pentru boala celiacă), BUN, LH și FSH (în cursul copilăriei sau pubertății), ecografie pelvină, inclusiv renală și a căilor excretorii. Evaluarea cardiovasculară inițială include tensiunea arterială măsurată la nivelul celor 4 extremități, electrocardiograma, imagistica [ecocardiografie pentru sugari, împreună cu RMN pentru pacienții mai mari pentru vizualizarea inimii, valvei aortice (cea mai comună anomalie; o treime dintre pacienți); crosii aortice, diametrului inelului aortic și vaselor pulmonare].

① — Diagnosticul de sindrom Turner ar trebui luat în considerare la orice nou-născut de sex feminin cu edeme la nivelul mâinilor și picioarelor sau cu trăsături specifice și la persoanele de sex feminin, la orice vârstă, cu statură semnificativ redusă și/sau pubertate întârziată, amenoree primară sau secundară sau infertilitate, chiar dacă pacienta nu are istoric sau semne fizice sugestive pentru sindromul Turner.

② — Cariotiparea este necesară pentru diagnostic, documentând absența completă sau parțială a celui de-al doilea cromozom sexual, cu sau fără mozaicismul liniei celulare. Gena SHOX pe brațul scurt al lui X este asociată cu statură mică. Dacă cromozomii sunt normali, pacientele trebuie să fie evaluate suplimentar pentru alte cauze de statură mică, pubertate întârziată sau amenoree primară sau secundară, așa cum este indicat.

③ — Dacă cromozomii prezintă o deleție în întregime sau parțială a unuia dintre cromozomii X, diagnosticul de sindrom Turner este stabilit. Evaluarea suplimentară trebuie să includă FSH, vârsta osoasă și ecografia pelviană, renală și cardiacă. Dacă se identifică material cromozomial Y sau markeri (adică centromere SRY sau Y prin FISH), gonadectomia ar putea fi necesară pentru a preveni malignitățile. Pacientele cu menarhă spontană ar trebui să fie consiliate despre posibilitățile de obținere a unei sarcini și a riscurilor genetice, precum și despre dezvoltarea unei menopauze timpurii. Anomaliile rinichiului, inimii sau aortei trebuie tratate corespunzător.

④ — Dacă pacienta cu Turner are o creștere lentă, o statură semnificativ redusă (înălțimea < -2 SDS) și potențial de creștere (epifize nefuzionate), tratamentul cu GH pentru statură mică ar trebui luat în considerare. Alte opțiuni de tratament includ consiliere, oxandrolonă, estrogeni și intervenții chirurgicale plastice. De reținut, totuși, că în cazul sindromului Turner există un risc crescut de formare de cicatrici keloide.

⑤ — Tulburările autoimune asociate includ, cel mai frecvent, tiroidita Hashimoto și mai puțin frecvent, boala celiacă și boala inflamatorie intestinală, dar nu și DZ tip 1.

⑥ — La o fată, peripubertar, prezența foliculilor ovarieni/chisturilor la ecografie și/sau un nivel scăzut al FSH indică potențialul funcției ovariene și pacienta trebuie monitorizată pentru dezvoltarea spontană a semnelor clinice de pubertate. În cazurile de insuficiență ovariană, creșterea excesivă a nivelurilor de FSH precede creșterea LH. E2 trebuie măsurat dacă ovarele sunt prezente.

⑦ — Anomaliile renale sunt frecvente, în special în ceea ce privește sistemul colector. Dacă acestea sunt prezente, inclusiv riscul de obstrucție a fluxului excretor, pacienții trebuie monitorizați pentru hidronefroză și ITU.

⑧ — Anomaliile cardiace necesită o evaluare la diagnostic (vezi paragraful Analize de laborator). Repetarea evaluării este indicată la fiecare 5 ani, în cazul în care apare hipertensiunea arterială sau când se ia în considerare sarcina.

⑨ — Complicațiile sindromului Turner includ infecții otice recurente, pierderea auzului, dislipidemia, obezitatea centrală, intoleranța la glucoză, DZ tip 2, obezitatea, boli autoimune, în special tiroidita și boli dermatologice. O cauză principală a decesului în sindromul Turner este dezvoltarea anevrismului disecant de aortă. Disecția sau ruptura de aortă a apărut la femeile gravide după FIV. Riscul malignității ovariene este crescut printre fetele al caror cariotip include un cromozom Y.

Bibliografie selectivă

Ankarberg-Lindgren C, Krüström B, Norjavaara E: Physiological estrogen replacement therapy for puberty induction in girls: a clinical observational study. *Horm Res Paediatr* 2014;81:239–244.

Bannink EM, Raat H, Mulder PG, de Muinck Keizer-Schrama SM: Quality of life after growth hormone therapy and induced puberty in women with Turner syndrome. *J Pediatr* 2006;148:95–101.

Bondy CA: Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner syndrome study group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:10–25.

Carel JC, Elie C, Ecosse E, Tauber M, Leger J, Cabrol S, Nicolino M, Brauner R, Chaussain JL, Coste J: Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome – influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2972–2979.

Chadwick PM, Smyth A, Liao LM: A group intervention to improve self-esteem for women diagnosed with Turner's syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014;27:129–132.

Folsom LJ, Fuqua JS: Reproductive issues in women with Turner syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44:723–737.

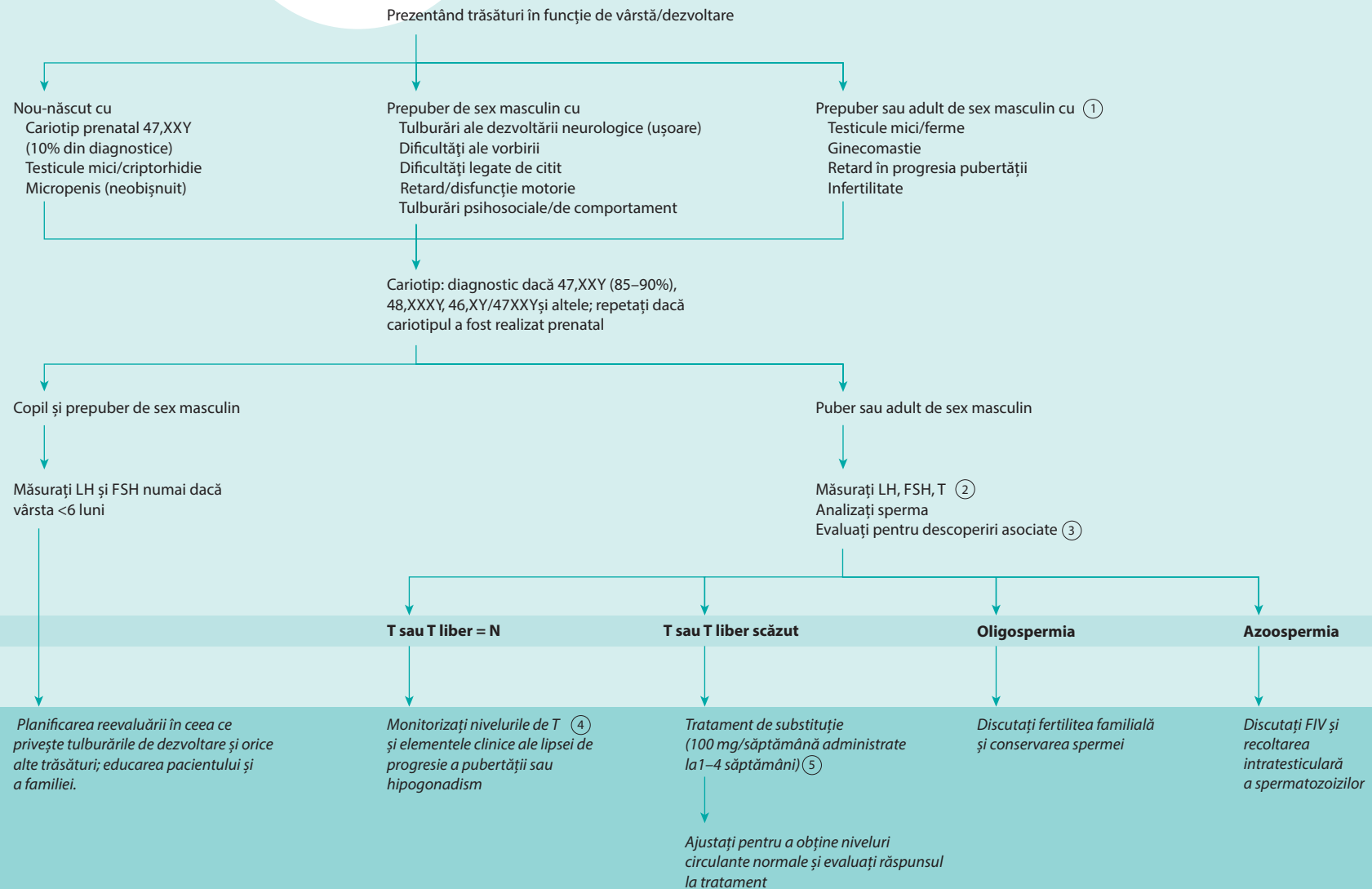
Hintz RL, Attie KM, Compton PG, Rosenfeld RG: Multifactorial studies of GH treatment of Turner syndrome: The Genentech National Cooperative Growth Study; in *Albertsson-Wikland K, Lippe B* (eds): *Turner Syndrome in a Life-Span Perspective*. Amsterdam, Elsevier, 1995, pp 167–173.

Levitsky LL, Luria AH, Hayes FJ, Lin AE: Turner syndrome: update on biology and management across the life span. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22:65–72.

Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, Hovatta O, Hultcrantz M, Landin-Wilhelmsen K, Lin A, Lippe B, Pasquino AM, Ranke MB, Rosenfeld R, Silberbach M: Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3061–3069.

După: Hintz RL, Hochberg Z: Turner syndrome; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 44–45.

Sindromul Klinefelter



Constatările din sindromul Klinefelter includ testicule mici, tulburări ușoare de dezvoltare cognitivă, tulburări comportamentale și doar un risc minim crescut de condamnări pentru abuzuri sexuale, furt și incendiere. În orice caz, mai puțin de 1% dintre băieții cu nevoi educaționale speciale sau retard mental au sindrom Klinefelter. Tratamentul se bazează pe constatări. Odată ce nivelul T circulant crește la pubertate, el trebuie monitorizat pentru a determina nevoia de tratament substitutiv.

Sindromul Klinefelter nu se prezintă, de obicei, cu o întârziere a debutului pubertății, dar se poate prezenta cu o tulburare a progresiei normale a pubertății. Adesea, constatările fizice subtile nu sunt observate (cantitatea pilozității pubiene, ginecomastie ușoară, barbă rară). Stabilirea diagnosticului poate fi întârziată până în momentul constatării infertilității. Majoritatea bărbaților afectați sunt infertili; acest diagnostic este responsabil pentru 3% din infertilitatea masculină și pentru 5-10% dintre bărbații infertili cu oligospermie sau azospermie.

① — La bărbații adulți ordinea frecvenței constatărilor este: infertilitate, testicule mici, pilozitate facială redusă, ginecomastie, pilozitate pubiană redusă și penis mic. Aproximativ jumătate dintre bărbații diagnosticați la vârsta adultă au niveluri reduse de T, iar 35% prezintă statură înaltă asociată cu picioare și brațe disproporționate de lungi.

② — Analizele de laborator după vârsta pubertății: creșterea LH și FSH este în concordanță cu funcționalitatea compromisă sau insuficiența testiculară, iar nivelurile scăzute de T indică luarea în considerare a tratamentului substitutiv cu T.

③ — Printre bolile asociate se numără ADHD, boli autoimune, cancer de sân *, depresie *, dislexie, tumori cu celule germinale extragonadale (pot fi mediastinale), osteoporoza *, smalț dentar subțire (taurodontism), DZ tip 2, lupus eritematos sistemic și artrita reumatoidă (Constatările marcate cu un asterisc sunt asociate cu T scăzut și estrogen crescut).

④ — O întârziere a tratamentului cu T (pentru niveluri subnormale) este asociată cu BMD, masă musculară, tonus muscular și libido reduse, precum și cu un risc crescut de diabet zaharat, complicații cardiovasculare și tromboembolism. Răspunsurile la tratamentul cu T au ca rezultat creșterea energiei, libidoului, concentrării, îmbunătățirea stării de spirit, masei și forței musculare, stimei de sine și pilozității sexuale.

⑤ — Indicațiile pentru începerea tratamentului cu T sunt neclare. În timp ce terapia poate fi amânată până când nivelul T este clar subnormal, există unele dovezi că tratamentul timpuriu cu androgeni (9-11 ani) îmbunătățește dezvoltarea neurologică și comportamentul social.

Bibliografie selectivă

Chen H: Klinefelter syndrome. Medscape (updated July 1, 2015; accessed September 20, 2016).

Davis SM, Rogol AD, Ross JL: Testis development and fertility potential in boys with Klinefelter syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44:843–865.

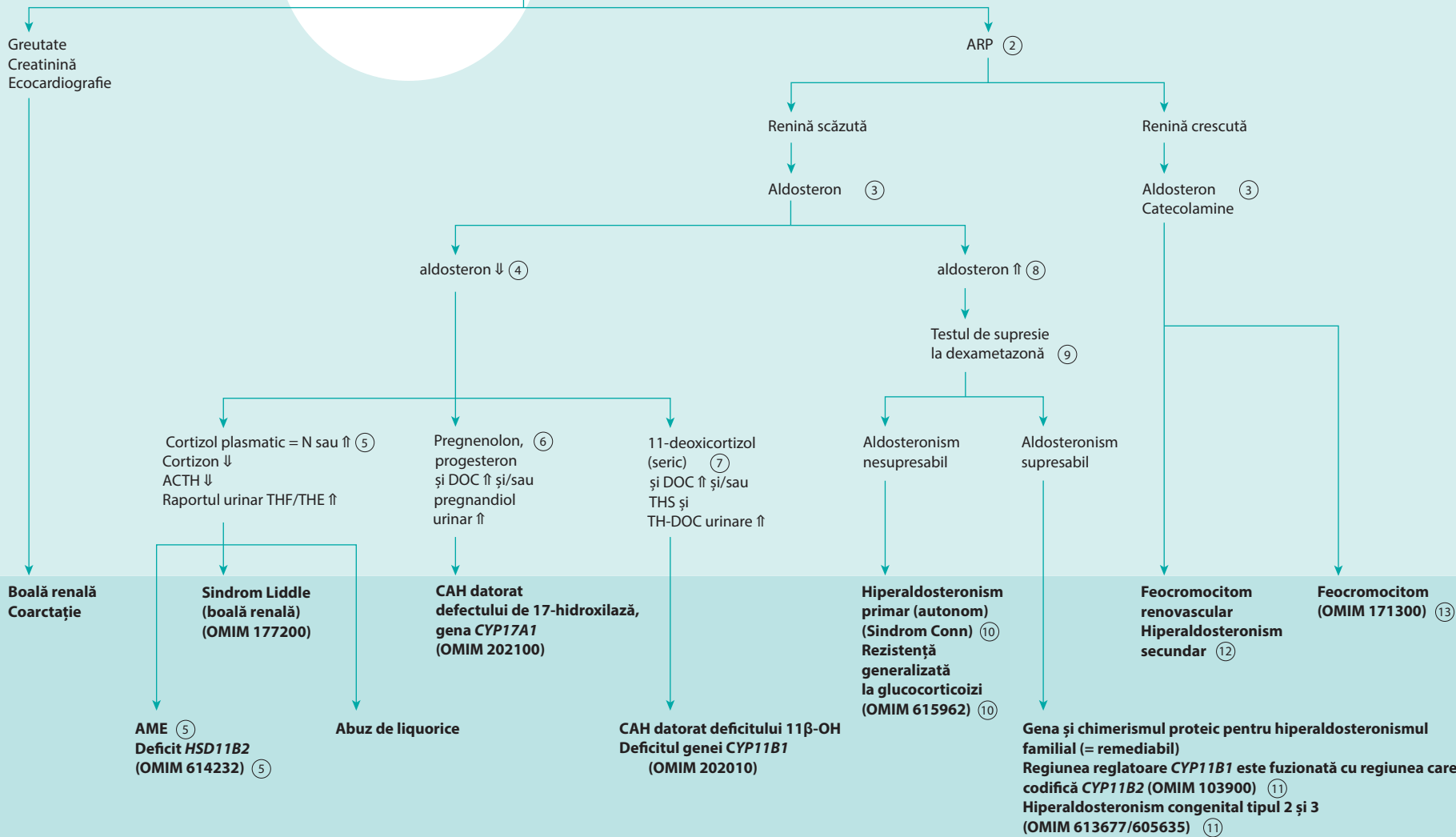
Samango-Sprouse C, Stapleton EJ, Lawson P, Mitchell F, Sadeghin T, Powell S, Gropman AL: Positive effects of early androgen therapy on the behavioral phenotype of boys with 47,XXY. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2015;169:150–157.

Sokol RZ: It's not all about the testes: medical issues in Klinefelter patients. *Fertil Steril* 2012;98:261–265.

Wikström AM, Dunkel L: Testicular function in Klinefelter syndrome. *Horm Res* 2008;69:317–326.

Wikström AM, Dunkel L: Klinefelter syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:239–250.

Hipertensiunea endocrină ^①



1 — Datele de referință pentru tensiunea arterială sunt dependente de vârstă, sex și grupul populațional – se recomandă folosirea curbelor locale, naționale pentru realizarea nomogramelor.

2 — Intervalul de referință pentru PRA depinde de vârstă, postură, echilibrul hidric și electrolitic.

3 — În mod similar, nivelurile plasmatiche de aldosteron depind de vârstă, postură, echilibrul hidric și echilibrul Na^+/K^+ . La copiii mici, radioimunologia directă (non-extractivă, non-cromatografică) nu este suficient de fiabilă.

4 — În special când aldosteronul seric scăzut este asociat cu activitate scăzută a reninei serice, tensiune arterială crescută și hipopotasemie.

5 — Tulburare autozomal-recesivă rară se datorează oxidării defecuoase a cortizolului la cortizon ca urmare a deficitului de 11β -HSD, cauzat de mutațiile genei *HSD11B2* (AME). Cortizolul nemetabolizat se leagă de receptorul renal pentru mineralocorticoizi, inducând hipertensiune și hipopotasemie. Același tablou clinic-biologic este observat în sindromul Liddle (transport tubular renal anormal pentru Na^+ ; triamteren corectează hipopotasemia) și în ingestia excesivă de liquorice (acidul gliciretinic inhibă activitatea 11β -HSD).

6 — Tulburarea autozomal-recesivă rară, secundară deficienței genei *CYP17A1*. Din punct de vedere clinic, există deficit al steroizilor sexuali și a producției de cortizol (în 46XY DSD, organele genitale externe de tip feminin/subvirilizate, sau în 46XX, absența pubertății și amenoree primară). Hipertensiunea și hipopotasemia se datorează excesului de DOC. Sunt necesare investigații specifice pentru steroizii plasmatici (analiza multisteroidiană) și urinari. Diagnosticul este confirmat prin detecția mutației genei *CYP17A1*.

7 — Tulburare autozomal-recesivă rară secundară deficienței genei *CYP11B1*. Din punct de vedere clinic, există exces de androgeni, deficit de cortizol și hipoadosteronism hiporeninemic. Fetele 46XX afectate prezintă organe genitale externe ambigue, în timp băieții cu 46XY prezintă pseudopubertate precoce. Hipertensiunea este datorată excesului de DOC. Sunt necesare investigații specifice pentru steroizii plasmatici (analiza multisteroidiană) și urinari. Diagnosticul este confirmat prin detecția mutației genei *CYP11B1* (vezi algoritmul pentru Hiperplazia congenitală a glandelor suprarenale în perioada de nou-născut, p. 54).

8 — Când concentrația serică de aldosteron este mare, asociată cu renina redusă (supresată) cu hipopotasemie, hiperpotasurie și alcaloză metabolică, se recomandă evaluarea răspunsului la testul de supresie cu dexametazonă.

9 — Începeți cu testul de supresie la dexametazonă peste noapte (pe termen scurt). În cele mai multe cazuri, sunt necesare testele pe termen lung (doze mici și mari).

10 — Foarte rar la copii: (a) APA din celulele zonei glomeruloasă ale glandelor suprarenale (sindrom Conn). IHA cu suprarenale normale sau cu hiperplazie suprarenală bilaterală (micronodular) este oarecum mai frecvent (vezi algoritmul pentru Hipopotasemie, p. 66). (b) Rezistența generalizată la glucocorticoizi este o boală autozomal dominantă caracterizată prin creșterea concentrației plasmatiche a cortizolului și cortizol liber urinar crescut, rezistența la supresia suprarenaliană cu dexametazonă și absența stigmatelor clinice ale sindromului Cushing. Caracteristicile comune includ hipoglicemia, hipertensiunea, asociate cu sau fără alcaloză hipopotasemică și supraproducția de androgeni suprarenali.

11 — În această tulburare autozomal-dominantă rară (de asemenea numit DSH), secreția de aldosteron este continuu (fără scăpare) stimulată de ACTH. Este cauzată de o recombinare chimerică a genelor tandem *CYP11B1* (11β -hidroxilaza) și *CYP11B2* (aldosteron sintaza) la nivelul cromozomului 8q, determinând o expresie anormală a *CYP11B2* în zona fasciculată suprarenaliană cu producție crescută a mineralocorticoizilor $18\text{-OH}\beta$ și 18-oxocortizol (vezi de asemenea algoritmul pentru Hipocalemie, p. 66). Hiperaldosteronismul congenital de tip 2 și 3 sunt afecțiuni rare, autozomal-dominante și se asociază cu hiperaldosteronismul primar.

12 — Hiperaldosteronismul secundar (renina întotdeauna crescută) cu hipertensiune poate fi datorat tumorilor cu celule producătoare de renină (reninism primar) la nivelul aparatului juxtaglomerular, tumorilor Wilms sau tumorilor extrarenale maligne (sindrom paraneoplazic). Alternativ, aceasta poate fi consecința malformației renovasculare (reninism secundar), insuficiență renală severă (stare anefrică) după transplantul renal, în obstrucția severă a tractului genitourinar și în feocromocitom.

13 — Feocromocitomul este rar în copilărie. Când este localizat în zona medulară a suprarenalei, secretă epinefrină și norepinefrină; valorile metanefrinelor serice sunt utile pentru stabilirea diagnosticului. Tumorile extramedulare secretă numai norepinefrină. Sindromul metabolic se aseamănă cu diabetul zaharat.

Bibliografie selectivă

Chrousos GP, Renquist D, Brandon D, Eil C, Pugeat M, Vigersky R, Cutler GB Jr, Loriaux DL, Lipsett MB: Glucocorticoid hormone resistance during primate evolution: receptor-mediated mechanisms. *Proc Natl Acad Sci* 1982;79:2036–2040.

Newman KD, Ponsky T: The diagnosis and management of endocrine tumors causing hypertension in children. *Ann NY Acad Sci* 2002;970:155–158.

Nimkarn S: Endocrine hypertension in childhood; in *De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO* (eds): *Endotext* (online). South Dartmouth, MDText.com, Inc., 2000–2013.

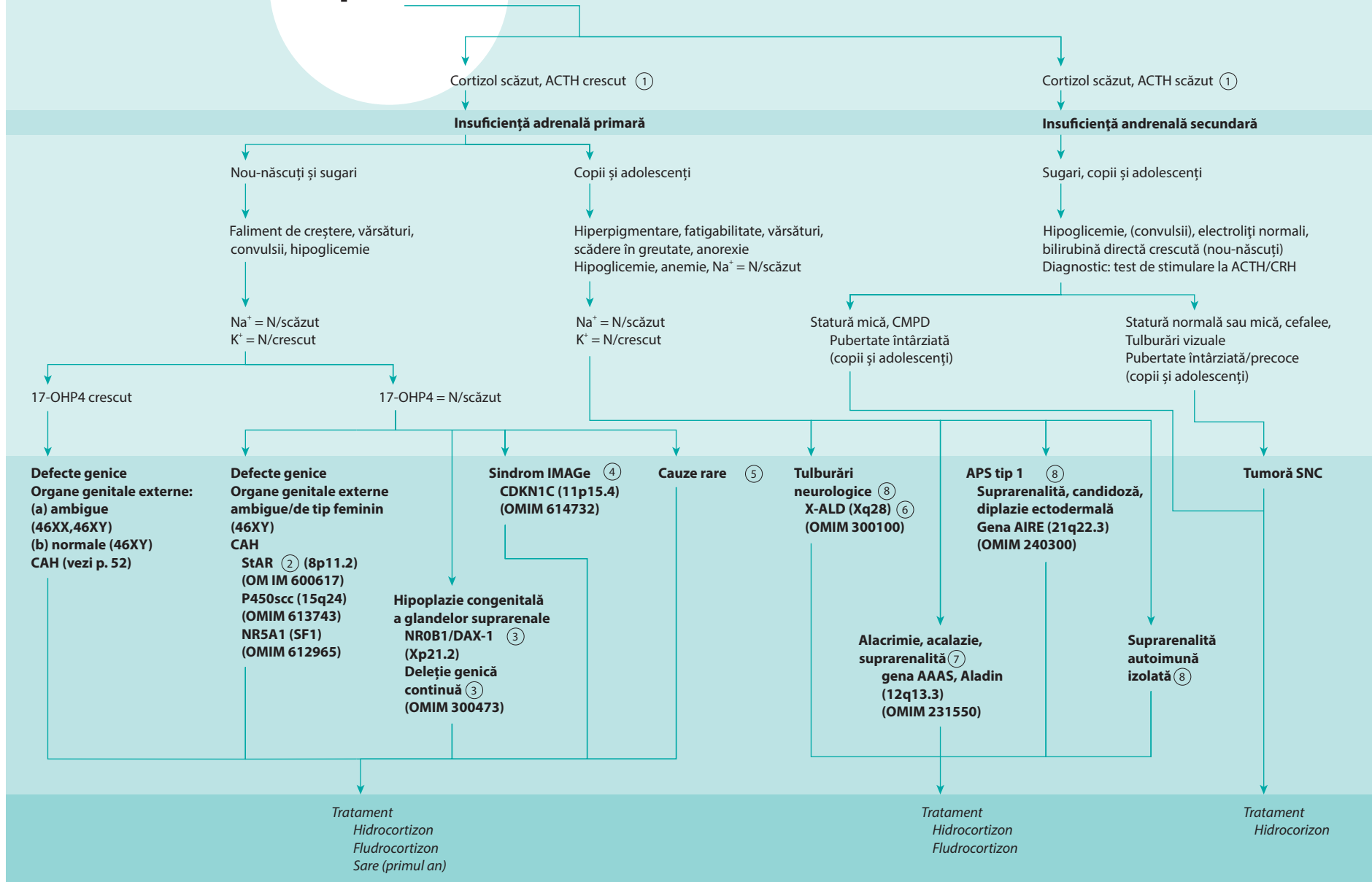
Pappadis SL, Somers MJ: Hypertension in adolescents: a review of diagnosis and management. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:370–378.

Thomas RM, Ruel E, Shantavasinkul PC, Corsino L: Endocrine hypertension: an overview on the current etiopathogenesis and management options. *World J Hypertens* 2015;5:14–27.

Varda NM, Gregoric A: A diagnostic approach for the child with hypertension. *Pediatr Nephrol* 2005;20: 499–506.

După: Riepe F, Sippell WG, Hochberg Z: Hypertension; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 46–47.

Hipocortizolismul



- ① — În PAI, deficitul de cortizol are ca rezultat o scădere a feedback-ului către axul hipotalamo-hipofizar și ca urmare stimularea intensă a corticalei suprarenale prin niveluri plasmatiche crescute de ACTH și de renina. PAI trebuie diferențiat de insuficiența adrenocorticală secundară datorată producției insuficiente de ACTH secundar CMPD sau tumorilor SNC și fără impact pe sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Semnele clinice ale PAI se bazează în principal pe deficitul de glucocorticoizi și mineralocorticoizi și falimentul creșterii, vărsăturile, hipoglicemia cu niveluri serice normale de insulină, convulsii și electroliți serici normali sau anormali (Na^+ scăzut/ K^+ crescut), precum și hiperpigmentarea - care este variabilă și dependentă de etnie și etiologia PAI. Criza adrenală acută este o stare care pune în pericol viața și care necesită tratament imediat în stadiile incipiente ale PAI, în principal la nou-născuți și sugari, dar și la copiii și adolescenții. La copii, CAH este cea mai frecventă cauză de PAI, cauzând aproape 71,8% din cazuri (vezi p. 54).
- ② — CAH lipoidă este o tulburare severă a steroidogenezei adrenale și gonadale cauzată de mutații la nivelul proteinei acute de reglare steroidogenică (StAR). Copiii afectați prezintă, de obicei, PAI în copilăria timpurie datorită eșecului biosintezei glucocorticoizilor și mineralocorticoizilor, iar băieții 46,XY prezintă o lipsă completă de androgenizare și prezintă fenotip feminin datorită afectării secreției de androgen testicular din perioada intrauterină. Recent, a fost descrisă o formă de CAH lipoidă nonclasică, care se poate prezenta cu sau fără pierdere de sare în timpul micii copilării.
- ③ — DAX-1 (NR0B1) și SF-1 (NR5A1) sunt doi factori de transcripție a receptorilor nucleari care joacă un rol cheie în dezvoltarea glandelor suprarenale și organelor reproductive la om. Pierderea funcției DAX-1 este asociată, în mod clasic, cu hipoplazia adrenală congenitală X-linkată. De obicei afectează băieții și se prezintă ca PAI la începutul perioadei de sugar sau în copilărie, ca hipogonadism hipogonadotrop în pubertate, cu spermatogeneză afectată. Formele cu debut tardiv sunt recunoscute din ce în ce mai frecvent. PAI ar putea fi, de asemenea, secundar unui sindrom de deleție a unor gene contigue din Xp21: asocierea dintre deficitul de glicerol-kinază, hipoplazie congenitală a glandelor suprarenale și distrofie musculară Duchenne. Clivarea SF1 provoacă, rar, insuficiență suprarenală, de obicei, în asociere cu disgenesia testiculară.

- ④ — Sindromul IMAGE a fost inițial definit ca o asociere dintre IUGR, displazie metafizară, hipoplazie congenitală a glandelor suprarenale și anomalii ale organelor genitale. Au fost raportate cazuri familiale și sporadice. Cauzele genetice ale acestui sindrom s-au dovedit recent a fi mutațiile la nivelul domeniului de legare a PCNA din gena CDKN1C.
- ⑤ — Cauzele rare de PAI familială sunt mutațiile MCR2 (receptorul melanocortinei 2), MRAP (proteina asociată receptorului melanocortinei 2) și NNT (nicotinamida nucleotid transhidrogenaza). Cele trei determină PAI fără alte caracteristici și pot fi diagnosticate doar prin testare genetică.
- ⑥ — X-ALD este o tulburare neurodegenerativă moștenită implicând, în principal, substanța albă și axonii din SNC, corticala suprarenaliană și testicule. X-ALD este determinat de un defect al genei ABCD1 situată la nivelul locusului Xq28. Principala tulburare biochimică este acumularea de acizi grași saturați cu lanț foarte lung secundar disfuncției peroxizomale.
- ⑦ — Sindromul triplu-A este o tulburare genetică rară de obicei manifestată prin alacrimie, acalazie și insuficiență suprarenaliană. Se caracterizează prin mutații la nivelul genei AAAS, localizate pe cromozomul 12q13, care codifică pentru proteina ALADIN. Unii pacienți s-ar putea să nu prezinte mutații în gena AAAS. Debutul afectării adrenocorticale este, de obicei, înainte de pubertate.
- ⑧ — Suprarenalita autoimună este o tulburare în care corticala suprarenaliană este distrusă, ducând la pierderea producției de hormoni mineralocorticoizi, glucocorticoizi și androgeni. PAI poate face parte din APS (tip 1 și 2) sau se poate prezenta ca o tulburare izolată. APS tipul 1 este secundar mutațiilor genei AIRE. Au fost raportate cazuri familiale și sporadice. Se caracterizează prin prezența unei candidoze cronice, hipoparatiroidism cronic și PAI autoimună. Uneori este denumită poliendocrinopatie, autoimună- candidoză – distrofie ectodermală (APCED), începe la o vârstă timpurie, iar boala se dezvoltă complet înaintea vârstei de 20 de ani. Anticorpii îndreptați împotriva 21-hidroxilazei sunt specifici pentru suprarenalita autoimună și sunt detectabili înainte de apariția simptomelor.

Bibliografie selectivă

Arboleda VA, Lee H, Parnaik R: Mutations in the PCNA binding domain of CDKN1C cause IMAGE syndrome. *Nat Genet* 2012;44:788–792.

Baker Y, Lin C, Kim CJ, Raza J, Smith CP, Miller WL, Achermann JC: Non-classic congenital lipoid adrenal hyperplasia: a new disorder of the steroidogenic acute regulatory protein with very late presentation and normal male genitalia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4781–4785.

Baquedano MS, Guercio G, Marino R, Berensztein E, Costanzo M, Bailez M, Vaiani E, Maceiras M, Ramirez P, Chaler E, Rivarola MA, Belgorosky A: Unique dominant negative mutation in the N-terminal mitochondrial targeting sequence of StAR, causing a variant form of congenital lipoid adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:153–161.

Berterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R: Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes. *Endocr Rev* 2002;23:327–364.

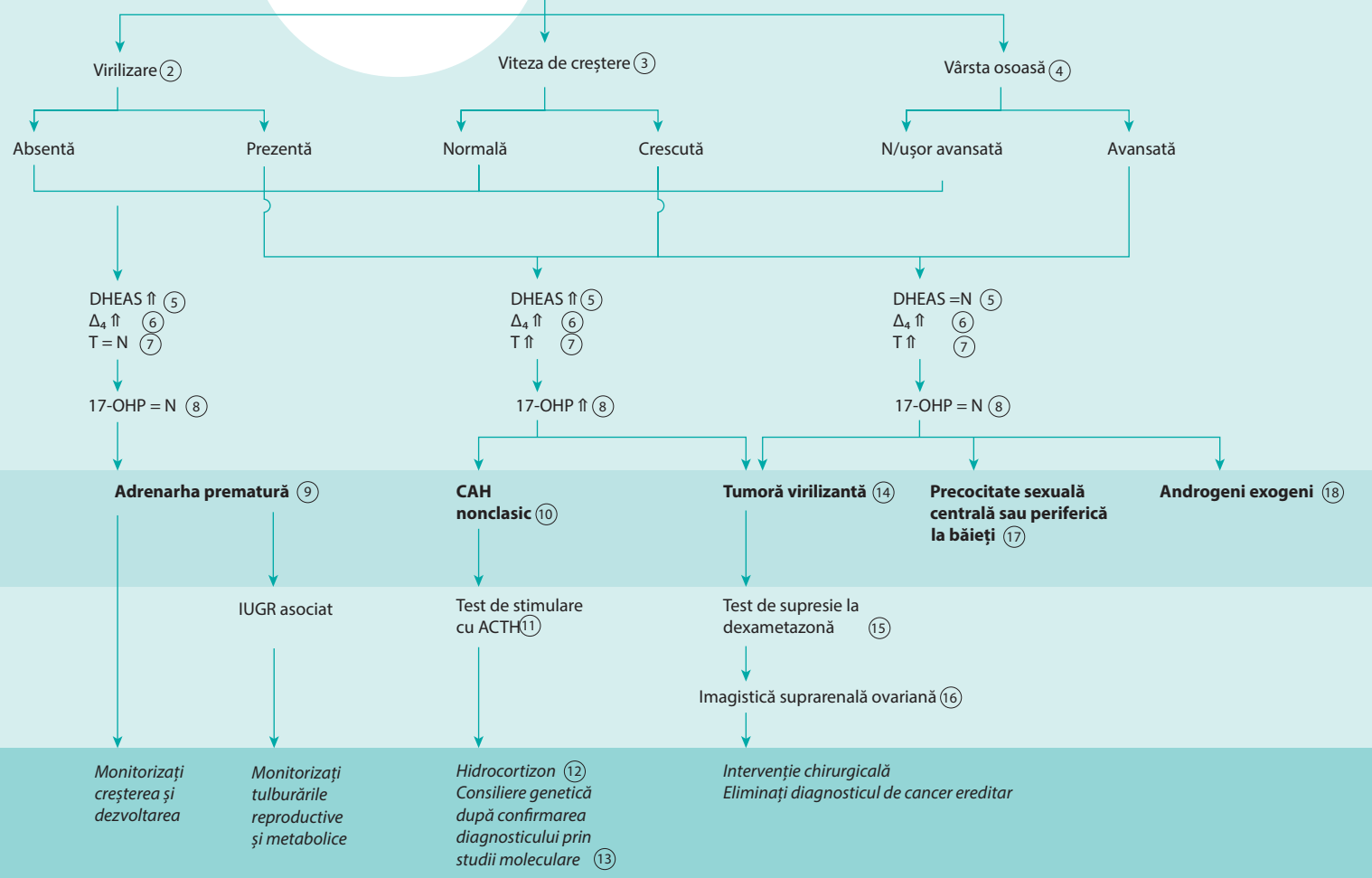
Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, Torpy DJ: Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:364–389.

Chan L, Campbell DC, Novoselova TV, Clark AJL, Metherell LA: Whole-exome sequencing in the differential diagnosis of primary adrenal insufficiency in children. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015;6:113.

Suntharalingham JP, Buonocore F, Duncan AJ, Achermann JC: DAX-1 (NR0B1) and steroidogenic factor-1 (SF-1, NR5A1) in human disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29:607–619.

Wiesinger C, Eichler FS, Berger J: The genetic landscape of X-linked adrenoleukodystrophy: inheritance, mutations, modifier genes, and diagnosis. *Appl Clin Genet* 2015;8:109–121.

Pubarha precoce ^①



- 1 — Pubarha precoce este definită ca apariția pilozității pubiene înaintea vârstei cronologice de 8 ani la fete și la 9 ani la băieți. Pilozitatea axilară poate fi asociată cu pilozitate pubiană sau poate să apară izolat. Este diferită de hipertricoză, care implică pilozitate pe întreg corpul, așa cum se poate observa la unele grupuri etnice sau în timpul tratamentului cu anumite medicamente, precum fenitoina.
- 2 — Virilizarea implică oricare dintre următoarele semne: hipertrofia clitoridiană la fete; modificări în dimensiunea, textura și pigmentarea scrotală, precum și mărirea dimensiunii penisului la băieți. Microcomedoanele și modificarea mirosului transpirației sunt frecvent asociate la ambele sexe.
- 3 — Curba de creștere trebuie alcătuită folosind date retrospective sau prospective de la școală sau din documentele medicale. Viteza creșterii în înălțime ar trebui calculată în cm/an. Accelerația creșterii este indicată de o modificare a percentilei înălțimii și o viteză de creștere peste percentila 90 pentru vârstă și sex. Atunci când datele anterioare legate de talie nu sunt disponibile, monitorizarea pentru 3-6 luni este justificată.
- 4 — Vârsta osoasă este evaluată folosind radiografia mâinii și încheieturii stângi. Interpretarea trebuie să se bazeze în primul rând pe epifizele radiale și cubitale, oasele metacarpiene și falange, făcând referință la standarde precum cele ale lui Greulich și Pyle. La 7-8 ani, un progres semnificativ al VO (2 SDS) este echivalentul a 2 ani avans față de vârsta cronologică.
- 5 — DHEAS este forma sulfată a DHEA, un Δ^5 androgen care este predominant de origine suprarenală în condiții normale. Nivelul circulant al DHEAS este scăzut între 0,5 și 6 ani (<30 $\mu\text{g}/\text{dl}$, conform celor mai multe evaluări). Apoi, din cauza adrenarhei, începe să crească treptat până la vârsta de 16 ani, moment în care este >80 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (media de 120 $\mu\text{g}/\text{dl}$, limita superioară 250 $\mu\text{g}/\text{dl}$ la fete și 400 $\mu\text{g}/\text{dl}$ la băieți). Această creștere este în concordanță cu adrenarha (100 nmol/l = 3,9 $\mu\text{g}/\text{dl}$).
- 6 — Androstendiona serică este un Δ^4 androgen de origine mixtă suprarenaliană și gonadală. Este produs în principal de către glandele suprarenale (în timpul adrenarhei) până la pubertate (gonadarha), după care gonadele sunt responsabile de o mare parte a producției. Nivelul circulant este scăzut între 0,5 și 6 ani. Nivelurile normale între 6 și 9 ani trebuie să fie <75 ng/dl la ambele sexe conform majorității testelor care utilizează cromatografia preparatorie (1 nmol/l = 28,7 ng/dl).
- 7 — T este un Δ^4 androgen de origine mixtă suprarenaliană și gonadală. Este produs în principal de suprarenale (în timpul adrenarhei) până la gonadarha, după care ovarele secretă jumătate din cantitatea totală la fete, iar testiculele 95% din cantitatea totală la băieți. Nivelul circulant trebuie să fie < 30 ng/dl între 0,5 și 9 ani la ambele sexe (1 nmol/l = 28,9 ng/dl).

- 8 — 17-OHP este substratul 21-hidroxilazei în cadrul biosintezei cortizolului. Acest steroid arată variații circadiane normale cu nivele de vârf obținute aproximativ la 8:00 a.m., care este cel mai bun moment pentru recoltarea de probe de sânge pentru analiza 17-OHP. La un subiect prepuber, valorile serice trebuie să fie <120 ng/dl (1 nmol/l = 33 ng/dl).
- 9 — Adrenarha precoce se caracterizează prin niveluri crescute ale DHEAS și, într-o mai mică măsură, de androstendionă în intervalul pubertar timpuriu cu niveluri normale de T și 17-OHP. Aceasta condiție, chiar dacă nu este o condiție benignă, poate să nu necesite tratament. Necesită reevaluare pentru că unele dintre aceste pacienți, în special cele cu DHEAS > 140 $\mu\text{g}/\text{dl}$ sau androstendionă > 75 ng/dl , vor dezvolta mai târziu PCOS. Există unele dovezi că la subiecții născuți cu IUGR, adrenarha prematură ar putea face parte dintr-un spectru de tulburări de-a lungul vieții, inclusiv hiperandrogenismul ovarian (vezi algoritmul pentru Hirsutism, p. 30), sensibilitatea redusă la insulină și sindromul metabolic.
- 10 — Varianta non-clasică de CAH reprezintă expresia tardivă a unui deficit ușor al enzimelor suprarenale implicate în biosinteza steroizilor. Enzima cea mai frecvent afectată este 21-OHD. După adrenarha prematură, CAH nonclasic este diagnosticul probabil la pacientul cu pubarhă precoce.
- 11 — Testul de stimulare cu ACTH constă într-o injecție i.v. cu 0,1 mg tetracosactidă cu acțiune scurtă (8:00 a.m., à jeun) și recoltarea probei de sânge înainte și la 60 de minute după injectare pentru măsurarea cortizolului și 17-OHP. La subiecții normali, nivelul maxim al 17-OHP nu ar trebui să depășească 650 ng/dl . Sunt necesare niveluri mai mari de 1.200 ng/dl pentru stabilirea diagnosticului de CAH nonclasic.
- 12 — Tratamentul de substituție cu hidrocortizon ar trebui să fie administrat într-o doză zilnică de 10-20 mg/m^2 , împărțit în 3-4 doze zilnice care utilizează doza minimă eficientă pentru normalizarea nivelurilor serice ale 17-OHP și ritmul de creștere și de maturare osoasă.
- 13 — Consilierea genetică este justificată în CAH nonclasic care este o tulburare autozomal-recesivă. Sunt necesare studii de biologie moleculară ale genei CYP21A2.
- 14 — De obicei, tumorile suprarenale au ca rezultat creșterea nivelurilor DHEAS, în timp ce tumorile ovariene determină creșterea nivelurilor serice ale Δ^4 într-o măsură mai mare decât 17-OHP.
- 15 — Testul de suprimare cu dexametazonă constă în administrarea a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dexametazonă la fiecare 6 ore timp de 3-6 zile și studierea nivelurilor de cortizol seric și androgeni. Nonsupresabilitatea nivelurilor serice de androgeni indică o origine nonadrenală sau o tumoră autonomă.

16 — Imagistica ovariană și a glandelor suprarenale poate fi ușor de obținut prin ultrasonografie. Această tehnică are totuși, o sensibilitate limitată, în special pentru tumorile suprarenale; poate fi necesar un CT sau RMN în absența oricărei anomalii ecografice în cazul în care suspiciunea de virilizare este mare.

17 — Pentru discuții despre precocitatea sexuală la băieți, vezi algoritmul pentru Dezvoltarea precoce a organelor genitale la băiat, p. 16.

18 — Androgenii exogeni sunt o cauză rară de virilizare. Utilizarea steroizilor anabolizanți poate provoca, de asemenea dezvoltarea precoce a pilozității pubiene.

Bibliografie selectivă

Belgorosky A, Baquedano MS, Guercio G, Rivarola MA: Adrenarhe: postnatal adrenal zonation and hormonal and metabolic regulation. *Horm Res* 2008;70: 257–267.

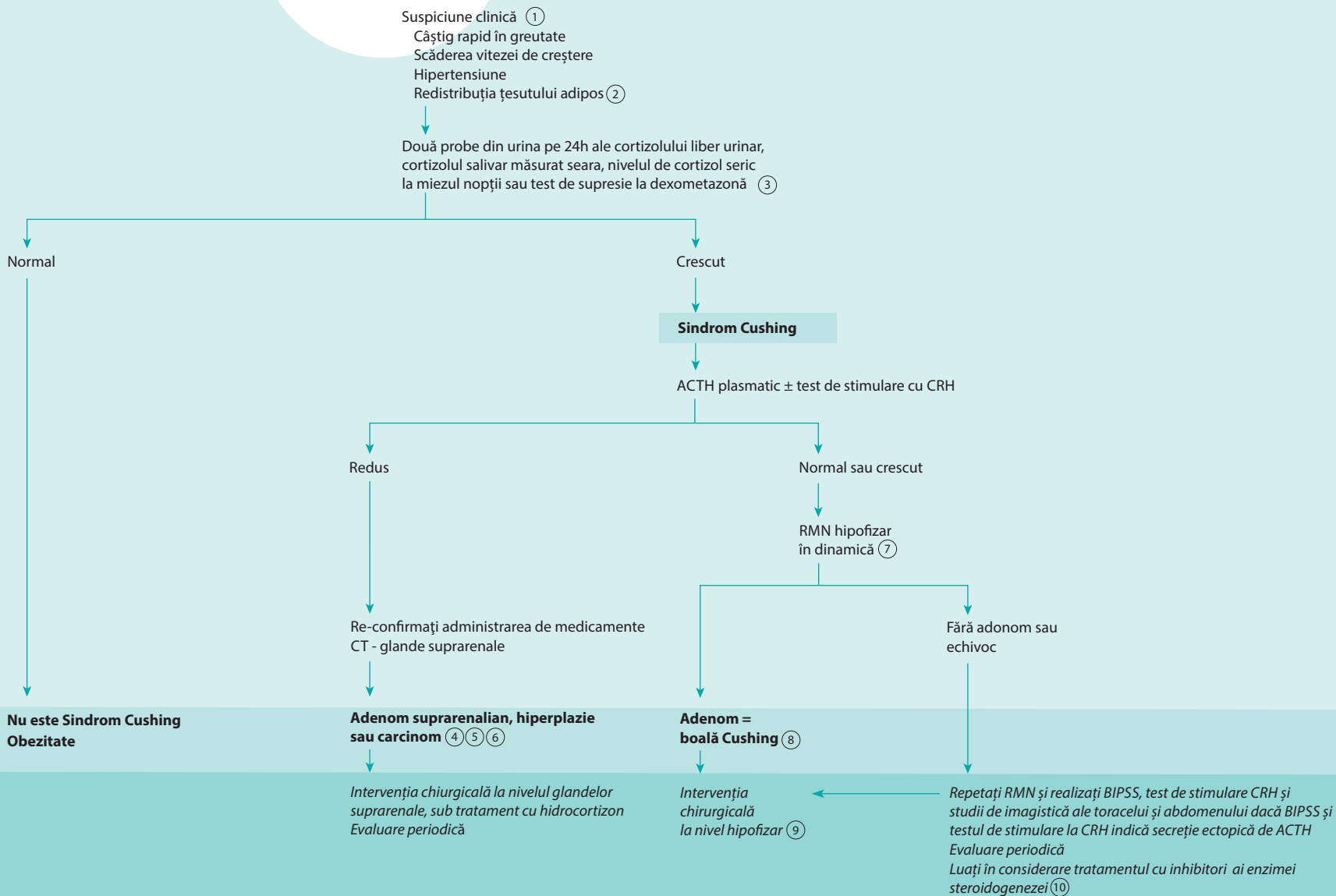
Rosenfield RL: Identifying children at risk of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92: 787–796.

Utriainen P, Laakso S, Liimatta J, Jääskeläinen J, Voutilainen R: Premature adrenarhe – a common condition with variable presentation. *Horm Res Paediatr* 2015;83:221–231.

Witchel SF: Puberty and polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2006;254–255:146–153.

După: Bourguignon J-P, Rosenfield RL: Precocious pubarche; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 18–19.

Sindromul Cushing



1 — Obezitatea centrală; creștere insuficientă; istoric de uz de droguri; hirsutism; ceafă de bizon, vergeturi.

2 — Distribuția țesutului adipos este centrală; extremitățile pot fi normale sau subțiri. Un ritm normal de creștere exclude boala Cushing activă la copii, cu excepția carcinomului corticalei suprarenale, situație în care copiii pot avea un ritm normal sau rapid de creștere foarte devreme în cursul bolii din cauza eliberării de androgeni.

3 — Există încă controverse referitor la evaluarea hipersecreției cortizolului, iar criteriile pentru diagnosticul sindromului Cushing sunt diferite. Dacă cortizolul liber urinar în două probe din urina/24h este normal, cortizolul salivar seara la culcare este negativ în două probe, iar testul de supresie scurt cu 1 mg dexametazonă este normal, diagnosticul de sindrom Cushing este puțin probabil. Testul de supresie cu doză mică de dexametazonă nu este esențial odată ce hipercortizolismul este dovedit.

4 — Copiii mici cu adenom/carcinom adrenocortical (OMIM 202300) pot prezenta la început creștere excesivă în înălțime și dovezi ale excesului de androgeni (masculinizanți) sau estrogeni (feminizanți).

5 — PPNAD (OMIM 610489) este o boală nodulară bilaterală a suprarenalelor care poate apărea în copilărie. PPNAD apare cel mai frecvent în asociere cu complexul Carney, o neoplazie multiplă autozomal-dominantă și sindromul de lentiginoză. PPNAD este asociat cu mutații inactivatoare ale liniei germinale în gena PRKAR1A care codifică subunitatea reglatoare a PKA dependentă de AMPc, așadar inactivarea PRKAR1A duce la funcționarea neregulată a PKA. Recent, au fost raportate mutații ale PRKACA prin care se câștigă funcționalitate și anume subunitatea alfa catalitică (C) a PKA, în sindromul Cushing suprarenalian asociat atât cu hiperplazia glandelor suprarenale, cât și cu adenom suprarenalian. MMAD (OMIM 219080) este altă formă rară de sindrom Cushing; această tulburare poate fi sporadică sau familială. Un studiu recent a elucidat mutațiile inactivatoare ale unei presupuse gene supresoare tumorale, ARMC5, în 33 de cazuri de MMAD cu sindrom Cushing. Mutațiile în genele fosfodiesterazei PDE11A și PDE8B sunt, de asemenea, implicate în hiperplazia suprarenaliană care determină sindrom Cushing. Screeningul pentru aceste modificări genetice poate identifica membrii familiei care prezintă forme subtile sau timpurii ale bolii. În cazul tumorilor adrenocorticale la copii, progresele recente au identificat mutații ale liniei germinale TP53 la peste 70% din acestea. Cancerul suprarenalian poate fi asociat cu sindromul Li-Fraumeni (OMIM 151623), sindromul Beckwith-Wiedemann, polipoza familială adenomatoasă, sindromul McCune-Albright și MEN-1 (OMIM 131100).

6 — Displazia fibroasă/ sindromul McCune-Albright (OMIM 174800), rezultatul unei mutații activatoare timpurii embrionare postzigotice somatice ale GNAS (care codifică proteina G asociată cu calea AMPc, Gsa), este caracterizată prin implicarea pielii, a scheletului și a anumitor organe endocrine. Detectarea mutației depinde de nivelul mozaicismului în țesut și de sensibilitatea tehnicii. Maculele tegumentare café-au-lait sunt specifice și sunt, de obicei, prima manifestare a bolii, aparent la naștere sau la scurt timp după aceasta. Sugarii cu displazie fibroasă/sindrom McCune-Albright pot să prezinte rar sindrom Cushing datorită producției excesive de cortizol de către glanda suprarenală fetală. Simptomele clinice se dezvoltă în mod obișnuit în perioada neonatală și pot fi severe, determinând boală gravă și deces. Regresia spontană a fost raportată la aproximativ jumătate din supraviețuitori, probabil legată de involuția suprarenalei fetale.

7 — BIPSS este dificil din punct de vedere tehnic, în special la copii și adolescenți tineri. Depinde în întregime de abilitatea unui radiolog intervenționist și a unei echipe cu expertiză la copii. Administrarea de CRH ovin poate să îmbunătățească precizia diagnosticului pentru a distinge un gradient ACTH. PET-scan cu 18-fluorodeoxiglucoză este experimental, dar promițător.

8 — BIPSS este dificil din punct de vedere tehnic, în special la copii și adolescenți tineri. Depinde în întregime de abilitatea unui radiolog intervenționist și a unei echipe cu expertiză la copii. Administrarea de CRH ovin poate să îmbunătățească precizia diagnosticului pentru a distinge un gradient ACTH. PET-scan cu 18-fluorodeoxiglucoză este experimental, dar promițător.

9 — Intervenția chirurgicală transsfenoidală este de preferat și ar trebui să se facă în centre cu experiență în neurochirurgia hipofizară.

10 — Inhibitorii enzimei steroidogenezei sunt pilonul principal al tratamentului medicamentos în sindromul Cushing. Ketoconazolul și metiraponul sunt agenții cei mai frecvent folosiți. Efectele secundare ale ketoconazolului sunt frecvente și includ simptome gastrointestinale, hepatotoxicitate și reacții alergice. Reacțiile adverse ale metiraponului sunt frecvente, dar de obicei ușoare și bine tolerate.

Bibliografie selectivă

Boyce AM, Collins MT: Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome. GeneReviewsR (online). February 26, 2015. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK274564/.

Daniel E, Newell-Price JDC: Steroidogenesis enzyme inhibitors in Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol 2015;172:R263–R280.

Dias R, Storr HL, Perry LA, Isidori AM, Grossman AB, Savage MO: The discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in the investigation of paediatric Cushing's syndrome. Horm Res 2006;65:159–162.

Findling JW, Raff H: Cushing's syndrome: important issues in diagnosis and management. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:3646–3753.

Joshi SM, Hewitt RJ, Storr HL, Rezajooi K, Eliamushi H, Grossman AB, Savage MO, Afshar F: Cushing's disease in children and adolescents: 20 years of experience in a single neurosurgical center. Neurosurgery 2005;57:281–285.

Kanter AS, Diallo AO, Jane JA Jr, Sheehan JP, Asthagiri AR, Oskouian RJ, Okonkwo DO, Sansur CA, Vance ML, Rogol AD, Laws ER Jr: Single-center experience with pediatric Cushing's disease. J Neurosurg 2005; 103(5 suppl):413–420.

Lodish M: Cushing's syndrome in childhood: update on genetics, treatment, and outcomes. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2015;22:48–54.

Magiakou MA, Chrousos GP: Cushing's syndrome in childhood and adolescence: current diagnostic and therapeutic state. J Endocrinol Invest 2002;25:181–194.

Sbiera S, Deutschbein T, Weigand I, Reincke M, Fassnacht M, Allolio B: The new molecular landscape in Cushing's disease. Trends Endocrinol Metab 2015;10:573–583.

După: Rogol AD, Hochberg Z: Cushing syndrome; in Hochberg Z (ed): Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 48–49.

Hiperplazia congenitală a glandelor suprarenale în perioada de nou-născut

Organe genitale externe ambigue, de tip masculin sau feminin
Gonade palpabile sau nepalpabile

Screening neonatal ①
17-OHP confirmat prin analiza metabolizilor urinari (GC-MS) sau radioimunologie

CAH? ②

Na⁺ ↓, K⁺ ↑ ③

Na⁺, K⁺ = N

17-OHP4 ↑
raport PTO/6α-OH-THE ↑
renină ↑

17-OHP4 = N
DHEAS = N

17-OHP4 = N
17-OHP5 ↑
DHEAS ↑

17-OHP4 ↑ sau
raport PTO/6α-OH-THE ↑

17-OHP4 ↑
11-deoxicortizol ↑

17-OHP4 = N
DHEAS = N

Ecografie renală ⑦

Δ⁴-androstendiona ↑ ④

Δ⁴-androstendiona = N

Fără CAH ⑨
Dacă sunt prezente organe genitale ambigue vezi algoritmul pentru Hiperplazia congenitală a glandelor suprarenale după perioada de nou-născut, p. 54

Deficit sever de 21-OH (OMIM 201910)

Sindrom Denys-Drash (OMIM 194080)

Sindrom Frasier (OMIM 136680)

Deficit 3β-HSD (OMIM 201810)

Deficit moderat de 21-OH (OMIM 201910)

Deficit POR ⑧ (OMIM 613571)

Deficit 11β-OH (OMIM 202010)

Analiza mutațiilor ⑤

Analiza mutațiilor

Analiza mutațiilor

Analiza mutațiilor

Tratament ⑥
Hidrocortizon
Fludrocortizon
Sare (primul an)

Tratament
Hidrocortizon
Fludrocortizon
Sare (primul an)

Tratament
Hidrocortizon
Fludrocortizon
(daca renina este crescută)

Tratament
Hidrocortizon

- ① — Screening-ul neonatal pentru 17-OHP crescut poate evidenția deficit de 21-OH la un băiat care nu a dezvoltat încă simptome clinice. Chiar și după confirmarea unor niveluri serice crescute de 17-OHP sau raporturi anormale ale metaboliților urinari ai steroizilor (de exemplu, PTO/6α-OH-THE) prin GC-MC, este important să se efectueze analiza mutațiilor pentru a putea subclasa în: forme severe (totuși acești copii vor prezenta simptomatologie dată de falimentul creșterii, deshidratare și pierderea de sare înainte ca analiza ADN să fie finalizată), forme moderat severe și forme ușoare.
- ② — De departe, cea mai comună formă de CAH se datorează deficitului de 21-hidroxilază (21-OHD). Forme foarte rare, cum ar fi deficitul de scindare a lanțului lateral, 17α-hidroxilaza, 3β-HSD și enzime STAR nu vor fi menționate aici. Majoritatea fetelor cu forme severe de CAH, cu virilizare observată de la naștere vor prezenta la vârsta de 5-15 zile vârsături, faliment al creșterii și deshidratare. Băieții scapă cu ușurință diagnosticului precoce, deoarece acest tablou clinic poate fi interpretat greșit ca gastro-enterită. Cu toate acestea, diureza menținută în ciuda deshidratării ar trebui să ridice suspiciunea de CAH. Fetelor cu CAH le este deseori atribuit inițial sexul masculin. CAH trebuie exclusă în „criptorhidia bilaterală”!
- ③ — Hiponatremia poate să apară, de asemenea, în deficitul moderat/sever de 21-OH (forme simple de virilizare) în cazul în care copilul este expus stresului. Alte cauze ale diferențierii sexuale anormale vor fi discutate în alt capitol.
- ④ — Nu există o limită bine stabilită între forma severă („cu pierdere de sare”) și forma moderată („forma simplă virilizantă”). Formele ușoare („nonclasice”), sunt detectate, în general, după perioada neonatală.
- ⑤ — Analiza mutației genei 21-OH trebuie realizată în toate cazurile. În general, există o corelație bună între fenotip și genotip în această tulburare. Genotiparea are o valoare deosebită atunci când evaluează băieții care sunt selectați prin screening neonatal și tratați înainte de a prezenta pierderi de săruri.

- ⑥ — Dacă copilul nu este supus stresului, doza de hidrocortizon poate fi de aproximativ 15 mg/m² de la început. Dacă este supus stresului, doza inițială trebuie să fie de 3 sau 4 ori mai mare în prima săptămână, după care, se reduce până la o doză de întreținere, deoarece tratamentul prelungit crește riscul de retenție de sare. În primul an de viață, doza de glucocorticoizi ar trebui să fie cea minim eficientă, fără apariția vârsăturilor și cu câștig normal în greutate, chiar dacă nivelurile de 17-OHP4 din sânge sunt mai mari decât cele normale. Asta înseamnă hidrocortizon în doză de 10-15 mg/zi, împărțit în trei doze. Încercările de normalizare a nivelurilor 17-OHP din sânge vor duce la supra-substituție. Dacă nivelul reninei este crescut, se administrează fludrocortizon (inițial 25-50 μg/zi). Adăugarea de sare (2-3 x 0,5 g) în regimul alimentar stabilizează, de multe ori, situația în primii 1 sau 2 ani. Unele farmacii oferă sare „cu gust acoperit” (granule individuale acoperite pentru a elimina gustul de sare până la dizolvare) care facilitează administrarea de sare.
- ⑦ — Obstrucția tractului urinar inferior la nou-născut poate provoca pierderea de sare și poate imita CAH.
- ⑧ — Concentrații de steroizi asemănătoare atât cu cele din deficitul de 21-OH, cât și cele din deficitul de 17-OH (17-OHP4 moderat crescut și nivelurile de androgeni subnormale) pot fi cauzate de un deficit parțial de oxidoreductază P450 (POR). Fenotipul este variabil, dar, în general, se caracterizează prin submasculinizarea băieților și virilizarea fetelor. Acesta este adesea, dar nu întotdeauna asociat cu anomalii scheletice (sindromul Antley-Bixler).
- ⑨ — În cazul în care organele genitale sunt ambigue, acest lucru ar trebui văzut ca o urgență medicală, iar părinții ar trebui să prezinte copilul unei echipe competente, care să includă un endocrinolog pediatru, un chirurg, un psihiatru și un genetician, încă din prima zi după naștere. Managementul prelungit sau ezitant în timpul primelor zile ar putea împiedica acceptarea viitoare a copilului de către familie. Părinții au nevoie de informații complete despre tratamentul viitor al copilului. Intervenția chirurgicală de feminizare la subiecții 46XY înainte de vârsta consimțământului este controversată. O recomandare scrisă pentru a crește doza de glucocorticoizi în caz de stres somatic [gastroenterită, intervenții chirurgicale, anestezie, febră (temperatura > 38 °C, doză dublă; > 39 °C, doză triplă) dacă durează mai mult de 3 zile sau dacă copilul este letargic: contactați medicul!] ar trebui să fie înmănată părinților.

Bibliografie selectivă

Auchus RJ: The classic and nonclassic congenital adrenal hyperplasias. *Endocr Pract* 2015;21:383–389.

Clayton P, Miller WL, Oberfield SE, Ritzén EM, Sippell WG, Speiser PW; Joint ESPE/LWPES Working Group: Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *J Clin Endocr Metab* 2002;87:4048–4053/*HormRes* 2002;58:188–195 (jointly published).

Flick CE, Miller WL: P450 oxidoreductase deficiency: a new form of congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:435–441.

Karmath C, Hartman MF, Boettcher C, Zimmer KP, Wudy SA: Diagnosis of 21-hydroxylase deficiency by abnormal urinary metabolite ratios using gas chromatography-mass spectrometry analysis. Reference values for neonates and infants. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015;56:10–16.

Speiser PW, White PC, New MI: Congenital adrenal hyperplasia; in James VH (ed): *The Adrenal Gland. Comprehensive Endocrinology*, revised series. New York, Raven Press, 1992, pp 371–372.

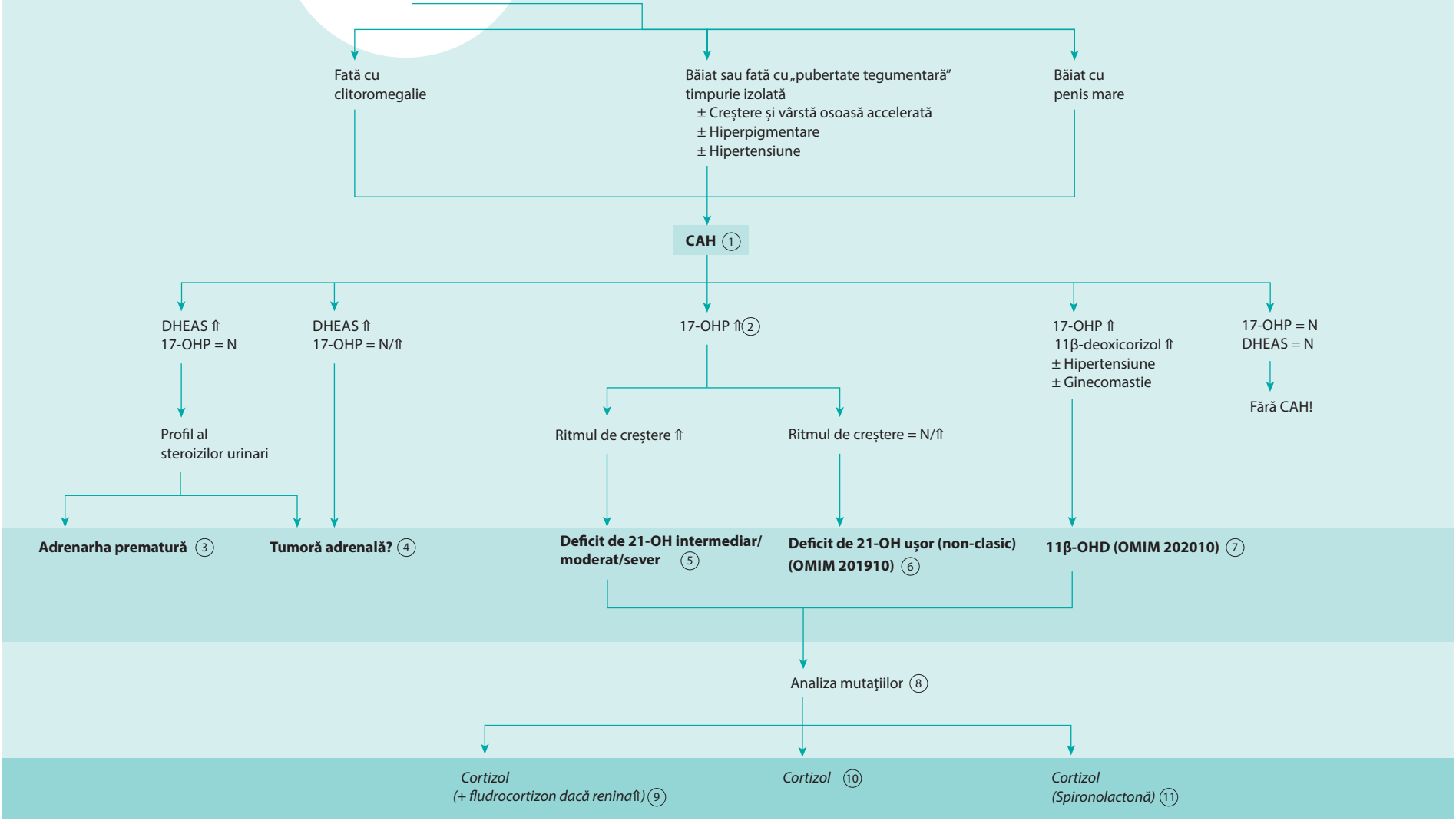
Tardy V, Menassa R, Sulmont V, Lienhardt-Roussie, Lecointre C, Brauner R, David M, Morel Y: Phenotype-genotype correlations of 13 rare CYP21A2 mutations detected in 46 patients affected with 21-hydroxylase deficiency and in one carrier. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1288–1300.

Thilén A, Woods KA, Perry LA, Savage MO, Wedell A, Ritzén EM: Early growth is not increased in untreated moderately severe 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr* 1995;84:894–898.

Wedell A, Thilén A, Ritzén EM, Stengler B, Luthman H: Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Sweden: implications for genetic diagnosis and association with disease manifestation. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1145–1152.

După: Ritzen M, Hintz RL: Congenital adrenal hyperplasia (CAH) in the newborn period; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 50–51.

Hiperplazia congenitală a glandelor suprarenale după perioada de nou-născut



- 1 — Aspectul clinic este cel a unui copil cu semne de exces de androgeni. Fetele prezintă pilozitate pubiană, ten gras, acnee, transpirație apocrină mirositoare („pubertatea pielii”), creștere liniară accelerată și un anumit grad de clitoromegalie. Băieții vor prezenta pubertatea timpurie a pielii, creșterea rapidă și maturarea avansată a organelor genitale pentru vârstă, dar fără creștere testiculară. Fetele cu forme severe de CAH vor fi probabil diagnosticate în perioada neonatală, cu excepția cazurilor în care sunt atât de virilizate încât li s-a atribuit sexul masculin la naștere. Acestea nu vor fi incluse în acest algoritm de diagnosticare. Vezi algoritmul pentru Hiperplazia congenitală a glandelor suprarenale în perioada de nou-născut (p. 52).
- 2 — Dacă nivelul inițial al 17-OHP din sânge este la limita normalului o injecție bolus de ACTH, măsurând 17-OHP înainte și la 1 h după pot furniza mai multe informații. În orice caz, există un grad de suprapunere între indivizi normali și forme non-clasice, între formele nonclasice și cele ușoare și între formele ușoare și severe.
- 3 — Adrenarha prematură este folosită aici ca și caracteristică biochimică corespunzătoare „androgenilor suprarenali” crescuți, în cea mai mare parte DHEA și sulfatul său. Clinic se corelează cu pubertatea prematură a pielii (piloizitate pubiană, ten gras, transpirația apocrină cu miros, acnee) fără semne de pubertate gonadală (creșterea glandei mamare la fete, creșterea testiculară la băieți). Cauza care stă la baza adrenarhei premature poate fi specifică, ca în forme ușoare de CAH, dar cel mai adesea rămâne inexplicabilă („idiopatică”). Un istoric familial de piloizitate abundentă generalizată este adesea relevant.
- 4 — Tumorile suprarenale sunt rare în copilărie, dar reprezintă un diagnostic diferențial important în pubertatea izolată a pielii. Clinic, poate fi imposibil să se facă distincția între adrenarha precoce simplă și formele tardive de CAH. Tumorile suprarenale funcționale pot secreta în exces glucocorticoizi, androgeni (DHEA sau DHEAS) sau estrogeni, dar de obicei un spectru de steroizi suprarenali, inclusiv precursorii, care pot fi evidențiați prin GC-MS steroizilor extrași din urină. Prezentate clinic ca sindrom Cushing sau pubertate precoce, tumorile suprarenale pot avea o evoluție malignă.
- 5 — Formele severe vor fi diagnosticate mai devreme datorită pierderii de sare și deshidratării. Fetele cu forme moderat severe pot avea un grad variabil de virilizare la naștere, uneori scapă diagnosticului. La vârsta de 18-24 luni, ritmul de creștere se va accentua, se va dezvolta piloizitatea pubiană și va continua virilizarea. Băieții vor fi adesea diagnosticați datorită dimensiunii penisului și creșterii liniare. Formele intermediare pot fi explicate printr-o genă hibridă CYP21P/21.
- 6 — Pacienții cu deficit non-clasic (ușor) de 21-OH pot să nu prezinte simptome în timpul copilăriei. Semnele precoce „de graniță” ale excesului de androgeni pot trece neobservate până la evaluarea la vârsta adultă pentru infertilitate și hirsutism (femei) sau insuficiență adrenală parțială în timpul stresului (bărbați și femei). Este important să nu se utilizeze administrarea excesivă de corticoizi în copilăria timpurie, pentru a evita afectarea înălțimii la vârsta de adult.
- 7 — Deficitul de 11 β -OH este rar în Europa de Nord, dar constituie aproximativ o treime din totalul CAH din Orientul Mijlociu. Hipertensiunea este semnul clinic care distinge acest diagnostic de deficitul de 21-OH, dar nu este întotdeauna prezent, mai ales în perioada neonatală. Băieții pot prezenta ginecomastie dacă complianța la tratament este redusă. Examenul de urină va decela tetrahidroderivați crescuți.
- 8 — Analiza mutațiilor a devenit un instrument foarte util în diagnosticarea deficitului de 21-OH și al deficitului de 11 β -OH și ar putea fi folosit în locul analizelor hormonale complexe. Corelația dintre genotip și fenotip este, în general, bună în deficitul de 21-OH.
- 9 — În cazul deficitului moderat/sever de 21-OH, pierderea de sare poate să nu fie evidentă din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, un nivel ridicat al reninei în sânge indică capacitatea subnormală de a produce mineralocorticoizi și este nevoie de o doză mai mică de glucocorticoizi dacă e adăugată o doză mică (0,05-0,1 mg/m²) de fludrocortizon.
- 10 — Tratamentul convențional cu hidrocortizon se începe după ce deficitul de 21-OH a fost diagnosticat. În orice caz, unii bărbați adulți cu deficit ușor de 21-OH sunt diagnosticați numai datorită evaluării familiei, fără a fi prezentat alte simptome în afară de o pubertate oarecum timpurie și o statură mai mică decât cea așteptată de familie. Prin urmare, este discutabil dacă, în funcție de gravitatea deficitului, tratamentul ar putea fi amânat și utilizat numai în situații de stres. Efectele secundare pe termen lung al tratamentului zilnic cu glucocorticoizi ar putea să depășească beneficiile. Cu toate acestea, la femei, chiar și deficitul ușor de 21-OH ar putea contribui la infertilitate și hirsutism.
- 11 — Unii pacienți cu deficit de 11 β -OH rămân hipertensivi chiar și în timpul tratamentului adecvat cu glucocorticoizi. Spironolactona poate fi adăugată ulterior pentru a contracara excesul de mineralocorticoizi.

Bibliografie selectivă

Ciaccio M, Montiveros C, Rivarola MA, Belgorosky A: Effect of the dose of oral hydrocortisone on growth rate during long-term treatment of children with salt losing congenital adrenal hyperplasia. *Medicina (B Aires)* 2002;62:551–554.

Clayton P, Miller WL, Oberfield SE, Ritzén EM, Sippell WG, Speiser PW; Joint ESPE/LWPES Working Group: Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *J Clin Endocr Metab* 2002;87:4048–4053/ *Horm Res* 2002;58:188–195.

L'Allemand D, Tardy V, Grüters A, Schnabel D, Krude H, Morel Y: How a patient homozygous for a 30-kb deletion of the C4-CYP21 genomic region can have a nonclassic form of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4562–4567.

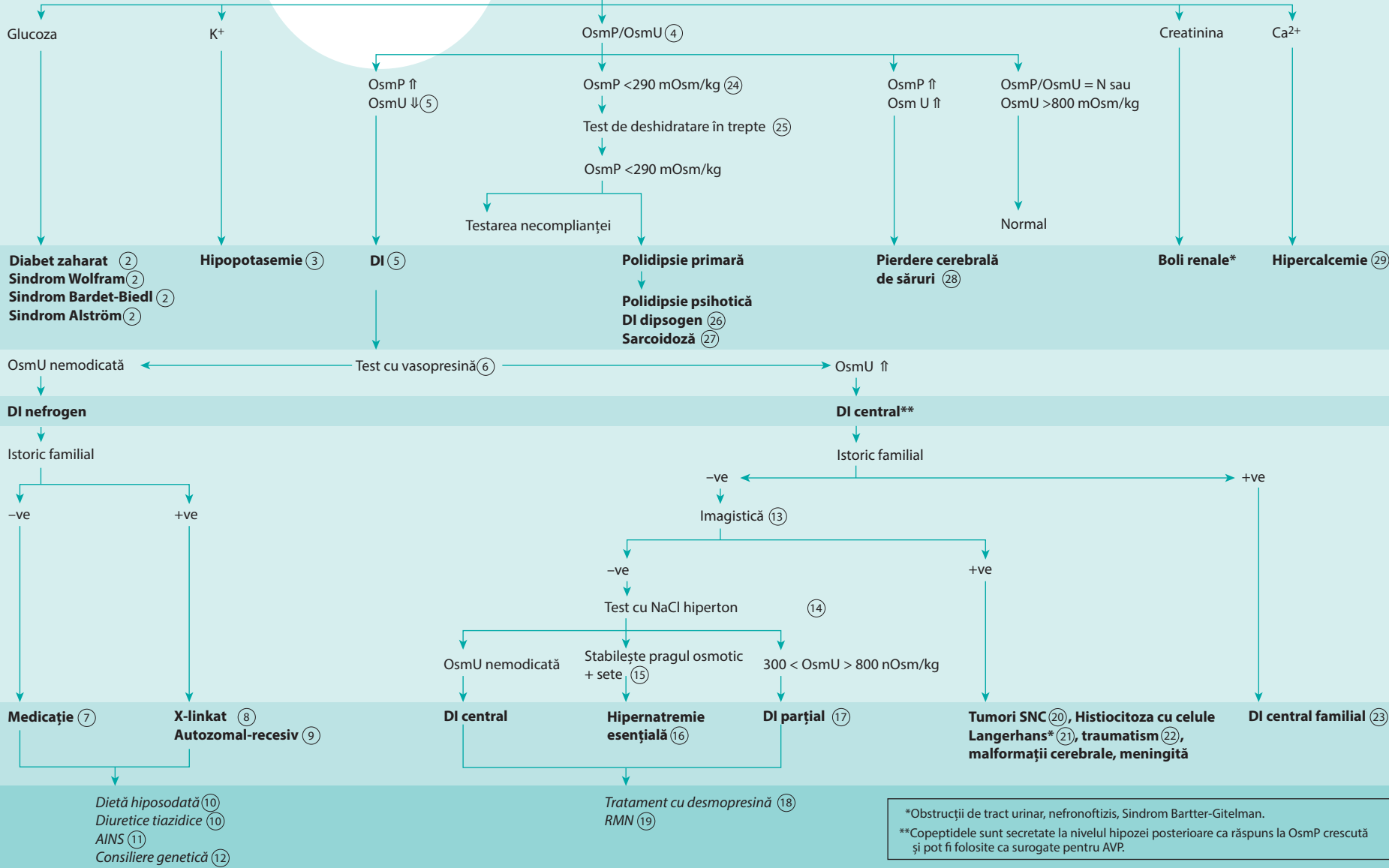
Marino R, Ramirez P, Galeano J, Perez Garrido N, Rocco C, Ciaccio M, Warman DM, Guercio G, Chaler E, Maceiras M, Bergadá I, Gryngarten M, Balbi V, Paredes E, Rivarola MA, Belgorosky A: Steroid 21-hydroxylase gene mutational spectrum in 454 Argentinean patients: genotype-phenotype correlation in a large cohort of patients with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol* 2011;75:427–435.

Merke DP, Bornstein SR: Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005;365:2125–2136.

Wedell A, Thilén A, Ritzén EM, Stengler B, Luthman H: Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Sweden: implications for genetic diagnosis and association with disease manifestation. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1145–1152.

După: Ritzen M, Hintz RL: Congenital adrenal hyperplasia (CAH) presenting after the newborn period; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 52–53.

Poliuria^①



*Obstrucții de tract urinar, nefronoftizis, Sindrom Bartter-Gitelman.
 **Copeptidele sunt secretate la nivelul hipofizei posterioare ca răspuns la OsmP crescută și pot fi folosite ca surrogat pentru AVP.

- ① — Confirmați acuzele prin monitorizarea aportului lichidian și a volumului urinar pe 24 de ore. Poliuria este definită ca volum urinar $> 4 \text{ ml/kg} \cdot \text{h}$.
- ② — Sindromul Wolfram, DZ tip 1 cu DI, atrofia optică și surditatea sunt cauzate de mutații în gena wolframinei. Diabetul zaharat se caracterizează prin creșterea osmolarității eficiente a ECF, datorită impermeabilității glucozei prin membrana celulară. Pacienții cu sindrom Bardet-Biedl au retinită pigmentară, retard mental, surditate, hipogonadism, polidactilie, obezitate și diabet zaharat. O parte din acest fenotip este prezent și la pacienții cu sindrom Alström care au, de asemenea, DZ tip 2.
- ③ — Nefropatia cu deficit de potasiu se prezintă prin hipopotasemie severă de lungă durată și duce la pierderea capacității de concentrare urinară.
- ④ — Osmolaritatea trebuie măsurată în urină și plasmă proaspătă. Raportul OsmP/OsmU se interpretează pe nomogramă. Pacienții cu DI se regăsesc în dreapta zonei normale, iar cei cu SIADH în stânga ei.
- ⑤ — Când OsmP este $> 300 \text{ mOsm/kg}$ și OsmU este corespunzător scăzută conform nomogramei, diagnosticul de DI este foarte probabil. Măsurătorile plasmatiche întâmplătoare ale AVP au valoare redusă, iar nivelurile ar trebui să fie măsurate numai prin teste dinamice. AVP este normal sau crescut în DI nefrogen, în timpul restricției de apă și este scăzut în DI central.
- ⑥ — Un test cu vasopresină poate fi efectuat utilizând desmopresina i.v. ($0,03 \mu\text{g/kg}$). Urina este colectată la -1h , $+30 \text{ min}$ și $+60 \text{ min}$ pentru osmolaritate. O creștere a OsmU de peste 20% la oricare din cele două probe este normală. În DI central, OsmU crește cu cel puțin 50%.
- ⑦ — Manitolul și glicerolul produc diureză osmotică. Litiul și demeclociclina provoacă rezistență la vasopresină.
- ⑧ — DI nefrogen X-linkat recesiv rezultă ca urmare a mutațiilor receptorului vasopresinei V2. În cadrul unui test cu vasopresină, OsmU, activatorul plasminogenului și factorii de coagulare VIII și von Willebrand nu reușesc să crească la băieții afectați. Fetele pot prezenta răspunsuri variate.
- ⑨ — DI nefrogen autozomal-recesiv este rezultatul unor mutații ale canalului de apă aquaporin-2. În cadrul unui test cu vasopresină, activatorul plasminogenului și factorii de coagulare VIII și von Willebrand cresc corespunzător.
- ⑩ — Nu există tratament specific. Combinația de dietă cu aport redus de sodiu și diureticele tiazidice reduce RFG.
- ⑪ — AINS blochează sinteza PG și interferă cu cercul vicios al poliuriei care crește PG, care la rândul lor intensifică poliuria. Beneficiul AINS nu este complet documentat.
- ⑫ — Identificarea mutațiilor atât în DI X-linkat, cât și în cel nefrogen autozomal-dominant permite consilierea genetică.
- ⑬ — După stabilirea diagnosticului de DI hipofizar, lămurirea etiologiei poate fi adusă de RMN. Histiocitoza cu celule Langerhans și tumorile cu celule germinale sunt cele mai frecvente etiologii.
- ⑭ — Dacă testul de restricție a aportului hidric este neconcludent, testul cu NaCl hiperton este utilizat pentru a diagnostica DI parțial hipofizar [Mohn et al., 1998]. Aceasta necesită o supraveghere atentă de către un medic experimentat.
- ⑮ — Pragul osmotic normal este de $287 \pm 2 \text{ mOsm/kg}$. Este modificat în sus în hipodipsia cronică și în jos în hiperdipsia cronică.
- ⑯ — Hipernatremia esențială rezultă dintr-o modificare în sus a pragului osmotic, împreună cu senzația defectuoasă de sete, modificarea triggerului osmotic pentru eliberarea ADH sau ambele. Eliberarea nonosmotică

a ADH pare intactă, iar acești pacienți prezintă, în general, euvolemie. Indiferent dacă este idiopatică, sau ca urmare a unui traumatism cerebral, necesită tratament cu vasopresină.

- ⑰ — DI parțial poate rezulta dintr-o modificare în sus a PO cu Uosm maximală normală, din insuficiența de vasopresină cu PO normal, dar Uosm maximal subnormală sau dintr-o combinație a celor două.
- ⑱ — Desmopresina este tratamentul de elecție pentru toate tipurile de DI central. Administrarea orală sau nazală este susținută pentru majoritatea pacienților, iar administrarea intravenoasă este utilizată la pacienții inconștienți.
- ⑲ — Dacă RMN stabilește diagnosticul din prima, se repetă anual timp de 5 ani, deoarece histiocitoza cu celule Langerhans sau tumorile cu celule germinale pot să fie descoperite prin RMN, în această perioadă.
- ⑳ — Tumorile SNC care provoacă DI central cel mai frecvent sunt: disgerminoamele (măsurată $\beta\text{-hCG}$ și $\alpha\text{-FP}$ în seric sau LCR), craniofaringiomele și tumorile celui de-al treilea ventricul.
- ㉑ — În histiocitoza cu celule Langerhans, DI poate fi singurul simptom sau parte a unei triade, împreună cu ptoză și leziuni osoase osteolitice. La RMN, tija hipofizară pare să fie îngroșată. Chimioterapia este indicată.
- ㉒ — Poliuria poate fi mascată de deficitul de ACTH asociat și retenție relativă de apă. Odată cu tratamentul cu glucocorticoizi, se „demască” și poliuria. DI poate apărea după un traumatism sau o intervenție chirurgicală hipofizară/supraselară.
- ㉓ — DI genetic (DI central familial) este rezultatul mutațiilor de la nivelul domeniului neurofizinei din gena AVP. Transmiterea este obicei dominantă (examinați părinții), dar au fost descrise și cazuri cu transmitere recesivă. La RMN, pata luminoasă la nivelul hipofizei posterioare dispăre în timp.
- ㉔ — Hipertonicitatea nu se va dezvolta, atâta timp cât accesul liber la apă este asigurat și mecanismul de sete este intact, chiar și în cazurile cu defecte de concentrare urinară. La sugari, evitați aportul excesiv de lichide.
- ㉕ — Testul de deshidratare necesită o determinare din oră în oră a OsmP/OsmU și cântărirea pacientului. Aceasta necesită precauții speciale și supraveghere, și ar trebui să fie întreruptă atunci când OsmP/OsmU este evident normal sau anormal, atunci când copilul a pierdut 3% din greutatea corporală sau când OsmU este $> 310 \text{ mOsm/kg}$.
- ㉖ — Continuați testul de deshidratare pentru a dovedi concentrația urinară normală. Pacienții cu DI dipsogen continuă să bea în timp ce OsmU scade. O monitorizare atentă (atenție la hiponatremie) a aportului hidric va arăta că la 2 zile după administrarea desmopresinei, polidipsia va continua, în timp ce un subiect normal își va reduce din aport.
- ㉗ — Rămâne neelucidat dacă acești pacienți prezintă o leziune hipotalamică care afectează osmoreceptorii. Hipercalemia poate contribui la poliurie.
- ㉘ — Pierderea de sare de cauză cerebrală apare după leziuni ale SNC. Pacienții sunt hiponatremici datorită pierderii excesive de sodiu prin urină fără o creștere a fluidelor din organism. Mecanismele prin care traumatismele intracraniene ar putea conduce la pierderea renală de săruri se presupun a fi întreruperea informațiilor neuronale către rinichi sau elaborarea unui factor natriuretic circulant. Raportat la pacienții cu HIV.
- ㉙ — Hipercalemia interferează cu acțiunea vasopresinei pe tuburile colectoare, suprimând expresia aquaporinei-2. Funcția tubulară proximală poate fi afectată, determinând pierderea de sodiu. În hipercalemia cronică, depozitele de sare de fosfat de calciu pot determina nefrita interstițială, nefrocalcinoză, precum și suprapunerea hematuriei și ITU.

Bibliografie selectivă

Bettinelli A, Longoni L, Tammaro F, Faré PB, Garzoni L, Bianchetti MG: Renal salt-wasting syndrome in children with intracranial disorders. *Pediatr Nephrol* 2012;27:733–739.

Bockenhauer D, Bichet DG: Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:576–588.

Danziger J, Zeidel ML: Osmotic homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:852–862.

Mohn A, Acerini CL, Cheetham TD, Lightman SL, Dunger DB: Hypertonic saline test for the investigation of posterior pituitary function. *Arch Dis Child* 1998;79:431–434.

Moses AM, Streeten DHP: Harrison's Principles of Internal Medicine. New York, McGraw-Hill, 1998.

Oh JY, Shin JI: Syndrome of inappropriate ADH and cerebral/renal salt wasting syndrome: similarities and differences. *Front Pediatr* 2015;2:146.

Perrotta S, Di Iorgi N, Ragione FD, Scianguetta S, Borriello A, Allegri AE, Ferraro M, Santoro C, Napoli F, Calcagno A, Giaccardi M, Cappa M, Salerno MC, Cozzolino D, Maghnie M: Early-onset central diabetes insipidus is associated with de novo arginine vasopressin-neurophysin II or Wolfram syndrome 1 gene mutations. *Eur J Endocrinol* 2015;172:461–472.

Verbalis JG: Hyponatremia with intracranial disease: not often cerebral salt wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:59–62.

Werny D, Elfers C, Perez FA, Pihoker C, Roth CL: Pediatric central diabetes insipidus: brain malformations are common and few patients have idiopathic disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:3074–3080.

După: Zuckerman-Levin N, Hochberg Z, Rogol AD: Polyuria; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 54–55.

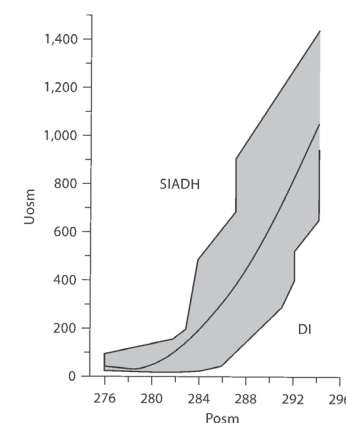


Fig. 1. Relația dintre Posm și Uosm în diverse stadii de hidratare. Adaptat din Moses și Streeten [1998].

Deshidratarea/hipovolemia ^①

Privare de apă legată de mediu

Diaree
Malnutriție
Hemoragie
Arsuri pe o suprafață întinsă
Diuretice
Obstrucție intestinală

Volum urinar

N/crescut ^②

Scăzut

Glucoza urinară/Na/osmolalitate

Na urinar/K/osmolalitate

Glicozurie

Na urinar crescut, osmolalitate

Izoton ^③

Hipoton ^④

Nu

Da

RFG

Deshidratare hipertonă

Normală

Scăzută

Pierdere de sare pe cale urinară ^⑤

Insuficiență renală

Diabet zaharat
Tubulopatie proximală

DI
(vezi algoritmul pentru Poliurie, p. 56)

Anorexie

Deshidratare prin febră „toxică hiperpiretică”

Diaree Vărsături ^⑥

Adipsie

Pierderi insensibile (piele, respirație) ^⑦

Pierdere de sare de cauză renală

Insuficiență andrenală Hipoaldosteronism ^⑧

① — Deshidratarea la copii se manifestă ca perfuzie tisulară scăzută, tahicardie și poate duce la stop cardiac și complicații SNC. Anamneza trebuie să includă modificarea greutății, aportul și excreția (gastrointestinală, urinară) și istoricul de administrare a medicamentelor. La examenul fizic trebuie incluse tegumentele (edem, turgor), limba și fontanela, frecvența cardiacă (aritmia?) și tensiunea arterială.

② — Se pierde o cantitate relativ mai mare de apă decât de electroliți. Statusul volemic poate fi evaluat prin calcularea excreției fracționate a sodiului, $FENa = 100 \times (Na \text{ urinar}/Na \text{ plasmatic}) \times (creatinina \text{ plasmatică}/creatinina \text{ urinară})$. De obicei indică o afectare a reabsorbției renale a apei datorită unui defect renal (adică DI, vezi algoritmul pentru Poliurie, p. 56) sau secundar unei substanțe osmotice, dar apare, de asemenea, la copiii cu diaree și hipertermie, febră de deshidratare și anorexie.

③ — Izotonicitatea plasmăi și ECF: pierderea apei și electroliților în raport egal cu compartimentul extracelular. Apare în diaree, vărsături și depleția acută de volum, care duce la șoc.

④ — Hipotonicitatea plasmatică și lichidul extracelular: se pierd relativ mai mulți electroliți decât apă. Apare în diaree la copiii mai mari și adulți.

⑤ — Nefropatia cu pierderi de săruri include pierderea apei libere (vezi algoritmul pentru Hiponatremia, p. 62).

⑥ — Diareea poate provoca, de asemenea, deshidratare hipertonă sau hipotonă.

⑦ — Pierderea insensibilă a apei este o cauză frecventă a hipovolemiei la sugari și mai mult la sugarii prematuri. Dacă apare transpirația excesivă, excludeți FC.

⑧ — Hipovolemia suprarenaliană (precum și PHA) este asociată cu un raport Na/K urinar crescut (raport normal ~ 2).

Bibliografie selectivă

Bettinelli A, Longoni L, Tammaro F, Faré PB, Garzoni L, Bianchetti MG: Renal salt-wasting syndrome in children with intracranial disorders. Pediatr Nephrol 2012;27:733–739.

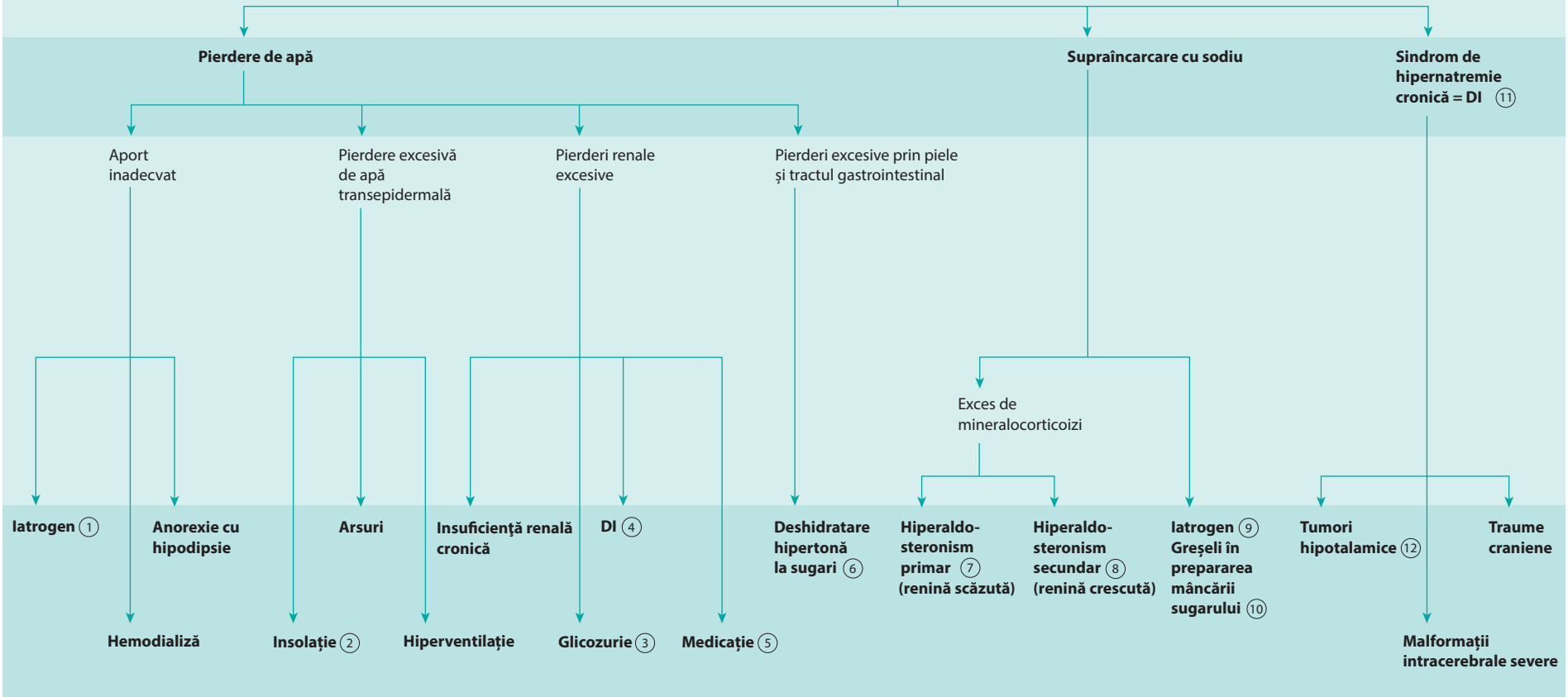
Waddell D, McGrath I, Maude P: The effect of a rapid rehydration guideline on Emergency Department management of gastroenteritis in children. Int Emerg Nurs 2014;22:159–164.

După: Sippell WG, Hochberg Z: Dehydration; in Hochberg Z (ed): Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 58–59.

Hipernatremia

(NB risc de hemoragie intracraniană) → $\text{Na}^+ > 150 \text{ mmol/l}$
 activitatea reninei plasmatice ↓, aldosteron ↓

Monitorizați valorile Na^+



- ① — Hipernatremia iatrogenă poate să apară, de exemplu, la pacienții comatoși în timpul anesteziei.
- ② — La nou-născuți, verificați temperatura incubatorului!
- ③ — De exemplu: Diabet zaharat.
- ④ — DI central (OMIM 125700) sau renal (OMIM 125800) poate fi prezent (vezi algoritmul pentru Poliurie, p. 56).
- ⑤ — Un exemplu este litiul (vezi algoritmul pentru Poliurie, p. 56).
- ⑥ — Acest lucru apare adesea în febră („toxicoză hiperpiretică”).
- ⑦ — Principalele caracteristici sunt hipopotasemia și alcaloza metabolică. Hipernatremia este de obicei absentă, secundar expansiunii volemice.
- ⑧ — Hipernatremia este ușoară sau absentă (fără pierdere!) și nu se pierde potasiu.
- ⑨ — Acest lucru se datorează în principal administrării soluțiilor hipertone (i.v., oral, rectal).
- ⑩ — Acest lucru este cel mai adesea cauzat de mamă sau asistenta medicală care confundă sarea și glucoza/zaharoza atunci când pregătește hrana pentru sugar.
- ⑪ — Control anormal al osmoreceptorului secreției ADH, adesea cu hipodipsie sau adipsie (vezi algoritmul pentru Poliurie, p. 56).
- ⑫ — Exemple pentru tumorile hipotalamice sunt: disgerminomul, craniofaringiom și histiocitoza X.

Bibliografie selectivă

Bockenbauer D, Zieg J: Electrolyte disorders. Clin Perinatol 2014;41:575–590.

Christensen JH, Rittig S: Familial neurohypophyseal diabetes insipidus – an update. Semin Nephrol 2006; 26:209–223.

Edate S, Albanese A: Management of electrolyte and fluid disorders after brain surgery for pituitary/suprasellar tumours. Horm Res Paediatr 2015;83: 293–301.

Jackson RV, Lafferty A, Torpy DJ, Stratakis C: New genetic insights in familial hyperaldosteronism. Ann NY Acad Sci 2002;970:77–88.

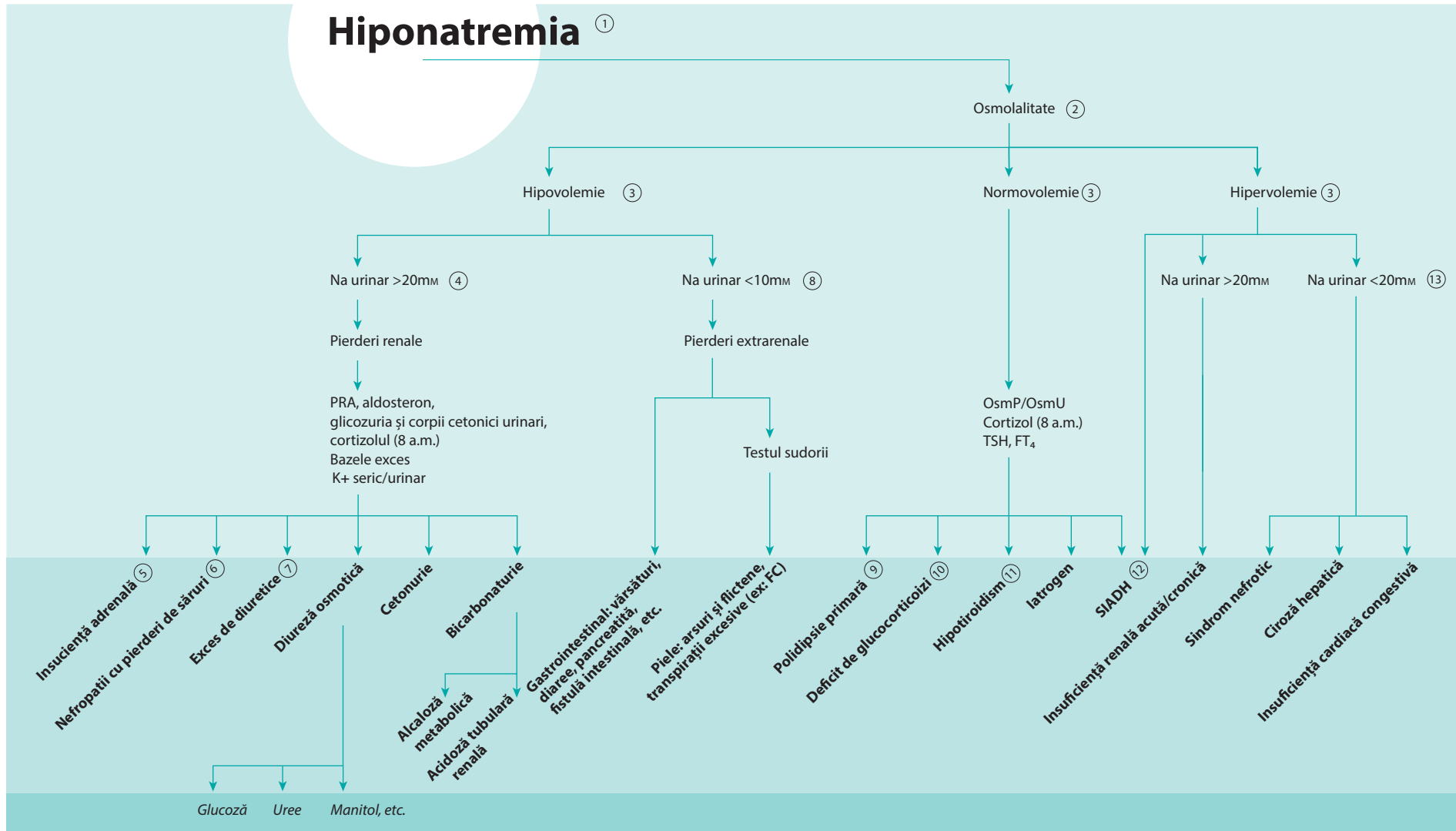
Moritz ML, Ayus JC: Disorders of water metabolism in children: hyponatremia and hypernatremia. Pediatr Rev 2002;23:371–380.

Padua AP, Macaraya JR, Dans LF, Anacleto FE Jr: Isotonic versus hypotonic saline solution for maintenance intravenous fluid therapy in children: a systematic review. Pediatr Nephrol 2015;30:1163–1172.

Ramistella V, Wasniewska M, Valenzise M, Corica D, Cantucci S, Pitrolo E, Romeo M, De Luca F: A not very essential obesity: the Rohhad syndrome. Description of two cases and review of the literature (in Italian). Pediatr Med Chir 2013;35:187–190.

După: Sippell WG, Hochberg Z: Hypernatremia; in Hochberg Z (ed): Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 60–61.

Hiponatremia ^①



① — Hiponatremia apare când sodiul plasmatic/seric este < 130 mmol/l. Valorile normale sunt după cum urmează: la nou-născuți 132-147 mmol/l, la sugarii cu vârsta < 6 luni 129-143 mmol/l, iar la copii cu vârsta > 6 luni 132-145 mmol/l. Dacă nivelul este < 120 mmol/l, există risc de convulsii și șoc. Pseudohiponatremia apare cu o osmolaritate serică crescută (> 295 mOsm/kg), datorată hiperlipidemie, hiperproteinemie sau hiperglicemiei (hiperosmolară).

② — Osmolaritatea plasmatică (nu serică) este măsurată cel mai bine cu un osmometru, dar poate fi calculată prin următoarea formulă: Osmolaritatea (mOsm/kg) = $2 \times \text{Na}^+ + \text{glucoza} + \text{uree}$ (+ etanol, etc.) (mmol/l); sau mai simplu = $2 \times (\text{Na}^+ + 5)$ (mmol/l). Intervalul normal este disponibil numai în comparație cu OsmU simultană (vezi algoritmul pentru Poliurie, p. 56)

③ — Evaluați clinic gradul de hidratare: modificarea greutateii, turgor cutanat, fontanela anterioară, membrane mucoase, edem periferic, tensiune arterială (ortostatică), distensie venoasă jugulară etc. Vezi, de asemenea, algoritmul pentru Deshidratare/hipovolemie (p. 58).

④ — Când rinichiul este sursa pierderilor anormale, lichidiene și de electroliți, reabsorbția de sodiu este afectată, chiar și în prezența depleției de volum și a hiponatremiei.

⑤ — Lipsa mineralocorticoizilor (scăderea reabsorbției Na^+) și/sau scăderea nivelurilor de glucocorticoizi (excreția afectată a apei, vezi punctul 9) este responsabilă de pierderea de sare în boala Addison (OMIM 103230), pierderea de sare în CAH (OMIM 201910), hipoplazia congenitală a glandelor suprarenale (OMIM 300200), hipoadosteronismul congenital (OMIM 203400) sau PHA congenital (OMIM 264350).

⑥ — Lipsa efectului mineralocorticoid (cu aldosteron, PRA) se observă în rezistența la aldosteron (= PHA, OMIM 264350), în imaturitatea renală tranzitorie la sugarii prematuri și în diferite malformații renale (tubulare) [boala rinichilor polichistici (OMIM 173900), etc.] sau disfuncții (pielonefrite cronice) care au ca rezultat pierdere renală de sare.

⑦ — Utilizarea/abuzul de diuretice este cea mai frecventă cauză de hiponatremie la pacienții adulți cu depleție volemică. La copii, este frecventă când se utilizează diureticele tiazidice.

⑧ — Hiponatremia din pierderile volemice extrarenale este rezultatul eliberării crescute a vasopresinei. Excreția apei este afectată chiar și în prezența reabsorbției active a sodiului de către rinichi.

⑨ — Polidipsia primară este fie habituală (uneori indusă de mamă) sau psihogenă (copiii mai mari cu tulburări de alimentație) fie din cauza unor disfuncții cerebrale (excluzând DI cu leziuni hipotalamice). Testul de restricție a aportului hidric și testul cu desmopresină (DDAVP) sunt normale (în cazurile de lungă durată numai după câteva zile de tratament) (vezi algoritmul pentru Poliurie, p. 56).

⑩ — Glucocorticoizii inhibă atât ACTH cât și eliberarea vasopresinei și permit acțiunile hormonilor vasoconstrictori. În schimb, pacienții cu deficit izolat de glucocorticoizi pot prezenta afectare profundă a excreției de apă din cauza excesului de vasopresină. Substituția cortizolului corectează hiponatremia și crește eliberarea și acțiunea vasopresinei.

⑪ — Hiponatremia asociată cu hipotiroidismul este mai frecvent observată la copiii mai mari. Se datorează afectării renale a eliminării de apă și retenției apei în țesuturile mixedematoase, având ca rezultat o creștere a cantității totale de apă din corp, în timp ce volumul plasmatic este normal sau ușor redus.

⑫ — SIADH (exces de vasopresină, OMIM 300539) se datorează pierderii răspunsului inhibitor obținut prin sistemul baroreceptor și/sau alterarea funcției receptorului de volum și osmoreceptorului.

⑬ — Concentrația de sodiu în urină este relevantă la sugarii mai mari și la copii. Concentrația scăzută de sodiu în urină se datorează creșterii reabsorbției secundare de Na^+ , scăderii perfuziei renale care apare din cauza scăderii volumului sanguin arterial. Aceasta duce la creșterea eliberării ADH care contribuie în continuare la hiponatremie.

Bibliografie selectivă

Charmandari E, Nicolaidis N, Chrousos GP: Adrenal insufficiency. Lancet 2014;383:2152–2167.

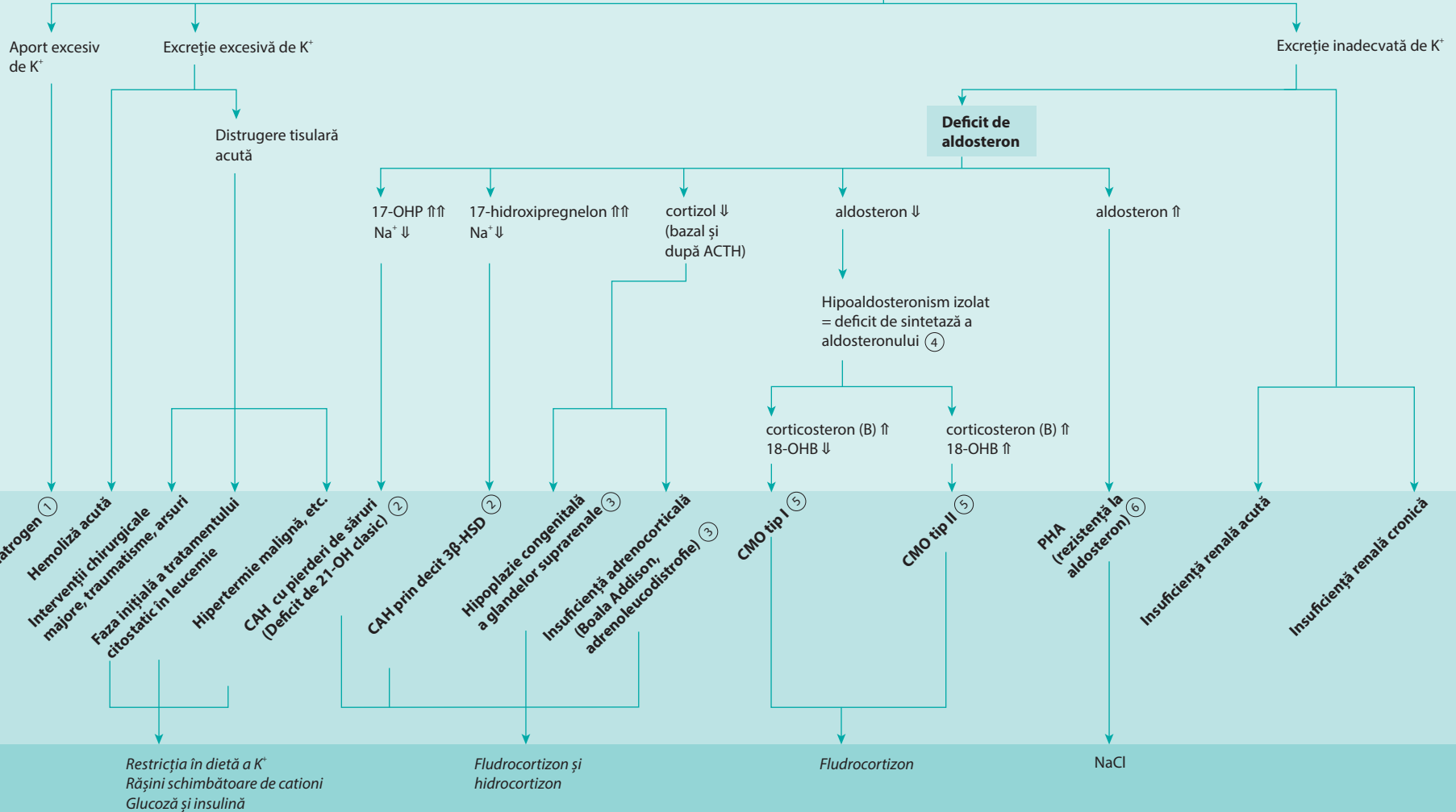
Weismann D, Schneider A, Höybye C: Clinical aspects of symptomatic hyponatremia. Endocr Connect 2016; 5:R35–R43.

După: Sippell WG, Hochberg Z: Hyponatremia; in Hochberg Z (ed): Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 62–63.

Hiperpotasemia

(NB risc de fibrilație ventriculară și stop cardiac)
 $K^+ \geq 5.8$ mmol/l, acidoză metabolică
 renina ↑, aldosteron ↓

Monitorizați valorile K^+



① — Hiperpotasemia iatrogenă se poate datora suplimentării excesive cu fluide i.v sau alimentației parenterale.

② — Vedeți algoritmi pentru Hiperplazia congenitală a glandelor suprarenale, p. 52, 54.

③ — Hipoplazia adrenală congenitală X-linkată este datorată mutațiilor DAX-1, de obicei combinate cu insuficiența pubertară (deficit izolat de gonadotropină) (OMIM 300200).

④ — Hipoaldosteronismul congenital este datorat deficitului CYP11B2 (OMIM 203400). Deficitul sintezei aldosteronului este (deficit de CMOI) o boală rară moștenită autozomal-recesiv. Mutațiile din genele CYP11B2 sunt cauzate de un defect în penultima etapă biochimică a biosintezei aldosteronului, 18-hidroxilarea corticosteronului (B) la 18-OHB, având ca rezultat nivele scăzute de aldosteron. Hipoaldosteronismul congenital datorat deficitului CMO II (OMIM 610600) este cauzat de mutația genei CYP11B2. Deficitul OCP II este o boală rară transmisă autozomal-recesiv. Aldosteronul poate fi scăzut sau normal.

⑤ — Acest deficit rar de enzime, transmis autozomal-recesiv, pentru biosinteza terminală a aldosteronului este de asemenea denumit deficit CMO (tip I, OMIM 203400; tip II, OMIM 610600). Acesta poate fi diferențiat în două tipuri specifice prin determinarea 18-OHB plasmatic și/sau analiza ADN-ului.

⑥ — Hiperpotasemia este mai puțin pronunțată și tranzitorie în PHA tip1 transmis autozomal-recesiv (OMIM 264350, pierdere de sodiu în mai multe organe ca urmare a mutațiilor în ENaC) decât în PHA tip 2 cu transmitere dominantă (OMIM 177735, pierderea renală a sodiului, datorită mutațiilor de la nivelul genelor WNK1 sau WNK4), care este mai pronunțat decât PHA tip 1 datorită mutațiilor ENaC.

Bibliografie selectivă :

Evans KJ, Greenberg A: Hyperkalemia: a review. *J Intensive Care Med* 2005;20:272–290.

Geller DS: Mineralocorticoid resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:513–520.

Mattsson C, Young WF Jr: Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:198–208.

Root AW: Disorders of aldosterone synthesis, secretion, and cellular function. *Curr Opin Pediatr* 2014;26:480–486.

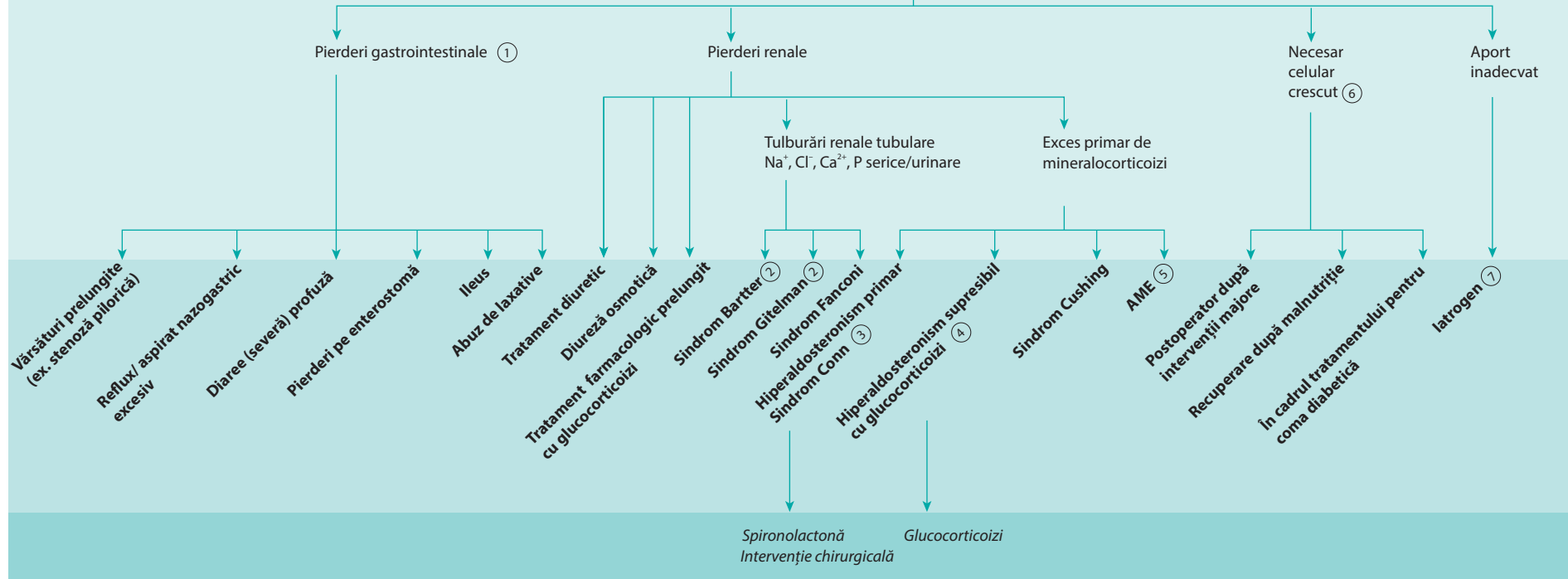
Based on Riepe F, Sippell WG, Hochberg Z: Hyperkalemia; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 64–65.

Hipopotasemia

(NB risc de (sub)ileus paralic!) ↓

$K^+ \leq 3.0$ mmol/l, alcaloză metabolică
renina ↓, aldosteron ↑

Monitorizați nivelurile de K^+



① — Aceste condiții se prezintă, de obicei, cu vărsături frecvente (de exemplu, stenoză pilorică), reflux/ aspirat nazogastric excesiv, diaree abundentă (severă) și pierderi prin enterostomă.

② — Un grup de tubulopatii renale complexe datorate mutațiilor în canalele electrolitice care se prezintă frecvent cu renină crescută, aldosteron crescut și tensiune arterială normală datorată concomitenței pierderii renale de Na⁺ și hipovolemiei. Există, de asemenea, pierderi tubulare de K⁺. (Sindromul Bartter, OMIM: tip 1, 601678; tip 2I, 241200; tip 3, 607364; tip 4A, 602522).

③ — Foarte rare la copii: adenoame producătoare de aldosteron (sindrom Conn). Oarecum mai frecvent: hiperaldosteronismul idiopatic cu suprarenale normale sau cu hiperplazie bilaterală suprarenaliană (micro-nodulară) (vezi, de asemenea, algoritmul pentru Hipertensiunea endocrină, p. 44).

④ — În această tulburare autozomal-dominantă rară (de asemenea, numit DSH), secreția de aldosteron este continuă (fără scăpare) stimulată de ACTH. Acest lucru este cauzat de o recombinare chimerică a genelor tandem CYP11B1 (11β -hidroxilazei) și CYP11B2 (aldosteron sintezei) pe cromozomul 8q, ceea ce duce la o expresie anormală a CYP11B2 în zona fasciculată, cu producție crescută din mineralocorticoizi 18-OH-11-deoxicortizol (18-OH-S), 18-OH-corticosteron (18-OHB) și 18-oxocortizol (vezi algoritmul pentru Hipertensiunea endocrină, p. 44). Tipurile 2 și 3 de hiperaldosteronism familial sunt rare tulburări autozomal-dominante asociate cu hiperaldosteronism primar, rezultând, din mutații de activare ale receptorului pentru mineralocorticoizi sau mutații ale genelor canalelor de potasiu KCNJ5 și ale canalelor de calciu CACNA1H și CACNA1D (OMIM 613677/605635).

⑤ — Această tulburare rară autozomal-recesivă se datorează oxidării defectuoase a cortizolului la cortizon, prin mutații ale genei 11β-HSD-2. Cortizolul nemetabolizat se leagă de receptorul renal pentru mineralocorticoizi, care provoacă hipertensiune arterială și hipopotasemie. Aceleași tablouri clinico-biologice se observă în sindromul Liddle (transport tubular renal defectiv al Na⁺; triamteren corectează hipopotasemia) și în ingestia excesivă liquorice (vezi algoritmul pentru Hipertensiunea endocrină, p. 44).

⑥ — Apare în timpul recuperării unor leziuni majore ale țesuturilor, de exemplu: intervenții chirurgicale majore, malnutriție sau în timpul tratamentului pentru coma diabetică (administrare de insulină).

⑦ — Hipopotasemia iatrogenă se datorează, cel mai adesea, substituției enterale sau i.v. insuficiente.

Bibliografie selectivă:

Gennari FJ: Disorders of potassium homeostasis. Hypokalemia and hyperkalemia. Crit Care Clin 2002; 18:273–288.

Korah HE, Scholl UI: An update on familial hyperaldosteronism. Horm Metab Res 2015;47:941–946.

Landau D: Potassium-related inherited tubulopathies. Cell Mol Life Sci 2006;63:1962–1968.

Scholl UI, Lifton RP: New insights into aldosterone-producing adenomas and hereditary aldosteronism: mutations in the K⁺ channel KCNJ5. Curr Opin Nephrol Hypertens 2013;22:141–147.

Vaidya A, Hamrahian AH, Auchus RJ: Genetics of primary aldosteronism. Endocr Pract 2015;21:400–405.

După: Riepe F, Sippell WG, Hochberg Z: Hypokalemia; in Hochberg Z (ed): Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 66–67.

Hipercalcemia ^①

Criza hipercalcemică ^②

Istoric

PTH

PTH crescut sau normal inadecvat

PTH supresat

Calciu urinar ^⑨

PTHrP, 1,25-dihidroxitamina D₃

Scăzut

Crescut

PTHrP ↑ ^⑫

Crescut

Scăzut

- Imobilizare ^③
- Hipertiroidism ^④
- latrogen ^⑤
- Alcaloză ^⑥
- Insuciență adrenală ^⑦
- Insuciență renală ^⑧

- Hipercalcemie hipocalciurică familială ^⑩
- Hiperparatiroidism MEN-1 și MEN-2 ^⑪

- Hipercalcemia din bolile maligne HIV

- Deficit 24-OH ^⑬
- Boli granulomatoase ^⑭

- Sindrom Williams-Beuren ^⑮
- Sindrom Down
- Condrodisplazia metafizară Jansen ^⑯
- Intoxicație cu Vitamina A
- Hipofosfatzie
- Leucemie

Dietă săracă în calciu

Imagistică, intervenție chirurgicală
tratament cu bisfosonați

Dietă săracă în calciu

Dietă săracă în calciu
În leucemie, tratament cu bisfosonați

1 — Definiția hipercalemiei este dependentă de vârstă și determinată după cum urmează. Concentrația de calciu seric total: la sugarii prematuri > 9,2 mg/dl (2,3 mmol/l); la sugarii născuți la termen > 10,4 mg/dl (2,6 mmol/l); la copii și adolescenți > 10,8 mg/dl (2,7 mmol/l). Concentrația de calciu ionizat: la sugarii născuți prematur > 5,8 mg/dl (1,5 mmol/l); la sugarii născuți la termen > 5,0 mg/dl (1,3 mmol/l); la copii și adolescenți > 5,0 mg/dl (1,3 mmol/l).

2 — Criza hipercalemică se manifestă prin deshidratare, hipertensiune arterială și convulsii sau comă. Aceasta poate să apară dacă calciul seric depășește 14 mg/dl (3,5 mmol/l) și aceste niveluri serice ridicate trebuie considerate ca o criză în așteptare. Soluția de NaCl 0,9% intravenos, furosemidul și bisfosfonații sunt tratamentul de elecție la care se pot adăuga și glucocorticoizii. Într-o situație amenințătoare de viață, se poate opta pentru dializa peritoneală sau hemodializă.

3 — Copiii sunt mai predispuși decât adulții la hipercalemie după imobilizare. Hipertensiunea arterială este o caracteristică suplimentară la acești pacienți. În cazurile de imobilizare cu boli maligne, acestea din urmă pot fi factori majori.

4 — Hipertiroidismul induce resorbția osoasă cu hipercalemie și PTH supresat. Hipercalemia a fost, de asemenea, raportată în hipotiroidism și a fost atribuită unei sensibilități crescute la vitamina D.

5 — Tiazidele pot determina hipercalemie datorită reabsorbției renale crescute de calciu și concentrației crescute de proteine care leagă calciul. Hipervitaminaza A, după ingestia a 50.000 de unități pe zi sau mai mult, poate induce o resorbție osoasă avansată, care poate fi suficient de severă încât să determine nefrocalcinoză și insuficiență renală. La pacienții cu afecțiuni renale cronice, aluminiul se leagă de fosfat și poate crește nivelurile de calcitriol.

6 — Alcaloza din orice cauză interferează cu excreția renală a calciului. În sindromul lapte-alkaline, alcaloza este asociată, de asemenea, cu creșterea aportului de calciu sub forma de lapte sau CaCO₃.

7 — Hipercalemia din insuficiența suprarenaliană rezultă din reabsorbția renală și intestinală crescută, datorită deficitului de glucocorticoizi care scad calcemia. Contribuie, de asemenea, scăderea volemiei și nivelurile crescute de proteine care leagă calciul. Hipercalemia este, de asemenea, o manifestare neobișnuită în PHA.

8 — În faza de recuperare din insuficiența renală acută, hipercalemia poate fi observată pentru o perioadă scurtă de timp datorită creșterii PTH.

9 — Într-un examen de urină, raportul normal calciu/creatinină este dependent de vârstă.

10 — Hipercalemia hipocalciurică familială este o boală asimptomatică transmisă autozomal-dominant care determină insensibilitatea paratiroidelor la efectul supresiv normal al calciului asupra secreției de PTH, datorită mutațiilor dominante la nivelul receptorului sensibil la calciu (CaSR). Unul dintre părinți poate fi afectat. Hiperparatiroidismul sever neonatal este o formă severă de hipercalemie familială hipocalciurică, caracterizată prin hipercalemie severă și demineralizare osoasă. În cele mai multe cazuri, hiperparatiroidismul sever neonatal este datorat mutațiilor bialelice de pierdere a funcției în gena CASR care codifică receptorul sensibil la calciu (CaSR).

11 — MEN trebuie luat în considerare la orice copil cu hiperparatiroidism. 90% dintre pacienții cu MEN-1 prezintă o hiperplazie paratiroidiană, împreună cu adenomul hipofizar și/sau tumoră pancreatică. Natura autosomal-dominantă de transmitere a MEN-2 necesită examinarea părinților și fraților. În MEN-2, carcinomul tiroidian medular și feocromocitomul sunt principalele caracteristici, iar uneori este asociată hiperplazia „chief-cell”.

12 — PTHrP este produs de mai multe tipuri de tumori. Imobilizarea și invazia tumorală osoasă ar putea contribui. Această afecțiune este cauza majoră a crizei hipercalemiei.

13 — Mutațiile la nivelul CYP24A1, care codifică 24-hidroxilaza-25-hidroxitaminei D, enzima cheie a degradării 1,25-dihidroxitaminei D₃ are ca rezultat niveluri crescute ale 1,25-dihidroxitaminei D₃ care cauzează hipercalemie și hipercalciurie.

14 — Țesuturile granulomatoase (în sarcoidoză) produc calcitriol.

15 — Sindromul Williams-Beuren este o tulburare a dezvoltării neurologice asociată cu dismorfisme faciale, anomalii ale țesutului conjunctiv, defecte cardiace, anomalii structurale ale creierului și hipercalemie infantilă tranzitorie. Acest sindrom rezultă prin deleția genelor contigue de pe cromozomul 7, gene situate telomeric față de RFC2, inclusiv CLIP2,

GTF2I și GTF2IRD1 și a genei factorului general de transcripție Ili care codifică TFII-I, care are rolul de a suprima acumularea TRPC3 pe suprafața celulară, implicate în transportul de calciu.

16 — Mutația activatoare a receptorului PTH se caracterizează prin hipercalemie, resorbție osoasă crescută și diferențiere întârziată a cartilajelor.

Bibliografie selectivă

Davies JH: A practical approach to problems of hypercalcaemia; in Allgrove J, Shaw N (eds): Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents. Endocr Dev. Basel, Karger, 2009, vol 16, pp 93–114.

Letavernier E, Rodenas A, Guerrot D, Haymann JP: Williams-Beuren syndrome hypercalcaemia: is TRPC3 a novel mediator in calcium homeostasis? Pediatrics 2012;129:e1626–e1630.

Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, John U, Misselwitz J, Klaus G, Kuwertz-Bröking E, Fehrenbach H, Wingen AM, Güran T, Hoenderop JG, Bindels RJ, Prosser DE, Jones G, Konrad M: Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcaemia. N Engl J Med 2011;365:410–421.

După: Tiosano D, Hochberg Z: Hypercalcaemia; in Hochberg Z (ed): Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 68–69.

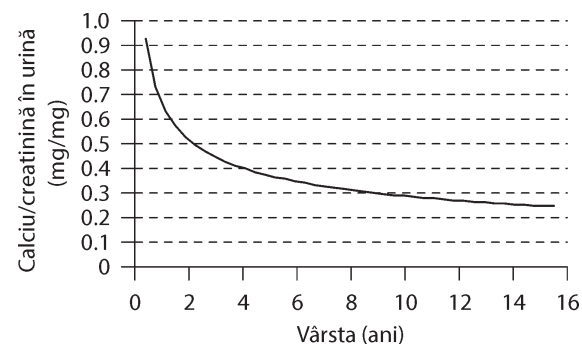


Fig. 1. Limita superioară pentru raportul calciu/creatinină în urină în funcție de vârstă.

Hipocalcemia^①

Istoric al consulturilor,
nomograma, creatinina,
funcția hepatică

Albumina serică

Albumina >40 g/l

Albumina <40 g/l

Ca²⁺ ionic^①

Ca²⁺ scăzut^①

Ca²⁺ N

Calciul urinar^④

Crescut

Scăzut

PTH^⑥

Scăzut

Crescut

Malabsorbție^②
Boli hepatice
Insuficiență renală
Sindrom nefrotic
latrogen^③

Hipocalcemie
hipercalciurică^⑤
Sindrom Fanconi

Hipoparatiroidism
(fosforul seric ↑,
fosforul urinar ↓)^⑦
Hipomagneziemia^⑧

Rahitism (fosforul seric ↓,
fosforul urinar ↑)
Pseudohipoparatiroidism
(fosforul seric ↑,
fosforul urinar ↓)^⑨

Pseudohipocalcemia

*Tratament cu calciu și
calcitriol*

*Tratament cu calciu și calcitriol
Magneziu dacă este necesar*

*Radiografie
Tratament cu calciu și vitamina D*

① — Definiția hipocalcemiei se raportează la vârstă (vezi algoritmul pentru Hipercalcemie, p. 68). Dacă apare simptomatologia, tratați cu soluție de gluconat de calciu 10%, 0,5 ml/kg în infuzie timp de 5-10 minute. Dacă simptomele persistă, repetați această doză. Efectul hipoalbuminiei poate fi corectat prin utilizarea formulei:

Ca seric corectat (mg/dl) = Ca seric măsurat (mg/dl) + 0,8 × [4 - albumina măsurată (mg/dl)].

② — Bolile asociate cu malabsorbție și cele care implică malabsorbția vitaminei D includ: boala celiacă, FC, ciroza biliară, insuficiența pancreatică și pancreatita cronică, by-pass intestinal și abuzul de laxative. Toate acestea conduc la rahitism prin malabsorbție (vezi algoritmul pentru Rahitism, p. 74).

③ — Medicamentele anticonvulsivante pot provoca hipocalcemie (vezi algoritmul pentru Rahitism, p. 74). Alte forme de hipocalcemie iatrogenă includ transfuzii de sânge cu EDTA sau citrat, utilizarea excesivă a bisfosfonaților, calcitoninei, mitramicinei, azotat de galiu și fosfarnet.

④ — Calciul urinar este dependent de vârstă (vezi algoritmul pentru Hipercalcemie, p. 68).

⑤ — Mutațiile activatoare ale receptorului sensibil la calciu (CaSR) determină hipocalcemie autozomal-dominantă cu hipercalciurie. Tratatamentul este necesar numai dacă hipocalcemia indică hipoparatiroidismul relativ.

⑥ — Nivelurile serice ale PTH trebuie corelate cu nivelul simultan al calciului seric. Nivelul crescut de PTH reprezintă răspunsul normal la hipocalcemie și, prin urmare, nivelul „normal” al PTH la un pacient cu hipocalcemie indică hipoparatiroidismul relativ.

⑦ — Diagnosticul hipoparatiroidismului necesită un nivel scăzut de calciu, nivel crescut de fosfat și fără semne patologice osoase la radiografie. Hipo-PTH poate să apară postoperator, ca parte a unei boli autoimune poliglandulare, secundar unor boli infiltrative (talasemie majoră, hemo-cromatoză, boală Wilson, cancer metastatic), secundar iradierii gâtului sau idiopatic. Tratatamentul cu calciu i.v. (dacă hipocalcemia este simptomatică) sau oral trebuie urmat de administrarea de 1α-OHD sau calcitriol.

⑧ — Vezi algoritmul pentru Hipomagneziemie, p. 76.

⑨ — Pseudohipoparatiroidismul este rezultatul rezistenței periferice la PTH. În pseudohipoparatiroidismul de tip 1, mutația dominantă a genei G, cu sau fără osteodistrofie Albright, este reprezentativă pentru debutul în mica copilărie și poate fi decelată la unul dintre părinți. AMPc și fosfaturia nu sunt stimulate de PTH. În pseudohipoparatiroidismul de tip 2, AMPc crește după PTH, dar nu apare fosfaturia.

Bibliografie selectivă

Cusano NE, Rubin MR, Irani D, Sliney J Jr, Bilezikian JP: Use of parathyroid hormone in hypoparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2013;36:1121-1127.

Lemos MC, Thakker RV: GNAS mutations in pseudohypoparathyroidism type 1a and related disorders *Hum Mutat* 2015;36:11-19.

Shaw N: A practical approach to hypocalcaemia in children; in *Allgrove J, Shaw N* (eds): *Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents*. Endocr Dev. Basel, Karger, 2009, vol 16, pp 73-92. Erratum in: *Endocr Dev*. 2009;16:92.

Shoback D: Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008;359:391-403.

Based on Tiosano D, Hochberg Z: Hypocalcemia; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 70-71.

Hipocalcemia neonatală ①

Hipocalcemia timpurie (la 1–4 zile) ②

Hipocalcemia târzie (5–15 zile) ④

PTH, 25-OHD, fosfor, magneziu, calciu urinar

PTH = N sau scăzut
Fosfor crescut

PTH crescut
25-OHD scăzut
Fosfat = N sau scăzut
Calciu urinar scăzut

PTH crescut
25-OHD = N
Fosfat = N sau scăzut
Calciu urinar scăzut

PTH crescut
25-OHD = N
Fosfat crescut

Prematuritate
Diabet matern ③
Stres perinatal, asfixie
IUGR
Anticonvulsivante luate de mamă

Hipoparatiroidism ⑤
Hiperparatiroidism matern ⑥
Hipomagneziemia
Osteopetroză ⑦

Decit de vitamina D al mamei

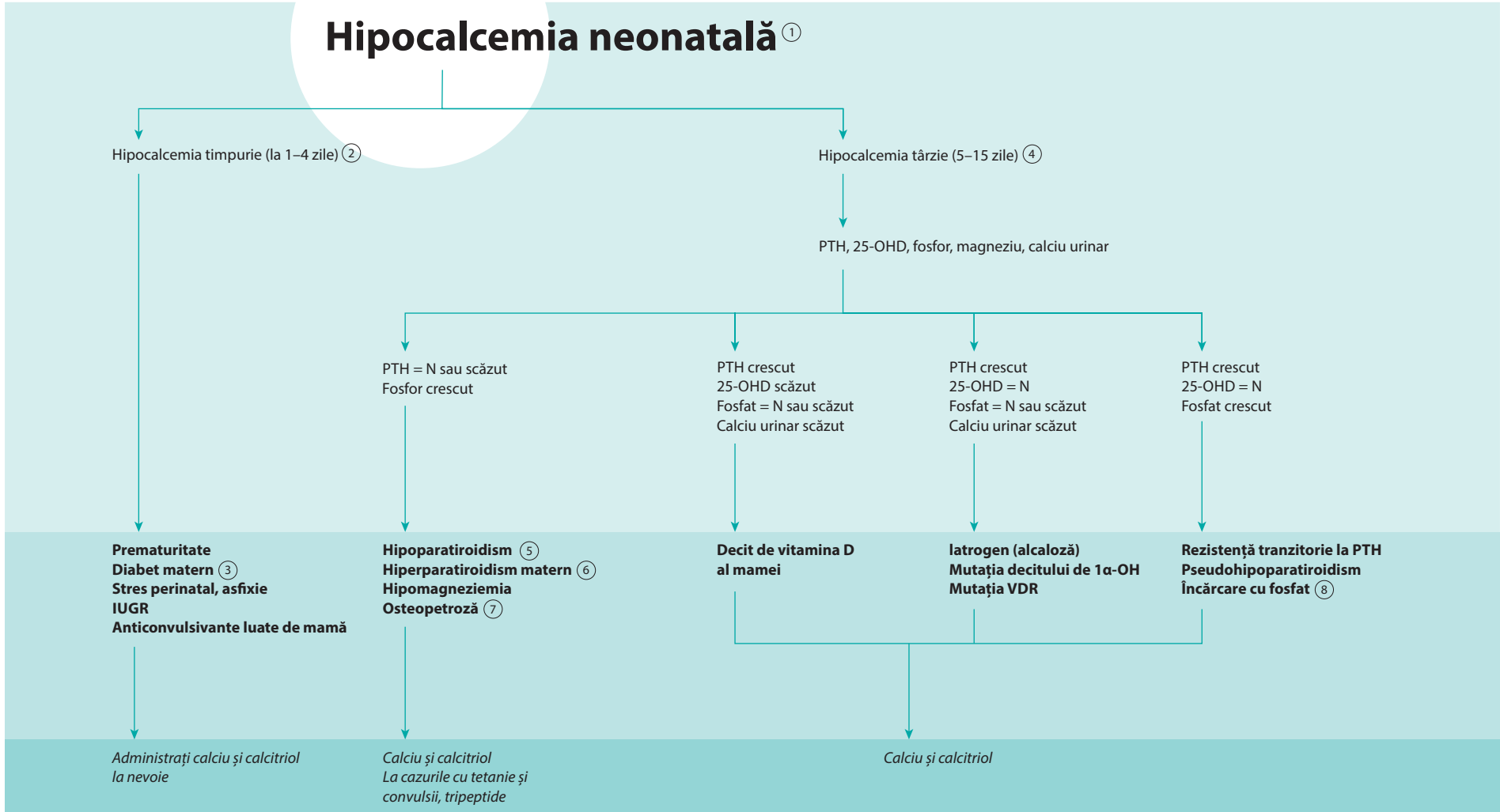
Iatrogen (alcaloză)
Mutația decitului de 1α-OH
Mutația VDR

Rezistență tranzitorie la PTH
Pseudohipoparatiroidism
Încărcare cu fosfat ⑧

Administrați calciu și calcitriol la nevoie

*Calciu și calcitriol
La cazurile cu tetanie și convulsii, tripeptide*

Calciu și calcitriol



- ① — Concentrațiile serice normale ale Ca²⁺ la nou-născuții la termen ating un minim la vârsta de aproximativ 24 de ore (1,10-1,36 mmol/l sau 4,4-5,4 mg/dl) ca apoi să crească lent. La cei născuți la termen, hipocalcemia este de obicei definită ca o concentrație a calciului ionic < 1,10 mmol/l (4,4 mg/dl)
- ② — Hipocalcemia neonatală “precoce” apare în primele 4 zile de viață și reprezintă o variantă exagerată a scăderii fiziologice normale a concentrației serice a calciului după naștere, așa cum este descris mai sus. Hipocalcemia este temporară, iar concentrația serică a calciului, de obicei, revine la normal în interval de 1 până la 3 zile [Thomas et al., 2012].
- ③ — La sugarul provenit din mamă diabetică, hipocalcemia poate să fie legată de hipomagneziemie, cu pierderi urinare de magneziu la mamă care cauzează deficit de magneziu și hipoparatiroidism funcțional secundar la făt și nou-născut [Banerjee et al., 2003].
- ④ — Hipocalcemia neonatală este definită ca fiind “tardivă” când apare după primele 4 zile de viață. Hipocalcemia întârziată neonatală, de obicei, se dezvoltă la vârsta de aproximativ 4-7 zile și apare mai frecvent la nou-născutul la termen decât la prematurii.
- ⑤ — Pentru tulburări de formare și secreție a glandelor paratiroidice, vezi Tabelul 1.
- ⑥ — Hipercalcemia maternă duce la hipercalcemie fetală și la hipoparatiroidism secundar fetal. Acesta se rezolvă spontan în zile până la săptămâni și este suficient tratamentul de susținere cu calciu, analogi de vitamina D, sau ambele.
- ⑦ — Osteopetroza se poate prezenta ca hipocalcemie neonatală tardivă (vârsta medie la prezentare, 12 zile) și este diagnosticată cu ușurință pe baza caracteristicilor radiologice tipice. Defectele genetice includ mutații la nivelul următoarelor gene: gena *Tnfrsf11a* (OMIM 259710) care codifică RANK, gena *OSTM1* (OMIM 607649) care codifică proteina transmembranară 1 asociată osteopetrozei, gena *ATP6ITCIRG1* (OMIM 604592) care codifică subunitatea a3 a pompei vacuolare de protoni, care mediază acidificarea interfeței os-osteoclast, proteina canal-7 *CLCN7* (OMIM 602727) și anhidraza carbonică *IICA2* (OMIM 611492).
- ⑧ — Hipocalcemia tardivă datorată încărcării cu fosfat a fost frecvent observată la sugarii hrăniți cu lapte de vacă sau cu lapte praf datorită conținutului ridicat de fosfor al acestora. Odată cu introducerea formulelor adaptate sugarii, hipocalcemia indusă de fosfați a devenit mai puțin frecventă. Nivelurile serice de calciu cresc frecvent când acești sugari primesc lapte uman, formule cu nivel scăzut de fosfat și suplimente de calciu. După câteva zile până la săptămâni, PTH seric crește, de obicei, și sugarii încep să tolereze o încărcătură mai mare de fosfați alimentari și formule pentru sugari fără suplimente de calciu.

Bibliografie selectivă

Thomas TC, Smith JM, White PC, et al: Transient neonatal hypocalcemia: presentation and outcomes. *Pediatrics* 2012;129:e1461–e1467.

Banerjee S, Mimouni FB, Mehta R, Llanos A, Bainbridge R, Varada K, Sheffer G: Lower whole blood ionized magnesium concentrations in hypocalcemic infants of gestational diabetic mothers. *Magnes Res* 2003;16:127–130.

Newfield RS: Recombinant PTH for initial management of neonatal hypocalcemia. *N Engl J Med* 2007;356:1687–1688.

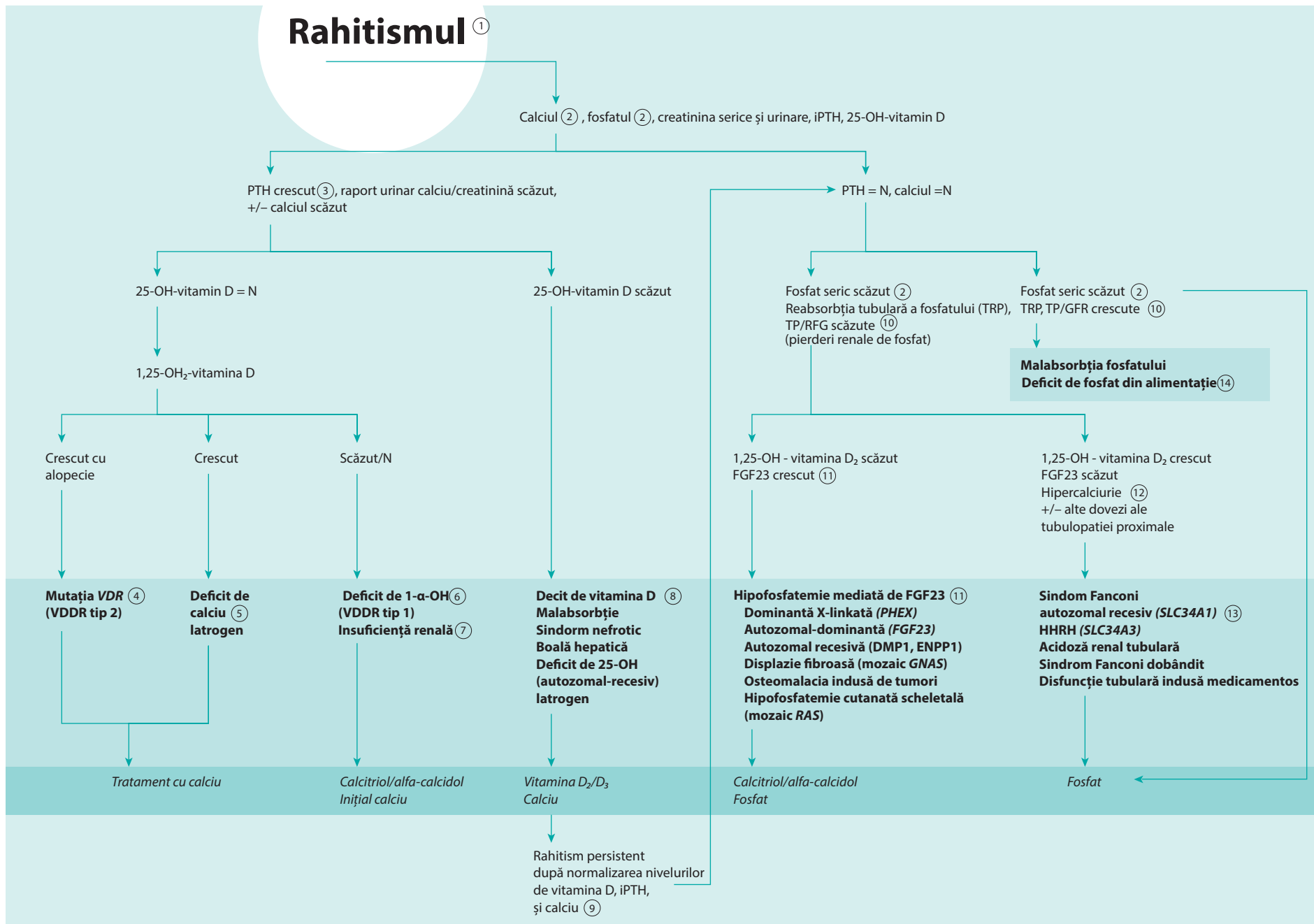
Shaw NJ: A practical approach to hypocalcaemia in children; in *Allgrove J, Shaw NJ* (eds): *Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents*. Endocr Dev. Basel, Karger, 2015, vol 28, pp 84–100.

Tabelul 1. Tulburări ale formării și secreției glandelor paratiroidice

	OMIM	Moștenire	Locus	Gena	Anomalii asociate
<i>Tulburări ale formării glandelor paratiroidice</i>					
Deleția cromozomială 22q11.2 (DiGeorge/VCF5)	188400	Sporadic sau AD	22q11.21-q11.23 10p13-p14	<i>TBX1</i>	Hipoplazie timică cu deficit imun, defecte conotruncale, palatoschizis, facies dismorfic
DiGeorge/VCF5 Complex 2	601362				
Hipoparatiroidism, surditate, sindrom renal	146255	AD	10p14	<i>GATA3</i>	Surditate, displazie renală
Hipoparatiroidism-retard-dismorfism (sindrom Sanjad-Sakati/ Sindrom Kenny-Caffey 1)	241410	AR sau AD	1q42.3	<i>TBCE</i>	Retard de creștere, retard de dezvoltare, microcefalie, microftalmie, mâini/picioare mici
Sindrom Kenny-Caffey 2	127000	AD	11q12	<i>FAM111A</i>	Stenoza medulară, anomalii otice
Boli mitocondriale		Variabilă			
Sindrom Kearns-Sayre	530000		mtDNA		Ecefalopatie, boli oftalmologice, bloc de ramură
Sindrom Pearson măduvă-pancreas	557000		mtDNA		Anemie, disfuncție pancreatică
MELAS	540000		mt tRNA		Miopatie, ecefalopatie, acidoză,
LCHAD	609016		2p23	<i>MTP</i>	Hipoglicemie, hipotonie
Hipoparatiroidism familial izolat	603716 307700	AR sau AD XR	6p24.2 Xq26-27	<i>GCMB</i>	
<i>Tulburări ale secreției glandelor paratiroidice</i>					
Mutații ale genelor PTH	168450	AR sau AD	11p15.3	<i>PTH</i>	
Hipocalcemia autozomal-dominantă (activatoare)		AD			Grade variabile de severitate, hipomagneziemie, hipercalcemia
Tip 1	601198		3q13.3-21	<i>CaSR</i>	
Tip 2	615361		19p13.3	<i>GNA11</i>	

AD = Autozomal dominant AR = autozomal recesiv; XR = recesiv X-linkat

Rahitismul ^①



1 — Termenul „rahitism” se aplică numai în cazul copiilor, iar boala este definită de schimbări în cartilajele de creștere, în timp ce adulții cu aceleași defecte au osteomalacie. Diagnosticul se bazează pe radiografie și creșterea fosfatazei alcaline derivate din os. Acest algoritm se limitează la cauzele calcioponice și fosfoponice ale rahitismului și nu se adresează erorilor înnăscute în mineralizare (de exemplu, hipofosfatazia) sau displaziile scheletale metafizare care imită rahitismul.

2 — Nivelurile serice de calciu și fosfat sunt dependente de vârsta (cu variații ușoare în funcție de analiză) (vezi Tabelul 1).

3 — Nivelurile serice ale PTH trebuie să fie corelate cu cele ale calciului seric concomitent. PTH crescut este răspunsul adecvat la hipocalcemie; prin urmare, nivelul de calciu poate fi normal datorită unei compensări adecvate de către PTH înainte ca rahitismul să devină sever. Cu toate acestea, nivelul crescut de PTH și nivelul de calciu urinar scăzut/nedetectabil în ciuda unor valori normale ale calciului seric reflectă o stare calcioponică. De asemenea, PTH “normal” la un pacient cu hipocalcemie indică hipoparatiroidismul relativ.

4 — Mutații autozomal-recesive ale receptorului vitaminei D (OMIM 601769), cunoscut anterior ca VDDR de tip 2, sau anomalii în elementele post-receptor, provoacă rahitism asociat cu nivele serice foarte mari de 1,25(OH)₂D. În variantele ușoare sau în cazul diagnosticării precoce, administrarea orală de calciu în doză mare (până la 5 g/m²) poate fi suficientă, dar în cazurile mai severe, calciul trebuie administrat i.v.

5 — Deficitul de calciu poate să apară în malnutriția severă și este comun în Africa Subsahariană, unde copiii au o dietă cu conținut scăzut de calciu și bogată în inhibitori competitivi ai absorbției calciului fitați și oxalați. Tratamentele cu chelatori de calciu sau cu inhibitori ai absorbției acestuia (de exemplu, produse din sânge cu citrat, fenitoina) pot, de asemenea, provoca rahitismul calcioponic.

6 — Mutațiile autozomal-recesive din CYP27B1 provoacă deficit de 1-α-OH (OMIM 264700), cunoscut anterior ca VDDR de tip 1.

7 — În cazul insuficienței renale cronice, când peste 75% din funcția renală este pierdută, 1-hidroxiilarea anormală a 25(OH)D poate provoca rahitism.

8 — Deficitul de vitamină D poate să apară atunci când expunerea la lumina solară este inadecvată sau nu se administrează vitamina D. În plus, sindroamele de malabsorbție care afectează vitaminele lipo-solubile, inclusiv boala celiacă, boli cronice ale intestinului subțire și insuficiența pancreatică, pot determina deficit de vitamină D. În sindromul nefrotic, globulina serică care leagă vitamina D este redusă și clearance-ul vitaminei D este accelerat. Rahitismul hepatic și 25-hidroxiilarea anormală a vitaminei D poate să apară în atrezia sau ciroza biliară; mutațiile la nivelul genei responsabile pentru 25-hidroxiilază (OMIM

600081) sunt extrem de rare. Există numeroase medicamente care accelerează catabolismul vitaminei D cum ar fi antiepilepticele (inclusiv fenitoină, carbamazepină și barbituricele), precum și anumite antibiotice, glucocorticoizi, antihipertensive, antiretrovirale etc.

9 — Diagnosticarea cauzelor subiacente ale rahitismului poate fi îngreunată de deficitul concomitent de vitamină D, care este comun. Astfel, dacă rahitismul și/sau anomalii biochimice persistă după substituția cu vitamina D (acordând timpul de vindecare scheletală), evaluarea ulterioară pentru alte cauze este justificată.

10 — TRP se calculează pornind de la raportul dintre fosfor și clearance-ul creatininei. În acest raport, volumul urinar și timpul sunt reduse, iar calculul poate fi efectuat pentru examenul de urină și valorile serice ale creatininei și fosforului: $TRP = [1 - (\text{fosfor urinar} \times \text{creatinina serică}) / (\text{creatinina urinară} \times \text{fosfor seric})] \times 100$. Valorile normale sunt între 85-95%, când nivelul fosfatului din sânge este normal. În hipofosfatemie, TRP ar trebui să se apropie de 100%; dacă este scăzut, acest lucru sugerează pierderea renală a fosfatului. Pragul renal al concentrației de fosfat, TP/RFG, poate fi derivat din TRP și fosfatul seric și, la fel ca fosfatul seric, este dependent de vârstă [Alon și Hellerstein, 1994].

11 — FGF23 este un hormon care reglează fosfatul produs în oase care inhibă co-transportorii 1-α-hidroxiilazei și a fosfatului de sodiu în rinichi, ducând la o deteriorare a absorbției intestinale și a reabsorbției renale a fosfatului. Există mai multe condiții genetice și dobândite cu exces de FGF23, toate acestea conducând la hipofosfatemie, hiperfosfaturie, PTH normal sau ușor crescut, 1,25-OH-vitamină D₂ scăzută sau cu valori “normale necorespunzătoare” și rahitism/osteomalacie. Tratamentul cu doze zilnice multiple de fosfat și calcitriol pentru prevenția hiperparatiroidismului secundar este necesar, cu excepția osteomalaciei induse de tumori, caz în care îndepărtarea tumorii cu secreție ectopică de FGF23 este curativă. Există studii promițătoare legate de imunoterapia cu anticorpi FGF23.

12 — Hipercalciuria este definită ca o excreție urinară în 24 de ore > 4 mg/kg/zi (0,1 mmol/kg/zi). Când urina pe 24 de ore nu poate fi obținută, raportul aleator calciu/creatinină din urină poate fi interpretat utilizând intervale normale specifice vârstei (vezi Figura 1 din algoritmul pentru Hipercalcemie, p. 69).

13 — Mutațiile co-transportorilor fosfatului de sodiu renal determină fosfaturia independentă de FGF23: Sindromul Fanconi autozomal-recesiv (OMIM 182309) și HHRH (OMIM 241530), care sunt asociate cu creșterea 1,25-(OH)₂-vitamină D și hipercalciuria absorbțivă la prezentare. Pierderea renală a fosfatului este observată și în alte tipuri de disfuncții tubulare proximale generalizate (Sindrom Fanconi), datorate bolii Wilson, bolii Lowe, tirozinemiei, bolilor de depozitare a glicogenului, cistinozei, acidozei tubulare renale și multor medicamente (de exemplu, acetazolamida, tenofovir). Pacienții ar trebui evaluați pentru alte dovezi de disfuncție tubulară, cum ar fi aminoaciduria, bicarbonaturia, glicozuria, uricozuria și acidoza metabolică.

14 — Fosfatul este prezent în toate alimentele, prin urmare deficitul de fosfat în alimentație este rar. Acesta poate să apară în cazurile cu alimentație exclusiv parenterală și formule pentru prematuri fortificate inadecvat/laptele matern. Medicamentele sau alimentele care leagă fosfatul intestinal pot inhiba absorbția acestuia.

Tabel 1. Nivelurile serice ale calciului și fosfatului corespunzătoare vârstei

	Vârsta, ani	Calciul total, mg/dl (mmol/l)	Fosfat, mg/dl (mmol/l)
Sugari născuți prematur		7.2–9.2 (1.8–2.3)	4.4–7.3 (1.42–2.35)
Sugari	0–0.25	8.8–11.3 (2.2–2.8)	4.6–8 (1.5–2.6)
Copii	1–5	9.4–10.8 (2.3–2.7)	4–6 (1.3–1.95)
	6–12	8.7–10.8 (2.18–2.7)	3.5–6 (1.13–1.95)
Adolescenți	13–16	8.5–10.5 (2.13–2.6)	3.3–5.8 (1.05–1.87)
Ad	20	8.5–10.5 (2.13–2.6)	2.5–4.5 (0.8–1.45)

Bibliografie selectivă

Alon U, Hellerstein S: Assessment and interpretation of the tubular threshold for phosphate in infants and children. *Pediatr Nephrol* 1994;8:250–251.

Bagga A, Bajpai A, Menon S: Approach to renal tubular disorders. *Indian J Pediatr* 2005;72:771–776.

Carpenter TO: The expanding family of hypophosphatemic syndromes. *J Bone Miner Metab* 2012;30:1–9.

Malloy PJ, Feldman D: Genetic disorders and defects in vitamin D action. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:333–346.

Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al: Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:394–415.

După: Tiosano D, Hochberg Z: Rickets; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 72–73.

Hipomagneziemia ^①

Verificați iPTH^②, calciul^②, fosfatul^②, magneziul, creatinina, glucoza, electroliții, bicarbonatul, pH serice și urinare
Calculați FEMg^③

FEMg <2%

FEMg >2%
(pierdere renală de magneziu)

Gastrointestinal ^④

- Aport insuficient prin alimentație
- Malabsorbție
- Diaree
- Sindromul de intestin scurt
- Dietă cetogenă
- Pancreatită ^⑤
- Inhibitori de pompă de protoni ^⑥
- HSH (*TRPM6*) ^⑦

Altele

- Chelatori intravasculari
- Sindromul oaselor flămânde

Medicație/toxine ^⑧

- Diuretice de ansă
- Tiazide
- Medicamente nefrotice
- Alcool
- Acidoză metabolică

Hipomagneziemie izolată

Autozomal dominant ^⑨

- FXD2*
- CNNM2*
- KCNA1*

Autozomal recesiv

- EGF* ^⑩
- HSH (TRPM6)* ^⑦

Cu hipopotasemie și alcaloză ^⑪

- Sindrom Gitelman (*SLC12A3*)
- Sindrom Bartter tip 3 (*CLCNKB*)
- Sindrom EAST/SeSAME (*KCNJ10*)

Cu hipercaliurie

- Hipoparatiroidism ^⑫
- Hipercalcemie ^⑬
- Hipocalcemie autozomal-dominantă (*CASR*)^⑬
- FHHNC (*CLDN16/19*)^⑭

+/- Hiperglicemie

- Diabet zaharat ^⑮
- MODY5 (HNF1B)* ^⑮
- Neonatală tranzitorie
- Hiperfenilalaninemia – *MODY (PCBD1)* ^⑯

1 — Intervalul normal pentru magneziul total este de 1,6-2,6 mg/dl (0,66-1,07 mmol/l).

2 — Magneziul este un co-factor necesar pentru secreția PTH și crește sensibilitatea la PTH. Astfel, hipomagneziemia poate duce la hipoparatiroidism secundar cu hipocalcemie și hiperfosfatemie.

3 — Aproximativ 70% din magneziul circulant este sub formă ionizată, restul formând complexe cu proteine și anioni. Aproximativ 80% din magneziul total este filtrat la nivel glomerular și apoi reabsorbit prin mecanisme paracelulare pasive la nivelul tubului contort proximal/brațul gros ascendent al ansei lui Henle și prin transport transcelular activ în DCT. Mai mulți hormoni cresc reabsorbția magneziului, inclusiv PTH, aldosteronul, vitamina D, catecolaminele, prostaglandinele și insulina. Magneziul este, de asemenea, un ligand pentru receptorul de calciu (cation) (CASR); activarea receptorului crește excreția magneziului. Este important să se calculeze FEMg pentru a se face distincția între cauzele renale și non-renale ale hipomagneziemiei utilizând următoarea formulă: $FEMg = 100 \times (Mg \text{ urinar} \times Cr \text{ plasmatică}) / (0,7 \times Mg \text{ plasmatic} \times Cr \text{ urinară})$. În hipomagneziemie, $FEMg > 2\%$ indică pierderi anormale de magneziu la nivel renal.

4 — Absorbția intestinală a magneziului se realizează atât prin intermediul unei căi paracelulare, cât și a unei căi transcelulare mediate de canalul ionic cu potențial tranzitor cu receptori melastatin-6 (TRPM6). Tulburările intestinale și dieta cetogenă pot afecta absorbția magneziului.

5 — Se crede că pancreatita acută provoacă saponificarea calciului și magneziului în grăsimea necrozată, ceea ce duce la hipocalcemie și hipomagneziemie. Pancreatita cronică poate determina malabsorbție, precum și pierderi renale (când se asociază cu alcoolism sau diabet).

6 — Deși este controversat, se crede că inhibitorii pompei de protoni pot provoca hipomagneziemie prin inhibarea TRPM6 și TRPM7 conducând la absorbție gastrointestinală deficitară.

7 — HSH (OMIM 602014) este o tulburare autozomal-recesivă datorată mutațiilor în TRPM6 cu defect principal al absorbției intestinale a magneziului. Cu toate acestea, TRPM6 se afla și în rinichi, iar acești pacienți pot prezenta pierderi renale de magneziu.

8 — Multe medicamente pot promova pierderile renale de magneziu prin efecte directe asupra tubilor (diuretice) sau nefrotoxicitate care determină tubulopatii (de exemplu, aminoglicozide, inhibitori de calcineurină, anticorpii receptori EGF, alcool). Alcoolul asociat cu pancreatita poate contribui, de asemenea, la hipomagneziemie (vezi mai sus).

9 — Există trei cauze cunoscute ale hipomagneziemiei izolate autozomal-dominante. Mutațiile heterozigote ale FXD2, care codifică subunitatea γ a Na-K-ATPazei în DCT, exercită un efect negativ dominant care determină pierderea de magneziu la nivel renal și creșterea reabsorbției calciului (OMIM 154020). Mutațiile heterozigote, precum și cele homozigote din CNNM2, care codifică ciclina M2, o proteină transmembranară în DCT, creier și plămân, provoacă hipomagneziemie cu penetranță variabilă; unii indivizi prezintă convulsii și dezvoltare psihomotorie întârziată (OMIM 607803). KCNA1 codifică un canal de potasiu voltaj-dependenț care se colocalizează cu TRPM6 în DCT (OMIM176260); mutațiile sunt asociate, de asemenea, cu ataxia și miochimia.

10 — EFG crește nivelul TRPM6 circulant și, prin urmare, reabsorbția de magneziu. Mutații homozigote ale EGF (OMIM 611718), precum și anticorpi care vizează receptorul EGF (de exemplu, cetuximab, panitumumab) pot crește excreția de magneziu.

11 — Tulburările autozomal-recesive primare ale absorbției modificate de NaCl și potasiu, cuplate cu alcaloza metabolică, pot fi asociate, de asemenea, cu pierderi renale de magneziu. Cel mai cunoscut este sindromul Gitelman, datorat mutațiilor în SLC12A3, care codifică cotransportorul de clorură sensibil la tiazide. Hipocalciuria precum și condrocalcinoza, sunt, de asemenea, frecvent observate. Sindromul Bartter de tip 3 (OMIM 607364), datorită mutațiilor în gena care codifică clorura (CLCNKB), este asociat cu pierderi de magneziu în aproximativ 50% cazuri și ocazional cu hipocalciurie. Mutațiile KCNJ10 (care codifică un canal de potasiu) provoacă EAST / SeSAME, care este asociat cu surditate, ataxie și convulsii, în plus față de hipomagneziemie și hipocalciurie.

12 — PTH facilitează reabsorbția de magneziu la nivelul DCT. Astfel, pierderea renală de magneziu și hipomagneziemia pot fi prezente la pacienții cu hipoparatiroidism de orice etiologie.

13 — Activarea receptorului sensibil la calciu (CASR), fie prin mutații dominante constitutive de activare a genei codificatoare (CASR, OMIM 601199) sau hipercalcemia francă, produc creșterea excreției renale de magneziu și hipomagneziemie.

14 — FHHNC este o tulburare autozomal-recesivă cauzată de mutații în CLDN16 (OMIM 248250) și CLDN19 (OMIM 248190), care codifică Claudin-16 și Claudin-19, esențiale pentru joncțiunile strânse. Pacienții dezvoltă insuficiență renală. Cei cu mutații CLDN19 au și boli oftalmologice.

15 — Insulina promovează reabsorbția magneziului; astfel, pacienții cu diabet zaharat și hiperglicemie cronică au adesea hipomagneziemie.

16 — Două gene asociate cu MODY au fost implicate în pierderea de magneziu la nivel renal. Factorul nuclear hepatocitar1 β (HNF1 β , OMIM 137920) reglementează expresia FXD2 (vezi nota de subsol 9); mutațiile dominante pot provoca chisturi renale, nefropatie, hipocalciurie și diabet. Mutațiile recesive din PCBD1 provoacă hiperfenilalaninemia neonatală tranzitorie (OMIM 264070); această genă codifică un cofactor pentru HNF1 β . Prezența diabetului nu este constantă în aceste tulburări.

Bibliografie selectivă

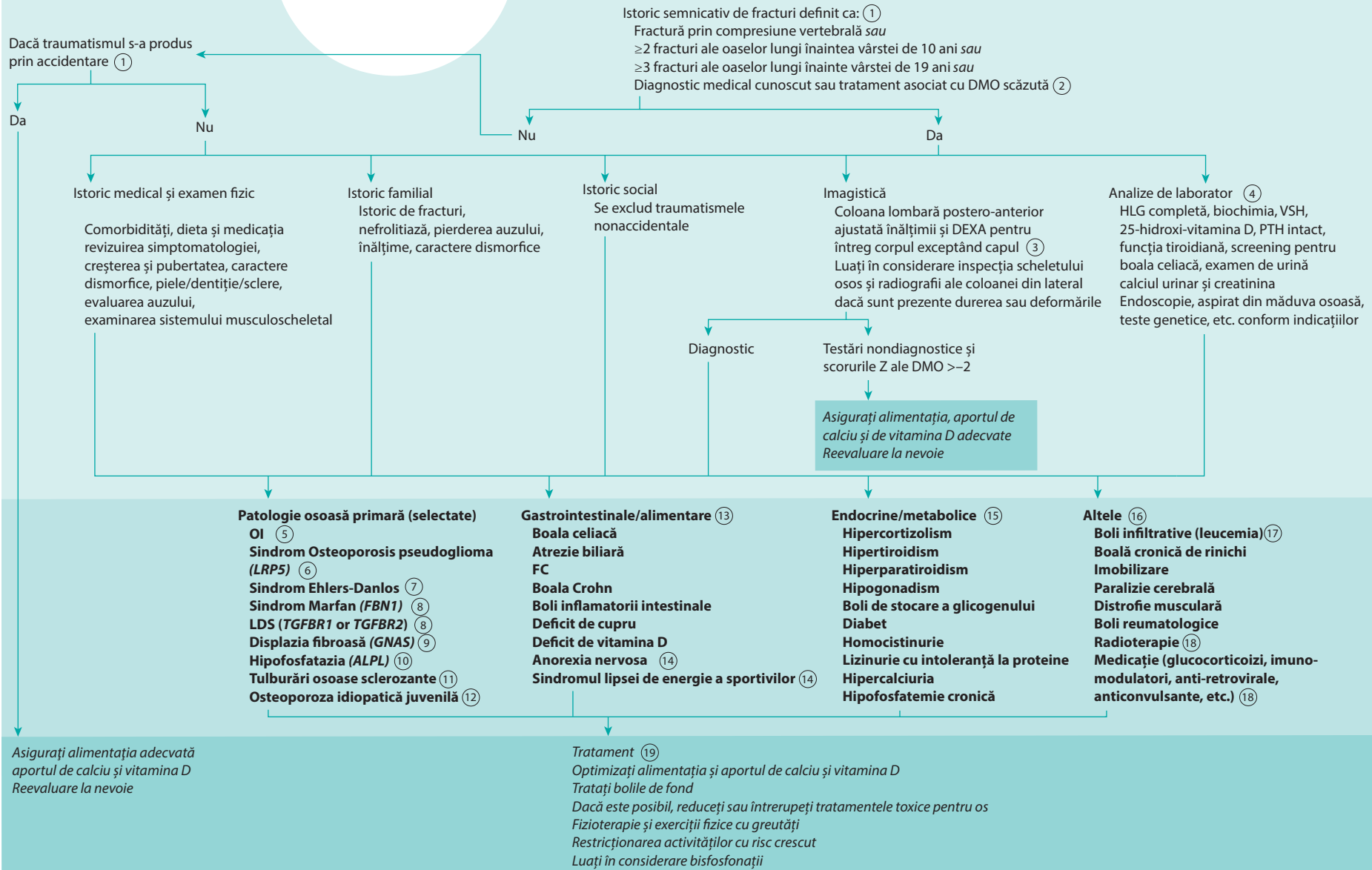
de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ: Magnesium in man: implications for health and disease. Physiol Rev 2015;95:1–46.

Hoorn EJ, Zietse R: Disorders of calcium and magnesium balance: a physiology-based approach. Pediatr Nephrol 2013;28:1195–1206.

Konrad M, Schlingmann KP: Inherited disorders of renal hypomagnesaemia. Nephrol Dial Transplant 2014;29(suppl 4):iv63–iv71.

După: Rogol AD, Hochberg Z: Hypomagnesemia; in Hochberg Z (ed): Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 74–75.

Fracturile



- 1 — „Istoric semnificativ de fracturi” la copiii, așa cum este definit în Declarațiile Oficiale ale Societății Internaționale de Densitometrie Clinică de la Conferința pentru Dezvoltarea Pediatrică din 2013 [Gordon et al., 2014]. Aceste declarații oferă îndrumări privind indicațiile, utilizarea și interpretarea densitometriei osoase la copii, pe baza dovezilor disponibile. Pentru că evaluările obiective ale mecanismului traumatismelor nu sunt bine definite la copii, decizia de a continua cu evaluarea la copiii care nu îndeplinesc aceste criterii ar trebui individualizată.
- 2 — La pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru scăderea BMD, evaluarea suplimentară poate fi justificată de mai puține fracturi.
- 3 — O bază de date, de referință, specifică aparatului cu care se realizează investigația, sexul și rasa pacientului ar trebui folosite pentru a calcula scorurile Z. Pentru că DXA este o măsurătoare bidimensională a unei structuri tridimensionale, BMD al ariei poate fi subestimat la pacienții mici de statură și supraestimat la pacienții înalți. Astfel, scanările DXA ar trebui ajustate în funcție înălțime folosind una dintre metodele recomandate [Zemel et al., 2010]. În timp ce un scor Z de < -2 este în concordanță cu BMD scăzut, diagnosticul de osteoporoză necesită, în general, atât BMD scăzut, cât și un istoric semnificativ de fracturi. Cu toate acestea, BMD > -2 SD nu exclude prezența fragilității scheletale.
- 4 — Analizele de laborator selectate ar trebui cerute în funcție de istoricul medical și examenul fizic, concentrându-se asupra posibilelor cauze ale osteoporozei primare și secundare. De reținut că lista tulburărilor asociate fracturilor la copii este foarte lungă; numai cauzele selectate sunt incluse în acest algoritm.
- 5 — OI este un grup divers de tulburări, cu 11 tipuri clasificate și cel puțin 8 tipuri neclasificate, variind de la fenotipuri ușoare până la severe. Tipurile clasificate ale OI afectează biosinteza și prelucrarea colagenului și au adesea manifestări extrascheletale, precum sclere albastre și pierderea auzului, în timp ce alte tipuri au doar manifestări scheletice. Există controverse legate de întrebarea dacă tipurile neclasificate (ex. datorate mutațiilor din WNT1 sau PLS3) ar trebui clasificate ca OI. Transmiterea se realizează autozomal-dominant, autozomal-recesiv și X-linkat. Noi sisteme de clasificare sunt în stadiul de elaborare [Fratzl-Zelman și colab., 2015; Thomas și DiMeglio, 2016].
- 6 — Sindromul de pseudogliom osteoporotic (OMIM 259770) este o tulburare autozomal-recesivă datorată unei mutații inactivatoare în LRP5, o gena esențială pentru calea de semnalizare WNT și recrutarea de osteoblaste. Persoanele afectate prezintă tulburări de vedere.
- 7 — Sindromul Ehlers-Danlos este un grup de 6 tulburări ale țesutului conjunctiv datorate mutațiilor în mai multe gene diferite, inclusiv cele care codifică colagenul de tip V și colagenul de tip III. În funcție pe tip, pacienții pot suferi de hipermobilitate, fragilitate cutanată, boli vasculare și fracturi.

- 8 — S-au raportat scăderi ale BMD și fracturi frecvente atât în sindromul Marfan, cât și în LDS. Ambele sunt boli ale țesutului conjunctiv, sindromul Marfan fiind cauzat de mutații în *FBN1* (OMIM 154700), iar LDS fiind cauzat de mutații în *TGRBR1* (OMIM 609192), *TGFB2* (OMIM 610168), *SMAD3* (OMIM 613795), *TGFB2* (OMIM 614816) și *TGFB3* (OMIM 615582). Sindromul Marfan și LDS prezintă un anumit grad de suprapunere fenotipică.
- 9 — Displazia fibroasă poliostotică, adesea ca parte a sindromului McCune-Albright (OMIM 174800) este o boală în mozaic datorată unor mutații post-zigotice activatoare ale *GNAS*. La nivel scheletal, pacienții prezintă fragilitate crescută și suferă fracturi patologice la locul displaziei fibroase.
- 10 — Pacienții cu hipofosfatazie datorată mutațiilor inactivatoare în gena *ALPL* (OMIM 171760) prezintă niveluri scăzute ale fosfatazei alcaline și mineralizare afectată.
- 11 — Tulburările osoase sclerozante, precum osteopetroza și picnodostoza, provoacă fragilitate osoasă și fracturi, în ciuda valorilor ridicate ale BMD, din cauza calității reduse a materialului osos.
- 12 — Osteoporoza juvenilă idiopatică este un diagnostic de excludere. Se prezintă, de regulă, în anii peripubertari, se remite deseori după pubertate; totuși, pacienții pot prezenta o deformare permanentă. Aceasta poate fi ușor de confundat cu OI tip I, care este forma cea mai ușoară.
- 13 — Tulburările gastrointestinale pot fi asociate cu inflamația, malnutriția, malabsorbția, deficitul de vitamina D și hipogonadismul, toate acestea putând contribui la scăderea BMD și la fracturi.
- 14 — Atât anorexia nervoasă cât și sindromul lipsei de energie a sportivilor (fosta triadă a sportivelor de sex feminin) au componente ale tulburărilor de alimentație și hipogonadismului, care contribuie la fracturi și BMD scăzută.
- 15 — Există numeroase afecțiuni endocrine și metabolice care duc la reducerea osteosintezei, la creșterea resorbției osoase, la creșterea nivelului de calciu renal, a excreției acestuia sau combinația lor.
- 16 — Orice boală cronică care are ca rezultat imobilizarea, deconținerea musculară, acidoza, inflamația etc. pot duce la modificări ale acumulării mineralelor osoase, turnoverului osos, utilizării nutrienților și metabolismului mineral.
- 17 — Bolile infiltrative, în special leucemia acută limfocitară, au o rată ridicată de fracturi vertebrale la prezentare, înainte de inițierea tratamentelor cu glucocorticoizi, a radioterapiei sau agenților chimioterapeutici. Fracturile vertebrale pot fi asimptomatice, iar radiografiile laterale ale coloanei vertebrale pot fi utile pentru evaluarea modificărilor subtile în forma vertebrelor.

18 — Radioterapia și multe medicamente provoacă toxicitate directă la nivelul celulelor osoase. În plus, multe medicamente pot modifica vitamina D și metabolismul fosfo-calcic, induc acidoza sau au alte efecte dăunătoare.

19 — Pe lângă optimizarea alimentației și a activității fizice, este important ca pacienții să fie sfătuiți să evite activitățile cu risc ridicat. În prezent nu există tratament împotriva resorbției osoase sau anabolice aprobate pentru tratamentul osteoporozei la copii. La copiii cu dovezi clinice de osteoporoză, în special OI, există o literatură de specialitate bogată care susține utilizarea rațională a bisfosfonaților [Saraff și Högler, 2015; Thomas și DiMeglio, 2016].

Bibliografie selectivă

Boyce AM, Gafni RI: Approach to the child with fractures. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1943–1952.

Fratzl-Zelman N, Misof BM, Roschger P, Klaushofer K: Classification of osteogenesis imperfecta. Wien Med Wochenschr 2015; 165:264–270.

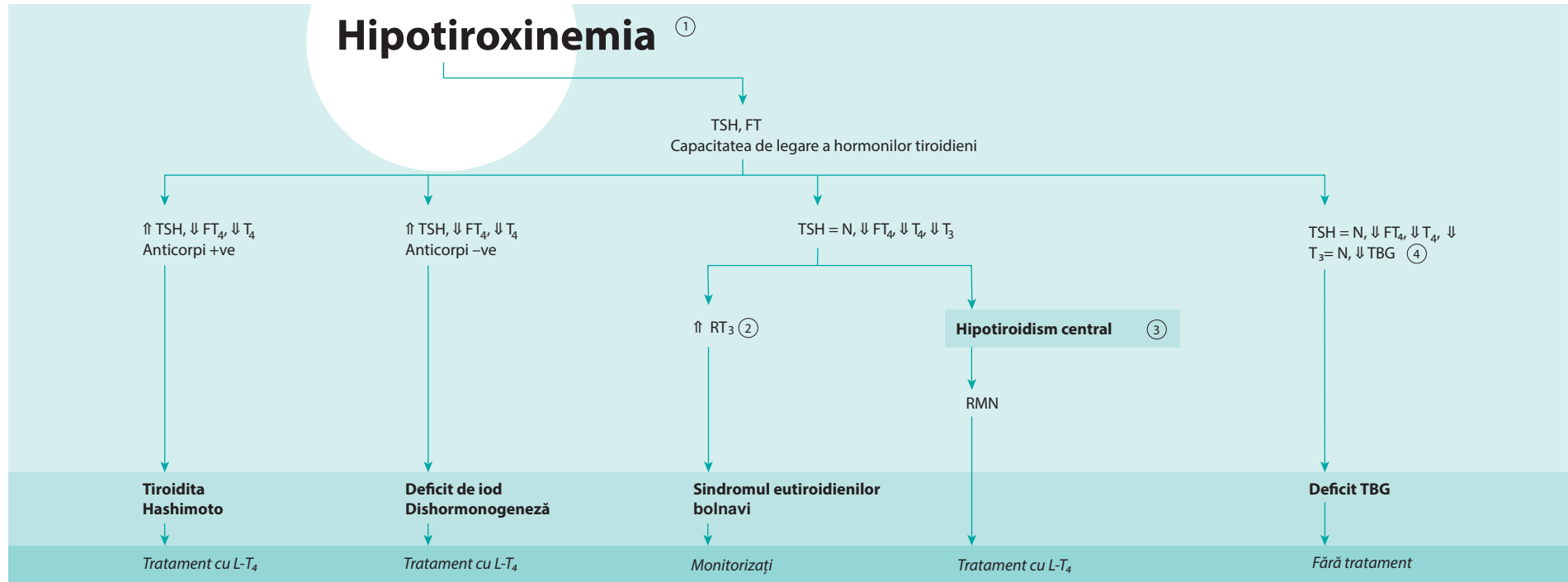
Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS; International Society for Clinical Densitometry: 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. J Clin Densitom 2014; 17:219–224.

Saraff V, Högler W: Endocrinology and adolescence: osteoporosis in children: diagnosis and management. Eur J Endocrinol 2015; 173:R185–R197.

Thomas IH, DiMeglio LA: Advances in the classification and treatment of osteogenesis imperfecta. Curr Osteoporos Rep 2016;14:1–9.

Zemel BS, Leonard MB, Kelly A, Lappe JM, Gilsanz V, Oberfield S, Mahboubi S, Shepherd JA, Hangartner TN, Frederick MM, Winer KK, Kalkwarf HJ: Height adjustment in assessing dual energy X-ray absorptiometry measurements of bone mass and density in children. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1265–1273.

Hipotiroxinemia ^①



① — Deși valorile estimate ale FT₄ au devenit testul standard pentru evaluarea nivelurilor circulante ale tiroxinei, ele pot fi inexacte atunci când nivelurile TBG (proteina transportoare a hormonilor tiroidieni) nu sunt normale. Valorile T₄ total sunt utile atunci când nivelurile TBG sunt anormale. Atunci când se decelează un nivel anormal de T₄, este necesară evaluarea capacității de legare a hormonilor tiroidieni. Unele metode asemănătoare de estimare a FT₄ pot obține valori fals-pozitive în anumite sindroame clinice (patologie non-tiroidiană sau sindromul eutiroidienilor bolnavi) în prezența unor medicamente sau a nivelurilor anormale ale proteinei care leagă tiroxina. În aceste situații, măsurarea FT₄ prin metoda dializei directe este definitivă pentru măsurarea FT₄ seric.

② — La persoanele cu niveluri circulante scăzute de FT₄ estimat, T₄ și T₃, se iau în considerare patologia non-tiroidiană sau sindromul bolnavilor eutiroidieni. Nivelurile ridicate de RT₃ au valoare diagnostică pentru aceste condiții, care nu necesită tratament.

③ — Hipotiroidismul central este de obicei observat în asociere cu alte deficiente hormonale hipofizare. Este necesară evaluarea funcției hipofizare globale, împreună cu evaluarea structurii glandei. Acest lucru este cel mai indicat să se realizeze după corectarea hipotiroidismului.

④ — Deficitul de TBG este X-linkat și afectează băieții (OMIM 314200). Nivelul FT₄ estimat prin metode analogice poate avea valori scăzute sau la limita inferioară a normalului în aceste condiții. Nivelurile TBG pot fi măsurate direct și vor fi, de asemenea, scăzute.

Bibliografie selectivă

Marks SD: Nonthyroidal illness syndrome in children. *Endocrine* 2009;36:355–367.

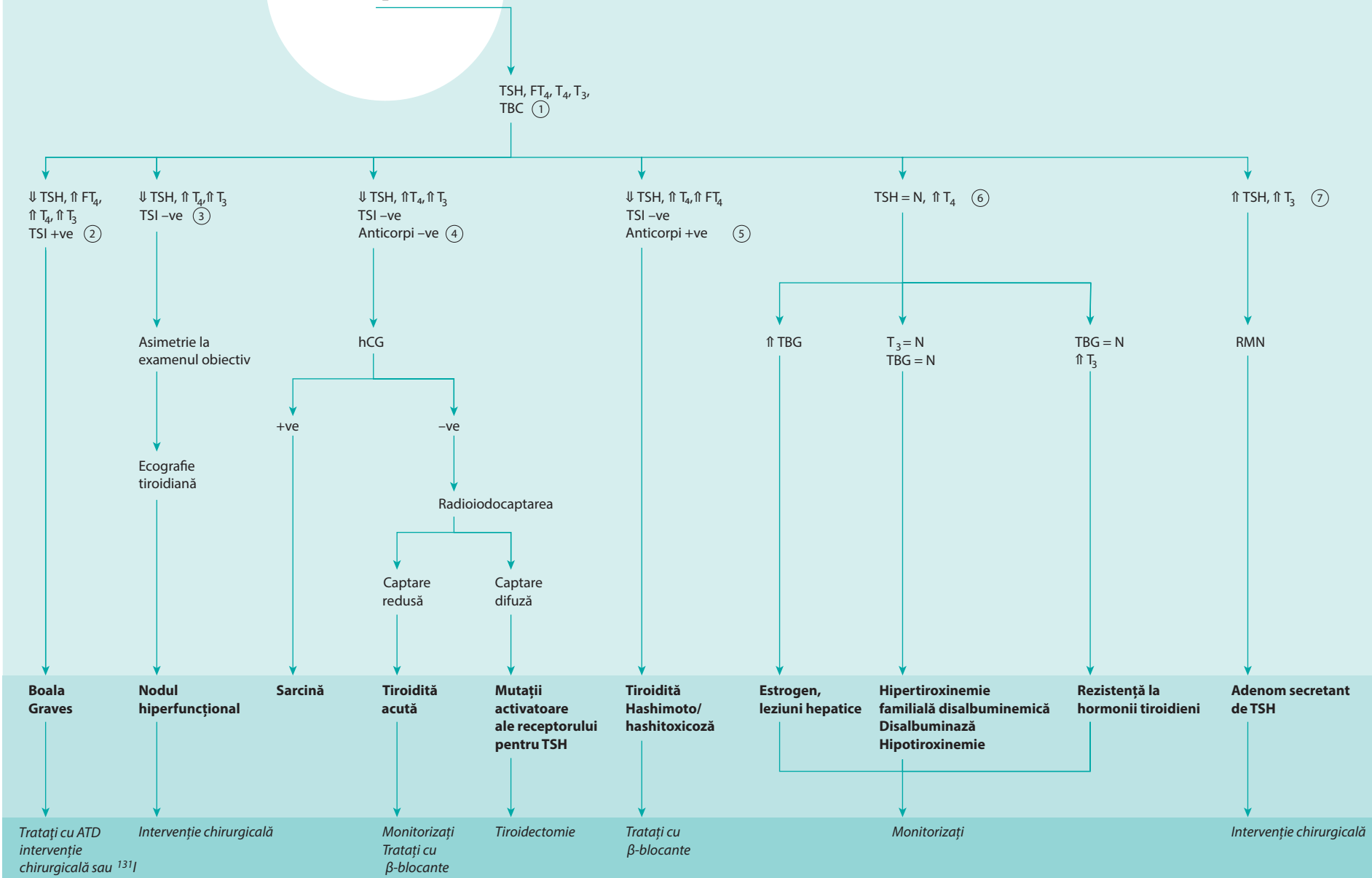
Pappa T, Ferrara AM, Refetoff S: Inherited defects of thyroxine-binding proteins. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29:735–747.

Rivkees SA: Thyroid disorders in children and adolescents; in *Sperling MA* (ed): *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia, Elsevier, 2014, pp 444–470.

Thienpont LM, Van Uytvanghe K, Poppe K, Velkeniers B: Determination of free thyroid hormones. *Best Pract Res Clinical Endocrinol Metab* 2013;27:689–700.

După: Foley TP Jr, Peter F: Hypothyroxinemia; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 90–91.

Hipertiroxinemia



① — FT₄ determinat prin metode analogice poate avea valori anormale în cadrul unor valori anormale ale proteinelor de legare a T₄. Metoda dializei de echilibru a serului este mai precisă în evaluarea nivelurilor FT₄ în aceste condiții. FDH (OMIM 615999) este cauzată de o afinitate anormal de crescută a albuminei serice pentru T₄, dar nu și pentru T₃. Unele medicamente, inclusiv amiodarona, amfetaminele, heparina, agenții iodați folosiți pentru contrast, și propranolol, pot determina un nivel ridicat al T₄ prin împiedicarea 5'-monodeiodării și prin reducerea conversiei T₄ la T₃. Evaluarea FT₃ nu se recomandă, în general, din cauza unor probleme legate de analiză. TBC (capacitatea de legare a tiroxinei) poate fi estimată prin teste de legare a T₃ de rășini sau prin măsurarea directă a nivelelor proteinelor care leagă hormonul tiroidian.

② — TSH supresat asociat cu nivele crescute ale T₄ și/sau T₃ și TSI sunt sugestive pentru boala Graves.

③ — Niveluri crescute ale T₄ și TSH supresat asociate cu asimetrie tiroidiană sunt sugestive pentru un nodul cu hiperfuncție. La copii, este indicată lobectomia.

④ — În situația în care TSH este supresat, T₄ crescut și nu sunt prezenți anticorpi, măsurați hCG. Dacă hCG este negativ, realizați un test de radioiodocaptare tiroidiană. Captarea redusă este sugestivă pentru tiroidită, care trebuie tratată cu beta-blocante. Dacă captarea este difuză, luați în considerare mutația activatoare a receptorului pentru TSH. Acest lucru este observat la sugarii care au hipertiroidism și se tratează prin tiroidectomie.

⑤ — Hashitoxicoza prezintă TSH supresat și anticorpi antitiroidieni. Faza hipertiroidiană este gestionată cu beta-blocante.

⑥ — TSH normal și T₄ crescut sugerează o TBC crescută. Niveluri crescute de TBG apar în hepatită și în cazul în care există niveluri crescute de estrogen. Niveluri crescute ale T₄ și niveluri normale ale T₃ sunt observate în FDH (hipertiroxinemia disalbuminemică familială). TSH normal și tireomegalia, alături de niveluri crescute de T₄ și T₃ sunt sugestive pentru rezistență la hormonii tiroidieni.

⑦ — Adenoamele secretante de TSH pot fi detectate prin RMN. Tratatul constă în îndepărtarea chirurgicală a adenomului hipofizar.

Bibliografie selectivă

Bartalena L, Robbins J: Variations in thyroid hormone transport proteins and their clinical implications. Thyroid 1992;2:237–245.

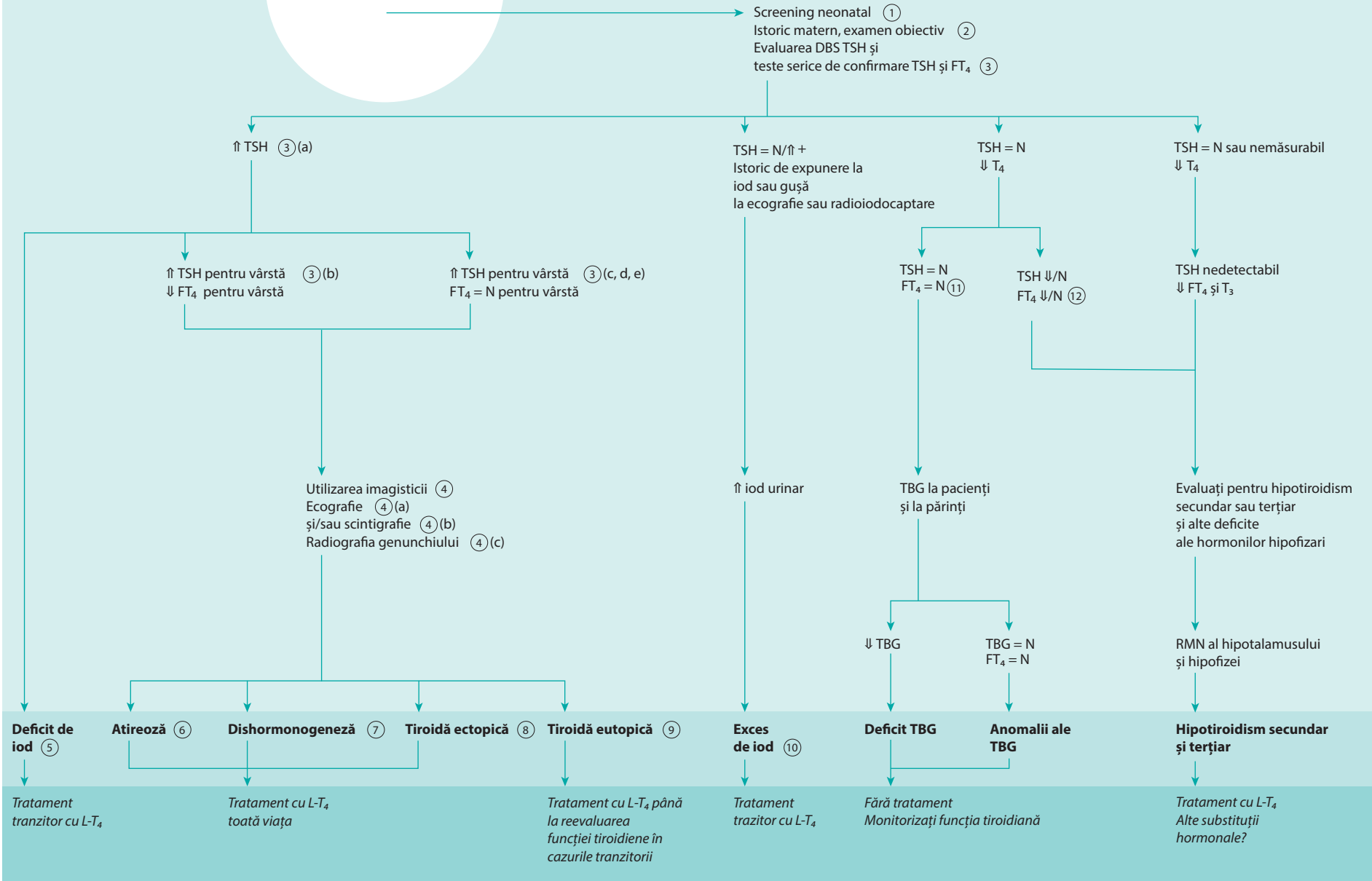
Pappa T, Ferrara AM, Refetoff S: Inherited defects of thyroxine-binding proteins. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2015;29:735–747.

Rivkees SA: Thyroid disorders in children and adolescents; in Sperling MA (ed): Pediatric Endocrinology. Philadelphia, Elsevier, 2014, pp 444–470.

Thienpont LM, Van Uytendange K, Poppe K, Velkeniers B: Determination of free thyroid hormones. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013;27:689–700.

După: Peter F, Foley TP Jr: Hyperthyroxinemia; in Hochberg Z (ed): Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 92–93.

Hipotiroidismul congenital



- 1 — Testele de screening pentru nou-născuți: testul DBS este realizat din sângele capilar obținut din călcâiul sugarului, de obicei înainte de externare, preferabil după 24 h de viață pentru a evita o frecvență mai mare a valorilor fals-pozitive. Cea mai bună perioadă pentru testare este la 48-72 de ore după naștere. Screening-ul inițial al TSH este cel mai sensibil test pentru detectarea CH primar. Mai puțin eficient este screeningul cu determinarea inițială a T₄ și dozarea ulterioară a TSH, pentru confirmare, cu riscul de a rata unele cazuri de forme ușoare de CH primar. Această combinație urmată de determinarea TBG poate fi adecvată pentru a detecta atât CH primar cât și cel central. Metoda cea mai eficientă pentru screening-ul CH central și primar constă în determinarea inițială a TSH și T₄. Al doilea screening realizat la vârsta de ~ 2 săptămâni sau la 2 săptămâni după primul test screening poate fi necesar la sugarii "cu risc": nou-născuți prematuri (vârsta gestațională <37 săptămâni), nou-născuți cu greutate scăzută sau foarte scăzută la naștere, precum și nou-născuți prematuri aflați în continuare pe secția de terapie intensivă neonatală.
- 2 — Antecedente materne: (a) boala tiroidiană autoimună maternă poate fi asociată cu transfer transplacentar de anticorpi (blocați sau stimulanți) împotriva receptorului pentru TSH sau de la mamele cu boală Graves activă, care primesc tratament cu ATD care traversează placenta și pot provoca gușă neonatală cu/fără hipotiroidism primar tranzitor. (b) Deficit matern de iod sau expunerea mamei și/sau a nou-născutului la cantități suprafizologice de iod pot provoca gușă neonatală tranzitorie și hipotiroidism. Simptomele și semnele clinice la examenul fizic al sugarului: pielea uscată și marmorată, extremități reci, somnolență, letargie, hipotonie, macroglosie, nu se trezesc pentru a se alimenta, apetit scăzut, hernie ombilicală, fontanele mari, icter neonatal prelungit, posibil gușă și/sau caracteristici dismorifice și, ulterior, constipație.
- 3 — Începeți tratamentul cu L-T₄ imediat dacă (a) concentrația DBS TSH este ≥40 mIU/l și avem o probă pentru determinarea nivelului seric al FT₄ și TSH; (b) TSH seric este > 20 mIU/l și FT₄ este sub nivelul normal pentru vârstă; (c) FT₄ este sub nivelul normal pentru vârstă, indiferent de concentrația de TSH; (d) TSH seric este persistent > 20 mIU/l indiferent de concentrația FT₄. (e) Retestare după 2 săptămâni dacă concentrația TSH este între 6 și 20 mIU/l, iar FT₄ este normal la un copil.
- 4 — Imagistica nu trebuie niciodată să întârzie tratamentul. (a) Investigarea absenței sau prezenței tiroidei prin ecografie; forma și mărimea, structura și textura ecogenă a glandei. Detectarea ectopiei tiroidiene (zona cervicală și linguală) ar putea fi dificilă (preferabil prin ecografie Doppler color). (b) Scintigrafia este mai frecvent realizată cu ^{99m}Tc, dar este mai specifică cu ¹²³I. Informații suplimentare : nivelul de captare radioizotopică a tiroidei și oportunitatea de a efectua testul de eliminare al percloratului. Posibile greșeli de interpretare: captarea de către glandele salivare, fără captare din cauza excesului de iod/ tratamentul cu L-T₄, anticorpi materni blocați ai receptorilor pentru TSH, rareori mutații genetice moleculare.

- 5 — Deficitul cronic matern de iod → gușă; captare crescută de radioizotopi și nivel seric crescut de tiroglobulină. CH și tratamentul cu L-T₄ sunt tranzitorii.
- 6 — Atireoză (disgezieza tiroidiană) este aproape întotdeauna sporadică; în ultimele decenii, doar 5 forme monogenice de disgezieza tiroidiană au fost identificate, în principal ca parte a sindroamelor (creier-plămân-tiroidă și sindromul Bamforth-Lazarus). Nu există țesut tiroidian și/ sau captare radioizotopică, iar concentrația de tiroglobulină serică prezintă niveluri scăzute sau nedetectabile. Tratamentul cu L-T₄ (doza inițială: nu mai puțin de ~ 15 μg/kg/zi) este obligatoriu toată viața.
- 7 — Dishormonogeneza (tulburare a sintezei hormonilor tiroidieni, modul de transmitere este în mare parte autozomal recesiv) este cauzată de defecte genetice ale proteinelor implicate în etapele sintezei hormonale. Prin urmare, rezultatele analizei genetice moleculare pot explica fondul genetic. Glanda mărită de volum este caracteristică pentru dishormonogeneză cu excepția unor cazuri de sindrom Pendred. Nivelul captării radioizotopice, răspunsul la testul de eliminare a percloratului și concentrația tiroglobulinei variază, dar pot fi caracteristice pentru diferite forme (mutațiile la nivelul NIS, TPO sau tiroglobulinei, sindromul Pendred, mutația DUOX2 / DUOX sau a dehalogenazei). Este recomandată consiliere genetică pentru familiile afectate.
- 8 — Tiroida ectopică reprezintă cea mai frecventă formă de disgezieza tiroidiană. În această formă de CH, tratamentul cu L-T₄ (doza inițială: 10-15 μg/kg/zi) este, de asemenea, obligatoriu toată viața.
- 9 — Monitorizarea concentrațiilor TSH și FT₄ este obligatorie la fiecare 1-2 săptămâni până la normalizarea completă a acestor parametri; concentrația acestora ar trebui menținută după cum urmează: (a) pentru TSH, în intervalul de referință specific vârstei, (b) pentru FT₄, în jumătatea superioară a acestui interval. Monitorizare: între vârsta de 6 luni și 3 ani - evaluare la fiecare 1-4 luni în funcție de complianță. Creșterea TSH în timpul tratamentului exclude hipotiroidismul tranzitoriu. Reevaluarea axei tiroidiene este indicată atunci când copilul s-a născut prematur sau a fost bolnav la începutul tratamentului sau nu a fost stabilit cu exactitate un diagnostic în perioada de sugar. Înainte de reevaluare, tratamentul cu L-T₄ ar trebui să fie întrerupt pe o perioadă de 4 săptămâni.
- 10 — Începeți tratamentul cu L-T₄ dacă TSH rămâne ridicat și continuă până când concentrația iodului urinar este normală.
- 11 — Fără tratament; monitorizați funcția tiroidiană, dacă este necesar.

- 12 — Nou-născuții cu nivel seric al FT₄ scăzut și TSH seric scăzut, normal sau ușor crescut trebuie evaluați pentru hipotiroidism hipotalamo-hipofizar. Caracteristicile clinice adesea observate la sugarii cu CH includ: (a) hipoglicemie hipoinsulinemică inexplicabilă; (b) hiperbilirubinemie directă și indirectă; (c) linie medio-facială și/sau malformații congenitale ale SNC și (d) hipogonadism la sugarii de sex masculin (micropenis și volumul testicular de 1 ml). O analiză a cortizolului seric este necesară înaintea inițierii tratamentului cu L-T₄ pentru a determina sau a exclude prezența insuficienței suprarenaliene CRF-ACTH. Sugari cu valori scăzute ale cortizolului trebuie să primească tratament cu hidrocortizon înainte de inițierea tratamentului cu L-T₄ pentru a preveni inducerea insuficienței suprarenaliene acute. Evaluați defectele genelor TRHR sau TSHB, precum și factorii de transcripție, cum ar fi HESX1, LHX3/4, PITX2 și PROP1, precum și alții. Luați în considerare testul TRH după vârsta de 2-3 ani pentru a confirma diagnosticul.

Bibliografie selectivă

Ford G, LaFranchi SH: Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014;28:175-187.

Krude H, Kühnen P, Biebermann H: Treatment of congenital thyroid dysfunction: achievements and challenges. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29:399-413.

Léger J, Olivier A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, Polak M, Butler G: European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr* 2014; 81:103.

Péter F, Muzsnai A: Congenital disorders of the thyroid: hypo/hyper. *Pediatr Clin North Am* 2011;58:1099-1115.

Rapaport R: Congenital hypothyroidism: an evolving common clinical conundrum. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4223-4225.

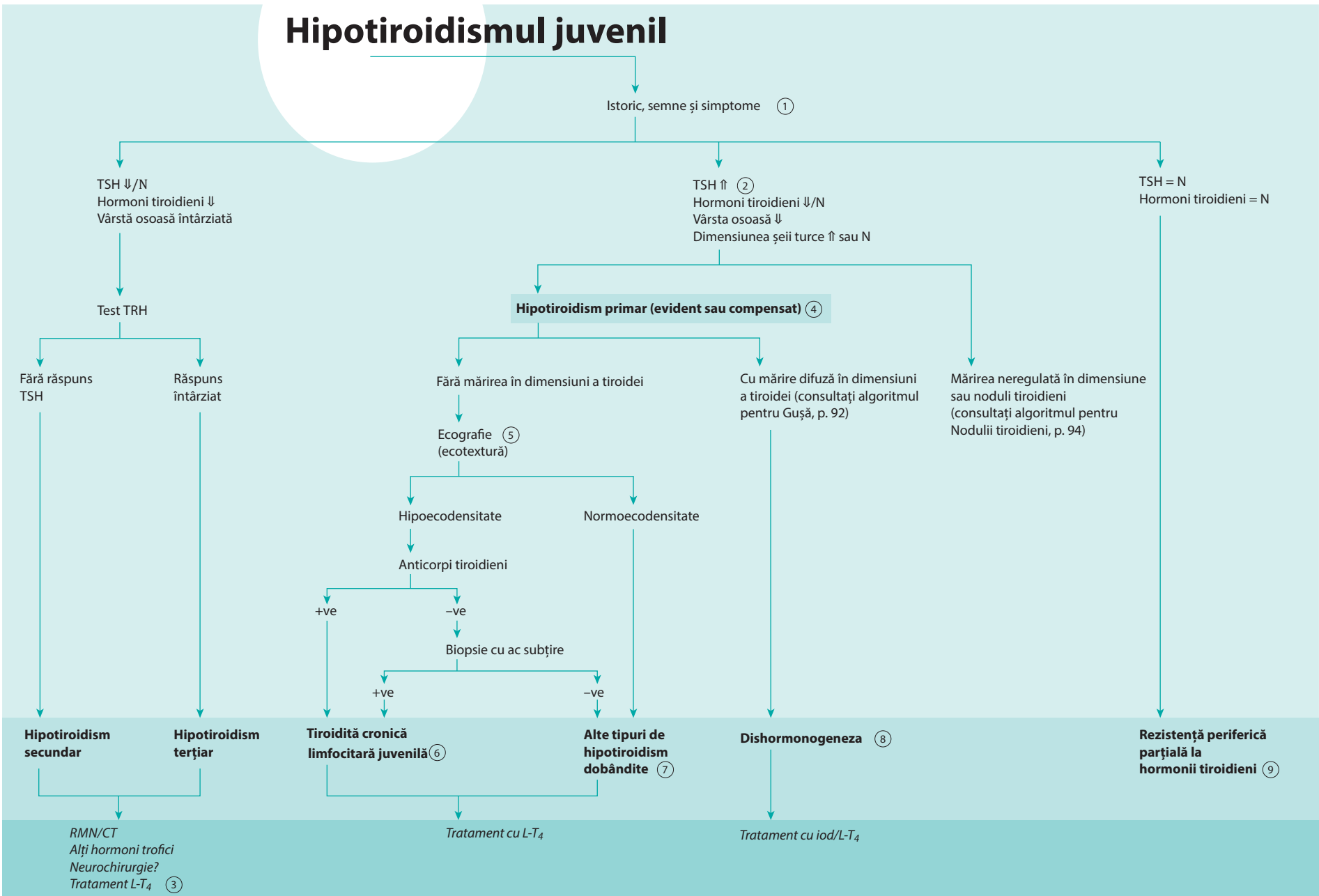
Schoenmakers N, Alatzoglou KS, Chatterjee VK, Dattani MT: Recent advances in central congenital hypothyroidism. *J Endocrinol* 2015;227:R51-R71.

Szinnai G: Clinical genetics of congenital hypothyroidism; in *Paediatric Thyroidology*. Endocr Dev. Basel, Karger, 2014, vol 26, pp 60-78.

Van Vliet G, Deladoëy J: Congenital hypothyroidism; in *Sperling MA* (ed): *Pediatric Endocrinology*, ed 4. Philadelphia, Elsevier, 2014, pp 193-201.

După: Foley TP Jr, Peter F: Congenital hypothyroidism; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 76-77.

Hipotiroidismul juvenil



① — Istoricul de intervenții chirurgicale sau de iradierii în regiunea gâtului, deficitul sau excesul de iod, substanțele naturale sau sintetice care blochează hormonogeneza tiroidiană, infecțiile, etc., precum și intoleranța la frig, constipația, bradicardia, scăderea presiunii pulsului, tegumentele reci, uscate și pigmentate, obezitatea formă ușoară, în ciuda scăderii apetitului, întârzierea creșterii, scăderea capacităților intelectuale, pubertate întârziată (rar precoce) sau menstruațiile neregulate și galactoreea posibilă ar putea fi discutate.

② — Cea mai sensibilă caracteristică a hipotiroidismului este creșterea nivelului TSH. În cazurile cu niveluri moderat crescute ale TSH, creșterea TSH stimulat la testul TRH poate confirma diagnosticul de suspiciune a unor forme mai ușoare.

③ — Deteriorarea regiunii hipotalamo-hipofizare prin tumori sau alte infiltrații, inflamație, iradiere, poate duce la hipotiroidism secundar și/sau terțiar. Pe lângă investigațiile imagistice cum ar fi CT sau RMN, determinarea rezervei pentru alți hormoni hipofizari, cum ar fi GH, ACTH, LH și FSH poate confirma diagnosticul. Tratament: L-T₄; poate neurochirurgie.

④ — Unele cazuri de CH care nu au fost descoperite prin screeningul neonatal se pot manifesta după perioada neonatală cu sau fără creșterea în dimensiuni a tiroidei.

⑤ — Se recomandă ecografia. Această investigație non-invazivă și sigură a ecostructurii poate ajuta diagnosticul precoce al tiroiditei limfocitare cronice pentru a evita iodo-terapia necesară în aceste cazuri.

⑥ — Tiroidita limfocitară cronică se prezintă la orice vârstă după primele 6 luni de viață cu retard de creștere și cu simptome și semne de hipotiroidism. Toate testele de diagnostic pentru tiroidita limfocitară cronică: ecografia (hipoecogenitate), anticorpii tiroidieni serici sau citologia tiroidei pot da rezultate false (pozitive/negative) în zone cu deficit de iod; în acest caz, diagnosticul corect necesită cel puțin două teste cu rezultat pozitiv. Tratament: L-T₄ (dar doze mai mici decât la pacienți cu hipotiroidism congenital).

⑦ — Formele ușoare de CH, cu debut tardiv sau cele induse de medicamente, hipotiroidism post-iradiere sau intervenție chirurgicală la nivelul tiroidei, tiroidita subacută tranzitorie etc. pot duce la hipotiroidism «dobândit» la copii. Tratament: L-T₄.

⑧ — Erori înăscute ale sintezei hormonilor tiroidieni cu gușă (vezi algoritmul pentru Gușă, p. 92).

⑨ — Rezistența parțială periferică la hormonii tiroidieni este extrem de rară. Hipotiroidismul clinic cu eutiroidism hormonal (foarte rar) poate fi cauzat de rezistența periferică selectivă la hormonii tiroidieni.

Bibliografie selectivă

Büyükgözü A: Newborn screening, hypothyroidism in infants, children and adolescents. *Pediatr Adolesc Med* 2007;11:128–141.

Ellerbroek V, Warncke K, Köhle J, Bonfig W: A levothyroxine dose recommendation for the treatment of children and adolescents with autoimmune thyroiditis induced hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013;26:1023–1028.

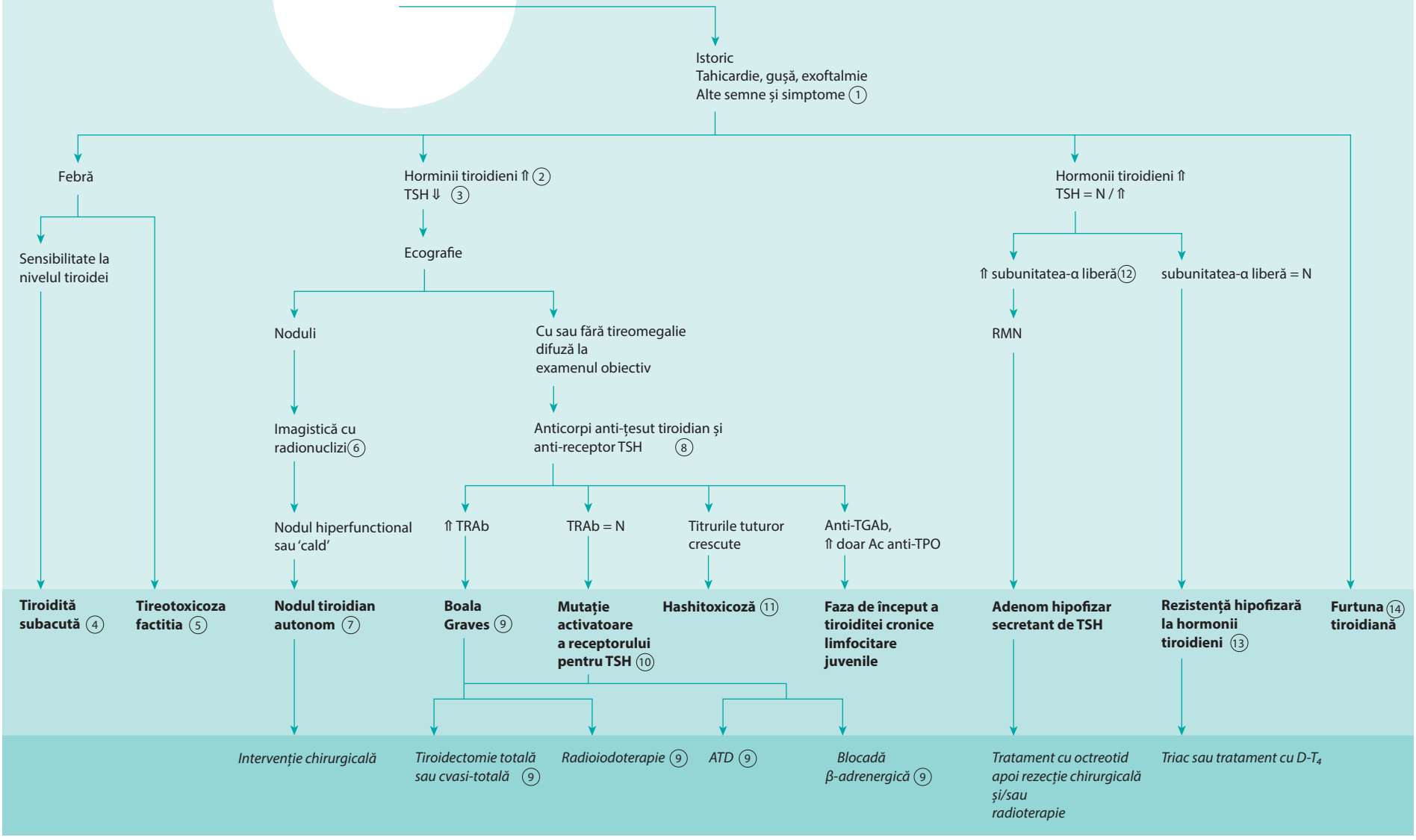
Radetti G: Clinical aspects of Hashimoto's thyroiditis; in *Szinai G* (ed): *Paediatric Thyroidology*. Endocr Dev. Basel, Karger, 2014, vol 26, pp 158–170.

Rivkees SA: Hypothyroidism; in *Sperling MA* (ed): *Pediatric Endocrinology*, ed 4. Philadelphia, Elsevier, 2014, pp 449–452.

Van Vliet G, Deladoëy J: Interpreting minor variations in thyroid function or echostructure: treating patients, not numbers or images. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62:929–942.

După: Peter F, Foley TP Jr: Juvenile hypothyroidism; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 78–79.

Hipertiroidismul



- 1 — Antecedentele familiale pozitive, schimbări de comportament: nervozitate, iritabilitate, instabilitate emoțională, tremor, scădere în greutate în ciuda creșterii apetitului, deteriorarea atenției, diminuarea realizărilor școlare, somn neliniștit, oboseală, intoleranță la căldură, transpirație excesivă, nicturie, defecare mai frecventă, incoordonarea mișcărilor, palpitații, creșterea pulsului, vitiligo și alopecia pot fi tipice. Din triada inițială (tahicardie, gușă, exoftalmie) care descrie boala Graves, cea mai puțin comună este oftalmopatia. Este relativ ușoară când apare; forma severă este extrem de rară.
- 2 — Atât nivelurile FT₄ cât și FT₃ ar putea fi informative. Adesea FT₃ crește mai întâi, dar unele teste comerciale pentru FT₃ pot prezenta nivele crescute fals pozitive. În toxiciza T₃ dominantă este creșterea nivelului de T₃/FT₃. Raportul T₃/T₄ poate fi > 20.
- 3 — TSH este supresat (scade cu metoda suprasensibilă). Dacă nu, nivelul TSH nu crește la testul cu TRH.
- 4 — Tiroidita subacută este rareori prezentă în copilărie (febră, sensibilitate sau durere a glandei tiroide, stare de rău). ESR, WBC, precum și concentrațiile plasmatiche ale α₂ și γ-globulinei pot fi crescute. În ciuda rezultatelor hormonale diagnostice pentru hipertiroidism, captarea iodului radioactiv este scăzută! (Pentru tratament, vezi algoritmul pentru Gușă, p. 92). Poate începe cu o fază tireotoxică urmată de o fază eutiroidiană și ușor hipotiroidiană. Prognosticul final este bun.
- 5 — Supradozajul acut sau cronic/ingestia preparatelor de hormon tiroidian (de exemplu, în obezitate) cauzează, de obicei, simptome ușoare de tireotoxică cu febră, tahicardie, hiperactivitate, iritabilitate, vărsături și diaree. Nivelul FT₃ rămâne normal; scăderea tireoglobulinei și a captării iodului radioactiv, în special în cazul ingestiei cronice. Supradozajul cu hormon tiroidian trebuie întrerupt în aceste cazuri. Tireotoxiciza indusă de iod poate fi complicația profilaxiei cu iod (cel mai frecvent la adulți cu noduli autonomi).
- 6 — ^{99m}Tc sau ¹²³I sunt utilizate pentru radioiodocaptarea tiroidiană în copilărie.
- 7 — Nodulii tiroidieni autonomi sunt relativ rari (mai puțin de 10% dintre copiii și adolescenții cu tireotoxică) și uneori clinic eutiroidieni. Pot fi asociați cu alte boli: sindromul McCune-Albright (mutație de activare somatică a Gs_α), adenomul toxic sau carcinomul papilar sau folicular hiperfuncțional și pot fi unici sau multipli (consultați algoritmul pentru Nodul tiroidian, p. 94). Tratament: intervenție chirurgicală.
- 8 — Anticorpii anti-TG și anti-TPO par să indice deteriorarea țesutului tiroidian; anticorpii TSI sau TSA_b au un rol central în patogeneza bolii Graves. Cel mai comun test comercial pentru TRAb măsoară atât anticorpi stimulatori ai receptorului pentru TSH cât și anticorpi inhibitori ai receptorului pentru TSH.

- 9 — Boala Graves reprezintă până la 15% din tulburările tiroidiene în copilărie; frecvența crește odată cu vârsta, dar progresia și evoluția bolii par să fie mai severe prepubertar (studiile genetice ale pacienților cu vârstă mică la debut au descoperit polimorfismul unei nucleotide în unele gene). Boala Graves poate să fie asociată cu alte tulburări autoimune (DZ tip 1, sindrom Down, Turner sau Di George, artrita reumatoidă). Medicația antitiroidiană este adesea preferată, în special în Europa, pentru a evita hipotiroidismul permanent din cazul tratamentului definitiv (¹³¹I, intervenție chirurgicală). Metamizolul și carbamazolul sunt ATD cele mai comune. Acestea pot provoca reacții minore (erupție cutanată, urticarie, faringită, artralgie, febră) în ~ 5-20% sau agranulocitoză (0,2-0,5%). PTU inhibă conversia T₄ la T₃, dar timpul său de înjumătățire este mult mai scurt (compliant!) și poate provoca hepatită severă indusă medicamentos și producția anticorpilor antineutrofilii citoplasmatici. Prin urmare, tratamentul cu PTU trebuie evitat la copii. Remisiunea pe termen lung a bolii Graves apare după administrarea medicației antitiroidiene în proporție de 30-50% în funcție de durata tratamentului (2-10 ani). În prezent, nu există nici o justificare pentru utilizarea combinației ATD și L-T₄. După întreruperea tratamentului cu ATD, monitorizarea este necesară cel puțin o dată pe an. Scopul tratamentului definitiv (¹³¹I, tiroidectomie) în boala Graves este de a induce hipotiroidismul. Toxicitatea ATD, recăderea după o cură corespunzătoare de tratament medicamentos sau eșecul tratamentului din cauza necompliancei sunt indicații pentru tratamentul definitiv. Radioablația cu ¹³¹I este mai frecvent utilizată decât intervenția chirurgicală și ar putea fi o opțiune de primă linie. Este o opțiune de tratament definitiv ușoară, ieftină, sigură și eficientă la copiii mai mari și la adolescenții cu boala Graves; doze mai mari de iod radioactiv sunt de preferat pentru a evita riscul de cancer. Repetarea tratamentului este posibilă dacă este necesar. Gușa mare (obstrucția căilor respiratorii, disfagia) sau nodul(ii) la nivel tiroidian, asociați oftalmopatiei severe sunt indicații pentru tiroidectomia cvasi-totală (după pre-tratamentul cu iod). Agenții blocanți β-adrenergici (cu excepția cazurilor de astm sau insuficiență cardiacă) sunt utili indiferent de forma de tireotoxică (propranololul are, de asemenea, un efect de scădere asupra 5'-monodeiodinării).
- 10 — Tireotoxiciza congenitală autozomal-dominantă sau nonautoimună sporadică se datorează mutațiilor liniei germinale din receptorul TSH. Nu toți pacienții afectați sunt nou-născuți, tireotoxiciza poate deveni evidentă mai întâi în copilărie, posibil cu antecedente familiale pozitive și simptome de tireotoxică, fără oftalmopatie (consultați algoritmul pentru Hipertiroidismul neonatal, p. 90).
- 11 — Definiția «hashitoxicozei» nu este concordantă; titru de anticorpi antitiroidieni crescut (tiroidita Hashimoto) + (a) titru crescut al TRAb (boala Graves) sau (b) nivel TRAb în limite normale (numai tireotoxiciza tranzitorie). Acești pacienți au nevoie de o doză mai mică de ATD și nu au nevoie de tratament definitiv din cauza naturii auto-limitate a tiroiditei.
- 12 — Se calculează raportul molar dintre α-subunitate și TSH.

13 — Rezistența hipofizară la hormonii tiroidieni ar putea fi selectivă sau parte din rezistența generalizată (consultați algoritmul pentru Hipertiroxinemie, p. 82). În forma selectivă, poate fi tireotoxică fără suprimarea TSH.

14 — Furtuna tiroidiană (hiperpirexie, tahicardie extremă, insuficiență cardiacă congestivă, greață severă, diaree, agitație, delir, etc.) este extrem de rară la copii. Tratament: β-blocante (propranolol i.v.), acetaminofen, mai degrabă decât aspirină, ATD + iod (substanță de contrast iodată sau soluție Lugol), eventual steroizi.

Bibliografie selectivă

Brown RS, Lombardi A, Hasham A, Greenberg DA, Gordon J, Concepcion E, et al: Genetic analysis in young-age-of-onset Graves' disease reveals new susceptibility loci. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E1387–E1391.

Diana T, Brown RS, Bossowski A, Segni M, Niedziela M, König J, et al: Clinical relevance of thyroid-stimulating autoantibodies in pediatric Graves' disease: a multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1648–1655.

Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, Guitteny MA, Czernichow P, Léger J, et al: Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3817–3826.

Leger J, Gelwane G, Kaguelidou F, et al: Positive impact of longterm antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: national long-term cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:110–119.

Leger J, Kaguelidou F, Alberti C, Carel JC: Graves' disease in children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014;28:233–243.

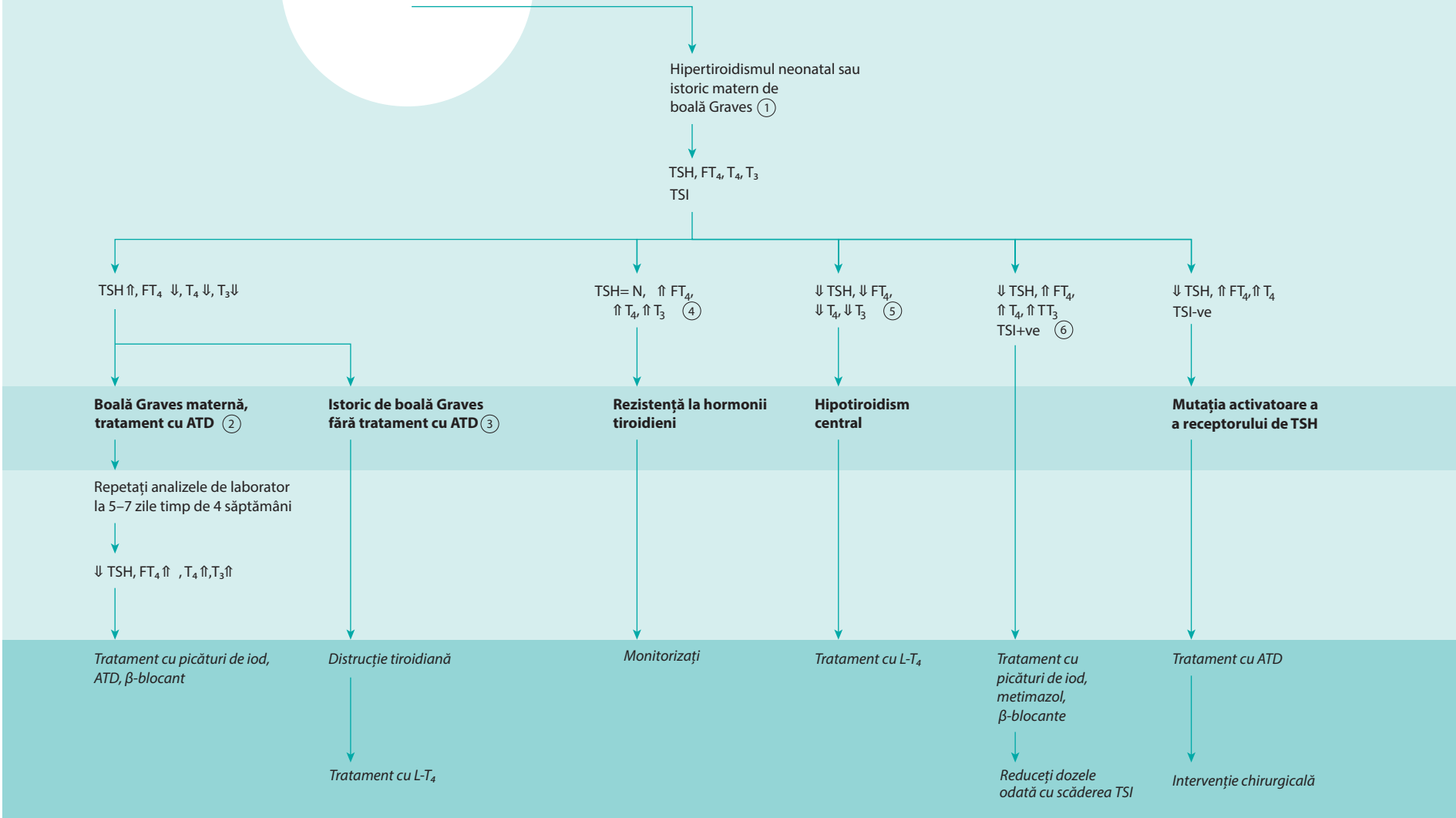
Rivkees SA, Szarfman A: Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *J Clin Endocrinol* 2010;95:3260–3267.

Rivkees SA: Hyperthyroidism; in *Sperling MA* (ed): *Pediatric Endocrinology*, ed 4. Philadelphia, Elsevier, 2014, pp 453–457.

Stafford D, Vaidyanathan P, Kaplowitz P: Children with hyperthyroidism younger than age 7 require higher mg/kg doses of methimazole to normalize free T4 compared to older children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015;28:1339–1342.

După: Peter F, Foley TP Jr: *Hyperthyroidism*; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 80–81.

Hipertiroidismul neonatal



① — Antecedentele materne pot oferi o perspectivă în descoperirea cauzelor potențiale ale hipertiroidismului neonatal. Cea mai frecventă etiologie, a boalii Graves, este cauzată de transportul transplacentar al imunoglobulinelor materne stimulante ale receptorilor TSH (TSI). Femeile cu antecedente personale de boală Graves pot produce TSI care provoacă boală Graves neonatală. O altă cauză a hipertiroidismului neonatal este o mutație a genei liniei germinale care codifică receptorul TSH, determinând activarea constitutivă a acestuia (OMIM 603372.0019). Sugarii proveniți din familii cu rezistență la hormonii tiroidieni (OMIM 188570) pot prezenta hipertiroidism neonatal. Tabloul clinic al hipertiroidismului neonatal poate include creșterea în dimensiuni a tiroidei și exoftalmie. Sugarii pot fi SGA, pot prezenta o extindere generalizată a sistemului reticuloendotelial (limfadenopatie generalizată, hepatomegalie și splenomegalie); agitație, hipertermie și coagulare intravasculară diseminată. Determinarea TSI, TSH, FT₄ estimat și T₃ ar trebui să ofere informații pentru a diferenția cauzele hipertiroidismului neonatal. În boala Graves neonatală, concentrațiile TSH vor fi nedetectabile și TSI va fi prezent. În tireotoxicoza neonatală mediată non-imun, TSI va fi negativ. În rezistența la hormoni tiroidieni, FT₄ estimat, T₄ și T₃ vor crește, TSI va fi negativ, iar TSH va fi în intervalul normal sau ușor crescut. Pentru că nivelurile FT₄ estimat pot să nu fie reale la sugari, nivelurile T₄ și T₃ totale sunt cele care pot confirma starea hipertiroidiană.

② — Utilizarea ATD de către mamă poate induce hipertiroidismul fetal. Dacă sugarii au niveluri TSI ridicate la naștere, pot dezvolta hipertiroidism, când nivelurile circulante de ATD scad. Astfel, sugarii proveniți din mame cu ATD în tratament trebuie monitorizați pentru hipertiroidism la fiecare 5 zile timp de o lună.

③ — Boala Graves maternă este asociată cu CH.

④ — Rezistența la hormonii tiroidieni poate fi prezentă ca o stare hipertiroidiană la sugar. Această condiție poate să apară ca o nouă mutație spontană, fără antecedente familiale.

⑤ — Hipotiroidismul central a fost observat la sugari născuți de mame care sunt hipertiroidiene în timpul sarcinii.

⑥ — Boala Graves neonatală este o boală care pune viața în pericol și ar trebui inițial abordată cu pacientul internat în spital. Tratamentul inițial pentru nou-născut constă în beta-blocante și utilizarea unei soluții de iodură de sodiu sau de potasiu care inhibă eliberarea hormonilor tiroidieni preformați. Ar trebui inițiată și medicație antitiroidiană, carbimazol sau metimazol (1,25 mg/zi). Când valorile FT₄ estimat sau T₄ se normalizează, picăturile cu iod și beta-blocantele pot fi întrerupte. Ar trebui monitorizate nivelurile TSI. Dozele de ATD pot fi reduse pe măsură ce nivelurile TSI scad.

Bibliografie selectivă

Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, et al: Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011;21:593–646.

Polak M, Luton D: Fetal thyroidology. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014;28:161–173.

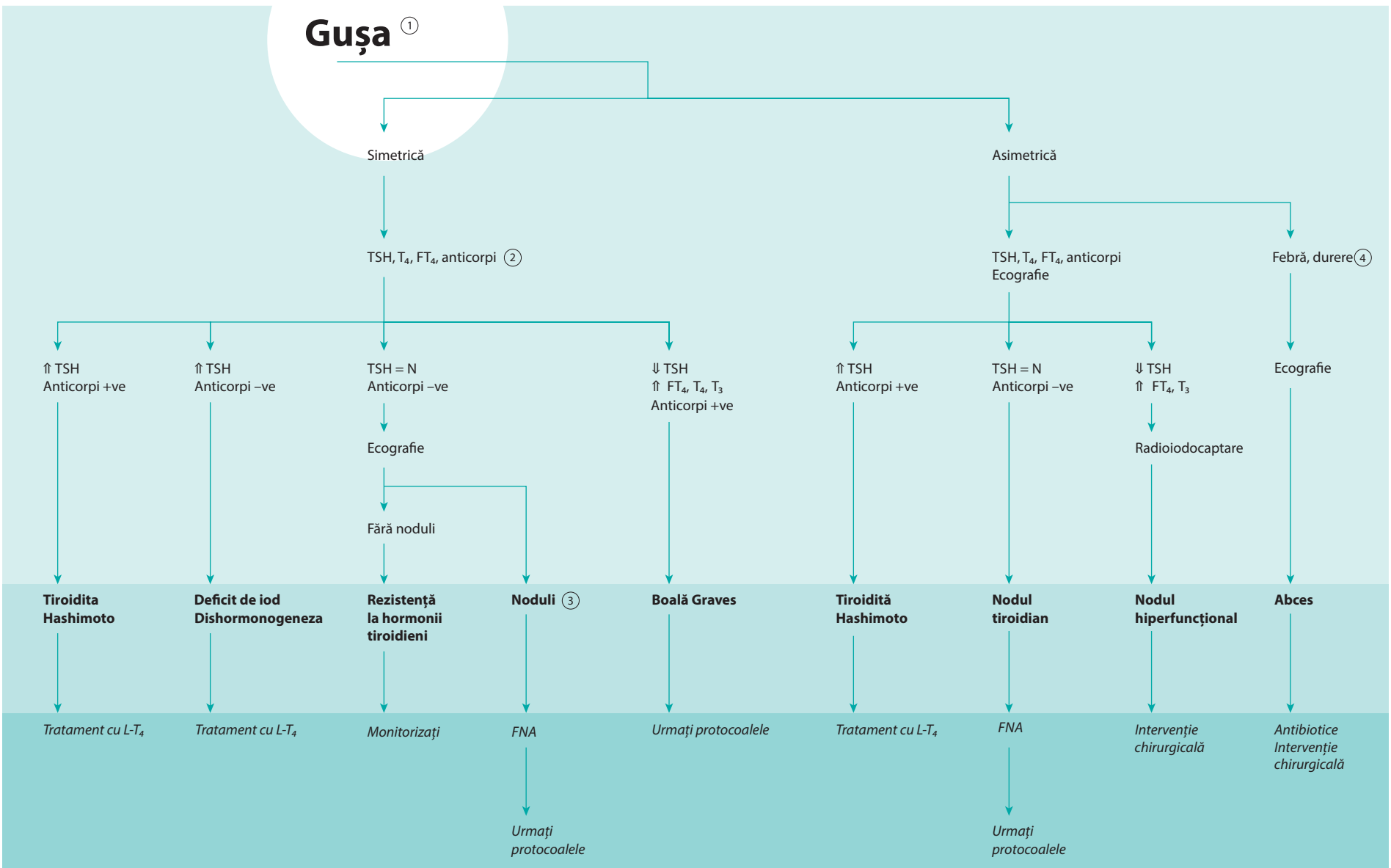
Rivkees SA: Pediatric Graves' disease: management in the post-propylthiouracil Era. *Int J Pediatr Endocrinol* 2014;2014:10.

Rivkees SA: Thyroid disorders in children and adolescents; in *Sperling MA* (ed): *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia, Elsevier, 2014, pp 444–470.

Watkins MG, DeJkhamron P, Huo J, Vazquez DM, Menon RK: Persistent neonatal thyrotoxicosis in a neonate secondary to a rare thyroid-stimulating hormone receptor activating mutation: case report and literature review. *Endocr Pract* 2008;14:479–483.

După: Foley TP Jr, Peter F: Neonatal hyperthyroidism; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 82–83.

Gușa ^①



① — Clasificarea stadiilor gușei în funcție de dimensiuni este următoarea: stadiul 0 - fără gușă; stadiul I - gușă palpabilă, care nu este vizibilă și stadiul II - gușă vizibilă când gâtul este în poziție normală. Evaluarea dimensiunii tiroidei prin ecografie este mai precisă decât palparea. Sunt disponibile intervale de referință pentru volumul tiroidian la copii.

② — Nivelurile crescute ale TSH și mărirea difuză a tiroidei pot fi observate în tiroidita Hashimoto sau în deficitul de iod. Deficitul de iod poate fi confirmat prin evaluarea concentrațiilor de iod urinar. Tiroidita Hashimoto poate fi confirmată prin prezența anticorpilor anti-TPO sau anti-TG.

③ — Formațiunile tiroidiene se pot prezenta ca tireomegalie simetrică. Dacă ecografia tiroidiană decelează noduli, este indicat FNA. Sunt disponibile noi protocoale pentru evaluarea și tratamentul nodulilor tiroidieni la copii și adulți.

④ — Tireomegalia asociată cu febră și/sau durere este sugestivă pentru tiroidita acută supurativă care apare cel mai frecvent la nivelul lobului tiroidian stâng. Tratamentul cu antibiotice este de primă intenție. Poate fi necesar drenajul chirurgical al unui abces intratiroidian.

Bibliografie selecționată

Francis G, Waguespack SG, Bauer AJ, et al: American Thyroid Association Guidelines Task Force: Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2015;25:716–759.

Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al: 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016;26:1–133.

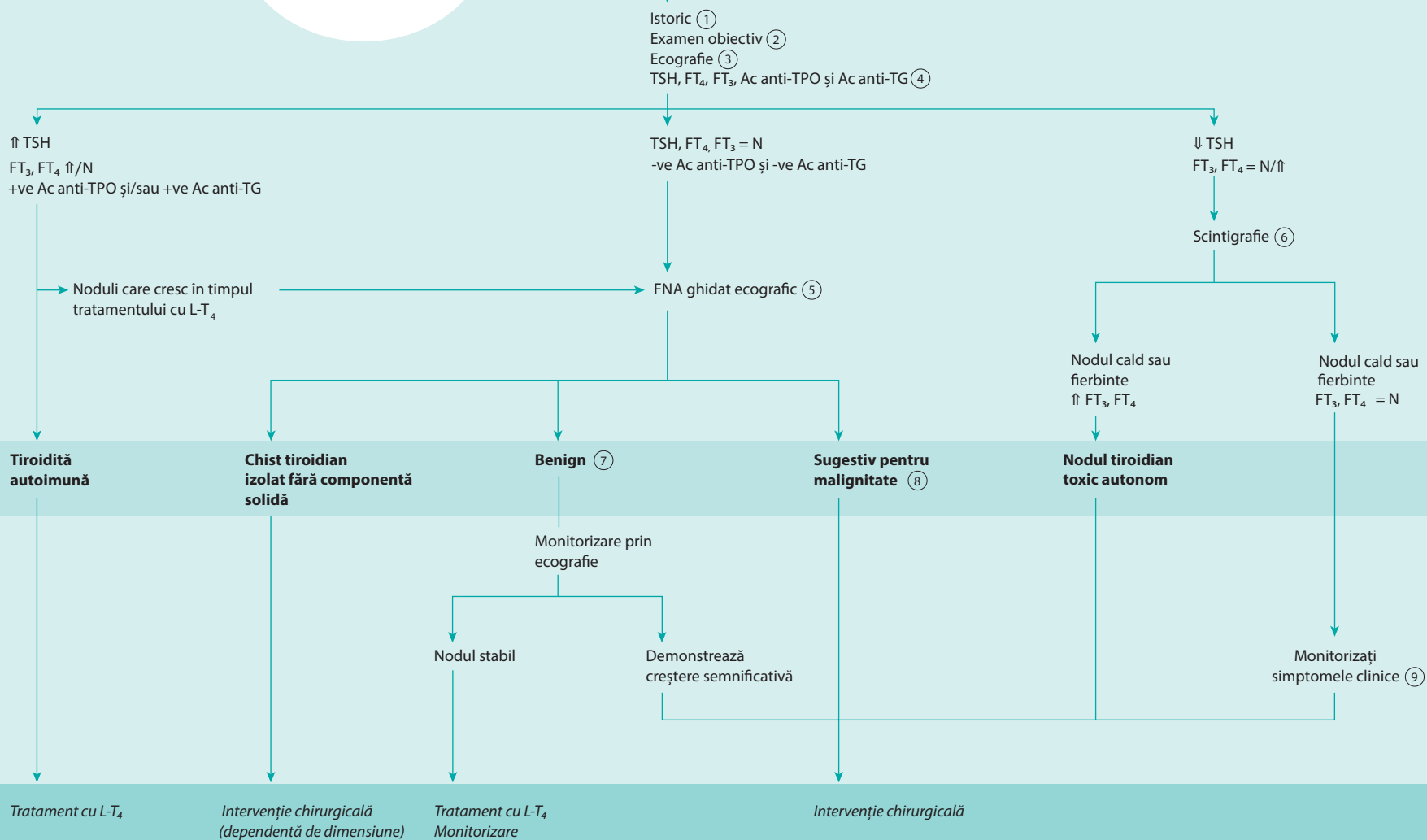
Rivkees SA, Mazzaferri EL, Verburg FA, et al: The treatment of differentiated thyroid cancer in children: emphasis on surgical approach and radioactive iodine therapy. Endocr Rev 2011;32:798–826.

Rivkees SA: Thyroid disorders in children and adolescents; in Sperling MA (ed): Pediatric Endocrinology. Philadelphia, Elsevier, 2014, pp 444–470. Wiersinga WM: Thyroid autoimmunity. Endocr Dev 2014;26:139–157.

Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L, et al: New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. Am J Clin Nutr 2004;79:231–237.

După: Foley TP Jr, Peter F: Goiter; in Hochberg Z (ed): Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 84–85.

Nodulii tiroidieni la copii și adolescenți



① — Istoricul familial este important pentru a determina prezența bolilor tiroidiene autoimune, neoplazia tiroidiană benignă sau malignă, alte tumori și sindroame asociate cu neoplazia tiroidiană sau gușă multinodulară cu sau fără deficit de iod, expunere anterioară la radiații, posibil ca parte a tratamentului pentru cancer la copil.

② — Detectarea unui nodul tiroidian palpabil sau asimetria cu sau fără limfadenopatie regională palpabilă necesită ultrasonografie tiroidiană.

③ — La copiii cu un nodul tiroidian suspect, trebuie evaluați ecografic ganglionii limfatici cervicali.

④ — În timpul evaluării inițiale a unui copil sau adolescent cu unul sau mai mulți noduli tiroidieni, se recomandă evaluarea serică a funcției tiroidiene și a anticorpilor tiroidieni. Dacă testarea funcției tiroidiene susține diagnosticul de hipotiroidism primar și/sau dacă este decelată ecografic o caracteristică tipică și se detectează titruri mari de anticorpi tiroidieni, acest lucru este specific tiroiditei autoimune (consultați algoritmul pentru Hipotiroidismul juvenil, p. 86).

⑤ — Când testarea funcției tiroidiene este normală și anticorpii tiroidieni sunt negativi, FNA tiroidiană ghidată ecografic ar trebui să fie următoarea evaluare. Ecografia determină dacă masa este solidă sau chistică, iar FNA definește citologia ca nondiagnostică sau nesatisfăcătoare, benignă, atipia sau leziunile foliculare cu semnificație nedeterminată, neoplasm folicular/Hürthle sau suspiciune de neoplasm folicular/Hürthle, sugestiv pentru malignitate sau malign. În cazul unei probe inadecvate sau nonadiagnostice, repetarea FNA este o opțiune, dar ar trebui să fie amânată minim 3 luni pentru a evita rezultate cu caracteristici celulare atipice care pot apărea în timpul fazei reparatorii.

⑥ — Pacienți cu TSH supresat și FT₃ și FT₄ normale sau crescute, evaluați printr-o radioiodocaptare tiroidiană nu vor prezenta captarea radionuclizilor în țesutul tiroidian restant dacă nodul autonom secretă cantități excesive de hormoni.

⑦ — Leziunile benigne ar trebui să fie urmate de ecografii seriate (la fiecare 6-12 luni). FNA trebuie repetată dacă apar caracteristici suspecte sau nodulul continuă să crească. Tratamentul cu L-T₄ poate reduce dimensiunea nodulului și riscul formării altui nodul. La pacienții cu simptome compresive sau cu antecedente de expunere la radiații, beneficiul tratamentului cu L-T₄ poate fi mai evident. Intervenția chirurgicală poate fi luată în considerare în cazul creșterii în dimensiune, apariției simptomelor compresive, din motive cosmetice, sau la alegerea pacientului.

⑧ — Suspiciunile de malignitate: atipia sau leziunile foliculare cu semnificație nedeterminată, neoplasmul folicular/Hürthle sau suspiciunea de neoplasm folicular/Hürthle, sugestive pentru alte boli maligne sunt discutate în algoritmul pentru Carcinomului tiroidian (p. 96).

⑨ — Pacienții cu nodul tiroidian hiperfuncțional la radioiodocaptare pot fi clinic eutiroidieni: TSH seric este, de obicei, la limita inferioară a normalului. În această situație clinică, mărimea nodulului și funcția tiroidiană ar trebui să fie monitorizate la intervale de 6 până la 12 luni, iar ecografia tiroidiană trebuie efectuată la fiecare 1-2 ani. În acest caz, intervenția chirurgicală poate fi amânată, dar trebuie avută în vedere FNA dacă se demonstrează o creștere semnificativă a nodulului.

Bibliografie selectivă

Angell TE, Frates MC, Medici M, Liu X, Kwong N, Cibas ES, et al: Afirmă benign thyroid nodules show similar growth to cytologically benign nodules during follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:E1477–E1483.

Bauer AJ: Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Endocr Dev* 2014;26:183–201. Francis GL,

Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenega S, Cerutti JM, et al: Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015;25:716–759.

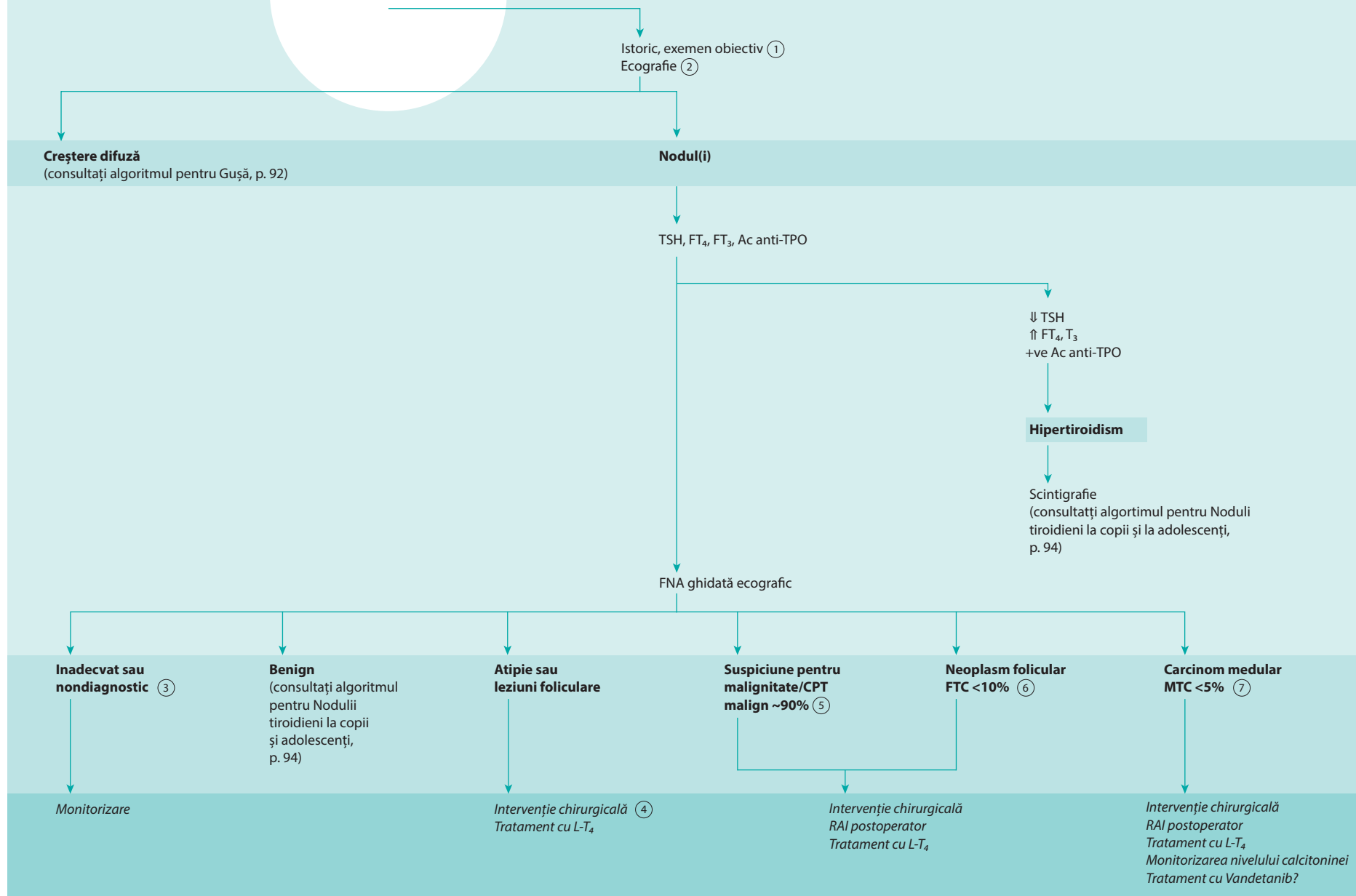
Goldfarb M, Gondek SS, Sanchez Y, Lew JI: Clinicbased ultrasound can predict malignancy in pediatric thyroid nodules. *Thyroid* 2012;22:827–831.

Gupta A, Ly S, Castroneves LA, Frates MC, Benson CB, Feldman HA, et al: A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3238–3245.

LaFranchi SH: Inaugural management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: children are not small adults. *Thyroid* 2015;25:713–715.

După: Foley TP Jr, Peter F: Thyroid nodules in children and adolescents; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 86–87.

Carcinom tiroidian



① — Majoritatea copiilor sunt asimptomatici în momentul diagnosticării nodulului tiroidian. Evaluarea factorilor de risc trebuie inclusă în anamneză: vârsta (adolescență?); sexul (feminin?); expunere la radiații (inclusiv supraviețuitorii cancerului din copilărie tratați pentru malignitatea primară cu radiații); suplimentarea cu iod; gușa multinodulară familială sau carcinomul tiroidian nonmedular; sindroame speciale (de exemplu, sindromul McCune-Albright, complexul Carney, polipoza familială adenomatoasă?). Examenul fizic: inspecția și palparea glandei tiroide și a ganglionilor limfatici cervicali. În prezența unuia sau mai multor noduli: dimensiunea, simetria și textura glandei tiroide și creșterea în dimensiune a ganglionilor limfatici, în special prezența sau absența mobilității sale. Nodulul sau nodulii tiroidieni sunt cea mai frecventă formă de prezentare a carcinomului tiroidian diferențiat.

② — O ultrasonografie completă a gâtului – inclusiv a ganglionilor limfatici cervicali - ar trebui să fie obținută utilizând o sondă de înaltă rezoluție și tehnica Doppler. Examinarea ultrasonografică completă trebuie efectuată înainte de intervenția chirurgicală, dacă nu a fost efectuată FNA. Pentru a identifica nodulii, trebuie utilizate mai degrabă contextul clinic și caracteristicile ecografice decât dimensiunea nodulului: hipoeogenitatea, marginile neregulate și creșterea fluxului sanguin intranodular sunt mai frecvente în leziuni maligne. PTC poate de asemenea să se prezinte ca lob mărit, infiltrat difuz, posibil cu microcalcificări.

③ — În cazul unei probe inadecvate sau nondiagnostice, repetarea FNA este opțiunea, dar trebuie amânată minim 3 luni pentru a evita o posibilă pozitivare a caracteristicilor celulare atipice care pot apărea în timpul fazei reparatorii.

④ — Datorită riscului crescut de malignitate printre categoriile nedeterminate sau suspecte la copii, este recomandată intervenția chirurgicală definitivă (lobectomie + istmusectomie) pentru FNA nedeterminat.

⑤ — Există o rată foarte ridicată a metastazelor limfatice cervicale la copiii cu PTC. Obiectivul unei ecografii cervicale complete este de a identifica metastazele locoregionale, care nu au fost identificate la examenul obiectiv. Ecografia poate fi mai puțin sensibilă la detectarea metastazelor din regiunile profunde ale țesuturilor (mediastinul superior, retrofaringian, parafaringian și spațiile subclaviculare). RMN sau CT cu substanță de contrast trebuie luate în considerare la pacienții cu mase tiroidiene mari sau fixe, paralizia corzilor vocale sau limfadenopatie metastatică voluminoasă pentru a optimiza planificarea chirurgicală. Tratament: pentru majoritate copiilor este recomandată tiroidectomia totală. Disecția centrală la nivel cervical este recomandată la copii cu citologie malignă și dovezi clinice de invazie extratiroidiană evidentă și/sau metastaze locoregionale la stadializarea preoperatorie sau constatări intraoperatorii. Pentru pacienți cu PTC și fără dovezi clinice de invazie extratiroidiană și/sau metastaze locoregionale, poate fi luată în considerare, selectiv, disecția centrală profilactică la nivel cervical central. Disecția profilactică laterală cervicală nu este recomandată de rutină, numai în cazurile cu dovezi citologice de metastaze la nivel laterocervical. O astfel de operație trebuie realizată în centre specializate. Evaluarea postoperatorie a iPTH poate fi utilizată pentru a exista riscul de hipoparatiroidism. Managementul postoperator al copiilor cu PTC în funcție de gradul de risc (scăzut, intermediar sau ridicat) este sarcina unei echipe multidisciplinare (chirurg cu experiență în zona tiroidiană, experți în endocrinologie pediatrică, medicină nucleară; oncologie.)

⑥ — FTC pediatric este o malignitate rară. Pacienții cu dovezi clare ale invaziei vasculare, metastaze cunoscute, și/sau dimensiunea tumorii > 4 cm trebuie tratați prin tiroidectomie totală, iar postoperator ¹³¹I (RAI). FTC fără invazie vasculară sau cu invazie minimă; dimensiune < 4 cm ar trebui să fie tratați individual, dar ar putea fi suficientă lobectomia în schimbul tiroidectomiei totale cu RAI. La toți copiii diagnosticați cu FTC, trebuie avută în vedere consilierea și testele genetice.

⑦ — MTC provine din celulele parafoliculare sau C tiroidiene. Este sporadic în 70-80% și ereditar în 20-30% din cazuri. Forma ereditară poate fi asociată cu mai multe boli, cum ar fi sindroamele MEN. Copiii cu MTC evident clinic aparțin în mod special MEN2A și MEN2B. Celulele C produc calcitonină; prin urmare, diagnosticul se bazează pe nivelul seric al calcitoninei (normal < 20 pg/ml), precum și pe ecografia cervicală cu FNA. Înainte de operație, pacienții trebuie să fie examinați pentru sindroame MEN, în special pentru feocromocitom și pentru hipercalcemie. Testarea genetică este esențială: tratamentul se bazează pe prezența mutației. Riscul MTC este împărțit în trei categorii în funcție de rezultatele obținute la analiza mutației. Pentru persoanele aflate în grupul cu cel mai mare risc, este recomandată tiroidectomia înainte de vârstă de 6 luni (în celelalte cazuri, înainte de vârsta de 5 ani sau între vârstele de 5 și 10 ani)! Recent, vandetanib a fost demonstrat a fi un medicament eficient la copii cu metastaze MTC.

Bibliografie selectivă

Bauer AJ: Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Endocr Dev* 2014;26:183–201.

Fox E, Widemann BC, Chuk MK, Marcus L, Aikin A, Whitcomb PO, et al: Vandetanib in children and adolescents with multiple endocrine neoplasia type 2B associated medullary thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* 2013;19:4239–4248.

Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenega S, Cerutti JM, et al: Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015;25:716–759.

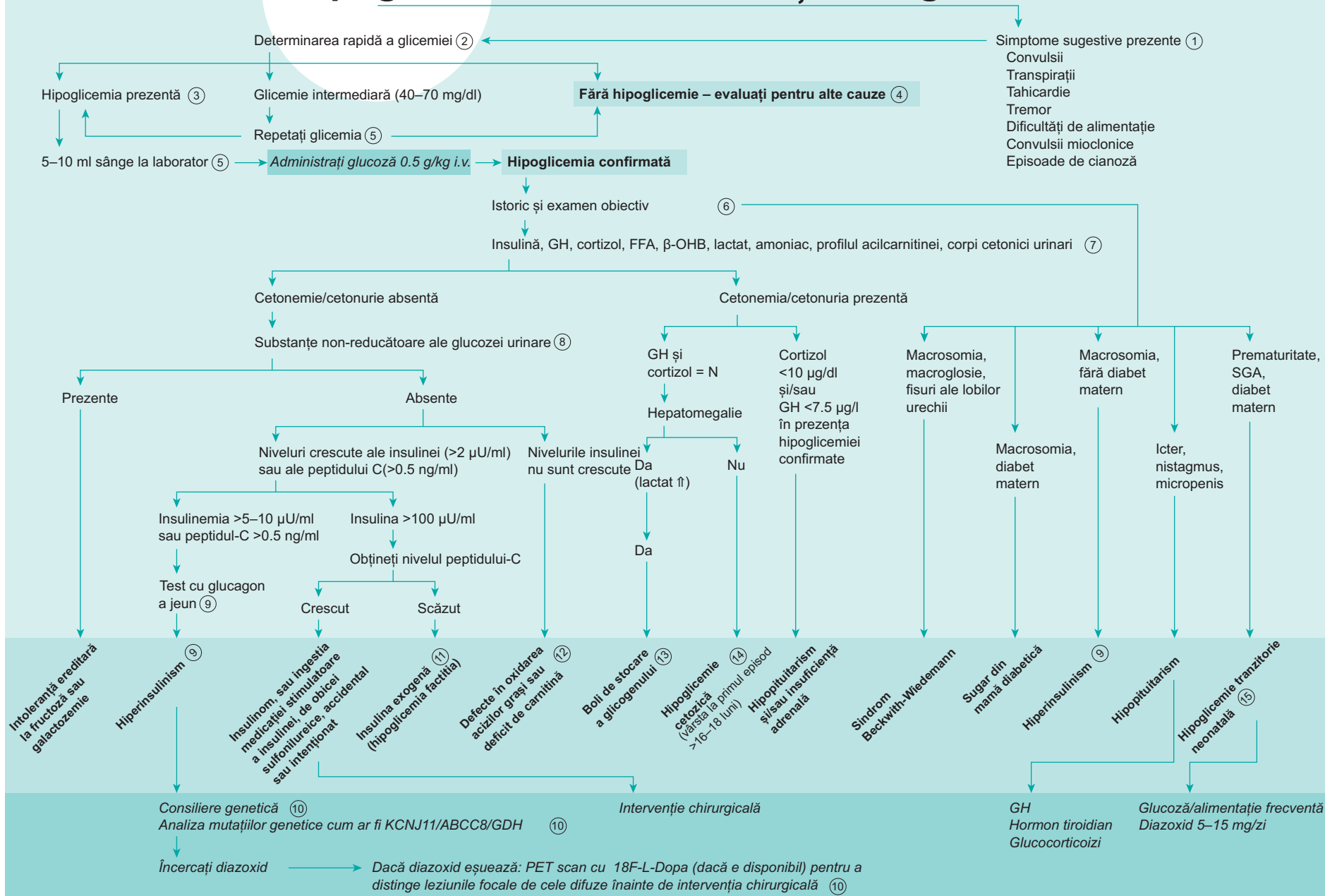
LaFranchi SH: Inaugural management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: children are not small adults. *Thyroid* 2015;25:713–15.

Rivkees SA: Thyroid cancer; in *Sperling MA* (ed): *Pediatric Endocrinology*, ed 4. Philadelphia, Elsevier, 2014, pp 457–462.

Viola D, Romei C, Elisei R: Medullary thyroid carcinoma in children. *Endocr Dev* 2014;26:202–213.

După: *Foley TP Jr, Peter F:* Thyroid carcinoma; in *Hochberg Z* (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 88–89.

Hipoglicemia la nou-născut și la sugar



- ① — Inclusiv simptomele neuroglicopeniei (letargie, fatigabilitate, spasme, tremurături, pierderea conștienței și convulsii) și activarea sistemului nervos autonom (transpirație, frison, tremor, tahicardie, anxietate și foame).
- ② — Glucometrele măsoară glicemia globală. Glicemia globală este cu 10-15% mai mare decât glicemia plasmatică sau serică corespunzătoare. Toate metodele la patul bolnavului au o vulnerabilitate de 10-15%.
- ③ — Glicemia < 40 mg/dl (< 2,2 mmol/l) confirmă diagnosticul, < 55 mg/dl (< 3,1 mmol/l) sugerează o probabilitate crescută.
- ④ — Verificați alte cauze potențiale cum ar fi hipocalcemia, hipomagneziemia, hiponatremia sau tulburările neurologice primare.
- ⑤ — Dacă glicemia măsurată la patul bolnavului este < 70 mg/dl (< 4,0 mmol/l), evaluarea glicemiei prin analize de laborator este justificată. Dacă evaluarea prin laborator a glicemiei este < 55 mg/dl (< 3,0 mmol/l), sunt necesare analize adiționale pentru hipoglicemie. Proba ar trebui procesată cu promptitudine pentru a separa plasma/serul. Menținerea nivelurilor normale ale glicemiei necesită (i) un sistem endocrin normal, (ii) enzime intacte pentru sinteza și liza glicogenului, glicoliză și gluconeogeneză și (iii) rezervă de grăsimi endogene, glicogen și aminoacizi, glicerol și lactat. Prin urmare, anomalii în secrețiile hormonale, interconversa substraturilor și mobilizarea rezervelor va duce la hipoglicemie.
- ⑥ — Istoric de prematuritate, SGA, diabet matern, icter neonatal prelungit, antecedente familiale, aport nutrițional (simptome apărute după ingestia laptelui poate indica galactozemie, iar dacă apar după ingestia de fructoză sugerează intoleranța la fructoză), ingestia de medicamente (agenții hipoglicemianți orali, aspirină, β-blocante). Examenul obiectiv ar trebui să fie concentrat pe caracteristici cum ar fi defectele liniei mediane, macrosomia, hepatomegalia, micropenis și trăsăturile observate în sindroame precum Beckwith-Wiedemann, Russel-Silver sau Donohue.
- ⑦ — Cetonuria indică de obicei prezența cetonemiei. Măsurarea corpiilor cetonici (cum ar fi β-OHB) din sânge este cea mai utilă și de preferat, dacă este disponibilă pentru confirmarea cetonemiei.
- ⑧ — Urina, în cazul substanțelor care nu scad glicemia, va fi Clintest-positivă, dar Clintest-negativă, deoarece acesta din urmă este specific pentru glucoză.
- ⑨ — Pacienții cu hiperinsulinism dezvoltă frecvent hipoglicemie la 6-8 ore după inițierea postului. O provocare cu glucagon 0,5-1,0 mg i.v. sau i.m. evocă un răspuns al glucozei > 40 mg/dl (> 2,2 mmol/l) peste valoarea inițială la pacienții cu hiperinsulinism, reflectând prezența corespunzătoare a glicogenului hepatic și a căilor enzimatice intacte pentru catabolismul glicogenului.

- ⑩ — Tratamentul include diazoxid, octreotid și intervenție chirurgicală. Consilierea genetică trebuie oferită din cauza riscului de reapariție. Analiza mutațională a genelor care reglează secreția de insulină, cum ar fi cele care fac parte din: canalul de potasiu dependent de ATP, *KCNJ11* (Kir 6.2), *ABCC8* (Sur1) și *GDH* (glutamat dehidrogenază) și altele, cum ar fi *GCK* (glucokinaza), este acum disponibilă pentru a ajuta diagnosticarea și consilierea genetică. În cazul în care managementul medicamentos cu agenți precum diazoxid și octreotid, alături de alimentație frecventă nu reușește să controleze hipoglicemia, trebuie luată în considerare intervenția chirurgicală și dacă este posibil, precedată de PET scan cu 18F-L-Dopa pentru a diferenția formele focale de cele difuze și pentru a ghida corespunzător intervenția chirurgicală excizională.
- ⑪ — Hiperinsulinismul fals este o formă de abuz asupra copilului care, de obicei implică persoane cu acces la insulină și seringi, cum ar fi personal medical paraprofesional sau membrii familiei unui pacient cu DZ insulino-necesar.
- ⑫ — Dacă carnitina plasmatică totală este < 30 μmol/l, trebuie analizată o probă de urină pentru acidoză organică, care este, în general, crescută în diferite forme de defecte ale țesutului adipos și de oxidare. Managementul constă din educarea părinților pentru a evita postul fără suplimente de glucoză (se recomandă consilierea genetică asupra riscurilor de recurență). În unele zone, defectele de oxidare a acizilor grași fac parte din screeningul neonatal care poate identifica subiecți cu risc, înainte ca orice episod de hipoglicemie să fi apărut.
- ⑬ — Evaluarea defectelor enzimatice din metabolismul glicogenului și din gluconeogeneza necesită, de obicei, determinarea activității enzimatice în sânge sau țesut, în special țesutul hepatic. Diagnosticul molecular devine din ce în ce mai disponibil. Prezența acidozei (lactice) de exemplu, pH < 7,35 și/sau gaură anionică > 15 mEq/l, poate fi de ajutor.
- ⑭ — Hipoglicemia cetoică este acum diagnosticată mai puțin frecvent deoarece este listată ultima ca diagnostic de excludere, deși rămâne de luat în considerare. În general, aceștia vor fi foști sugari SGA care ar putea fi încă mici pentru vârsta lor. Hipoglicemia apare de obicei în timpul unei boli febrile intercurrente și după două sau mai multe mese pierdute. Prezența corpiilor cetonici în urină distinge aceste cazuri de defectele de oxidare a acizilor grași, care, de regulă, nu se prezintă cu corpi cetonici în sânge sau urină. Frecvența alimentării cu băuturi carbogazoase care conțin glucoză și, dacă este cazul, infuzie i.v. de glucoză proflictic (5-10 mg/kg·min pentru 5-10 ore) pot ajuta la evitarea hipoglicemiei. Familia pacientului ar trebui educată să testeze urina pentru corpi cetonici și, dacă sunt pozitivi, să inițieze măsurile descrise mai sus. Hipoglicemia cetoică apare și în unele boli de stocare a glicogenului.
- ⑮ — Acești sugari sunt adesea SGA, pot avea istoric de stres perinatal sau asfixie, s-au născut prin cezariană și, mai frecvent, sunt de sex masculin. Cauza hipoglicemiei este hiperinsulinismul reactiv la alimentarea frecventă și/sau diazoxid cu rezoluție spontană în aproximativ 6 luni. Mecanismul hiperinsulinismului nu a fost identificată [Hoe et al., 2006].

Bibliografie selectivă

Arnoux JB, Verkarre V, Saint-Martin C, et al: Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:63.

Azcona C, Stanhope R: Hypoglycaemia and Russel-Silver syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:663-670.

Bhattacharya K: Investigation and management of hepatic glycogen storage diseases. *Transl Pediatr* 2015;4:240-248.

Brown LM, Corrado MM, van der Ende RM, et al: Evaluation of glycogen storage disease as a cause of ketotic hypoglycemia. *J Inher Metab Dis* 2015;38:489-493.

Daly LP, Osterhoudt KC, Weinzimer SA: Presenting features of idiopathic ketotic hypoglycemia. *J Emerg Med* 2003;25:39-43.

Hoe FM, Thornton PS, Wanner LA, et al: Regulation in infants with a syndrome of prolonged neonatal hyperinsulinism. *J Pediatr* 2006;148:207-212.

Lord K, Radcliffe J, Gallagher PR, et al: High risk of diabetes and neurobehavioral deficits in individuals with surgically treated hyperinsulinism. *J Clin Metab Endocrinol* 2015;100:4133-4139.

Otonkoski T, Nanto-Salonen K, Seppanen M, Veijola R, Huopio H, Hussain K, et al: Noninvasive diagnosis of focal hyperinsulinism of infancy with [18F]-DOPA positron emission tomography. *Diabetes* 2006;55:13-18.

Sperling MA: New insights and new conundrums in neonatal hypoglycemia. *Diabetes* 2013;62:1373-1375.

Sperling MA: Hypoglycemia; in Kliegman RM, Staton BF, St. Geme JW, Schor NF (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, ed 20. Philadelphia, Elsevier, 2016, pp 773-788.

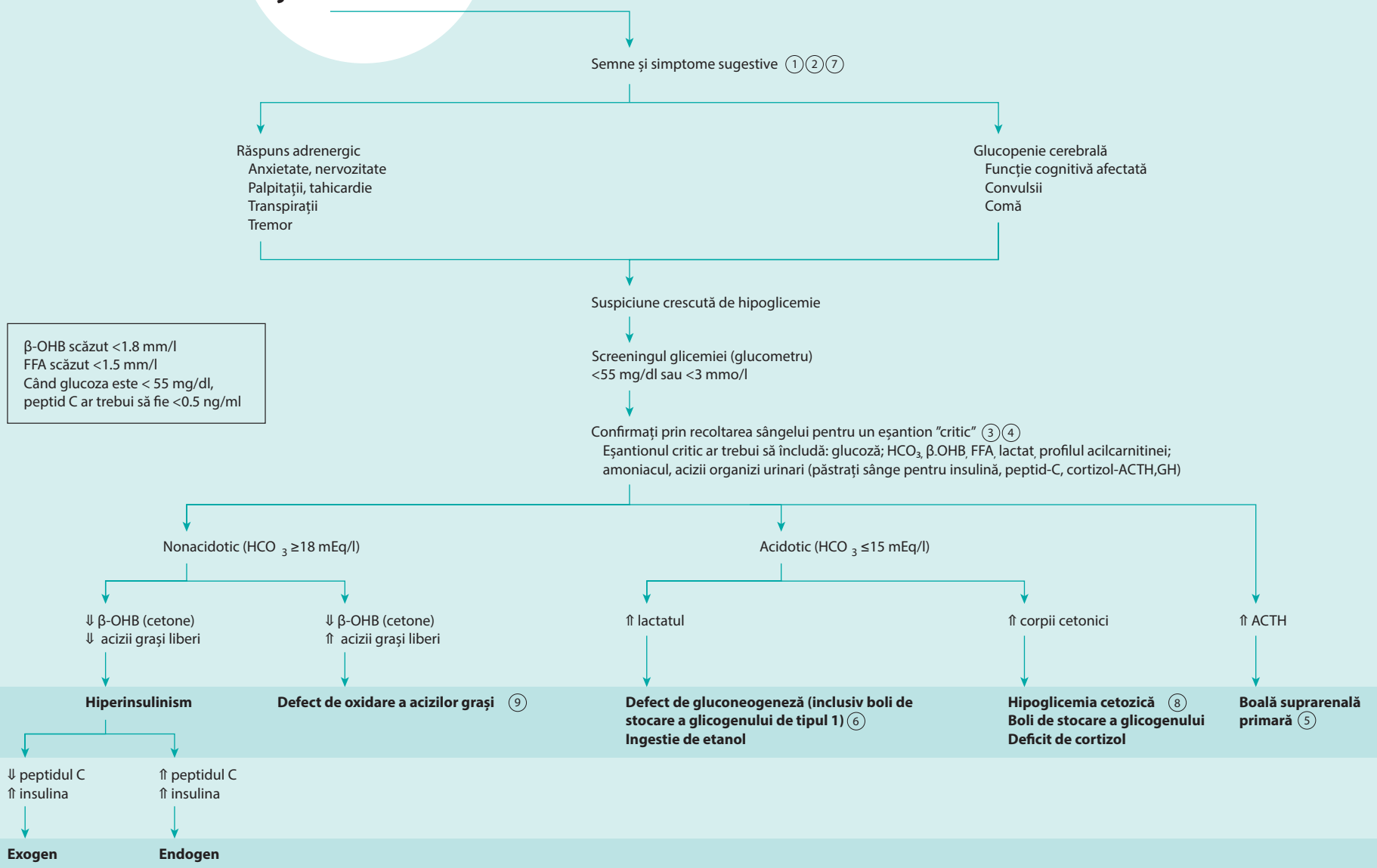
Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, et al: Re-evaluating 'transitional neonatal hypoglycemia': mechanism and implications for management. *J Pediatr* 2015;166:1520-1525.

Thornton PS, Stanley CA, De León DD, et al: Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. *J Pediatr* 2015;167:238-245.

După: Sperling MA, Escobar O, Menon RK, Dunger DB: Hypoglycemia; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 94-95.

Hipoglicemia la copil și adolescent

100



1 — Este necesară o anamneză atentă pentru: a stabili legătura dintre simptomatologie, ora și tipul alimentelor ingerate, (având în vedere vârsta pacientului) posibilitatea ingestiei de alcool sau de droguri; posibilitatea injectării de insulină; pofta de sare; viteza creșterii în înălțime; patologia intracraniană.

2 — Examinare atentă pentru hepatomegalie (stocare de glicogen; defectul gluconeogenezei); pigmentare (insuficiență suprarenală); statura și statusul neurologic (boală hipofizară, GHD).

3 — Obțineți "eșantionul critic" înainte de începerea tratamentului. Obțineți prima urină cât mai curând posibil după evenimentul hipoglicemic. Examinați urina pentru corpi cetonici, lucru care este mult mai rapid decât evaluarea β -OHB seric. Dacă corpii cetonici nu sunt prezenți în urină, iar hipoglicemia este confirmată, suspectați hiperinsulinismul sau defectul de oxidare al acizilor grași; dacă sunt prezenți corpii cetonici, suspectați hipoglicemia cetozică, deficitul de ACTH-cortizol, boala depozitelor de glicogen sau defectul gluconeogenezei. În cazul în care valoarea insulinei în momentul în care hipoglicemia este confirmată este $> 100 \mu\text{U/ml}$, suspectați falsul hiperinsulinism (infuzie exogenă de insulină), confirmat dacă peptidul C este $< 1,0 \text{ ng/ml}$. Dacă istoricul este sugestiv, iar episodul hipoglicemic a trecut, pacientul este trimis pentru evaluare.

4 — Dacă eșantionul critic nu a fost obținut în timpul episodului de hipoglicemie, atunci ar trebui internat în spital pentru teste de provocare: 24 de ore de post sub observație atentă; când simptomele sunt provocate, continuați cu pașii descriși mai sus, ca în cazul în care simptomele acute sunt prezente. Efectuați testele de stimulare ale funcției hipofizo-suprarenaliene numai dacă este indicat.

5 — Luați în considerare testarea moleculară pentru PAI dacă este confirmată insuficiența suprarenaliană cu niveluri crescute de ACTH. Hiperpigmentarea, hiponatremia, hiperpotasemia, ambiguitatea organelor genitale, adrenarha prematură sau hirsutismul pot fi indicii pentru patologia suprarenaliană. La băiat, luați în considerare mutația DAX și sindromul adrenoleucodistrofiei. Atât la băieți cât și la fete, luați în considerare boala Addison autoimună (anticorpi anti-21-hidroxilază), deficit de receptor ACTH și sindromul triplu-A (alacrimie, acalazie, insuficiență suprarenaliană sau sindromul Allgrove).

6 — Tulburările metabolismului carbohidraților includ:

- Deficiențele enzimelor implicate în metabolismul glicogenului; acestea includ: boli de stocare a glicogenului tipurile 0a, Ia și Ib, III, VI și IX. Hepatomegalie cu acidoză lactică și îmbunătățirea după aportul de glucoză pot fi indicii.
- Deficiențele enzimelor care reglează gluconeogeneza includ deficit de fructozo-1,6-bisfosfatază, piruvat carboxilază și fosfenolpiruvat carboxikinaza (PEPCK). Hipoglicemia apare în general după un post lung, suficient pentru a epuiza depozitele de glicogen.
- Intoleranță ereditară la fructoză: copiii sunt asimptomatici până când consumă fructoză, zaharoză sau sorbitol.

7 — Displazia septo-optică, nistagmusul, hipoplazia mediofacială, cheilo(palato)schizisul și micropenisul/criptorhidia pot sugera hipopituitarismul. RMN și testele de provocare ale GH, hormonilor tiroidieni și gonadotropi sunt indicate.

8 — Hipoglicemia cetozică, ca entitate izolată, este mai frecventă la băieți; greutatea la naștere este considerată SGA; debutul apare cel mai frecvent între 1 și 5 ani; episodul apare după o perioadă de post alimentar neintenționat, de ex. lipsa meselor din cauza bolilor intercurrente și, prin urmare, se prezintă ca și convulsie/pacient neresponsiv dimineța.

9 — Tulburările metabolismului acizilor grași includ deficit al acil-CoA-dehidrogenazei cu catenă mijlocie (MCAD), deficit al acil-CoA-dehidrogenazei cu catenă foarte lungă (VLCADD) și defectele ciclului carnitinei. Hipoglicemia hipocetozică datorată postului este indusă de post prelungit, sau cerere metabolică crescută (boală, stres, exerciții fizice intensive sau o dietă cu conținut scăzut de carbohidrați, bogată în grăsimi).

Bibliografie selectivă

Bhattacharya K: Investigation and management of the hepatic glycogen storage diseases. *Transl Pediatr* 2015;4:240–248.

Brown LM, Corrado MM, van der Ende RM, Derks TG, Chen MA, Siegel S, Hoyt K, Correia CE, Lumpkin C, Flanagan TB, Carreras CT, Weinstein DA: Evaluation of glycogen storage disease as a cause of ketotic hypoglycemia in children. *J Inherit Metab Dis* 2015;38: 489–493.

Calabria AC, Charles L, Givler S, de Deon DD: Postprandial hypoglycemia in children after gastric surgery: clinical characterization and pathophysiology. *Horm Res Paediatr* 2016;85:140–146.

El-Hattab AW, Scaglia F: Disorders of carnitine biosynthesis and transport. *Mol Genet Metab* 2015;116:107–112.

Ghosh A, Banerjee I, Morris AA: Recognition, assessment and management of hypoglycaemia in childhood. *Arch Dis Child* 2016;10:575–580.

Guran T, Buonocore F, Saka N, et al: Rare causes of primary adrenal insufficiency: genetic and clinical characterization of a large nationwide cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:284–292.

Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF; Lawson Wilkins Drug and Therapeutics Committee: Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. *Pediatrics* 2007;119:e484–e494.

Sperling MA: New insights and new conundrums in neonatal hypoglycemia: enigmas wrapped in mystery. *Diabetes* 2013;62:1373–1375.

Sperling MA: Hypoglycemia; in *Kliegman RM, Staton BF, St. Geme JW, Schor NF* (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, ed 20. Philadelphia, Elsevier, 2016, pp 773–788.

Thornton PS, Stanley CA, De León DD, et al: Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. *J Pediatr* 2015;167:238–245.

Hiperglicemia

102

Glicemie la orice oră >7.8 mmol/l (140 mg/dl) sau
glicemia a jeun >6.1 mmol/l (110 mg/dl)

Medicație ①
Steroizi
Tiazide
GH
Antipsihotice atipice

Diabet zaharat

Incidental ②
„indus de stres”

Dacă glicemia la orice oră >11.1 mmol/l (200 mg/dl) sau
Dacă glicemia a jeun >7.0 mmol/l (126 mg/dl)

DZ tip 1 ③

Simptome osmotice
CAD
(consultați algoritmul pentru
Diabetul zaharat tip 1, p. 106)

Diabet secundar ③

CF
Talasemie
Feocromocitom
Boli genetice

DZ tip2 ④

Obezitate
Istoric familial
Antipsihotice atipice
(consultați algoritmul pentru
Diabetul zaharat tip 2, p. 108)

MODY ⑤

Slab
Istoric familial de diabet gestațional
Istoric familial de diabet <25 years
(consultați algoritmul pentru Diabetul
monogenic la copil, p. 110)

Ușor

e.g. IACRS

Sever

ex.intervenție chirurgicală
majoră
Riscul de persistență scăzut

ICA +ve

TTGO ⑥
+ HbA_{1c}/ICA
± insulinemia
± nivelul peptidului C

DZ tip 2

± STG (WHO)
± Diabet (WHO)
↑ HbA_{1c}
insulina = N/↑
ICA -ve
(consultați algoritmul pentru
Diabetul zaharat tip 2, p. 108)

MODY

± STG (WHO)
± Diabet
↑ HbA_{1c}
insulina = N/↑
ICA -ve
(consultați algoritmul pentru Diabetul
monogenic la copii, p. 110)

Prediabet

STG (WHO)
↑ HbA_{1c}
insulina = N/↓
ICA -ve in 60%
(consultați algoritmul pentru Prediabet
și predicția diabetului, p. 104)

① — Medicamentele sunt o cauză neobișnuită a hiperglicemiei în copilărie, dar etiologia este, de obicei, clară. Excepție este utilizarea de antipsihotice atipice care au fost asociate cu o incidență crescută a DZ tip 2 și cu îngreunarea controlului metabolic în DZ tip 1.

② — Hiperglicemia ca o constatare incidentală în timpul stresului este frecventă. La acei copii care sunt grav bolnavi și necesită terapie intensivă, hiperglicemia este rezultatul răspunsului endocrin și metabolic la stres și este puțin probabil să indice DZ tip 1 incipient. Hiperglicemia în timpul unei boli minore poate sugera o predispoziție la DZ tip 1 sau MODY și ar trebui investigat în continuare.

③ — Diagnosticul DZ tip 1 este, de obicei, relativ simplu (vezi algoritmul pentru Diabetul zaharat tip 1, p. 106) și este cea mai răspândită cauză de hiperglicemie la copii. Atunci când diabetul este secundar altor afecțiuni medicale, cum ar fi CF, etiologia este, de obicei, evidentă și poate fi anticipată; TTGO poate fi efectuat în mod obișnuit la copii cu CF începând cu pubertatea pentru a realiza screeningul pentru diabetul secundar CF.

④ — DZ tip 2 adevărat nu mai este rar în populația pediatrică, dar incidența ar putea fi în creștere, secundar creșterii incidenței obezității. Condiția este caracterizată clinic prin obezitate și există adesea antecedente familiale de obezitate și/sau DZ tip 2. Anumite grupuri etnice, precum indienii Pima, au un risc crescut.

⑤ — MODY apare la 2-3,5% din copii ca și cauză de diabet și ar trebui luat în considerare la persoanele fără prezentare tipică pentru DZ tip 1, cum ar fi CAD. Fenotipul poate fi extrem de variat, dar persoanele afectate sunt în general slabe, de obicei, screeningul pentru autoanticorpi este negativ și există adesea antecedente familiale de diabet la 2-3 generații. Diagnosticul trebuie suspectat în cazul în care diabetul zaharat este instalat înaintea vârstei de 25 de ani la cel puțin unul, dar, în mod ideal, la doi membri ai familiei, cu un model de transmitere autozomal-dominant și la indivizii cu autoanticorpi negativi sau nivel scăzut de insulină timp de mai mulți ani după diagnosticare (vezi algoritmul pentru Diabetul monogenic la copii, p. 110).

⑥ — TTGO ar trebui efectuat dacă DZ tip 2, MODY sau starea prediabetică sunt considerate posibile. O probă de sânge trebuie recoltată pentru evaluarea nivelurilor glicemiei, HbA1c și ICA. OMS definește IGT ca o valoare a glucozei plasmatică la 2 ore între 7,8 și 11,1 mmol/l (140-199 mg/dl) și diabet dacă glicemia à jeun de ≥ 7 mmol/l (≥ 126 mg/dl) și o valoare $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) la 120 de minute după administrarea orală de glucoză. Poate fi recoltată probă de sânge și pentru evaluarea concentrațiilor autoanticorpilor, insulinei și peptidului-C, pentru a ajuta diagnosticul. Odată stabilit diagnosticul, consultați secțiunea corespunzătoare din algoritmi pentru management.

Bibliografie selectivă

American Diabetes Association: Classification and diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2016; 39(suppl 1):S13–S22.

Bobo WV, Cooper WO, Stein CM, et al: Antipsychotics and the risk of type2 diabetes mellitus in children and youth. JAMA Psychiatry 2013;70:1067–1075.

Bonnefond A, Froguel P: Rare and common genetic events in type 2 diabetes: what should biologists know? Cell Metab 2015;21:357–368.

Duncan GE: Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose levels among US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2002. Arch Pediatr Adolesc Med 2006;160:523–528.

Fajans SS, Bell GI: MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. Diabetes Care 2011;34:1878–1884.

Galler A, Bollow E, Meusers M, et al: Comparison of glycemic and metabolic control in youth with type 1 diabetes with and without antipsychotic medication: analysis from the nationwide German/Austrian Diabetes Survey (DPV). Diabetes Care 2015;38:1051–1057.

Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, Njølstad PR, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2014;15(suppl 20):47–64.

După: Dunger DB, Escobar O, Menon RK, Sperling MA: Hyperglycemia; in Hochberg Z (ed): Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 96–97.

- 1 — Prediabetul este definit ca o stare a metabolismului carbohidraților care nu îndeplinește criteriile pentru diabet zaharat la copii. Alterarea glicemiei à jeun și STG sunt considerate a fi stări prediabetice deoarece conferă un risc crescut pentru dezvoltarea diabetului. Alterarea glicemiei à jeun și STG au fost definite în cadrul noilor criterii de diagnostic publicate de către Asociația Americană a Diabetului în ianuarie 2016. AGJ este definită ca glicemie à jeun între 100 și 125 mg/dl. STG este definită de o glicemie la 2 ore între 140 și 199 mg/dl la TTGO. Stările prediabetice, de obicei, nu sunt însoțite, de simptome precum poliuria, polidipsia, scădere în greutate sau candidoză vaginală la fete. Acești indivizi pot să dezvolte diabet și pot prezenta predictorii ai deficitului progresiv de insulină manifestat printr-o afectare consecventă și/sau progresivă a FPIR (suma valorilor la 1 min și la 3 min în plasma este < percentila 5 pentru vârstă) după un bolus de glucoză i.v.; anticorpii ICA, IAA, GAD65 și IA-2; sau alți autoanticorpi pentru antigene din insulele pancreatice sugestivi pentru distrugerea celulelor β-pancreatice sau mutații genetice la nivelul genelor cunoscute ca fiind asociate cu diabetul la rude.
- 2 — O rudă de gradul întâi este considerată a fi un frate, părinte sau copil.
- 3 — ICA, determinați prin imunofluorescență indirectă utilizând reactivi standardizați furnizați de Fundația pentru Diabetul Juvenil (JDF), exprimați în unități JDF, sunt foarte predictivi pentru dezvoltarea diabetului. Cu toate acestea, standardizarea dificilă a unei metode a împiedicat utilizarea clinică pe scară largă. Anticorpii GAD65 sunt întâlniți la 70-90% din cazurile de prediabet și DZ tip 1 și sunt mai prevalenți la copiii mai mari și în diabetul tip 1 cu debut tardiv. Autoanticorpii IA-2 se găsesc la 50-75% dintre cazurile de DZ tip 1 la debut sau înainte de debut și sunt mai prevalenți la pacienții mai tineri și asociați cu o progresie rapidă a bolii. IAA sunt prezenți la ~ 100% dintre copiii mici (<5 ani) înainte de debutul clinic al DZ tip 1. Acest anticorp se corelează cu vârsta mai mică și cu o progresie mai rapidă din faza preclinică a DZ tip 1. ZnT8A pot fi markeri ai riscului la rudele cu risc genetic scăzut de diabet zaharat și la persoanele mai în vârstă, dar nu oferă avantaje suplimentare față de combinațiile tradiționale de autoanticorpi la persoanele mai tinere.
- 4 — Dacă subiectul participă la un studiu longitudinal de cercetare, repetarea determinării ICA poate fi efectuată după 1 an. În orice caz, randamentul determinării repetate ICA este scăzut și nu pare să justifice testarea periodică dacă două determinări, la o distanță de un an, sunt negative.
- 5 — Statisticile citate aici se bazează pe raportul lui Verge și colab. [1996]. FPIR ar trebui evaluat dacă ICA sunt pozitivi și în contextul unei investigații în curs. Acest test nu este în prezent stabilit ca standard în practică. Valorile autoanticorpilor ZnT8 sunt preluate din Long și colab. [2012].
- 6 — Obezitatea, acanthosis nigricans, hirsutismul și caracteristicile PCOS sunt adesea manifestări ale rezistenței la insulină și uneori sunt asociate cu mutații la nivelul receptorului de insulină.

7 — TTGO se efectuează după un post nocturn de 10-12 ore, după cel puțin 3 zile de aport normal de carbohidrați. Doza de glucoză recomandată este de 1,75 g/kg, până la maxim 75 g. Probele de sânge trebuie recoltate la 0; 0,5; 1; 2 și 3 ore după ingestia de glucoză pentru măsurarea glicemiei și insulinemiei la cazurile selectate, de ex. suspiciune de MODY, în formele care se prezintă cu insulinopenie și, prin urmare, pot necesita tratament de substituție cu insulină. Criteriile pentru diagnosticarea diabetului zaharat sau IGT sunt prezentate în Tabelele 1 și 2.

8 — Educarea pacienților cu privire la simptome, precum setea crescută și aportul crescut de lichide (polidipsia), urinare frecventă (poliurie), scăderea în greutate sau candidoza vaginală, este importantă pentru a trata diabetul clinic înainte de decompensarea pacientului din cetoacidoză. Pacienții de asemenea, pot fi învățați să-și testeze periodic urina pentru glicozurie și, dacă aceasta este prezentă, să se prezinte la medic pentru evaluare și management.

9 — Persoanele cu anumite afecțiuni pot avea un risc crescut pentru a dezvolta forme speciale de DZ care nu pot fi clasificate ca DZ tip 1 sau DZ tip 2. Conștientizarea acestui fapt va ajuta medicii să stabilească diagnosticul precoce și să asigure tratamentul adecvat și în timp util. Două astfel de condiții includ CF și transplantul de organe. Diabetul zaharat asociat CF și diabetul zaharat post-transplant sunt entități recunoscute. Diabetul zaharat asociat CF apare ca urmare a scăderii secreției de insulină datorită fibrozei pancreasului, frecvent complicată cu o componentă de rezistență la insulină legată de stresul indus de infecții și tratamentul cu steroizi. Diabetul zaharat post-transplant este, de obicei, rezultatul efectelor agenților imunosupresori și steroizilor care pot acționa prin mecanisme diferite, inclusiv scăderea secreției de insulină, rezistența crescută la insulină sau un efect toxic direct asupra celulei. Ciclosporina și tacrolimus sunt cunoscute ca provocând diabet zaharat post-transplant. Micofenolatul de mofetil și sirolimus sunt mai puțin înțelese. Se știe că asparaginaza induce hiperglicemie și apariția pancreatitei. Dozele mari de steroizi determină hiperglicemie prin inducerea insulino-rezistenței.

Tabelul 1. Criterii de diagnostic pentru diabet [Asociația Americană de Diabet, 2016]

Glicemia à jeun ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l). A jeun înseamnă după o perioadă de cel puțin 8h fără aport caloric. SAU Glicemia la 2h ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) în cadrul TTGO. Testul trebuie efectuat așa cum este descris de către OMS, utilizând o doză de glucoză care conține echivalentul a maxim 75 g de glucoză pulbere dizolvată în apă.* SAU HbA1c $\geq 6,5$ % (48 mmol/mol). Acest test ar trebui realizat în cadrul unui laborator care folosește o metodă aprobată de NGSP și standardizată conform analizelor DCCT.* SAU La un pacient cu simptome clasice de hiperglicemie sau criză hiperglicemică, o determinare aleatorie a glicemiei cu valori ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l).
--

*În absența unei hiperglicemii fără echivoc, rezultatele trebuie confirmate prin repetarea analizelor.

Tabelul 2. Categoriile cu risc crescut de diabet (prediabet)* [Asociația Americană de Diabet, 2016]

Glicemia à jeun între 100 mg/dl (5.6 mmol/l) și 125 mg/dl (6.9 mmol/l) (AGJ) SAU Glicemia la 2 h din cadrul TTGO între 140 mg/dl (7.8 mmol/l) și 199 mg/dl (11.0 mmol/dl) (STG) SAU HbA1c = 5,7-6,4 % (39-47 mmol/mol)
--

*Pentru toate cele trei analize, riscul este constant, fiind prezent și la valori mai mici decât valoarea minimă din intervalul dat și devenind disproporțional crescut în cazul valorilor din partea superioară a intervalului.

Bibliografie selectivă

American Diabetes Association: Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2016;39(suppl 1):S13–S22.

Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW: Type 1 diabetes. *Lancet* 2014;383:69–82.

Iey PJ: Clinical applications of diabetes antibody testing. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:25–33.

Cameron FJ, Wherrett D: Care of diabetes in children and adolescents: controversies, changes and consensus. *Lancet* 2015;385: 2096–2106.

Fajans SS, Bell GI: MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care* 2011;34:1878–1884.

Kelly A, Moran A: Update on cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros* 2013;12:318–331. Erratum in *J Cyst Fibros* 2014;13:119.

Long AE, Gooneratne AT, Rokni S, Williams AJ, Bingley PJ: The role of autoantibodies to zinc transporter 8 in prediction of type 1 diabetes in relatives: lessons from the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:632–637.

Michels A, Zhang L, Khadra A, et al: Prediction and prevention of type 1 diabetes: update on success of prediction and struggles at prevention. *Pediatr Diabetes* 2015;16:465–484.

Montero N, Pascual J: Immunosuppression and post-transplant hyperglycemia. *Curr Diabetes Rev* 2015;11:144–154.

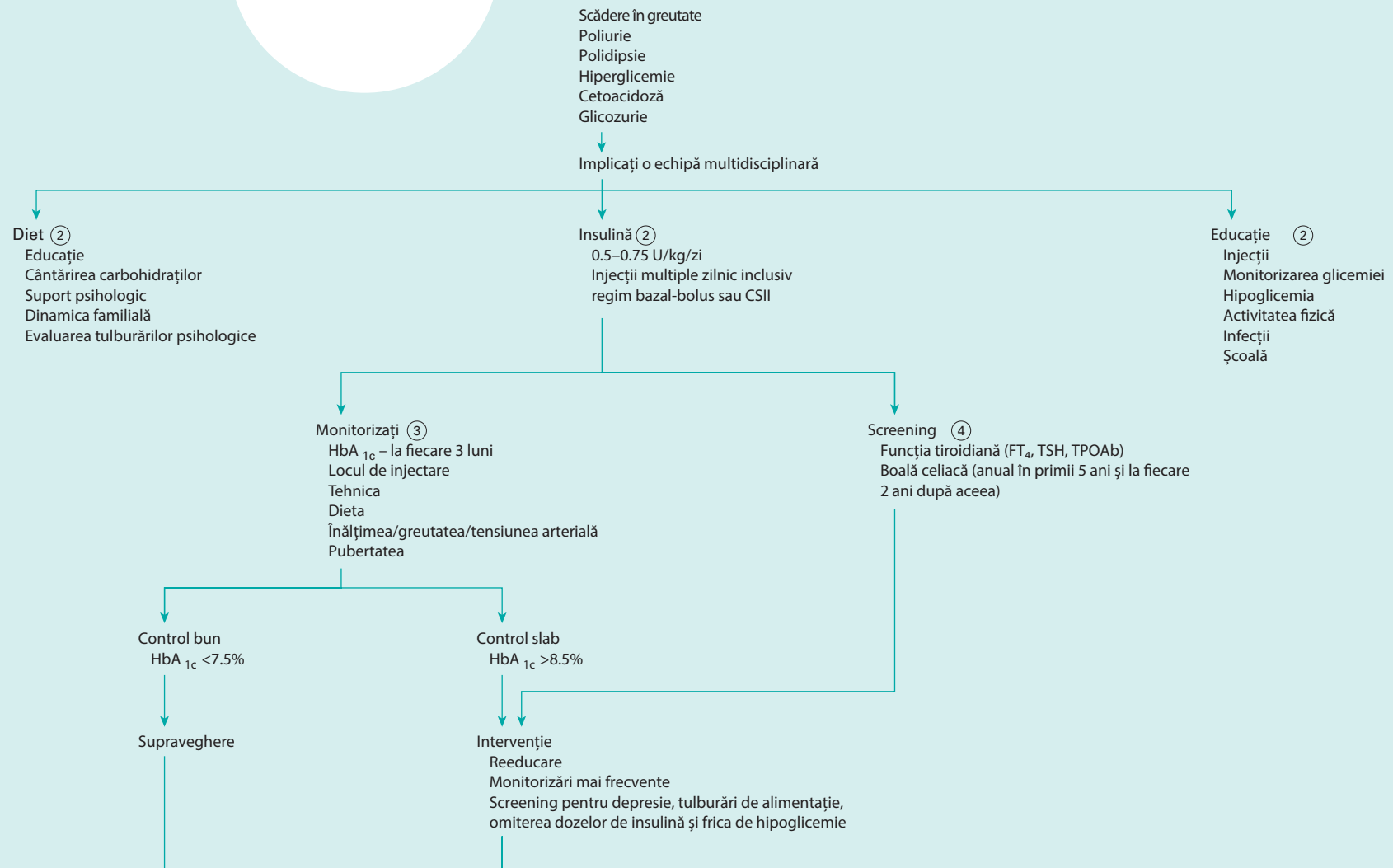
Schulte PF, Bocxe JT, Doodeman HJ, van Haelst IM, Cohen D: Risk of new-onset diabetes after long-term treatment with clozapine in comparison to other antipsychotics in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36:115–119.

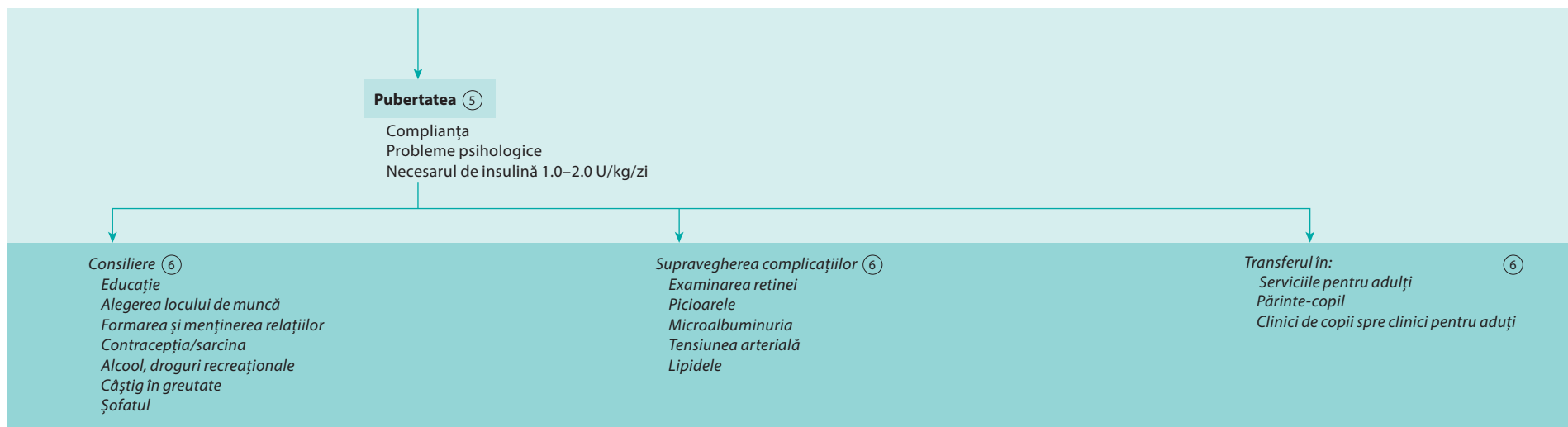
Sperling MA, Tamborlane WV, Battelino T, Weinzimer SA, Phillip M: Diabetes mellitus; in Sperling MA (ed): *Pediatric Endocrinology*, ed 4. Philadelphia, Saunders, 2014, pp 846–900.

Verge CF, Gianani R, Kawasaki W, et al: Prediction of type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 1996;45:926–933.

După: Dunger DB, Escobar O, Menon RK, Sperling MA: Diabetes and prediction of diabetes; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms*

Diabetul zaharat tip 1 ^①





① — Diagnosticul este, de obicei, simplu, dar totuși boala este un continuum care progresează secvențial. De multe ori, subiecții sunt diagnosticați înainte de apariția simptomelor. Măsurări nivelurile de anticorpi ICA, GAD65, IA2 și/sau transportorul de zinc (ZnT8); dacă sunt negativi, luați în considerare posibilitatea unui MODY.

② — Managementul timpuriu: educarea extensivă a pacienților de către echipa de specialiști, inclusiv o asistentă medicală specializată, un dietetician, un medic, un specialist în joc și un psiholog atunci când este disponibil. La copiii prepuberi, fiți conștienți de riscul semnificativ de hipoglicemie asimptomatică, în special noaptea. Tratamentul cu insulină se poate administra sub formă de amestec de preparate cu acțiune lungă și scurtă sau infuzie continuă cu insulină folosind pompa de insulină.

③ — Obiectivul este HbA1c < 7,5%, sau < 7,0% atâta timp cât este obținut fără episoade de hipoglicemie. Evaluați la fiecare 3-4 luni.

④ — La diagnostic: evaluați nivelurile de anticorpi anti-TPO și anti-TG. Screening anual: FT₄, TSH; dacă sunt normale, luați în considerare reevaluarea la fiecare 1-2 ani sau mai devreme dacă pacientul are simptome sau semne clinice sugestive pentru disfuncții tiroidiene. Screeningul pentru boala celiacă este recomandat la diagnostic. Înălțimea, greutatea și tensiunea arterială trebuie monitorizate în mod regulat. Măsurări anuale raportul urinar albumină/creatinină de la începutul pubertății și efectuați fundul de ochi atunci când pacientul are > 10 ani evoluție sau în timpul pubertății, la 3 ani după diagnostic.

⑤ — Pubertatea: conștientizați impactul modificărilor fiziologice; insulino-rezistența crescută care poate necesita până la 1,5-2,0 U/kg/zi pentru a o contracara. În timpul adolescenței, pot exista probleme legate de complianță, tulburări de alimentație, omiterea administrărilor de insulină (în special la fete pentru a modifica greutatea) și diabet necontrolat care necesită internări frecvente.

⑥ — Este nevoie de: (1) consiliere; (2) monitorizare pentru complicații începută cât mai timpuriu (nu a fost dovedită semnificația microalbuminuriei în timpul pubertății) și (3) transfer atent: părinte-copil, pediatru – clinică pentru adulți.

Bibliografie selectivă

American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2016 abridged for primary care providers. Clin Diabetes 2016;34:3–21.

Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al: Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. Diabetes Care 2015;38:1964–1974.

Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Phelan H, Twigg S, Craig ME: Screening for celiac disease in type 1 diabetes: a systematic review. Pediatrics 2015;136:e170–e176.

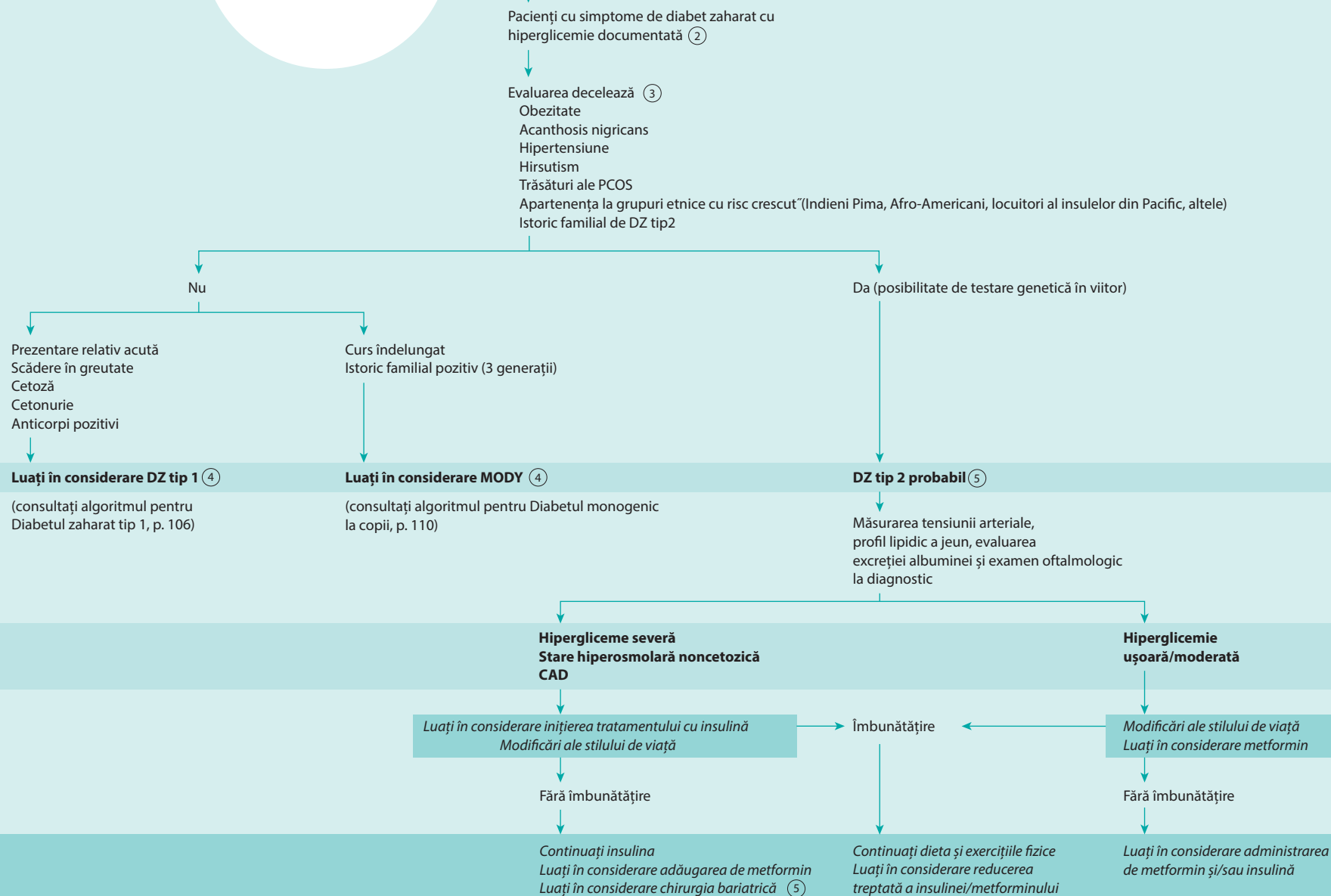
Pinhas-Hamiel O, Hamiel U, Levy-Shraga Y: Eating disorders in adolescents with type 1 diabetes: challenges in diagnosis and treatment. World J Diabetes 2015;6:517–526.

Robertson K, Riddell MC, Guinhouya BC, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Exercise in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes 2014;15(suppl 20):203–223.

Soleimanpour AS, Stoffers DA: The pancreatic b-cell and type 1 diabetes: innocent bystander or willing participant? Trends Endocrinol Metab 2013;24:324–331.

După: Dunger DB, Escobar O, Menon RK, Sperling MA: Type 1 diabetes mellitus; in Hochberg Z (ed): Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 102–103.

Diabetul zaharat tip 2 ^①



① — DZ tip 2 apare secundar unei reduceri progresive a secreției de insulină pe fondul insulino-rezistenței. Paradigmele tradiționale care susțineau că DZ tip 2 apare numai la adulți, iar DZ tip 1 numai la copii nu mai există deoarece ambele boli apar în ambele grupe de vârstă. Majoritatea copiilor și adolescenților cu DZ tip 2 au obezitate severă. Cu toate acestea, având în vedere epidemia actuală de obezitate, poate fi dificilă distincția între DZ tip 1 și DZ tip 2 la copii. Există o predispoziție genetică puternică, și anumite grupuri etnice par să prezinte un risc genetic mai mare. În general, există, și un istoric familial semnificativ de DZ tip 2.

② — Prezentarea clinică a DZ tip 2 la copii poate varia de la hiper-glicemie ușoară până la cetoacidoză severă. Aproximativ o treime dintre pacienții cu DZ tip 2 sunt diagnosticați prin analize de laborator de rutină (de obicei, examen de urină) ca parte a unui consult medical la școală, mai degrabă decât ca rezultat al acuzelor specifice. Diagnosticul de diabet zaharat poate fi stabilit dacă există simptome tipice, cum ar fi poliuria, polidipsia și scăderea în greutate în prezența unei glicemii plasmatice în orice moment al zilei ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l). Dacă glicemia à jeun este ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l), se stabilește, de asemenea, diagnosticul de diabet. În cele din urmă, dacă glicemia la 2 ore este ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) în cadrul TTGO, este stabilit diagnosticul de diabet zaharat. AGJ este luat în considerare în cazul în care glicemia este > 100 mg/dl (5,5 mmol/l) dar < 126 mg/dl (7,0 mmol/l). STG este prezent dacă glicemia à jeun rămâne < 126 mg/dl (7,0 mmol/l), iar glicemia la 2 ore în cadrul TTGO este < 200 mg/dl (11,1 mmol/l), dar > 140 mg/dl (7,7 mmol/l). Asemenea anomalii pot anunța o posibilă evoluție spre DZ tip 2.

③ — Cel mai evident factor de risc clinic pentru DZ tip 2 la copii și adolescenți pare să fie obezitatea severă. Cu toate acestea, în ciuda asocierii puternice dintre obezitate și DZ tip 2, este important să reținem că obezitatea nu protejează copii și adolescenți de DZ tip 1. Debutul este, în general, la mijlocul perioadei pubertare, deși au fost raportate cazuri rare de DZ tip 2 la copiii cu vârsta sub 5 ani. Acanthosis nigricans, hirsutismul și caracteristicile PCOS sunt adesea asociate cu insulino-rezistență și, prin urmare, cu hiperinsulinemie care, la indivizii sensibili, poate duce la DZ tip 2. Hipertensiunea arterială s-a dovedit, de asemenea, a fi asociată celor cu DZ tip 2, care este probabil o reflexie a insulino-rezistenței cu obezitate.

④ — În absența semnelor fizice frecvent asociate cu DZ tip 2, așa cum au fost prezentate mai sus, este adecvat să fie luat în considerare un copil ca evoluând spre DZ tip 1 sau MODY și de a acționa așa cum este prezentat în detaliu în algoritmul pentru Diabetul monogenic la copii (p. 110) și în algoritmul pentru Prediabet și predicția diabetului (p. 104).

⑤ — Gestionarea cazurilor de copii-adolescenți cu DZ tip 2 este dificilă și reprezintă o provocare. Tratamentul inițial cu insulină este o practică obișnuită, în special la pacienții care se prezintă cu decompensare metabolică severă la debut (ocazional cu status hiperosmolar noncetoic, sau chiar în CAD). Țintele generale ale tratamentului pentru DZ tip 2 sunt aceleași ca în cazul DZ tip 1. O echipă multidisciplinară care include dietetician, medic și psiholog este esențială. Implementarea promptă a modificărilor stilului de viață (recomandări privind dieta și exercițiile fizice) este de extrem de importantă. Utilizarea medicației orale, în principal metformin, singurul antidiabetic oral aprobat a fi utilizat la copii, în prezent, de Departamentul pentru Administrația Alimentelor și Medicamentelor din SUA, a fost acceptată în număr mare pentru tratamentul DZ tip 2 la copii și poate fi utilizat ca prima linie de tratament împreună cu dieta și exercițiile fizice. Efectele adverse gastro-intestinale, cum ar fi disconfortul abdominal și diareea, apar la aproximativ 50% dintre pacienții tratați cu metformin, dar sunt de obicei tranzitorii. Aproximativ 10% dintre pacienți pot dezvolta deficit de vitamina B12, iar substituția poate fi adecvată pentru pacienți cu diete restrictive. Acidoza lactică, condiție care poate pune viața în pericol, a fost asociată cu tratamentul cu metformin și ar trebui evitat la pacienții cu afectare renală, afectare substanțială a funcției hepatice și consum excesiv de alcool și la orice pacient cu risc de hipoperfuzie tisulară sau stări hipoxice. Îmbunătățirea sensibilității la insulină ca rezultat al scăderii în greutate și îmbunătățirea capacității de efort ar putea permite reducerea treptată și eventual întreruperea tratamentului farmacologic (insulină/metformin) la anumiți pacienți. Complicațiile microvasculare, precum nefropatia și retinopatia, sunt identificate la o vârstă fragedă și de obicei la momentul diagnosticului. Prin urmare, măsurarea tensiunii arteriale, profilul lipidic à jeun, măsurarea excreției de albumină și un examen oftalmologic cu dilatarea pupilei (fund de ochi) ar trebui să fie efectuate la diagnostic. Pe lângă controlul glicemiei, tratamentul trebuie să includă din start gestionarea obezității, dislipidemiei, hipertensiunii, retinopatiei și nivelurile albuminei. Rapoarte limitate sugerează că intervențiile chirurgicale bariatrice pot regresa DZ tip 2 la anumiți copii cu obezitate severă. Din cauza rezultatelor dramatice obținute la adulți, este sugerat că intervențiile chirurgicale bariatrice pentru anumiți copii selectați cu atenție suferind de obezitate morbidă și DZ tip 2, să fie luate în considerare, implicând o abordare multidisciplinară.

Bibliografie selectivă

Pinhas-Hamiel O, Zeitler P: Clinical presentation and treatment of type 2 diabetes in children. *Pediatr Diabetes* 2007;8(suppl 9):16–27.

Pinhas-Hamiel O, Zeitler P: Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Lancet* 2007;369:1823–1831.

Standards of Medical Care in Diabetes–2016: summary of revisions. *Diabetes Care* 2016;39(suppl 1):S4–S5.

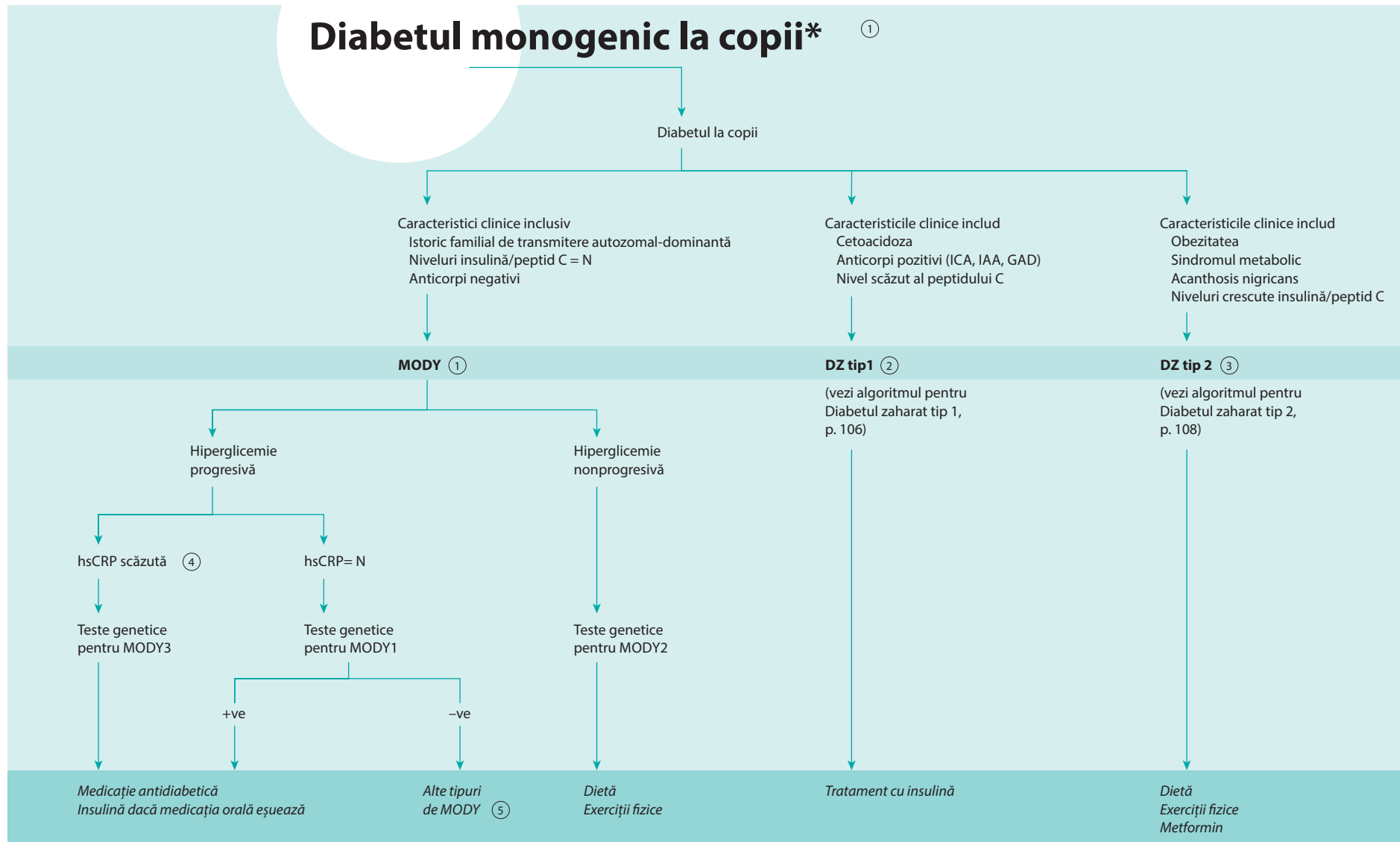
George MM, Copeland KC: Current treatment options for type 2 diabetes mellitus in youth: today's realities and lessons from the TODAY study. *Curr Diab Rep* 2013;13:72–80.

ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium: Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatr Diabetes* 2015;16:392.

După: Dunger DB, Escobar O, Menon RK, Sperling MA: T2DM; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 100–101.

Diabetul monogenic la copii* ①

110



*Cunoscut și sub numele de diabet zaharat cu debut la maturitate care apare la tineri (MODY).

① — MODY este un subtip heterogen genetic și clinic al diabetului zaharat caracterizat prin debut precoce, transmitere autozomal-dominantă și un defect primar al funcției celulelor β . Denumirea de «diabet monogenic al copilului» mai degrabă decât termenul de «diabet zaharat cu debut la maturitate care apare la copii». Până în prezent, 13 gene MODY au fost identificate. MODY este în mod obișnuit diagnosticat greșit ca DZ tip 1 sau DZ tip 2. Criteriile clinice pentru diagnosticarea MODY includ: istoricul familial de diabet zaharat la 2-3 generații, absența autoanticorpilor împotriva celulelor beta, absența semnelor de insulino-rezistență și secreție endogenă de insulină reziduală timp de cel puțin 3 ani după diagnosticarea diabetului. Utilizarea acestor criterii a arătat că 10-20% dintre cei diagnosticați cu DZ tip 1 sau DZ tip 2 au avut MODY. MODY 3 este cea mai frecventă cauză de MODY, fiind responsabilă pentru aproximativ 50% din cazuri; MODY2 apare la aproximativ 30% din cazuri, iar MODY1 la aproximativ 10% din cazuri.

MODY1 (OMIM 125850) rezultă dintr-o mutație a genei HNF4- α localizată la nivelul 20q13.12. Pacienții prezintă valori semnificativ crescute ale glicemiei la 2 ore după administrarea de glucoză. Acești pacienți pot să dezvolte întregul spectru de complicații ale diabetului. Sulfonilureicele sunt tratamentul de elecție inițial. Cu toate acestea, reducerea progresivă a secreției de insulină se produce în timp, necesitând utilizarea insulinei și/sau a agenților incretini.

MODY2 (OMIM 125851) se datorează unei mutații în gena pentru glucochinază situată la nivelul 7p13. Se caracterizează printr-o formă ușoară de hiperglicemie nonprogresivă care este de obicei asimptomatică și poate fi gestionată numai prin dietă. Nu apar complicații ale diabetului. Estimările sugerează că 0,1% din populație poate avea MODY2.

MODY3 (OMIM 600496) se datorează unei mutații a genei HNF1- α localizată la nivelul 12q24.31. HNF1 codifică un factor de transcripție important pentru dezvoltarea pancreatică și diferențierea celulelor β . Cursul clinic este similar cu cel din MODY1. MODY3 este forma cea mai comună de prezentare a MODY la adulți.

MODY4 (OMIM 606392) este o cauză rară a MODY datorată unei mutații genetice la nivelul factorului promotor al insulinei (IPF)-1, situat la nivelul 13q12.2. Gena este, de asemenea, cunoscută sub numele de PDX-1 (pancreas duodenum homeobox).

MODY5 (OMIM 137920) este cauzat de o mutație a genei care codifică factorul transcriptor hepatic 1- β la nivelul 17cen-q21.3. Este caracterizat prin disfuncții renale progresive nondiabetice și chisturi renale de severitate variabilă, atrofie pancreatică și anomalii genitale.

MODY6 (OMIM 606394) se datorează unei mutații genetice pe 2q31.3 cunoscută ca NeuroD1 și, de asemenea, ca BETA2.

MODY7 (OMIM 610508) este cauzată de o mutație heterozigotă a genei KLF11 de pe cromozomul 2p25.

MODY8 (OMIM 609812) sau sindromul diabet - disfuncție exocrină pancreatică este cauzat de mutația heterozigotă a genei CEL (carboxil ester lipaza) la nivelul cromozomului 9q34. Se caracterizează prin atrofie pancreatică, fibroză și lipomatoză, împreună cu insuficiență exocrină.

MODY9 (OMIM 612225) este cauzat de o mutație heterozigotă a genei PAX4 la nivelul cromozomului 7q32.

MODY10 (OMIM 613370) este cauzat de o mutație heterozigotă a genei insulinei de pe cromozomul 11p15.5. Mutațiile genei INS scad plierea moleculei de proinsulină sau determină apoptoza celulelor β în reticulul endoplasmatic.

MODY11 (OMIM 613375) este cauzat de o mutație heterozigotă a genei BLK de pe cromozomul 8p23.

MODY12 (ABCC8-MODY): gena ABCC8 codifică subunitatea receptorului 1 pentru sulfoniluree (SUR1) a canalului de potasiu dependent de ATP (K-ATP) din celula β -pancreatică. Mutații heterozigote pot provoca MODY. Caracteristicile clinice sunt similare cu cele din MODY1 și MODY3. Diagnosticul molecular corect este important, deoarece acești pacienți pot să fie tratați cu sulfonilureice.

MODY13 (OMIM 616329) este cauzat de o mutație heterozigotă a genei KCNJ11 de pe cromozomul 11p15, care codifică porțiunea Kir 6.2 a canalului K-ATP.

Există o heterogenitate fenotipică între diferitele mutații ale subtipurilor MODY și în cadrul genealogiei MODY. Un diagnostic molecular definitiv este important deoarece afectează tratamentul, prognosticul și screeningul familial.

② — Prin definiție, absența unui istoric familial sugestiv pentru transmiterea autozomal-dominantă face ca diagnosticul de MODY să fie mai puțin probabil, deși pot să apară noi mutații. În astfel de circumstanțe, apariția diabetului la o persoană relativ tânără ar reprezenta probabil un DZ tip 1 în evoluție și, prin urmare, evaluarea markerilor autoimunității este justificată. Consultați algoritmul pentru Diabetul zaharat tip 1 (p. 106).

③ — În absența markerilor autoimunității, a unei forme mai blânde de diabet zaharat sau a unei «luni de miere» prelungite, o persoană mai tânără ar trebui evaluată pentru factorii de risc obișnuiți pentru DZ tip 2, precum prezența obezității, altor componente ale sindromului metabolic, apartenența la grupuri etnice susceptibile la DZ tip 2 sau factorii responsabili pentru diabetul zaharat secundar. Consultați algoritmul pentru Diabetul zaharat tip 2 (p.108) și algoritmul pentru Prediabet și predicția diabetului (p. 104) pentru mai multe detalii.

④ — Nivelurile hsCRP sunt semnificativ mai scăzute la subiecții cu mutații HNF1A (MODY 3) comparativ cu toate celelalte forme de diabet și cei fără diabet.

⑤ — Distincția dintre formele actuale de MODY este relevantă din punct de vedere clinic din cauza probabilității mai scăzute de complicații vasculare în MODY2 și a posibilității de a trata unele dintre forme (MODY1, MODY3 și MODY4) cu antidiabetice orale care induc o secreție de insulină aproape de cea normală, inclusiv un efect «incretinic» și menținerea HbA1c aproape de normal. În timp, unii pacienți cu MODY1, MODY3 și MODY4 ar putea avea nevoie să fie tratați corespunzător, cu insulină, dacă este necesar. Analizele moleculare pentru mutațiile genetice cunoscute la momentul actual sunt acum disponibile pentru utilizare clinică de rutină pentru a îmbunătăți diagnosticarea și managementul.

Odată ce insulino-rezistența a fost exclusă, nivelurile de insulină inadecvat de crescute în prezența diabetului ușor până la moderat, trebuie să crească probabilitatea de insulino-rezistență din cauza unei mutații genetice a insulinei, făcând molecula mai puțin eficientă sau la nivelul receptorului pentru insulină. Pacienții cu mutații ale genei pentru insulină pot să prezinte un model de moștenire autozomal-dominant. Dacă este suspectat, insulina plasmatică trebuie evaluată pentru defecte structurale prin tipare de eluție cromatografică sau alte mijloace, inclusiv diagnosticul molecular, precum modificări în secvențializarea genei, dacă sunt disponibile. Anomaliile receptorilor pentru insulină pot fi asociate, de asemenea, cu niveluri crescute de insulină, dar fără defecte structurale sau anomalii genetice în molecula de insulină.

De remarcat, mutații homozigote ale genei glucokinazei determină diabet zaharat neonatal. Mutația homozigotă a PDX-1 conduce la agenzie pancreatică cu malabsorbție datorată deficitului de enzime exocrine, precum și diabet neonatal.

Bibliografie selectivă

Bonfond A, Froguel P: Rare and common genetic events in type 2 diabetes; what should biologists know? Cell Metab 2015;21: 327–337.

Chakera AJ, et al: Recognition and management of individuals with hyperglycemia because of a heterozygous glucokinase mutation. Diabetes Care 2015;38:1383–1392.

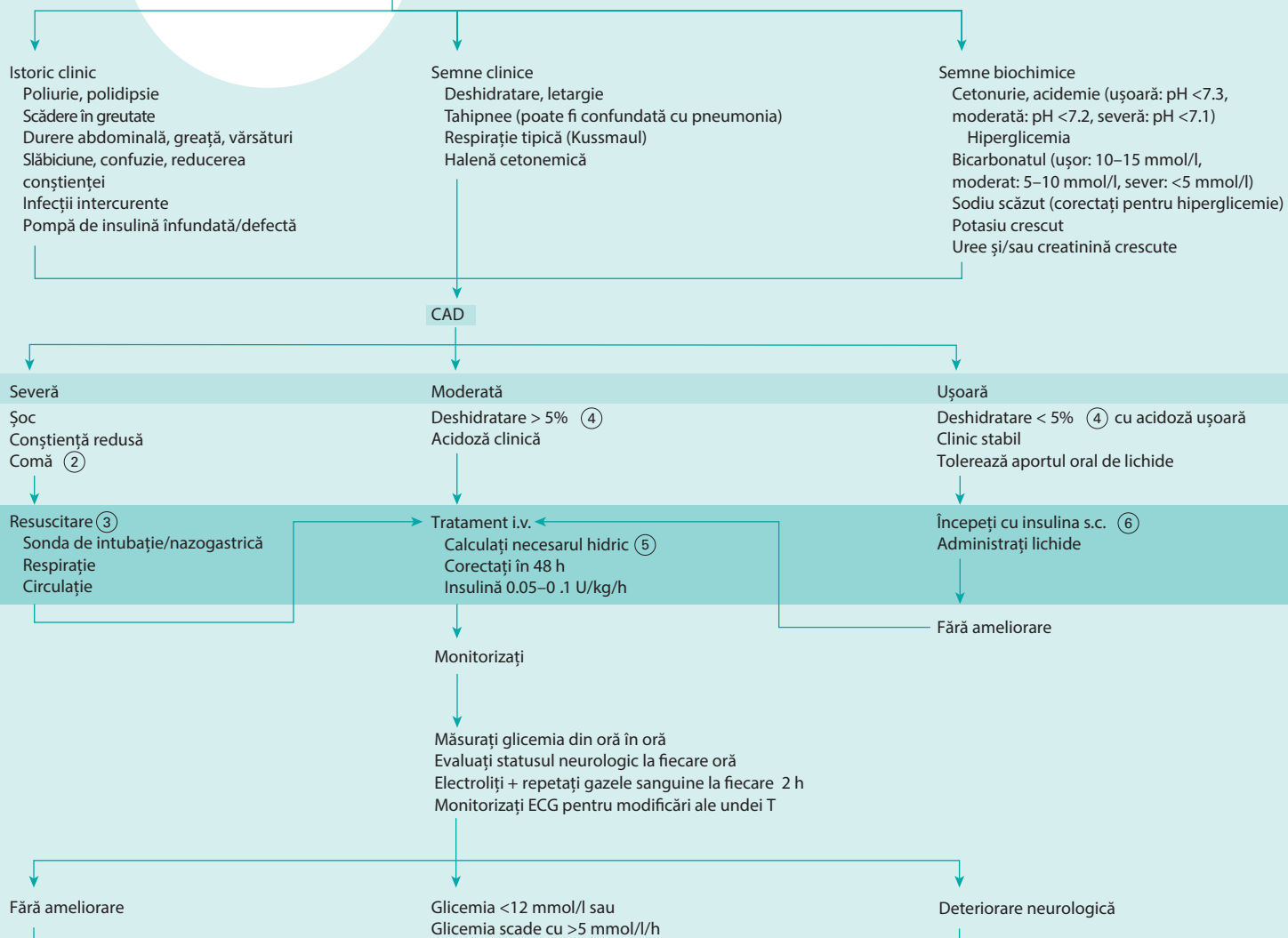
Fajans SS, Bell GI: MODY: history, genetics, pathophysiology and clinical decision making. Diabetes Care 2011;34:1878–1884.

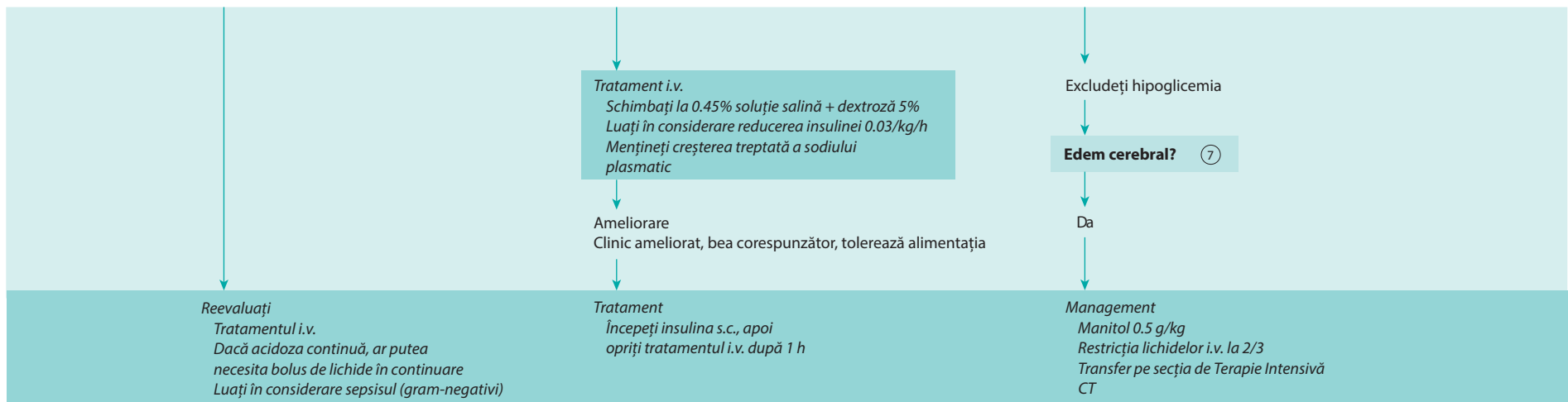
Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS: Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. N Engl J Med 2001;345:971–980.

Steele AM, et al: Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. JAMA 2014;311:279–286.

După: Sperling MA, Escobar O, Menon RK, Dunger DB: Maturity-onset diabetes of youth (MODY); in Hochberg Z (ed): Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 104–105.

Cetoacidoza diabetică ^①





① — Diagnosticul, de obicei, nu este dificil, dar trebuie să se evidențieze combinația hiperglicemie, acidoză și cetoză. Acidoza metabolică severă în absența hiperglicemiei (sau a altor cauze evidente ale acidozei, cum ar fi insuficiența renală) ridică probabilitatea de sepsis (germeni Gram-negativi), acidoză lactică (boală de stocare a glicogenului tip I), cetoacidoză alcoolică, intoxicație cu aspirină și alte erori înăscute de metabolism (acidemia propionică, acidemia metilmalică).

② — Coma adevărată la internare este rară (mai puțin de 10%), dar nivelul conștienței poate fi afectat la prezentare. Dacă copilul se prezintă în comă, alte cauze posibile trebuie luate în considerare (CAD poate să fi fost precipitată secundar). Edemul cerebral (complicație rară, dar devastatoare a CAD) poate apărea la începutul bolii, înainte de administrarea oricărui tratament intravenos.

③ — Țintele tratamentului sunt: corectarea deshidratării, corectarea acidozei, corectarea hiperosmolalității și a glicemiei. Resuscitare cu fluide: urmați protocolul local sau consultați declarația internațională de consens (ISPAD) cu privire la gestionarea CAD la copii pentru detalii. Tratați șocul cu bolusuri de lichid 10-20 ml/kg 0,9% NaCl sau soluție Ringer lactat. Soluțiile izotone sunt utilizate inițial, deoarece administrarea de soluții hipotone poate fi asociată cu o scădere a concentrației plasmatică de sodiu care a fost, de asemenea, asociată cu risc de apariție a edemului cerebral. Reevaluați parametrii clinici ai șocului (frecvența cardiacă, tensiunea arterială, timpul de reumplere capilară) după fiecare bolus. În acidoza severă, când pH-ul este mai mic de 7.0, poate fi folosit cu precauție bicarbonatul, în conformitate cu protocolul local și după discuție cu medicul care este responsabil în general pentru îngrijirea pacientului.

④ — Pentru a evalua gradul de deshidratare, trebuie utilizate semnele clinice obișnuite, dar se poate supraestima; o corelație bună între gradul de deshidratare și timp de umplere capilară a fost identificată la copiii mici. Cu excepția cazului în care există dovezi de șoc, cu un timp de umplere capilară mai lung de 3 s, estimați gradului de deshidratare la 5%.

⑤ — Volumul de lichid care trebuie înlocuit se bazează pe deficit (gradul de deshidratare) plus întreținere (necesarul bazal pe 24 de ore); pierderile în curs de desfășurare ar trebui înlocuite dacă sunt semnificative. Infuzia rapidă a volumelor mari de lichide a fost propusă ca factor de risc în dezvoltarea edemului cerebral, deși acest lucru nu a fost demonstrat definitiv. În prezent, sfatul este de a înlocui deficitul în 48 ore cu monitorizarea atentă a pH-ului, glicemiei și a electroliților plasmatici. Adăugați 20 mmol/l KCl la fiecare 500 ml de lichid. Odată ce glucoza a scăzut cu 12 mmol/l sau mai puțin, administrați 0,45% soluție salină în 5% dextroză.

⑥ — Tratamentul cu insulină: la pacientul ușor deshidratat care tolerează aportul oral de lichide, insulina subcutanată poate fi luată în considerare inițial. La pacienții cu acidoză moderată și severă și deshidratare, care nu tolerează aportul oral de lichide, începeți administrarea i.v. de insulină. Există dovezi că doze mici de insulină i.v. sunt sigure și eficiente. Începeți cu 0,05-0,1 U/kg/h i.v.; dacă rata de scădere a glicemiei depășește 5 mmol/l/h, luați în considerare reducerea la 0,03 U/kg/h. Există date despre analogi de insulină cu acțiune rapidă administrați subcutanat folosiți pentru tratamentul DKA care sugerează că nu există nici avantaje, nici dezavantaje atunci când se compară efectele analogilor de insulină cu acțiune rapidă administrați subcutanat cu cele ale insulinei normale administrate intravenos pentru tratarea DKA ușoare sau moderate. Monitorizați atent electroliții plasmatici și gazele sanguine, cu testarea glicemiei la patul bolnavului cel puțin din oră în oră.

⑦ — Edemul cerebral, o complicație rară, dar devastatoare a CAD, este aproape exclusiv o condiție a copilăriei. Fiziopatologia încă nu este complet înțeleasă. De obicei apare la 4-12 ore de la inițierea tratamentului. Semnele clinice sunt variabile: deteriorarea treptată și agravarea nivelului conștienței de la internare sau mai frecvent o îmbunătățire generală treptată urmată de deteriorarea neurologică bruscă. Necesită o recunoaștere și o intervenție rapidă; tratamentul de elecție este manitolul, care trebuie administrat la 5 - 10 minute de la deteriorarea inițială a funcției neurologice. Internarea rapidă la terapie intensivă, precum și intubarea și hiperventilarea sunt necesare, deoarece hiperventilația împreună cu manitolul administrat rapid s-au dovedit a îmbunătăți rezultatul.

Bibliografie selectivă

Andrade-Castellanos CA, Colunga-Lozano LE, Delgado-Figueroa N, Gonzalez-Padilla DA: Subcutaneous rapid-acting insulin analogues for diabetic ketoacidosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1:CD011281.

Carmody D, Naylor RN, Philipson LH: Insulin dosing in pediatric diabetic ketoacidosis: where to start? *JAMA* 2015;313:2274-2275.

Kamel KS, Halperin ML: Acid-base problems in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 2015;372:546-554.

Kapellen T, Vogel C, Telleis D, Siekmeyer M, Kiess W: Treatment of diabetic ketoacidosis (DKA) with 2 different regimens regarding fluid substitution and insulin dosage (0.025 vs. 0.1 units/kg/h). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012;120:273-276.

Saavedra JM, Harris GD, Song L, Finberg L: Capillary refilling (skin turgor) in the assessment of dehydration. *Am J Dis Child* 1991; 145:296-298.

White PC: Optimizing fluid management of diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2015;16:317-319.

Wolfsdorf JL, Allgrove J, Craig ME, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2014;15(suppl 20): 154-179.

După: Dunger DB, Escobar O, Menon RK, Sperling MA: Diabetic ketoacidosis; in Hochberg Z (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*, ed 2. Basel, Karger, 2007, pp 106-107.

Index

- A** Abuz de liquorice 44
Acalazia 46
Acidoză tubulară renală 62, 74
Adenomul suprarenalian 50
Adeziuni uterine 26
Adipomastia 18
Adrenarha precoce 54
Adrenoleucodistrofie 64
Adrenoleucodistrofie X-linkată 47
Alacrimie 46
Alcaloză metabolică 62
Amenoree 24, 26, 28, 40
Amenoreea sportivelor 24, 28
Anorexia nervosa 27, 78
Anorexie 58, 60
Anosmie 32
Aplazie vaginală 24
Aromatază
deficit 8, 36
exces 18
Arsuri 60, 62
Atireoza 84
Atrezie biliară 78
Azoospermie 42
- B** Bicarbonaturia 62
Blocaj steroidogen 26
Boala Addison 64
Boală celiacă 71, 78
Boala Crohn 78
Boala Graves 82, 88, 90, 92
Boală inflamatorie intestinală 78
Boli de stocare a glicogenului 78, 98, 100
Boli granulomatoase 68
- C** Café-au-lait 51
Candidoză 46
Carcinom tiroidian 96
Cașexie 3
Cetoacidoza diabetică 108, 112
Cetonurie 62
Chist ovarian 14
Ciroză 62
Craniofaringiom 10
Criptorhidie 19, 32, 34, 38
- D** Deficiență SHOX 4, 6
Deficit Copper 78
Deficit de aldosteron 44
Deficit de calciu 74
Deficit de fibrilină 9
Deficit de globulină fixatoare de tiroxină 80, 84
Deficit de gonadotropi 20, 22, 24, 28, 32, 34
Deficit de leptină 10
Deficit de proopiomelanocortină 10
Deshidratare 58
Diabet insipid 56, 58, 60
Diabet insipid central 56
Diabet zaharat 56, 58, 76, 78
iatrogen 104
matern 72
tip 1 102, 104, 106, 108, 110
tip 2 102, 104, 108, 110
Diabetul monogenic la copii 76, 102, 104, 108
Diaree 58, 62, 66
Discondrosteoză Léry-Weill 5
Displazie ectodermală 46
Displazie fibroasă 51, 74, 78
Displazie fibroasă poliostotică 79
Displazie mezomelică Langer 5
Distrofie musculară 78
Diureza osmotică 66
- E** Edem cerebral 113
Exces aparent de mineralocorticoizi 44, 66
- F** Feocromocitom 44
Fibroză chistică 62, 78
Fistulă intestinală 62
Fracturi 78
Furtuna tiroidiană 88
- G** Galactoree 27
Galactozemie 98
Gigantism 8
Ginecomastie 18
Glandele mamare
dezvoltare întârziată sau absentă 22
ginecomastia 18
dezvoltarea precoce 14
Glicozurie 60
Glucocorticoizi
deficit 62
rezistență 44
Gonadotropina corionică umană, secreție tumorală 16
Mic pentru vârsta gestațională (small for gestational age = SGA) 4, 6
Gușă 27, 92
- H** Hashitoxicoza 88
Hemoragie 58
Hiperaldosteronism 60, 66
Hiperaldosteronism congenital 44
Hiperandrogenemie 30
Hipercalcemie 56, 68
neonatală 72
Hipercalcemie 78
Hiperadrenocorticism 78
Hiperglicemie 102, 108
Hiperinsulinism 98, 100
Hipernatremie 56, 60
Hiperparatiroidism 68, 78
Hiperplazia congenitală a glandelor suprarenale 16, 27, 37, 44, 46, 48
copii 54
nou-născuți 52
cu pierdere de sare 64
Hiperpotasemie 64
Hiperprolactinemie 29
Hipertensiune 27, 44
Hipertermie malignă 64
Hipertiroidism 8, 68, 78, 88, 96
neonatal 90
Hipertiroxinemie 82
Hiperventilație 60
Hipoaldosteronism 58
Hipocalcemie 70
Hipocorticism 46
Hipofosfatazie 68, 74, 78

Hipoglicemia
copii și adolescenți 100
nou-născuți și sugari 88
nou-născuți și sugari 78
Hipogonadism 8, 18, 38, 78
Hipomagneziemia cu hipocalcemie secundară 77
Hipomagneziemie 70, 74
Hiponatremie 62
Hipoparatiroidism 70, 72
Hipoplazia congenitală a glandelor suprarenale 46, 64
Hipopotasemie 56, 66
Hipospadias 19, 36
Hipotiroidism 4, 10, 12, 14, 16, 28, 62, 80
congenital 84
juvenil 86
Hipotiroxinemie 80
Hipotonie neonatală 11
Hipovolemie 58
Hirsutism 27, 30
Histiocitoză cu celule Langerhans 56
Homocistinurie 8, 78
Hormon de creștere
deficit 4, 10, 12, 20, 22, 32, 34
exces 8
insensibilitate 32, 34
tratament 6, 40

I Imperforație himenală 24
Infecție de tract urinar 40
Insensibilitate la androgeni
sindrom 8, 9, 36
parțială 32, 34
Insolație 60
Insuficiență cardiacă congestivă 62
Insuficiență ovariană 22, 24, 26, 28
Insuficiență renală 6, 27, 58, 64, 70
Insulinom 98
Intoleranță la fructoză 98
Intoxicație cu vitamina A 68
Iod
deficit 80, 84, 92
exces 84
iradiere craniană 12, 29

L Leucemie 68, 78
Lupus 27

M Macroorhidie 16
Macroprolactina 28
Macrosomie 11
Malformații cerebrale 56, 60
Malnutriție 58, 66
Mamoplazie infantilă 14
Meningită 56
Menoragie 29
Micropenis
de la vârsta de 1 an până la pubertate 32
nou-născuți 34

N Neoplazie endocrină multiplă 68
Neurofibromatoza tip 1 8
Noduli tiroidieni 88, 92, 94, 96

O Obezitatea 10, 19, 28, 50
Ocluzie intestinală 58
Oligomenoree 26
Oligospermie 42
Organe genitale, dezvoltare precoce la băieți 16
Osteodistrofie Albright 11
Osteogeneza imperfectă 78
Osteopetroza 72, 79
Osteoporoză juvenilă idiopatică 78

P Pancreatită 62, 71, 77
Panhipopituitarism 32, 34
Paralizie cerebrală 78
Picnodisostoza 79
Pierdere de sare de cauză cerebrală 56
Pierdere de sare de cauză renală 58
Pierdere de sare pe cale urinară 58
Polidipsie 62
Poliurie 56
Prediabet 102, 104
Prolactinom 22
Pseudohipoaldosteronism 64
Pseudohipocalcemie 70
Pseudohipoparatiroidism 10, 70, 72
Pubertate întârziată 12, 40
Pubertate precoce 8, 12, 14, 48
dezvoltarea glandei mamare la fete 14
dezvoltarea organelor genitale la băieți 16

Pubertate precoce centrală 14, 16
Pubertate precoce periferică 15, 16

R Rahitism 70, 74
Restricție de creștere intrauterină 48, 72
Retard constituțional al creșterii și pubertății (CDGP) 4, 25
Rezistență la androgeni 24
Rezistență la estrogen 8
Rezistență la factorul de creștere 1-insulin-like 4
Rezistența la hormonii tiroidieni 5, 82, 88, 90
Rezistență la hormonul adrenocorticotrop (ACTH) 8

S Sarcină 24, 26, 82
Sarcoidoza 56
Sindrom Alström 10, 56
Sindrom Bardet-Biedl 10, 29, 56
Sindrom Bartter 66, 76
Sindrom Beckwith-Wiedemann 8, 10, 98
Sindrom Carpenter 10
Sindrom Cohen 10
Sindrom Conn 44, 66
Sindrom Cushing 10, 20, 50, 66
Sindrom Denys-Drash 52
Sindrom diencefalic 3
Sindrom Down 68
Sindrom Ehlers-Danlos 78
Sindrom Fanconi 66, 70, 74
Sindrom Frasier 52
Sindrom Gitelman 66, 76
Sindrom IMAGe 47
Sindrom Kallmann 27, 29, 32
Sindrom Klinefelter 9, 18, 42
Sindrom Laurence-Moon 10
Sindrom Liddle 44
Sindrom Loays-Dietz 78
Sindrom Marfan 8, 78
Sindrom McCune-Albright 14, 51, 79
Sindrom nefrotic 62, 70, 74
Sindrom Noonan 40
Sindrom poliglandular autoimun 46
Sindrom Prader-Willi 6, 10, 29
Sindrom Rokitsky-Küster-Hauser 24
Sindrom Sotos 9
Sindrom Williams-Beuren 68
Sindrom Wolfram 56
Sindromul eutiroidienilor bolnavi 80
Sindromul lipsei de energie a sportivilor 78

Sindromul osteoporoză-pseudogliom 78
Sindromul ovarelor polichistice 10, 27, 30
Sindromul secreției inadecvate de hormon
antidiuretic (SIADH) 62
Sindromul triplu-A 47
Sindromul Turner 6, 22, 27, 40
Statura înaltă 8
Statura mică 2, 4, 27
Subnutriția 2, 28
Suprapondere 10
Suprarenalită 46

T Telarha prematură 14
Testicule
atrofie 32, 34
dezvoltare întârziată sau absentă 20
disgenezie 32, 38
tumori 16, 19
necoborâte 38
Testotoxicoză 16
Tireotxicoză 18
Tireotxicoza factitia 88
Tiroidita Hashimoto 80, 82, 92
Traumatism cranian 60
Tubulopatie proximală 58
Tulburări ale ovulației 28
Tulburări de alimentație 24, 28
Tulburări de intersexualitate 24, 36, 46
Tumoră a sistemului nervos central 46
Tumoră ovariană 14
Tumoră suprarenaliană 16, 54

U Uremia 28

V Vărsături 58, 62, 66
Virilizare 35
Vitamina D
deficit 72, 74, 78
mutația receptorului 74

Abrevieri

Ac anti-TG	= Anticorpi antitireoglobulină	DDAVP	= 1-Desamino-D-arginine vasopressin	FSH	= Follicle-stimulating hormone = <i>Hormon foliculo-stimulant</i>
Ac anti-TPO	= Anticorpi anti-tireoperoxidază	DHEA	= Dehydroepiandrosterone = <i>Dehidroepiandrosteron</i>	FTC	= Follicular thyroid carcinoma = <i>Carcinom folicular tiroidian</i>
ACTH	= Adrenocorticotropic hormone = <i>Hormon adrenocorticotrop</i>	DHEAS	= Dehydroepiandrosterone sulfate = <i>Dehidroepiandrosteron sulfat</i>	GAD	= Glutamic acid decarboxylase = <i>Decarboxilaza acidului glutamic</i>
ADH	= <i>Hormon antidiuretic</i>	DHT	= Dihydrotestosterone = <i>Dihidrotestosteron</i>	GC-MS	= Gas chromatography-mass spectrometry = <i>Cromatografia cu gaz - spectrometria de masa</i>
ADHD	= Attention deficit/hyperactivity disorder = <i>Tulburare hiperactivă/deficit de atenție</i>	DI	= Diabetes insipidus = <i>Diabet insipid</i>	GFR	= Glomerular filtration rate = <i>Rata de filtrare glomerulară</i>
AIS	= Androgeninsensitivity syndrome = <i>Sindromul insensibilității la androgeni</i>	DKA	= Diabetic ketoacidosis = <i>Cetoacidoza diabetică (CAD)</i>	GH	= Growth hormone = <i>Hormon de creștere</i>
AME	= Apparent mineralocorticoid excess = <i>Exces aparent de mineralocorticoizi</i>	DOC	= Deoxycorticosterone = <i>Deoxicorticosteron</i>	GHBP	= Growth hormone-binding protein
AMH	= Anti-Mullerian hormone = <i>Hormonul anti-Mullerian</i>	DSD	= Disorders of sexual development = <i>Tulburări ale dezvoltării sexuale</i>	GHD	= Growth hormone deficiency = <i>Deficit de hormon de creștere</i>
APA	= Aldosterone-producing adenoma = <i>Adenom secretant de aldosteron</i>	DSH	= Dexamethasone-suppressible hyperaldosteronism = <i>Hiperaldosteronism supresibil cu dexametazonă</i>	GHRH	= Growth hormone-releasing hormone = <i>Somatoliberina</i>
APS	= Autoimmune polyglandular syndrome = <i>Sindrom poliendocrin autoimun</i>	DXA	= Dual-energy X-ray absorptiometry = <i>Absorbțiomietria cu raze X cu energie duală</i>	GnRH	= Gonadotropin-releasing hormone = <i>Gonadolibarina</i>
ATD	= Antithyroid drug = <i>Antitiroidiene de sinteză</i>	DZ tip 1	= <i>Diabet zaharat tip 1</i>	hCG	= Human chorionic gonadotropin = <i>gonadotropina corionică</i>
AVP	= Arginine vasopressin	DZ tip 2	= <i>Diabet zaharat tip 2</i>	HHRH	= Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria = <i>Rahitism hipofosfatemice familial (ereditar) cu hipercalciurie</i>
BIPSS	= Bilateral inferior petrosal sinus sampling = <i>Prelevarea unei probe din sinusul petros inferior</i>	E1	= Estrone = <i>Estronă</i>	HLG	= Hemoleucograma completă
BMD	= Bone mineral density = <i>Densitatea mineral osoasă</i>	E2	= Estradiol	HNF	= Hepatocyte nuclear factor = <i>Factor nuclear hepatocitar</i>
BUN	= Blood urea nitrogen = <i>Ureea sanguină</i>	ECF	= Extracellular fluid = <i>Lichid extracelular</i>	hsCRP	= Highly sensitive C-reactive protein = <i>Proteina C reactivă înalt sensibilă</i>
CAH	= Congenital adrenal hyperplasia = <i>Hiperplazia adrenală congenitală</i>	EDTA	= Ethylenediaminetetraacetic = <i>Acid etilen - diamino-tetraacetic</i>	HSD	= Hydroxysteroid dehydrogenase = <i>Dehidrogenaza hidroxisteroidă</i>
CDGP	= Constitutional delay of growth and puberty = <i>Retard constituțional al creșterii și pubertății</i>	EGF	= Epidermal growth factor = <i>Factor de creștere epidermală</i>	HSH	= Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia = <i>Hipomagneziemia cu hipocalcemie secundară</i>
CF	= Cystic fibrosis = <i>Fibroza chistică</i>	ENaC	= Epithelial sodium channel = <i>Canal de sodium epitelial</i>	IAA	= Insulin autoantibodies = <i>Anticorpi anti-insulină</i>
CG	= Chorionic gonadotropin = <i>Gonadotropina corionică</i>	ERG	= Electroretinography = <i>Electroretinografie</i>	IACRS	= Infecții de căi respiratorii superioare
CH	= Congenital hypothyroidism = <i>Hipotiroidism congenital</i>	FAH	= Functional adrenal hyperandrogenism = <i>Hiperandrogenism adrenal funcțional</i>	ICA	= Islet cell antibodies = <i>Anticorpi anti-celule insulare</i>
CIS	= Carcinoma in situ = <i>Carcinom in situ</i>	FEMg	= Fractional excretion of magnesium = <i>Factorul de excreție a magneziului</i>	ICU	= Intensive care unit = <i>Unitate Terapie Intensivă</i>
CMO	= Corticosterone methyl oxidase = <i>Corticosteron metil oxidaza</i>	FENa	= Fractional excretion of sodium = <i>Fracția de excreție a sodiului</i>	IFG	= Impaired fasting glucose = <i>Alterarea glicemiei à jeun (AGJ)</i>
CMPD	= Congenital multiple pituitary deficiency = <i>Insuficiență hipofizară multiplă</i>	FFA	= Free fatty acid = <i>Acizi grași liberi (AGL)</i>	IGF	= Insulin-like growth factor = <i>Factor de creștere insulinic</i>
CRF	= Corticotropin-releasing factor	FHHNC	= Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis = <i>Hipomagneziemia familială cu hipercalciurie și nefrocalcinoză</i>	IGFBP	= Insulin-like growth factor-binding protein = <i>Proteina de legare a factorului insulinic de creștere</i>
CRH	= Corticotropin-releasing hormone	FIV	= Fertilizare in vitro	IHA	= Idiopathic hyperaldosteronism = <i>Hiperaldosteronism idiopatic</i>
CSII	= Continuous subcutaneous insulin infusion = <i>Infuzie continuă subcutanată de insulină</i>	FNA	= Fine-needle aspiration = <i>Puncție-aspirație cu ac fin (subțire)</i>	iPTH	= Intact parathyroid hormone = <i>Parathormon intact</i>
CT	= computer tomograf	FOH	= Functional ovarian hyperandrogenism = <i>Hiperandrogenism ovarian funcțional</i>	ISS	= Idiopathic short stature = <i>Statura mică idiopatică</i>
CVP	= Central venous pressure = <i>Presiunea venoasă centrală</i>	α-FP	= α-Fetoprotein = <i>alfa-fetoproteina</i>	ITT	= Insulin tolerance test = <i>Test de toleranță la insulină</i>
DBS	= Dried blood spot = <i>Testul picăturii de sânge uscat</i>	FPG	= Fasting plasma glucose = <i>Glicemia à jeun</i>	ITU	= Infecții de tract urinar
DCT	= Distal convoluted tubule = <i>Tub contort distal</i>	FPIR	= First-phase insulin response = <i>Prima fază a răspunsului insulinic</i>		

IUGR	= Intrauterine growth restriction = <i>Retard de creștere intrauterină</i>	PG	= Prostaglandin = <i>Prostaglandină</i>	TBG	= Thyroxin-binding globulin = <i>Globulina de legare a tiroxinei</i>
LDS	= Loeys-Dietz syndrome = <i>Sindrom Loeys-Dietz</i>	PHA	= Pseudohypoadosteronism = <i>Pseudohipoaldosteronism</i>	TBPA	= Thyroxin-binding prealbumin = <i>Prealbumina de legare a tiroxinei</i>
LH	= Luteinizing hormone = <i>Hormon luteinizant</i>	POMC	= Proopiomelanocortin = <i>Proopiomelanocortină</i>	TH-DOC	= Tetrahydrodeoxycorticosterone = <i>Tetrahidroxicorticosteron</i>
MEN	= Multiple endocrine neoplasia = <i>Neoplazia endocrină multiplă</i>	PPNAD	= Primary pigmented nodular adrenocortical disease = <i>Boală adrenocorticală nodulară primară pigmentară</i>	THE	= Tetrahydrocortisone = <i>Tetrahidrocortizon</i>
MMAD	= Massive macronodular adrenal hyperplasia = <i>Hiperplazia masivă macronodulară a glandelor suprarenale</i>	PPP	= Peripheral precocious puberty = <i>Pubertate precoce periferică</i>	THF	= Tetrahydrocortisol = <i>Tetrahidrocortizol</i>
MODY	= Monogenic diabetes of the young = <i>Diabet MODY</i>	PRA	= Plasma renin activity = <i>Activitatea reninei plasmatice</i>	THS	= Tetrahydro-11-deoxycortisol = <i>Tetrahidro-11-deoxicortizol</i>
MOPD	= Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism = <i>Nanism primar osteodisplazic microcefalic</i>	PRL	= Prolactin = <i>Prolactina</i>	TRAb	= Thyrotropin receptor antibodies = <i>Anticorpi anti-receptor de tireotropină</i>
MTC	= Medullary thyroid carcinoma = <i>Carcinom medular tiroidian</i>	PTC	= Papillary thyroid carcinoma = <i>Carcinom papilar tiroidian</i>	TRH	= Thyrotropin-releasing hormone = <i>Tireoliberina</i>
N	= Normal	PTH	= Parathyroid hormone = <i>Parathormon</i>	TRP	= Tubular reabsorption of phosphate = <i>Reabsorbția tubulară a fosfaților</i>
NOCAH	= Nonclassical adrenal hyperplasia = <i>Hiperplazia adrenală nonclasică</i>	PTHrP	= Parathyroid hormone-related protein = <i>Proteina de legare a parathormonului</i>	TSAb	= Thyroid-stimulating antibodies = <i>Anticorpi stimulatori tiroidieni</i>
NSAID	= Nonsteroidal anti-inflammatory drugs = <i>Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene</i>	PTO	= Pregnane triolone	TSH	= Thyroid-stimulating hormone = <i>Hormon de stimulare tiroidiană</i>
OCP	= Oral contraceptive pill = <i>Anticoncepționale orale</i>	PTU	= Propylthiouracil = <i>Propiltiouracil</i>	TSI	= Thyroid-stimulating immunoglobulin = <i>Imunoglobulina stimuloare a tiroidei</i>
OHD	= Hydroxylase deficiency = <i>Deficit de hidroxilază</i>	RAI	= Radioactive iodine = <i>Iod radioactiv</i>	TTGO	= Test de Toleranță la Glucoză Oral (TTGO)
OHP	= Hydroxyprogesterone = <i>Hidroxiprogesteron</i>	RDS	= Respiratory distress syndrome = <i>Sindrom de detresă respiratory (SDR)</i>	U/L	= Upper/lower = <i>Raportul între jumătatea superioară și jumătatea inferioară a corpului</i>
OI	= Osteogenesis imperfect = <i>Osteogeneza imperfectă</i>	RMN	= Rezonanță magnetică nucleară	VDDR	= Vitamin D-dependent rickets = <i>Rahitism vitamino D sensibil</i>
OsmP	= Osmolaritatea plasmatică	SD	= Standard deviation = <i>Deviație standard</i>	VEM	= Volum eritocitar mediu (VEM)
OsmU	= Osmolaritatea urinară	SDS	= Standard deviation score = <i>Scorul deviației standard</i>	VSH	= Viteza de sedimentare a hematiilor
OT	= Osmotic threshold = <i>Prag osmotic</i>	SGA	= Small for gestational age = <i>Mic pentru vârsta gestațională</i>	X-ALD	= X-linked adrenoleukodystrophy = <i>Adrenoleucodistrofia X-linkată</i>
PAI	= Primary adrenal insufficiency = <i>Insuficiența adrenală primară</i>	SHBG	= Sex hormone-binding globulin		
PCOS	= Polycystic ovary syndrome = <i>Sindromul ovarelor polichistice</i>	SIADH	= Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion = <i>Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic</i>		
PCR	= Polymerase chain reaction	SNC	= Sistem Nervos Central CPP = <i>Central precocious puberty = Pubertate precoce central (PPC)</i>		
PET	= Positron-emission tomography = <i>Tomografie cu emisie de pozitroni</i>	STG	= Scăderea toleranței la glucoză		
		T	= Testosterone = <i>Testosteron</i>		
		T ₃	= Triiodothyronine = <i>Triiodotironină</i>		
		T ₄	= Thyroxine = <i>Tiroxină</i>		
		TBC	= Thyroid-binding capacity = <i>Capacitatea de legare a tiroidei</i>		

Algoritmi practici în endocrinologia pediatrică

Editor **Z. Hochberg**

Ediția în limba română
tradusă și îngrijită de:

Corina PAUL
Iulian VELEA
Georgia DUGACI

Algoritmii oferă o abordare logică, concisă și rentabilă de raționament medical: într-o manieră concisă, pas cu pas, bazată pe indicii din anamneză, examen fizic și analize de laborator, ajutând la evitarea procedurilor și analizelor excesive inutile.

Algoritmi practici în endocrinologia pediatrică - ediția în limba română abordează aspecte practice legate de creșterea copilului, pubertate, bolile endocrine, diferențiere sexuală, precum și tulburări ale metabolismului apei, electroliților, mineralelor și carbohidraților. Sunt discutate cincizeci și șase de aspecte clinice într-o manieră algoritmică, astfel împărțind listele lungi și tabelele cu diagnostice diferențiale în liste mai scurte, mai ușor de gestionat. Simptome clinice comune, semnele și anomaliile din analizele de laborator sunt clasificate așa cum se prezintă în practica clinică.

Această carte este destinată în special medicilor generaliști și pediatriilor, în special celor care nu întâlnesc zilnic pacienți cu patologie endocrinologică și medicilor rezidenți cu pregătire în endocrinologie și în endocrinologie și diabet pediatric, pentru a se familiariza cu rezolvarea problemelor clinice astfel făcând alegeri raționale în abordarea unei dileme clinice.

ISBN 978-973-52-1853-9



9 789735 218539