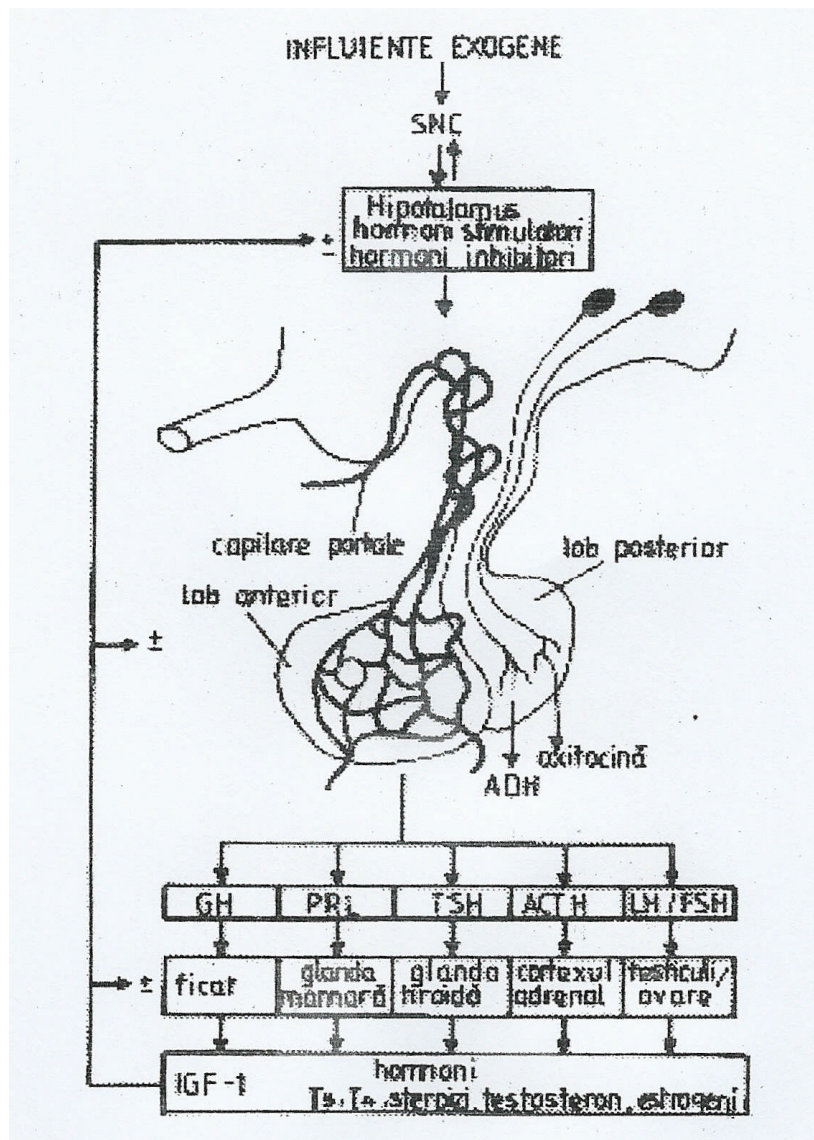


DR. MICHAELA TIMAR

# ENDOCRINOLOGIE CLINICA



**DR. TIMAR MICHAELA**

# **ENDOCRINOLOGIE CLINICĂ**

**Ediția I – a**

**Au colaborat:**

**DR. DORINA GĂLUȘCĂ  
DR. NICOLAE TIMAR**

**2004**

**CIP**  
**ISBN**

# CUPRINS

CUPRINS.....	3
ABREVIERI.....	5
INTRODUCERE–Dr. Michaela Timar.....	7
I.SISTEMUL ENDOCRIN–Dr. Michaela Timar.....	10
II.HIPOTALAMUSUL–Dr. Michaela Timar.....	15
Date de anatomie și fiziologie.....	15
Diabetul insipid.....	19
Sindromul secreției inadecvate de ADH.....	27
Pubertatea precoce neurogenă.....	29
Amenoreea psihogenă.....	30
Anorexia nervoasă.....	30
III.HIPOFIZA–Dr. Michaela Timar.....	32
Date de anatomie și fiziologie.....	32
Sindromul tumoral hipofizar .....	40
Acromegalia.....	46
Insuficiențele hipofizare ale adultului.....	55
Insuficiența hipofizară a copilului .....	69
IV.TIROIDA-Dr. Dorina Gălușcă.....	78
Date de anatomie și fiziologie.....	78
Metode de investigare a glandei tiroide.....	84
Hipertiroidismul – tireotxicoza.....	87
Adenomul toxic tiroidian.....	91
Boala Basedow-Graves.....	92
Insuficiența tiroidiană.....	97
Mixedemul adultului.....	98
Mixedemul congenital.....	103
Distrofia endemică tiroidiană.....	105
Tiroidite.....	107
Neoplasmul tiroidian.....	109
V. PARATIROIDELE-Dr. Nicolae Timar.....	112
Metabolismul fosfo-calcic.....	112
Reglarea metabolismului fosfo-calcic .....	115
Osteomalacia și rahitismul.....	120
Hipoparatiroidismul.....	122
Hiperparatiroidismul.....	128
VI.SUPRARENALELE–Dr. Michaela Timar.....	135
CORTICOSUPRARENALA .....	135
Date de anatomie și fiziologie.....	135
Sindromul suprarenometabolic.....	137
Sindromul suprarenogenital.....	143

Hiperaldosteronismul.....	148
Insuficiența corticosuprarenală cronică primară.....	151
MEDOLUSUPRARENALA.....	157
Date de anatomie și fiziologie.....	157
Feocromocitomul.....	160
VII. GONADELE-Dr. Dorina Gălușcă.....	166
Sexualizarea normală și patologică.....	166
Sindromul ovarelor virilizante.....	174
Disgeneziile gonadale feminine.....	178
Disgeneziile gonadale masculine.....	180
VIII. PLANȘE CU POZE.....	182
IX. BIBLIOGRAFIE.....	189

## LISTA DE ABREVIERI

AA-aminoacizi  
ACTH-hormon adrenocorticotrop  
ADN-acid deoxiribonucleic  
ATP-adenozin trifosfat  
AVM-acid vanil mandelic  
AVP-arginin-vasopresina  
cADN-acid deoxiribonuclei ciclic  
cAMP-adenozin monofosfat ciclic  
CPK-creatin fosfokinaza  
CRF (CRH)-corticoliberina  
17 CS urinari- 17 corticosteroizi urinari  
17 OH-CS urinari- 17 hidroxi cetosteroizi urinari  
CSR-corticosuprarenală  
CT-tomografie computerizată  
DIC-diabet insipid central  
DI-diabet insipid  
DIN-diabet insipid nefrogen  
FSH-hormon folicostimulant  
GABA-acid gama-amoni-butiric  
GH-hormon de creștere  
GH-RH-hormonul de eliberare a hormonului de creștere  
GMPc-guanozin monofosfat cyclic  
GnRH-hormonul de eliberare a gonadotropilor  
HCG-hormonul corionic gonadotrop  
HLA-human leucocyt antigens  
HTA-hipertensiune arterială  
Ht-hipotalamus  
Hy-hipofiză  
IL-1-interleukina 1  
IP<sub>3</sub>-1,4,5-inozitol trifosfat  
LCR-lichid cefalo-rahidian

LDH-lacticodehidrogenaza  
LH –hormon luteinizant  
NF-neurofizină  
OXT-ocitocină  
PIF-factorul de inhibiție a prolactinei  
PNA-peptidul natriuretic atrial  
PRL-prolactina  
PTH-parathormon  
PVN-nucleul paraventricular  
RIA-radioimunodozare  
RMN-rezonanță magnetică nucleară  
Rx-radiografie  
SNC-sistem nervos central  
T<sub>3</sub> –triiodtironina  
T<sub>4</sub> –tetraiodtiroxina  
TA-tensiune arterială  
TBG-tireoglobulina  
TRH-factor de eliberare a hormonului tireotrop  
TSH-hormonul tireotrop  
TU-tumoră  
VIP-poli-peptidul vasoactiv intestinal

## INTRODUCERE

Endocrinologia este știința care studiază structura și funcția sistemului endocrin, biosinteza, acțiunile și metabolismul hormonilor, statusul lor fiziologic și patologic.

Anul 1933 marchează de fapt anul când s-a înființat pentru prima dată în lume, prima catedră de endocrinologie. Acest fapt a avut loc în țara noastră, iar primul curs de endocrinologie s-a expus în aula Facultății de Medicină din București, de către profesorul C.I. Parhon, având ca temă „ Obiectul endocrinologiei, achizițiile și perspectivele acestei științe, metodele de organizare ale învățământului de endocrinologie.”

Profesorul Parhon, a arătat că endocrinologia este o știință care se ocupă de studiul morfologic și chimic al glandelor endocrine, cu patologia, fiziologia și biochimia acestor organe și care studiază aplicațiile terapeutice a produselor de secreție sau a extractelor lor, fiind o știință fundamentală a medicinei, iar medicul trebuie să se poată orienta satisfăcător în acest domeniu. Prin urmare așa cum a prevăzut Parhon, această disciplină este obligatorie pentru toate facultățile de medicină, și predarea ei are scopul de a prezenta noțiunile de endocrinologie clinică, necesare fiecărui medic practician, pentru a cunoaște bolile endocrine majore, pentru a le putea diferenția una față de alta.

Termenul provine din grecescul endon-înăuntru, krino-a elimina și logos-știință și a fost creat de Leopold Levy. Prof. V. Rusu în „ Micul dicționar medical” definește acest termen ca „Medicina glandelor cu secreție internă și a hormonilor, din punct de vedere fiziologic și fiziopatologic.”

Sistemul endocrin și cel nervos asigură transmiterea informațiilor între celule și țesuturi, asigurându-se reglarea funcțiilor organismului și funcționarea acestuia ca un tot unitar. Mesagerii informației sistemului endocrin sunt hormonii, substanțe secretate de celula endocrină specializată, ei fiind transportați apoi spre alte țesuturi cărora le reglează funcțiile. Acțiunea hormonilor este mediată de receptori, structuri macromoleculare membranare, citoplasmatică sau genomice, cu care interacționează specific. Calitatea acestor receptori este în primul rând de a recunoaște hormonul pentru care au fost creați, și de a traduce informația adusă de hormon, în evenimente postreceptor prin care celula țintă se conformează mesajului.

Sistemul endocrin controlează cele mai importante procese:

- creșterea și dezvoltarea pre și postnatală;
- metabolismele intermediare: protidic, glucidic, lipidic, mineral și hidroelectrolitic;
- comportamentul sexual;
- transformarea malignă și promovarea creșterii unor tumori.

Așa cum s-a arătat între sistemul nervos și endocrin există o strânsă legătură.



Astăzi se cunoaște capacitatea unor hormoni de a funcționa ca neuromodulatori sau neurotransmițători. Spre exemplu: TRH, identificat în hipotalamus, hormon eliberator al TSH-ului s-a dovedit a funcționa în alte zone ale creierului ca neuromodulator asupra activității motorii: tremorului, depresiei psihice și a excitației. De asemenea și CRH, gastrina, secretina, VIP, catecolaminele, neurosteroidii, funcționează atât ca hormoni cât și ca neurotransmițători. Psihoneuroendocrinologia, ramură nouă a endocrinologiei, are ca obiect tocmai aceste acțiuni între sistemul nervos și cel endocrin, o contribuție remarcabilă având și savantul român Gr. T. Popa.

Putem afirma că endocrinologia este o știință exactă prin rolul hormonilor în ajustarea permanentă a mediului intern, hormoni ce sunt supuși la rândul lor unui complex sistem de control, în care un rol esențial îl are mecanismul de feed-back, mecanism cibernetic prin care concentrația sanguină a unui hormon, modulează prin rata secreției, eliberare, metabolizare, sistemul de comandă a secreției. Alături de reglarea prin feed-back, se află și bioritmurile endogene, cu rol important în diagnostic și terapie.

În ceea ce privește endocrinologia românească, prof. Ștefan Milcu o împarte în mai multe perioade:

- perioada precursoră 1873 – 1899;
- perioada semiologică și anatomie clinică 1900 – 1918;
- perioada hormonală și biochimică 1918 – 1945;
- perioada neuro-endocrină 1946 – 1980
- perioada actuală.

Fiecare din aceste perioade se remarcă prin savanți români cunoscuți și pe plan internațional. Astfel, între anii 1880-1889, Ghe. Marinescu a studiat în serviciul lui Pierre Marie, hipofizele extirpate de la acromegali, fiind primul experiment care a extirpat la pisică hipofiza pe cale transsfenoidală. Paulescu la rândul lui a făcut studii ample asupra tiroidei și suprarenalei, introducând tratamentul cu extracte tiroidiene în mixedem și suprarenale. Thoma Ionescu (1886 – 1938) publică lucrări cu noi procedee de tratament chirurgical al bolii Basedow. În această perioadă 12 medici români și-au susținut la București, Paris și Montpellier teze de doctorat cu subiecte din endocrinologie. În următoarea perioadă 1900-1918 se remarcă numele lui Paulescu, Marinescu, Parhon. Astfel, Paulescu extirpa hipofiza la câine prin abord temporal, procedeu folosit ulterior de Cushing în chirurgia hipofizei. În 1909 C.I. Parhon și M. Goldstein la Paris, publică primul tratat de endocrinologie „Secrețiile interne”, cu motto-ul (împrumutat de la Brown Sequard) „fiecare organ, fiecare țesut, fiecare celulă posedă o secreție internă”. Din 1912 se află la Iași – Școala Parhon de la Socola. În perioada următoare, hormonală și biochimică se poate aminti Paulescu, cu descoperirea „pancreinei”, hormon hipoglicemiant pancreatic, începând aceste lucrări în 1916 și publicându-le în 1921, și doar în 1922, după 6 luni apar Banting și Best cu publicația lor. În această perioadă amintim pe C.I.Parhon cu rolul glandelor și procesul de îmbătrânire, Cîmpeanu cu gușa endemică și cretinismul în Transilvania, la fel Danielopolu cu carenta iodată și gușa

endemică în Moldova; Gr. T. Popa (Rainer) cu descoperirea sistemului port hipotalamo-hipofizar, etc. Tot în această perioadă are loc înființarea primei catedre de endocrinologie din lume în 16 februarie 1934 la Facultatea de Medicină București. Perioada neuro-endocrină marcată prin înființarea Institutului de Endocrinologie din București 1946 și a catedrelor de endocrinologie la celelalte facultăți de medicină din țară este susținută de activitatea unor importante echipe de specialiști: Șt. M. Milcu, Marcela Pitiș, Rodica Dascălu, Barbu Ionescu, Doru Ioanițiu, L. Gozariu, Grațielă Nicolau, etc. În perioada actuală probleme de studiu în endocrinologie constau în: osteoporoză, patologia neuro-endocrină, endocrinologia autoimună, tumori endocrine, etc.

## SISTEMUL ENDOCRIN

Endocrinologia studiază funcția unor elemente care au anumite particularități: de a elabora, secreta și excreta în umorile organismului substanțe chimice cu acțiune locală sau la distanță, substanțe numite etimologic hormoni – substanțe stimulative.

Ansamblul format din glande endocrine: hipofiza, tiroida, paratiroide, suprarenale, precum și de celule endocrine din țesuturi: sistem nervos, tract digestiv, pancreas, rinichi, inimă, etc.,- glande ce secretă hormoni, căile de transport ale hormonilor și celulele influențate de hormoni alcătuiesc sistemul endocrin.

Așa cum a arătat C.I.Parhon încă în 1909, secrețiile endocrine controlează fenomenele privind procesele cele mai intime ale nutriției, edificarea și dezvoltarea organismului și ne arată în același timp un foarte important mecanism pe care natura îl pune în acțiune, în coordonarea morfologică și funcțională a diverselor organe și țesuturi ale ființelor vii.

**GLANDELE ENDOCRINE** sunt structuri bine individualizate, având o structură specifică pentru a elabora hormoni. Unele glande endocrine sunt întâmplătoare în organism ( ex. placenta), altele dispar cu timpul ( ex. timusul). Glandele endocrine sunt produse ale evoluției, care au celule ce elaborează, secretă și excretă hormoni, intervenind în cele mai importante procese ale organismului: în toate metabolismele, în procesul de creștere și dezvoltare. Ele sunt organe de elaborare a informației endocrine, iar procesele pe care le reglează se desfășoară între anumite limite, astfel încât organismul este în stare să se autoregleze. Sistemul informațional este format din celula endocrină și celula țintă, elemente fundamentale cu același mecanism genetic la bază. Astfel dacă celula endocrină este producătoare a unei substanțe chimice cu rol de mesager, acel hormon, celula țintă conține un receptor specific ce primește informația transmisă de hormon și răspunde printr-un anumit efect.

Funcționarea sistemului endocrin poate fi explicat biocibernetic, fiind un sistem deschis, expus influenței unor multitudini de factori. Așa cum s-a arătat, celulele endocrine pot fi grupate formând glande endocrine sau pot fi dispersate în diferite organe, cele grupate, diferențiindu-se de glandele exocrine prin absența canalului de scurgere, ele eliberând hormonii direct în circuitul sanguin sau limfatic care îi transportă la celulele organismului, asupra cărora această secreție își exercită acțiunea. Mai mult, pentru unele funcții importante, sunt sisteme ce funcționează paralel, având acțiune fiziologică asemănătoare, deși roluri diferite. Ex. în procesul de sexualizare, rolul important îl are gonada, dar și CSR într-un anumit procent poate suplini gonada intervenind astfel în condiții patologice în procesul de sexualizare a organismului. Prin urmare, factorii care operează într-un sistem, influențează și sistemul conex în paralel.

Unele glande sunt solitare: hipofiza, tiroida, pancreas, iar altele sunt duble: ovare, testicole, suprarenale sau mai multe: paratiroide. De asemenea,

privind secreția acestor glande, unele secretă un singur hormon ca paratiroidele, altele doi hormoni, ex. tiroida:  $T_3$ ,  $T_4$ , sau pancreasul: insulina, glucagonul, și sunt glande care secretă mai mulți hormoni: hipofiza: STH, PRL, TSH, ACTH, MSH, FSH și LH, gonadele, sau corticosuprarenalele. În ceea ce privește factorul de reglare a glandelor endocrine el poate fi un metabolit, ex. calciul circulant pentru paratiroide, sau cantitățile de hormoni secretați de ultimul dispozitiv din sistem. ( Ex. hormonii tiroidieni pentru tiroidă sunt factorii de feed-back și nu modificările metabolice sau metaboliții lor).

**HORMONUL**, este o substanță chimică, produsă de celula endocrină specializată, având rolul de mesager, purtător al informației care va determina răspunsurile a priori programate în celula țintă; celula țintă concentrează și leagă sensibil hormonul și care activată de hormon, transmite mesajul la sistemul de reglare celular, producând un efect. Programul răspunsului la hormonul specific, este constituit în celula țintă, printr-un proces genetic de diferențiere. Informația va exista atât timp cât există și un receptor, care descifrează mesajul, receptorul având rolul de a distinge un semnal particular din multitudinea semnalelor care ajung la celulă, de a prelucra acest semnal și a-l transmite pentru a realiza răspuns celular corespunzător. Prin urmare, controlul hormonal al celulelor țintă este dependent nu numai de variațiile concentrației plasmatice ale hormonului ci și de modificările cantitative și calitative ale receptorului.

Ațiunea hormonilor mai poate fi, pe lângă acțiunea la distanță pe organele țintă, la care ajung pe cale circulatorie, și locală pe alte celule decât cele ce i-au produs. Este vorba de acțiunea paracrină, existând o altă variantă a acestui tip de acțiune, cea juxtacrină ce se referă la posibilitatea ca un hormon fixat pe membrana unei celule să acționeze cu receptorul unei celule juxtapozate. Să nu uităm că tot hormonul poate avea și o acțiune autocrină când acționează pe celula care l-a produs.

Ca structură chimică hormonii pot fi:

- hormoni cu legături peptidice: cuprind peptide, proteine, glicoproteine- STH, PRL, ADH, ACTH, PTH, calcitonina, angiotensina, somatostatina, FSH, LH, TSH, HCG.
- hormoni aminoacizi sau derivați de aminoacizi cu structură simplă: adrenalina, melatonina, hormonii tiroidieni  $T_3$ ,  $T_4$ .
- hormoni steroizi: ce derivă din colesterol: 1,25 dihidroxicolecalciferol, aldosteron, cortizol, testosteron, estradiol, progesteron.

Transportul hormonilor se realizează în sânge fie legați de o proteină specifică, fie liberi, raportul fiind cvasiconstant între cele două forme. Legarea hormonilor circulanți este reversibilă și reprezintă o formă de depozitare a lor și un mijloc de reglare a sistemului endocrin. Numai hormonii liberi traversează membrana celulară țintă pentru a fi legați de receptorii specifici. Hormonii peptidici, cum sunt cei hipofizari, hidrosolubili, nu circulă legați. Unii din hormoni se găsesc sub formă de prohormoni ( molecule mai mari care se scindează în molecule mai mici – forma activă- la nivel celular). Nivelul plasmatic al hormonilor este rezultatul unor factori multipli: rata secreției,

utilizarea, metabolizarea și excreția. Rata de înjumătățire este diferită, fiind corelată cu metabolizarea, eliminarea sau legarea de proteinele plasmatică. În celula țintă hormonii sunt transformați fie în alte forme active (ex. testosteronul în dihidrotestosteron), sau alți hormoni sunt convertiți în hormoni complet diferiți ( androgenii în țesutul grăos sunt convertiți în estrogeni). Metabolizarea hormonilor se realizează predominant la nivel de ficat și rinichi, iar o altă parte sunt eliminați prin urină și bilă, nemodificați.

### **RECEPTORUL HORMONAL.**

Rolul lui este recunoașterea hormonului specific, pentru care a fost creat, dintr-o multitudine de semnale la care celula este expusă, legarea hormonului la receptor și activarea seriei de fenomene biochimice prin care semnalul hormonal determină acțiunea lui. Receptorii celulei țintă trebuie să posedă înaltă specificitate pentru recunoașterea hormonului, și înaltă afinitate pentru a lega hormonul. Receptorul este format dintr-un situs, un mecanism de cuplare și un loc executiv. Receptorii hormoni se pot clasifica după solubilitatea hormonilor cu care reacționează, în:

- receptori pentru hormonii hidrosolubili care nu traversează membrana celulară,
- receptori pentru hormoni liposolubili care traversează membrana celulară.

Hormonii prin intermediul receptorilor specifici, acționează asupra structurilor țintă. Receptorii endocrieni pot fi:

- membranari – pentru hormonii polipeptidici și catecolamine
- nucleari – pentru hormonii steroizi și tiroidieni.

În cazul receptorilor membranari, sub acțiunea hormonilor specifici, prin legarea hormonului de receptor se declanșează o cascadă de mesageri secundari cAMP, cGMP,  $Ca^{2+}$ ,  $IP_3$  producând acțiuni la nivel intracelular și mai ales intranuclear. În ceea ce privește receptorii nucleari, ei activează partea reglatoare a genelor.

Reglarea receptorilor este importantă în ceea ce privește sensibilitatea celulară la hormoni și este afectată de factori genetici, starea de diferențiere celulară și ciclul celular, factori endocrinometabolici, etc. Factorii genetici sunt evidenți, deoarece proteinele receptoare, ca orice alte proteine sunt sintetizate printr-o programare înscrisă în genom. Aberații ale sistemului de codificare determină anomalii severe în geneza receptorului. Hormonii pot produce: creșterea receptorului (numărul locurilor de legare) și afinității determinând hipersensibilizare, sau scăderea receptorului și afinității, determinând hiposensibilizare. Receptorul poate fi modificat prin influența unor hormoni, într-un anumit moment critic în viața embriofetală, modificare ce persistă și în perioada postnatală. Relațiile dintre hormoni, asupra receptorului pot fi de tip: aditiv, antagonic sau permisiv.

## REGLAREA SISTEMULUI ENDOCRIN.

Reglarea sistemului endocrin are loc la nivelul sistemului de producere precum și la nivelul receptorului specific tisular.

A. Reglarea la nivelul de producere se face prin:

- feed-back (retrocontrol);
- bioritmuri;
- influență neurogenă.

1. Feed-back-ul poate fi:

- **negativ** în majoritatea cazurilor când nivelul crescut al hormonului din periferie inhibă secreția centrului superior hormonodependent de comandă (creșterea cotizolului plasmatic inhibă ACTH-ul)
- **pozitiv** când o stimulează, ex.- creșterea FSH și mai ales LH de către estradiol.

Feed-backul poate fi ( fig. 1):

- a) **lung**: în cazul adenohipofizei – conexiune inversă între hormonii glandei țintă și secreția hipotalamo-hipofizară.
- b) **scurt**: conexiune inversă între hormonii adenohipofizei și neurosecreția hipofiziotropă hipotalamică.
- c) **ultrascort**: conexiune inversă între nivelul sanguin al neurohormonilor hipofiziotropi și neuronii hipotalamici.

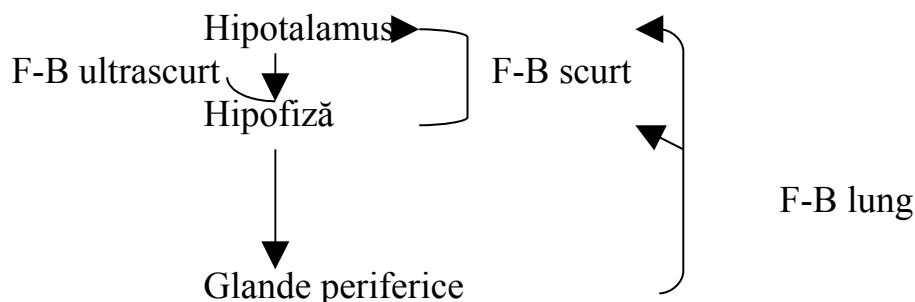


Figura 1. Schema reglării prin feed-back.

2. Bioritmurile hormonale sunt înnăscute, dar suferă o sincronizare sub influența factorilor de mediu. Aceste bioritmuri pot fi:

- **ultradiene** - cu periodicitate de minute sau ore, ex.-secreția pulsatilă a gonadotrofinelor, STH;
- **circadiene** - cu periodicitate de 24 ore, ex.-secreția cortizolică;
- **circatrigintane** – se repetă la aproximativ 30 zile, ex.- ovulația;
- **circumanuale** – se repetă la intervale de 1 an.

Coordonarea ritmurilor endocrine endogene este făcută de hipotalamus prin nucleul suprachiasmatic. Factori externi se suprapun și sincronizează aceste ritmuri în funcție de ciclul lumină/întuneric, de alimentație, iar la om și de factorii sociali. Glanda pineală conectată prin căi nervoase cu nucleul suprachiasmatic, are rol coordonator al ritmurilor circadiene și sezoniere.

3. Reglarea neurogenă este asigurată de traductori neuro-endocrini: hipotalamus, medulosuprarenală, pineală, pancreas. Se asigură o reglare în cascadă, centrii superiori de control folosind cantități mult mai mici de hormoni decât cele ce reprezintă răspunsul specific al glandelor țintă. Numai factorul nervos poate asigura caracterul anticipativ al secreției endocrine; controlul nervos în condiții de stress domină controlul prin feed-back.

**B.** Reglarea la nivel tisular se face prin modificarea sensibilității receptorilor în sens negativ ( reductiv) sau pozitiv ( amplificat). Se vorbește de „ down regulation” și respectiv „ up regulation”.

Există și mecanisme de reglare intrareceptor: proteina G din unii receptori membranari are o formă de Gs stimulatorie și Gi inhibitoare.

Reglarea postreceptor este în relație cu activitatea proteinkinazelor și fosforilarea proteică. Alte mecanisme de reglare, includ legarea de proteine de transport și în acest fel, variația fracțiilor libere, active ale hormonilor, precum și dereglarea acestora au posibilitatea de a modifica parțial concentrația hormonilor. Stările patologice de hiperfuncție sau hipofuncție, de exces sau deficit hormonal trebuie înțelese ca un dezechilibru al sistemului endocrin la nivelul uneia sau mai multor verigi ale acestuia.(fig.2)

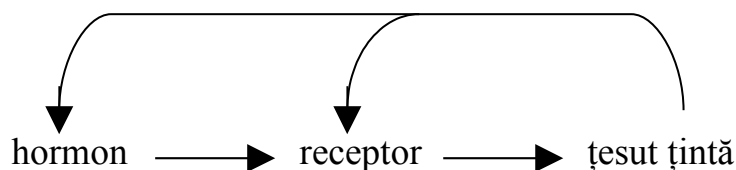


Figura 2. Schema reglării în endocrinologie.

## HIPOTALAMUSUL.

Hipotalamusul a fost descris încă din antichitate de către Galen, iar apoi în anul 1877 de către Forel August. Noțiunea de hipotalamus a fost introdusă mai târziu în 1893 de Wilhelm His. În anul 1930 Gr.T.Popa și U. Fielding au descris sistemul portvascular-hipotalamo-hipofizar, impulsionând cercetările care au fundamentat neuroendocrinologia. G.W. Harris a realizat izolarea primelor peptide hipotalamice, iar în 1957 Guillemin descoperă neurohormonii.

Hipotalamusul este parte din diencefal, cu dimensiuni de 1 cm în toate direcțiile, fiind plasat înapoia chiasmei optice, înaintea corpurilor mamilari, superior – podeaua și pereții ventricolului III, inferior tuber cinereum; la nivelul lui situându-se chemoreceptori, termoreceptori și osmoreceptori, precum și centrii de control ai funcțiilor organismului, centrii vegetativi, respiratori, digestivi, circulatori, precum și centrii care eliberează releasing factorii pentru adenohipofiză. La nivelul lui au loc multiple funcții: termoreglare, diureză, aport hidric, senzația de sete, senzația de foame și sațietate, reglarea aportului alimentar, a funcției sexuale ( pe cale nervoasă și endocrină ), reglarea unor stări emoționale ( frică, furie, calm ), controlul parțial al somnului și al trezirii, precum și rol în procesul de învățare, memorizare și motivație.

Hipotalamusul este un traductor neuroendocrin de tip I, la nivelul căruia informația de tip nervos, codificată electric ( potențial de acțiune) este transformată în informație de tip endocrin, codificată prin intermediul neurohormonilor și neuromodulatorilor sintetizați și eliberați de centrii neuronali ai hipotalamusului. Putem spune că hipotalamusul reprezintă „placa turnantă” dintre sistemul nevros și endocrin.

La nivelul hipotalamusului, funcțional se descrie:

1. Sistemul secretor magnocelular – care sintetizează și eliberează neurohormonii:
  - nucleul paraventricular – oxitocina,
  - nucleul supraoptic – argininvasopresina.
2. Sistemul neurosecretor parvicelular – în aria hipofiziotropă:
  - nucleul paraventricular: GRH, TRH, AVP, CRH;
  - nucleul arcuat: GnRH, GAP ( gonadoliberine associated peptide – fragment de prohormon ce conține molecula de GnRH; i s-a atribuit rol de PIF ), dopamina;
  - nucleu preoptic medial: GnRH, GAP;
  - nucleul periventricular: SMS (somatostatina)
3. Sistemul neurosecretor difuz – care eliberează:
  - neuromodulatori: opioide endogene, enkefaline, endorfine, dinorfine;
  - releasing și inhibiting hormoni;
  - hormoni de tip intestinal, angiotensina, DSIP (delta sleep inducing peptid).



4. Ependimosecreția tanicitelor – a căror produși de secreție sunt în studiu.

Hipotalamusul are o legătură indestructibilă cu hipofiza. Hipotalamusul influențează eliberarea hormonilor hipofizari pe cale neuronală, direct prin tractul hipotalamo-hipofizar în hipofiza posterioară și pe cale vasculară prin sistemul porthipotalamo-hipofizar în hipofiza anterioară. Prin legăturile eferente simpatice, hipotalamusul influențează activitatea medulosuprarenalei și a pancreasului endocrin.

Neuronul are capacitatea de a sintetiza și elibera substanțe biologice active, care vor acționa pe un receptor specific. Această proprietate a neuronului se definește ca neurosecreție. Produsele de neurosecreție sunt de trei tipuri:

1. neurohormoni produși de neuroni peptidergici,
2. neurotransmițători produși de neuronii aminergici,
3. neuromodulatori produși neurocrini de tipul ciberninelor.

Dintre procesele de neurosecreție, numai sinteza neurotransmițătorilor este prezentă la toți neuronii. De asemenea, aceeași substanță chimică poate juca trei roluri: de neuromodulator, neurotransmițător sau neurohormon, dar în condiții fiziologice îndeplinește numai una din aceste funcții.

## **NEUROHORMONII**

Neurohormonii sunt substanțe cu rol endocrin, produși de celula nervoasă, care au toate caracteristicile morfologice și funcționale ale neuronilor și care în plus mai prezintă calitatea de a sintetiza substanțe pe care le eliberează direct în circulația sanguină prin joncțiuni asinaptice neuro-hemale, pentru a acționa la distanță pe receptori tisulari specifici. Organele la nivelul cărora neurohormonii trec din axoni în vasele sanguine se numesc organe neuro-hemale. (ex. eminența mediană a hipotalamusului și lobul posterior al hipofizei).

Chimic, ca structură, neurohormonii hipotalamici sunt peptide sau amine (dopamina, norepinefrina), biosinteza lor având loc în pericarion și este codificată genetic în acid dezoxiribonucleic (ADN). În cazul neurohormonilor peptidici, la început are loc sinteza prohormonului, (în reticulul endoplasmatic și veziculele aparatului Golgi) fiind apoi clivat enzimatic, până la molecula de neurohormon, proces ce are loc în veziculele de depozit, în timp ce aceștia sunt transportați printr-un flux axoplasmatic centrifug către terminațiile axonale dilatate unde sunt depozitați. Printr-un proces de exocitoză, declanșat de un stimul nervos se face eliberarea în circulație, iar membrana veziculei exocitate va fi reutilizată.

Rolurile fiziologice principale ale neurohormonilor sunt: controlul secreției glandelor endocrine și în procesele adaptative de importanță vitală pentru organism: adaptarea cardiovasculară și metabolică la stress, este dirijată de catecolamine; echilibrul hidric este asigurat de vasopresină; oxitocina reglează expulzia fătului, etc. Receptorii tisulari ai neurohormonilor sunt localizați pe membrana celulară, iar activitatea lor determină eliberarea unui mesager intracelular de ordinul II, care pentru unii neurohormoni, cum sunt vasopresina și norepinefrina sunt calciul și AMPc. Reglarea acțiunii

neurohormonilor depinde de conexiunile nervoase ale neuronului neurosecretor, dar și de controlul umoral prin: factorii fizico-chimici ( ex. Presiunea osmotică, glicemie) sau prin hormonii care închid feed-backul negativ pe neuronii secretori, neuronii receptori conectați cu primii, celule receptoare din țesuturile periferice.

Caracteristicile controlului neuroendocrin prin neurohormoni sunt:

1. caracter generalizat – transport prin circulația sanguină;
2. rapid – eliberarea de către influx nervos;
3. anticipativ – datorită legăturii cu sistemul nervos central și activitatea nervoasă superioară.

Hormonii hipotalamici se clasifică în:

I. hipofiziotropi – ei controlează activitatea adenohipofizei, unde ajung pe calea sistemului porthipotalamo-hipofizar; ei putând fi: liberine (activatori) sau inhibine (inhibitori).

II. neurohipofizari – sintetizați în nucleul supraoptic și paraventricular, fiind depozitați pe calea tractului hipotalamo-hipofizar în neurohipofiză.

### I. *Neurohormonii hipofiziotropi.*

A. **Liberine** – releasing – hormoni eliberatori sunt:

1. TRH – thyreotropin releasing hormon, tireoliberina – tripeptid, stimulează TSH, dar și secreția de prolactină și gonadotropi.
2. GnRH sau LH-RH – gonadotropin releasing hormon, gonadoliberina, luteinizing hormon releasing hormon – decapeptid, stimulează secreția de FSH și LH.
3. CRH – corticotropin releasing hormon, corticoliberina – polipeptid cu 41 aminoacizi, stimulează ACTH și hormonul lipotrop, b LPH.
4. GHRH sau GRH – growth hormon releasing hormon, somatoliberina – polipeptid cu 44 aminoacizi stimulează STH (GH).

B. **Statinele** – inhibine, inhibiting – hormoni inhibitori sunt:

1. GHIH – growth hormon inhibiting hormon, somatostatina – peptid cu 14 aminoacizi, inhibă secreția de STH, precum și cea a TSH.
2. PIF sau PIH – prolactin inhibiting factor sau hormon, dopamina – inhibă secreția de PRL, dar și de TSH.

### II. *Neurohormonii neurohipofizari.*

1. ADH ( AVP ) – arginin-vasopresina, hormonul antidiuretic – polipeptid secretat în nucleul supraoptic cu 9 aminoacizi, are acțiune antidiuretică, favorizând reabsorbția facultativă a apei în partea distală a nefronului, intervine în producerea senzației de sete, diminuează secreția digestivă și sudorală. Intervine în procesul de învățare și memorizare. În doze mari farmacologice produce vasoconstricția

arteriolară. În doze mai mari are acțiune ocitocică; crește sensibilitatea zonelor erogene la ambele sexe.

2. OXT ( OT ) – oxitocina sau ocitocina – tot un polipeptid cu 9 aminoacizi, este secretată la nivelul nucleului paraventricular, dar mai este produsă în gonade, timus, corticosuprarenale. Stimulează musculatura uterină, inițiază contracții ale uterului în repaus, crescând inotropismul fibrelor miometrice ale uterului gravid. De asemenea, stimulează ejecția laptelui prin contracția celulelor mioepiteliale din pereții glandulari și a fibrelor musculare netede din pereții canalelor galactofore. Are și un efect slab antidiuretic. În doze farmacologice are efect slab antidiuretic, dar și efect vasodilatator. Mai are rol în desfășurarea actului sexual la ambele sexe.

### **NEUROTRANSMIȚĂTORII.**

Neurotransmițătorii sunt mediatori chimici care transmit informația nervoasă la nivelul sinapselor neuronale sau al joncțiunilor pseudosinaptice neurotisulare și sunt inactivați local enzimatic sau prin recaptare în terminațiile nervoase presinaptice.

Chimic, neurotransmițătorii sunt în principal cu structură monoaminică: norepinefrina, acetilcolina, dopamina, serotonina. Sunt argumente pentru existența unor mediatori chimici cu structură diferită: aminoacizi (glutamina, glicina) acidul gamaaminobutiric; purine (adenozintrifosfatul). Alții ar fi peptidici: substanța P, VIP; aceștia mai probabil ar fi neuromodulatori de tip cibernine.

Biosinteza neurotransmițătorilor are loc atât în pericarion, cât și în terminațiile axodendritice. Veziculele cu neurotransmițători, mai mici decât cele cu neurohormoni, se acumulează în sinaptozomi și în dilatații axonale cu rol de varicozități secretorii intraaxonale. Etapele sintezei pentru mediatorii chimici catecolaminici, pentru serotonină și acetilcolină sunt identice pentru neurohormonii respectivi. Aceeași substanță produsă de neuron poate avea două funcții diferite: de neurotransmițător dacă este eliberat în sinapsă și de neurohormon dacă este eliberată în circulație. Receptorii neurotransmițătorilor sunt pe membrana postsinaptică lângă locul lor de eliberare.

Reglarea sintezei și eliberării neurotransmițătorilor depind în mod esențial de influxul nervos, factorii neuronali putând acționa ca modulatori pe receptorii postsinaptici, dar și direct pe butonii sinaptici. Caracteristicile controlului nervos prin neurotransmițători sunt: controlul anatomic localizat la nivelul terminațiilor nervoase extrem de rapid; anticipativ prin conexiunile nervoase superioare.

După concepția clasică, neuronul transmite informația rapid (milisecunde) prin potențiale de acțiune de înalt voltaj în direcție centrifugă: pericarion – axon spre zona receptoare dendrită pericarionică a altui neuron cu ajutorul unui mediator chimic unic, eliberat în cantități discrete la toate terminațiile axonale. Această concepție a fost completată de neurofiziologia modernă, în prezent știindu-se că influxul nervos poate circula și antidromic, că același neuron poate avea mai mulți mediatori chimici, la nivelul diferiților sinaptozomi, că la nivelul

dendritelor există interconexiuni morfofuncționale complexe ca și joncțiuni nesinaptice, electronice, de tip GAP, care permit o modulare a informației nervoase prin procese electrice de voltaj scăzut. Aceste procese se propagă lent pe distanțe scurte și nu determină potențiale de acțiune, dar modulează informația nervoasă, deoarece sincronizează activitatea unui complex de neuroni și modifică pragul de acțiune. La acest nivel s-ar exercita rolul modulator local al proceselor neurocrine (paracrin) al ciberninelor.

### **NEUROMODULATORII.**

Neurocrinia ciberninelor este capacitatea neuronilor de a produce neuropeptide care acționează local, pe celulele nervoase vecine, fără a fi eliberate în sinapse și fără a trece în circulație. Deci, ciberninele sunt peptide cu rol modulator local al informației nervoase și au fost indentificate în zona hipotamusului și extrahipotalamică din SNC.

Structura chimică a ciberninelor:

1. opioide: care includ metioninencefalina, leucinencefalina;
2. familia proopiomelanocortina (POMC): care includ endorfine  $\alpha$  MSH,  $\beta$  MSH, ACTH, etc;
3. familia hormonilor gastrointestinali, tot peptidici: colestochinina – pancreozimina, polipeptidul vasoactiv intestinal, gastrina, substanța P, insulina, glucagonul, glicentina, secretina, somatostatina, tireoliberina;
4. familia varia: angiotensina II și I, bradichinina, peptidele somnului.

Biosinteza are loc în pericarion. S-au identificat pentru unele molecule precursorare genele: pentru proopiomelanocortină și pentru prehormonul encefalinei. Eliberarea are loc la nivelul dendritelor, iar în nervii vegetativi periferici are loc și eliberarea interstițială la nivelul dilatațiilor varicoase axonale la distanța de 1-2  $\mu$  de nerv. Controlul neurocrin realizat de cibernine are caracteristici paracrine: localizat strict în jurul neuronului secretor, relativ lent, dar păstrează caracterul anticipativ. Nu se cunosc mecanismele reglării și eliberării neuropeptidelor de tip cibernine.

## **SINDROAME HIPOTALAMICE**

### **DIABETUL INSIPID ( DI )**

În 1957 Guillemin descoperă neurohormonii, dar G.W. Harris a realizat izolarea primelor peptide hipotalamice. Diabetul insipid a fost diferențiat de alte poliurii de Thomas și Willis în 1574.

**Definiție.** Diabetul insipid este un sindrom poliuric-polidipsic, hipotonic, determinat fie de deficitul total sau parțial de ADH, ca urmare a unei leziuni hipotalamo-hipofizare, sau prin lipsa de răspuns a rinichiului la arginin-vasopresină.

**Fiziopatologie.** Scăderea ADH antrenează poliurie, creșterea concentrației lichidelor extracelulare, cu creșterea senzației de sete și polidipsie.

Patogenia diabetului insipid hipotalamic este dominată de carența absolută sau relativă a hormonului antidiuretic și are drept rezultat imposibilitatea reabsorbției apei la nivel renal, ceea ce împiedică rinichiul să concentreze urina, determinând un clearance renal al apei libere în permanență pozitiv, cu modificări secundare ale diurezei, ale echilibrului hidric, ale senzației de sete și ale comportamentului.

Patogenia diabetului insipid renal, nefrogen, implică un factor genetic, care determină lipsa de reactivitate a nefronului distal la acțiunea vasopresinei. În diabetul insipid central, hipotalamic, indiferent de factorii etiologici, leziunea este în nucleii supraoptic și paraventricular, iar această leziune frecvent este dobândită, mai rar ereditară.

**Frecvență.** După OMS morbiditatea prin DI este de 2/100.000, iar distribuția este uniformă pe categorii de vârstă, cu excepția sugarilor. În studiile mai recent efectuate frecvența DI este sensibil mai mare, menținându-se distribuția uniformă pe grupe de vârstă.

**Clasificare.** Criteriul etiologic clasifică diabetul insipid în următoarele forme:

1. Diabetul insipid neurogen este determinat de:
  - leziuni hipotalamice și ale tijei hipofizare ce duc la diabet insipid permanent
  - leziuni sub eminența mediană ce induc diabet insipid tranzitoriu
2. Diabet insipid nefrogen determinat de răspunsul lent al tubilor renali la arginin-vasopresină sau lipsa de răspuns a receptorilor la AVP.
3. Diabet insipid gestațional indus de vasopresinaza placentară care acționează pe molecule levogire distrugând AVP circulantă.

Din punct de vedere etiopatogenic, diabetul insipid central (cranial, hipotalamic) poate fi clasificat în:

A) Diabet insipid *central dobândit*:

- prin leziune: 1. tumorală: primară hipotalamo-hipofizară  
secundară (metastaze): sân, plămân, etc.  
2. traumatică: accidental  
chirurgical  
3. iatrogenă – droguri – litiu.
- prin infecție locală: - meningoencefalite  
- tuberculoză  
- lues, etc.
- Prin infiltrație: - granulomatoasă  
- histiocitoză  
- sarcoidoză
- Prin leziune vasculară – panhipopituitarism postpartum
- Prin atrofie electivă a nucleului supraoptic idiopatic.

B) Diabet insipid *central ereditar*: autosomal dominant sau recesiv

- Familial
- Atrofie electivă congenitală a nucleului supraoptic
- Genetic: sindromul Laurence – Moon – Biedl.

C) Diabet insipid *central idiopatic* ( probabil autoimun ) cel mai frecvent.

Diabetul insipid nefrogen ( renal, periferic ) se poate clasifica din punct de vedere etiopatogenic în:

A) Diabet insipid nefrogen dobândit:

- Afecțiuni renale cronice: pielonefrita, IRC, rinichi polichistici, amiloidoza, drepanocitoza.
- Tulburări electrolitice: deficit cronic de potasiu, hipercalcemie.
- Medicamente: litiu, amfotericina, metoxifluran
- Carențe alimentare: aport proteic scăzut, regim desodat prelungit.

B) Diabet insipid nefrogen ereditar ( X – lincat):

- Familial,
- Congenital – lipsa de răspuns a adenilat ciclazei la ADH.

**Semiologie clinică.** Comparativ cu alte maladii, semiologia diabetului insipid pare sumară, sub același tablou clinic evoluând complexe patogenice diferite. Pentru a putea adopta o atitudine terapeutică individualizată, este necesară cunoașterea precisă a datelor clinice și de laborator. Semnele bolii apar brusc și progresează rapid.

Aspectul bolnavului în faza de boală constituită se remarcă prin deficitul ponderal evident. Tabloul clinic este marcat de două simptome majore: poliuria și polidipsia.

*Poliuria* – simptom caracteristic, izbitor și dominant. Cantitatea variază între 2-3 l la peste 20 l/ 24 ore.

Poliuria se poate clasifica în: mică 2 – 5 l/ 24 ore

mijlocie 5 – 10 l/ 24 ore

mare peste 10 l/ 24 ore.

Raportul nictemeral, de obicei dispăre, micțiunile fiind frecvente atât ziua cât și noaptea. Micțiunile care apar numai în cazurile când volumul urinei este exagerat 1 – 1,5 l, constituind un indicator al creșterii capacității vezicale.

*Setea.* Poliuria precede ca ordine de apariție senzația de sete, care devine imperioasă, neîntreruptă, insațiabilă. Intensitatea setei determină polidipsia exagerată.

*Polidipsia.* Datorită pierderilor masive de lichide, a poliuriei și setei nestăpânite, apare polidipsia, care este direct proporțională cu excreția sau chiar mai crescută. Bolnavul panicat de sete, este în permanență căutare a surselor de apă, ceea ce determină uneori acțiuni necugetate: parcurgerea de distanțe mari în vederea procurării apei, până la ingesta oricărui lichid ce-i stă la îndemână (propria urină). De multe ori, anxietatea bolnavului, determină ingesta de apă peste necesitățile determinate de insuficiența de ADH. Surplusul lichidian ingerat ce depășește necesarul reechilibrant poartă denumirea de coeficient potofilic.

*Tulburări neuro-psihiice.* Setea și polidipsia, generează bolnavului cu diabet insipid o permanentă stare de neliniște, de anxietate. Datorită poliuriei și fricii de enurezisul nocturn, somnul este întrerupt, ceea ce duce cu timpul la oboseală fizică și psihică.

*Deshidratarea.* În cazul în care ingesta de apă nu acoperă pierderea, se ajunge la semne de deshidratare, caracterizată prin uscăciunea tegumentelor și mucoaselor, scăderea secreției nazale, lacrimale și salivare (ultima agravează setea), constipație, prin reducerea secrețiilor digestive. În forme severe de deshidratare apare scăderea ponderală și agravarea tulburărilor psihiice, până la stări confuzionale și moarte. Deshidratarea este mai frecventă la copii sub 4 ani, bătrâni și anesteziati datorită imposibilității sau greutății în procurarea apei. De asemenea sarcina agravează boala.

Taboul clinic descris poate fi completat cu semnele legate de leziunea cauzală, adăugându-se sindromul tumoral hipofizar, de compresiune optochiasmatică, semne de dereglare hipotalamică: cefalee, tulburări de vedere, polifagie, tulburări de termoreglare, tulburări de comportament, sau să se asocieze o altă patologie hipotalamo-hipofizară.

**Semiologia de laborator.** Cuprinde examene de bază și examene ce evidențiază locul și intensitatea leziunii.

I. Examene de bază:

1. Examenul sumar de urină:

- urina este diluată, decolorată, albă sau alb-gălbuie, insipidă ca apa,
- densitatea urinară este scăzută, invers proporțională cu cantitatea eliminată, de obicei se situează în jur de 1000.
- Osmolaritatea urinii nu depășește osmolaritatea plasmei și este inferioară a 300 mOsm/l.
- Producții de eliminare urinară raportat la urina pe 24 ore sunt în cantitate normală.

2. Clearance-ul apei libere este totdeauna pozitiv.  $C_{H_2O}$  – este indicatorul cel mai fidel al efectului antidiuretic al vasopresinei. Reprezintă deficitul sau surplusul de apă față de Clearance-ul osmolal.

$$C_{H_2O} = V - C_{osm},$$

$V$  = volumul urinar pe minut,

$$C_{osm} = \text{osmolaritatea urinei/osmolaritatea plasmei} \times V$$

$C_{H_2O}$  este pozitiv la indivizii hidratați sau la cei cu diabet insipid și negativ când se eliberează hormon antidiuretic. (Atenție! Osmolaritatea se determină pe baza punctului crioscopic cu microosmometre automatizate, iar osmolaritatea unei soluții este o măsură a numărului total de particule din soluție și se raportează la litru de soluție).

3. Densități urinare fracționate.

II. Examene ce evidențiază locul și intensitatea leziunii.

TESTE INDIRECTE

1. Testul deprivării de lichide. (testul setei). – eliberează prin osmoreceptori și volumreceptori vasopresina. Pacientul este deshidratat până ce pierde 3-5% din

greutatea corporală. Se măsoară la fiecare oră (cât rezistă bolnavul la deshidratare) volumul, densitatea și osmolaritatea urinară. Normal sau în polidipsia psihogenă apare antidiureza (deoarece există AVP), densitatea urinei peste 1020, osmolaritatea peste 700 mOsm/l,  $C_{H_2O}$  negativ. În diabetul insipid hipotalamic, urina rămâne mai diluată decât plasma în formele complete.

2. Testul la nicotină. – eliberează direct vasopresina hipotalamică. Pacientul este hidratat până ce debitul urinar depășește 5 ml/min și este menținut constant prin aport oral de apă la fiecare 15 minute. Se administrează tartrat de nicotină i.v. (1 mg la nefumători și 3 mg la fumători) sau se fumează 2-3 țigări în 5 minute. La individul normal, se eliberează vasopresină și apare antidiureza în 15-30 minute. În diabetul insipid diureza se menține crescută, urina având densitate scăzută. În prezența rezervelor de ADH, diureza scade la 1/5 și densitatea crește, depășind 1015.

3. Testul încărcării saline (Carter – Robins). – prin osmoreceptori se eliberează vasopresina. Se face pregătirea ca la testul cu nicotină. Se perfuzează soluție salină 2,5% câte 0,25% ml/min/ kg corp timp de 30-45 minute. La normal, antidiureza apare în cursul perfuziei sau în următoarele 60 minute, diureza scăzând cu 70-80%. În diabetul insipid diureza nu se modifică, densitatea urinară se menține scăzută.

4. Testul la clorpropamid. În rezerve de arginin vasopresină, testul este pozitiv, cu scăderea  $C_{H_2O}$ . În diabetul insipid lezional, testul este negativ.

5. Testul la arginin-vasopresină (retrohipofiză sau desmopresină). Evidențiază răspunsul pozitiv, cu scăderea diurezei și creșterea densității urinare în diabetul insipid hipotalamo-hipofizar și este negativ în poliuriile de origine tubulară renală.

#### TESTE DIRECTE

1. Dozarea arginin-vasopresinei prin metoda RIA.

Valori normale: plasmă 1,5 – 6 ng/ml;

urină: 35 – 70 ng / l pe 24 ore.

În diabetul insipid valorile sunt scăzute.

2. Dozarea neurofizinelor – valorile lor variază paralel cu cele ale vasopresinei.

#### SEMNE RADIOLOGICE.

1. Radiografia gastro-intestinală evidențiază dilatare gastrică, proporțională cu gradul polidipsiei.

2. Urografie – arată mărirea capacității vezicale.

3. Radiografie craniană –profil – relevă modificări în cazul etiologiei tumorale.

4. Radiografie de șa turcică.

5. Computer tomograf.

6. Rezonanță magnetică nucleară.

#### SEMNE OFTALMOLOGICE.

1. fund de ochi.

2. câmp vizual.



**Diagnosticul pozitiv.** Se bazează pe elementele clinice și semiologia de laborator.

**Diagnosticul diferențial.** Se face cu alte poliurii, cu ajutorul testelor dimanice.

1. Diabetul zaharat – poliurie cu densitate urinară mare și osmolaritate mică datorită prezenței glucozuriei.
2. Boli renale – IRC, leziuni tubulare distale, nefropatie hipokalemică. În cazul lor poate să apară și un diabet insipid nefrogen asociat, care poate fi un sindrom clinic cu valoare de semnal al bolii de bază.
3. Hipercalcemia din hiperparatiroidism
4. Polidipsia psihogenă cu poliurie secundară.
5. Tratamentul cu diuretice.

**Evoluția.** Evoluția depinde de cauză. În timpul sarcinii boala se agravează prin apariția unei activități enzimactice serice de tip vasopresinază ( vasopresinază – de origine placentară) și prin mecanisme renale care cresc prostaglandinele renale.

Diabetul insipid este tranzitoriu ( zile sau luni) numai în leziuni limitate hipotalamo-hipofizare ( ex. posttraumatice și chirurgicale) sau în forma tranzitorie la gravide.

**Complicații.** Complicațiile se datoresc deshidratării hipertone și hipernatremiei care apare mai frecvent la copilul sub 4 ani și mai ales în diabetul insipid nefrogen. Apar leziuni cerebrale cu întârziere mintală, insuficiență renală cronică, probabil prin tromboze glomerulare sau decese prin colaps. Polidipsia antrenează la sugar un nanism carential, care frecvent persistă. Poliuria determină la copii o dilatație vezico-uretrală cu semne de uropatie obstructivă. La adulții care nu beau apă suficient ( bătrâni, anesteziati) – hipodipsie lezională- apar semne de deshidratare până la colaps și semne neurologice ale hipernatremiei până la comă, convulsii, decese.

**Forme clinice de diabet insipid.**

1. Diabet insipid parțial – leziuni incomplete hipotalamice sau la unii heterozigoți în formele ereditare. Urina este sub 5 l/ 24 ore, densitate urinară aprox. 1014 – 1018, osmolaritatea 700 mOsm / l în proba de deshidratare.
2. Diabet insipid parțial cu hipodipsie și hipernatremie esențială- este asociat cu leziuni centrale în vecinătatea hipotalamusului, afectând mecanismul setei și crescând pragul de stimulare al neuronilor osmoreceptori. Tabloul clinic este dominat de semne neurologice: neliniște, agitație, ataxie, tremurături, evoluând spre comă, crize convulsive și exitus. Creșterea natremiei peste 160 mEq / l la adult se asociază cu o mortalitate de 75%. Osmolaritatea plasmei este net crescută, iar vasopresina se secretă la un prag osmotic crescut sau oscilează independent de osmolaritatea plasmei. Această formă gravă de diabet insipid parțial este produsă totdeauna de leziuni organice dobândite, pe primul loc ca frecvență fiind pinealomul ectopic, disgerminoamele și craniofaringiomul.

3. Diabetul insipid la copilul sub 4 ani și sugar – fie forme de diabet hipotalamic, dar mai ales nefrogen ereditar, predispune la complicații. Tipic pentru diabetul insipid nefrogen este debutul la sugarii băieți, cu deshidratare, febră, vărsături, hipernatremie. Repetarea episoadelor duce la întâzieri în creștere, întâzieri mintale.
4. Diabetul insipid la femeia gravidă – în ultimul trimestru de sarcină devine mai grav, datorită vasopresinazei de origine placentară și creșterea prostaglandinelor renale.
5. Diabet insipid asociat cu insuficiență adenohipofizară este parțial mascat de insuficiența corticosuprarenală și cea tiroidiană, în care se reține apa din anumite motive. Aparent diabetul insipid „se vindecă” când se instalează deficitul suprarenal sever și reapare la introducerea substituției cortizolice. Invers, tratarea diabetului insipid cu hormon antidiuretic fără a corecta hipocorticismul și hipotiroidia poate duce la intoxicația cu apă.

**Tratament.** Terapia are ca obiective:

a). Eradicarea factorului etiologic cu caracter:

⊗ Profilactic:

- tratarea corectă, la timp și eficient a infecțiilor cu tropism nervos,
- evitarea traumatismelor cranio-cerebrale,
- tehnici chirurgicale economicoase,
- prevenirea hemoragiilor postpartum,
- limitarea folosirii drogurilor cu acțiune inhibitoare asupra ADH,
- evitarea factorilor frenatori ai secreției de ADH: adrenalina, alcool, frigul, soluțiile hipotone.

⊗ Curativ:

- tratarea chirurgicală sau medicamentoasă a factorului etiologic – tumori, infecții, boli de sistem.

b). Substituția deficitului hormonal:

- Substituția exogenă de ADH – în formele fără rezervă, utilizând inductori hormonal,ii,
- Utilizarea de inductori ne hormonalii ai secreției de ADH ( în formele cu rezervă) și /sau cu substanțe cu efect antipoliuric.

### **Tratament substitutiv cu inductori ne hormonalii**

Ca inductori ne hormonalii se pot utiliza următorii produși:

1. **Hidroclorotiazida ( Nefrix<sup>®</sup> )** în doze de 50-100 mg/zi la adult sau 1-2 mg/kilocorp/zi la copil. Trebuie să fie administrat împreună cu clorura de potasiu 1-2 g/24 ore. Mecanismul prin care scade diureza cu aproximativ 50% este neclar, se presupune creșterea secundară a reabsorbției filtratului la nivelul tubului proximal.
2. **Clorpropamida ( Diabinese<sup>®</sup> )** este un derivat de sulfanil uree utilizat în terapia diabetului zaharat tip II. Se utilizează la adult în doză inițială de 250-500 mg/zi, iar doza de întreținere este de 150-200 mg/zi, iar la copil doza utilizată este de 2-6 mg/kilocorp/zi. Efectul apare la 1-2 ore de la administrare și durează 24-72 ore, iar diureza este redusă în medie cu

50%. Mecanismul de acțiune, este foarte probabil, direct la nivelul rinichiului, prin potențarea activității vasopresinei endogene și mai puțin prin stimularea sintezei și secreției de ADH la nivel hipotalamic. Fiind un antidiabetic oral, în cursul administrării se poate produce creșter hipoglicemic, ceea ce duce la limitarea administrării lui la copii, la cei cu patologie hipofuncțională hipofizară, în cazul regimurilor hipocalorice și la cei cu activitate fizică intensă. De asemenea nu se administrează la femeia gravidă, datorită efectului său teratogen.

3. **Carbamazepina (Tegretol<sup>®</sup>, Finlepsin<sup>®</sup>, Stazepin )** este un medicament cu acțiune antialgică și anticonvulsivantă. Se utilizează în doze de 200-1000 mg/zi la adult determinând creșterea concentrației urinare și o hidratare eficientă a organismului. La doze maxime are acțiune asemănătoare cu clorpropamida, iar la doze mari poate induce manifestări secundare ca: diplopie, ataxie, anemie.
4. **Clofibrat (Atromid-S<sup>®</sup>, Lipavlon<sup>®</sup>)** este un produs hipolipemiant, administrat la adult în doze de 1000-1500 mg/zi și la copil 15-20 mg/kilocorp/zi. Deși reduce diureza, crește densitatea și favorizează hidratarea, efectele sale sunt mai slabe comparativ cu ceilalți produși. Acționează asemănător clorpropamidei. Induce eliberarea vasopresinei din rezerve.

#### **Tratament substitutiv cu inductori hormonal.**

În diabetul insipid central total-forma fără rezerve de ADH, se pot administra produși de substituție sub formă parenterală prin injecție intramusculară, subcutanată sau intravenoasă, și prin prizare nazală sub formă de pulbere, picături sau spray. Producții utilizați sunt:

1. **Perindoprilul** inhibitor al formării angiotensinei la nivel renal și central, fiind un inhibitor al enzimei de conversie acționează prin efect antidipsinogen central ( angiotensina este dipsinogenă).
2. **Pitressin-tanat** este o soluție uleioasă administrată intramuscular ( 1ml=5 i.e. vasopresin tanat), cu durata de acțiune între 24 – 72 ore, fiind recomandat a fi utilizat seara pentru ca efectul maxim să se realizeze în timpul somnului. Prin manipularea greoaie, răspunsul diferit în funcție de subiect, formarea de anticorpi cu deprecierea răspunsului, folosirea acestui preparat este limitată.
3. **Pitressin** este soluție apoasă de vasopresină care poate fi administrat subcutanat, intramuscular sau intravenos, fiind utilizat în formele postoperatorii și testele diagnostice ale funcției antidiuretice. Doza de administrare este de 1ml = 20 i.e vasopresină. Are o durată de acțiune scurtă de 1-2 ore, ceea ce îl face neutilizabil în terapia de lungă durată. Prin efect constrictor asupra mușchilor neted, supradozarea poate induce o serie de efecte secundare: crampe abdominale, vomă, vasoconstricție cutanată, hipertensiune arterială sau agravarea fenomenelor de ischemie coronariană.

4. **Retrohipofiza** pulbere se administrează prin prizare nazală în doze de 20-100 mg la 4-6 ore. Are efect iritant și alergizant asupra mucoasei nazale și induce formarea de anticorpi. Este contraindicată utilizarea la gravide, deoarece conține și extract de oxitocină.
5. **Lipressin** – (**Diapid**<sup>®</sup>) – lysin-8-vasopresina preparat sub formă de spray nazal, 5 ml= 250 i.e. vasopresină prezintă efecte rapide la o singură doză și are durata de acțiune scurtă: 4-6 ore.
6. **Desmopresin** – desamino-8D-argininvasopresina - este un analog sintetic al vasopresinei, care se prezintă sub mai multe forme: **Adiuretin**<sup>®</sup>, soluție apoasă injectabilă pentru administrare subcutanată sau soluție 1%0 cu administrare la nivelul mucoasei nazale, **Minirin**<sup>®</sup> ce poate fi administrat oral. Doza de administrare este de 10-25 μg ( 0,05-0,1 ml) pentru administrarea nazală, iar pentru injectare subcutanată este necesară doza de 2-4μg. Durata de acțiune este între 12-24 ore. Acest analog sintetic are o acțiune antidiuretică de 100 de ori mai ridicată decât vasopresina, și nu prezintă acțiune asupra mușchilor netezi. De asemenea nu a fost demonstrată rezistență prin producerea de anticorpi. Poate fi utilizat și la gravide. Prezența rinitei alergice și a infecțiilor respiratorii scad eficacitatea tratamentului la administrarea nazală, necesitând doze mai mari de tratament. Acest analog sintetic este medicamentul de elecție în tratamentul pacienților cu diabet insipid central.

### SINDROMUL SECREȚIEI INADECVATE DE ADH (SIADH)

Acest sindrom a fost semnalat de Parhon în 1933 sub denumirea de sindromul hiperhidropexic și conturat ca entitate de sine stătătoare de Schwartz și Bartter.

**Definiție.** Excesul de ADH endogen sau exogen hipotalamic sau ectopic, duce la intoxicația cu apă, hiperhidratarea organismului însoțită de hipernatremie.

**Etiopatogenie.** SIADH cunoaște drept cauze:

- Hipersecreția de ADH de origine hipotalamică generată de procese inflamatorii, tumorale- primare și secundare, vasculare sau metabolice.
- Hipersecreția de ADH sau de peptide cu acțiune ADH – lyke ectopic în țesut neoplazic ( ex. neoplasmul bronșic cu celule mici).
- Tumori timice, pancreatice, compresiuni pe vena cavă inferioară, rar droguri ca: clorpropamida, pulbere de retrohipofiză.
- Iatrogen – după tratamentul diabetului insipid cu ADH și ingestie de apă crescută.

Sindromul se caracterizează prin:

1. retenție hidrică masivă și constantă, cu creșterea masei sanguine și a compartimentelor lichidiene a organismului.
2. pierdere urinară de sare cu hiponatremie severă.

**Semiologie clinică.** Din punct de vedere clinic sindromul Schwartz – Bartter se caracterizează prin următoarele semne clinice:

- creștere ponderală, edeme,
- astenie fizică marcată,
- anorexie profundă pentru alimente și lichide,
- greață, vomă, constipație,
- somnolență excesivă, obnubilare, stări confuzionale,
- reflexe osteotendinoase diminuate sau absente, tulburări de tip bulbar sau pseudobulbar, crize convulsive, comă.

**Semiologie de laborator.**

1. Dozare ADH plasmatic și urinar – crescut.
2. Examen urină: natriurie crescută,  
Clearance-ul apei libere negativ.
3. Ionograma sanguină: - hiponatremie, hipocloremie, K – normal sau scăzut.
4. Hipoosmolaritate plasmatică.
5. Hematocrit diminuat
6. Proteinemie scăzută.
7. Uree normală sau scăzută.
8. Acid uric scăzut.
9. Apă totală crescută.
10. Teste dinamice: la încărcarea cu apă, clearance-ul apei libere este negativ.
11. Restricția hidrică severă corectează hiperhidratarea.

**Diagnosticul pozitiv.** SIADH poate fi diagnosticat pe baza elementelor clinice și de laborator.

**Diagnosticul diferențial.** Se face cu:

- Hiponatremii: hiponatremia din hipopotasemie, hiponatremia prin depleția de sodiu.
- Pseudo – hiponatremia unde natremia și osmolaritatea plasmatică sunt normale.
- Polidipsia psihogenă – intoxicația cu apă.

**Tratament.** Tratamentul SIADH are în vedere:

- cauzele ce determină excesul de ADH,
- efectele determinate de excesul de ADH.

Tratamentul etiologic cuprinde:

- tratamentul chirurgical al tumorilor primare și secundare,
- tratamentul antiinflamator și cu antibiotice
- tratamentul tumorilor cu secreție ectopică
- excluderea drogurilor care induc secreție în exces de ADH sau stabilirea corectă a dozelor substitutive necesare în diabetul insipid.

Tratamentul efectelor determinate de excesul de ADH constă în:

- restricție hidrică – 500- 700 ml/ 24 ore- ce duce la un bilanț hidric negativ și corijează hiperhidratarea.

- Administrarea de soluții saline hipertone, necesară în hiponatremiile severe, asociate cu tulburări neuroase majore.
- Utilizarea diureticelor – este utilă pentru declanșarea diurezei. Se folosește în doze mici pentru a nu suplimenta rata eliminării sodice, utilizându-se diuretic de tub proximal – Furosemid®.
- Corticoterapia pentru creșterea filtratului glomerular. Se folosește 9 $\alpha$ -fluorohidrocortizonul ( Astonin® sau Florinef®) 50  $\mu$ g/ 24 ore
- Blocanți ai receptorilor vasopresinei: Carbonat de litiu în doză de 500 – 700 mg/zi ( sub controlul litemiei) și demetilclortetraciclina în doză de 600-1200 mg/ zi.
- Inhibitori ai eliberării de vasopresină : derivați de fenitoin.

## ALTE SINDROAME HIPOTALAMICE

### PUBERTATEA PRECOCE NEUROGENĂ

**Definiție.** Se definește prin declanșarea funcției hipotalamo-hipofizo-gonadice la o vârstă precoce, înainte de 8 ani la fete și 9 ani la băieți, fiind prezentă secreția hormonală și gametogeneza.

**Clasificare.** Din punct de vedere etiologic pubertatea precoce adevărată se poate clasifica în:

- Secreție pulsatilă de GnRH ( prin distrugerea GnIRH)– de tip adult. Se produce o dezvoltare armonioasă, completă, cu gametogeneză. La băieți este incriminată tumora hipotalamică posterioară, de tuber cinereum; iar la fetițe se consideră a avea etiologie idiopatică.
- Fără secreție de GnRH- de tip prepubertar:
  - testotoxicoză,
  - Sdr. Mc.Cune-Albright,
  - hipotiroidie primară.

**Etiologie.** Ca etiologie este incriminată distrugerea factorului hipotalamic care inhibă până la pubertate la om, declanșarea secreției de GnRH.

**Semiologie clinică.** Dezvoltarea sexuală este armonioasă și completă, cu gametogeneză.

**Semiologie de laborator.** Valori pubertare ( crescute) ale:

1. GnRH
2. FSH, LH
3. hormoni gonadici.

**Diagnostic diferențial.**

- pseudopubertatea precoce,
- pubertatea precoce parțială.

**Tratament.** Tratamentul are drept obiective:

- îndepărtarea cauzei,
- inhibarea GnRH prin feed-back.

Mijloace de tratament sunt:

- Medroxiprogesteron<sup>®</sup>,
- depo-Provera<sup>®</sup> 150 mg/ 15-30 zile,
- Cyproteron acetat<sup>®</sup> pentru receptorul androgen,
- Agonist GnRH – Buserelin<sup>®</sup>, Decapeptil<sup>®</sup>.

### **AMENOREEA PSIHOGENĂ ( DE STRESS, DE EFORT ).**

**Definiție.** Lipsa menstruației-amenoree (minim 4 luni) și a ovulației ca urmare a alterării secreției de GnRH și secundar de LH.

**Etiopatogenie.**  $\beta$ -endorfinele cu nivel crescut în efort fizic intens, stress, ce determină alterarea secreției de GnRH.

**Semiologie clinică.**

- amenoree,
- anovulație,
- regresia caracterelor sexuale secundare,
- frigiditate.

**Semiologie de laborator.**

1. amenoree prin disfuncție hipotalamo-hipofizară:
  - LH bazal este „normal” dar cu pulsații mai rare;
  - estradiol plasmatic scăzut.
2. amenoree prin insuficiență hipotalamo-hipofizară severă:
  - LH scăzut, cu pulsații diminuate.
  - Estradiol plasmatic scăzut.

**Diagnostic diferențial.**

- ovar polichistic,
- sarcină fiziologică.

**Tratament.**

- estro-progestative,
- Clomifen<sup>®</sup>,
- LH-RH,
- Gonadotropi ( HMG+HCG ).

### **ANOREXIE NERVOASĂ**

**Definiție.** Slăbire exagerată prin refuz alimentar voluntar, fiind însoțită de amenoree centrală prin hipoestrogenemie cronică. Are frecvență mai mare la fete tinere, determinată de frica de obezitate.

**Etiologie.** Ca și cauze posibile ale anorexiei nervoase se citează:

- conflictul psihosexual,
- conflict între generații.

**Semiologie clinică:**

- scădere ponderală marcată cu 10-15% față de greutatea inițială determinată de anorexia voluntară.
- tulburări de comportament alimentar: bulimie și vomă provocată.
- acrocianoză.
- oligodipsie.
- constipație.
- osteoporoză.

**Semiologie de laborator.**

1. proteine totale scăzute,
2. anemie,
3. T3 scăzut, T4 normal,
4. cortizol plasmatic crescut cu pierderea ritmului circadian,
5. hipercolesterolemie.

**Tratament.**

- scoaterea bolnavei din mediul familial,
- psihoterapie,
- regim igienic-dietetic echilibrat, ( după reluarea greutateii menstruale se vor relua spontan),
- reîncadrare socială.



## HIPOFIZA ( GLANDA PITUITARĂ)

Vesal a descris în 1543 hipofiza. Termenul hipofiză provine din grecește hypo=sub, physis=creștere, fiind folosit pentru prima dată de către von Soemmering în 1798. În 1887 Minkowschi a publicat un caz de acromegalie cu tumoră hipofizară. Pierre-Marie și Ghe. Marinescu în 1889 au inițiat originea hipofizară a acromegaliei. N. Paulescu în 1903 realizează hipofizectomia transtemporală la câine, iar Cushing utilizează ulterior acest procedeu pentru hipofizectomia la om. Astfel s-a deschis cercetarea în profunzime a funcției hipofizare. În 1926, I.T. Niculescu și Răileanu au făcut prima descriere a tractului hipotalamo-hipofizar, introducând și noțiunea de neurohistologie, iar în 1931 acordă microgliei rolul de glandă endocrină. Cercetările care au stat la baza dezvoltării neuroendocrinologiei încep din 1930 când Gr.T. Popa și U. Fielding au demonstrat existența sistemului portvascular hipofizo-hipotalamic. Simmonds a descris în 1914 primul caz de panhipopituitarism cu cașexie, iar Sheehan a publicat în 1937 primul caz de insuficiență hipofizară postpartum.

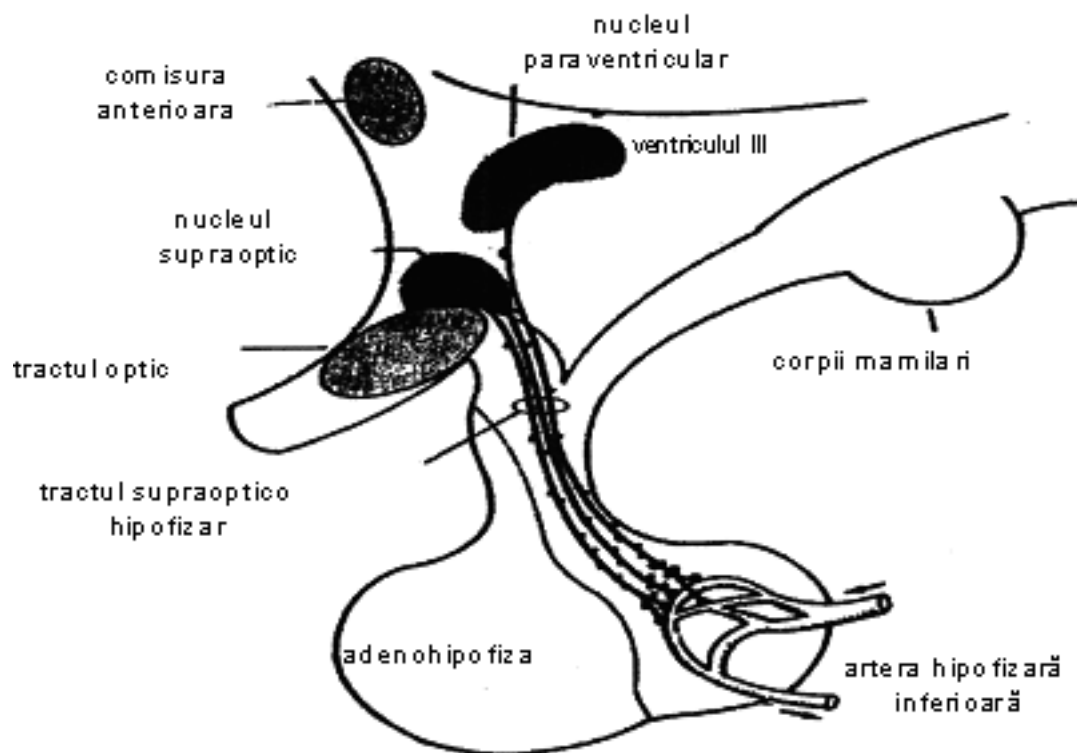


Fig. 1 Reprezentarea schematiă a tractului hipotalamo-neurohipofizare.

**Anatomie.** Hipofiza este situată median la baza creierului, într-o lojă osoasă numită șaua turcească. Este legată de hipotalamus prin tija hipofizară-proces neural, prin care trece tractul nervos hipotalamo-neuro-hipofizar și prin sistemul

vascular port, esențial pentru controlul funcției adenohipofizei. În partea superioară, hipofiza este separată de cavitatea craniană prin cortul hipofizar (sau diafragma) și este străbătută de tulpina sau tija hipofizară. Hipofiza are aspect de bob de năut și o greutate de 0,6 – 0,8 gr., diametrele de 0,6/0,8/1,5 cm. La femeia gravidă greutatea hipofizei se dublează. Vascularizația hipofizei se realizează prin artera hipofizară superioară și inferioară, la nivelul eminentei mediene se capilarizează formând plexul capilar portal primar, iar venele porte dispuse în jurul tijei hipofizare se capilarizează din nou și formează plexul capilar portal secundar, astfel sângele va fi drenat către sinusul cavernos.

**Embriologie.** Hipofiza embriologic provine din două zone distincte:

1. adenohipofiza (hipofiza distală) de origine ectodermică, provine din cavitatea orală-oroaringe primitiv, celulele migrând vor forma puntea lui Ratke, care prin proliferare formează lobul anterior, iar o pereche de muguri laterali ce se dezvoltă tot din puntea lui Ratke, se extinde superior și îmbracă tija pituitară, formațiune ce devine pars tuberalis.
2. neurohipofiza (hipofiza posterioară) reprezintă expansiunea hipotalamică, fiind expresia invaginării podelei ventricolului III ( se discută originea neurală comună a hipotalamusului, hipofizei și a epifizei).

Hipofiza are următoarele raporturi anatomice:

- superior: lobul frontal, ventriculul III, chiasma optică,
- anterior: fosele nazale, sinusul sfenoidal,
- posterior: lama patruleteră, trunchiul bazilar și ramurile sale,
- lateral: sinusurile cavernoase, carotida internă, mușchii oculomotori III, IV, VI.

Deci, hipofiza se găsește: înapoia chiasmei optice, înaintea corpilor mamilari, în centrul poligonului lui Willis, sub formațiunea optică a hipotalamusului. Astfel, expansiunea superioară a hipofizei se însoțește de compresiunea chiasmei optice, unde se încrucișează nervii optici, rezultând o simptomatologie specifică: hemianopsii până la cecitate; compresiunea retrochiasmatică este la fel de importantă tumora invadează ventricolul III determinând hipertensiune intracraniană (HIC); expansiunea spre sinusul sfenoidal dă o simptomatologie săracă-oligosimptomatică; dezvoltarea anterioară poate determina exoftalmie; în invaziunile laterale fenomenele sunt severe prin evoluția spre sinusul cavernos și fosa temporală provocând crize comițiale sau uncinatate.

Adenohipofiza secretă 7 hormoni:

A) 4 cu acțiune indirectă, care controlează activitatea unor glande periferice:

- TSH, (hormonul tireotrop)
- ACTH, (hormonul adrenocorticotrop)
- FSH, LH. (hormonii gonadotropi: foliculostimulant și luteinizant)

B) 3 cu acțiune directă: - STH (GH), (hormonul de creștere sau somatotropul)

- PRL (hormonul lactotrop, prolactina),
- MSH (hormonul melanotrop).

**Histologie.** Celulele adenohipofizei sunt de origine:

1. cromofobe
2. cromofile: - acidofile   STH  
  PRL  
                                  - bazofile   TSH  
  LH, FSH  
  ACTH

Celulele cromofobe sunt lipsite de activitate funcțională secretorie. Se consideră a fi celule tinere din care se formează celulele acidofile sau bazofile, sau ar putea fi celule bătrâne. Prin microscopia electronică nu s-au putut distinge modificări evidente. Se spune că ar fi granulații celulare încărcate, cu diferite dimensiuni, iar după dimensiunile granulațiilor ar corespunde secreția. Prin teoria transdiferențierii se arată că una și aceeași celulă în anumite condiții secretă tropi diferiți.

Această clasificare a celulelor după criteriul tinctorialității nu corespunde întru totul funcției fiecărui tip de celulă și tinde să fie abandonată. Identificarea corectă se realizează prin metode histoenzimologice, imunohistochimice, folosind anticorpi specifici antihormoni marcați cu fluoresceină (imunofluorescență), și prin metode electronomicroscopice – după mărimea granulațiilor. În prezent se consideră că adenohipofiza este alcătuită din 6 tipuri de celule:

1. somatotrofe – 50%,
2. proopiomelanocortinice (corticotrofe) – 15-20%,
3. lactotrofe – 10-20%,
4. tireotrofe – 10%,
5. gonadotrofe – 10%,
6. foliculostelate, celule „nule”, care numai în condiții speciale, pot sintetiza.

**Hormonologie.** Hormonii hipofizari sunt înrudiți între ei având structuri chimice asemănătoare ( secvențe de aminoacizi identici) și unele acțiuni asemănătoare, formând familii de hormoni:

Ex.: STH-PRL; TSH-FSH,LH; ACTH-MSH.

Adenohipofiza prin funcția sa secretorie asigură aproape în totalitate statusul morfologic și funcțional al sistemului endocrin.

## HORMONII PEPTIDICI

### *Hormonul somatotrop sau hormonul de creștere. STH sau GH.*

Este un polipeptid mare, format din 191 AA cu două punți disulfidice S-S între pozițiile 53-65 și 182-189. În circulație se prezintă sub 3 forme:

- forma monomerică „little” care este forma activă,
- forma dimeră „big”,
- forma foarte mare „big-big”.

STH are specificitate de specie (cel extras de la animale nu este activ la om), iar alături de ACTH, a fost sintetizat artificial. Se secretă la nivelul celulelor somatotrofe.

Concentrația plasmatică variază cu vârsta:

- la copil 10 ng/ ml,
- la adult 5ng /ml.

Concentrația este mai mare la 2-4 ore după masă și la 1-2 ore după somn. Se sugerează două pickuri secretorii între orele 24-2 și 13-14.

Reglarea secreției se face la nivel de hipotalamus, prin factorul de eliberare GRH ( somatoliberina sau growth hormon releasing hormon) și factorul de inhibiție SRIF ( somatoliberina sau somatotropin release inhibiting factor). Secreția este stimulată sau inhibată de următorii factori.

#### Factori stimulatori:

Hipoglicemia  
Aminoacizi(arginina, glicocol)  
Scăderea acizilor grași liberi  
Creșterea ureei  
Somnul  
Stressul fizic și psihic  
Efort fizic  
L-DOPA  
Estrogeni  
Glucagon  
Vasopresina

#### Factori inhibitori:

hiperglicemia  
creșterea acizi grași liberi  
exces ponderal  
insuficiența hormonilor tiroidieni  
corticoizi în doze mari  
medroxiprogesteronul

**Acțiunile STH-ului** sunt de 2 tipuri:.

1. *Acțiune morfogenetică*, asupra cartilajului de creștere epifizar, dar și periostal. Are acțiune condrogenetică și nu osteogenetică. Stimulează sinteza de collagen, activează formarea și excreția de hidroxiprolină ( metabolit important al țesutului conjunctiv și al cartilajului), crește activitatea fosfatazei alcaline. De asemenea, are o acțiune de creștere pe tegumente, oase, țesut conjunctiv, muscular, viscere prin creșterea sintezei de acizi ribonucleici, ARN mesageri și de transfer, a numărului de ribozomi, a aparatului enzimatic, favorizând multiplicarea celulară.

2. *Acțiune metabolică:*

a). Metabolismul proteic: STH are acțiune anabolizantă prin stimularea anabolismului proteic: stimulează transportul de aminoacizi în celulă, sinteza de proteine și a acizilor nucleici ARN, ADN și pozitivă balanța negativă de azot.

b). Asupra metabolismului glucidic are efect hiperglicemiant prin:

- neoglicogenează pe seama acizilor grași și alaninei,

- diminuarea utilizării periferice a glucozei prin inhibarea hexochinazelor și diminuarea fosforilării,
- are acțiune antiinsulinică periferică prin formarea de complexe insulină-receptor nedisociate.

În concluzie asupra metabolismului hidrocarbonatelor are acțiune bifazică: inițial crește utilizarea glucozei și pe urmă o scade. Deci, are o fază tranzitorie de insuline-like. Acționează prin intermediul somatomedinelor, ce au acțiune insulinică.

c). Asupra metabolismului lipidic are o acțiune tranzitorie lipogenetică și apoi efect lipolitic prin excelență. Crescând cantitatea de acizi grași liberi prin intensificarea lipolizei, i se atribuie și efectul cetogenic în faza de diabet zaharat.

d). Asupra metabolismului fosfocalcic:

- crește reabsorbția tubulară de fosfor,
- crește absorbția intestinală de calciu și excreția sa renală,
- stimulează secreția de parathormon și 1 hidroxiilării 25-OH-calciferolul

Astfel, fosforul seric este frecvent crescut, iar fosfataza alcalină constant crescută.

S-a constatat că hormonul de creștere acționează indirect asupra cartilajului de creștere, printr-un „factor de sulfatare” de origine hepatică. Perfecționarea tehnicii au descoperit mai mulți factori denumiți somatomedine, care se găsesc în plasmă legate de proteine cu masă moleculară 60.000-200.000. S-au identificat: SM-A<sub>1</sub>, SM-A<sub>2</sub>, SM „C”. S-au mai izolat și somatomedine cu acțiune similară insulinică – insulin gros factor IGF<sub>1</sub> și IGF<sub>2</sub>.

Biosinteza somatomedinelor depinde de STH, dar este stimulată de insulină și prolactină. Se sintetizează la nivel hepatic și activează metabolismul cartilajului prin încorporarea sulfatului în proteoglican, timidinei în ADN, a aminoacizilor în proteine, sinteza de colagen, cu conversia prolinei în hidroxiprolină. De asemenea somatomedinele au acțiune de tip insulinic asupra metabolismului glucidic, lipidic și protidic.

Somatomedinele și insulina sunt în parte competitive la nivelul membranei celulare, dozele mari ale uneia dintre ele putând să acționeze asupra receptorilor celeilalte. S-a demonstrat că somatomedinele acționează pe receptori specifici, cu mai mare afinitate, iar cei IGF au receptori diferiți de cei insulinici. Somatomedinele scad în hipofizectomii și nanism.

Hormonii tiroidieni au acțiune indirectă, potențează hormonul de creștere. Hormonii corticosuprarenali în doze mari reduc hormonul de creștere dar inhibă și cartilajele de creștere. ( Atenție! La copii tratați cu corticoizi: corticoterapia scade la 60-70% somatomedinele, lucru reversibil la întreruperea tratamentului). Estrogenii inhibă producerea și activitatea somatomedinelor. Androgenii exagerează creșterea la ambele sexe, dar ei acționează direct asupra cartilajelor, independent de somatomedine. Ei au acțiune osteogenetică. În nanismul Laron, copii au o creștere prepubertară, dar ei nu au receptori pentru somatomedine.

### ***Prolactina. PRL***

Prolactina este un polipeptid format din 198 aminoacizi cu trei punți disulfidice S-S la nivelul: 53-65, 182-189, și 4-11.

**Acțiuni.** Are efect:

- Primar pe glanda mamară în sinteza și secreția lactată. In vivo are acțiune în diferențierea și creșterea țesutului mamar.
- Asupra reproducerii: are acțiune antigonadală prin inhibiția releasing factorilor a gonadotropilor. În acțiunea antigonadală efectul este antiluteinizant, este luteilitic ( inhibă ovulația). Asupra organismului masculin ar avea rol de stimulare a celulelor Leydig.
- Are acțiune asupra comportamentului legat de reproducere ( la pești).
- Are rol metabolic și în procesul de adaptare.

Hormonul lactogen se sintetizează și de placentă.

Valori normale: 1-25 ng/ ml. În sarcină ajunge la 40 ng/ ml și la 200 ng/ml la sfârșitul sarcinii. Astfel dozarea prolactinei reflectă funcția placentei, fiind considerată un marker important pentru disfuncția placentară.

**Reglarea.** În condiții fiziologice ( la femeie în perioada lactației) stimularea de PRL este un act reflex prin stimularea mamelonului. Nu s-a izolat un releasing factor pentru PRL, dar nu se exclude prezența lui. Dintre hormonii hipotalamici, TRH este un factor stimulator pentru PRL, ceea ce explică valori crescute ale prolactinei în hipotiroidie. În schimb prolactina are factor de inhibiție hipotalamic. Nu s-a izolat un factor specific pentru inhibiție, dar s-a constatat că inhibiția se produce prin dopamină. S-au găsit receptori dopaminergici la nivelul celulelor prolactinice. Sistemul dopaminergic ar provoca sinteza și eliberarea de PIF, care diminuează secreția de prolactină. Dacă se izolează hipofiza de hipotalamus, singurul hormon trop hipofizar care se secretă este PRL. ( se spune că a scăpat de sub controlul PIF-ului).

Secreția de PRL este *inhibată* de toți agoniștii dopaminergici:

- L-Dopa,
- bromergocriptină,
- hormonii tiroidieni,
- antagoniști ai serotoninei,
- piridoxină în doze mari.

Secreția de PRL este *stimulată* de :

1. factori medicamentoși:

- antagoniști ai receptorului dopaminergic,
- tranchilizante,
- neuroleptice,
- ganglioplegice,
- derivați de clorpromazină,
- antihipertensive,
- $\alpha$  metil DOPA,
- rezerpina,

- estrogeni,
  - anticoncepționale,
  - antihistaminice.
2. maladii asociate:
- ciroză hepatică,
  - insuficiență renală,
  - insuficiență tiroidiană,
  - hipoglicemie.
3. factori periferici:
- stimularea mecanică a sânului și mamelonului,
  - actul sexual,
  - activitate fizică intensă,
  - stress,
  - somn,
  - sucțiunea mamelonului.

### ***Hormonul adrenocorticotrop. ACTH***

ACTH este un polipeptid format din 39 aminoacizi. Este secretat de celulele corticotrope. ACTH provine dintr-o moleculă precursoră, big-ACTH, cu greutate moleculară mare și din care, sub acțiunea endopeptidazelor se fragmentează și pe lângă ACTH, apar și alte fragmente, unele biologic active ( $\beta$ -lipotrofina,  $\gamma$ -lipotrofin,  $\beta$ -endorfinele, metioninenchefalina,  $\alpha$  MSH,  $\beta$  MSH). ACTH prin secvența terminală asigură specificitatea de specie.

**Reglarea.** Reglarea secreției de ACTH se face prin feed back negativ cu cortizolul liber circulant, fiind considerat singurul mecanism cert. Scăderea cortizolului face să crească ACTH, iar creșterea cortizolului va determina scăderea ACTH-ului. Secreția de ACTH nu este reglată numai prin feed back, ci în condiții de stress se produce o secreție independentă. CRH hipotalamic stimulează secreția de ACTH.

ACTH are o secreție circadiană: maxim la ora 6 dimineața, scade în timpul zilei și este minimă la miezul nopții. Pentru că secreția de ACTH este episodică rezultă că și cortizolul are variații episodice. Cercetarea ritmului circadian normal se face din urină, din plasmă fiind foarte greu. ACTH se dozează prin metode imunologice.

**Acțiune:**

- stimulează steroidogeneza, acționând în special în zona fasciculată și moderat pe zona reticulată.
- are acțiune extracorticosuprarenală: prin efect melanotrop- printr-o secvență comună cu hormonul melanotrop. ( ambii hormoni ACTH și MSH provin din aceeași familie a lipotrofinelor).
- acțiune hiperglicemiantă directă și de redistribuție adipoasă și lipoliză.

## HORMONII GLICOPROTEICI

Hormonii glicoproteici sunt reprezentați de hormonul tireotrop și cei doi hormoni gonadotropi. Sunt formați din 2 lanțuri proteice  $\alpha$  și  $\beta$  asociate hidrocarburilor. Lanțurile  $\alpha$  sunt comune, în schimb subunitățile  $\beta$  dau specificitatea hormonului.

### *Hormonul tireotrop. TSH*

Hormonul tireotrop secretat de celulele tireotrope adenohipofizare este constituit din subunitatea  $\alpha$  conținând 96 AA și din subunitatea  $\beta$  specifică, cu 110 AA.

TSH controlează morfologia tiroidei și toate etapele sintezei hormonilor tiroidieni. Astfel are *rol*:

- morfogenetic, determină o progresie pe verticală a celulelor tiroidiene, apariția de vacuole de rezorbție în coloid și în timp hiperplazia și multiplicarea celulelor tiroidiene;
- accelerează captarea iodului, creșterea sintezei de tireoglobulină și o rată crescută de eliberare a hormonilor tiroidieni.

**Reglarea** secreției de TSH se face prin feed back negativ cu hormonii tiroidieni.  $T_3$  are acțiune inhibitorie puternică, dar tranzitorie, în schimb tiroxina, este cel mai puternic inhibant al TSH. În hipotiroidii benigne, în care  $T_4$  este scăzut și  $T_3$  normal, TSH este crescut. La bolnavii care iau antitiroidiene de sinteză, care blochează conversiunea  $T_4$  în  $T_3$ , TSH este crescut. În controlul hipotalamic, TSH este controlat de TRH. Deci reglarea este asigurată de TRH și feed back, prin convertirea  $T_4$  în  $T_3$  și în mai mică măsură prin metabolii TRIAC și TETRAC.

Alte acțiuni ale TSH:

- potențiază sistemul serotoninic,
- reduce timpul de somn după barbiturice și alcool,
- produce hipertermie,
- antagonizează efectul opiaceelor,
- antidepresiv,
- reduce ingesta de lichide,
- acționează ca și neurotransmițător,
- are și acțiune paracrină.

### *Hormonii gonadotropi. FSH și LH*

*Hormonul luteinizant* (LH) secretat în cantități considerabile începând de la pubertate, este constituit din subunitatea  $\alpha$  conținând 96 AA și din subunitatea  $\beta$  specifică, cu 108 AA. Secreția se face pulsatil sub influența GnRH.



**Acțiune:**

- la femei induce secreția de androgeni de către celulele tecale ale foliculilor ovarieni, fiind transformați în estrogeni de celulele foliculare.
- la bărbați stimulează celule Leydig și producerea de testosteron.

**Reglarea** secreției este asigurată de GnRH, bioritm și feed back.. La femei estrogenii scad LH la începutul fazei foliculare ( F-B negativ). Pe măsură ce estrogenii cresc și ating un nivel critic preovulator se declanșează prin F-B pozitiv o creștere a LH – pick ovulator, determinând ruperea foliculului ovarian și formarea corpului luteal. Progesteronul inhibă LH. La bărbați F-B este asigurat de testosteron. Există un bioritm lunar la femei, în condiții fiziologice reprezentat de ciclul menstrual și un bioritm ultradian la circa 90 minute la ambele sexe.

*Hormonul foliculo-stimulant* ( FSH) este constituit din subunitatea  $\alpha$  cu 96 AA și din subunitatea  $\beta$  specifică, cu 115 AA. Eliberarea lui este pulsatilă sub influența GnRH.

**Acțiune:**

- la femei acționează la nivelul granuloasei foliculare și stimulează producerea de estrogeni,
- la bărbați acționează la nivelul celulelor Sertoli, stimulează dezvoltarea receptorului pentru LH în celulele Leydig, crește producerea de testosteron binding protein la nivelul celulelor Sertoli, fiind un factor major în spermatogeneză.

**Reglarea** este asigurată de GnRH și feed back ( F-B) asigurat de inhibină secretată de celulele Sertoli. La femei F-B negativ este asigurat de estrogeni și inhibină ( peptid secretat de celulele granuloasei foliculului).

## TUMORILE HIPOFIZARE

### SINDROMUL TUMORAL HIPOFIZAR

Bolile hipofizei se datoresc în mare majoritate formațiunilor tumorale de la nivelul ei: fie tumori distructive, fie tumori secretante. Aceste tumori, în afara traducerilor clinice au o specificitate ce ușurează diagnosticul clinic.

Pentru a descrie sindromul tumoral hipofizar este necesar să cunoaștem câteva elemente anatomice ale șei turcice, elemente care sunt evidente pe radiografia de șa turcică.

***Radiografia standard de șa turcică:***

- un planșeu osos, care ține de aripioarele sfenoidale numit planum; o cocoasă în platou-limbus; un versant oblic-sulcusul optic, de la care începe să apară ovalul șei turcești; tuberculul sella, o mamelonare osoasă ( care poate lipsi); apofiza clinoidă mijlocie, apoi cu contur ovalar foarte bine trasat, uniform ca grosime planșeul șei turcești și care posterior prezintă lama patrulateră, sau dorsul șei

bine conturat care în partea posterioară prezintă un ciot, apofizele clinoid posterioare.

Peste aceste accidente osoase, în partea anterioară și superioară a șelei turcești se proiectează o structură osoasă- apofizele clinoid anterioare.

Sub șaua turcească se găsește cavitatea sfenoidală, sinusul sfenoidal uneori sulcusul carotidian. Între sinusul sfenoidal și șaua turcească se află un țesut osos numit planșeul șei turcești.

- intrândul selar sau ostiumul selar reprezintă orificiul șei turcești. Prin ostiumul selar se insinuează tractul hipotalamo-hipofizar care se termină în hipofiza posterioară. Anterior se află pars distalis. În rest se găsește un țesut lax de protecție. Această cavitate este tapetată de duramater. La nivelul șelei, duramater se împarte în 2 foițe:

- una se colează pe conturul șei turcești – foița profundă, sau foița viscerală;
- alta care acoperă ca un planșeu șaua turcească lăsând loc de intrare, tije hipofizare, de-a lungul căreia se insinuează ca un burelete arahnoida.

În caz de tumoră hipofizară, se produc modificări osoase în raport cu evoluția formațiunii, modificări caracteristice stadiului evolutiv tumoral.

Diametrele șei turcești sunt:

$\Phi$  AP : 5-10 mm

$\Phi$  vertical : 13 mm

$\Phi$  orizontal 10-15 mm.

Volumul selar normal: 600-1100 mm<sup>3</sup>.

Șaua turcească variază ca dimensiuni și formă de la individ la individ.(fig.4)

În porțiunea antero-superioară, pe sulcusul optic se află chiasma nervilor optici, ceea ce înseamnă că nervii optici vor ocoli dreapta și stânga contururile șei turcești.

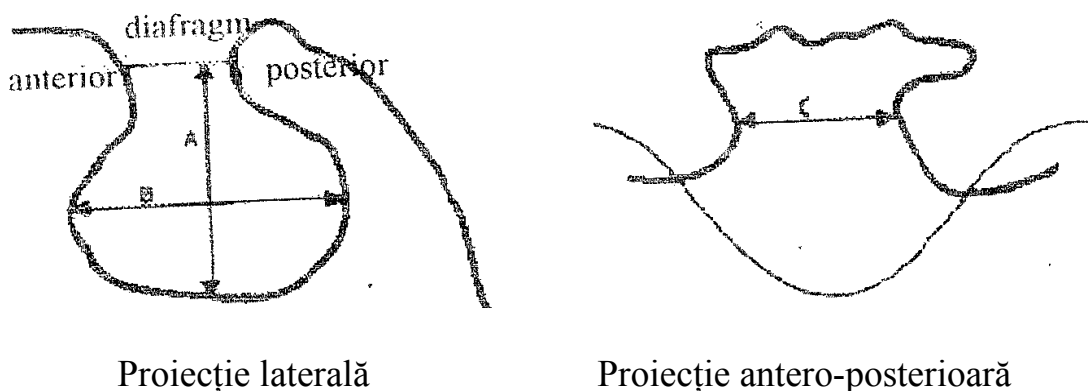


Fig. 4. Radiografia standard de șa turcică.

Am arătat că bolile hipofizei se datoresc în mare majoritate tumorilor, iar patologia rezultată depinde de dimensiunile și extinderea tumorii, și capacitatea lor secretorie. În majoritate sunt tumori benigne, rar maligne (carcinoame).

Tumorile hipofizare determină 2 grupuri de tulburări:

- tulburări mecanice—determină sindromul tumoral mecanic hipofizar,
- tulburări funcționale – determină sindromul disfuncțional hipofizar.

Sindromul comun tuturor tumorilor hipofizare este sindromul tumoral mecanic hipofizar.

Funcțional tumora hipofizară poate fi secretantă sau nesecretantă. Tabloul clinic va fi în raport cu capacitatea lor secretorie: cele secretante dau hiperhipofizie, dar fără antrenarea tuturor hormonilor hipofizari. Insuficiența hipofizară dată de tumori hipofizare, sunt globale în final și creează o insuficiență pluritropă.

Prin poziția hipofizei într-o cavitate închisă, sella turcica, sindromul tumoral hipofizar va da fenomene mecanice valabile pentru orice tumoră hipofizară:

- deformarea osului cu care vine în contact, deformarea șeii turcice,
- tulburări produse în organele de vecinătate, ex. compresia chiasmei optice dă modificări ale câmpului vizual; compresia bandetelor sau nervilor optici la fel; compresia dura materului prin filetele senzitive, determină cefaleea caracteristică; iar contactul tumorii cu alte zone ale encefalului, induce simptomatologia specifică zonelor interesate.

### **Modificări de șa turcică pe radiografia standard.**

Tumora erodează, modifică conturul șeii, volumul, morfologia ei. Aceste modificări sunt valabile când se însumează ( există modificări fiziologice fără valoare semiologică).

- diametrul AP sau vertical sau ambele pot fi mărite ( pereții șeii forțați prin tumoră, se vor subția).
- șea cu contur normal, volum normal, dar cu peretele inferior dedublat sau triplat ( Atenție! Radiografia să fie corect făcută- traversarea șeii turcești se face în plan perpendicular pe șaua turcească).
- apariția crenelată a conturilor șeii turcești prin procese de eroziune ale pereților, duce la subțierea pereților osoși, a lamei patruleter, cu roaderea tuberculului șeii și prin erodarea apofizelor clinoide anterioare și posterioare, intrândul selar apare mult lărgit. În această situație evoluția este antero-superioară.
- dacă lama patruleteră este erodată, se erodează peretele interior rezultă că lama patruleteră se verticalizează, și se subțiază, putându-se chiar fractura tumora având o evoluție postero- superioară. Fracturarea lamei patruleter și căderea fragmentului fracturat în endocraniu poartă numele de semnul lui Schmitze.
- alteori tumora se poate dezvolta în jos spre sinusul sfenoidal cu distrugerea fundului sellei, făcând corp comun cu sinusul sfenoidal. Este vorba de tumoră plonjantă în sinusul sfenoidal, sau dezvoltarea să se facă în sus și în jos distrugând total șaua turcică.

Putem surprinde tumora într-un anumit stadiu de evoluție: microadenom sub 10 mm sau macroadenom peste 10 mm.

### **Stadiile dezvoltării tumorii hipofizare:**

- Stadiul **I** intrahipofizar: dacă șaua turcică nu este modificată, dar apar anumite semne clinice și de laborator- tumora are o dezvoltare intrahipofizară.
- Stadiul **II** intraselar : când tumora atinge pereții șei turce și îi modifică, îi crenelează – tumora intraselară.
- Stadiul **III** invaziv : când a distrus complet șaua –tumora cu expansiune extraselară. În acest stadiu tumora poate evolua intraselar spre sinusul sfenoidal, sau supraselar spre chiasma optică determinând sindrom de hipertensiune intracraniană sau chiar tulburări neurologice.

Alte modificări specifice:

**1.Modificări de câmp vizual:** pe versantul anterior al șei turce se află chiasma nervilor optici. Când tumora are o dezvoltare antero-superioară presează chiasma nervilor optici. În acest fel scoate filetele nervoase din funcțiune, producând diferite modificări ale câmpului vizual.

Ansamblul spațiului recepționat de retina nazală și cea temporală constituie câmpul vizual. Filetele nervoase provenite din retina temporală și din cea nazală a unui ochi, înmănunchate în fascicol diferite, se unesc formând nervul optic, care deci este alcătuit din fascicolul intern și extern al retinei ochiului respectiv. În chiasmă fasciculele nervilor optici își modifică traseul: cele nazale, provenite de la cei doi ochi, se încrucișează cele din dreapta trec în stânga, și invers. Fasciculele externe își continuă traiectul direct rămânând de aceeași parte. Fasciculele încrucișate și cele directe se reunesc formând bandelele optice stâng și drept. Astfel în structură unei bandete se găsesc fascicule directe (temporale) ale unui ochi și cele încrucișate (nazale) ale ochiului controlateral. Astfel raporturile anatomice ale chiasmei nervilor optici și ale bandetelor optice cu șaua turcească explică, în tumorile hipofizare extraselare, modificările de câmp vizual.

- dezvoltarea tumorii antero-superior, interesând fasciculele încrucișate ale chiasmei, anulează vederea în câmpul extern al ambilor ochi., rezultând hemianopsie bitemporală.
- Interferarea întregii chiasme determină cecitate,
- Dezvoltarea antero-supero-extern va determina cecitatea ochiului respectiv.
- Hemianopsii încrucișate.

**2.Cefaleea:** La nivelul ostiumului selar, dura mater se împarte în 2 foițe: una tapetează pereții șei turcești, este vorba de foița internă și cealaltă, foița externă, deasupra șei turcești (cortul sau diafragmul selar) ce lasă o deschizătură de intrare a tijeii hipofizare.

Când tumora se dezvoltă, presează dura materul și determină cefaleea caracteristică sindromului tumoral mecanic hipofizar.

La început, este durere inconstantă, după băi fierbinți, efort, cefalee ce are localizare bitemporală sau retroorbitală, caracter ce se menține și în continuare. Odată cu creșterea tumorii, cefaleea devine constantă, este diurnă și nocturnă, iar pe acest fond apar exacerbări, apar dureri paroxistice greu de suportat, cu caracter continuu, cu același sediu (mai rar occipital). Datorită rupturii cortului selar caracterul durerilor descrise dispare, fiind înlocuit de durerea însoțită de vărsături incoercibile, matinale, efectuate fără efort, din sindromul de hipertensiune intracraniană.

Când tumora a devenit intracraniană apar modificări de fund de ochi:

- edem papilar,
- decolorare papilară,
- hemoragii papilare,
- atrofie de nerv optic.

**3. Rinoreea și manifestări meningeale** apar când evoluția tumorii determină liza planșeului fosei pituitare și invazia sinusului sfenoid, în acest caz sptomatologia tumorală este săracă.

Poate să apară și apoplexia hipofizei cu insuficiență hipofizară acută.

**Evoluția tumorii:**

- stadiu endocrin care nu amenință viața bolnavului,
- stadiu neurologic când poate fi pus în pericol viața acestuia.

### **SINDROMUL TUMORAL DISFUNȚIONAL HIPOFIZAR**

- a) insuficiență hipofizară prin tumori nesecretante.
- b) hiperfuncție hipofizară prin tumori secretante.
- c) hiper-hipofuncție hipofizară prin manifestări mixte.

a). **Tumori nesecretante:** sunt tumori produse de celule cromofobe, (adenom cromofob) craniofaringiomul, tumori hipotalamice: germinoame, meningioame, gliome, etc. Clinic apare insuficiență hipofizară pluritropă, monotropă sau bitropă în funcție de complexitatea leziunii.

b). **Tumori secretante:**

- monotrope: adenom acidofil secretant de STH, adenom bazofil secretant de ACTH. Adenom secretant de TSH, sau adenom secretant de gonadotropi FSH, LH.
- bitrope: tumori secretante de STH și PRL, sau de TSH și GnH.
- reacționale: insuficiență primară a glandei hipofizo-dependență nesubstituită terapeutic. Ex. sdr. Nelson-insuficiență corticosuprarenală cronică și adenom hipofizar reactiv secretant de ACTH.

c). **Tumori mixte:** ex. gigantism cu infantilism gonadotrop.

**Semiologie de laborator:**

1. Investigații pentru evidențierea tumorii și a gradului de expansiune.
2. Evaluarea prin teste dinamice și statice a funcției secretorii a țesutului tumoral și peritumoral și a răsnetului pe care acești hormoni o au asupra organismului.

## 1.A. Studiul radio-tomografic al sfenoidului:

- radiografia de craniu ținută pe șaua turcică: incidență frontală-vizualizează dezvoltarea laterală a tumorii; cea laterală – expune balonizarea, dublu contur, decalcifierea lamei patruleter, subțierea ei, apoi fracturarea ei sau liza completă, sau invadarea planșeului șei turcice.
- pneumoencefalografia fracționată-evidențiază gradul extensiei supraselare a tumorii.

Calcifieri anormale în interiorul sau deasupra șei turcești indică un craniofaringiom, sau calcifieri, într-o meningită tuberculoasă, volumul șei fiind normal.

- tomografia axială computerizată, metodă neagresivă, oferă o bună delimitare a conturului țesutului tumoral hipofizar. Poate vizualiza și un microadenom hipofizar. Se utilizează și tomografia cu substanță de contrast.
- cisternografia cu substanță de contrast cuplată cu tomografia necesară mai ales pentru a preciza raporturile tumorii cu formațiunile anatomice învecinate.
- arteriografia carotidiană- exclude eventualele expansiuni de anevrisme cu dezvoltare intraselară sau paraselar, evocând altă etiologie.

## B. Examinări oftalmologice:

- fund de ochi,
- câmp vizual.

2. Al doilea grup de investigații privesc tropii hipofizari, glanda endocrină cu hormonii periferici și testele de stimulare sau inhibare pentru localizarea locului leziunii.

**Tratament.**

Principii terapeutice:

- anularea efectelor tumorale mecanice,
- corectarea tulburărilor funcționale hipofizare,
- corectarea tulburărilor secundare dereglărilor hipofizare.

Metode terapeutice:

- 1). Chirurgical: - prin abord transsfenoidal în cazul microdenoamelor,  
- abord transfrontal pentru adenoamele invazive.
- 2). Radioterapie: utilizată în caz de tumori mari, rezecții incomplete sau în caz de recidive. Se utilizează:
  - raze X de înaltă energie,
  - telecobaltoterapia,
  - iradiere cu particule înalte,
  - radioterapia interstițială cu Aur<sup>198</sup>, itrium<sup>90</sup>,
  - radiochirurgia cu gamma-knife.
- 3). Medicamente:
  - bromocriptina în tumorile secretante de PRL și GH,
  - Peritol în tumorile secretante de ACTH,
  - Octeotrid acetate ( analog de sandostatină) în tumori secretante de STH.

- tratament substitutiv în caz de insuficiență hipofizară.

**Prognostic:**

Prognosticul depinde de evoluția tumorii din momentul diagnosticării ei, precum și a complicațiilor neuro-oftalmologice; un prognostic rezervat având adenoamele invazive.

Este necesară urmărirea la 6 luni a pacienților cu sindrom tumoral hipofizar pentru a diagnostica la timp eventualele recidive sau apariția complicațiilor neuro-oftalmologice.

## ACROMEGALIA

**Definiție.** Reprezintă boala determinată de excesul de hormon somatotrop, survenită la adult, după terminarea creșterii, cu toate efectele lui, efecte exacerbate, a căror consecință se va citi la nivel somatic și metabolic.

A fost descrisă în 1886 de Pierre Marie.

Datorită adenomului hipofizar acidofil, ce crește progresiv, de la dimensiuni microscopice la invadantă, alături de hipersomatotropism vom avea semne mecanice de tumoră hipofizară și efectele dereglării hipotalamo-hipofizare asupra altor funcții endocrine.

**Patogenie.** Este vorba de proliferarea celulelor acidofile secretante de STH, proliferări ce le surprindem în stadiul de adenom. Ar fi consecința unei stimulări HGH-RF la nivelul hipofizei de la hipotalamus. Deci, adenomul ar fi secundar unei dereglări a hipotalamusului endocrin în somatostat, în zona hipotalamică de reglare a funcției somatotrope. Stimulii plecați de la hipotalamus, determină o acțiune trofică și o acțiune hiperplazică. Celulele acidofile se hiperplaziază, trec apoi din stadiul de hiperplazie în stadiul de microadenom, apoi macroadenom, stadiu tumoral cu intensificarea secreției de STH.

**Etiologie.**

I. *hipofizară:*

1. tumori hipofizare secretante de STH.
2. carcinom de celule somatotrope.
3. hiperplazie de celule somatotrope ca urmare a hipersecreției de GH-RH.

II. *extrahipofizară:*

1. adenom hipofizar ectopic-sinus sfenoidal, supraselar.
2. tumori cu secreție paraneoplazică de STH: plămân, ovar, sân, pancreas.
3. exces de GH-RH: carcinoid bronșic sau intestinal, tumori pancreatice.

**Semiologie clinică.**

Manifestări subiective: Încep când se depășește faza de adenom intrahipofizar devenind intraselar.

1. cefaleea – caracteristică, descrisă în sindromul tumoral.
2. dureri osoase la nivelul articulațiilor mai ales, la început, survenind după oboseală fizică sau efort, socotite ca dureri reumatismale. Devin apoi

continue, sâcâitoare dar suportabile, localizate în special în membre și coloana vertebrală.

3. tulburări de vedere, mai rar acuzate de bolnav: fosfene, amauroze trecătoare sau consecințe ale strâmtorării câmpului vizual (lovire de obiecte, persoane)
4. diminuarea acuității auditive, fiind consecința proceselor de ateroscleroză,
5. apariția tulburărilor de dinamică sexuală: la femei tulburări de libidou, frigiditate, dereglări ale ciclului menstrual; la bărbați diminuarea sau abolirea libidoului, hipo sau anerecție, tulburări de ejaculare.

Maladia începe să se contureze când bolnavul sau anturajul sesizează: modificări somatice nelalocul lor, schimbă numărul de la pantofi, mănuși, pălărie, cămașă, guler, vocea cu timbrul modificat, buhăită; modificări ale feței. Când maladia este constituită, aceste modificări morfologice domină tabloul clinic.

Examen clinic obiectiv:

*Habitusul:* aspect în ansamblu masiv, îndesat, dezvoltat mai mult în lățime și grosime, aspect de pahidermm, capul și bustul cocoșat, proiectate înainte, mâini și picioare mari și late, ca niște lopeți.

*Tegumentele:* mate, cenușii, groase, capitonând cu țesut abundent și pufos structurile subiacente. Cutele și reliefurile tegumentelor sunt acutizate și persistente. Suprafața tegumentară pare brobonată, cu nevi pigmentari tuberoși sau verucoși, xantelasme. Glandele sudoripare și sebacee secretă abundent; tegumentele sunt umede, grase, cu miros intens și particular.

*Părul:* crește rapid, fir gros, la femei apare virilism pilar, iar la bărbați se intensifică pilozitatea.

*Unghiile:* mari, groase, cu striatii longitudinale și transversale, deformat.

*Sistemul osos:* hipertrofie în grosime și lățime predominând în porțiunile distale. Tuberozitățile osoase, apofizele, crestele de inserție musculară, suturile sunt hipertrofiate și reliefate.

*Articulațiile:* disproporționat de mari, cu mișcări limitate.

*Sistemul muscular:* bine dezvoltat.

Modificările tegumentare, musculare și osoase la acromegal vor oferi o simptomatologie caracteristică și vastă.

*Extremitatea cefalică:* cele mai importante și caracteristice modificări sunt la acest nivel:

- fruntea este îngustă și oblică, pare teșită, cu tegumentul gros și brăzdat de cute adânci, persistente, lipsit de luciu;
- arcadele sprâncenoase, proeminente, formează un adevărat cozoroc deasupra ochilor;
- ochii sunt mici, adânciți în orbite, rar exoftalmici, tegumente periorbitare deseori hiperpigmentate;
- umerii obrajilor proeminenți datorită dezvoltării oaselor malare și apofizei zigomatice;
- piramida nazală este mărită, cu baza largă de implantare, nas puternic și etalat;



- apare prognatismul mandibulei prin alungirea ramurei verticale și orizontale, unghiul dintre ele se deschide, se șterge, mușcătura se inversează, arcada inferioară încalcă arcada superioară. Părțile moi, mușchi și tegumente se hipertrofiază, șanțurile nazo-labiale sunt adâncite, buzele sunt groase, răsfrânte;
- bărbie în galoș sau sabot;
- etajul superior apare slab dezvoltat, cel mijlociu dominat de nas și amândouă etajele sunt dominate de etajul inferior.

Cutia craniană aparent nemodificată prezintă la palpare suturi osoase proeminente, apofize mastoide masive, tuberozități groase. Pielea capului îngroșată, formează în zona occipitală cute semicirculare concentrice-cutis gyrata.

Cavitatea bucală: se modifică și ea prin modificarea oaselor-boltă palatină adâncită.

Dinții nu urmează procesul de megalizare, dar mandibula și maxilarul superior hipertrofându-se trag și dinții-apar treme și diasteme. Alveolele lărgite, măresc mobilitatea dinților.

Limba hipertrofiată, la început păstrează amprente arcadelor dentare, ca apoi fața dorsală ia aspectul limbii scrotale sau geografice. Alveolele dentare hipertrofiindu-se conținutul dinților în alveole devine laxă, limba împinge dinții înainte, incisivii și caninii apar oblicizați. Ligamentul alveolo-dentar de susținere se poate rupe și dintele cade. Bolnavii se edentează.

Aceste modificări ale cavității bucale duc la tulburări de fonatie. Articulația labialelor este dificilă, și prin hipertrofia sinusurilor feței cutia de rezonanță se modifică, astfel încât bolnavul își modifică timbrul și tonalitatea, apare vocea cavernoasă, buhăită, bitonală. La aceste tulburări de fonetică participă și hipertrofia corzilor vocale. Macroglosia, plus modificările cavității bucale, a dinților, produc tulburări în masticatie și formarea bolului alimentar, cu jenă în deglutiție. Uneori bolnavul se „îneacă” alimentele refulează pe nas.

*Gâtul:* veretele cervicale se hipertrofiază în toate elementele: corp, apofize spinoase și transverse, la fel și mușchii. Gâtul apare scurtat, cilindric, dă impresia capului înfundat în trunchi. „Mărul lui Adam” este proeminent. Apofiza spinoasă a celei de-a VII-a vertebră cervicală este și ea proeminentă.

*Toracele:* modificările interesează mai ales componentele dure:

- clavicule groase, proeminente, fiind puternic arcuite;
- sternul este lat, manubriul sternal dezvoltat puternic, la fel corpul sternal, face ca unghiul lui Louis să devină ascuțit în afară, formând o adevărată gibozitate, boselare anterioară.
- vertebrele dorsale sunt hipertrofiate, cifoza toracică se accentuează, ducând la constituirea unei gibozități posterioare.

Aspectul este torace „în butoi”, cu pensarea însă a spațiilor intercostale, spre deosebire de emfizem. În final, aspectul este de dublă cocoașă anterioară și posterioară, aspect de „Polinichelle”.

*Abdomenul:* este mare și etalat în decubit dorsal, aspect de „abdomen de batracian”.

*Bazinul:* oasele bazinului sunt și ele hipertrofiate.

*Membrele:* fenomenele de acromegalie devin mai atenuate la extremitatea proximală și mai accentuate la cea distală, justificând noțiunea de acromegalie, acros=extremitate, megalos=mare.

Oasele lungi, par mai puțin afectate, procesul de acromegalie devenind izbitor la nivelul mâinilor și picioarelor.

Mâinile cresc în toate dimensiunile, dar mai ales lateral, forma dreptunghiulară tinde să devină pătrată. Oasele sunt hipertrofiate, cu atât mai mult cu cât se merge de la carp la metacarp și apoi la falange. Degetele au aspect de bastonaș de tobă. Prin hipertrofia părților moi mâna și piciorul devin groase, cărnoase, degetele rotunde, ca niște cârnăciori, parcă ar fi tăiate cu cuțitul la extremitatea distală.

Unghia nu se modifică în dimensiuni, apare mică, îngropată.

*Organele genitale externe:* sunt hipertrofiate. La bărbați apare macropenie, scrot voluminos, tulburări de dinamică sexuală, cu libidou scăzut, tulburări de ejaculare, de erecție. La femei labiile sunt hipertrofiate, apar tulburări de ciclu menstrual până la amenoree secundară.

*Semne viscerale:*

Viscerale sunt hipertrofiate: cardiomegalie – cord bovin, hepatomegalie, splenomegalie, vasomegalie. Totul este hipertrofiat, astfel denumirea de acromegalie este improprie, mai corect fiind macrosomie generalizată.

*Sistem nervos:*

1) Subiectiv:

- a. cefaleea,
- b. dureri nevralgice,
- c. tulburări senzoriale.

2) obiectiv:

- a. tulburări oculare,
- b. tulburări neuro-musculare periferice.

1.a. Cefaleea este identică cu cea descrisă la sindromul tumoral hipofizar.

1.b. Durerile nevralgice apar prin compresiunile nervoase prin strâmtorarea orificiilor de urgență a găurilor osoase sau a celor osteo-ligamentare: nevralgii scapulo-humerale, brahiale, cubitale, sciatic, etc. Nevralgiile sunt însoțite de parestezii.

1.c. Tulburările senzoriale sunt determinate de compresiunea nervilor senzoriali ce produce deseori: tulburări oftalmice, auditive ( hipoacuzie), olfactive ( hipo, anosmie).

2.a. Tulburări oculare: se realizează prin compresiune asupra chiasmei optice. Se stabilesc prin efectuarea câmpului vizual și prezintă compromiteri variate. Se mai pot întâlni fosfene, amauroze trecătoare, diminuarea acuității vizuale. Fundul de ochi este modificat în HIC: decolorare papilară, edem papilar, atrofie de nerv optic.

2.b. Tulburări neuro-musculare: hipo sau atrofii musculare, prin compresiunea nervilor motori.

Tulburări musculare: musculatură hipertrofiată, dar forță musculară și rezistență la efort, scăzute.

Tulburări articulare: articulații mari ca și cele de susținere scapulo-humerale, coxo-femorale, genunchi, coloană vertebrală prezintă uneori fenomene artrozice: tumefiere, redoare, durere.

### **Semiologia de laborator.**

Semiologia de laborator are scopul de a evidenția:

- I. modificările morfologice și funcționale ale hipofizei,
- II. modificări morfologice nedepistate clinic,
- III. modificări funcționale,
- IV. modificări metabolice.

#### **I. Modificările morfologice și funcționale ale hipofizei.**

##### **a. Modificări morfologice ale hipofizei:**

Radiografia de șa turcică: a cărei modificări depinde de stadiul evolutiv al adenomului acidofil:

- în stadiul de adenom intrahipofizar dimensiunile nu sunt modificate. Se pot produce îngroșări și alungiri ale apofizelor clinoide anterioare, - cioc acromegalic, ale celor posterioare, sau îngroșarea lamei patruleter.
- în evoluția intraselară a adenomului, șaua apare mărită de volum, „șaua balonizată” cu pereții, apofizele clinoide și lama patruleteră subțiate, uneori contur multiplu.
- în evoluția extraselară se produce distrugerea șei turcești (în raport cu evoluția tumorii).

##### **b. Modificări funcționale ale hipofizei:**

1. dozarea STH ( valori normale: 1 – 8 ng ) radioimunologic, valori crescute în peste 90% din cazuri, uneori peste 100 ng.
2. dozarea somatomedinelor C ,
3. proba de supresie a STH-ului, normal la administrarea de 100 g. de glucoză, valorile STH scad sub 5 ng. La acromegali la 60 minute valorile se mențin peste 5 ng.

#### **II. Modificări morfologice nedepistate clinic.**

Se pun în evidență radiologic.

Osul suferă o serie de modificări importante:

- hiperostoza,
- osteofitoza,
- osteoporoza, interesând mai ales elementele spongioase, cu caracter difuz, uneori cu deperdiție de substanță osoasă în fagure.

Trebuie să știm că tot ce se construiește sub STH în exces, nu se face în sens trofic. Apare proliferare periostală, creștere encondrală, la care se adaugă lamele de țesut osos, dar nu după modelul normal al osului, apărând osteofitoza, hiperostoze marginale, articulare care îngroașă extremitatea osoasă. Rezultă modificări la nivelul suprafețelor de articulație:

- spațiile articulare se pensează,
- suprafețe articulare erodate, neregulate,

- discul articular ( la vertebre, oase lungi) se osifică parțial, marginal și pentru fiecare segment scheletic apar modificări caracteristice.

Ex. la nivelul vertebrelor, mai ales la cele lombare, dar și dorsale, apare osteoporoză, îngroșarea platoului vertebral, osteofite, punți osoase, uneori prăbușiri de vertebră ( discul intervertebral se osifică iar partea centrală se ramolește).

La nivelul craniului, oasele capului devin hiperostozice, cu tăblia internă mult îngroșată cu păstrarea ampentelor vasculare.

Tomografia computerizată,

PEG,

Cisternografia,

Tomografia axială computerizată,

Angiografia carotidiană,

Examenul oftalmologic:

- câmp vizual,
- fund de ochi.

Modificări radiologice viscerale:

- Rx. toracică: cardiomegalia,
- Rx. abdominală: hepato, spleno, nefromegalia;
- Bariu passage: gastromegalie, megadoligocolon, tranzit intestinal încetinit.

III.Modificări funcționale:

1. La nivelul cordului: calitatea proteinelor sintetizate de STH în exces este proastă. Nici proteina miocardului nu mai are calitățile trofice ca ale celei normale determinând modificări în conductibilitatea influxului nervos, datorită hipertrofiei fibrei miocardice. Cordul acromegal devine hipoton, fiind un cord solicitat în plus, se adaugă și procesele de ateroscleroză mai rapidă decât la normal la nivelul vaselor și apare HTA. Cordul solicitat de HTA ( ar fi vorba de acțiunea vasopresinei renale sub acțiunea STH), care și așa este într-o slabă structură proteică, se hipertrofiază, apoi se dilată, tinzând spre hiposistolie, insuficiență cardio-respiratorie.

Alteori apar tulburări de irigație a cordului ( datorită disproporției dintre vase și masă), rezultând tulburări de repolarizare, dureri anginoase, infarct miocardic.

Pe EKG apar: deviații de ax, lărgirea complexului QRS, scurtarea intervalului QT, denivelarea segmentului ST, unda T aplatizată sau inversată.

2. Tulburări nefrosecretorii: clearance-urile renale sunt crescute consecință a modificării suprafețelor de filtrare ( nefromegalie, glomerulomegalie). Poliuria insipidă, deși rară, este posibilă.

3. Tulburări hematopoietice: deși sunt rare, poate apare leucocitoză cu eozinofilie.

IV.Modificări metabolice:

a. Metabolismul glucidic: tulburările metabolismului glucidic survine în aproximativ 50% din cazuri. La o jumătate din acestea, curba de hiperglicemie

este caracteristică pentru diabetul zaharat clinic manifest, pentru ca cealaltă jumătate să prezinte o curbă de tip prediabetic: vârf maxim tardiv la circa 2 ore, plată, la revenire lentă, valorile á jeun fiind atinse după a 4 oră.

b. Metabolismul lipidic: acizi grași liberi, crescuți; uneori cetonemie, cetonurie.

c. Metabolismul protidic: bilanț azotat pozitiv.

d. Metabolismul fosfo-calcic: fosfor seric crescut; fosfataza alcalină crescută; calciurie crescută.

### **Tulburări endocrine asociate.**

Boala asociază și alte tulburări endocrine:

*Hipofiza:* tumora se dezvoltă pe celulele acidofile secretante de STH și comprimă celelalte celulele secretante de alți tropici hipofizari, deci unele celule vor fi în hipersecreție altele în hiposecreție.

*Gonade:* modificări ale gonadelor determinate de vicierea secreției de gonadotropi. La femei apar dereglări menstruale ( oglindă a axului hipotalamo-hipofizo-ovarian): bradimenoree, spaniomenoree, până la amenoree. Uneori se asociază și cu dereglări de durată și cantitate, de flux menstrual, uterul se hipertrofiază, la fel și mucoasa astfel durata menstruației devine prelungită și abundentă. La bărbați tulburările sunt mai puțin evidente: tulburări de dinamică sexuală, scăderea libidoului, tulburări de spermatogeneză până la infertilitate.

*Tiroida:* hipertrofie tiroidiană datorită excesului de STH, dar hipertiroidismul este rar întâlnit. Mai frecvent se asociază hipotiroidismul.

*Corticosuprarenala:* activitatea corticosuprarenalei pare afectată doar întâmplător; la femei poate apare virilismul pilar.

*Hipotalamus:* într-un procent relativ mic 6% este cointerestat și ADH-ul, ( în caz de tumori hipofizare mari, supraselare cu evoluție spre tijă și hipotalamus).

### **Diagnosticul pozitiv:**

- sindromul dismorfic,
- sindromul tumoral,
- aspect radiologic,
- modificările biofizice,
- modificările electrofiziologice: EKG, EEG.
- examenul oftalmologic,
- investigații hormonale.

### **Forme clinice.**

În funcție de etiologie se descriu mai multe forme clinice:

1. Forma clasică, acromegalia este produsă de adenomul hipofizar acidofil secretant de STH.

2. Forma mixtă, determinată de adenoame mixte: acidofile și lactotrope.

3. Forma paraneoplazică

4. Forma hiperplazică adenohipofizară, prin ruperea echilibrului dintre somatostatina și somatoliberina.

Formele paraneoplazice pot fi cuprinse în cadrul sindromului de adenomatoză endocrină multiplă MEN I și pot fi produse prin fracțiuni GHRF sau GRF de către celulele tumorale APUD. Din diverse tumori pancreatice,

doudenale, bronșice, rectosigmoidiene a fost izolat GRF ectopic sau hormonul paraneoplazic cu acțiune asemănătoare GRF hipotalamic, de stimulare a HGH hipofizar.

În funcție de vârsta de apariție a secreției în exces de STH:

1. la copii-este rară acromegalia
2. la pubertate apare gigantismul - înaintea închiderii cartilajelor de creștere,
3. postpubertar, apare giganto-acromegalia.
4. la adult-acromegalia

## **GIGANTISMUL.**

Excesul de STH, asupra organismului aflat în plină creștere determină gigantismul hipofizar definit ca o hipertrofie staturo-ponderală armonică. În gigantismul hipofizar proporția între segmente este păstrat; morfologia de ansamblu respectă echilibrul părților, dar prelucrarea lor este efectuată la o scară mai mare.

**Etiologia** este reprezentată de hiperplazia sau adenomul celulelor hipofizare acidofile.

**Semiologia clinică.** Tabloul clinic al bolnavului cu gigantism este rezultatul:

- efectului hiperplazic hipertrofic al excesului de STH, asupra masei somatice și mai ales asupra cartilajelor de creștere.
- efectelor metabolice ale excesului de STH.
- efectelor mecanice ale tumorii.
- altor tulburări endocrine.

Talia este alungită peste 200 cm. La o talie de 180-200 cm vorbim de tipul gigantoid. Proporția este armonică între diferitele segmente ale corpului. Se menține proporția între talie și greutate. Antropometric apar ușoare note de dizarmonie, segmentele distale ceva mai mari, capul este ceva mai mic.

### **Diagnostic diferențial.**

- Osteoartropatia hipertrofică pneumonică: apar deformări ale mâinilor, picioarelor, artrite, cianoză, dilatații bronșice, sindrom inflamator moderat; fără sindrom tumoral sau modificări hormonale.
- Boala Paget: cu facies leonin, tibie în iatagan.
- Mixedem: infiltrarea cu mucopolizaharide determină procese hipertrofice.
- TU selare secretante de PRL; ACTH sau nesecretante.
- Status acromegaloid familial.
- Tratament cu fenitoină.

### **Evoluție.**

În tabloul clinic poate surveni:

1. tulburări neurologice când bolnavul poate deceda;

2. insuficiență hipofizară prin ramolism sau hemoragii rezultând insuficiență hipofizară pluritropă, brutală, deoarece aceste hemoragii, ramolismele, sunt masive și rapide.

### **Tratament.**

Criteriile alegerii metodei terapeutice sunt:

- a. socio-medicale: vârsta și starea generală a bolnavului, accesibilitatea metodelor terapeutice la caz, posibilitatea asigurării unei observații și terapii de lungă durată, eficientă, economică, acceptiunea bolnavului.
- b. legate de obiectivele pe care le urmărim: salvarea vieții, salvarea vederii în tumorile extinse, împiedicarea evoluției hipertrofiei tumorii, combaterea complicațiilor și efectelor hiperfuncțiilor tumorii, prezervarea funcției restului de adenohipofiză.

Atitudinea terapeutică constă în:

#### 1. Tratament medicamentos:

- dopamina, substanță ce scade HGH la acromegali, este preferată bromergocriptinei ce are o acțiune dopamimetică, în doze inhibitoare de 10-25-40 mg/zi, tratament ce se menține supresiv doar pe perioada efectuării tratamentului.
- analogi ai somatostatinei, cu efect inhibitor a STH, Sandostatine, injectabil, simplu sau asociat cu bromergocriptina; se folosește preoperator mai ales pentru scaderea volumului tumorii.

#### 2. Radioterapia hipofizară:

a. Radioterapie externă: convențională, în condiții de tehnică și experiență deosebită: doze 200R/ședință până la 14000-19000 r. Efecte secundare sunt accidente: hemoragie, edem și stază papilară, lezarea tractului optic, arterită cerebrală radică, necroză cerebrală, accidente ce nu apar când personalul medical are calificare necesară.

b. Radioterapia energiei înalte: protoni,  $\alpha$  particole, cobalt în stadiul I, II și când refuză intervenția chirurgicală.

c. Radioterapia internă: implant de izotopi radioactivi:  $AU^{198}$ , Itrium<sup>90</sup> (prin stereotaxia transfenoidală).

d. Terapia litică intrahipofizară: crioterapia cu liză hipofizară (cu azot lichid); hipofizectomia ultrasonică.

#### 3. Terapia chirurgicală:

Exereza tumorii:

- pe cale transfrontală prin volet frontal în tumorile extinse stadiul III;
- sau hipofizectomie transfenoidală în tumori hipofizare mici stadiul I, II.

4. Tratament asociat: chirurgical și radioterapie postchirurgical. Urmărit de tratament substitutiv hormonal.

Luarea unei măsuri terapeutice este interdisciplinară: oftalmolog, endocrinolog, neurochirurg și depinde de stadiul evolutiv al tumorii.

## INSUFICIENȚA HIPOFIZARĂ A ADULTULUI

Insuficiența hipofizară se mai numește hipopituitarism, panhipopituitarism, hipohipofizie.

Cunoaștem că adenohipofiza este o glandă:

- multisecretantă, ea secretă mai mulți hormoni,
- are o histosecreție specifică,
- hormonii ei au acțiuni specifice: glandulotrope și extraglandulare,
- este în centrul sistemului endocrin, reprezintă placa turnantă endocrină a sistemului endocrin, cu excepția pancreasului și paratiroidelor.

Se vorbește de sistemul cerebro-hipotalamo-hipofizar.

Adenohipofiza în reglarea și retrocontrolul ei este dirijată de hormoni periferici și de acțiunea altor sisteme cerebro-hipotalamice:

- sistemul peptidergic: neurohormoni, releasing,
- sistemul adrenergic,
- sistemul serotoninergic,
- sistemul dopaminergic,
- sistemul epitalamic-epifizar,
- acțiunea endorfinelor.

Aceste sisteme au acțiune cortico-hipotalamică și asupra adenohipofizei prin acțiune directă inhibitoare sau stimulatorie și acțiune modulatorie prin reglarea intensității acțiunii stimulatorii sau inhibitorii, bioritmuri, ceea ce prefigurează complexitatea patologiei legată de funcția cortico-hipotalamo-hipofizară.

Insuficiența secreției totale sau parțiale a hormonilor hipofizari determinată de leziuni primare ale adenohipofizei sau secundare tulburărilor hormonilor hipotalamici, se manifestă clinic prin tulburări endocrino-metabolice induse de hiposecreție hormonilor hipofizari și a glandelor hipofizo dependente.

Clasificarea insuficienței hipofizare include mai multe criterii.

### 1. Criteriul patogenetic:

- primară-primitivă-leziunea se află în adenohipofiză,
- secundară-leziunea se află în sistemul cortico-subcortical, hipotalamo-hipofizar.

### 2. Criteriul complexității insuficienței hipofizare:

- panhipofizia globală sau panhipopituitarismul, sdr. Glinski-Sheehan-Simmonds,
- insuficiențe hipofizare parțiale: monotrope  
bitrope
- cazuri mixte –disjuncte, cu insuficiență pe un ax și hiperfuncție pe alt ax. Ex. sdr amenoree-galactoree.
- insuficiențe sistemice hipotalamo-hipofizare, chiar în cele primitive, dacă leziunea este întinsă și în hipotalamus, când se adaugă și tulburări hipotalamice. Ex. sdr. nutrițional, sdr. adipozo-genital.



3. După vârstă:

- la copil și adolescent,
- la adult.

Datele experimentale au demonstrat că pentru ca să apară insuficiența hipofizară, leziunea trebuie să cuprindă peste 50% din adenohipofiză, când va apare insuficiența hipofizară monotropă și peste 70% în cazul celei pluritrope.

Insuficiența hipofizară primară, totală sau parțială, disjunctă sau cu insuficiență sistemică hipotalamo-hipofizară, din punct de vedere etiologic poate fi determinată de :

1. Leziuni vasculo-necrotice, cele mai multe postpartum:

Instalarea leziunilor vasculo-necrotice postpartum este determinată de mai mulți factori:

- sarcini multiple – în general de la 2 nașteri în sus; probabil la nașterea anterioară s-au format leziuni parțiale care la nașterea următoare să producă distrucția masivă a hipofizei.
- hemoragia la naștere cu colaps; prin placenta praevia. (hemoragie masivă și pelungită, colaps, anemie).
- hipertrofia adenohipofizară de sarcină cu congestie , vascularizație mai puternică, mai abundentă și hipertrofie de celule secretante de tropi.
- apoplexia hemoragică hipofizară determinată de : accidente de circulație cu fractură de bază de craniu; come prelungite; anticoagulante cu doze mari și de durată lungă; diabetul zaharat al vârstnicilor tratat cu insulină.

Pe acești factori intervenind colapsul, se produce spasm arteriolar, care va determina ischemia zonei respective, apoi necroză și în final fibroză. Dacă intervine și infecția puerperală se adaugă și factori embolico-septici ce vor determina leziuni septice. Teritoriul necrozat, fibrozat se extinde: din insuficiența tireogonadotropă după 1,2,3 ani apare și insuficiența corticotropă, în final insuficiența devenind globală.

2. Leziuni tumorale ale lojei selare:

Determină insuficiențe mono sau bitrope, iar dacă tumorile sunt mai mari se ajunge la panhipopituitarism. Este vorba de tumori nesecretante:

- cromofobe,
- mixte: cromofobe și prolactinice la care se adaugă galactoree,
- craniofaringioame (adamantinoame tumorale ale pungii lui Ratke), foarte grave datorită evoluției lor endocraniene și vârstei tinere,
- tumori maligne: adenocarcinoame,
- neurodendroglioame,
- colesteatoame.

Prin expansiunea în loja selară, hipofiza este comprimată, se produce atrofia ei și apare insuficiența hipofizară. La tabloul insuficienței hipofizare se adaugă semnele sindromului tumoral.

## 3. Leziune infecto – inflamatorie: panhipofizite.

Avem antecedente infecțioase: septicemii severe, rezistente la antibiotice sau după meningo-encefalite.

Leziunile pot fi difuze sau localizate (abces hipofizar), când se va comporta ca o tumoră.

4. Lezarea tijei hipofizare: -prin leziuni degenerative,  
-neurochirurgie,  
-sarcoidoză.5. Leziune iatrogenă:- postoperator în tumorile hipofizare, prin rezecția tijei hipofizare,  
- terapie anticoagulantă.6. Leziune traumatică: prin 2 mecanisme:- smulgere de tijă hipofizară  
- apoplexie hemoragică.

## 7. Aplazii, displazii și distopii adenohipofizare sau de șa turcică.

- Șa turcică goală ( empty sella) –prin displazie de cort selar când prin intrândul selar, sub acțiunea LCR se produce o herniere a țesutului arhnoidian a chiasmei și nervilor optici, comportându-se ca o tumoră; fie un chist intraselar spart spontan și atrofiat.
- Distopie adenohipofizară – defect embrionar de dezvoltare a adenohipofizei, dezvoltându-se doar partea tuberală. Simptomatologia se remarcă prin: șa mică, nanism sau subnanism, pubertate întârziată sau eunuoidism, asociere cu alte malformații, cataracta (la tineri este displazică).
- Displazia selară – șa mică nedevelopată, nanism sau subnanism, deficit gonadic, gonadotrop, cataractă, chelie fronto-temporală

Altă clasificare se referă la predominanța simptomatologiei:

- insuficiență hipofizară globală cu sindrom hipoglicemic frecvent și acut (se corectează rapid cu glucoză dar și cu corticoizi), dar nu este exclusă și o insuficiență somatotropă.
- forma anemică – anemii severe apar prin panhipofizii (formele apoplectice, vasculo-necrotice). Se corectează la terapie cu corticoizi. Este rezistentă la factorul intrinsec, fier și B<sub>12</sub>.
- cu tulburări nutriționale: sindromul adipozo-genital și diabet insipid.

### COMA HIPOFIZARĂ.

În evoluția unei panhipofizii pot surveni decompensări, iar în formele severe chiar comă.

Factorii declanșatori ai comei în hipofizii sunt:

- frig,
- infecții,
- deshidratare,
- hemoragii,
- accidente,

- întreruperea bruscă a corticoterapiei,
- utilizarea de ganglioplegice, morfină, barbiturice.

Mecanismele comei în insuficiența hipofizară sunt complexe:

1. hipoglicemia- când se administrează de urgență glucoză 33% 1 până la 3 fiole, apoi glucoză 10%,
2. hipovolemia-se administrează de urgență ser glucozat, ser clorurat 7‰, HHC inițial i.v. apoi im.
3. hipotermia-încălzirea bolnavului, administrarea de hormoni tiroidieni prin gavaj.
4. pot apare come hipertermice când este interesat și hipotalamusul sau este o infecție, se administrează antitermice și antibiotice cu spectru larg.
5. anemii severe mai ales după hemoragii-când pe o mână se administrează perfuzie și pe cealaltă sânge, izo-grup, izo-Rh.

Diagnosticul comei în insuficiența hipofizară este foarte important.

Diagnosticul pozitiv al comei hipofizare trebuie să aibă în vedere următoarele aspecte:

- dacă este cunoscut hipofizar,
- dacă este însoțit, se va lua anamneza de la persoana însoțitoare,
- semne clinice ale insuficienței hipofizare: piele glabră, subțire, palidă, depilat pubo-axilar, aspect eunuoid, depigmentarea organelor genitale și hipoplazia lor.
- investigații: VSH, hemoleucograma, dozarea tropilor hipofizari, dozarea cortizolului plasmatic, ionograma, glicemie.

În coma hipofizară apare hiposodemie, hiperpotasemie, hipovolemie, hematocrit modificat.

### **INSUFICIENȚA HIPOFIZARĂ GLOBALĂ (SINDROMUL GLINSKI-SHEEHAN-SIMMONDS)**

Aspectul clinic al panhipopituitarismului adultului distinge 2 forme clinice: forma cașectică descrisă de Simmonds în 1914, și forma fără pierdere ponderală descrisă de Sheehan în 1937. Această insuficiență globală a adultului se caracterizează prin insuficiență la nivelul tuturor tropilor secretați de adenohipofiză ( somatotrop, tireotrop, adrenocorticotrop, gonadotrop), ceea ce va duce la insuficiențe glandulare periferice, astfel că simptomatologia dominantă este a glandei cel mai puternic afectată.

### **INSUFICIENȚA HIPOFIZARĂ – FORMA CAȘECTICĂ. (SDR. SIMMONDS)**

**Habitusul.** Bolnav slab, „piele și os”, sfârșit de puteri, cu păr rarit, dinți căzuți, piele cenușie și pergamentoasă, aspect asemănător cu o „mumie”.

Simptomul dominant este pierderea ponderală rapidă și masivă 500g – 1000g într-o săptămână, uneori chiar 3-5kg. Se realizează prin topirea masei musculare și adipoase. Se topesc proteinele din masa musculo-scheletică și netedă, din structura viscerelor și a ligamentelor de susținere, ceea ce duce la scăderea volumului mușchilor și visceroptoză, precum și rarefierea substanței osoase.

### **Semiologie clinică.**

*Tegumente:* devin uscate datorită atrofiei glandelor sudoripare și sebacee, subțiri prin deperdiție proteică, palide cu vascularizație superficială, pergamentoase, zbârcite. În formele anemice și în cele cu predominanță a insuficienței corticotrope tegumentele au aspect de piele de alabastru. Când predomină insuficiența tiroidiană colorația este carotenică, se plicaturează ușor, atârând în falduri și uneori cu o descuamație furfuracee.

*Păr:* lipsit de luciu, uscat rărit, subțire, cu alopecie în liminișuri sau difuză. Piloizitatea pubo-axilară este rărită sau chiar dispărută. Piloizitatea corporală este redusă. Sprâncenele sunt rare, căzute în ½ externă.

*Unghii:* subțiri, fragile, fără luciu, uneori cu micoze.

*Facies:* caracteristic, aspect scheletic, tras, depresiv, melancolic, cu rărirea sprâncenelor în ½ externă. Deperdiția adipoasă și musculară fac ca depresiunile temporale să pară adâncite; obrajii, prin dispariția bulei Bichat se înfundă în spațiul dintre maxilare; buzele sunt subțiri; ochii adânciți în orbite, lipsiți de luciu; nas subțire, ascuțit narine pensate. Cavitatea bucală prezintă: mucoasă palidă, fără luciu, gingii retractate, limbă uscată, dinți erodați, murdari, cariați, căzuți; halenă fetidă.

*Gât:* subțire, cu sternocleidomastoidienii reliefați, ca niște coarde.

*Torace:* turtit antero-posterior cu spații intercostale adâncite. Coloana vertebrală este cifotică cu contururile vertebralor evidente.

*Abdomen:* escavat, pare lipit de coloana cerebrală.

*Bazinul:* oasele bazinului, mai ales crestele, pubisul, sacrul sunt proeminente, calozitățile fesiere sunt dipărute.

*Membre:* subțiri, descărnate, articulații, apofize, reliefate.

*Viscere:* reduse în volum – microsplanhnie generalizată; cord în picătură; ptoză generalizată, renală, intestinală, etc.

*Organe genitale externe:* hipoplazice. La femei: vulvă depigmentată, cu labii micșorate, netede, lipsite de faldurație, vagin cu mucoasa subțire, uscată, stricturat în 1/3 superioară; uter mic, involuat. La bărbați: penis, scrot reduse ca volum, depigmentate; testicule subinvoluate; reflex cremasterian diminuat sau chiar absent.

*Caractere sexuale secundare:* la femei sâni hipoplazici, areole mici, depigmentate, piloizitate pubo-axilară redusă. La bărbați se întâlnește rărirea piloizității specific masculine, piele glabră.

*Semne funcționale:*

- astenie fizică și psihică progresivă și rapidă,
- adinamie,

- frilozitate permanentă,
- anorexie,
- tulburări dispeptice variate: plenitudine, balonări, grețuri, uneori vărsături, perioade de constipație alternând cu diaree, colici abdominale,
- tulburări cardio-vasculare: sindrom hipochinetic, bradicardie sinusală 50-60 bătăi/min, hipotensiune arterială, debit cardiac scăzut, viteză de circulație scăzută ceea ce va duce la un puls mic, depresibil, filiform; cianoza buzelor și a extremităților, amețeli, fosfene, acufene.
- termoreglare deficitară, frilozitate și chiar comă hipotermică.
- metabolismul glucidic: foame dureroasă, transpirații reci, suferând hipoglicemia, accidentul acut fiind coma hipoglicemică.
- secreția glandelor exocrine este scăzută: glandele sebacee determină lipsa luciului părului; glandele lacrimale prezintă hipolacrimație; glandele salivare induc prin hiposialie gura uscată cu halenă fetidă; glandele sudoripare produc uscarea tegumentelor; glandele mucoasei gastrice determină hipo-sau aclorhidrie, constipație.
- secreția lactată postpartum nu apare sau este săracă și durează puțin.
- tulburări gonadale și de dinamică sexuală:
  - a. la femei – au loc tulburări ale ciclului menstrual: bradimenoree, spaniomenoree, amenoree, care poate apare brusc postpartum, frigiditate,
  - b. la bărbați – tulburări în spermatogeneză și dinamica sexuală.
- cefaleea este constantă în cazul etiologiei tumorale.

### **INSUFICIENȚA HIPOFIZARĂ – FORMA FĂRĂ PIERDERE PONDERALĂ. (SINDROM SHEEHAN)**

Prezintă simptome asemănătoare cu forma precedentă, dar cu anumite sublinieri:

- lipsesc modificările ponderale,
- lipsesc hipotrofiile viscerale,
- tegumentele sunt mai puțin modificate, sunt reci, aspre, uneori infiltrate, palid-ceroase, carotenice, dar niciodată pergamentoase, sau deshidratate.

Această formă este mai frecvent întâlnită postpartum și este caracterizată prin:

- lactația nu apare,
- părul pubian ras la naștere nu mai crește,
- menstra nu mai revine,
- glandele mamare sunt diminuate în volum,
- amenoree, fără fenomene vegetative.

Efectuând hipofiziograma se constată:

1. insuficiență gonadală secundară.

2. insuficiență tiroidiană secundară, la care se adaugă tiroida abia palpabilă sau chiar atrofiie tiroidiană.
3. insuficiență corticosuprarenală secundară și
4. se mai poate adăuga prezența diabetului insipid.

### Semiologie de laborator

Investigațiile de laborator sunt identice pentru ambele forme ale insuficienței hipofizare globale.

*I. Investigații endocrine care evidențiază deficitul glandular periferic și cauza sa hipofizară.*

1. Insuficiența gonadică:
  - a. dozare 17 CS urinari / urina pe 24 ore, valori scăzute
  - b. dozare testosteron glicuronid și plasmatic, valori scăzute
  - c. dozare estrogeni urinari și plasmatici, valori scăzute
  - d. dozare gonadotropi ( FSH, LH) urinari – valori mici, ceea ce confirmă leziunea hipofizară
  - e. proba de stimulare cu gonadotrofine: cresc valorile bazale ale testosteronului glicuronid și plasmatic, estrogenilor urinari și plasmatici, 17 CS urinari fapt ce confirmă locul leziunii..
2. Insuficiența corticosuprarenală:
  - a. dozare 17 OH CS urinari / urina 24 ore,
  - b. dozare cortizol plasmatic cu valori inferioare a 10μg%,
  - c. proba de stimulare cu ACTH sau produși similari (Cortrosyn® sau Synacten®) cu dozarea 17CS urinari, 17OH CS urinari, cortizolemia a căror valori se dublează, triplează față de valorile bazale, confirmând leziunea secundară corticosuprarenală,
  - d. testul la Metopiron cu dozarea înainte și după a 17CS urinari, este negativ, evidențiind absența rezervei de ACTH endogen.
3. Insuficiența tiroidiană:
  - a. reflexograma achiliană valori peste 320 ms,
  - b. metabolismul bazal scăzut,
  - c. T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> scăzuți,
  - d. PBI scăzut,
  - e. RIC scăzut,
  - f. Testul Querido-test de stimulare cu TSH, duce la creșterea valorilor bazale a hormonilor tiroidieni, și face diagnosticul diferențial între leziunea primară tiroidiană și cea centrală, în favoarea celei din urmă.
4. Insuficiența hipofizară:
  - a. dozări directe: - STH,  
- TSH,  
- ACTH,  
- FSH,  
- LH.

Aceste dozări ale tropilor hipofizari se realizează prin metode RIA și evidențiază deficitul lor direct proporțional cu gradul leziunii.

*II. Examine de laborator care fac distincția dintre leziunea hipotalamică și hipofizară.*

1. Testul de stimulare la TRH – răspuns pozitiv cu dozarea hormonilor circulanți denotă leziune hipotalamică.
2. Testul de stimulare la LH-RH – test pozitiv, leziunea hipotalamică, cresc hormonii sexoizi plasmatici sau metabolii lor.
3. Testul la lizinvasopresină sau la CRH – stimulează ACTH, cu creșterea cortizolemiei, când hipofiza este intactă.

*III. Examine indirecte:*

1. glicemia: sub valori bazale, cu tendința la scădere mai ales în insuficiențele de hormon de creștere, cortizol, hormoni tiroidieni.
2. profil lipidic: colesterol, lipide, trigliceride – crescute mai ales în insuficiența tiroidiană.
3. ionograma sanguină: Na, Cl scăzute, K crescut,
4. ionograma urinară: Na, Cl crescute, K scăzut..
5. hemograma: anemie
6. radiografia de craniu profil: poate evidenția procesul tumoral.

**Diagnostic diferențial**

- eunucoidism primitiv,
- mixedem primar
- boala Addison,
- come de alte etiologii,
- hipoglicemii prin hiperinsulinism,
- anemii de diferite etiologii.

**Tratamentul.**

*I. Profilactic:*

- asistența competentă a femeii gravide,
- prevenirea hemoragiilor masive intrapartum,
- combaterea promptă a colapsului,
- prevenirea și tratarea imediată a coagulării vasculare diseminate.

*II. Curativ:*

- substituția hormonală,
- elasticitatea dozelor în funcție de necesitate,
- menținerea statusului social al bolnavului.

Tratamentul curativ substitutiv se începe cu:

1. substituția hormoilor corticosuprarenali, apoi
2. substituția hormonilor tiroidieni, și în final
3. substituția hormonilor gonadici.

1. Substituția hormonilor corticosuprarenali: se începe și se bazează pe administrarea de glucocorticoizi în doze de 30-40 mg de cortizol. Ritmul de administrare va ține cont de variația ritmică fiziologică a secreției de cortizol-ritmul circadian-și anume 2/3 din doză diurn și 1/3 nocturn. Se vor administra

doze mai mari la tipul constituțional longilin cu activitate intensă și în cazul tratamentului cu fenobarbital și difenilhidantoină care cresc metabolismul glucocorticoizilor. În schimb doze mai mici se vor administra la bolnavii în vârstă sau hipertensivi.

Ca preparate se folosesc:

- **Prednison**<sup>®</sup> (dehidrocortizon) 7,5 – 10 mg / zi în 2 prize.
- **Superprednol**<sup>®</sup> (metil fluoro-hidrocortizon) 0,5 – 1 mg /zi,
- **Diprofos**<sup>®</sup> (betametazonă) cu efect imediat, dar și prelungit 1mg la 7 –14 zile,
- **Triamcinolon**<sup>®</sup> 4mg / zi.

Medicamentul de substituție se alege în funcție de accesibilitate, starea bolnavului și efectul urmărit.

Echivalența dozelor: 20 mg cortizol=25 mg cotizon=5 mg prednison=5 mg supercortizol=4 mg triamcinolon=1 mg superprednol.

Referitor la capacitatea de retenție sodică, luând ca reper cortizolul și cortizonul: prednisonul are capacitatea de 2 ori mai mică, iar triamcinolonul, diprophosul, superprednolul, practic nu au efect asupra retenției de sodiu.

Reperul imediat clinic ce evidențiază corectitudinea tratamentului este reducerea asteniei psiho-fizice și creșterea apetitului.

Asociat la cei cu hipotensiune arterială se poate asocia terapia cu mineralocorticoizi:

- **Mincortid**<sup>®</sup> (dezoxicorticosteron acetat) 5 –10 mg im. la 5-7 zile,
- **Astonin**<sup>®</sup> sau **Florinef**<sup>®</sup> – 0,05 – 0,1 mg zilnic per os.

Se va urmări normalizarea tensiunii arteriale și electrolitii plasmatici. În caz de HTA, creștere ponderală cu 0,5 kg/zi, edeme, hipokaliemie se reduc dozele și se distanțează până la anularea fenomenelor de supradozaj.

Se asociază terapia cu corticotrop sintetic : Cortrosyn<sup>®</sup> sau Synacten<sup>®</sup> 1mg im./ lună pentru a împiedica atrofia adrenală.

Terapia cu glucocorticoizi se va completa cu:

- hormoni androgeni – **Testosteron**<sup>®</sup> 25-50 mg la 6-8 zile, resuscită activitatea sexuală și nu prezintă fenomene de virilizare.
- vitamine, în special vitamina C cu rol de potențare a efectului glucocorticoizilor,
- soluții acide pentru combaterea hipo sau anacidității.
- în caz de stress, infecții respiratorii, stări febrile, extracții dentare, intervenții operatorii doza de glucocorticoizi se va mări.
- în cazuri severe se va administra HHC până la 1000 mg/zi sau chiar mai mult în funcție de necesități.

Regimul alimentar va fi normo, sau hiperglucidic, normosodat sau hipersodat, cu evitarea consumului de conserve.

2. Substituția cu hormoni tiroidieni este importantă a se efectua, dar numai după cea adrenală. Se vor administra preparate de T<sub>3</sub> sau T<sub>4</sub> sau combinații ale lor, iar dozele vor ține cont de starea cordului. În caz de suferință coronariană se va



începe cu doze mici, crescându-se treptat și asociat cu coronarodilatatoare (vezi tratamentul hipotiroidismului primar).

3. Substituția gonadică urmărește:

- menținerea caracterelor sexuale secundare,
- prevenirea osteoporozei și aterosclerozei,
- abolirea simptomelor vasomotorii caracteristice carenței estrogenice.

Substituția gonadică se va face până la vârsta medie a ginopauzei 45-50 ani.

La femei se vor folosi combinații estro-progesteronice secvențiale. Etinilestradiol® 0,02-0,05 mg/zi timp de 21 zile, la care se adaugă Medroxiprogesteron® 10 mg/zi timp de 7 zile, din ziua a 15 – 21 zi de la administrarea estrogenilor. După 7-10 zile se reia administrarea. Dacă apare menstruația, tratamentul se reia din a 5-a zi. La femeile tinere, dacă se realizează troficitatea normală a tractului genital, capabil de a realiza nidarea, se poate încerca terapia cu inductori ai ovulației, gonadotropi umani FSH și LF pentru a face posibilă sarcina.

La bărbați se administrează Testosteron® 25 mg la 6-8 zile.

### **INSUFICIENȚE HIPOFIZARE PARȚIALE.**

Acestea pot fi:      - monotrope,  
                          - bitrope  
                          - disjuncte.

#### **I. Insuficiențele hipofizare monotrope.**

1. *Insuficiența hipofizară prin deficit de somatotrop* – la adult deficiența selectivă de STH nu are expresie semiologică somatică. Manifestările sale semiologice nu apar decât în contextul asocierii cu deficitul hormonului tireotrop și/sau corticotrop, semnificând hipoanabolismul proteic și lipidic. În schimb deficitul de STH se manifestă pregnant, singur sau în asociere cu alți tropi deficitari, în dereglarea homeostaziei glicemice.

2. *Insuficiența hipofizară prin deficit de tireotrop* – va determina la adult insuficiență tiroidiană centrală caracterizată prin: absența gușii, a edemului pretibial, etc.

3. *Insuficiența hipofizară prin deficit de adrenocorticotrop-Addisonul alb* – determină semnele caracteristice deficienței cortizolice: astenie, grețuri, vărsături, hipotensiune arterială, hipoglicemie, lipsa melanodermiei; deficiențele de hormoni sexoizi corticosuprarenali determină semne ale hipoanabolismului proteic și al deficitului de sexualizare.

4. *Insuficiența hipofizară prin deficit de gonadotropi* – determină la femeie dereglări de ciclu menstrual, în final amenoree și sterilitate, iar la bărbat tulburări de spermatogeneză. La ambele sexe se produce involuția caracterelor sexuale secundare, a organelor genitale externe și tulburări de dinamică sexuală.

5. *Insuficiența hipofizară cu deficit de melanotrop* – va determina decolorarea tegumentelor, mucoaselor, areolelor și mameloanelor, a liniei albe abdominale,

organelor genitale, depigmentarea cicatricilor, etc. De asemenea scade rezistența la iradierile corpusculare favorizând apariția radiodermitelor.

## II. Insuficiența hipofizară bitropă.

Mai frecvente gonado-tiroidiene, le întâlnim mai ales în tumorile hipofizare nesecretante ( mai ales cromofobe) uneori luând aspect mixt, și hipotalamic, dând mai frecvent sindromul adipozo-genital, cu hipotiroidie secundară.

De obicei, insuficiența hipofizară bitropă, indiferent de etiologie poate prezenta o etapă de debut în care deficitul tiro-gonadic să fie asociat și cu un hipocorticism mascat, deci bolnavul se va investiga și pe linie CSR.

## III. Insuficiența hipofizară disjunctă.

Sunt sindroamele determinate de insuficiența pe unii tropi și hipersecreție pe alți tropi.

### SINDROMUL AMENOREE-GALACTOREE

**Definiție.** Este determinat de insuficiența gonadotropă, frecvent și tireotropă, însoțite de hiperprolactinemie.

**Etiologie.** Tumoră hipofizară secretantă de prolactină.

**Forme clinice.** Sindromul amenoree-galactoree se prezintă sub 3 forme clinice:

1. sindrom amenoree – galactoree postpartum este sindromul Chiari-Frommel, este însoțit de tulburări psihotice și malnutriție.
2. sindromul amenoree – galactoree d'amble sau sindromul Aragonz del Castillo, sindrom care se realizează datorită unui deficit de LH-FSH și creșterea prolactinei, cu insuficiență tireotropă asociată.
3. sindromul Forbes-Albright – sindrom amenoree –galactoree la femei cu șa turcică mărită de o tumoră hipofizară.

**Etiopatogenie.** Realizarea unei insuficiențe gonadotrope cu hiperprolactinemie, se produce prin 2 mecanisme:

a). tumoră secretantă de prolactină – prolactinom, care în exces inhibă gonadotrofinele, iar macroadenomul comprimă țesutul hipofizar și apare insuficiența gonado-tireotropă, care este cauza cea mai frecventă a sindromului amenoree-galactoree, și dacă adenomul este voluminos, apar fenomene de compresiune mecanică, caracteristice sindromului tumoral hipofizar.

b). prin sevrajul acțiunii PIF unde celulele prolactinice din adenohipofiză eliberate de inhibiția PIF-ului produc hiperprolactinemie, care inhibă gonadotrofinele. Această lezare a funcției PIF-ului se poate realiza prin:

- tumori hipofizare nesecretante mari ( macroadenoame) și care prin expansiunea lor compresează tulpina hipofizară, ca o rezecție de tijă.
- prin leziuni hipotalamice primitive ( hipohipofizii secundare).
- prin traumatisme, tumori ale ventricolului III.
- prin empty sella.

Dacă am avea PIF, în sindromul amenoree-galactoree, beneficiul ar fi nu numai combaterea deficitului ci și dispariția prolactinomului.

**Semiologie clinică.** Sindromul hiperprolactinic este determinat de secreția în exces a prolactinei, manifestată clinic prin 2 sindroame:

La femei:

1. sindromul mamar care la femei se manifestă prin:
  - galactoree-secreție lactată sau lactescentă mamelonară, survenită în afara sarcinii sau alăptării; secreție care poate fi spontană sau provocată prin exprimarea mamelonului; din punct de vedere cantitativ secreția poate fi redusă la câteva picături sau abundentă, uneori în jet; de obicei este bilaterală.
  - modificări ale sânilor: pot fi normali sau hipertrofiați; cu sau fără desen vascular; cu sau fără senzație de tensiune.
2. sindromul gonadic: urmează după apariția galactoreei, rareori o precede, și constă în:
  - dereglări de ciclu menstrual, până la amenoree.
  - involuția tractului genital, vagin, uter hipoplazice.

La bărbat:

1. sindromul mamar manifestat frecvent prin ginecomastie.
2. sindromul gonadic – fără o patologie precizată, eventual tulburări de dinamică sexuală.

**Semiologia de laborator.** Investigațiile sunt orientate spre evidențierea modificărilor hormonale și eventual cauzele sindromului.

a. Dozarea prolactinei: valori mult crescute

Valori normale: la femei 0-20 ng/ml,  
la bărbat sub 10 ng/ml.

b. Testul de supresie la L-DOPA, 500 mg, administrată per os, cu dozări ale prolactinei la 15-20-30-60-120-180 minute. Normal se produc scăderi ale prolactinei mai mult de 70%, cu maxim la 180 minute.

c. Testul de stimulare cu TRH, i.v 200-400 µg. Normal după 30' valorile prolactinei cresc net. În prolactinom răspunsul este nul sau moderat..

d. Dozarea gonadotropilor urinari – modificări ne semnificative.

e. Dozarea estrogenilor și complexului pregnandiol, sunt scăzuți în cazuri cu amenoree.

f. Radiografia de șa turcică-obligatorie.

g. Tomografie computerizată.

Atenție! Între simptomatologia clinică și cea de laborator nu este paralelism în cadrul sindromului de amenoree-galactoree. PRL poate fi normală, iar la testul de stimulare cu TRH să avem o creștere explozivă, sau alături hiperprolactinemia să nu producă nici o simptomatologie clinică.

Secreția în exces a PRL este consecința blocării PIF-ului. Secreția PIF-ului este stimulată de dopamină, iar inhibiția lui poate fi produsă de o serie de factori care dereglează funcția hipotalamusului sau inhibă sinteza de DOPA, determinând hiperprolactinemie:

I. dereglări hipotalamice:

1. funcționale:

- SNC : stress
- endocrine: tiroida, corticosuprarenala, gonade
- 2. mecanice tumorale:
  - tumori supraselare
  - tumori hipofizare secretante sau nesecretante
  - empty sella
- 3. stimulări nervoase periferice:
  - mamare: sucțiune, tumori
  - extramamare: zona zoster toracică, intervenții chirurgicale pe torace.

## II.hormoni:

- estrogeni,
- insulină,
- TRH.

## III. droguri:

- neuroleptice: rezerpină, fenitoin,
- apomorfina,
- opiacee,
- antiepileptice,
- antiparkinsoniene,
- digitala.

## Diagnostic pozitiv.

- anamneză corectă,
- dozarea PRL, valori peste 100 ng/ml
- examen neuroradiologic,
- teste de stimulare.

## Diagnostic diferențial.

Diagnosticul diferențial se face cu alte hiperprolactinemii:

1. medicamentoase:
  - a. blocați ai receptorilor dopaminergici: haloperidol, fenotiazine, metoclopramid,
  - b. rezerpină,metildopa,
  - c. estrogeni,TRH.
2. leziuni hipotalamice sau ale tijeii hipofizare:
  - a. craniofaringiom, pinealom,
  - b. granuloame: sarcoidoză, granulom eozinofil, meningita TBC,
  - c. secțiunea tijeii: traumatisme, compresie.
3. tumori hipofizare cu secreție ectopică de PRL
4. hipotiroidism primar
5. insuficiența renală,
6. insuficiența hepatică.

## Evoluție.

Sub tratament se reduce volumul tumorii, simptomatologia dispare, fiind posibilă chiar sarcina.

## Tratament.

Tratamentul adenomului hiperprolactinic are drept obiective:

1. îndepărtarea sursei de prolactină, respectiv a celulelor adenohipofizare secretante de PRL.
2. punerea lor în repaus.

1. Îndepărtarea sursei de prolactină se realizează prin următoarele mijloace:

- a. Chirurgical: prin hipofizectomie transfrontală sau transsfenoidală.
- b. Radioterapie: raze Roentgen de înalt voltaj: 14000-16000 r.
- c. Distrugere chimică: bromocriptina cu efect antiprolactinic sigur, iar în doze mari, cu un presupus efect citolitic.

Rezultatele uneori sunt ineficiente motiv pentru care se indică dozarea periodică a PRL, care dacă va depăși 30 ng/ml impune noi măsuri terapeutice:

- dacă apare postchirurgical se indică Rx terapia sau administrarea de bromocriptină,

- dacă reappare după Rx-terapie se recomandă altă cură de Rx-terapie plus bromocriptină, considerată și cea mai eficientă metodă.

2. Punerea în repaus a celulelor secretante de PRL se bazează pe acțiunea PIF de a inhiba secreția de PRL.

Ca substanță „princeps” de agonist dopaminergic se înscrie bromocriptina.

Bromocriptina face parte din grupul ergopeptinelor, alcaloizi extrași din secara cornută. Antagonizează PRL blocându-i receptorii și inhibându-i astfel sinteza și excreția. Efectul este potențat de inhibitori ai receptorilor estrogenici (Tamoneprin®). Efectul bromocriptinei este antisecretor și antitumoral – citonecrotic mai ales pentru celulele prolactinice. Efectul antiprolactinic este pozitiv în toate formele de hiperprolactinemie, iar în tumori este independent de volumul acestora. Ca efect antiprolactinic doza de 5 mg până la 25 mg normalizează prolactinemia. Ca efect antitumoral sunt necesare doze mai mari 10-30 mg/zi, și durată lungă, cu efect tranzitoriu, pe durata tratamentului. Se începe tratamentul cu doze mici 1,25 mg, se administrează seara și se crește progresiv cu 1,25 mg/săptămână., până la doza maximă de 100 mg/zi. Preparate: **Bromergocriptină**® tb 2,5 mg; **Pravidel**® tb. de 5 și 10 mg; **Parlodel**® tb. 2,5 și 5 mg.

Alte preparate utilizate, dar fără o eficiență deosebită sunt: Pergolide®, Lisuride® și Cabergolina® ce poate fi administrată bisăptămânal.

## INSUFICIENȚELE HIPOFIZARE SECUNDARE

Hipohipofiziile secundare sunt insuficiențe endocrine globale, parțiale, disjuncte, în care adenohipofiza nu este lezată primar, iar insuficiența se produce prin deficitul controlului hipotalamic, mai ales pe sistemul peptidergic.

Avem 2 categorii:

1. lezionale:

- leziuni vasculo-necrotice în hipotalamus ( traumatism, fractură de bază de craniu cu hemoragie ),
- ligatura carotidei în anevrism carotidian,
- după accident vascular la vârstnici, după meningite, encefalite, gome sifilitice, etc.

## 2. iatrogene:

- abuz de anticoncepționale, cu secreție de progesteron, estrogeni, gonadotrofine scăzute,
- nu este exclus ca sterilitatea secundară la drogomanie să se datoreze tot efectului blocant ale acestor droguri la nivel hipotalamic.

### **Semiologie clinică.**

Clinic apare un sindrom neurologic după localizarea leziunii:

- lezarea centrului sațietății determină foame, lezarea controlului lipolizei și lipogenezei poate realiza aspectul obezității, a bulimiei, realizând în final sindromul adipozo-genital.
- dacă nu este lezat centrul sațietății, apar formele cașectice-cașexii anorexigene,

Se impune diagnosticul diferențial cu anorexia psihogenă unde la debut nu prezintă tulburări funcționale hipofizare, ciclul menstrual prezent, pilozitate normală, etc. Apare la femei cu coeficient comportamental histeroid. Tratamentul acestor femei constă în psihoterapie, hrănire artificială plus insulină, hormoni anabolizanți, psihanaliză.

Dar și anorexia nervoasă de durată poate produce secundar și insuficiențe hipotalamo-hipofizare. Poate fi întâlnit și diabetul insipid, tulburări ale somnului; perioade de hipersomnie alternând cu insomnii, cu crize epileptice, de hipertermie, cu bufeuri de căldură alternând cu frilozitate.

Se mai pot întâlni hipohipofizii secundare funcționale fără factor etiologic: apar în tulburările de creștere, pubertate întârziată; hipohipofizii secundare nutriționale datorate aportului deficitar și prelungit de proteine și/sau lipide, ceea ce duce la deficitul hipotalamo-hipofizar.

## **INSUFICIENȚA HIPOFIZARĂ A COPILULUI ( NANISMUL HIPOFIZAR )**

Dacă deficitul de STH la adult, nu se semnalizează clinic, decât prin fenomenele induse de insuficiența altor tropi hipofizari, la copil, însă, deficitul de STH, hormon necesar creșterii, va determina în primul rând tulburări în creșterea lor staturală.

În funcție de nivelul de STH și de vârsta la care apare maladia, la copil, se va ajunge prin gradații la hipotrofii staturale, în care insuficiența de STH este mai mult suspiciunată decât confirmată clinic. Vom vorbi de hipotrofie staturală când talia individului este sub limita inferioară a normalului, iar când depășește sub 20% media staturală vom vorbi de nanism, în final talia va fi de 130-140

cm. La această insuficiență staturală, se adaugă încă un caracter important și anume armonia existentă între dezvoltarea segmentelor corpului.

**Definiție.**

Nanismul hipofizar este o microsomie generalizată, având drept simptom principal hipotrofia staturală marcată și armonică.

**Etiologie.**

Etiologia nanismului hipofizar:

I. 1. leziuni primitive:

- distructive ale hipofizei, în special craniofaringiomul (tumoră crescută pe resturi embrionare hipofizare nesecretante).

- infecții hipofizare,
- traumatisme craniene,
- agenezii hipofizare.

2. leziuni secundare: tulburări în funcționalitatea hipotalamo-hipofizară, deci în hipotalamusul endocrin:

- tumoră cerebrală,
- tumoră hipotalamică,
- distrugere infecțioasă,
- distrugere inflamatorie,
- distrugere genetică.

3. lipsa de receptivitate periferică pentru STH ( lipsesc somatomedinele), vom avea deci nanism cu insuficiență de STH, și nanism cu STH prezent normal, dar somatomedine absente - nanism Laron.

II. defect congenital de somatotrop.

III. malformații, anomalii congenitale de morfogeneză a individului și malformații ale celulelor secretante de GH și ale hipofizei întregi. ( disgenezie, agenezie, hiperplazie, hipertrofie).

**Simptomatologie clinică.**

Simptomele clinice cuprind:

1. fenomene de insuficiență hipofizară,
2. fenomene tumorale mecanice, în caz de etiologie tumorală.

Fenomenele de insuficiență hipofizară pot interesa: STH-ul în exclusivitate, sau STH împreună cu alți tropi hipofizari, gonadotropi, sau și tireotropi și corticotrop.

**Forme clinice.**

Nanismul se poate prezenta sub mai multe forme clinice:

1. Nanism hipofizar clasic pur, exclusiv cu manifestări clinice de insuficiență a STH.
2. Nanism hipofizar cu infantilism sexual, la care pe lângă semnele insuficienței de STH avem și cele de insuficiență gonadică.
3. Nanism hipofizar cu hipotiroidie, și cu manifestări de insuficiență tiroidiană.
4. Nanism hipofizar cu insuficiență corticotropă.

5. Nanism hipofizar cu infantilism sexual, hipotiroidism și insuficiență corticosuprarenală, deci deficiență de somatotrop, tireotrop, gonadotrop și corticotrop.

Manifestările clinice, în toate cazurile sunt în raport cu intensitatea deficitului de trop hipofizar.

### NANISMUL HIPOFIZAR CLASIC PUR

*Habitus.* Subiectul este asemănător cu un subiect normal dar miniaturizat: statură foarte mică, proporțională, cu facies și mișcări vioaie.

*Sistem muscular:* normal dezvoltat în raport cu talia.

*Sistem osteo-articular:* delicat, gracil, proporționat aparent, prin menținerea raportului normal dintre segmente.

*Țesutul adipos:* normal dezvoltat în raport cu înălțimea.

*Tegumentele:* subțiri, fine, palide, transparente, apar frecvent pe față efelide, dispersate sau concentrate “ în fluture”, uneori apar nevi pigmentari, angioame, frecvent acrocianoză.

*Pilozitatea scalpului:* fină, mătăsoasă.

*Ritmul creșterii:* creștere încetinită și prelungită dincolo de vârsta cronologică. Rămânerea în urmă devine sesizabilă după vârsta de 2 ani și mai evidentă, odată cu înaintarea individului în vârstă, ajungând în final la o înălțime de 120-150 cm. Hipotrofia staturală va fi cu atât mai pronunțată, cu cât încetinirea creșterii a survenit mai timpuriu și ritmul a fost mai lent.

*Tulburări de diferențiere:*

- diferențierea dentiției: apariția primei dentiții întârzie, ritmul de creștere a dinților este dereglat: unii muguri dentari apar normal, alții nu apar, alții se dezvoltă lent. Rezultă un amestec de micro și normodentiție și lipsuri dentare.
- diferențierea motorie este normală: vor ține capul la timp, merg la timp, etc.
- diferențierea psiho-intelectuală: este de asemenea normală, corespunzătoare vârstei cronologice și nu taliei.
- greutatea este proporțională taliei.

În ansamblu este un nanism armonic realizat prin menținerea normală a raporturilor: - dintre segmente,

- dintre talie și greutate,

- dintre dezvoltarea psiho-intelectuală și vârsta cronologică.

#### **Simptomatologie clinică.**

*Subiectiv:* cefalee, în caz de etiologie tumorală hipofizară sau cerebrală.

*Obiectiv:*

*Extremitatea cefalică:* cap mic, brahicefal, rotund, dar proporțional de mic cu talia. Se menține proporționalitatea dintre etajele feței: frontal, respirator, digestiv, cu unele sublinieri: va fi mai marcată rămânerea în urmă a creșterii mandibulei, care este mică, retrognată, cu bărbia ștearsă.



Ochii sunt apropiați (prin rămânerea în urmă a dezvoltării oaselor frontale), mici, expresivi, vioi.

Piramida nazală puțin dezvoltată, rădăcina nasului este înfundată, nas cârn.

Cavitatea bucală slab dezvoltată, mică, cu arcadele dentare slab dezvoltate, ceea ce determină vicii de implantare a dinților, dinții se vor încăleca, răsuci, dedubla, rezultând o multitudine de malformații ale aparatului dentar, cu atât mai pronunțate cu cât insuficiența de STH este mai precoce.

Oasele malare, arcadele sprâncenoase sunt șterse, iar faciesul are aspect gracil.

Tegumentele feței sunt subțiri, cu efelide, se plisează timpuriu în cute fine, rezultând un aspect de îmbătrânire precoce.

La măsurătorile antropometrice, dimensiunea capului este mai mică față de trunchi - microcefalie.

*Gâtul*: subțire, delicat din cauza vertebrelor slab dezvoltate, pare firav și alungit.

*Toracele*: lung, îngustat și turtit antero-posterior, fără reliefuri pronunțate, stern, claviculă slab dezvoltate, la fel omoplații, schițând ades scapulae allata.

*Bazinul*: este îngust,

*Membrele*: extremitățile distale (mâini și picioare), sunt mai mici, în raport cu restul corpului. – acromicrie.

*Organe genitale externe*: deși mici sunt proporționale cu talia.

Modificări viscerale somatice constau în micșorarea lor în raport cu talia - microviscerie.

Alte elemente de diagnostic sunt semnele osoase: apariția în raport cu vârsta cronologică a nucleilor de osificare, cu un foarte mic decalaj.

Tipurile de nanism în care este implicată hipofiza variază într-o gamă foarte largă. Numai nanismul esențial apare la naștere sub talia normală. O insuficiență hipofizară a copilului se poate manifesta de la 5 luni în sus până la 14-15 luni. Cu cât apare mai precoce, masivul facial va fi într-o mai mare suferință. Dacă apare mai târziu nu mai găsim microdonție și alte modificări dentare.

În evoluție, dacă avem doar deficit de STH la pubertate, subiectul își face pubertatea la vârsta cronologică, și dezvoltarea se face normal – este nanismul hipofizar pur. În nanismul hipofizar, cu insuficiență gonadotropă la pubertate putem avea diferite grade de insuficiență gonadotropă:

- note de eunucoidism cu nanism, vârsta pubertății este atinsă, depășită și în continuare nu apare nici un semn de sexualizare.
- sau o pubertate întârziată și incompletă, în care individul nu-și atinge norma de sexualizare normală. Aici cartilajele de creștere rămân deschise dincolo de vârsta cronologică. În aceste cazuri, apropierea de vârsta pubertății nu este însoțită de fenomenele de accelerare a creșterii ca la pubertatea normală.



(rezervele de ACTH în condiția normalității morfologice a CSR se blochează sinteza de cortizol cu defrânarea secreției de ACTH ce stimulează sinteza precursorilor suprarenali, care se dozează prin 17-Oh urinari) este negativ.

**B) Teste morfologice ale hipofizei:**

- a. Radiografia de șa turcică: aspect diferit în caz de adenom hipofizar intraselar sau extraselar. (vezi sindromul tumoral hipofizar).
- b. Radiografia de craniu: evidențiază sechele de meningite tuberculoase, leziuni de hidrocefalie, craniostenoză și alte aspecte incriminate în etiologia nanismelor hipofizare.

**2. Particularități ale tulburărilor de creștere.**

Acestea se apreciază prin:

- morfogramă
- vârstă dentară.
- vârstă osoasă

**a. Morfograma stabilește:**

- înălțimea reală a nanismului hipofizar, vârsta căreia îi corespunde și abaterea față de vârsta cronologică.
- Raportul dintre diverși parametri morfologici:
  - Normal în nanism pur, cu elemente de macroskelie,
  - Spre eunucoidism în nanismul hipofizar cu infantilism sexual unde apare și dizarmonie între perimetrul bazin-umeri.

Morfograma dă referințe asupra ritmului de încetinire a creșterii, durata creșterii și modificările morfotipului în raport cu vârsta. Ea arată că în nanismele hipofizare rata creșterii în raport cu vârsta este mult diminuată, durata creșterii prelungită și că elementele infantile ale somatotipului se mențin și la adult.

**b. Vârsta dentară:** la naștere mugurii dentari sunt formați, dar ritmul dezvoltării lor față de vârsta cronologică este întârziat.

**c. Vârsta osoasă:** se determină prin nucleii de osificare:

- În nanismul pur: vârsta de apariție a nucleilor de osificare este în general respectată, dar ritmul lor de dezvoltare este lent. Închiderea cartilajelor de creștere se prelungește dincolo de vârsta închiderii fiziologice, fenomen mai accentuat în nanismul hipofizar cu insuficiență gonadotropă, iar apariția nucleilor de osificare este mult întârziată în nanismul hipofizar cu insuficiență tiroidiană. În nanismul hipofizar nucleii de osificare sunt mai mici, momentul de apariție este normal, iar orice întârziere indică hipotiroidism.
- În mixedemul congenital avem întârzierea apariției și dimensiuni diminuate ale nucleilor de osificare. Absența acestui element contestă mixedemul congenital. Se mai asociază cu disgenezii epifizare ale oaselor lungi.
- În hipertiroidismul la copil se constată precocitatea apariției nucleilor de osificare, oprire prematură a creșterii prin diferențiere osoasă precoce și prin închiderea înainte de termen a cartilajelor de creștere.

- În sindromul adrenogenital: vârsta osoasă corespunde unei vârste cronologice mai mari. După o perioadă rapidă de creștere, apare hipotrofia staturală ca urmare a sudării precoce a cartilajelor de creștere.

### 3. Alte investigații:

- Glicemia a jeune-tinde spre valori inferioare ale normalului.
- Testul de toleranță la glucoză: bun
- Testul de toleranță la insulină: scăzut.
- Metabolismul proteic: bilanț azotat negativ.
- Metabolismul lipidic: colesterol ușor crescut în cel pur; și mai mare în cel cu hipotiroidism

### Diagnosticul pozitiv.

- dezvoltarea somatică,
- dezvoltarea psihică: inteligența este aproape normală, excepție fac cei la care coexistă unele leziuni cerebrale. Pacienții cu infantilism psihic și comportament pueril sunt timizi și retrași.
- tulburări hipotalamice: uneori putem avea asociere de obezitate discretă și diabet insipid.
- semne de sindrom tumoral intracranian.
- dozări hormonale ale tropilor hipofizari: teste bazale și dinamice.
- explorări radiologice,
- particularități ale tulburărilor de creștere.

### Diagnosticul diferențial.

Nanismul hipofizar clasic pur este rar: 7-10% din totalul nanismelor. Astfel diagnosticul diferențial al nanismului clasic pur se va face cu nanisme endocrine și neendocrine.

#### I. Nanisme endocrine:

1. Nanismul tiroidian: dizarmonie, deficit intelectual grav.
2. Precocitatea sexuală: hipersecreție de gonadotropi, este nanismul hipergonadotrop descris de Parhon.
3. Pseudoprecocitatea sexuală: secreție excesivă de androgeni adrenali din sindromul adrenogenital. În prima etapă ritmul creșterii este accelerat, copiii depășesc normalul ca înălțime; concomitent are loc maturarea osoasă precoce rezultând un nanism dizarmonic.
4. Pubertatea întârziată: creștere deficitară tranzitorie.
5. Diabet pancreatic netratat sau incorect tratat determină nanism, infantilism, adipozitate, hepatomegalie.
6. Hipoparatiroidism cronic: alterează creșterea prin metabolismul fosfo-calcic.
7. Nanism genetic: la naștere greutate mică cu deficit de STH și se maturizează în timpul adolescenței.
8. Nanism Laron: lipsa de somatomedine
9. Sindrom Turner: agenezia gonadei cu plurimalformații de origine genetică, STH normal, dar receptivitatea cartilajului de creștere este scăzută.

## 10. Pseudohipoparatiroidismul.

### II. *Nanisme neendocrine*:

1. Întârzieri constituționale a creșterii și dezvoltării, nu există deficite glandulare periferice, GH este normal după stimulare.
2. Nanism prin privare psiho-socială: GH este sub normal, dar se normalizează după remedierea noxei psiho-sociale.
3. Nanism renal: somatomedine scăzute, STH normal.
4. Boli cardio-vasculare,
5. Boli hematologice,
6. Boli nutriționale metabolice,
7. Boala celiacă cu remisiuni: dieta este cea hotărâtoare.
8. Condrodistrofii cu forma gravă de acondroplazie.

### **Tratament.**

Tratamentul nanismului hipofizar este complex.

-Tratament etiologic: posibil când se cunoaște factorul cauzal. Ex. tumoră hipofizară.

-Tratament patogenetic: tratament important, care are următoarele obiective:

- a. corectarea tulburărilor de creștere.
- b. corectarea tulburărilor endocrine asociate.

a. Corectarea tulburărilor de creștere:

Administrarea exogenă a STH, tratament ideal, întrucât prin lipsa lui în nanismul hipofizar este afectată atât creșterea în lungime a oaselor, cât și anabolismul proteic al masei somatice.

Administrarea exogenă de STH impune:

- prezența cartilajelor de creștere și eficiența lui la acest nivel,
- se va administra numai dacă sunt deschise cartilajele de creștere, altfel este inutil, la fel cum va fi inutil dacă somatomedinele sunt absente sau în afecțiuni ale cartilajului- condrodistrofie.

Rezultat: în primul an are loc o creștere de 8 – 12 cm, iar în următorii ani se produce o încetinire a ritmului de creștere.

Preparate:

- fie STH extras din hipofize umane,
- fie sintetizat de *Escherichia coli* căreia i s-a greșat gena umană de sinteză a STH.

Preparate din hipofiza umană (somatotrofine umane):

- **Grom**<sup>®</sup> 2 I.E./zi 6 zile / săptămână.
- **Nanhormon**<sup>®</sup> 0,05 I.E./kg corp
- **Asellacrin**<sup>®</sup> 2 U.I de 3ori/săptămână.

Administrarea lor este interzisă în momentul actual datorită posibilității apariției bolii Creutzfeldt-Jacob.

Preparate din *Escherichia coli*:

- **Humatrop**<sup>®</sup>: fiole de 5mg somatotropin; se administrează 0,06 mg/ kg corp im. de 3ori/săptămână.
- **Norditropin**<sup>®</sup>: 0,07-0,1 UI/kg corp, 6-7 zile/săptămână.

- **Protropin®**: fiole a 5 mg.

Contraindicații administrării STH:

- în tumori intracraniene cu semne de activitate,
- nu se administrează în paralel cu hormonii gonadici, deoarece antagonizează efectele STH la nivelul cartilajelor de creștere și le grăbesc închiderea.

Se administrează în doze mici anabolizante de tipul: **Decanofort®**, **Naposim®**, **Norbetalon®**.

Preparatele amintite sunt greu de găsit și în lipsa lor se recurge la următorul tratament:

- Administrarea în doze mici a hormonilor tiroidieni, ei potențând efectul STH-ului la nivelul cartilajelor.
- Dacă pubertatea nu s-a instalat vom încerca întârzierea ei. Se va administra doze foarte mici de hormoni gonadici, înainte de pubertate, ei activând efectul STH (se produce fenomenul ajungerii din urmă). Dacă a depășit vârsta pubertății, numai dacă cartilajele de creștere sunt deschise, se încearcă stimularea creșterii, iar dacă sunt închise se va urmări sexualizarea normală prin administrarea de hormoni gonadici.
- Se mai folosește insulina în microșocuri care stimulează descărcări de STH și anabolismul în doze foarte mici.

b. Corectarea tulburărilor endocrine asociate se realizează cu preparate specifice fiecărei patologii.

- insuficiența tiroidiană se corectează cu tratament substitutiv tiroidian, hormoni tioidieni.
- Insuficiența gonadică: se vor administra hormoni gonadici, cu condiția ca vârsta pacientului să fie compatibilă cu sexualizarea sa.
- Insuficiența corticotropă: va beneficia de corticoterapie, dar atenție hormonii corticosuprarenali pot limita rata creșterii.

## TIROIDA

Glanda tiroidă a fost preocuparea savanților încă din secolul XVI de la Vesalius 1543 care a descris-o prima dată. În 1606 Paracelsus face legătura între cretinism și glanda tiroidă și încearcă prima descriere a hipotiroidismului. Numele glandei a fost dat de Wharton 1614-1673 după termenul grec „thureos”. Mergând mai departe în decursul anilor care sunt de referință prin cercetările efectuate asupra glandei tiroide amintim pe Parry, care a descris în 1786 hipertiroidismul, iar în 1840 Basedow descrie boala caracterizată prin hipertrofie tiroidiană, tireotxicoză și exoftalmie, formă clinică de hipertiroidism care îi poartă numele; Baumann 1896 arată că iodul este constituent al tiroidei, iar în 1899 Oswald reușește izolarea tiroglobulinei. Bineînțeles cercetările asupra glandei tiroide au continuat și în secolul XX când Kendal 1914 purifică și cristalizează tiroxina, Harington 1926 descrie structura chimică a tiroxinei, iar în 1952 două grupuri de cercetători descoperă triiodtironina; în 1927 trebuie să amintim descoperirea TSH-ului în hipofiză de către Smith, iar izolarea TRH și sinteza lui a fost făcută în 1970 de Guillemin și Schally. În 1929 Parhon și soții Derevici descriu corpusculul postbrahial – echivalentul celulelor parafoliculare C ale tiroidei care produce o substanță hipocalcemiantă; izolarea calcitoninei fiind realizată de Coop în 1962. Iodul a fost considerat ca și cauză dar și tratamentul gușei în 1820 de Coindet, iar cercetările au fost preluate de alți savanți de-a cursul anilor. În 1940 s-a introdus iodul radioactiv în evaluarea clinică a funcției tiroidiene de Hertz, Roberts, Evans, Means, iar în 1942 Hamilton și Lawrence introduc iodul radioactiv în terapeutică.

Patologia tiroidei ocupă primul loc în ansamblul endocrinopatiilor datorită frecvenței, polimorfismului formelor clinice și problemelor terapeutice.

Pentru o mai bună înțelegere a patologiei ei, trebuie să facem incursiuni în anatomia, fiziologia și fiziopatologia ei.

Embriologie.

Tiroida are origine endoblastică. Tiroida umană provine din diverticulul faringian, dezvoltarea ei începând cu săptămâna a III-a de viață embriofetală, printr-o îngroșare a planșeiului intestinului faringian, care descinde până la cartilajul tiroid. În săptămâna a 7- a, ajunge la sediul său normal în fața traheei; în săptămâna a 8-a apar primele vase sanguine, iar în săptămâna a 10-a apare coloidul în glanda tiroidă, care devine funcțională; ea stochează deja hormoni tiroidieni.

La 12 săptămâni tiroida este complet formată și funcțională. Celule parafoliculare C migrează din creasta neurală, încorporându-se în final în tiroidă. În acest timp se dezvoltă histologic și hipofiza, astfel că secreția hormonilor tiroidieni fetalii se face prin TSH fetal, independent de secreția tiroidei materne. Prin urmare, începând cu luna a 3-a, tiroida joacă un rol capital asupra produsului de concepție, în procesul de creștere și dezvoltare a individului.

De la 4-5 săptămâni până la 30-35 săptămâni, se va produce maturarea zonei hipotalamice, a nucleilor ce sintetizează TRH ( a 12 –a săptămână). Odată cu maturarea sistemului port hipofizar (la ½ sarcinii) tiroida fetală este controlată și răspunde la TRH.

Anomalii în embriogeneză:

- de formă
- hipotrofie sau absența unui lob
- absența istmului
- prezența lobului piramidal ( Lalluette)
- țesut tiroidian ectopic.

### **Anatomie**

Greutatea de 20-30 gr; la nou-născut 2 gr.

Are forma literei H cu doi lobi și istm; lobul drept fiind de obicei mai mare. Corespunde primelor inele traheale 1-3 și vertebrelor 5-7 cervicale și primei vertebre toracale. Astfel tiroida poate avea poziție joasă în dreptul inelelor 3-4, sau poziție înaltă în dreptul inelelor 1-2 a cartilajului cricoid; poziție medie cea mai frecventă în dreptul inelelor 2-3.

Fiecare lob are 2,5 – 4 cm lungime, 1,5 – 2 cm lățime, 1,5 cm grosime.

Volumul tiroidian la copii variază în funcție de sex și vârstă, iar la adult volumul mediu este de 25 ml la bărbați și 18 ml la femei.

Tiroida este fixată de cartilajul tiroidian prin fascia pretraheală participând la deglutiție.

### **Histologie**

Tiroida are o structură foliculară fiind alcătuită din :

- celule interstițiale , extrafoliculare „C” care secretă tireocalcitonina,
- celula propiu-zisă- foliculară, tireocite, principale, ce alcătuiesc structura morfofuncțională a tiroidei; după modul cum sunt structuralizate aceste celule, depinde funcționalitatea tiroidei.

Prin urmare între structura și funcția tiroidei există interdependență.

Celula foliculară este laboratorul de formare a hormonilor tiroidieni ,iar structura veziculară asigură tezaurul necesar de hormoni tiroidieni.

Celula tiroidiană este bipolară; prin baza lor sunt în raport cu capilarele este polul vascular și prin zona apicală cu cavitatea coloidală, polul folicular prezentând pseudopode care se insinuează în cavitatea foliculară pinocitând coloidul și trecându-l în celule. În raport cu starea funcțională depine și aspectul citologic; înalte – hiperfuncționale, aplatizate – hipofuncționale.

Funcția celulei tiroidiene este de a sintetiza și elibera hormoni tiroidieni. Sinteza hormonilor tiroidieni se face după două tipuri ( la fel ca și a celorlalți hormoni):

- informația genetică existentă în genom, ca orice proteină,
- din precursorii existenți în organism după mecanisme enzimatic, celula tiroidiană având bagajul enzimatic necesar sintezei hormonilor tiroidieni: captarea iodului din sânge, a aminoacizilor din sânge și prelucrarea lor până la hormoni tiroidieni.



Prin inginerie genetică se sintetizează *tireoglobulina*, ce conține 2-3% tirozină, fiind o glicoproteină cu greutate moleculară mare și reprezintă precursorul și depozitarul hormonilor tiroidieni iodați. Ea reprezintă 75% din greutatea tiroidei și se sintetizează în tireocit, este iodată la polul apical al celulei și trece apoi în lumenul folicular.

Tireoglobulina este o glicoproteină secvestrată (cu 10% reziduu glucidic și 90% peptidic), iar organismul nu are imunitate naturală față de ea, producându-se anticorpi. Detectia tireoglobulinei este foarte dificilă sub 2ng/ml. ( valori normale 2-10 ng/ml). Important pentru patologia tiroidiană este determinarea ei cantitativă, fiind prezentă în: hiperfuncții, leziuni, crescută în zonele endemice, la bolnavii cu gușă (peste 60%), în tiroiditele subacute și recidive. În cancerul tiroidian tireoglobulina este crescută, scade după extirparea tumorii și crește în recidive. Este stimulată de TSH și este supresată de hormonii tiroidieni.

Sinteza propriu-zisă a hormonilor tiroidieni parcurge mai multe etape:

I. *Captarea iodului*: transportul selectiv și activ al iodului din plasmă în celulele tiroidiene (iod provenit din circulație din deiodarea iodotirozinelor și din celulă). Iodul pătrunde în tireocit, printr-un proces activ, pompa de iod-fiind necesară prezența unei proteine transportatoare numită *simporter*. O serie de substanțe pot bloca acest proces: excesul de iod, perclorații, tiocianații, bromul, etc.

II. *Oxidarea iodului*: iodul este captat sub formă anorganică, iar sub acțiunea peroxidazei și citocromoxidazei se produce oxidarea iodului ionic în iod molecular.

III. *Organificarea*: constă în iodarea tirozinelor incorporate în molecula de tireoglobulină, și formarea de monoiodtirozina MIT ( la C3) și dioidtirozina DIT ( la C3 și C5), produse fără activitate biologică

IV. *Cuplarea*: constă în cuplarea iodotirozinelor pentru a se forma hormonii tiroidieni  $T_4, T_3$ , fiind un proces de condensare oxidativă necesitând prezența peroxidazei.



TSH stimulează acest proces, propiltiouracilul și iodul, având un efect inhibitor.

V. *Proteoliza*: tireoglobulina și secreția de hormoni tiroidieni se face sub influența unor enzime proteolitice, cu eliberarea în circulație a  $T_4$  și  $T_3$ , MIT și DIT și alte fragmente peptidice. Hormonii tiroidieni trec în circulație, iar MIT și DIT vor fi deiodate. Proteoliza tireoglobulinei este stimulată de TSH și inhibată de excesul de iod, litiu, etc.

VI. *Deiodarea*: deiodarea MIT și DIT intratiroidiană necuplate se face prin deiodază, iodul fiind refolosit la sinteza hormonală. TSH-ul stimulează, propiltiouracilul și imidazolul blochează.

Tiroida produce zilnic 60-80  $\mu\text{g}$   $T_4$  și 7-12  $\mu\text{g}$   $T_3$ . Cam 20-25% din  $T_3$  provine din dehalogenarea  $T_4$  în țesuturi.

În circulație hormonii tiroidieni sunt liberi, Free-hormon, sau legați de proteine transportatoare. Astfel,  $FT_4=0,03\%$  și  $FT_3=0,3\%$  din totalul hormonilor circulanți și numai forma liberă este activă la nivel de receptor specific.

Proteinele transportatoare sunt TBG (thyroxin binding globulin), TBPA (thyroxin binding prealbumin) și TBA (thyroxin binding albumin). La nivel de receptor hormonii tiroidieni suferă procese de deiodare:  $T_4$  este convertit în  $T_3$  (36%) și  $rT_3$  (44%), iar 20% rămân neschimbați. Procesele de deiodare continuă până la MIT și DIT inactivi.

VII. *Degradarea*: degradarea hormonilor tiroidieni are loc în ficat prin conjugare cu acid glicuronic și sulfuric:

- deiodare în ficat, mușchi, rinichi, creier, hipofiză, placentă.
- decarboxilarea duce la produși biologic inactivi (tiroxinamină),
- dezaminarea duce la obținerea de produși ai acidului acetic.

VIII. *Excreția*: sunt excretați în intestin și urină sub formă liberă și conjugată și în mici cantități sub formă de metaboliți deiodați. O parte importantă de  $T_4$  eliminată în intestin este reabsorbită pe cale limfatică.

Cunoașterea sintezei hormonilor tiroidieni este importantă pentru dishormonogenezele responsabile de mixedemul congenital cu caracter familial în proporție de 15%.

Defectele de sinteză pot apare la orice nivel al procesului de biosinteză a hormonilor tiroidieni:

- defect de organificare – se asociază cu surditate,
- defect de cuplare a iodotirozinelor,
- defect de sinteză a tireoglobulinei,
- carența de iod- poate fi factor de dishormonogeneză, ducând la forma dobândită de mixedem.

### **Reglarea funcției tiroidiene.**

Hormonii tiroidieni rămân hormonii principali, în condiții fiziologice, de reglare a activității tiroidei, alături de alte mecanisme. Reglarea funcției tiroidiene este asigurată de TRH, TSH, feedback, iod.

TSH, sintetizat la nivelul celulelor bazofile hipofizare PAS+, fiind o glicoproteină cu două lanțuri peptidice  $\alpha$  și  $\beta$  cu valori sub  $2\mu\text{U/ml}$  este secretat prin două mecanisme:

- nervos, hipotalamic,
- homeostatic prin feedback negativ.

Sunt sugestii că hormonii tiroidieni sunt reglați prin factori stimulatori și inhibitori. TRH, nu stimulează sinteza TSH ci numai eliberarea lui prin mecanism de AMPc. Nu s-a izolat nici un factor hipotalamic specific care să regleze inhibiția. Se pare că glucagonul și insulina ar inhiba și TSH-ul.

Mecanismul de reglare feedback între hormonii tiroidieni circulanți și secreția hipotalamo-hipofizară ar avea centrul predominant la nivel pituitar. Hormonii tiroidieni circulanți ar inhiba eliberarea TSH. Nu se exclude și o acțiune a hipotalamusului.

În condiții fiziologice și patologice apar și alți factori cu acțiune asupra tiroidei:

- glicoproteine de tip gonadotrofine corionice, catecolamine, care prin receptorii lor specifici  $\beta$  prin stimulare de c-AMP ar mima acțiunea STH.

- prostaglandinele  $E_1$  și  $E_2$  care stimulează adenilciclaza.
- imunoglobuline TSAb- anticorpi de stimulare tiroidiană, TBIIg- imunoglobulina care inhibă legarea TSH. Se pare că receptorul ar fi reprezentat de antigen.

În ceea ce privește patologia tiroidiană autoimună, reprezentativ avem boala Graves Basedow și tiroidita cronică Hashimoto. S-au evidențiat patru tipuri de anticorpi antitiroidieni: antitireoglobulinici, antimicrosomali, anticoloidali și antinucleari. În boala Graves Basedow hiperfuncția tiroidiană apare printr-un mecanism de stimulare a tiroidei prin imunoglobuline din clasa G (TBIA, HTSA, LATS).

Alt factor de reglare a funcțiilor tiroidiene este iodul, funcția tiroidiană putând fi eficientă în prezența unei cantități minime de iod. Iodul în exces poate duce la inhibiția funcției tiroidiene, apare gușa prin exces de iod, scade fluxul circulator, scade captarea iodului, a proteinelor, scade secreția de hormoni tiroidieni și scade sensibilitatea la TSH.

Hormonii tiroidieni reprezintă alt factor de reglare, care este feed-back negativ direct la nivel tiroidian. Hormonii tiroidieni blochează și efectul central, dar și efectul tireotropului prin c-AMP.

Alți factori de reglare sunt: somatostatina, dopamina, oestradiolul, VIP, citokine, factorul natriuretic atrial, etc.

Prin urmare, funcția tiroidei este dependentă de hormonul tireotrop, eliberat de hipofiză, care la rândul lui este dependent de tireostatul hipotalamic cu mesagerul lui TRH care acționează la al II-lea dispozitiv-hipofiza tireotropă care prin TSH intervine la nivelul tiroidei activând secreția de hormoni tiroidieni care își exprimă efectul la periferie.

Între funcție și structură există o strânsă corelație. Organul suprasolicitat funcțional se hipertrofiază proporțional cu solicitarea. Sistemul se reglează prin legături feed-back. Fiecare dispozitiv devine la rândul lui organ de control pentru dispozitivul supracontrolat. Fiind vorba de un sistem de funcționalitate a cărui efect periferic este impus de tiroidă, glanda tiroidă devine coeficientul de eficiență a sistemului. Noi vom observa la periferie efectele tiroidei, care de fapt sunt efectele sistemului de funcționalitate tiroidian. Vom vorbi de patologia tiroidiană-patologia de funcționalitate tiroidiană, în care poate fi implicată tiroida în sine, primitiv sau secundar, când tiroida va fi implicată într-un proces patologic ce controlează funcția tiroidiană, o patologie de receptor tiroidian sau de transport.

În concluzie, rezultă că indiferent de leziune, prin afectarea unui dispozitiv se dereglează întregul sistem.

### **Acțiunile hormonilor tiroidieni.**

1. *Calorigenă*: s-ar exercita la nivel de mitocondrii prin receptorii de la acest nivel:

- cantitativ: creșterea în volum a mitocondriilor,

- calitativ: la nivelul lanțului respirator acțiune de necuplare oxidativă, produce energie care poate fi stocată la nivelul compușilor organo-fosforici și energia se pierde sub formă de căldură.

2. *Morfogenetică*: la nivelul receptorilor nucleari, stimulează procesul de sinteză și creștere.

### **Acțiunea fiziologică.**

Hormonii tiroidieni având acțiune calorigenă cresc consumul de  $O_2$  și eliberarea de căldură. Această acțiune este diferită pe diferitele țesuturi (gonade, creier, timus, ganglioni limfatici, splină și chiar plămân au acțiune minimă) și chiar la aceleași țesuturi. Ex. la bătrâni avem o simptomatologie săracă, fiind oligosimptomatici.

Efectul calorigen produce modificări metabolice caracteristice:

- accelerează procesele metabolice, atât catabolice, cât și anabolice. În exces predomină procesele de degradare față de cele de sinteză. Se explică astfel creșterea catabolismului proteic.
- crește degradarea acizilor grași și a colesterolului.
- metabolismul glucidic: hiperglicemie, în exces.
- metabolismul mineral: crește turnoverul osos, crește fosforul și calciul, apare osteoporoza.

Turnoverul hormonal este crescut:

- degradarea insulinei este explicația hiperglicemiei.
- degradarea androgenilor: A+E (androsteron și etiocolanolon). Hormonii tiroidieni cresc raportul A față de E. Frațiunea androsteronică este hipocolesterolemiantă pe când E este un metabolit responsabil de febra steroidă.
- acționează și asupra steroizilor corticosuprarenali reducând reductazele mitocondriale.
- acționează asupra mușchilor scheletici și miocardici. Apar fenomene miopatiche datorită alterării metabolismului fosfo-calcic, a proceselor autoimune (infiltrat cu limfocite în mușchi).

Datorită consumului de  $O_2$  și creșterii producerii de calorii care trebuie eliminate se produc următoarele procese:

1. stimularea funcției cardio-respiratorii: crește viteza de circulație, debitul cardiac și se produce vasodilație periferică, rezultând un cord suferind, atât datorită fenomenelor de adaptare la un debit cardiac crescut și viteză de circulație crescută cât și metabolic (metabolismul fosfocreatininic). Acțiunea hormonilor tiroidieni asupra receptorilor specifici, asemănătoare catecolaminelor, inotrop și cronotrop pozitiv, determină tulburări de ritm.
2. fenomene neuro-psihiice: tahilalie, tahipsihie până la fuga de idei.

În hipofuncție-hipotiroidism întâlnim tulburări contrarii:

- consum de  $O_2$  sub 40%,
- sensibilitate marcată a țesuturilor la carența hormonilor tiroidieni mai ales a țesuturilor nematurizate, ceea ce explică de ce cel mai afectat, la mixedemul congenital este țesutul nervos și osos.
- scad procesele de sinteză și degradare.

- metabolismul proteic: cresc proteinele în sânge, LCR, crește transportul de albumine și mucoproteine, cu acumularea lor în spațiu intercelular formându-se depozite de mucopolizaharide (explică macroglosia și surditatea).
- tulburări la nivel muscular: pseudohipertrofia gambierilor,
- metabolismul lipidic: caracterizat prin hipercolesterolemie,
- scade turnoverul mineral,
- metabolismul hormonal: este încetinită degradarea insulinei: iar metabolismul androgenilor: scade A față de E.
- scăderea proceselor calorigene au următoarele consecințe:
  - scade funcția circulatorie,
  - crește permeabilitatea tisulară,
  - infiltrația mixedematoasă a cordului, produce cord în carafă, lichid pericardic, ceea ce poate da tamponada cardiacă.
  - scade debitul cardiac, ce are ca urmare apariția de bloc atrio-ventricular,
  - ateromatoză,
  - scade filtrarea glomerulară (rinichi mixedematos)
  - tranzit intestinal încetinit ce poate induce ileus dinamic.
  - anemie normo sau hipocromă.

## **METODE DE INVESTIGAȚII ALE GLANDEI TIROIDE.**

O patologie tiroidiană se poate diagnostica numai prin examen clinic doar în 40% din cazuri, în 30% este nevoie de 1-2 investigații, iar în celelalte cazuri este nevoie de investigații complexe.

Anamneza: este importantă în diagnosticarea unei patologii tiroidiene, dându-ne relații asupra factorilor de mediu, condițiilor de trai, a antecedentelor heredo-colaterale și a celor patologice personale.

Examenul clinic al glandei tiroide: cuprinde inspecția, palparea, percuția și ascultația.

Scintigrama tiroidiană: ne dă relații privind:

- localizarea-deasupra furculiței sternale, retrosternală, țesut ectopic,
- mărimea- arie mică, arie mare, absentă,
- forma- normal: aspectul literei H,
- omogenitatea- structura,
- intensitatea captării- funcția glandei tiroide.

Se face cu  $I^{131}$ , izotop cu timpul de înjumătățire de 8 zile, sau se pot utiliza izotopi cu timp de înjumătățire mai mic 4 ore  $I^{123}$ , sau  $Tc^{99}$  (dezavantaj nu poate da informații asupra gușilor retrosternale, deoarece radiațiile  $\beta$  emise de Tc nu pătrund prin planul osos).

Putem avea un nodul hiperfixant, cu fenomene de hipertiroidie- nodul toxic, sau noduli cu fenomene de eutiroidie ce sunt noduli subtoxici. Aspectele scintigrafice sunt diferite:

- arie tiroidiană: mică, mare, normală cu hiperfixare, omogenă sau neomogenă în hipertiroidii, sau gușile avide de iod;
- arie tiroidiană: mică, mare, normală cu hipofixare, omogenă sau neomogenă în hipotiroidii;
- arie tiroidiană cu aspect de „fagure”, „sare și nisip” sau „mâncat de molii” ca în tiroidite subacute;
- arie tiroidiană bine delimitată, hiperfixantă, cu țesut înconjurător hipofixant sau chiar nefixant în adenomul toxic tiroidian.

Radioiodcaptarea (RIC): reprezintă capacitatea tiroidei de fixa iodul anorganic din circulație.

Fixarea iodului, în funcție de timp, se exprimă grafic prin două segmente: unul ascendent, faza de captare a iodului, și al doilea în platou sau ușor descendent ce traduce echilibrul dintre fixare și secreție ( uneori secreția predomină ușor).

Valori normale:     2h:  $15 \pm 5\%$ ,  
                               5h:  $25 \pm 5\%$ ,  
                               24h:  $35 \pm 5\%$ .

Valorile RIC sunt crescute în:

- hiperfuncții tiroidiene,
- stimulare cu TSH,
- carență de iod,(gușile avide de iod).
- întreruperea tratamentului cu antitiroidiene de sinteză.

Valorile RIC sunt scăzute în:

- hipotiroidismul primar,
- insuficiență hipofizară,
- tiroidite,
- saturare cu iod.

RIC se va efectua când:

- intenționăm un tratament cu iod radioactiv, în cancer tiroidian papilar postoperator,
- în confirmarea tiroiditelor acute și subacute,
- în diagnosticul de dishormonogeneză,
- în testele dinamice: de stimulare la TRH, TSH sau de supresie cu T3.

Ultrasonografia: reprezintă o metodă neinvazivă, care poate fi utilizată și la femeile gravide cu patologie tiroidiană. Este utilă în:

- determinarea greutateii și volumului glandei tiroide, precum și aprecierea stării funcționale a tiroidei,
- localizarea și măsurarea ariilor tiroidiene, ce prezintă modificări morfologice, evidențiind modificări de structură,
- obținerea datelor referitoare la conținutul nodulilor tiroidieni,
- stabilește zona de puncționat și ghidează acul de puncție,
- evidențierea adenopatiilor latero-cervicale și eventuala deviere a traheei.

Hipoecogenitatea indică starea de hiperfuncție tiroidiană, iar hiperecogenitatea pe cea de hipofuncție. Omogenitatea sau heterogenitatea sunt elemente importante.

Tomografia computerizată: metodă radiologică de diagnostic neinvazivă, se bazează pe diferența de densitate a țesuturilor explorate. Ea pune în evidență:

- forma și structura țesuturilor supuse examinării,
- localizarea, dimensiunile, densitatea, vascularizația, raporturile anatomice cu organele din jur, a formațiunilor tumorale.

Rezonanță magnetică: utilă în precizarea raporturilor tiroidei cu țesuturile vecine. Fiind o metodă costisitoare, la fel ca și tomografia computerizată indicația lor se face în cazuri excepționale.

Diagnosticul citologic: prin puncție aspiratorie cu ac subțire, sau se poate efectua cu un ac mai gros când se efectuează examen histologic din fragmentul de țesut.

Dozarea PBI: (protein bound iodine) rezultat eronat dacă atmosfera este poluată cu iod.

Dozarea hormonilor tiroidieni:  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $rT_3$

Dozarea fracțiilor libere: F- $T_3$ , F- $T_4$ .

Dozarea TSH: pentru aprecierea locului leziunii.

Dozarea tireoglobulinei: utilizată în special ca marker în cancerul tiroidian.

Dozarea calcitoninei: utilă în cancerul celulelor parafoliculare.

Metabolismul bazal: reprezintă cantitatea de căldură formată la un minim de procese metabolice, suficient însă pentru menținerea funcțiilor vitale normale ale organismului.

Valori normale: +5 și +15%.

Valorile metabolismului bazal prezintă variații legate de:

- sex: la bărbați este mai crescut,
- vârstă,
- stări fiziologice: graviditate, menstră, climacteriu,
- condiții de viață,
- alimentație,
- climă, altitudine.

Reflexograma achileană: măsoară durata contracției musculare după percuția tendonului lui Achile, prin înregistrarea deplasării călcâiului. Timpul măsurat pe reflexogramă reprezintă suma între stimularea inițială + timpul de conducere + timpul de contracție + relaxarea musculară. În patologia tiroidiană este afectată faza de relaxare musculară.

Valori normale: 280 – 320 ms.

Valori scăzute în hipertiroidism, și valori crescute în hipotiroidism.

Metabolismul lipidic: colesterol, trigliceride crescute în hipotiroidie, scăzute în hipertiroidie.

Metabolismul glucidic: hiperglicemie în hipertiroidie.

Enzimele: CPK, GOT, GPT, LDH, mioglobina sunt modificate atât în hipotiroidism cât și în hipertiroidism.

Determinări hematologice: microcitoză, policitemie, scăderea hemoglobinei, neutropenie, eozinofilie, limfocitoză în hipertiroidie; macrocitoză, anemie în hipotiroidie.

Teste dinamice:

1. Testul Werner (frenare cu hormoni tiroidieni) apreciază integritatea feed-back-ului hormonal.
2. Testul Querido (stimulare cu TSH) diferențiază hipotiroidismul primar de cel secundar.
3. Testul TRH produce stimularea TSH, util în aprecierea locului leziunii hipotalamo-hipofizare.
4. Testul Studer-Wiss cu antitiroidiene de sinteză apreciază rezerva endogenă de TSH.

Examene radiologice:

1. Radiografiile osoase: pentru aprecierea vârstei osoase în patologia tiroidiană a copilului; evidențierea osteoporozei în hipertiroidism.
2. Radiografia de șa turcică: modificări caracteristice sindromului tumoral hipofizar.
3. Vârsta dentară.
4. Tranzit baritat esofagian.

Markeri ai autoimunității tiroidiene: sunt autoanticorpii, limfocitele autoreactive și citokinele.

Antigenii specifici ai tiroidei sunt:

- tireoglobulina (Tg),
- tiroperoxidaza (TPO),
- receptorul TSH (TSH-R),
- al doilea antigen coloidal,
- alți autoantigeni: membranari, fragmente proteice.

## **HIPERTIROIDISMUL**

### **Definiție.**

Intoxicația organismului cu hormoni tiroidieni, o exacerbare cu trecere în patologic a fenomenelor pe care le controlează tiroida. Nu înseamnă creșterea peste valori normale a hormonilor tiroidieni, sunt forme în care hormonii tiroidieni sunt normali sau fracția liberă a lor este în exces; sau forme în care pragul de receptivitate la hormonii tiroidieni este crescut.

### **Forme clinice.**

Hipertiroidiile pot fi:

- a. primitive: prin afectarea directă a glandei tiroide,
- b. secundare: ca răspuns din partea tiroidei la un exces stimulator provenit din hipofiză, hipotalamus.



Mecanismul de producere creează forme clinice particulare. Fenomenul de tireotoxicoză este un fenomen comun tuturor formelor. Asocierea tireotoxicozei cu elemente patogenice specifice, creează forme clinice diferite:

1. Hipertiroidii benigne sau fruste cu fenomen tireotoxic moderat, forme care trec de la sine sau cu tratament ușor și de scurtă durată.
2. Hipertiroidii grave, majore, caracterizate prin criza tireotoxică, sau fenomene paroxistice:
  - boala Basedow Graves,
  - adenom toxic tiroidian,
  - gușa basedowifiată,
  - gușa multiheteronodulară toxică,
  - T<sub>3</sub>-tireotoxicoza,
  - T<sub>4</sub>-tireotoxicoza.
3. Alte afecțiuni ale glandei tiroide:
  - tiroidite acute/ subacute/cronice.
  - neoplasm tiroidian,
  - hipertiroidia paraneoplazică,
  - hipertiroidii prin țesut tiroidian ectopic,
  - tireotoxicoza indusă exogen-iatrogen.

Hipertiroidia presupune hipertrofia corpului tiroidian care poate fi:

- primitivă, apărută odată cu fenomenele de tireotoxicoză (ca în boala Basedow Graves),
- secundară, hipertrofie tiroidiană preexistentă fenomenelor de hipertiroidie.

Hipertrofia corpului tiroidian poate fi globală și difuză, mijlocie sau mare, în formele primitive, sau poate avea orice aspect privind volumul, forma, consistența, când e vorba de o gușă preexistentă. De asemenea, hipertrofia tiroidiei poate interesa un lob, lob și istm, sau nodulară: micro, macro, poliheteronodulară.

#### TIREOTOXICOZA

Factorul comun tuturor formelor de hipertiroidie îl constituie tireotoxicoza. Fiind vorba de o exacerbare a efectelor hormonilor tiroidieni se va grupa domeniile afectate de acest exces hormonal astfel:

*Activitatea nervoasă superioară* este profund modificată prin hipertonie nervoasă, consecința intensificării arderilor și la nivelul celulelor nervoase. Se traduce prin:

a. Fenomene corticale:

- insomnie: celula nervoasă corticală, excitată intră greu în inhibiție de somn; adoarme greu, superficial, întrerupt, dar la trezire nu acuză oboseală (ca în nevroză). Este o insomnie rebelă, severă, exacerbată progresiv cu boala.
- nervozitate, irascibilitate, cu incapacitate de control, cu acte de violență în vorbire, în gesturi, fiind deranjați pentru mediu social și familie.
- fenomene afective: labilitate psihică marcată.
- vorbirea, mimica, expresii ale activității nervoase superioare sunt afectate: vorbesc repede, devin confuzi, nu au răbdare să-și termine ideea, debitul verbal

este rapid, sunt tahilalici și au fugă de idei. Mimica este vioaie, sunt oameni în permanență mișcare, prezintă tahikinezie. Sunt cazuri, când din contră, datorită hipertoniilor musculare expresia este ca o mască.

- au atenția distributivă, nu se pot concentra, au deficit de memorie, dar nu real, ci prin lipsa atenției.

b. Fenomene subcorticeale:

Excitația corticală se induce și în etajele subcorticeale care și așa sunt în stare de hipertonie funcțională.

Hipertonia funcțională din hipertiroidie interesează predilect nucleii vegetativi hipotalamici și va determina o hipertonie a nucleilor vagali și simpatici, rezultând o amfotonie, o hiperexcitabilitate simpatică și parasimpatică, ce se va manifesta asupra organelor conduse predominant de simpatic sau parasimpatic.

*Afectarea cardiacă.* Cordul, dirijat prin stimuli vegetativi simpatici cu acțiune stimulatorie, este supus efectului direct al hormonilor tiroidieni pe fibra miocardică, care are situsuri de receptivitate pentru  $T_3$ : efect inotrop și cronotrop pozitiv, la care se adaugă și receptivitatea pentru adrenalină. Astfel, se produc modificări metabolice care subminează substratul energodinamic al cordului ducând la o hipertonie cardiacă manifestată prin:

- tahicardie: peste 100 bătăi/minut, foarte labilă mai ales în emoții și care nu cedează în repaus sau în somn. La început este normotropă, sinusală, cu o creștere a performanței cardiace: cu o viteză de circulație crescută și debit sanguin crescut.

- apar zgomote și sufluri difuze, cu sau fără transmisie, instabile.

- apar fenomene de eretism cardiac vascular cu toate formele sale.

Pe fondul de tahicardie poate să apară tahicardia paroxistică cu crize de fibrilație sau flutter, crize de angor, presupunându-se o afectare metabolică cardiacă numită „cardiotireoză metabolică” putând apărea și fenomene ischemice.

Vasele sunt și ele afectate: vasele mari sub influența predominant simpatică sunt în hipertonie, iar cele mici, sub controlul parasimpaticului, la periferie sunt în stare de vasodilatație. Astfel, tegumentele vor fi calde, de culoare roșie stacoidă, cu modificări de vasomotilitate foarte rapide: eritemul emotiv al feței și gâtului, dermografismul activ. În ceea ce privește tensiunea arterială: presiunea sistolică este normală sau ușor crescută, cea diastolică întotdeauna scăzută, rezultând tensiunea diferențială mare-tensiune arterială divergentă.

Tulburările metabolice la nivelul cordului duc în final la hipertrofia fibrei musculare miocardice apoi dilatarea ei, ducând în final la insuficiență cardiacă.

Hipertonia simpatică produce și *alte efecte*:

- la nivelul ochiului, a cărei musculatură extrinsecă este controlată de simpatic apare o ușoară protruție a globului ocular - exoftalmie uscată.

- la nivelul pleoapei superioare se produce un spasm retractil-lagofthalmie.

- hipersecreție lacrimală, ce dă luciul ochiului și care face ca ochiul să clipească rar sau din contră des, când hipersecreția lacrimală este abundentă.

Astfel ochiul hipertiroidian pare un ochi mai aparte prin luciu și fixitate.

Tot tulburare vegetativă este secreția sudorală și seboreică abundentă, ceea ce face ca tegumentele să fie calde dar și umede, catifelate, modificări ce se reflectă și la nivelul unghiilor, care sunt subțiri, moi, cu pat unghial transparent, iar la nivelul părului, firul este subțire, mățos și albește precoce.

*La nivelul aparatului digestiv:* hipertonia parasimpaticului duce la contracția hipertona a tubului digestiv și anexelor: esofag hipertona, creează senzația de nod în gât, stomac hipertona, hiperchinetica, cu evacuare rapidă, intestin cu tranzit accelerat determină scaune frecvente, dar nu diareice: este o hiperdefecație prin hiperchinezie intestinală. Acești bolnavi prezintă o foame exagerată, mănâncă mult dar slăbesc atât din cauza tranzitului accelerat cât și din cauza hipercatabolismului și transpirației. Pierderea în greutate este masivă și rapidă, în final ajungându-se la cașexie.

În ceea ce privește *aparatură respiratorie* apare tahipnee, iar ascultatoric apare zgomotul armonic alveolar datorat tremorului toracelui și a diafragmului.

*Tulburările neurologice periferice:*

- tremurături ale întregului corp mai exprimate la mâini, cu frecvență mare și amplitudine mică ( 10-12 alternanțe/secundă); nu cedează în somn și se exacerbează la emoții. ( diagnostic diferențial cu: boala Parkinson, coree, etilism, senescență).

- modificări ale reflexelor: reflexe hipertone, hiperchinetice, simetrice, uneori apare fenomenul de roată dințată, uneori sunt polikinetic dar pot apărea și fenomene inverse.

- apar pareze musculare, paralizii cu caracter periodic „semnul scăunelului”

- scăderea forței musculare, datorită deperdiției de masă musculară.

Deperdiția adiposă și musculară interesează toate structurile organismului, inclusiv organele interne: apare visceroptoza generalizată.

Apare osteoporoza generalizată sesizată prin dureri osoase apanajul tasărilor vertebrale, evidențiată radiologic prin „vertebră în os de pește”.

*Tulburările metabolice* interesează toate metabolismele plastice și electrolitice.

a. *Metabolismul glucidic:* hormonii tiroidieni, fiind hormoni hiperglicemianți determină dereglări ale metabolismului glicemic; hiperglicemia provocată relevă valori progresiv crescute cu intensitatea procesului de tireotoxicoză. Curba hiperglicemiei provocate este o curbă caracteristică, în fereștrău. Valorile maxime ale hiperglicemiei vor fi tot mai mari, iar panta de consum va fi mai lentă, mai tardivă, rămânând în final în platou.

b. În focul glucidelor ard lipidele și proteinele topindu-se în paniculul adipos. Lipidele sub acțiunea hormonilor tiroidieni se transformă în acizi grași și glicerol. Glicerolul cât timp pancreasul este tonic va fi refolosit la sinteza glucozei, iar acizii grași prin  $\beta$  oxidare sunt consumați în ciclul Krebs.

Se mai întâlnește afectarea hepatică, datorită rezervei scăzute în glucide a hepatocitului, rezultând hepatoza metabolică. Se mai adaugă tulburări în metabolismul apei, astfel apar modificări ale hemoconcentrației.

Fenomenul de tireotoxicoză are o evoluție în timp, progresiv agravantă. Profesorul Milcu a descris 4 etape ale procesului de tireotoxicoză:

1. faza neurogenă
2. faza neuroendocrină
3. faza metabolică
4. faza cașectică, în care tulburările metabolice sunt ireversibile.

Alte clasificări sunt:

- I. tireotoxicoză decompensată,  
tireotoxicoză compensată.
- II. fază clinică cu tireotoxicoză fără visceralizare,  
fază clinică cu visceralizare.

## ADENOMUL TOXIC TIROIDIAN

### Nodul tiroidian autonom (boala lui Plummer)

**Definiție.** Adenomul toxic tiroidian reprezintă forma de tireotoxicoză determinată de adenomul tiroidian cu secreție autonomă. Altfel spus este forma clinică de hipertiroidie în care fenomenele de tireotoxicoză sunt mult mai intense față de celelalte forme de hipertiroidism, având o evoluție rapidă spre agravare și tulburări metabolice severe, ireversibile, și cu pierdere în greutate, până la cașecsie.

Se caracterizează prin existența la nivelul corpului tiroidian a unei formațiuni adenomatoase care poate fi:

- izolată-adenom toxic primitiv „d’amble”,
- în contextul unei hipertiroidii preexistente,
- sau mai mulți noduli evidențiabili din care unul este hipersecretant.

**Semiologie clinică.** Se caracterizează prin apariția unui nodul tiroidian unic însoțit de semne de tireotoxicoză, intense cu evoluție rapidă spre agravare. Clinic tiroidian, adenomul are mărime variată și poate ocupa un lob întreg sau o porțiune din el, fiind bine delimitat și de consistență crescută.

**Semiologie de laborator.**

1. Scintigrama tiroidiană este patognomonică pentru diagnosticul adenomului toxic tiroidian, având aspect de „nodul cald”, „fierbinte”: o arie tiroidiană bine delimitată, hipercaptantă, cu lipsa captării a restului glandei tiroide sau cu o fixare redusă a ariei tiroidiene din jur.
2. Ecografia tiroidiană prezintă structura nodulului densă sau mixtă.
3. Hormonologic apar discordanțe între valorile crescute ale T3 și T4 și valori excesive ale PBI-ului prin producerea la nivelul adenomului de iodoproteine nehormonale.

**Tratamentul** de elecție este cel chirurgical, eventual tratament cu iod radioactiv. Fiind o tireotxicoză subclinică nu necesită administrarea de antitiroidiene de sinteză.

## BOALA BASEDOW GRAVES

Boala a fost menționată de către Parry în 1825 și descrisă clinic de Graves în 1835, iar în 1840 Basedow completează tabloul clinic și aplică tratamentul cu iod.

**Definiție.** Hipertrofia exoftalmiantă, cum mai este denumită, se caracterizează prin tetrada simptomatică:

1. tireotxicoză și hipertrofie tiroidiană,
2. oftalmopatie infiltrativă exoftalmică,
3. mixedem pretibial,
4. acropatie-hipocratism digital.

Dacă ultimele semne clinice nu sunt prezente la toți pacienții, în schimb nu se poate pune diagnosticul de boală Basedow fără primele două.

**Etiologie și patogenie.** Hipertiroidismul este realizat printr-o dereglare a mecanismelor homeostatice care asigură secreția de hormoni tiroidieni necesară țesuturilor periferice. Această dereglare este realizată prin prezența în plasmă a unui stimulator tiroidian anormal, numit la început LATS (long acting tiroid stimulator). Apare o dereglare a proceselor autoimune, care permite unei linii limfocitare să prolifereze și să secrete imunoglobuline stimulatorii ca răspuns la unii factori de precipitare: stress, infecții. Comparativ cu TSH acest stimulator prezintă o acțiune mult mai prelungită și este o imunoglobulină G produsă de limfocite. Mai recent, cercetările asupra celulelor tiroidiene umane au dovedit că această imunoglobulină stimulează hormonogeneza, formarea picăturilor de coloid și AMPc; ea acționează la nivelul receptorului TSH fiind denumită TSI (thyroid stimulating imunoglobulin) sau TDA ( thyrotropin displancing activity).

Boala apare la populațiile predispuse genetic, care prezintă gene de histocompatibilitate HLA-B8 și HLA-DW3. Nu toți pacienții cu boală Basedow prezintă gene HLA de acest tip, dar cei care prezintă aceste gene au un risc de 5 ori mai mare de a se îmbolnăvi.

### **Semiologie clinică.**

*Manifestări subiective:* boala Basedow este cea mai frecventă formă de hipertiroidie, manifestată clinic prin: tahicardie permanentă, astenie fizică, dispnee la eforturi mici, labilitate emotivă, nervozitate, insomnii, tremurături ale extremităților, accentuate la emoții, transpirații, intoleranță față de căldură, slăbire în greutate în prezența unui apetit alimentar păstrat sau chiar crescut, exoftalmie cu mimică hiperemotivă și hiperkinetică, gușă difuză de diverse mărimi.

*Manifestări obiective:* Debutul bolii are loc insidios printr-o formă clinică atenuată, și poate evolua luni sau ani sub această formă și se poate agrava brusc prin exacerbarea simptomatologiei până la forma tireotoxică, în urma unei stări de stress sau infecție.

A. Examenul clinic tiroidian:

- tiroida prezintă un proces de hipertrofie și hiperplazie difuză. Gușa poate fi mică, mijlocie, mai rar mare, voluminoasă, când apar și fenomene de compresiune locală.

- consistența este elastică înainte de tratament și fermă în timpul tratamentului cu antitirodiane de sinteză.

B. Modificări oculare: Oftalmopatia bolii Graves reprezintă expresia specifică a tireotxicozei cu evoluție agravantă în peste 30% din cazuri. Modificările oculare sunt bilaterale, simetrice sau predominante la un ochi, rar unilaterale. Semnele oculare se referă la poziția globilor oculari în orbită, mișcările lor, ale pleoapelor, secreția glandelor lacrimale, acuitatea vizuală și modificări ale tegumentelor periorbitare.

*Zona periorbitară:* hiperpigmentația –semnul Jellinek  
edem subpalpebral.

*Globul ocular:*

- exoftalmia–protruzia globului ocular, bilaterală, simetrică sau predominantă la un ochi, depășește 17-20 mm.

- rezistență renitentă sau fermă la compresia globilor oculari.

- conjunctivită congestivă-congestia vasculară a conjunctivei, mai intensă spre marginea pleoapelor.

- asinergism de convergență: limitarea uni sau bilaterală a mișcărilor de adducție a globilor oculari-semnul Moebius.

- limitarea mișcărilor de rotație-semnul Jendrassik.

- semnul plafonării: limitarea mișcărilor în sus a ochilor la un anumit prag.

- oftalmoplegie: incapacitatea globului ocular de a efectua mișcări.

- nistagmus: mișcări sacadate a globilor oculari în deplasarea lor rotatorie, în plan orizontal sau vertical.

- semnul Topolanski: congestia vasculară iradiind sub forma unui desen vascular în evantai din zonele de inserție a celor patru mușchi dreپți.

*Semne palpebrale:*

- edem palpebral,

- semnul Rosenbach: tremurul pleoapelor

- asinergism oculo-palpebral: semnul Stellwag coborârea pleoapei superioare rămâne în urma globului ocular în timpul mișcării în jos.

- asinergism oculo-frontal: absența contracției musculaturii frunții în mișcarea în sus a globului ocular și a pleoapei.

- lagoftalmia: spasm retractil al pleoapei superioare.

*Glandele lacrimale:* hipersecreție lacrimală dau aspect de „ochi de teamă”, ochi sclipitori, lucioși, determinând clipitul des sau din contră, rar.

*Tulburări de vedere:*

- ambliopia
- diplopia
- astenopia de acomodare,
- senzația de corp străin în ochi,
- fotofobia.

Consecința agravării tulburărilor oculare, a exoftalmiei progresiv evolutive sunt complicațiile care pot duce la:

- leziuni ale corneei: keratite, ulcerații, perforare,
- chemozis,
- expulzia globului ocular din orbită.

Exoftalmia poate fi reversibilă sau ireversibilă, datorită sclerozării sau fibrozării capsulei Tenon.

C. Manifestări clinice de tireotxicoză-vezi tireotxicoza.

**Semiologia de laborator:**

1. Scintigrama tiroidiană relevă tiroidă mărită cu captare omogenă a  $I^{131}$ .
2. RIC: valori crescute la 2 și 24 ore, uneori „panta de fugă”.
3. Dozare TRAb patognomonică.
4. Dozare  $T_3$  și  $T_4$  valori crescute
5. Dozare TSH valori scăzute.
6. testul Werner de supresie cu  $T_3$  explorează păstrarea sau nu a mecanismului de feed-back în hipertiroidie.
7. testul la TRH evidențiază lipsa creșterii TSH
8. reflexograma achileană prezintă timpul de relaxare scurtat sub 280ms.
9. metabolismul glucidic: toleranță scăzută la hidrați de carbon sau chiar diabet zaharat clinic manifest.
10. metabolismul lipidic: colesterol, lipide valori scăzute.
11. radiografii osoase: osteoporoză.
12. exoftalmometria: valori normale sub 17 mm.
13. tomografie computerizată sau ecografie de orbită.

**Diagnostic diferențial.**

1. Alte forme clinice de hipertiroidism.
2. Neuroastenia: prezintă astenie, palpitații, iritabilitate, insomnie. Nu prezintă tahicardia în somn, gușa, iar  $T_3$  și  $T_4$  sunt în limite normale.
3. Pneumopatia obstructivă cronică: tegumente roz, umede, moderată exoftalmie, iar administrarea de expectorante cu iod poate induce gușa iodică, dar  $T_3$  și  $T_4$  sunt normale.
4. Feocromocitomul: poate simula tireotxicoza prin acțiunea catecolaminelor în exces și prin accelerarea metabolismului. În feocromocitom apare HTA diastolică, gușa este absentă, adrenalina și AVM în urină au valori crescute, iar  $T_3$  și  $T_4$  sunt normale.
5. Diabet zaharat cetoacidotic prezintă scădere în greutate, dar hormonii tiroidieni în limite normale.

6. Exoftalmia unilaterală impune diagnosticul diferențial cu tumori intraorbitare sau intracraniene și tromboza de sinus cavernos.

### **Tratamentul hipertiroidismului.**

Disponem de trei metode de tratament:

1. Tratament medicamentos-tratament de sabotaj a sintezei de hormoni tiroidieni, tiroida rămâne intactă, poate funcționa, dar funcția este blocată.
2. Tratament radioactiv-tratament distructiv in situ, distruge tiroida, dar o lasă pe loc.
3. Tratament chirurgical-este un tratament distructiv prin eliminarea din organism a tiroidei.

Indiferent de tratament, se începe cu scoaterea bolnavului din mediu și sedarea lui folosind sedative corticale și tranchilizante.

1. *Tratamentul medicamentos* presupune pe lângă sedarea bolnavului, folosirea unor substanțe capabile să suspende funcția tiroidei.

Tratamentul clasic cu iod în cantitate mare, produce fenomenul de gripaj, fiind cel mai puternic antitiroidian. Dezavantaje: fenomenul de iodism, fenomene de intoxicație medicamentoasă, fenomenul de ieșire de sub efectul iodic-fenomenul Wolf-Ceikov. Este indicat preoperator, favorizând intervenția chirurgicală prin delimitarea procesului și scăderea vascularizației. Se poate folosi asociat cu antitiroidiene de sinteză, care singure determină creșterea TSH-ului (efect nedorit).

Tratamentul cu antitiroidiene de sinteză este considerat tratament de elecție deoarece suspendă procesul de biosinteză a hormonilor tiroidieni, prin blocarea peroxidazei, ceea ce duce la scăderea hormonilor tiroidieni circulanți, sau conversia în periferie a  $T_4$  în  $T_3$ . Se folosesc ca tratament de atac doze mari și susținute, urmat apoi de tratamentul de întreținere. Efectul lor se desfășoară lent, având nevoie de luni de zile până la rezolvarea bolnavului. În cursul tratamentului cu antitiroidiene de sinteză se urmărește obligatoriu hemoleucograma, datorită efectului secundar al acestora, producând în unele cazuri agranulocitoză.

Antitiroidienele de sinteză sunt de două tipuri:

- a. derivați de tiouree: **Metiltiouracil<sup>®</sup>**, **Propiltiouracil<sup>®</sup>**.
- b. derivați de imidazol: **Carbimazol<sup>®</sup>**, **Thyamazol<sup>®</sup>**, **Thycapzol<sup>®</sup>**.

Hormonii cortizolici prin efectul lor de feed-back puternic asupra axului hipotalamo-hipofizar, au și efect de antitiroidiene de sinteză prin blocarea transformării prehormonilor în forma activă.

Tratamentul cu  $\beta$  blocante anulează efectul exercitat prin simpatic, de hormonii tiroidieni și inhibă acțiunea deiodazelor.

2. *Tratamentul cu radioiod*: administrarea de iod radioactiv, determină prin radiațiile sale distrugerea tireocitului. Se administrează în doze mici și calculate, urmărind distrugerea celulelor hiperfuncționale.

Rezultat: - dispariția tireotxicozei,  
- dispariția tireotxicozei și reparația ei,  
- apariția hipotiroidiei.



### 3. *Tratamentul chirurgical* se aplică:

- bolnavilor la care tratamentul medicamentos este inefficient.
- bolnavilor a căror evoluție este rapid spre agravare.
- celor care au tulburări organice tireotxicozice.
- precum și în gușile mari, voluminoase care produc fenomene de compresiune, sau sunt vechi, multinodulare.

Tratamentul chirurgical se va face după echilibrarea clinică tiroidiană a bolnavului și va consta în tiroidectomie subtotală. Rezultatul acestui tratament este în general bun. Ca și complicații ale tratamentului chirurgical amintim:

- lezarea paratiroidelor determinând tetanie,
- lezarea nervului recurent ducând la disfonie.

Tratamentul bolii Basedow cuprinde:

1. tratamentul tireotxicozei descris anterior.
2. tratamentul patogenic-corticoterapie prin efectul imunosupresiv și de inhibare a conversiei  $T_4$  în  $T_3$ .
3. tratamentul exoftalmiei:
  - evitare frig, lumina puternică,
  - picături de propranolol 2% pentru umectarea corneei,
  - corticoterapie sistemică și locală prin injectare retrobulbară,
  - radioterapie orbitară,
  - blefarorafie în caz de lagofthalmie severă,
  - decomprimare orbitară chirurgicală (deschiderea pereților inferior și medial al orbitei).

**Aspecte particulare ale hipertiroidiei**, raportat cu vârsta avem:

- hipertiroidia copilului,
- hipertiroidia adultului,
- hipertiroidia vârstnicului.

*La copil:* hipertiroidia este rară, dar nu excepțională. Mamele hipertiroidiene nasc copii hipertiroidieni, datorită permeabilității placentare pentru TSH-ul matern cu câteva săptămâni înainte de naștere și apare astfel hipertiroidia nou-născutului.

De la naștere până la pubertate oricând poate apărea hipertiroidia. La copil hipertiroidia este asemănătoare cu a adultului, dar fenomenele sunt mai atenuate. Copiii sunt nervoși, agitați, transpiră abundent, vorbesc repede, devin turbulenți, somn agitat, cu un ritm de creștere până la pubertate mai accelerat. Sunt copii slabi și înalți. Pubertatea este de cele mai multe ori întârziată, dar poate fi și accelerată. La copil se poate întâlni toate formele hipertiroidiei.

*La bătrâni:* caracteristic este disocierea simptomatologiei, întâlnindu-se formele oligosimptomatice.

## INSUFICIENȚA TIROIDIANĂ

**Definiție.** Insuficiența tiroidiană este expresia clinică determinată de insuficiența biosintezei hormonilor tiroidieni, tulburări în transportul lor, sau defectului de receptor. În funcție de intensitatea fenomenelor induse, întâlnim forme fruste și forme severe-mixedem (Ord 1974). Este afectat mai ales sexul feminin, cel mai frecvent la vârsta cuprinsă între 40-60 ani.

**Clasificarea etiologică** a insuficienței tiroidiene:

I. Insuficiența tiroidiană primară, leziunea se află la nivelul tiroidei, astfel clinic se întâlnește sau nu gușa, iar hormonologic  $T_3$  și  $T_4$  sunt scăzuți, iar TSH este crescut.

II. Insuficiența tiroidiană secundară: când se produce atrofia sau hipoplazia tiroidiană, iar hormonologic  $T_3$  și  $T_4$  sunt scăzuți, TSH scăzut.

1. leziune hipotalamică: - adenom hipofizar cu expansiune supraselară,

- traumatic
- necroză ischemică,
- iatrogenă,
- boli infiltrative,
- idiopatic.

2. leziune tijă hipofizară: - secțiune chirurgicală, traumatică,  
- compresii ale tumorilor cerebrale,  
- boli vasculare.

3. leziune hipofizară: - adenom hipofizar,  
- necroză ischemică postpartum,  
- anevrism artera carotidă internă,  
- iatrogen (chirurgie, radioterapie),  
- boli infecțioase (TBC, sifilis),  
- boli infiltrative (sarcoidoză, histiocitoză),  
- hipofizita limfocitară autoimună,  
- idiopatic.

III. Insuficiența tiroidiană periferică prin diverși factori:

a. sindrom de rezistență la hormonii tiroidieni,

b. conversie periferică scăzută a  $T_4$  în  $T_3$ :

- fiziologici: nou-născuți prematur, vârstnici.
- patologici: malnutriție, alcool, boli sistemice, traumatisme, hiperestrogenism, afecțiuni hepatice și renale.
- farmacologici: substanțe de contrast, iodate, propranolol, săruri de litiu, dexametazonă, amiodaronă.

c. defect în transportul hormonilor tiroidieni prin scăderea tireoglobulinei.

Insuficiența tiroidiană se mai poate clasifica după momentul apariției:

1. insuficiență tiroidiană congenitală.
2. insuficiență tiroidiană dobândită.

## INSUFICIENȚA TIROIDIANĂ PRIMARĂ

### Clasificare:

#### I. Congenitală:

- a. cu gușă: - cretinism sporadic, datorat unui defect enzimatic,  
- cretinism endemic, stadiul neuropat al DET,  
- consum de antitiroidiene de sinteză la gestante.
- b. fără gușă: - mixedem congenital prin disgenezie sau agenezie tiroidiană.

#### II. Dobândită:

- a. cu gușă: - insuficiență tiroidiană din DET,  
- după tratamentul cu antitiroidiene de sinteză,  
- după ingestie de substanțe gușogene,  
- transformări tumorale unice sau multiple,  
- infecții acute sau cronice,  
- procese autoimune,
- b. fără gușă: - iatrogene, după tiroidectomie,  
- procese autoimune,  
- tratamente masive și îndelungate cu cortizon,  
- atrofie idiopatică.

## MIXEDEMUL ADULTULUI

**Definiție.** Mixedemul adultului reprezintă forma clinică cea mai gravă a insuficienței tiroidiene.

**Habitusul.** Aspect inconfundabil, bolnavii sunt lenți, indiferenți, îmbrăcați mai gros decât temperatura mediului ambiant, caracteristic fiind încetinirea tuturor proceselor organismului.

Semnul caracteristic mixedemului este edemul mucos, o infiltrație cu mucopolizaharide, cu anumite particularități:

- generalizat, interesând tegumente, mucoase, seroase, cavități, interstiții.
- este un edem ferm, elastic.
- nu este decliv,
- nu lasă godeu,
- nu permite formarea pliului cutanat.

### Semiologie clinică.

*Facies:* aspect „de lună plină” cu obraji umflați, contur rotund, împăstat; pleoape groase, edemațiate; privire ștearsă, fără adresă, șanțuri nazo-labiale șterse; nas îngroșat la rădăcină, narine etalate; buze groase cu lizereu dispărut (macrochelie).

*Gâtul:* rotunjit, îngroșat.

*Torace:* aspect globulos, reliefuri osoase șterse, cu fose supraclaviculare pline „în dom”.

*Abdomen:* „de batracian”, moale, musculatura hipotonă, cu puncte de herniere: hiatale, ombilicale, inghinale sau dehiscente largi ale musculaturii abdominale.

*Extremități:* mâini, picioare, îngroșate, reci, sensibile la frig, cianotice, cu degete cilindrice și boante.

*Tegumente:* groase, uscate, lipsite de luciu, aspre, reci, cu descuamații fine și furfuracee, de culoare palid-gălbuie, ceroasă, carotenică, mai ales la nivelul palmelor și plantelor. Pot prezenta tulburări trofice, dermatite, dermatoze, micoze.

*Pilozitate:* părul capului este mat, aspru, lipsit de luciu, cade repede, albește precoce; sprâncenele sunt rărite în 1/3 externă; pilozitate corporală redusă sau chiar absentă, tegumente glabre; iar pilozitatea pubo-axilară rărită.

*Unghii:* groase, mate, striate, lamelare, casante, periunghial prezintă tulburări trofice, eczeme, micoze.

*Musculatura:* pseudohipertrofie prin infiltrație, forța musculară este scăzută, contracția înceată și dureroasă, revenire lentă (semnul Hoffman-pseudohipertrofia gambierilor cu miotonie), mioedem la pensare.

*Aparat osteo-articular:* articulații mărite, dureroase spontan și la mobilizare, uneori se formează lichid intraarticular, pseudoartroze.

*Aparat respirator:* bradipnee, exudat pleural bilateral (pleurezie mixedematoasă), infecții acute ale căilor respiratorii superioare trenante și cu receptivitate scăzută la tratament.

*Aparat cardio-vascular:* cardiomegalie, „cord în carafă” datorită infiltrației mușchiului cardiac cu mucopolizaharide, dilatației și a exudatului pericardic în special (pericardită mixedematoasă); bradicardie, dureri precordiale, crize anginoase. Acești pacienți pot prezenta infarct miocardic, HTA convergentă, insuficiență cardiacă, tulburări circulatorii de tip arteritic sau venos cu tulburări trofice tegumentare.

*Aparat digestiv:* tulburările digestive sunt prezente și în formele minore ale insuficienței tiroidiene. Cavitatea bucală prezintă: macroglosie cu amprente dentare, gingii palide, inflamate, infiltrate, dentiție cariată, coeficient de abraziune ridicată, smalț mat, dinți mobili, fracturi de col, resturi radiculare, pulpite, abcese, paradontopatii cronice. Vegetațiile adenoide și amigdalele sunt hipertrofiate, la fel glandele salivare care prezintă secreție diminuată și vâscoasă (poate duce la formarea litiarei salivare). Apar și tulburări de masticație, de deglutiție, de tip dispeptic, disconfort hepatic (atonie vezicii biliare, colecistopatii, litiară biliară), și tulburări de tranzit intestinal, mai ales constipație datorită hiposecreției mucoasei digestive și bradikineziei tractului digestiv. De asemenea apare și revărsat de lichid în peritoneu, ascită mixedematoasă.

În final se constituie la acești pacienți anasarca mixedematoasă.

*Aparat renal:* micțiuni rare, cantitate mică, uneori apare nefroangioscleroza mixedematoasă.

*Tulburări neuro-psihiice:* sunt constante și caracteristice, bradipsihie, somnolență permanentă, atenție greu de fixat, voință diminuată, indiferență și lipsă de participare la fenomenele personale și sociale, emotivitate scăzută, chiar apatie, tulburări de memorie de tipul amneziei anterograde și retrograde, ideație lentă, bradilalie, scris infantil cu litere prost desenate sau lipsă, gestică lentă, amimie, voce moale, astenică, rugoasă, cavernoasă cu articulație defectuoasă datorită infiltrației mixedematoase a corzilor vocale. Tulburările psihice sunt de tipul: depresiei, anxietate, izolare, psihoze de diferite grade.

*Tulburări senzoriale:* sunt consecința infiltrației edematoase, dar și sclerozării și senescentei precoce. Văzul este alterat prin scăderea acuității vizuale, asteniei ochiului și apariției precoce a cataractei; auzul este influențat prin hipoacuzie, acufene, urechi înfundate; de asemenea, apare hipo sau anosmia, iar în ceea ce privește sensibilitatea termică pacienții pot prezenta frilozitate.

*Tulburările neurologice:* sunt reprezentate prin fenomene polinevritice-nevralgii de facial, trigemen, sciatic, intercostale; ataxie, nistagmus; iar reflexele osteotendinoase prezintă contracție normală sau lentă și relaxare prelungită, uneori absentă.

*Tulburările secretorii:* hiposudorație, hiposialie, hipolacrimație, hiposeboree.

*Examenul glandei tiroide* pune în evidență diferite aspecte: guși de diferite dimensiuni, absența ei, cicatrici posttiroidectomie, adenopatii latero-cervicale, prezența de noduli de diferite dimensiuni unici sau multipli, iar palpatoric consistența glandei poate îmbrăca orice aspect de la moale pufoasă la elastic, lemnoasă.

### **Semiologie de laborator.**

1. Scintigrama tiroidiană: arie tiroidiană mică sau mare cu captare redusă și neomogenă a I<sup>131</sup>.
2. Ecografia tiroidiană: face diagnosticul diferențial între diverși noduli (chist, nodul solid, etc)
3. Radioiodcaptarea: valori scăzute, cu excepția gușii avide de iod, când valorile radioiodcaptării sunt crescute.
4. Puncție biopsie cu ac subțire, urmată de examen histopatologic.
5. Reflexograma achileană:prelungită.
6. Radiografia de șa turcică: necesară pentru stabilirea etiologiei centrale a insuficienței tiroidiene.
7. ECG: bradicardie, unde hipovoltate, eventual modificări de fază terminală.
8. EEG: unde lente, hipovoltate.
9. EMG: modificări ca în tetanie, dublete, triplete, scăderea turnoverului de calciu.
10. Dozarea T<sub>3</sub> și T<sub>4</sub> scăzuți, și FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub> tot scăzuți.

11. Dozarea TSH este crescut în hipotiroidia primară, și scăzut în hipotiroidia secundară.
12. Iodemia și ioduria pe 24 ore crescute indică o supraîncărcare iodată de origine exogenă.
13. Testul de stimulare cu TSH: răspuns pozitiv în leziunile hipotalamo-hipofizare și negativ în leziunile tiroidei.
14. Testul de stimulare cu TRH: răspuns pozitiv în leziunile diencefalice și negativ în cele hipofizare.
15. Radiografii:
  - osoase pentru vârsta osoasă,
  - articulare cu evidențierea lichidului sinovial și a modificărilor articulare,
  - configurația de cord: „cord în carafă”,
  - pulmonare: pleurezia mixedematoasă,
  - tranzit baritat esofagian: esofag comprimat, trahee deviată, mucoasă gastrică îngroșată, tranzit intestinal încetinit.
16. Metabolismul bazal: scăzut
17. Metabolismul lipidic: colesterol, lipide crescute.
18. Metabolismul glucidic: valori normale.
19. Metabolismul enzimatic: GOT, GPT, LDH, CPK crescute.
20. Metabolismul hematoformator: anemie normocromă, normocitară, rar hipocromă.
21. Dozarea titrului anticorpilor antitiroidieni: antimicrozomali, antitiroglobulinici, antiperoxidazici.

### **Tulburări endocrine asociate.**

*Hipofiza:* pot apar modificări selare, hiperplazia de reacție a celulelor tireotrope și transformarea adenomatoasă a hipofizei rezultând semne clinice ale sindromului tumoral hipofizar (adenom hipofizar reactiv).

*Paratiroide:* sunt afectate direct sau secundar după tiroidectomie, apar parestezii, elemente de tip spastic (tetanie paratireoprivă)

*Corticosuprarenale:* lipsa hormoilor tiroidieni scade potențialul funcțional al corticosuprarenalei, mai ales în condiții de stress. Atingerea cea mai frecventă a corticosuprarenalei și tiroidă este prin patologie autoimună, constituind sindromul Schmidt.

*Pancreas endocrin:* se poate asocia diabetul zaharat (tot prin patologie autoimună).

*Ovare:* apar tulburări ale ciclului menstrual de la oligomenoree, menometroragii la amenoree, la care se poate adăuga și efectele excesului reactiv de PRL; tulburări de dinamică sexuală; fertilitate alterată, scăzută până la sterilitate, fiind de asemenea cauza avorturilor spontane. Organele genitale sunt infiltrate, cu mucoasă palidă, secreție vaginală vâscoasă, uter flasc, contractilitate redusă.

*Testicole:* tulburări de dinamică sexuală, erecție rară, incompletă, ejaculare tardivă sau absentă, apetit sexual diminuat, testicole hipotrofice de consistență diminuată și oligoastenospermie, sterilitate.

### Diagnostic diferențial:

1. cu edemele renale, cardiace, disproteinemii, dislipidemii.
2.  $T_4$  fals scăzut în tratamentele cu salicilați, fenitoin, corticosteroizi, carbamazepin.

### Tratament.

Tratamentul insuficienței tiroidiene este complex având atât scop profilactic, cât și curativ.

#### *Tratamentul profilactic:*

- pentru prevenirea și tratarea distrofiei endemice tiroidiene,
- evitarea utilizării drogurilor ce pot interfera procesul de biosinteză a hormonilor tiroidieni sau conversia periferică a  $T_4$  în  $T_3$ .
- tratamentul chirurgical și cel cu izotopi să fie corect efectuat, economicos.

#### *Tratamentul curativ:*

- substituția deficitului de hormoni tiroidieni,
- blocarea excesului de TRH și TSH.

Aceste obiective se realizează prin administrarea de hormoni tiroidieni. Substituția tiroidiană se face individualizat și gradat, în funcție de forma clinică, intensitatea insuficienței tiroidiene, vârstă, complicații viscerale și metabolice. În administrarea de hormoni tiroidieni se începe cu doze mici, iar creșterea dozelor se face treptat, până la doza optimă, sub stricta monitorizare a cordului.

Preparatele medicamentoase conțin fie un hormon  $T_3$  sau  $T_4$ , sau ambii hormoni  $T_3$  și  $T_4$ .

Preparate combinate de  $T_3$  și  $T_4$ :

1. **Tiroida**<sup>®</sup>: pulbere, extrasă din tiroidă uscată bovină, se prezenta sub formă de drajee 0,045g
2. **Novothyral**<sup>®</sup>: preparat levogir, conține L- $T_4$  și L- $T_3$  în proporție de 4:1 sau 5:1; 100 $\mu$ g L- $T_4$ +20 $\mu$ g L- $T_3$ .
3. **Thyreothom**<sup>®</sup>: preparat cu compoziție la jumătate față de Novothyral.

Preparate care conțin  $T_4$ :

4. **L-Thyroxina**<sup>®</sup>: conține levo-thyroxină sodică, forma de prezentare fiind de tablete de 25 $\mu$ g, 50 $\mu$ g, 100 $\mu$ g, 125 $\mu$ g, 150 $\mu$ g, 200 $\mu$ g, doza de întreținere la adult este 150 $\mu$ g-200 $\mu$ g. De obicei se începe tratamentul de la doza cea mai mică și se crește la 3-4 săptămâni cu 12,5 $\mu$ g.
5. **Thyro 4**<sup>®</sup> 0,1 și 0,2.
6. **Euthyrox**<sup>®</sup>.

Preparate care conțin  $T_3$ :

7. **Tiroton**<sup>®</sup>: conține Liotironina de sodiu, absorbția este rapidă 1-3 ore.

Există și preparate dextrogire Dextrothyroxina: **Detirona**<sup>®</sup>; cu efect substitutiv slab, fiind eficace mai ales ca hipocolesterolemiant. Are efect mai blând asupra cordului.

Preparatele substitutive tiroidiene, prin efectul lor calorigen, producând insomnii se recomandă a fi administrate dimineața.

## COMA MIXEDEMATOASĂ

Manifestarea acută a marasmului metabolic și visceral indus de insuficiența sau absența prelungită a hormonilor tiroidieni definește coma mixedematoasă: poate surveni la orice vârstă, mai frecvent în a 6-7-a decadă, fiind apanajul sezonului rece și având o rată de mortalitate mare 80%.

Tratamentul comei mixedematoase are următoarele obiective:

1. combaterea insuficienței adrenale asociate,
2. corectarea tulburărilor hidro-electrolitice și a hipoglicemiei,
3. ventilația asistată,
4. substituția promptă cu hormoni tiroidieni: doza de L-Thyroxină în administrare unică intravenoasă este de  $7\mu\text{g}/\text{kgcorp}$ .
5. combaterea hipotermiei,
6. combaterea patologiei asociate.

## INSUFICIENȚA TIROIDIANĂ PRIMARĂ CONGENITALĂ (MIXEDEMUL CONGENITAL)

Apare odată cu nașterea individului când dezvoltarea organismului are loc în absența hormonilor tiroidieni. Ținând cont de rolul hormonilor tiroidieni asupra organismului vom întâlni tulburări de creștere și grave tulburări neuropsihice.

### **Etiologia:**

- agenezie sau disgenezie tiroidiană,
- tulburări enzimatică în procesul de biosinteză a hormonilor tiroidieni,
- apare la descendenții celor cu carențe severe și de durată, de iod.

### **Tulburări de creștere și diferențiere:**

Aspectul la naștere: lungimea și greutatea, sunt de obicei normale, deoarece necesarul de hormoni tiroidieni a fost acoperit de hormonii tiroidieni ai mamei. Prin urmare, la naștere nu vom sesiza semne clinice deosebite cu excepția: prezența tulburărilor trofice, hernii inghinale, scrotale, ombilicale, la care se adaugă prezența sau nu a gușii.

Foarte rapid, sau la întreruperea alăptării, sugarul stagnează în greutate, sau crește foarte puțin, dar nu și în lungime. În continuare vom constata în perioada manifestă a bolii, lipsa reflexelor normale (a agățatului, a suptului), apoi a statului în șezut. Mai târziu, copilul devine prea liniștit, nu plânge, nu țipă, un copil „prea cuminte” pentru a fi un copil sănătos. Ulterior nu vorbește, nu recunoaște pe cei din jur, nu merge la timpul potrivit, apariția primei dentiții este deficitară și întârziată cu malformații dentare, tulburări trofice, iar a doua dentiție nu apare sau apare tardiv, incompletă și cu malformații. Curba termică este mai joasă, răspunsul febril la infecții este deficitar, în discordanță cu



intensitatea afecțiunii; curba creșterii ponderale se menține staționară, sau depășește normalul; curba creșterii staturale rămâne staționară; are loc întârziere în apariția nucleilor de osificare, și împreună cu calitatea inferioară a acestora se produc dizarmonii severe între segmente.

### **Semiologie clinică.**

Aspectul este inconfundabil:

- capul mare cu ochii enoftalmici, cu narinele larg desfăcute și baza nasului înfundată „naș în șă”,
- frunte îngustă, mică, trapezoidală,
- cavitatea bucală cu macroglosie, boltă palatină ogivală, buze groase, răsfrânte,
- cap mare înfundat în trunchi,
- gâtul scurt și îngroșat,
- torace globulos,
- abdomen flasc, etalat „de batracian”, cu hernii, constipație severă,
- membrele superioare și inferioare scurtate și curbate, frecvent luxații congenitale de șold uni sau bilaterale.
- tegumente groase, infiltrate,
- pilozitatea rară sau absentă,
- musculatura hipotonă, uneori cu mioedem la pensare,
- puls bradicardic,
- tulburările neuro-psihice sunt grave, severe de la început, ireversibile dacă substituția hormonilor tiroidieni nu se face înainte de 18-24 luni, când se produce mielinizarea filetelor nervoase. Alterarea profundă a dezvoltării și diferențierii sistemului nervos duce la deficiențe grave, grade diferite de idioțenie, surditate, surdomutitate, bâlbâială.
- sexualizare defectuoasă, organele genitale rămân infantile, pubertatea nu se instalează, sau survine tardiv și incomplet.
- gușa nu este obligatorie a fi prezentă.

Aspectul general al acestor copii este de *nanism dizarmonic*:

1. dizarmonie între segmentele corpului,
2. dizarmonie între dezvoltarea psihică și vârsta cronologică,
3. dizarmonie între talie și greutate,
4. dizarmonie între vârsta cronologică și apariția nucleilor de osificare.

Neinstituirea precoce a tratamentului face ca acești indivizi să fie pierduți pentru societate.

### **Tratament.**

Tratamentul respectă aceleași principii ca în tratamentul substitutiv al adultului, dar dozele sunt ajustate în funcție de vârsta copilului.

Se începe cu L-Thyroxină în doză de 10-15μg/kg/zi în primele 6 luni, apoi dozele se ajustează la intervale regulate.

## DISTROFIA ENDEMICĂ TIROIDIANĂ (DET)

Este cea mai răspândită afecțiune tiroidiană, pe glob peste 300 milioane de oameni fiind afectați de această patologie. DET face parte din sindroamele determinate de deficitul iodat, prezentând importanță medico-socială și medicală propriu-zisă. Țara noastră are o morbiditate mare de gușă endemică, tireopatiile reprezentând afecțiuni endocrine frecvente.

**Definiție.** Distrofia endemică tiroidiană poate fi definită ca o hiperplazie tiroidiană, apărută în anumite zone geografice cu o morbiditate crescută, de obicei netoxică, dar care se poate transforma funcțional în timp.

**Etiologia.** Elementul etiologic principal este carența de iod și dereglarea sistemului hipotalamo-hipofizo-tiro-periferic, cu tulburări în hormonogeneză și hormonosecreție. Participă și factori favorizanți: vârsta, sex, factori ereditari genetici, dishormonogeneze.

Aportul normal zilnic de iod este de 150-200 mg; sub 50 mg apare gușă.

În endemia gușogenă pe lângă gușă netoxică, se poate întâlni și gușă cu hipertiroidism. În zonele endemice gușogene la descendenții din familiile cu gușă netoxică sau cu hipotiroidism, întâlnim cretinismul endemic, o tulburare predominant mintală, debilitatea mintală, însoțită de variate tulburări neuro-senzoriale, surditate, gângăveală, tulburări de creștere, nanism disarmonic, etc.

**Forme clinice.** Ca forme clinice, întâlnim forme variate, de la imbecilitate la diverse grade de idioție, elementul predominant fiind debilitatea mintală. Formele severe de idioție se însoțesc de semne de surditate, mutitate sau surdomutitate. Cele mai ușoare forme de debilitate mintală se însoțesc de gângăveală.

Cam 2/3 din populația din zonele endemice prezintă guși de diferite mărimi. Apar distrofii de creștere de la subnanism la nanism. Fenomenele de hipotiroidism pot fi manifeste clinic sau subclinic, celelalte funcții endocrine nu sunt de obicei alterate (dezvoltarea sexuală, fertilitatea).

Cretinismul endemic apare la generații de gușați și dispare la simpla profilaxie iodată în masă.

### **Tratamentul.**

Terapia cretinismului este inoperantă, cu excepția hipotiroidiei depistată precoce, cel mai târziu în a 2-a copilărie și tratată cu hormoni tiroidieni, care reduc tulburările de creștere, câștigă câțiva centimetri în plus și foarte moderat modelează tulburările senzoriale și debilitatea mintală.

*Profilaxia* pentru generații se poate face însă, cu rezultate bune. Combaterea carenței de iod se va face:

- permanent
- adecvat grupelor de populație în funcție de sex, vârstă, mărimea gușii sau absența ei.
- cu mijloace ce pot fi controlate.

La 10 ani după începerea acțiunii de combatere a gușii și profilaxiei, primul rezultat obținut a fost dispariția noilor cazuri de cretinism, scăderea morbidității prin gușă, în general, și scăderea morbidității prin hipotirodism cu gușă.

Se va folosi pentru populație:

- sare iodată în concentrație de 20 mg%,
- sare iodată sub formă de brichete,
- la copii, gravide și mame care alăptează profilactic se administrează 1mg/săptămână de iodură de potasiu,
- la cei cu gușă mică se recomandă 2tb/săptămână după 14 ani,
- la mame care alăptează: 2tb/săptămână; dacă are gușă se va da 1 tb zilnic, 7 zile, urmate de 7 zile de pauză.
- tot ca măsură profilactică este îmbunătățirea calității apei potabile, a condițiilor de trai, a alimentației ( un aport proteic crescut).

*Terapia medicamentoasă.* S-a încercat cu fiole de ulei iodat, dar dezantajul este determinat de absorbția lentă și reacție la locul injectiei. Terapia gușii endemice netoxice poate fi făcut cu diverse forme de iod și hormoni tiroidieni, urmărindu-se anularea carenței de iod și să aibă acțiune blocantă tireotropă.

Se poate administra:

-KI-iodură de potasiu soluție 0,0250 la 200 ml în perioade discontinuu, administrare 7 zile apoi 2-3 zile pauză; la copii se administrează 1 linguriță pe zi, iar la adulți 2 lingurițe pe zi.

- Triiodtironina 40-60 mg/zi,
- L-thyroxina 100-200 mg/zi,
- extract tiroidian 10-12 mg/zi.
- **Jodid**<sup>®</sup> 100 și 200μg
- **Iodthyrox**<sup>®</sup>

Rezultate: unii autori dau până la 80% dispariția gușii după 6 luni. Rezultate mai bune vom avea dacă se administrează hormoni tiroidieni în perioade cu necesități crescute: pubertate, postsarcină, menopauză.

*Terapia chirurgicală.* Este indicată în:

- guși mari voluminoase,
- guși neomogene la palpare și aspect polinodular scintigrafic,
- guși cu tulburări de compresiune,
- gușă nodulară solitară, nodul toxic sau nodul rece.

Un gușat operat va fi supus tratamentului substitutiv tiroidian timp de 5-6 luni, pentru împiedicarea hipertoniiei tireotrope, urmat apoi de administrarea obligatorie de iodură de potasiu, în caz contrar apar recidive.

## TIROIDITELE

**Definiție.** Tiroiditele se definesc ca inflamația glandei tiroide, ce poate surveni pe o tiroidă indemnă, sau pe o gușă anterior preexistentă, caz în care tiroidita poartă denumirea de strumită.

Clinic, evolutiv, tiroiditele pot avea trei aspecte:

- acută,
- subacută,
- cronică.

**Etiologie.** Tiroiditele au diverse etiologii:

- microbiană, ca în tiroiditele acute,
- virală, în tiroiditele subacute,
- procese autoimune, în tiroiditele cronice.

### TIROIDITA ACUTĂ ȘI SUBACUTĂ (de QUERVAIN)

Diferența între cele două forme este dată de intensitatea fenomenelor.

**Etiologie.** Factorul etiologic este dificil de determinat:

- viruși,
- infecții bacteriene.

Tiroidita acută este de etiologie microbiană și poate fi:

- supurată
- nesupurată.

Tiroidita subacută ( de Quervain), este de regulă de etiologie virală, ea apare cel mai frecvent în perioadele de epidemie virală.

**Semiologie clinică.** Debut brusc cu stare febrilă care poate ajunge în formele acute la 39-40°C, cu frisoane repetate, cu o stare de curbură caracteristică infecțiilor: mialgii, artralgi, astenie, stare de rău, transpirații.

Patognomonic pentru tiroidită sunt fenomenele locale de la nivelul tiroidei. Fenomenele locale depind de faptul dacă tiroidita subacută sau acută a survenit pe:

- o tiroidă indemnă, când se produce o hipertrofie moderată și globală a volumului tiroidei,
- o tiroidă preexistentă hipertrofiată putând îmbrăca orice aspect posibil: gușă mare, gigantă, uniformă, nodulară, polinodulară, etc.

Caracteristic este durerea spontană la nivelul tiroidei, care se exacerbează la palpare, la deglutiție (difuză sau la un lob sau în porțiunea unui lob). Durerea are caracter difuz, în regiunea cervicală anterioară și mai ales la nivelul sternocleidomastoidienilor cu iradiere în vecinătate: ganglionii esofago-traheeni, cervicali, submaxilari, mastoidieni, ganglioni ce sunt dureroși.

Din punct de vedere funcțional tiroiditele, la debut, se însoțesc de fenomene de hipertiroidism, care se topesc în fenomenele infecțioase date de infecția tiroidiană: tahicardie, transpirații, insomnii.

**Semiologie de laborator.**

1. VSH foarte crescut, reprezintă markerul evoluției și tratamentului.
2. Hiper  $\alpha$  și hiper  $\beta$  globulinemie.
3. leucocitoză cu mononucleoză.
4. PBI poate fi crescut.
5. cromatograma hormonilor tiroidieni: pe lângă produșii finali apar tireoglobuline, tirozine, globuline iodate.
6. RIC scăzută.
7. Scintigrama: tiroidă neuniform captantă, cu aspect „mâncat de molii”.

**Evoluție.** Tiroiditele pot evolua:

1. spontan spre abcedare la periferie sau într-un organ din vecinătate (trahee, esofag, tegument),
2. cronicizare,
3. vindecare cu restitutio ad integrum.

**Tratament.** Terapia vizează tratament etiologic și patogenetic.

Se instituie terapie antiinflamatorie nesteroidă: fenilbutazonă, indometacin, diclofenac, și corticoterapie. De asemenea, se utilizează sedative. În tiroiditele acute se administrează antibiotice cu spectru larg sau asociații de antibiotice, concomitent cu tratamentul antiinflamator și sedarea bolnavului. Întreruperea tratamentului se face numai la normalizarea VSH-ului, cu scăderea dozelor de tratament.

În caz de fistulizare se practică drenajul chirurgical.

În caz de recidive, se poate recurge la röntgen terapie ca tratament antiinflamator, sau chiar la tiroidectomie.

## TIROIDITELE CRONICE

Tiroiditele cronice se pot clasifica în funcție de factorul etiologic în:

1. nespecifice: - autoimune: tiroidita limfocitară Hashimoto și tiroidita lemnoasă Riedl,
2. specifice: - TBC,  
- lues,  
- actinomicoză.

Tiroidita autoimună limfocitară cronică sau cum mai este denumită tiroidita Hashimoto este una din cele mai frecvente afecțiuni tiroidiene afectând 10-12% din populație. Tiroidita lemnoasă Riedl apare sub 1% din tireopatii este o fibroză proliferativă intratiroidiană cu extensie extratiroidiană, după unii autori fiind o variantă severă în evoluția tiroiditei Hashimoto.

**Semiologie clinică.** Semnul clinic obiectiv care ne face să ne gândim la tiroiditele cronice este aspectul indurat al glandei tiroide hipertrofiate, aspect

lemnos ca în boala Hashimoto sau tiroidita cronică autoimună sau și mai dur ca în tiroidita cronică fibroasă Riedl.

Clinic, în tiroiditele Hashimoto se evidențiază gușa difuză sau nodulară, uneori cu adenopatii latero-cervicale, iar funcțional apare: eutiroidie 80%, hipotiroidie 15%, hipertiroidie (hashitoxicoza) 5%. Tiroidita Hashimoto se asociază adesea cu alte afecțiuni autoimune:

- poliendocrinopatii: diabet insulino-dependent, insuficiență corticosuprarenală cronică (sindrom Schmidt), hipofizita, ovarita, hipoparatiroidia.
- alte afecțiuni neendocrine: vitiligo, anemie Biermer, lupus, poliartrita reumatoidă, polimiozita, etc.

**Semiologie de laborator:** Anticorpilor antitiroidieni, antitireoglobulinici, antiperoxidază, au titruri crescute.

Diagnosticul de certitudine îl va pune biopsia. Diagnosticul de prezumție, este dat de titrul crescut al anticorpilor antitiroidieni, care însă se găsesc și în alte stări patologice ale tiroidei sau chiar la eutiroidieni.

**Tratament.** Tratament medicamentos nu are. Tratamentul chirurgical este obligatoriu, din cauza diagnosticului diferențial dificil, uneori chiar imposibil cu neoplasmul tiroidian.

## NEOPLASMUL TIROIDIAN

Reprezintă o cauză importantă de morbiditate în cadrul afecțiunilor tiroidiene, având o incidență anuală de 30-40 cazuri la un milion de indivizi și o rată de mortalitate sub 1% din totalul deceselor prin cancer.

**Etiologie.** Factorii predispozanți sunt:

- sexul feminin este de cel puțin trei ori mai afectat decât cel masculin; un nodul apărut la un bărbat este mai probabil cancer, decât un nodul apărut la femeie.
- vârsta copilăriei este mai frecvent asociată cu riscul crescut de malignitate a unui nodul tiroidian: 50% din nodulii tiroidieni la copii sunt maligni.
- iradierea în antecedente a regiunii capului și gâtului pentru diverse afecțiuni: adenoidite, timus, etc.
- factori genetici dovediți prin existența unor mutații ale unor protooncogene, precum și mutații la nivelul cromozomului 10 în cazul MEN II care asociază carcinomul tiroidian medular.

**Semiologie clinică.** Este o boală polimorfă cu manifestări clinice generale, locale și regionale. Aspectul tiroidei este variat, mai ales în fazele incipiente. Orice hipertrofie tiroidiană apărută brusc, cu evoluție rapidă trebuie suspiciunată de cancer tiroidian. În fazele avansate, tiroida are consistență fermă, dar poate fi și moale; prezintă stergerea conturilor, aderență puternică de planurile profunde și țesuturile din jur; jenă, durere spontană sau la palpare.

*Manifestări regionale:*

- metastaze loco-regionale,
- fenomene de compresiune,

- disfonie,
- dispnee, tuse prin comprimarea traheei,
- disfagie prin comprimarea esofagului,
- turgescența jugularelor, cianoza feței prin compresiune vasculară,
- dureri cervicale.

*Manifestări generale:*

- astenie fizică, pierdere în greutate,
- uneori febră neoplazică,
- metastaze: plămâni, mediastin, oase, ficat, rinichi.

Din punct de vedere funcțional cancerurile tiroidiene pot fi cu:

- hipotiroidism, frecvent,
- hipertiroidism, rar,
- eutiroidie, cel mai frecvent.

**Semiologie de laborator.**

1. VSH, poate fi mult crescut.
2. Scintgrama tiroidiană, variate aspecte, eventual zone captante în afara corpului tiroidian (metastaze).
3. Ecografie tiroidiană.
4. CT, RMN, angiografie.

Semne de certitudine:

5. Puncția biopsie cu ac fin sau examenul histopatologic al fragmentelor incluse în gheață sau parafină.

6. Markerii tumorali:

- tireoglobulina, cel mai bun sprijin diagnostic și de evoluție a carcinomului tiroidian. Este crescută și în gușa endemică, tiroidită subacută, boala Graves, etc.

- anticorpi antitireoglobulinici, cu aceeași semnificație.

- antigenul carcinoembrionar, folosit la pacienți operați pentru urmărirea recidivelor și a metastazelor.

- calcitonina, prezentă în cancerul medular, utilă în screeningul familial al pacienților cu MEN II și în urmărirea recidivelor.

**Histologie.**

Ca origine neoplasmele tiroidiene sunt de mai multe tipuri:

1. folicular: - papilar,  
- folicular,  
- anaplastic sau nediferențiat.
2. parafolicular: cancerul medular.
3. origine variată: - limfoame,  
- sarcoame,  
- metastaze, etc.

*Cancerul papilar:* reprezintă 60-70% din cancerurile tiroidiene la adult și aproximativ 80% la copii. Are o frecvență de 2-3 ori mai mare la femei, față de bărbați, îndeosebi în decada a III-a și a IV-a de vârstă.

*Cancerul folicular*: reprezintă 25-30%, apare mai frecvent după 40 ani, predomină la sexul feminin. Citologic se prezintă sub 3 forme:

1. cu celule Hürthe,
2. cu celule clare,
3. gușă proliferantă Langhans-carcinom trabecular.

*Cancerul anaplastic*: sau nediferențiat, apare mai frecvent la vârstnici, cu guși preexistente, la care relativ brusc încep să crească și să determine tulburări de compresiune. Prezintă mai multe forme:

- cu celule gigante, monstruoase,
- cu celule rotunde, fără țesut conjunctiv,
- cordoane cu celule fuziforme.

*Cancerul medular*: apare pe celulele parafoliculare C, ce fac parte din sistemul APUD. Celulele parafoliculare C, pe lângă calcitonină, pot secreta histamină, prostaglandine, serotonină, somatostatina, ACTH, CRH, etc. Se asociază cu feocromocitomul, adenomul paratiroidian și constituie neoplaziile endocrine multiple MEN Iia și MEN Iib alături de cancerul gastric, cancerul pancreatic.

**Diagnosticul de certitudine**: este realizat prin puncția bioptică și examen extemporaneu intraoperator și histopatologic postoperator.

**Diagnosticul diferențial**. Este obligatoriu de făcut cu:

- tiroiditele cronice,
- guși vechi,
- noduli necaptanți.

**Tratamentul**. Tratamentul de elecție este cel chirurgical, celelalte metode terapeutice: iradiere cu iod radioactiv, chimioterapia, cobaltoterapie fiind alese în funcție de forma histopatologică.

În timpul tratamentului chirurgical este obligatoriu în suspiciunea de neoplasm tiroidian, efectuarea examenului extemporaneu la gheață, deoarece terapeutică chirurgicală este diferită, în nodulul rece necaptant sau neoplasmul tiroidian. În fibroadenomul tiroidian se extirpă nodulul, în neoplasmul tiroidian se efectuează tiroidectomie totală, necesară în abordarea postoperatorie cu iod radioactiv a eventualelor metastaze.

Neoplasmul tiroidian apărut pe epiteliu funcțional este un neoplasm curabil, chiar cu metastaze, prin tratament specific cu iod radioactiv ele fiind topite. Nu toate neoplasmul tiroidiene beneficiază de tratament cu iod radioactiv, ci numai neoplasmul apărut pe epiteliu funcțional al tiroidei, epiteliomul, adenocarcinoamele, în timp ce formele nediferențiate sau cele pe țesut conjunctiv, sarcoamele nu beneficiază. Se va face cobaltoterapie, röntgen terapie, chimioterapie.

Postoperator se va efectua substituția tiroidiană cu rol substitutiv și supresor hipofizar. Se va controla aproximativ la 6 luni nivelul tireoglobulinei și a calcitoninei, orice creștere a lor, fiind un semnal de alarmă, de reactivare, recidivă sau metastaze.



## PARATIROIDELE

Sandström în 1880 și apoi Nicolas 1893 au făcut prima descriere a paratiroidelor. În 1900, Vassale și Generali prin ablația paratiroidelor au produs experimental tetania, iar semnele hipocalcemiei în urma ablației au fost semnalate de Mac Callum și Voegtlin. Primul care a intuit efectul terapeutic al calciului în tetanie a fost C.I.Parhon. În 1907 Baekeley și Beebe au făcut primul studiu asupra principiului activ secretat de paratiroide. Collip în 1924 extrage un polipeptid din paratiroidă și îl denumește parathormon.

### **Anatomie.**

Glandele paratiroide sunt în număr variabil cu specia (2,4,6). La om sunt 4, situate pe peretele posterior al celor doi lobi tiroidieni. Provin din pungile brahiale III și IV de unde derivă și timusul, și coboară. Aplazia paratiroidelor și a timusului constituie sindromul Di George. Patologic paratiroidele pot fi în mediastinul anterior sau posterior.

Paratiroidele conțin 3 tipuri de celule:

1. celule principale, care sintetizează parathormonul, bogate în reticul endoplasmic, aparat Golgi,
2. celule clare, care sunt celule apoase, o variantă a primelor și au același aspect, fiind în repaus,
3. celule oxifile cu rol neelucidat.

## METABOLISMUL FOSFO-CALCIC

Ionul de calciu are un rol esențial în organism, participând la toate procesele biologice:

- în transmiterea influxului nevros,
- eliberarea neurohormonilor,
- în contracția musculaturii striate, netede și cardiace,
- în procesele de coagulare și hemostază,
- mineralizarea și remanierea osoasă,
- afectează procesele secretorii ale glandelor exo și endocrine, participă la interrelația receptor-hormon,
- în celule calciu este în mitocondrii și microzomi,  $Ca^{2+}$  mitocondrial trece în citosol fiind necesar în activitatea sistemului enzimatic cAMP dependente,
- $Ca^{2+}$  afectează direct procesul de fosforilare oxidativă și utilizarea ATP-ului. Din aceste motive se administrează medicamentele care blochează intrarea  $Ca^{2+}$  în cord, mai ales în cordul ischemic.
- $Ca^{2+}$  afectează indirect Ph-ul celular, conținutul celular în fosfor și magneziu.

- el este component al membranelor și influențează permeabilitatea celulară și funcțiile enzimaticе.

Organismul are 1200-1400 gr. calciu din care 99% este extracelular și cel mai mult în țesutul osos. În lichidul extracelular este doar 1,5 gr. Aportul de calciu este alimentar, pâine albă, ouă, lapte și derivatele lui, legume verzi.

Necesarul zilnic se estimează la 1000 mg calciu, necesarul fiind mai mare în creștere, naștere și lactație. Absorbția preponderentă este la nivel duodenal, fiind un proces activ, necesitând o proteină de transport  $\text{Ca}^{2+}\text{BP}$  (calciu bound protein). Eficiența transportului depinde de concentrația Ca în organism, fiind mai mare în carențe, redusă în exces de calciu, de conținutul alimentar, fiind redusă în prezența fosfaților, a acidului fitic, acizilor oxalici din vegetale, a grăsimilor cu care formează complexe insolubile. De asemenea este crescută în prezența HCl, aminoacizilor, a citratului.

Absorbția intestinală de calciu este parțială, deci 1000 mg se absoarbe jumătate, din care 300mg sunt secretate ulterior în lumenul intestinal, deci absorbția netă este de circa 100-200 mg/zi. Calciu absorbit trece în poolul extracelular și se echilibrează prin interschimb rapid cu calciu interschimbabil din țesuturile moi și oase. Calciu ultrafiltrabil trece în capilarele glomerulare. Se filtrează aproximativ 8g/zi din care 98% este reabsorbit, 100-200 mg fiind eliminate prin urină. Reabsorbția calciului filtrat de-a lungul nefronului este similară celei de Na, adică 2/3 în tubul proximal, 20-25% în ansa lui Henle și 10% în tubul distal, restul în cel colector. Se sugerează o corelație directă între reabsorbția de Na și de calciu; factorii care cresc reabsorbția proximală a Na cresc și reabsorbția proximală de Ca și invers. Astfel, factorii care cresc expansiunea volumului extracelular, ca ingesta sau infuzia de NaCl, sau administrarea de mineraloregulatori, deprimă reabsorbția de Na, dar și de Ca; invers, factorii care contractă volumul extracelular, ca restricția de NaCl, administrarea de tiazide, stimulează reabsorbția de Na și Ca.

Parathormonul, calcitonina și fosforul anorganic, care controlează metabolismul calciului apar cu acțiuni independente de modificarea indusă de Na, ceea ce sugerează acțiunea în zona distală a nefronului în care transportul de Na și Ca sunt dissociate.

În circulație, metabolic activ este calciu ionic care reprezintă 50% și 46% calciu este legat reversibil de albumină. O mică cantitate este difuzabil – complexat (asociat cu citratul).

Concentrația plasmatică a calciului este:

8,8-10,2 mg% sau

2,20-2,55 mmol/l.

La un individ sănătos, independent de aportul de calciu, variațiile calcemiei nu depășesc 0,3% datorită faptului că metabolismul are o reglare homeostazică și organismul are un depozit de calciu osos.

Sistemul osos:

Scheletul conține 99% calciu sub 2 forme:

- amorfă,

- cristale similare cu hidroxiapatita.
- Sărurile de calciu reprezintă 1/3 din greutatea corpului, masa proteică 1/5, restul apă.
- Matricea osoasă este formată din: colagen 95% și 5% mucopolizaharide.
- Osul mai conține: sodiu, magneziu, fluor, clor, carbonat, citrat.

La nivelul osului sau descris două procese de remanier:

1. interschimb ionic izo, și hetero ionic, produs la suprafețele insuficient calcificate. Este un proces continuu, dar nu modifică valoarea calcemiei și a fosfatemiei.
2. remanier osoasă, depuneri și rezorbție osoasă, datorat celulelor osoase și reglat hormonal și care modifică valoarea calcemiei și fosfatemiei.

Celulele osoase sunt de mai multe tipuri:

a. *celule generatoare* – sușe,

b. *osteoblaste*, care se găsesc la limita osului calcificat și necalcificat; sintetizează colagen, fiind derivate din proosteoblaste.

c. *osteocite*: care stimulate, au rol în rezorbția osoasă, produc lactat și citrat, sunt bogate în lizozomi și colagenaze, au rol în depolimerizarea matricei.

d. *osteoclaste*: sunt celule voluminoase, multinucleate, cu conținut în hidroxilaze acide și lizozomi.

Aceste celule sunt interconvertibile. Calcitonina stimulează conversia osteoclastelor în osteoblaste.

Depunerea osoasă are 2 etape:

1. sinteza matricei,
2. mineralizarea ei.

1. *Sinteza matricei*. Colagenul din matrice este sintetizat în osteoblaste. În ribozomi se sintetizează protocolagenul, cu 1200 AA, iar din protocolagen se ajunge la colagen prin hidroxilarea unor aminoacizi. Astfel prolina se hidroxilează și devine hidroxiprolină, iar lizina devine hidroxilizină. În transformarea lui în colagen, protocolagenul se asociază hidrocarbonatelor și formează glicoproteină, fază petrecută intracelular.

Colagenul este eliminat extracelular, se deshidratează, proces ce reduce solubilitatea și devine insolubil, formând osteoidul capabil să mineralizeze. De la inițierea sintezei de colagen până la mineralizare trec 8-10 zile.

2. *Mineralizarea matricei*. Faza inițială a mineralizării nu este precisă. Nu se știe când se face nucleerea, dacă legătura se face prin carbonat sau fosfat, și se leagă de serine sau hidrocarbonate.

Raportul ionilor de Ca și P trebuie să ajungă la o solubilitate în medie 1,5  $Ca^{2+}/P=1,33-1,66$ . Când se atinge acest raport se produce precipitarea. Inițial se formează Ca fosfat amorf, care prin maturizare se convertește în cristale similare hidroxiapatitei, dar și alte cristale (OPC octocalciu fosfat unde  $Ca^{2+}/P=8,6$ ). Fibre de colagen similare sunt și în alte părți ale organismului, ex. pielea. Pirofosfatul compete și împiedică depunerea de calciu la nivel de

colagen în organism. În os, pirofosfatul este redus de pirofosfatază și fosfataza alcalină și îl inactivează.

*Resorbția osoasă*: intervin colagenaze și hidroxilaze acide, care degradează matricea și eliberează minerale. Procesele de depunere de matrice și mineralizare pot fi afectate independent, ex. rahitism și osteomalacie, nu se face mineralizare, dar matricea este normală. În osteoporoza din sindromul Cushing nu se formează matricea și deci nu se face nici mineralizare.

În concluzie: osul este un organ deosebit de plastic, în permanență remaniere. Depozitarea calciului are loc pe o tramă proteică. Structura lui:

- fascicule de colagen, alcătuit din fibre de colagen, pe care se depune cristalul osos.

- între fasciculele de colagen se găsește substanța proteică, osificată, numită oseină,

- colagenul provine din:

prolină<sup>-prolinhidroxilaza</sup>hidroxiprolina----protocolagen----colagen.

- cristalul osos este format din apatită, un hidroxid de fosfat de calciu la care se adaugă alte săruri de calciu, potasiu, clor, fluor.

Oseina este formată din acid condroitin sulfuric, glicuronic și alte săruri ale acidului sulfuric. Formarea și remanierea osoasă depinde de celule speciale cu evoluție foarte curioasă.

Celula sușă-osteocite-preosteoblaste-osteoblaste-preosteoclaste-osteoclaste care pot să se transforme din nou în celula sușă. Aceste celule sub stimuli diferiți, primesc funcții diferite.

Osteoblastele intervin în sinteza osoasă, iar osteoclastele în liza osoasă.

Osteoblastele pun în libertate două enzime:

1. prolinhidroxilaza care intervine și transformă prolina în hidroxiprolină care trece în protocolagen și în final în colagen și acesta se depune pe cristalul osos.
2. fosfataza alcalină intervine în unirea calciului cu fosforul și formează apatita sau fosforilatul de calciu.

Osteocitele determină liza osoasă prin două enzime:

1. colagenaza care determină liza colagenului,
2. citrat de hidrogenază care în competiție cu fosfataza alcalină formează săruri solubile de citrat de calciu care nu mai rămân fixate pe colagen și eliberează calciul din citrat ducând astfel la liza osoasă.

## REGLAREA METABOLISMULUI FOSFO-CALCIC.

Sistemele de reglare ale metabolismului calcic sunt complexe. Metabolismul calciului este controlat prin acțiunea independentă și interdependentă a trei hormoni:

1. parathormonul (PTH),
2. calcitonina (CT),
3. hormonul D.

Acești factori acționează la nivelul organelor implicate: renal, osos, intestinal, deci la nivelul tuturor țesuturilor unde există un proces activ de calciu.

### PARATHORMONUL.

Este un polipeptid cu 84 AA, provine dintr-un prehormon cu 109 AA, care prin scindare duce la fracțiuni cu 34 AA care sunt active din punct de vedere biologic. Deci peptida cu 84 AA este un precursor, care se scindează în fracții mici, fie în celula paratiroidiană, fie la nivel de receptor. Din această cauză dozarea RIA este dificilă.

Este degradat hepatic, mai puțin renal. Parathormonul intervine în procesul de formare și liză osoasă, acționând prin cAMP la nivelul organelor „țintă”: os, intestin, rinichi, cristalin, dinte, glande salivare, având rolul de a aduce calciul în sânge, intervenind în reglarea calcemiei.

Parathormonul este factor hipercalcemiant. Secreția lui este stimulată de scăderea concentrației de calciu ionic. Acest ion este esențial în conversia prohormonului în hormon activ. Intervin două faze:

a. una de eliberare a hormonului existent sintetizat;

b. faza tardivă în care se produc noi sinteze, dacă stimulii persistă.

Eliberarea de PTH este mediată de cAMP și stimularea adenilciclazei, sensibilă la concentrația de ioni de calciu. Sensibilitatea celulelor paratiroidiene la concentrația de  $Ca^{2+}$  este mai mare decât a oricărui țesut.

*Acțiuni:*

Se acceptă în prezent că PTH menține concentrația de  $Ca^{2+}$  acționând la toate nivelele: osos, renal, intestinal, mușchi netezi și striati. În unele acțiuni PTH-ul are nevoie de prezența vitaminei D necesară în sinteza proteinei transportatoare de  $Ca^{2+}$ . PTH stimulează absorbția intestinală de  $Ca^{2+}$  în prezența vitaminei D.

La nivel osos:

- stimulează activitatea și durata de viață a osteoclastelor și inhibă transformarea lor în alte tipuri de celule.

- stimulează activitatea osteocitului și modifică Ph-ul, favorizând depolimerizarea matricei.

- la os, reduce sinteza de colagen și multiplicarea celulelor osoase, deci, PTH favorizează rezorbția osoasă.

La nivel renal:

-PTH-ul ar trebui să crească rezorbția de calciu. Dar găsim hipocalcemie în tetanie și hipercalcemie în hiperparatiroidism. Este vorba de un prag renal pentru calciu: dacă calciu este sub 7mg nu apare în urină; la fel dacă este peste 12 mg, se elimină prin urină.

-PTH are o acțiune directă asupra fosforului. Se reduce rezorbția tubulară de P și crește excreția de fosfat, calciu, sodiu, potasiu și carbonat. Excreția de fosfor este mai mare decât filtratul glomerular, deci nu reduce numai retrorezorbția de fosfor, ci determină și excreția fosfatică producând fosfaturie.

-Deci la nivel renal activează eliminarea fosforului și rezorbția tubulară de calciu.

La nivel intestinal:

-PTH intervine activând absorbția intestinală a calciului.

Reglarea secreției de PTH: depinde de valoarea calcemiei, se face prin mecanism de feed-back negativ: scăderea calcemiei în sânge duce la creșterea secreției de PTH ceea ce va duce la liză osoasă; creșterea calciului în sânge scade secreția de PTH.

În reglarea secreției de PTH mai intervin: calcitonina și 1,25 dihidroxicolecalciferolul = D<sub>3</sub>.

## CALCITONINA.

Calcitonina este un hormon hipocalcemiant, fapt dovedit în 1961 de către Copp și colab, considerând calcitonina ca fiind secretată de celulele parathormonului. Ulterior s-a dovedit că este secretată de tiroidă și a fost denumită de Hirsch tirocalcitonină. În 1965 Care, confirmă originea tiroidiană a calcitoninei și o identifică cu cea descrisă de Copp.

Cercetările recente, au arătat că nu există calcitonină în paratiroidă, ci numai în tiroidă. Natura celulelor secretante de calcitonină este arătată în 1932 când s-a descoperit la nivelul tiroidei prezența unor celule cu caracter neurovegetativ, numite celule „C”, considerându-se originea lor în ultimul corp brahial. Ulterior, s-a văzut că aceste celule provin din creasta neurală. De fapt ele sunt celule APUD de origine neuroectodermică. La mamifere migrează și sunt încorporate difuz în glanda tiroidă. La vertebratele inferioare, ele migrează numai până în corpul ultim brahial.

Calcitonina a fost izolată la 8 specii animale, a fost sintetizată la 5 specii (bovină, porcină, pește, somon și om), iar în terapie se utilizează numai trei preparate care conțin secvențe de AA necesare terapiei: umană, porcină și somon, ultima având activitate de circa 40 ori mai mare față de celelalte.

Calcitonina apare în perioada intrauterină și scade cu vârsta. Ea are o secreție ciclică: maximum la amiază, secreția scade după-amiază, valorile se mențin scăzute în timpul nopții și în primele ore ale dimineții.

Structura este reprezentată de un lanț de 32 AA, cu o punte disulfidică între 1 și 7. Cercetări recente sugerează existența unui precursor care conține și un al doilea hormon hipocalcemiant: Katalcina, cu efect direct, dar și de potențare a calcitoninei. Diferențele de specie între secvențe explică activitatea și durata de acțiune diferită a preparatelor în funcție probabil și de sensibilitatea receptorilor. Cea mai activă și apropiată de calcitonina umană este calcitonina somonului.

*Acțiuni:*

-Acțiunile calcitoninei sunt încă neprecizate în totalitate. Au fost cercetate la variate specii și este posibil ca acțiunile să difere, astfel la pești apare cu rol în adaptarea la mediu.

-Acțiunile hipocalcemiantă și hipofosfatemică apar în interdependență cu ceilalți doi factori de control ai homeostaziei calcice, de PTH și metaboliții hormonal ai vitaminei D<sub>3</sub>. Inițial s-a sugerat că este un hormon antagonist PTH-ului, dar corelațiile apar mai mult indirecte, prin intermediul calcemiei. Calcitonina este numai parțial antagonistă hormonului paratiroidian.

-Nu are acțiune la nivelul intestinului.

-La nivel renal are acțiune de inhibiție a resorbției tubulare de calciu și de creștere a clearance-ului de P, Na, K, Mg.

-La nivel osos, se opune acțiunilor induse de PTH și vitamina D<sub>3</sub>.

-Reduce resorbția osoasă, inhibă osteoliza, deprimând activitatea osteoclastică.

-Stimulează conversiunea osteoclastelor în osteoblaste.

Prin acțiunile ei, se produce scăderea calciului seric total, a fracțiunii legate de proteine și a celei ionizate.

Mecanismul de acțiune ar fi prin cAMP și influențarea pompei calcice prin fixarea pe un receptor de membrană diferit de cel pentru PTH, cu reținerea calciului la nivel celular.

Relațiile calcitoninei cu vitamina D<sub>3</sub> sunt în cercetare: din observațiile adunate, apar că sunt de stimulare reciprocă: 1,25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> stimulează secreția de calcitonină, care la rândul ei stimulează activitatea 1 $\alpha$ -hidroxilazei necesară metabolitului hormonal. Este posibil ca aceste acțiuni de stimulare reciprocă să aibă importanță în unele perioade fiziologice: creștere, graviditate, lactație. Creșterea simultană a celor doi hormoni protejează scheletul și dirijează acțiunea metabolitului vitaminic activ la nivel intestinal.

Stimularea secreției de calcitonină se efectuează prin:

- concentrația plasmatică a calciului,
- hormoni gastro-intestinali: gastrină, enteroglucagon, pancreozimină, colecistokinină.

Calcitonina inhibă secreția gastrică, volumul ei, aciditatea liberă și totală, secreția de pepsină, secreția pancreatică exo și endocrină. Se pare că ea ar fi un hormon de ajustare a hiperglicemiei postprandiale.

Unele acțiuni ale calcitoninei apar similare cu somatostatina și este posibil să fie mediate prin acest hormon. S-au mai semnalat acțiuni ale CT asupra hipofizei în special asupra prolactinei și unele acțiuni asupra sistemului nervos de tip analgezic.

În ceea ce privește raportul CT cu hormonii sexuali, sugerate de faptul că secreția de CT scade cu vârsta (un hormon necesar vieții nu ar trebui să scadă cu vârsta) și invers, procesele osteoprotice cresc cu vârsta mai ales la femeia după menopauză. Se ridică problema dacă acest hormon nu intervine în osteoporoza din menopauză. Se susține că estrogenii au acțiune asupra osului (osteoporoza din menopauză se explică prin faptul că nu sunt estrogeni), dar mecanismul de acțiune nu este elucidat. Cercetările Institutului C.I.Parhon, asupra calcitoninei, arată că acțiunea hormonilor sexuali asupra osului ar putea fi mediată de calcitonină.

În concluzie: importanța calcitoninei în homeostazia calcică rămâne a mai fi stabilită, nu s-au identificat sindroame hipo sau hiperfuncționale. Mai mult chiar, secreția excesivă din cancerul medular tiroidian, nu se însoțește de hipocalcemie severă. S-a sugerat fără a fi confirmat, un exces calcitoninic în unele cazuri de osteoporoză familială.

Totuși calcitonina a găsit o aplicație clinică în tratamentul bolii Paget, fiind singurul tratament al acestei afecțiuni.

## HORMONUL D

Alt factor important în controlul homeostaziei calcice este vitamina D și metabolizii ei. Vitamina D este un hormon, deci nu intră în compoziția alimentelor, se sintetizează în organism, are receptori specifici, reglează procesele metabolice și nu intră în procesele metabolice.

Este un hormon sterolic, și metabolismul ca și mecanismul de acțiune este similar hormonilor steroizi.

*Sinteza:*

Are loc la nivel hepatic din colesterol. Transportat prin bilă, în intestin se produce prima modificare a colesterolului fiind convertit în 7-dehidrocolesterol, un prohormon. Din intestinul subțire este transportat în circulație și de aici în tegumente, unde sub acțiunea razelor UV suferă o reacție fotochimică și este convertit în colecalciferol sau vitamina D.

Spre deosebire de ergocalciferol, sterol biologic activ produs sub acțiunea ultravioletelor la plante, colecalciferolul nu are activitate biologică, aceasta fiind câștigată prin două hidroxilări succesive:

1. prima treaptă în activare are loc la nivel hepatic, sub acțiunea 25-hidroxilazei formându-se 25-OH colecalciferol,
2. a doua etapă a bioactivării, se produce la nivel renal în mitocondriile canalelor tubulare renale și constă în hidroxilarea la C<sub>1</sub> cu formarea de 1,25 dihidroxicolecalciferolul sau vitamina D<sub>3</sub>, care este forma activă.

Spre deosebire de hidroxilarea hepatică, a doua hidroxilare este o treaptă limitativă sub control hormonal și biochimic. La nivel renal se mai poate hidroxila la nivelul C<sub>24</sub>, dând 24, 25 dihidroxicolecalciferolul, formă inactivă biologic.

Formarea metabolitului activ 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> este în funcție de concentrația Ca și P seric. Hipocalcemia ca și hipofosfemia sunt stimuli primari ai activării 1-hidroxilazei, PTH care și el este activator a 1 $\alpha$  hidroxilazei, mediază probabil acțiunea hipocalcemiantă și acționează indirect prin hipofosfemie. Adicional există și un feed-back între valorile circulante ale 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> și sinteza lui. Efectul poate fi direct sau indirect prin supresarea secvenței hormonului paratiroidian, probabil tot prin mecanism de feed-back paratiroidele având receptori specifici pentru metabolitul hormonal al vitaminei D<sub>3</sub>.

La indivizii normali, valorile metabolitului activ 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> sunt de 1-2 $\mu$ g/ml, de 100 ori mai mici față de valorile 25-OH D<sub>3</sub>.



Rolul acestei vitamine, de fapt hormon, așa cum s-a arătat este :

- în sinteza proteinei de transport al calciului CaBP.
- în stimularea absorbției calciului la nivel intestinal,

În concluzie, vitamina D:

- favorizează depunerea calciului în os,
- este vitamină UV dependentă,
- se sintetizează sub stratul pigmentar al tegumentelor,
- suferă 2 hidroxilări la C<sub>25</sub> la nivel hepatic și C<sub>1</sub> la rinichi, devenind forma cea mai activă biologic.

Patologia corelată cu vitamina D<sub>3</sub>: rahitismul și osteomalacia.

## OSTEOMALACIA ȘI RAHITISMUL

Osteomalacia, sau osul moale, este datorită unui defect în mineralizarea osoasă; în timpul creșterii defectul interesează și cartilajele epifizale, iar termenul aplicat este de rahitism. Ambele afecțiuni se caracterizează prin creșterea valorilor totale de osteoid necalcificat din os. În osul normal aproape toată matricea este calcificată; fragmente minuscule de osteoid necalcificat pot persista la marginea trabeculelor osoase, unde se face depunerea osoasă.

În osteomalacie, inițial, fragmentele necalcificate sunt discrete, dar suprafața lor este crescută față de normal; se extinde în timp, cuprinzând suprafețe din ce în ce mai întinse. Decalcifierea este generalizată, pe acest fond apărând zone de rarefiere lineară, așa numitele pseudofracturi. Spre deosebire de osteoporoză, demineralizarea coloanei vertebrale este mai rar întâlnită; cazurile de osteomalacie a coloanei fiind cunoscute sub numele de osteomalacie axială.

Prezența țesutului osteoid nu este suficientă pentru diagnostic, acesta putând fi prezent și în alte afecțiuni, cu formare exagerată de os ca: boala Paget, hiperparatiroidism primar, tireotxicoze. În osteomalacie este o combinație de formare accelerată de osteoid, cu mineralizare defectuoasă (se pun în evidență cu tehnica simplă a tetraciclinii).

La copii, creșterea encondrală a osului este de asemeni deficitară: nu se mineralizează normal matricea intercelulară dintre celulele cartilaginoase hipertrofice de la baza platoului epifizal. Conversiunea cartilajului în os nu se produce și apare rahitismul cu hipertrofia celulelor cartilaginoase și aspectul caracteristic afecțiunii.

Cauzele acestor afecțiuni sunt variate, dar toate duc în final la carențe de vitamina D<sub>3</sub> și a metaboliților ei hormonal:

- cauze alimentare,
- expuneri insuficiente al raze UV,
- defecte în sinteza metaboliților activi,
- tulburări în sensibilitatea receptorilor,
- unele condiții patologice: gastrectomii parțiale  
atrezii congenitale ale tractului biliar,

ciroze congenitale,  
hepatite,  
pancreatite.

Pot apare după administrarea de fenilhidantoină și după barbiturice: ele stimulează sistemele enzimatice microzomale, care măresc procesele catabolice, hidantoina inhibând și absorbția intestinală a calciului, ar avea și efect direct asupra mineralizării osoase.

La copii, fenomenele clinice și radiologice apar în primele 3-4 luni de viață: primele leziuni sunt cele craniene, deformații toracice în carenă, mătănii costale, deformații costale, dentiție întârziată, iar mai târziu apar modificări și ale oaselor lungi. La adult nu sunt deformații osoase-leziunile se pun în evidență radiologic.

### **Semiologie de laborator:**

- Dozarea mineralelor din sânge și urină:

- hipocalcemie,
- hipocalciurie,
- hipofosfatemie,
- hipofosfaturie
- fosfataza alcalină este crescută.

- Radiografii osoase.

În unele cazuri unde avem o reacție hiperparatiroidiană, este prezentă și fosfaturia deci este un rahitism fosfaturic.

### **Forme clinice de rahitism.**

1. Forma clasică dependentă de vitamina D<sub>3</sub>

2. Pseudorahitismul-defect de receptor cu valori de 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> crescute, formă rară.

3. Forma hipofosfatemică, care poate fi ereditară, legată de cromozomul X sau sporadică.

4. Rahitism renal, de cauză renală se explică printr-un deficit în hidroxilare la C<sub>1</sub>.

### **Tratament.**

Rahitismul și osteomalacia se caracterizează prin dublă deficiență de calciu și fosfor și nu poate fi tratată decât cu vitamina D, care are acțiune nu numai asupra absorbției intestinale de calciu, dar și de fosfor.

Se administrează sub formă de calciferol 0,5-2,5 mg/zi, dar preferabil se va face cu metaboliții hidroxilați sau dihidroxilați, în doze de 0,5-1μg/zi. Răspunsul cel mai bun este în rahitismul vitamino-dependent; pentru rahitismul cu defect de receptor, dozele sunt în general mai mari; forma hipofosfatemică este o formă refractară, iar în rahitismele renale se va administra vitamina D dihidroxilată.

În ceea ce privește hipervitaminoza D, administrarea în doze mari a vitaminei D are efect toxic, determinând hiperfosfatemie, hipercalciurie și decalcifiere osoasă.

## HIOPARATIROIDISMUL

### Definiție.

Reprezintă o afecțiune determinată de hipofuncția paratiroidelor dată de alterarea, punerea în repaus sau absența paratiroidelor.

### Etiologie.

Cauza obișnuită a hipoparatiroidismului

1. chirurgicală: prin scoaterea paratiroidelor, în cazurile de tiroidectomie totală aplicată în neoplazii tiroidiene, tiroidite cronice sau în utilizarea radioiodului – cauza cea mai frecventă în trecut.
2. familială: forma idiopatică tranzitorie recesivă legată de sex, mai frecvent la băieți.
3. congenitală: sindromul De George-agenezie timică și paratiroidiană.
4. neonatală: formă tranzitorie datorită tratamentului excesiv a mamei cu calciu (paratiroidele fătului sunt puse în repaus) sau datorită alimentației excesive cu lapte de vacă.
5. forme dobândite-prin toxiinfecții alimentare.
6. forme mixte: genetice, infecțioase și cu patologie autoimună.

Consecințele insuficienței paratiroidiene sunt umorale:

- în sânge Ca este scăzut,
- crește eliminarea Ca intestinal,
- scade eliminarea Ca urinar,
- se produce o scădere a eliminării fosforului urinar.

Simptomatologia clinică este consecința scăderii calciului sanguin, a calciului ionizabil (care este calciul activ biologic). Clinic, manifestările sunt consecința rolului modulator al calciului asupra excitabilității nervoase și neuro-musculare în principal. Paralel cu modificările calciului se produc și modificări ale magneziului, ceea ce ne permite să vorbim de o insuficiență calcică și magnezică. Aceste manifestări datorate hipocalcemiei sunt mai grave cu cât insuficiența calcică este mai accentuată și mai prelungită în timp.

### Forme clinice.

La adult întâlnim 3 forme clinice ale insuficienței paratiroidiene:

1. *Spasmodifilia*, tetania latentă, cea mai ușoară formă, în care calciul este normal, se modifică în anumite condiții, vom găsi o proastă homeostazie a calciului.

2. *Tetania propriu-zisă* sau tetania acută, sau criza tetanică și

3. *Tetania cronică*, în care avem prelungirea în timp a insuficienței calcice.

Tetania este numele complexului simptomatic cronic sau acut, caracterizat prin rezultanta grupării semnelor de hiperexcitabilitate neuro-musculară, trofice și psihice având drept cauză, hipocalcemia. Termenul de tetanie a fost dat de Corvisart în 1852.

Semiologia formelor clinice enumerate este comună, ceea ce diferă sunt intensitatea și consecințele perpetuării în timp a insuficienței calcice.

## TETANIA LATENTĂ – SPASMOFILIA

Individualizarea tetaniei din sindroamele hipertone a fost făcută de Corvisart și Trousseau în 1852-1862, iar în 1886 Mikulicz a semnalat crize de comițialitate în cadrul tetaniei.

### **Definiție.**

Spasmofilia poate fi definită ca hiperexcitabilitatea neuro-musculară declanșată de emoții, oboseală efort, conflict.

Este cea mai polimorfă formă de manifestare tetanică, la granița patologicului, care deseori se confundă cu nevroza. Prin polimorfismul manifestărilor are totuși o serie de semne obiective care o separă net de nevroză.

### **Semiologia clinică.**

#### *Manifestări subiective:*

Acuzele subiective sunt deosebit de variate, numeroase, cu accente individuale și variabile de la caz la caz, iar gruparea lor și lipsa unui suport lezional, constituie adevărate nevroze sistematizate: nevroză cu manifestări cardiace, digestive, etc.

Cele mai frecvente acuze și mai ales importanța acordată lor de către bolnav sunt:

- senzația de nod în gât-corespunde unui spasm esofagian, ocazional sau permanent, dând bolnavului impresia că are ceva de înghițit și care persistă și după deglutiție.
- alimentele solide și chiar lichide uneori trec greu, cu „noduri”.
- acroparesteziile-senzație de înțepături, furnicături, amorțeli în degete sau extremități. Apar spontan, sau mai ales la frig, la compresiuni mecanice sau oboseala grupelor musculare respective.
- tulburări neuro-psișice: nervozitate, irascibilitate, emotivitate.
- astenie fizică și psihică, chiar cu caracter matinal, toate dominate de stare de anxietate, bolnavii sunt neliniștiți, temători, pesimiști, sunt ca și cum ar aștepta să se întâmple ceva neplăcut, ei văd partea pesimistă a lucrurilor.

Mereu le este teamă că n-au făcut ceea ce trebuie, prezintă anguozitate, stări ce pot merge până la stări obsesionale de psihastenie. Ei sunt obsedați de o melodie, poezie, vers, etc. Nevroza lor se încadrează în categoria nevrozelor anxios-depresive.

- au insomnii, somnul lor este bântuit de coșmaruri. Deseori visele lor sunt cu subiect zoomorf, sau cu căderi în gol, în vid.
- sunt oameni agitați, febrili, mereu activi, mișcători, tahichinetici.

Se spune că manifestările tetaniei latente sunt centrifuge la extremități: ale capului, ale membrelor, amorțeli, furnicături, înțepături, senzație de deget mort. Sunt oameni care stând rezemați pe un membru amorțesc, mâinile le sunt reci cu o transpirație rece, le răcesc ușor mâinile și picioarele, la nivelul tegumentelor se produc fenomene vasomotorii cu ușurință: tegumentele iau aspect marmorat, se învinețesc mâinile la frig, în stare crepusculară au secuse musculare, se zbate ochiul, spasm fascicular al buzelor, etc.

Toate acestea, traduc spasme vasculare și spasme musculare, dar de durată și intensitate scurtă. Survin când în organism se instalează o stare de alcaloză de obicei, după oboseală, hiperpnee, ingesta de alcaline, stări febrile, tulburări digestive. Toate demască hiperexcitabilitatea neuro-musculară instalată ocazional cu unul din prilejurile de dezechilibru calcic.

Se mai adaugă constipația cronică, spastică, colon iritabil, fenomene de dischinezie biliară, uneori crize de pseudoastenii, dischinezii traheobronșice.

Frecvent survin la femei premenstrual-hiperestrogenemia dezechilibrează homeostazia calcică.

#### *Manifestări obiective.*

Aceste semne dobândesc valoare de diagnostic, prin punerea în evidență a hiperexcitabilității neuro-musculare prin manevre mecanice sau electrice făcute pe un nerv motor.

Semne de hiperexcitabilitate neuro-musculară:

1. *Semnul Chwostek* – percuția nervului facial la jumătatea distanței dintre tragus și comisura bucală. Se prezintă în mai multe grade, după numărul de grupe musculare antrenate în contracție, petrecându-se o contracție în fulger ale mușchilor dependenți de nerv.
  - gradul I: contracția orbicularului buzei de partea percutată,
  - gradul II: contracția orbicularului buzei și a aripioarei nasului de partea percutată,
  - gradul III: se contractă hemifața percutată,
  - gradul IV: se contractă și jumătatea contralaterală a feței.
2. *Semnul Weiss* – percuția unghiului extern al ochiului determină contracția în fulger a orbicularului pleoapei superioare.
3. *Semnul lui Lust* - flectarea și abducția bruscă, în fulger a labei piciorului, la percuția sciaticului popliteu extern (la nivelul capului peronier).
4. *Semnul Pool* – spasm pedal, determinat de excitarea nervului crural la un subiect care, în poziție șezândă face o flexie a trunchiului pe membrele inferioare aflate în extensie.
5. *Semnul Escherich* – extensia gambei prin percuția cvadricepsului deasupra rotulei.
6. *Semnul lui Trousseau* sau semnul „mâinii de mamouș” sau „mână în gheară” –prin compresia pachetului vasculo-nervos umeral cu o bandă constrictoare, ce va suspenda circulația pe artera umerală 2-3 minute se produce ușoară flexie a antebrațului pe braț, a mâinii pe antebraț și rotire internă cu degetele în extensie și adducție. Se mai poate produce „semnul pumnului”.

Contractura musculară este tonică, suficient de puternică pentru a nu putea fi îndepărtată cu forța, utilizarea forței determinând durere.

Tulburări trofice:

-dentare: tulburări ale smalțului și dentinei, semne de distrofie dentară. Dinții își pierd luciul, devin galben-murdari, rezistența scăzută, carii frecvente, suprafața de abraziune erodată exagerat.

-unghiile: rezistență diminuată, lunula lăptoasă, suprafața striată.

-tegumente: puțin modificate, uneori fin descuamate.

### **Semiologie de laborator.**

1.Semne de hiperexcitabilitate electrică:

- utilizează curentul galvanic sau faradic, și se produce contracția musculară la închiderea și deschiderea curentului,
- cronaxia crescută,
- reobaza scăzută,
- electromiograma EMG – apariția după o singură excitație a unor succesiuni de contracții (dublete, triplete, multiplete, etc.) prelungite în timp.

2.Semne ale hiperexcitabilității neuro-musculare.

3.Umoral: nu se găsesc modificări.

### **Diagnosticul pozitiv:**

Diagnosticul pozitiv va ține cont de: semnele clinice și probe ce vor forța homeostazia calcică, prin punerea organismului în condiții în care se produce hipocalcemia: hiperpnee, administrarea de alcaline, sau chelarea calciului cu EDTA sau administrarea de estrogeni, după care se va doza calciul.

## **TETANIA ACUTĂ**

### **Definiție.**

Criză de contractură musculară survenită brusc, fără cauză aparentă, cu caracter de spasm tonic interesând atât musculatura netedă cât și cea striată, fără pierderea cunoștinței, însoțită de parestezii și durere în musculatura respectivă.

### **Semiologie clinică.**

1. Contractura mușchilor striati: *miospasm*.

Contractura poate fi localizată pe un grup muscular, segment sau poate interesa toată musculatura striată.

Contractura musculaturii feței modifică mimica feței în funcție de mușchii interesați:

- mușchii buccinatori – „râs sardonice”,
- mușchii orbiculari ai buzelor – bot de știucă,
- mușchii maseteri – jocul maseterilor
- mușchii intercostali – spasm toracic cu jenă respiratorie
- mușchii jgheaburilor vertebrale determină poziții variate ale corpului:
  - Opistotonus – curbarea spatelui, corpul sprijinindu-se în cap și călcâie.
  - Emprostotonus – flectarea puternică a corpului înapoi și flectarea gambelor și coapselor pe abdomen.
  - Pleurostotonus – curbarea laterală a corpului.
- mușchii membrelor superioare – semnul Trousseau,
- mușchii membrelor inferioare – spasm pedal.

Contractura este puternică, intensă ca o „bară de lemn” și foarte dureroasă neputând fi corectată de bolnav sau de altcineva. Este un spasm tonic.

## 2. Contractura mușchilor netezi: *leiospasm*.

Cea mai frecventă contractură în special la copil este a mușchilor laringieni = laringospasm, ce determină dispnee inspiratorie, tiraj costal, cornaj, fața se cianozează, apar transpirații profuze, gura deschisă pentru aer „ca un pește pe uscat”.

La nivelul esofagului apare „nod în gât” determinat de obstacol spastic, astfel ingesta de alimente este „dureroasă”.

Spasm stomacal – micșorarea cavității stomacului „stomac în clepsidră”, eliminarea conținutului gastric poate fi exploziv, apar dureri intense ca o criză tabetică, intermitentă.

Spasm intestinal – colici intestinale uneori cu expulzarea bruscă a conținutului intestinal sau balonări, dureri intestinale ce se pot confunda cu volvulus, infarct intestinal, abdomen acut; bolnavul ia poziții antalgice.

Contractura vezicii biliare – colici biliare,

Contractura vezicii urinare – retenție urinară și tenesme,

Contractura musculaturii bronșice – crize de astm,

Contractura diafragmului – dispnee, sughiț,

Contractura miocardului – poate duce până la stop cardiac în sistolă.

Spasmele au totuși determinism, survin pe un fond de tetanie latentă, se manifestă la o calcemie mult mai joasă. Deseori apare la femei spasmofilice în perioada menstruelor, alteori după alcaline, diaree, febră. În criza tetanică semnul Babinski este negativ.

Criza poate ține câteva minute până la 30 minute sau mai mult, cu cât ține mai mult cu atât suferința este mai mare. Ele se pot repeta sub o anumită cauză. Cu cât insuficiența paratiroidiană este mai gravă cu atât crizele sunt mai dese, putând apare „crize subintrante”. După o operație pe tiroidă când e lezată sau scoasă paratiroida funcțională la scurt timp după operație pot apare crize tetanice cupate după ce se compensează de o altă paratiroidă. După operație pe tiroidă și edemul sau un pansament poate jena funcționalitatea paratiroidei. Criza tetanică mai poate apare după procese autoimune.

### **Semiologia de laborator.**

În criză sau puțin după criză găsim:

- calciu scăzut,
- fosfor crescut,
- hidroxiprolina scăzută,
- rezerva alcalină crescută deseori,
- magneziu normal sau scăzut.

### **Tratament.**

Crizele cedează numai la administrarea calciului intravenos. Se administrează Ca până cedează criza, intravenos (Ca gluconic, Ca bromat, Clorură de Ca). Se poate asocia sulfat de magneziu. După criză se administrează preparate de calciu per os. Se poate da și un sedativ sau relaxant muscular.

Unele crize de tetanie pot fi însoțite de fenomene histeroide prin exagerarea fenomenelor de către bolnav.

## TETANIA CRONICĂ

### Definiție.

Se constituie ca formă clinică, prin manifestările induse în timp de hipocalcemie, determinând tulburări trofice.

### Semiologie clinică.

Tulburările la nivelul cristalinului, sunt cele mai frecvente, și se manifestă prin cataractă cu caracter: centrifug, în flocoane, lenticulară, precoce, apare la vârste tinere, evoluează rapid, și este bilaterală.

Tulburări tegumentare – aspre, uscate, descuamabile, reci, cianozate la periferie, sensibile la modificări termice, cu apariția uneori a dermatozelor.

Tulburări ale fanerelor – unghii groase, casante în falii, cu leuconichie, ragade longitudinale, șanț transversal, limbul plesnit, murdar; părul își pierde elasticitatea, firul este gros, uscat, fără luciu, se rupe, cade.

Tulburări la nivelul dinților – dinții se rod, smalțul și cimentul devin friabile, fără luciu, cretos, se erodează în „crenel”; marginile de triturare se erodează rezultând un aspect de dinte „în șurub”; smalțul este cretat, galben dând aspect murdar.

Tulburări osoase – depunerea calciului periferic pe vase, în special encefalice, ale corpului calos, ale limbului, cortex vizibile la examinările radiologice.

### Semiologie de laborator.

Nu găsim alte modificări umorale decât cele din tetania latentă.

### Diagnostic diferențial.

1. Tetania neurogenă.
2. Tetania hipomagnezică.
3. Crize de tetanie acută prin scăderea calciului ionic seric: tetania alergătorului, tetania gravidei.
4. Epilepsie.
5. Pseudohipoparatiroidism. Sindromul Albright – osteodistrofia ereditară definită prin nanism, metacarpiene și metatarsiene scurtate, deficit mental.
6. Hipoalbuminemie.
7. Insuficiență renală.
8. Malabsorbție.
9. Deficit sau rezistență la acțiunea vitaminei D.

### Tratament.

Obiectivele tratamentului hipoparatiroidismului sunt:

- a. eliminarea cauzelor care duc la hipocalcemie și
- b. corectarea hipocalcemiei.



a. Eliminarea cauzelor care produc hipocalcemie este posibilă dacă aceste cauze sunt ușor de identificat, ceea ce nu este posibil întotdeauna. De altfel, chiar dacă se cunoaște etiologia hipocalcemiei se recurge imediat la corectarea ei.

b. Corectarea calcemiei se realizează prin următorii factori: hormonul paratiroidian PTH, vitamina D și calciu.

*PTH*, deși este factorul esențial în reglarea homeostaziei calciului, administrarea lui pe lungă durată nu este posibilă deoarece preparatele sunt insuficient purificate și induc formarea de autoanticorpi.

*Vitamina D*, poate fi utilizată sub formă de vitamina D<sub>2</sub> sau calciferol, și vitamina D<sub>3</sub> colecalciferol, efectul biologic mai puternic fiind al celei din urmă. Preparate: **vitamina D<sub>2</sub>**<sup>®</sup> soluție uleioasă,

**Vitamina D<sub>3</sub>**<sup>®</sup>

**Vigantol**<sup>®</sup>, picături,

**Sterogyl**<sup>®</sup>

**Tachistyn**<sup>®</sup>

**AT-10**<sup>®</sup>,

**Vigantolette**<sup>®</sup>, tablete.

*Calciu*, se administrează sub formă de diferite preparate, care conțin calciu în diverse proporții, și funcție de necesități și efectul pe care dorim să îl obținem. Preparate:

Tablete: Calciu lactic, Calciu efervescent.

Injectabil: Gluconat de calciu, Clorură de calciu, Bromură de calciu, etc.

*Magneziul*, are și el efect asupra excitabilității neuro-musculare, și este utilizat în asociere cu calciu, deoarece hipocalcemia este însoțită frecvent de hipomagnezemie. Preparate:

Tablete: Aspacardin, Panangin, Trimag, etc.

Injectabil: sulfat de magneziu.

Se pot utiliza diferite combinații de săruri de calciu și magneziu la care se adaugă vitamina D. Un rol în potențarea efectului calciului îl are și vitamina C, ca urmare la tratamentul hipocalcemiei se va asocia diverse preparate de vitamina C.

Regimul alimentar trebuie să fie unul bogat în calciu și vitamina D, fiind contraindicate altitudinea, expunerea la frig și umezeală, efortul fizic, băile fierbinți, etc.

## HIPERPARATIROIDISMUL

În 1891 Recklinghausen semnaleză la unii pacienți modificări osoase, iar în 1904 aceste modificări au fost atribuite unei etiologii paratiroidiene (Askanazy). Hiperparatiroidismul primar a fost descris de Barr și Bulger în 1929. În 1951 Lievre semnaleză osteoza paratiroidiană la un caz de adenom paratiroidian.

**Definiție.**

Hiperparatiroidismul este determinat de secreția excesivă de PTH de una sau mai multe glande paratiroide caracterizat prin hipercalcemie, hipofosfatemie, resorbție osoasă excesivă.

Incidența acestei patologii a fost revizuită în ultimele două decenii, după introducerea sistematică a explorării metabolismului calcic cu metode automate.

Incidența hipercalcemiei este mai mare decât era bănuită și parte din acești bolnavi au hiperparatiroidism simptomatic sau asimptomatic. Hiperparatiroidismul nu este o raritate, în fiecare an înscriindu-se minim un caz nou la 1000 locuitori. Incidența hiperparatiroidismului crește cu vârsta în special după 60 ani.

**Forme clinice.**

Formele clinice de hiperparatiroidism au fost grupate în:

- forma primară,
- forma secundară,
- forma terțiară.

### **HIPERPARATIROIDISMUL PRIMAR. ( BOALA LUI RECKLINGHAUSEN)**

**Etiologie.**

Formele primare sunt datorate în 90% din cazuri unei tumori paratiroidiene. Peste 80% se datoresc unei tumori solitare, unice, benigne; în 5% multiple și în 3% unor procese maligne. Deci cele mai multe sunt datorate unor adenome unice.

În restul de 10% este vorba de hiperplazie paratiroidiană datorată unei tulburări în homeostazia calcică sau unei hiperplazii primare aparținând sau nu neoplaziilor endocrine multiple. Adeseori se descriu asociații adenomatoase endocrine multiple ca: acromegalia, Cushing, hiperinsulinism, tumori tiroidiene, sindrom Zollinger-Ellison.

Prin urmare, hiperparatiroidismul primar sau osteoza fibrochistică (după C.I.Parhon) sau boala lui Recklinghausen este consecința hipercalcemiei provocată de hipersecreția de parathormon, având cel mai frecvent substrat tumora paratiroidiană. Incidența este mai mare 3:1 la femei și la adult.

**Semiologie clinică.**

Complexul simptomatic caracteristic bolii este direct proporțional cu severitatea procesului și cu stadiul de evoluție în care este surprins bolnavul. Simptomatologia este variată, dar poate fi limitată la:

- sindromul umoral-care traduce tulburări metabolice majore: hipercalcemie cu hipercalciurie, hiperfosfaturie cu hipofosfatemie;
- sindrom renal-deci forma renală când în 60-70% apare litiaza renală cu aspect bilateral, coraliform sau nefrocalcinoză;
- și sindromul osos în 10-15% din cazuri.

La început, în perioada de debut, simptomatologia este necaracteristică, nesugestivă, constând din: astenie marcată, dureri în membre, anorexie, greață, sete, poliurie, colică renală.

În perioada de boală propriu-zisă, în final, tabloul clinic este dominat de 3 grupe de simptome:

1. osoase,
2. digestive,
3. renale,

formând forma completă de hiperparatiroidie, s-au tulburarea nu afectează decât un singur sistem sau organ în formale parțiale.

În acest complex simptomatic, un semn sugerează hiperparatiroidismul, iar asocierea celorlalte semne mărește probabilitatea diagnosticului.

#### 1. *Sindromul osos:*

- durerea: la început este o durere vagă, în pelvis, lombe, membre inferioare, devine apoi continuă, uneori cu exacerbări, cedează la repaus și se poate evidenția prin compresiunea oaselor lungi.

- deformările osoase: este consecința modificărilor oaselor lungi, pelvisului, vertebrelor; talia se scurtează, toracele ia aspect de torace în carenă. Aceste deformări osoase sunt impresionante, invalidante, iar în formele severe apar fracturi osoase multiple, calusuri vicioase, pseudoartroze. Această deformare osoasă poate interesa un singur os sau poate fi generalizată.

Leziunea osoasă caracteristică hiperparatiroidismului este osteita fibrochistică, sau mai corect, după C.I. Parhon osteoza fibrochistică, caracterizată prin demineralizare severă datorată mai mult osteopeniei decât osteoporozei, prezența chisturilor, fracturilor, a deformațiilor osoase.

Incidența leziunilor osoase majore este aparent mai mică, dar investigațiile mai aprofundate (microradiografie, densitometrie spectrofotometrică, absorptiometrie fonică, biopsie osoasă, etc) arată că interesarea osoasă este o complicație obișnuită în hiperparatiroidism și este datorată accelerării depunerii și resorbției osoase, a unui turnover osos crescut.

Leziunile osoase caracteristice se întâlnesc la nivelul oaselor lungi și sunt datorate chisturilor sau tumorilor brune, cu aspect radiologic similar. Pot apare și la nivelul mandibulei, coastelor, bazinului. Biopsiile osoase au evidențiat în leziunile inițiale aspecte lacunare, produse prin osteoliză osteocitică, înconjurate de zone de demineralizare și invadarea medularei cu țesut conjunctiv. Tumorile brune sunt formate în special de osteoclaste (osteoclastome).

#### *Tulburări musculare:*

- hipotonie musculară cu astenie până la adinamie, ce poate duce la flexibilitate exagerată a membrilor;
- dureri difuze musculare cu redoare articulară;
- descreșterea excitabilității neuro-musculare la jumătate.

#### 2. *Sindromul renal:*

- colica renală constituie de obicei un semn precoce, însoțită frecvent de hematurie, consecința litiazei renale severe și recidivante.

- poliurie și polidipsie formă medie (3-4l/zi) consecința nefrocalcinozei.
- frison și febră consecința asocierii cu infecții ale tractului reno-urinar.

### 3. *Sindrom digestiv:*

- anorexie, grețuri, vărsături, constipație, dureri abdominale difuze;
- asocierea ulcerului gastric sau duodenal este frecventă, cu apariția sindromului dispeptic de tip ulceros.
- pot să apară și episoade de pancreatită, care însă nu sunt precedate de mese copioase.
- pot să apară și tulburări la nivelul cavității bucale: sialoree, litiază salivară, cu colici uneori, căderea dinților fără o cauză aparentă.

### *Tulburări psihice:*

Constau în: psihastenie, somnolență, stupoare, labilitate psihică, idei delirante, de persecuție, chiar comă.

Ca tulburări asociate, s-au mai semnalat calcifieri de dimensiuni variabile, mici, punctiforme, mai ales calculi în tiroidă, subtegumentar, vascular, glob ocular, pancreas.

## **Semiologie de laborator.**

### I.Explorări directe:

- a) dozarea parathormonului – PTH – valori crescute, valori normale: 0,15 – 1 ng/ml.
- b) scintigrama paratiroidiană cu seleniu-metionină,
- c) ultrasonograma paratiroidiană,
- d) arteriografia paratiroidiană.

Ultimele trei investigații pun în evidență tumora, dimensiunea și localizarea.

### II.Explorări indirecte:

1. Calcemia-crescută, se iau în considerare valorile crescute peste 11 mg%, ajungând până la 15-17 mg%, la mai multe dozări repetate. Calcemia poate crește și în prezența unei leziuni osoase ( sarcoidoză, mielom – dar aici avem hiper calciurie). Se va face testul la cortizon prin administrarea de 50 mg cortizon 7-8 zile, în mod normal calcemia scade, iar în hiperparatiroidism nu are loc modificarea ei.
2. Calciuria-este constant crescută, direct proporțională cu calcemia, valorile ei depășesc 400 mg/ 24h.
3. Fosfatemie-scăzută, semn de importanță majoră, este inferioară a 2,5 mg %
4. Fosfaturia-crescută, teoretic există hiperfosfaturie , dar ea este influențată de aportul alimentar.
5. Hidroxiprolina urinară-crescută, peste 0,8-1,4 ng/ 24 ore.
6. Fosfataza alcalină crescută numai în caz de leziuni osoase.
7. c-AMP urinar este crescut.

### III.Explorări dinamice:

1. Testul la cortizon: 50 mg cortizon administrat 7-8zile, normal scade calcemia, în hiperparatiroidism nu.

2. Testul de încărcare calcică: are drept scop oprirea secreției de PTH. Se compară valorile înainte și după încărcare cu calciu, ale calciului și fosforului seric și urinar. La subiecții normali, valorile fosforului cresc, în hiperparatiroidism creșterea este minimă.

#### IV. Explorarea efectelor hipersecreției de PTH:

Pentru sistemul osos:

- scintigrama osoasă-diminuarea captării, zone lacunare, intensitate diferită.
- radiografii osoase: transparență anormală a întregului schelet.

Primele modificări apar la extremitățile falangelor, decalcifieri subperiostale, apoi la nivelul dinților pe radiografiile dentare dispare lamina dura, iar la nivelul calotei craniene găsim aspectul de „sare și piper” sau „calotă mâncată de molii”.

În fazele mai avansate pe fondul de osteoporoză, apar chisturi unice sau multiple, în cortexul subperiostal al oaselor lungi și la nivelul creștelor iliace.

Modificările vertebrale constau în: tasări, deformări ale vertebrelor (vertebră în os de pește), hernii ale nucleilor pulpari. Mai au loc deformări ale contururilor oaselor și în special al celor lungi, fracturi, pseudoartorze.

Pentru aparatul renal:

- litiază uni sau bilaterală, cu calculi mici sau coraliformi.
- nefrocalcinoză.

Pentru aparatul digestiv: punerea în evidență a nișei ulceroase.

Alte depuneri calcare pot avea loc în organe, artere, hipotalamus.

#### **Diagnosticul diferențial.**

Diagnosticul diferențial se face cu alte hipercalcemii:

- idiopatice,
- exces de vitamina D,
- sindromul băutorilor de lapte, laptele de vacă are foarte mult fosfat și precipită.
- hipertireoza
- boala Addison
- mielom multiplu,
- sarcoidoză.

### **HIPERPARATIROIDISMUL SECUNDAR**

Poate fi produs de orice cauză care tulbură homeostazia calcică prin hipocalcemie persistentă. Explicația ar fi: hipocalcemia determină creșterea PTH-ului, care determină hiperplazie paratiroidiană, ceea ce va duce la hipersecreția de PTH de 50-100 ori mai mare. Hiperplazia paratiroidiană ar fi determinată de un factor trofic care determină proliferare celulară fie de asocierea unei rezistențe a receptorilor la PTH.

Se întâlnește în:

- sindrom de malabsorbție, celiakie intestinală,

- boli renale: congenitale, boala Fanconi-acidoză tubulară, când se elimină în special acizi, iar Na, Ca, K se elimină ca baze fixe, în forme dobândite renale: pielonefrite cronice, cu defect de formare a radicalului amoniu; osteodistrofii renale, insuficiență renală cronică. În aceste cazuri avem și acidoză și uremie, este reținut fosfatul, crește fosfatemia, pe de altă parte avem o deficiență a vitaminei D în rinichiul afectat și nu se mai face hidroxilarea. Absorbția de calciu este scăzută datorită vitaminei D care este și ea scăzută. PTH mobilizează calciul din os datorită calciului scăzut.

Hiperparatiroidismul secundar îl mai întâlnim și în transplantele renale și în dializă.

## HIPERPARATIROIDISM TERȚIAR

Forma terțiară este de fapt o formă secundară, devenită independentă când persistența hipercalcemiei după corectarea cauzei care a produs hiperparatiroidismul secundar, determină evoluția hiperplaziei spre forma nodulară, adenomatoasă, independentă.

### Tratament.

Tratamentul va urmări:

- îndepărtarea cauzei: a adenomului paratiroidian, a hiperplaziei paratiroidiene, prin tratament chirurgical. Postoperator se impune supravegherea bolnavului și administrarea calciului la apariția semnelor de tetanie. Întreruperea tratamentului cu calciu se va face treptat.
- corectarea osteopatiilor invalidante.
- tratamentul litiazei urinare.
- tratamentul ulcerului duodenal.

Tratamentul hipercalcemiei este un tratament dur, cu posibilitate de complicații, eficacitate scurtă, recomandabil preoperator, în formele grave. Acest tratament se va face în condiții de spitalizare cu posibilitate de monitorizare, restricție calcică și de diminuare a terapiei digitale (hipercalcemia potențată efectele toxice ale digitalei).

Se va urmări:

- scăderea excreției urinare a calciului.
- scăderea mobilizării calciului din oase.

1. Creșterea excreției urinare a calciului se încearcă prin perfuzii de 3-4 l cu clorură de Na 400-600 mEq (17-26 mg) și administrarea totodată de furosemid 40-160 mg/zi sau **Edecrin**<sup>®</sup> (acid etacrinic) 50-100mg.

Ca efecte secundare pot apare: deshidratarea, tulburări cardiace prin dezechilibru electrolitic, agravarea nefrocalcinozei.

2. Scăderea mobilizării calciului din oase se poate efectua utilizând:

- calcitonina-hormonul opus PTH-ului, asociat cu corticoizi (prednison 60 mg/zi).

Preparate:

**Cibacalcin**<sup>®</sup> –calcitonină umană sintetică, în fiole de 0,5 mg substanță activă, se administrează de 2-3 ori/săptămână s.c. sau im.;

**Miacalcic**<sup>®</sup>, **Nylex**<sup>®</sup> –calcitonină de somon, se administrează s.c. sau im. sau sub formă de spray nazal în doze de 50-100-200UI zilnic sau la două zile.

- fosfați: depun calciul în os pe seama calciului sanguin-deci scade calcemia.

Preparate:

- fosfat de calciu 0,25 – 2g/zi

- fosfat de potasiu sau de sodiu 2-4 g/zi sub formă de soluții, cașete, sirop.

- bifosfonații: alendronat și risedronat ( **Fosamax**<sup>®</sup>, **Actonel**<sup>®</sup>)

- modulatori de receptori estrogenici: raloxifen (**Evista**<sup>®</sup>)

Alte medicamente care se pot utiliza sunt:

**Mitramicin**<sup>®</sup> – antibiotic, toxic, maxim 3-4 zile produce trombocitopenie.

Corticoterapie- **Prednison**<sup>®</sup> 60-120 mg /zi 30 zile.

Estrogeni-descresc resorbția osoasă.

Chelatori de calciu-**Edetamin**<sup>®</sup> fiole de 10 ml, dar fără succese remarcabile.

## SUPRARENALELE

### PATOLOGIA CORTICOSUPRARENALELOR

Patologia corticosuprarenalelor determină clinic două grupuri nosografice:

- hipercorticisme,
- insuficiența corticosuprarenală.

**Istoric.** Primele date despre corticosuprarenale datează din 1550, Leonardo da Vinci fiind primul care le-a desenat, fără a le denumi, în schimb Bartolomeo Eustachius a realizat prima descriere anatomică a lor.

În 1849 este descrisă insuficiența corticosuprarenală cronică de către Thomas Addison, iar Sequard demonstrează în 1856 rolul vital al suprarenalelor. Existența axului hipofizo-corticosuprarenal este demonstrată de Smith în 1930, iar Harris în 1948 descoperă prezența unui factor hipotalamic care stimulează ACTH-ul. În 1955 a fost sintetizat aldosteronul, iar capacitatea antiinflamatorie a cortizonului deschide o nouă eră în tratamentul multor afecțiuni.

### PATOLOGIA HIPERFUNȚIONALĂ

Din punct de vedere clinic hipercorticismele înglobează o mare varietate de forme, în care elementul comun este secreția în exces a cel puțin unui grup hormonal corticosuprarenal.

**Anatomie.** Glandele suprarenale la adult sunt situate la polul superior și spre marginea internă a fiecărui rinichi, pe care-l acoperă ca o calotă. Suprarenala dreaptă, de formă piramidală, se situează sub ficat și corespunde vertebrelor D<sub>11</sub>-D<sub>12</sub>, pe când suprarenala stângă este de formă semilunară și are o poziție mai anterioară și mai jos, în dreptul vertebrei L<sub>1</sub>.

Greutatea fiecărei suprarenale este de 5-7 g (4-6 g), lungime: 5 cm, grosime: 1 cm.

Colorația lor: roșie-gălbuie, consistență fermă, iar pe secțiune suprarenalele apar alcătuite din două porțiuni distincte, constituind fiecare o glandă endocrină aparte:

- a) porțiunea corticală: de culoare gălbuie, corespunde glandei corticosuprarenale;
- b) porțiunea medulară: centrală, friabilă, de culoare roșie brună, abundent vascularizată, reprezentând 1/6 din volumul total al glandei și 1/10 din greutate, corespunde glandei medulosuprarenale.

Irigația este efectuată de 3 sisteme arteriale: superioare, medii, inferioare provenite din arterele diafragmatice inferioare, renale și aortă. Întoarcerea venoasă este asigurată de venele suprarenale care în dreapta se varsă în vena



cavă inferioară, iar în stânga în vena renală. Limfaticele formează plexuri situate subcapsular și medular. Inervația suprarenalei provine din ganglionii semilunari, marele splanhnic și frenic care trimite fibre mielinice preganglionare în medulară, unde fac sinapsă. De asemenea, la suprafața glandei există un plex nervos, plexul suprarenal.

**Histologie.** Corticala suprarenalei cuprinde 3 zone:

1. zona reticulată: adiacentă medularei, secretă androgeni și glucocorticoizi.
2. zona fasciculată: formată din coloane de celule bogate în lipide, ce se întind între zona reticulată și glomerulară, secretă glucocorticoizi și androgeni. Este zona cea mai bine reprezentată.
3. zona glomerulară: situată sub capsula glandei, cuprinde celule care nu au material steroidogenic, secretă mineralocorticoizi.

**Biosinteza hormonilor corticosuprarenali.** Sinteza hormonilor corticosuprarenali, proces numit steroidogeneza, pornește de la colesterol sub controlul ACTH-ului. Procesul de biosinteză este un proces complex, în care sunt implicate o serie de enzime: citocrom P<sub>450</sub> oxidaza, dehidrogenaze, desmolaze, ce provin din reticulul endoplasmic neted sau mitocondrii.(fig. 5)

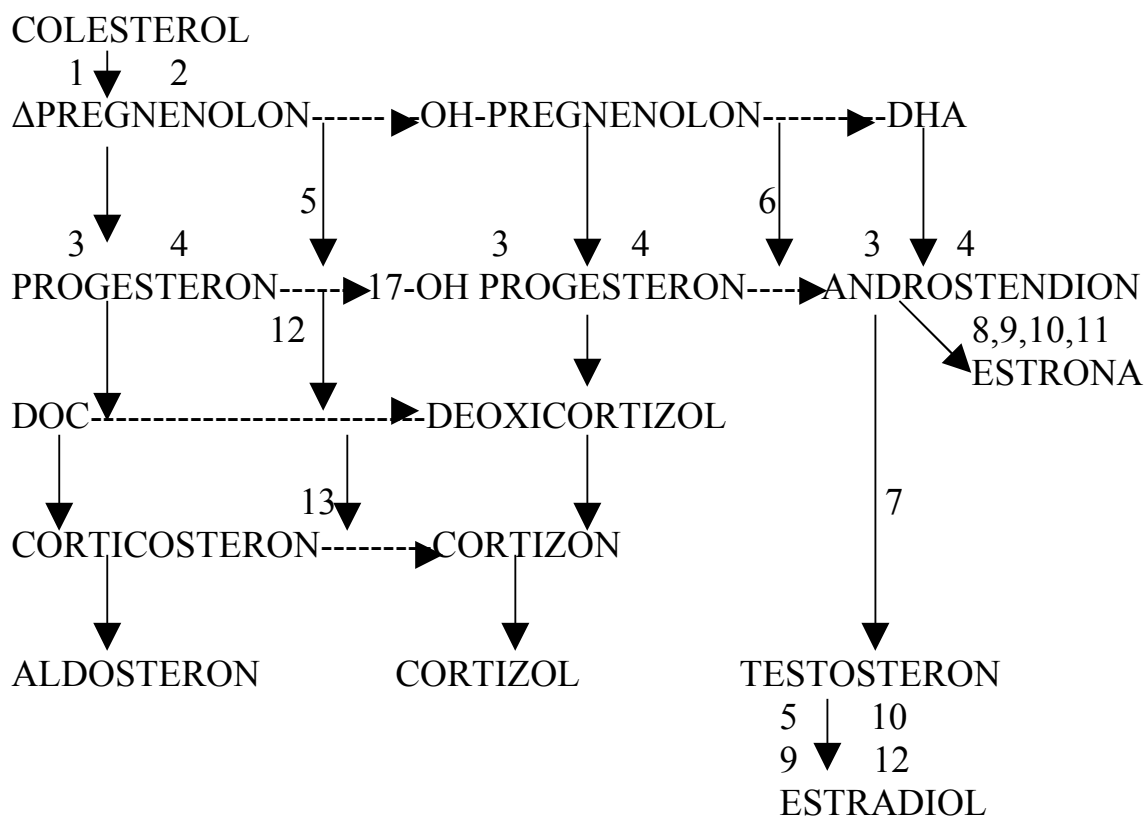


Figura. 5.

1. hidroxilaza; 2. 20-22 desmolaza; 3. 3βol-dehidrogenaza; 4. Δ5-Δ4 izomeraza; 5. 17-hidroxilaza; 6. 17-22 desmolaza; 7. reductaza; 8. 19-hidroxilaza; 9. 18-oxoreductaza; 10. 10-19 decarboxilaza; 11. sistem de aromatizare; 12. 21-hidroxilaza; 13. 11-hidroxilaza.

**Fiziopatologie.**

*Excesul de cortizol* determină:

- hipotrofia musculaturii proximale ale membrelor, subțierea tegumentelor, striuri purpurice, fragilitate capilară, osteoporoză prin efect catabolic proteic;
- hiperglicemie, scăderea toleranței la hidrați de carbon, diabet zaharat secundar prin efect gluconeogenetic și antiinsulinic;
- oprește creșterea la copii prin inhibarea eliberării și acțiunii periferice a STH-ului;
- apare amenoreea secundară prin efect inhibitor asupra eliberării gonadotropilor;
- se produc psihoze maniaco-depresive prin efect asupra sistemului nervos central.

*Excesul de mineralocorticoizi:* produce HTA sistolo-diastolică cu volum circulant crescut și renină plasmatică scăzută.

*Excesul de androgeni suprarenali* determină:

- acnee,
- hirsutism,
- răirea pilozității capilare.

Patologia hiperfuncțională cuprinde 3 sindroame:

- sindromul suprarenometabolic,
- hiperaldosteronismul
- sindromul suprarenogenital.

Simptomatologia acestor sindroame este dată de secreția în exces a hormonilor suprarenali, în funcție de zona secretorie implicată.

## **SINDROMUL SUPRARENOMETABOLIC ( SINDROMUL CUSHING)**

A fost descris prima dată în 1912 de către Cushing.

**Definiție.** Cuprinde totalitatea formelor clinice etiopatogenice de hipercorticism, în care există o secreție crescută de glucocorticoizi și în care ritmul nictemeral a secreției de cortizol este dispărut, iar mecanismul de feed back hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal este alterat, parțial sau total.

Sindromul Cushing este expresia clinică a hiperfuncției corticosuprarenale, a celor 3 zone:

- *reticulata*: sintetizează sexoizi, androgeni, estrogeni, progesteron;
- *fasciculata*: sintetizează glucocorticoizi, cortizol;
- *glomerulara*: sintetizează mineralocorticoizi, aldosteron.

În această asocieră, nu toate zonele sunt interesate în mod egal, accentul căzând asupra fasciculatei, ceea ce determină o semiologie clinică dependentă în special de excesul de glucocorticoizi.

**Etiologie.** În sindromul suprarenometabolic sunt implicate trei cauze majore:

1. tumori corticosuprarenale primitive benigne sau maligne, hipersecretante de cortizol,

2. producție excesivă de ACTH, dată de adenom bazofil hipofizar sau prin dereglare hipotalamică în secreția de CRF cu hiperplazie bazofilă hipofizară care vor duce la hiperplazie corticosuprarenală bilaterală, consecința excesului endogen de ACTH.
3. exces de ACTH ectopic, prin tumori maligne, în afara hipofizei corticotrope: cancer bronșic, timic, pancreatic.

**Clasificarea etiopatogenică.** Hiperkorticismele se pot clasifica astfel:

**I. *Forme independente de ACTH***-în care leziunea afectează direct CSR, deci leziunea este primară:

- tumori benigne sau maligne ale CSR (sindrom Cushing)
- displazie micro sau macronodulară –boală familială
- tumori cu țesut suprarenal ectopic: testicul, ovar, ficat
- iatrogen prin corticoterapie exogenă: glucocorticoizi sau ACTH

**II. *Forme dependente de ACTH***-în care CSR este afectată secundar, leziunea primară fiind situată la nivelul uneia din formațiunile de comandă și/sau de control al CSR.

- leziune hipofizară, prin tumoră bazofilă hipersecretantă de ACTH (boala Cushing),
- leziune hipotalamică cu hipersecreție de CRH și consecutiv de ACTH (sindrom Ițenko-Cushing)
- leziune paraneoplazică cu secreție ectopică de ACTH: tumori bronșice, timice, gastrice, pancreatice, etc.
- sindrom pseudo-Cushing alcoolic
- hiperkortizolismul din depresia nervoasă endogenă
- iatrogen prin administrarea de ACTH exogen
- hiperkorticism metabolic reactiv: prin stress repetat, hiperinsulinism funcțional sau organic tratat cu insulină în psihiatrie, supraalimentație când ritmul nictemeral este păstrat și supresia bună.

Incidența este mai mare la femei față de bărbați 4:1, fiind boala vârstei adulte tinere, decada a 3-4-a de viață.

**Simptomatologia clinică.** Sindromul suprarenometabolic, indiferent de formă, are o simptomatologie de bază comună, expresie a excesului de corticosteroizi, în special de glucocorticoizi.

Simptomatologia clinică este comună tuturor formelor și cu anumite particularități pentru unele forme.

Debutul este insidios, necaracteristic cu cefalee, astenie fizică și psihică, dureri cu caracter reumatoid, palpitații, paretezii, acrocianoză. Diagnosticul precoce este dat de asocierea cu tulburări ca: tendință la creștere ponderală; HTA cu caracter oscilant; tulburări gonadale: dereglări ale ciclului menstrual, tulburări de dinamică sexuală, apariția pilozității în alte zone decât cele normale. Perioada de debut durează de la câțiva ani în formele hiperplazice, la câteva luni în cele tumorale.

În perioada de stare simptomatologia devine net caracteristică:

1. *Obezitate facio-tronculară*: cu facies „de lună plină”, vultuos, gât gros scurtat, torace globulos cu depresiunile supra și infraclaviculare pline, adipomastie, „ceafă de bizon” prin panicul adipos interscapular superior, „șorț abdominal” ce acoperă pubele sau 1/3 superioară a coapselor. Obezitatea din sindromul Cushing este moderată, față de obezitatea „falstafiană” din boala Cushing, având un caracter centripet. În hipercorticisme ne tratate aspectul bolnavului, în final, este de „lămâie pe scobitori”.
2. *Hipertensiunea arterială*: inițial este oscilantă, apoi permanentă, uneori apare pe parcursul bolii, alături de la început. Se asociază cu crize de angor pectoris, tulburări coronariene și insuficiență cardiacă.
3. *Astenie musculară*: marcată, hipotrofia musculaturii proximale a membrelor, forța musculară mult diminuată.
4. *Striuri purpurice*: roz-violacee, inițial mai puține ca număr și subțiri, apoi numeroase și late, cu localizare pe flancuri, șolduri, fese, coapse, sâni, axilă, brațe, aspect „de evantai”(consecința deperdiției proteice).
5. *Hirsutism*: la femeie, mentonier, buză superioară, pretragus, alopecie cu întinderi temporale, hiperseboree și căderea părului; la bărbat hipertricoza corpului cu hipotricoză facială.
6. *Acneea*: prezentă pe față, spate, torace anterior.
7. *Echimoze*: dau tegumentului aspect murdar, cianotic, marmorat, faciesul având aspect pletoric, congestiv.
8. *Osteoporoza*: dureri spontane induse de tasările vertebrale, pseudoartroze, refacere dificilă în caz de fracturi.
9. *Tulburări vasculare*: echimoze, peteșii, gingivoragii, epistaxis, hemoptizii, hematemeză, tromboflebite, hematurie, melenă, datorate fragilității capilare, ce au ca rezultat sindromul hemoragipar.
10. *Tulburări de ciclu menstrual*: oligomenoree până la amenoree și sterilitate.
11. *Tulburări digestive*: ulcer gastro-duodenal.
12. *Tulburări renale*: colici renale date de infecții renale, litiază renală.
13. *Sindrom psiho-corticoid*: descris de prof. Milcu, psihoză maniaco-depresivă, scad performanțele intelectuale, memoria, atenția, concentrarea, tendință la izolare și chiar suicid.
14. *Diabet zaharat*, sau toleranță scăzută la hidrați de carbon.

#### **Particularități clinice în funcție de formă.**

**Sindromul Ițenko-Cushing**: Obezitate generalizată cu aspect monstruos, cuprinde și membrele, aspect de „obezitate în pantalon” sau falstafian, țesut adipos cu consistență flască. Fiind de cauză hipotalamică se asociază transpirații profuze, tulburări neurovegetative, modificări termice, bulimie, polidipsie.

**Boala Cushing**: Determinată de adenomul hipofizar bazofil hipersecretant de ACTH, are aspectul clinic asemănător, descris la sindromul Cushing, dar particularitățile clinice constau în intensitatea și evoluția lor. Astfel: sindromul de virilizare are intensitate redusă, creșterea valorilor tensiunii arteriale este moderată, iar evoluția bolii este mai lentă. În schimb prin hipersecreția de

ACTH se adaugă simptomatologiei clinice hiperpigmentarea tegumentelor. La toate aceste particularități se adaugă și semnele sindromului tumoral hipofizar.

**Cushing paraneoplazic:** tabloul clinic este asemănător cu cel din hiperplazia suprarenală, la care se adaugă simptomatologia bolii neoplazice, iar evoluția este mai zgomotoasă și mai rapidă.

**Sindromul pseudo-Cushing alcoolic:** simptomatologia clinică a sindromul Cushing mimat în timpul consumului exagerat de alcool, va dispărea odată cu abținerea.

**Hipercortizolismul din depresia nervoasă endogenă:** semnele clinice de hipercorticism sunt minime, dar nivelul de cortizol este ridicat.

**Hipercorticismul metabolic reactiv:** clinic apar modificări minore de hipercortizolism, hipertensiune arterială oscilantă, vergeturi schițate, tulburări de ciclu menstrual.

**Sindromul Cushing la copil** are anumite particularități în funcție de vârsta la care a apărut.

La 2 ani sindromul Cushing are o etiologie predominant tumorală, adenocarcinom. Clinic avem: obezitate excesivă de 2-3 ori greutatea normală, care este difuză, „în pantalon”; facies vultuos, „în lună plină”, care înoată în grăsime; hirsutism în zona pubiană, buză superioară, facies, axilă, membre; HTA este aproape constantă; semnele de catabolism proteic au o incidență scăzută. Talia acestor copii este la limita inferioară a normalului.

La grupa 10-12 ani, predomină forma tumorală, adenom, fiind mai frecventă la fete decât la băieți. În forma tumorală adrenală la copii de la 2 la 10 ani predomină sindromul de virilizare cu hipertrofie peniană sau clitoridiană. În schimb HTA, diabetul zaharat, osteoporoza sunt mai puțin frecvente ca la adult.

Grupa 10-16 ani, prezintă semne clinice asemănătoare adultului. De aceea trebuie urmărit ritmul creșterii și sexualizării. Se observă un efect negativ pentru creștere, cu diminuare netă a vitezei de creștere, iar în ceea ce privește sexualizarea se produce hipertrofie peniană cu hipotrofie testiculară la băieți, iar la fete apar tulburări ale ciclului menstrual.

#### **Tulburări endocrine asociate.**

**Hipofiza:** la semnele clinice date de adenomul bazofil hipersecretant de ACTH se adaugă semnele sindromului tumoral hipofizar, sindromul de chiasmă optică și chiar semnele hipertensiunii intracraniene în funcție de stadiul evolutiv al tumorii.

**Tiroida:** cel mai frecvent se asociază cu hipotiroidismul, mai rar cu hipertiroidia.

**Paratiroidale:** asociază semnele hiperexcitabilității neuro-musculare, parestezii.

**Pancreasul endocrin:** diabet zaharat cu rezerve pancreatice, caracterizat prin obezitate, poliurie, polidipsie, polifagie; sau diabet zaharat cu epuizare pancreatică cu slăbire în greutate, miros de acetonă.

**Gonade:** tulburări de ciclu menstrual, hipertrofie clitoridiană, hipervascularizație și fragilitate la nivelul mucoasei vulvo-vaginale, țesut mamar lipodistrofic la sexul feminin; iar la bărbați vom găsi testicule hipotrofice sau atrofile, tulburări

de spermatogeneză, semne de demasculinizare, rărirea părului facial, ginecomastie.

**Semiologie de laborator.** Examenele paraclinice sunt complexe și se pot grupa:

I. Explorarea morfologică a corticocoruprarenalelor: scopul este de a evidenția tumora sau hiperplazia glandelor:

1. scintigrama suprarenală se realizează cu colesterol marcat radioactiv.
2. ecografie de suprarenale.
3. arteriografie renală.
4. radiografie renală fără substanță de contrast.
5. retroperitoneu însoțit de urografie.
6. tomografie computerizată.
7. rezonanță magnetică nucleară.

II. Explorarea funcției corticocoruprarenale:

A. Explorarea funcției mineralocorticoide:

- a. dozare aldosteron, valori crescute.
- b. Dozare electroliți:  
sanguin-hipernatremie, hipercloremie, hipopotasemie.  
urină-hiponatriurie, hipoclorurie, hiperpotasurie.
- c. Raportul urinar și salivar de Na/K este scăzut.
- d. ECG: semne de hipopotasemie-PQ scurtat, QT alungit, QRS cu amplitudine mare, ST subdenivelat, T aplatizat sau inversat.

B. Explorarea funcției glucocorticoide:

1. Explorări bazale:

- a. dozare cortizol plasmatic și urinar: valori crescute în hiperplazia CSR, valori excesive în tumora de CSR și valori scăzute în hipercorticisme iatrogene.
- b. dozare 17 OH corticosteroizi urinari/ 24 ore: aceeași interpretare.
- c. ritm circadian: dozare cortizol plasmatic și 17 OH corticosteroizi urinari/ 24 ore- valori normale diurn 2/3 din secreție și nocturn 1/3. Ritm păstrat în hipercorticismul reactiv și absent în cel de origine tumorală.
- d. numărarea eozinofilelor: excesul de glucocorticoizi scad eozinofilele.
- e. glicemia de bază: crescută sau la limita superioară.
- f. hiperglicemia la 5 ore: indică hipertonie, astenie, epuizare pancreatică.
- g. testul hipoglicemiei provocate la insulină: curba glicemiei coboară foarte puțin, iar revenirea este lentă.
- h. dozarea acidului lactic sau piruvic: valori crescute.
- i. proteinograma: scăzută datorită catabolismului proteic.
- j. colesterol, lipide: valori crescute.

2. Explorări dinamice:

- a. Testul over night la dexametazonă: se administrează 1 mg de dexametazonă la ora 24 și se dozează cortizolul plasmatic- normal cortizolul are valori scăzute, în Cushing valorile rămân crescute.
- b. Testul de inhibiție cu dexametazonă 2x2 (2 zile x 2mg): valoarea cortizolului plasmatic scade cu peste 50% în metabolisme reactive.
- c. Testul de inhibiție cu dexametazonă 2x8 (2 zile x 8mg):

- valorile scad cu peste 50% în hipercorticismele secundare, de cauză hipofizară) cu hiperplazie CSR.

- nu se produce inhibiția în cele de origine primară tumorală și cele paraneoplazice.

C. Explorarea funcției sexoide:

a. dozare 17 cetosteroidi urinari/24 ore: valori crescute.

b. cromatografia celor 3 fracții a 17 cetosteroidilor urinari: dehidroizoandrosteron (DHA), androsteron+etiocolanolon (A+E) și fracția 11 oxi, valori crescute.

D. Dozarea ACTH:-valori crescute în adenomul bazofil,

-valori excesive în sindromul Cushing paraneoplazic,

-valori scăzute sau nedozabile în leziunea tumorală primară,

și în hipercorticismele iatrogene.

E. Examene complementare:

- hemoleucograma: policitemie,

- radiografia de șa turcică,

- radiografii ale scheletului.

### Diagnostic diferențial.

1. Hipercortizolism funcțional din obezitate, la sportivi, sarcină.
2. Pseudo-Cushing: etilism cronic, psihoză depresivă, anorexie nervoasă.
3. Rezistență primară la glucocorticoizi.
4. Diabeticul hipertensiv.

### Tratament.

Obiectivele tratamentului sindromului suprarenometabolic sunt:

- anularea excesului de hormoni corticosuprarenali,
- eradicarea cauzei determinante,
- refacerea funcțională a axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal,
- înlăturarea efectelor somatice, viscerale, metabolice.
- diminuarea până la anularea dependenței de corticoterapie.

Aceste obiective se realizează prin mijloace chirurgicale sau medicamentoase și sunt individualizate în funcție de forma clinică etiopatogenică, vârstă, gravitatea complicațiilor.

I. Tratamentul medicamentos: precede sau succede tratamentul chirurgical.

1. inhibitori ai steroidogenezei adrenale:

- Aminoglutetimid ( **Rogluten**<sup>®</sup>) 500 mg/zi.
- Metyrapon (**Metopiron**<sup>®</sup>) 1-4 g/zi.
- o'p'DDD (**Mitotan**<sup>®</sup>) 1-4 g/zi.
- Ketoconazol (**Nizoral**<sup>®</sup>) 0,4-1,2 g/zi.
- Trilostane 240 mg/zi.

2. neuromodulatori ai eliberării de ACTH:

- agenți antiserotoninergici: Ciproheptadina.
- agoniști dopaminergici: Bromocriptina.
- agoniști ai GABA: Octreotid ( **Sandostatin**<sup>®</sup>)

3. blocați ai receptorului glucocorticoid:

- RU 486 (**Mifepriston**<sup>®</sup>) 400 mg/zi.

## II. Radioterapie hipofizară:

- supravoltată,
- normovoltată.
- poate preveni apariția sindromului Nelson.

## III. Tratamentul chirurgical:

- extirparea tumorii suprarenale unilaterale, urmată de substituția glucocorticoidă până la reluarea activității corticosuprarenalei contralaterale- sindrom Cushing.
- abord transsfenoidal pentru adenomul hipofizar hipersecretant de ACTH și suprarenalectomia bilaterală în două etape.
- extirparea tumorii care determină secreția ectopică de ACTH.

## SINDROMUL SUPRARENOGENITAL (SINDROMUL ADRENOGENITAL)

**Definiție.** Este expresia excesului de hormoni sexoizi proveniți din CSR, fiind consecința afectării zonei reticulate prin: hiperplazie și tumoră.

Hiperplazia zonei reticulate se produce prin defect enzimatic afectând:

- 21-hidroxilaza ce determină hiperplazie virilizantă,
- 11-hidroxilaza deteminând hiperplazie virilizantă cu hipertensiune,
- 3 β-ol dehidrogenaza și izomeraza cu producerea de hiperplazie ușoară virilizantă,
- 17-hidroxilaza determină hiperplazie cu HTA cu sau fără hipogonadism.

Sexoizii eliberați în exces pot fi: androgeni cel mai frecvent, estrogeni excepțional. Excesul de sexoizi suprarenali produce o pseudosexualizare, deoarece sexualizarea se face prin factori care nu aparțin axului normal de funcționalitate gonadală. În funcție de sexul asupra căruia acționează sexoizii corticosuprarenali se pot contura mai multe forme:

- pseudosexualizare izosexuală-în consens cu sexul fundamental (genetic și gonadal),
- pseudosexualizare heterosexuală-sexoizii corticosuprarenali sunt în discordanță cu sexul fundamental.

În funcție de sexul afectat, pseudosexualizările heterosexuale sunt de fapt intersexualități sau pseudohermafroditisme, cu specificarea masculin sau feminin. În funcție de momentul acțiunii sexoizilor corticosuprarenali pseudosexualizarea poate fi:

- a. acționând de timpuriu determină pseudosexualizare precoce și pseudopubertate precoce, care poate fi izosexuală și heterosexuală. Pseudopubertatea precoce heterosexuală ia aspecte clinice de intersexualitate majoră cu modificări importante de dispozitive sexuale.



- b. tardiv se va produce intensificarea sexualizării normale în caz de sexualizare izosexuală, sau intersexualitate atenuată cu dezvoltarea unor elemente mai mult sau mai puțin discrete de intersexualitate.

Sindromul suprarenogenital are mai multe forme clinice în funcție de:

- tipul sexoizilor secretați în exces,
- sexul cromozomial și gonadic,
- momentul în care acționează asupra organismului,
- asociația cu alte dereglări.

### **SINDROMUL DE HIPERANDROGENISM CONGENITAL.**

Hiperplazia congenitală a suprarenalei, este cea mai frecventă formă, fiind consecința unor deficiente enzimatice care induc un sindrom comun-sindromul de androgenizare asociat cu un sindrom particular fiecărei forme de enzimopatii.

#### **Sindromul de androgenizare.**

Clinic efectul androgenizării este diferit după cum sexul fundamental afectat este feminin sau masculin.

*La fete* androgenizarea se va face în timpul structuralizării organelor genitale, iar sexualizarea va fi modificată și orientată spre masculinizare. Vor fi influențate numai structurile care se formează din elementele sinusului urogenital și din mugurii sexuali, în speță organele genitale externe, deci numai acele structuri care primesc influența androgenilor prin circulația generală. La naștere, organele genitale externe apar intersexuate, cu grade diferite de masculinizare, proporțională cu intensitatea androgenizării.

După Prader, se descriu 5 forme de intersexualitate a organelor genitale externe:

Tip I- hipertrofie clitoridiană,

Tip II- clitoris hipertrofiat, vestibul în pânzie, în care vaginul și uretra se deschid prin orificii separate,

Tip III- clitoris peniform, hipospadias peno-scrotal, sinus urogenital, labii mari cu aspect scrotal, dar separate,

Tip IV- penis cu hipospadias penian, labio-scrot, vestigii de sinus urogenital,

Tip V- apropiat de cel masculin normal, dar cu labii sudate median, ele formând scrotul care este însă fără conținut.

După naștere, la 3-4 ani se produce creșterea accelerată a taliei, urmată de oprire timpurie, cu apariția și dezvoltarea precoce a pubertății cu elemente de sexualizare masculină. Pilozitatea pubiană este de tip masculin, voce îngroșată, acnee, dezvoltarea musculaturii caracteristice sexului feminin; glandele mamare nu se dezvoltă, menstrele nu apar.

În concluzie, la fete sindromul de hiperandrogenism congenital determină o sexualizare precoce heterosexuală-intersexualitate feminină, deci un pseudohermafroditism feminin.

*La băieți* se determină sexualizare precoce izosexuală. La naștere prezintă penis hipertrofiat, hiperpigmentarea zonei genitale. La 3-4 ani, are loc accelerarea

creșterii cu oprire precoce, dezvoltarea precoce a penisului, pilozității, acnee, voce îngroșată, dezvoltarea musculaturii. Testiculele rămân mici, iar gametogeneza nu este prezentă.

### **Sindroame particulare enzimopatiei.**

1. Deficit de 21-hidroxilază în 85-90% din cazuri poate da:

- hiperplazie virilizantă pură prin deficit parțial de 21-hidroxilază,
- hiperplazie virilizantă cu pierdere de sare- deficit total de 21-hidroxilază.

Se caracterizează prin sindrom de androgenizare și insuficiență totală gluco și mineralocorticoidă. Debutază după 2-3 săptămâni de la naștere, sau mai târziu dacă sunt hrăniți la sân, paroxismul fiind la vârsta de 7 săptămâni, mai frecvent la fetițe. Dacă supraviețuiesc boala se ameliorează după 2-3 ani.

- sindrom de virilizare cu manifestări postpubertare, reprezintă expresia tardivă prin deficit de 17 OH progesteron.

2. Deficit de 11-hidroxilaza-caracterizată prin hiperplazie adrenală cu HTA, datorită retenției hidrosaline pe care o produce excesul de DOC. Se mai pot adăuga manifestări hipoglicemice, HTA este moderată și stabilă. Este excepțional între 1-12 ani, sub 1 an nu a fost semnalată.

3. Deficitul de 3  $\beta$ -ol dehidrogenaza caracterizat prin androgenizare cu sindrom sever de pierdere de sare, determinând adesea moartea copilului sub vârsta de 1 an prin insuficiență corticosuprarenală acută. La băieți minusul enzimatic determină și deficiențe a biosintezei testiculare, produce fenomene de feminizare a organelor genitale externe, pseudohermafroditismul masculin.

## **SINDROMUL SUPRARENOGENITAL DOBÂNDIT**

**Prepubertar** vom întâlni clinic sindrom de virilizare somatică și tulburări de creștere.

*La sexul feminin:*

- din momentul debutului sau de la naștere vom constata virilizare activă, permanentă și intensă cu aspect în sens masculin.
- androgenizarea scheletului.
- diametrul biacromial egal sau mai mare decât cel bitrohanterian.
- la început copilul crește exagerat, peste media vârstei.
- în final apare închiderea precoce a cartilajelor de creștere, maturația osoasă rapidă, ceea ce duce la hipotrofie staturală, nanism hiperandrogenic.
- musculatura va fi puternică, reliefată.
- tegumentele groase, seboreice, fără elasticitate.
- acnee, uneori severă, pe față, presternal, spate, fese.
- pilozitate topografic și calitativ aspect android.
- la 2-3 ani de la naștere se instalează pilozitate pubiană cu topografie romboidă.
- apare pilozitate pe față, torace, presternal, linie albă, mameloane.
- firul de păr este gros, rezistent, ondulat, închis la culoare.
- voce baritonală.

- la pubertate nu apare menarha, glandele mamare nu se dezvoltă, inteligența este normală.

- apar tulburări psihice, uneori severe, datorită morfologiei disgrațioase, ducând chiar la tentative de suicid.

Descrierea prezentată poate fi încadrată în tabloul clinic al pseudopubertății precoce heterosexuale.

*La sexul masculin:*

- masculinizare precoce.

- nanism hiperandrogenic.

- organele genitale prezintă macropenie, hiperpigmentația zonei genitale, scrot faldurat și hiperpigmentat, testicule mici cu sensibilitate diminuată.

- apare timpuriu erecția și preocupările sexuale.

- nu apare spermatogeneza.

Taboul clinic descris este de fapt pseudopubertatea precoce izosexuală.

### **Postpubertar-sindromul Apert-Gallais**

*La sexul feminin* acest sindrom se datorește tumorii zonei reticulate, mai rar hiperplazie și poate apărea oricând de la pubertate la menopauză. Se produc 2 procese de:

1. defeminizare ( câștigată la pubertate):

- ciclul menstrual neregulat, spaniomenoree până la amenoree secundară.

- diminuarea glandelor mamare, cu topirea țesutului adipos, dispariția țesutului glandular până la atrofie.

- dispariția adipozității în special a celei pelviene și fesiere.

- hipoplazia labiilor, a organelor genitale interne.

- sterilitate secundară.

2. masculinizare ( virilizare):

- pilozitate de tip masculin.

- accentuarea pilozității pe zonele normale sexuale.

- modificarea calității părului: firul de păr devine gros, lucios, ondulat, închis la culoare.

- tegumente seboreice.

- acnee pe față, torace, spate.

- alopecie.

- hipertrofia clitorisului.

- labii mari cu aspect scrotal, hiperpigmentate.

- tulburări neuro-comportamentale: agresivitate, inițiativă sexuală, tulburări de depresie.

La menopauză poate apare forma „diabetul femeii cu barbă” descris de Thiery pictat de Ribera.

La sexul masculin forma postpubertară este rară. Excesul de androgeni nu va accentua virilitatea, din contră o diminuează, astfel apare:

- ginecomastie uni sau bilateral.

- rărirea până la dispariția pilozității.

- obezitate de tip ginoid.

- hipotrofia penisului.
- atrofie testiculară.
- dispare libidoul, erecția, ejacularea.
- apare impotența sexuală.
- tulburările de spermatogeneză, duc la sterilitate secundară.

### **Semiologie de laborator.**

#### *Teste bazale:*

#### 1. Dozarea electroliților:

-hiponatremie și hipernatriurie în formele cu pierdere de sare și invers la cele cu HTA.

-clorul urmează valorile sodiului.

-hiperpotasemie în formele cu pierdere de sare.

#### 2. glicemia a'jeune scăzută, datorită minusului cortizolic.

#### 3. 17-OH progesteronul plasmatic crescut

#### 4. 17 cetosteroidii urinari totali/ 24 ore crescuți

#### 5. 17 cetosteroidi fracționați: DHA mult crescut

#### 6. pregnandiolum crescut

#### 7. cortizol plasmatic scăzut.

#### 8. 17-OH corticosteroidi urinari/ 24 ore scăzuți.

#### 9. Tetrahydroderivatul DOC și tetrahydroderivatul S crescuți în formele cu HTA.

#### 10. ACTH plasmatic crescut.

#### 11. Aldosteron scăzut în formele cu pierdere de sare.

#### *Probe dinamice:*

1. Stimularea cu ACTH (Cortrosyn) și dozarea 17 cetosteroidi urinari, 17-OH corticosteroidi urinari, cortizol plasmatic, precum și cele 3 fracții ale 17 cetosteroidilor înainte și după stimulare produce:

- în formele hiperplazice creșterea 17 cetosteroidilor, fără modificarea 17-OH corticosteroidilor și cortizolului plasmatic.

- în formele tumorale are loc creșterea 17-OH corticosteroidilor și cortizolului plasmatic și fără modificarea 17 cetosteroidilor.

2. Testul de inhibiție cu dexametazonă cu dozarea 17 cetosteroidilor urinari:

- în formele hiperplazice scad cu peste 50%,

- în formele tumorale absența răspunsului.

*Alte examinări:*

- retropneumoperitoneu,
- scintigramă suprarenală,
- ecografie suprarenală,
- arteriografie.

### **Diagnostic diferențial.**

La bărbați diagnosticul diferențial în hiperplazia suprarenală congenitală se face cu:

- pseudopubertatea precoce testiculară sau iatrogenă.
- pubertatea precoce adevărată.
- tumora hipersecretantă de androgeni suprarenali.

La femei diagnosticul diferențial trebuie făcut cu:

- pseudohermafroditismul de origine extra corticosuprarenală.
- tumori virilizante de ovare.
- terapie intempestivă la femeia gravidă cu androgeni.
- pseudopubertatea precoce de origine ovariană sau iatrogenă.
- sindromul suprarenogenital dobândit tumoral.

### **Tratament.**

Prioritar, datorită minusului de hormoni glucocorticoizi se impune tratamentul cortizonic 5-10 mg la copii și 10-20 mg la adult.

În formele cu pierdere de sare –regim hipersodat, asociat în crizele de insuficiență CSR acută cu soluție glucozată și clorurată, HHC în perfuzie și mineralocorticoizi, **Astonin**<sup>®</sup> 25-200 μg sau **Mincortid**<sup>®</sup> 5-10 mg.

Tratamentul cu antiandrogeni de tipul Ciproteron acetat (**Androcur**<sup>®</sup>) 10-50 mg, blochează 5 α reductaza, acționând la nivelul receptorilor androgenici, diminuează virilismul pilar și menține valori cvasiconstante ale TA.

Se mai administrează tot cu efect antiandrogenic, cu acțiune la nivel de receptor: **Spironolactona**<sup>®</sup> 600-800 mg/zi.

În tumorile feminizante se administrează antiestrogeni: **Tamoxifen**<sup>®</sup> 30-40 mg/zi.

Tratamentul chirurgical se practică în sfera genitală pentru reabilitarea morfo-funcțională a organelor genitale externe și în caz de tumori de suprarenale.

## **HIPERALDOSTERONISMUL**

**Definiție.** Hiperaldosteronismul este un sindrom determinat de hipersecreția de aldosteron de către CSR.

În 1954 Conn a descris hiperaldosteronismul primar și considera că 10-20% din bolnavii hipertensivi au mici adenoame glomerulare hipersecretante de aldosteron. Sindromul este mai frecvent la 30-50 ani, mai ales la femei, cu un raport femei/bărbați de 3:1.

**Clasificare etiologică.** În funcție de locul leziunii hiperaldosteronismul se clasifică în:

1.primar, determinat de:

- adenom adrenocortical solitar al zonei glomerulare,
- carcinomul suprarenal,
- hiperplazia adenomatoasă bilaterală,
- hiperaldosteronismul idiopatic.

2.secundar, produs de stimularea secreției de renină-angiotensină și aldosteron, fiind consecința diverselor procese patologice:

a). cu hipertensiune arterială:

- afectarea uni sau bilaterală renală (stenoza renală),
- forma esențială, malignă,
- din sarcină,

- după contraceptive orale
- b). Fără hipertensiune arterială:
  - sindrom nefrotic,
  - constricția venei cave inferioare,
  - ciroză hepatică,
  - insuficiență cardiacă congestivă,
  - intervenții chirurgicale,
  - sindrom Bartter-hiperplazie de celule juxtaglomerulare,
  - diminuarea volumului plasmatic (utilizarea de diuretice, laxative, hemoragii),
  - depleție de sodiu.

3.terțiar, prin transformarea adenomatoasă a unui hiperaldosteronism secundar care are ca substrat hiperplazia glomerulară a CSR, consecința acestei transformări este secreția autonomă de aldosteron.

Activitatea reninei plasmatică permite diferențierea primelor 2 forme, astfel renina este crescută în cel secundar și este diminuată sau absentă în cel primar.

**Fiziopatologie.** Excesul cronic de aldosteron va duce la:

- retenție de sodiu și expansiunea volumului lichidelor extracelulare,
- depleție potasică: hipokaliemie cu hiperkaliurie,
- alcaloză metabolică,
- creșterea excreției de magneziu,
- deprimarea sistemului renină-angiotensină.

## HIPERALDOSTERONISMUL PRIMAR (SINDROMUL CONN)

**Semiologie clinică.** Manifestările clinice se grupează în tetrada simptomatică:

1. hipertensiune arterială,
2. astenie musculară,
3. hiperexcitabilitate neuromusculară,
4. sindrom poliuric-polidipsic.

*Hipertensiunea arterială:* este permanentă, sistolo-diastolică, cu valori cuprinse între 200/100 mmHg, este benignă. Poate apare hipotensiunea ortostatică și bradicardie. Bolnavii pot prezenta cefalee, grețuri, vărsături.

*Astenia musculară:* este predominant diurn, poate apare miastenie, jenă la deglutiție, ptoză palpebrală, accese paroxistice paretice, paralizii musculare flasce, contracții musculare bruște, reflexe osteotendinoase diminuate sau abolite.

*Hiperexcitabilitatea neuromusculară* se manifestă prin: crampe musculare, parestezii, crize de tetanie.

*Sindromul poliuric-polidipsic hipostenuric,* este rezistent la administrarea de ADH, se realizează prin nefropatie kaliopenică, nu apar edeme.

**Semiologie de laborator.**

1. ionograma sanguină: hipernatremie, hipokaliemie.
2. ionograma urinară: invers.
3. rezerva alcalină crescută.
4. hiperglicemia provocată: curbă de prediabet sau diabet.
5. dozarea aldosteronului valori crescute.
6. dozarea reninei plasmatică: activitate normală sau scăzută.
7. ECG: semne ale hipopotasemiei.
8. EMG: dublete, triplete, multiplete.
9. Testul de postură
10. testul încărcării saline: în sindromul Conn se produce o scădere importantă a potasemiei.
11. testul terapeutic cu glucocorticoizi: permite diferențierea formei congenitale de cea hiperplazică.
12. ecografie suprarenală.
13. scintigrafie suprarenală.
14. venografie suprarenală, arteriografie.
15. tomografie computerizată.
16. fund de ochi, nu apare edem papilar.

**Diagnostic diferențial.** Se face diagnosticul diferențial al fiecărui simptom:

1. al HTA cu:
  - HTA esențială
  - HTA malignă examenul FO apare edem papilar
  - HTA reno-vasculară- poate apare un hiperaldosteronism secundar prin ischemie renală.
2. al sindromului neuromuscular: - hipoparatiroidismul
3. al sindromului reno-urinar:
  - diabetul insipid,
  - hiperparatiroidism.
4. alte cauze de hipopotasemie:
  - pierderi digestive prin vărsături, diaree, aport insuficient.
  - tulburări renale: consum de diuretice, pielonefrite.

**Tratament.** Obiectivele tratamentului sunt:

- excluderea sursei de aldosteron,
- ameliorarea diselectrolitemiei induse.

Tratamentul este individualizat în funcție de etiologie (tumoră sau hiperplazie), vârsta și starea viscerometabolică a bolnavului.

Tratament chirurgical: în caz de adenom se practică suprarenalectomia unilaterală după o pregătire preoperatorie de 1-3 luni cu aport bogat de sodiu în dietă și spironolactonă 0,2-0,4 g/zi. În caz de hiperplazie bilaterală micro sau macronodulară se practică suprarenalectomia bilaterală. Postoperator dacă apar fenomene tranzitorii de hipoaldosteronism se poate administra 9 $\alpha$  Fluorocortizol.

Tratament medicamentos: se utilizează medicamente de reechilibrare a potasiului:

**Spironolactona**<sup>®</sup>: 100-300 mg/zi

**Amilorid C**<sup>®</sup>: 10-40 mg/zi.

Se mai administrează inhibitori ai enzimei de conversie:

**Captopril**<sup>®</sup>: 25-50 mg x2-3 ori/zi.

În cancerul adrenal se utilizează **Cisplatinul**<sup>®</sup>.

În formele congenitale se administrează **Superprednolul**<sup>®</sup>.

## HIPERALDOSTERONISMUL SECUNDAR

Apare în cursul evoluției altor boli, ca mecanism de adaptare, influențând evoluția bolii de bază. Este consecința unor factori stimulatori ai secreției de renină-angiotensină și secundar al secreției de aldosteron.

Clinic apar edemele, iar examinările de laborator prezintă activitatea reninei plasmatică crescută.

Tratamentul este cel al cauzei sau afecțiunii de bază la care putem asocia spironolactona.

## INSUFICIENȚA CORTICOSUPRARENALĂ CRONICĂ PRIMARĂ (BOALA ADDISON)

**Definiție.** Reprezintă consecința carenței primitive globale progresiv severe și cronice a mixturii hormonale aduse în economia organismului de către corticosuprarenală. Afecțiunea a fost descrisă de Addison în 1885.

**Etiologie.** Boala Addison prezintă o etiologie diversă:

1. leziune tuberculoasă fibro-caleoasă secundară.
2. leziune autoimună.
3. leziune iatrogenă.
4. cauze cu frecvență scăzută:
  - hemoragii adrenale,
  - hemocromatoză,
  - metastaze neoplazice bilaterale,
  - amiloidoză,
  - neurofibromatoză,
  - histoplasmoză.

Clasificare: -după extinderea leziunii:

1. parțială
2. totală.

-după vârstă:

1. la copil și adolescent
2. la adult.



### **Semiologia clinică.**

*Habitusul:* “om obosit”, astenic, cu minus ponderal uneori sever, facies suferind, expresiv, cu vorbire astenică, kinetică lentă.

*Debutul* este insidios necaracteristic, uneori la 14-15 ani de la un proces tuberculos visceral ( pulmonar, intestinal, osos, etc.). Primele semne pot fi considerate: scăderea capacității de muncă, oboseala fizică, somn neodihnitor, momente de diminuare a rezistenței morale, scăderea interesului social.

Manifestări tranzitorii: greață, vărsături, diaree, tulburări determinate și evidențiate de efortul fizic, expunerea la soare, alimentația cu exces de conserve, schimbări bruște de temperatură, foame, stres.

Rar poate avea debut dramatic, prin criză Addisoniană.

*Perioada de stare:* semnele devin permanente, manifeste și caracteristice. Diagnosticul pozitiv conține tetrada:

1. pigmentația mucoaselor și tegumentelor.
2. Astenia neuro-musculară
3. Hipotonia cardiovasculară
4. Tulburări gastro-intestinale.

1. *Pigmentația tegumentelor* ( melanodermia) este un semn precoce, constant, a cărui intensitate este direct proporțională cu gradul insuficienței. Inițial apare pe părțile expuse: față, gât, mâini, antebrațe, gambe.

Pigmentația se accentuează pe regiunile normal colorate: areole mamare, mamelon, labii, regiunea perineală, linia ombilico-pubiană, șanțul inghino-femural, scrot, penis.

Melanodermia apare și pe zone de fricțiune fiziologică: coate, genunchi, interlinii palmare, plicile de flexiune ale palmei și degetelor, fața dorsală a mâinii la nivelul articulațiilor falangelor și metacarpienelor. Cicatricile se colorează. Apar pete aglomerate uneori asociate cu vitiligo.

Unghiile- halou brun, lunula se pigmentează, cu striții intens colorate.

Intensitatea melanodermiei este direct proporțional cu evoluția bolii. Intensificarea bruscă anunță o criză acută.

Calitativ: tegumente uscate, elasticitate scăzută, aspect senil.

*Pigmentația mucoaselor:*- la nivelul cavității bucale: buze gingii, mucoasa jugală-din dreptul molarului II și III, mucoasa palatină, limbă, hiperpigmentate

- mucoasa conjunctivală, vulvară, vaginală, ano-rectală, digestivă la fel devine hiperpigmentată.

*Pigmentația părului:* negru antracit, mată.

2. *Astenia neuro-musculară:* se caracterizează printr-o astenie globală fizică, psihică, sexuală severă, adinamie, fatigabilitate

3. *Hipotonia cardiovasculară.* Hipotensiune arterială 80/50 mmHg; amețeli, palpitații, tulburări de vedere, de echilibru, stare de leșin, tendință și ușurință la colaps. Puls mic, depresibil, tahicardic, indice oscilometric slab. Matitate cardiacă micșorată, cord “în picătură”. Reactivitate diminuată la substanțele presoare.

4. *Tulburări digestive.* Scăderea în greutate rapidă, prin topirea țesutului adipos și muscular. Cașexie în formele bacilare active. Inapetență, anorexie, greață cu sau fără vărsături, diaree. Pseudoabdomenul acut chirurgical, sindromul solar cu caracter dramatic, manifestat prin durere epigastrică atroce, mai rar în hipocondrul drept sau fosa iliacă dreaptă, greață, vărsături, facies hipocratic, puls rapid, filiform, transpirații profuze, asocierea cu ulcerul gastroduodenal, dorința imperioasă pentru ingestia de sare sau alimente acide (hipo-sau anaciditate), steatoree.

*Tulburări respiratorii.* Modificări de sonoritate, matitate, diminuarea amplitudinii respiratorii sau a ritmului respirator. Forme severe de insuficiență respiratorie- respirație de tip Kusmaul.

*Tulburări renale.* Oliguria.

*Tulburări musculare.* Atrofia, crampe, crizele de contractură musculară întinse și intense, foarte dureroase, paralizii flaște. Semnul Rogoff- durere în unghiul costo-vertebral.

*Tulburări neuro-psihiice.* Paraplegie spastică sau flască, cvadriplegie. Hiperestezie auditivă și olfactivă, exagerare a gustului pentru sărat. Psihosindromul: astenie, fatigabilitate, adinamie, latența reactivităților, diminuarea sau chiar absența inițiativei, negativismul alimentar, tendința la depresie cu sentimentul de inutilitate, anxietate, tonus afectiv scăzut. Activitatea intelectuală este global diminuată, ideatie încetinită, neglijență fizică și vestimentară.

### **Tulburări endocrine asociate.**

*Hipotalamus:* Diabet insipid central.

*Hipofiza :* Sindrom Nelson=insuficiență CSR severa postsuprarenalectomie bilaterală +Sdr.tumoral hipofizar + Sdr.Optochiasmatic.

*Tiroida:* Sindromul Schmidt dubla leziune autoimună tiro-corticosuprarenală.

*Paratiroida:* Hipoparatiroidismul autoimun

*Pancreas:* Sindrom hipoglicemic, sau rar, diabet zaharat

*Gonada :* Fertilitatea diminuată.

Insuficiența CSR cronică primară din perioada copilăriei sau prepuberal , întârzie pubertatea și determină infantilism sexual.

### **Semiologia de laborator.**

I.Explorarea funcției mineralocorticoide.

- Dozarea aldosteronului plasmatic și urinar valori scăzute.
- Ionograma sanguină: hiponatremie, hiperpotasemie
- Ionograma urinară: invers
- Raportul Na/K urinar și salivar crește.
- ECG semne de hiperpotasemie.
- Proba de încărcare cu apă.(Robinson-Power-Kapler.
- Hematocrit crescut

II.Explorarea funcției glucocorticoide.

A.Explorări statice.

- Dozarea 17 OH CS urinari valori scăzute

- Dozarea cortizolului plasmatic și urinar valori scăzute.
- Numărarea eozinofilelor, crescute.
- Glicemia de bază, scăzută.
- Hiperglicemia la 5 ore.
- Proteinemia, crescută.
- Colesterol, lipide scăzute.

#### B.Explorări dinamice.

- Proba de stimulare cu ACTH.-răspuns scăzut, inexistent sub valorile de pornire.
- Proba eozinopeniei provocate ( test Thorn)-scădere nesemnificativă sub 50%.
- Testul eozinopeniei provocate la insulină.

#### III.Explorarea funcției sexuale.

- Dozare 17 CS urinari totali.
- Cromatografia.

#### IV.Examene complementare.

-Dozare ACTH: crescut în formele primare, crescut în cele secundare.

- Testul la lizin – vasopresină.
- VSH și IDR la tuberculină.
- Anticorpi antisuprarenali.
- Examene radiologice:-șă turcică,
  - Rx. Pulmonar-sechele de TBC.
  - Rx. lombară –calcifieri.

#### Forme clinice.

1. Forma frustă, fără hipotensiune mai ales la bolnavi foști hipertensivi. Se evidențiază în ortostatism.
2. Forma hipermelanodermică-intensitatea pigmentației nu este proporțională cu gravitatea bolii.
3. Forma fără melanodermie.
4. Forma fără hipoglicemie
5. Forma la copil sub 10 ani este rară.
6. Forma la femeile însărcinate.

**Diagnostic diferențial.** Se va face diagnosticul diferențial pentru fiecare simptom.

1. Melanodermia: - natură constituțională.
  - din hemocromatoze.
  - intoxicație metalică cu mercur, plumb.
  - după leziuni de grataj.
  - la femeile care au fost însărcinate.
2. Astenia fizică și psihică:
  - insuficiența hipofizară
  - nevroze, psihonevroze.
3. Hipotensiune: cu cea constituțională.
4. Anorexia.

**Tratament.**

1. Profilactic: prevenirea factorilor etiologici ce afectează CSR.
2. Etiologic: stoparea extinderii procesului distructiv.
3. Patogenic și fiziopatologic: corectarea cauzelor care determină simptomatologia clinică: - insuficiența hormonilor CSR.  
- excesul de ACTH.

**Substituția hormonală.**

Regim igieno-dietetic normo sodat sau chiar hipersodat, evitarea eforturilor fizice, a expunerii la temperaturi crescute.

Echivalența dozelor: 20 mg cortizol=5 mg prednison=5 mg supercortisol = 4 mg triamcinolon =1 mg superprednol.

Cale de administrare: orală sau parenterală.

Ritm de administrare: ritm circadian.

**Corticoterapia.**

1. derivați din cortizon:
  - **Cortizon acetat**<sup>®</sup> fiole a 25-50 mg/zi.
  - **Cortizon**<sup>®</sup> tb.a 25 mg.
2. derivați din cortizol:
  - **Hidrocortizonul acetat**<sup>®</sup> fiole a 1ml=25 mg.
  - **Hidrocortone**<sup>®</sup> tb. a 10 mg
3. derivați din dehidrocortizon:
  - **Prednison**<sup>®</sup> tb. a 1-5 mg, doza 5-20 mg/zi, în tratament cronic 7,5 mg/zi.
4. derivați de prednisolon:
  - **Supercortizol**<sup>®</sup>, **Prednisolon**<sup>®</sup> tb. a 0,5mg și fiole 0,025g
  - **Scherisolon**<sup>®</sup> tb. a 5mg
  - **Urbason**<sup>®</sup> tb. a 4, 16, 40 mg.
5. fluroderivați:
  - **Superprednol**<sup>®</sup>-metilfluorhidrocortizon tb.a 0,5mg.
  - **Dexametazona**<sup>®</sup> tb.a 0,5 mg.
  - **Celestone**<sup>®</sup> tb.a 0,5 mg, fiole a 4 mg.
  - **Diprophos**<sup>®</sup>-betametazonă, fiole cu o componentă de absorbție rapidă 2mg, și una lentă 5 mg.
5. derivați hidroxilați:
  - **Triamcinolon**<sup>®</sup> tb.a 4 mg.
  - **Volon**<sup>®</sup> tb. a 1, 4, 8, 10 mg.
  - **Kenakort**<sup>®</sup> tb. a 4, 8 mg.
  - **Kenakor**<sup>®</sup> A 10 fiole a 10 mg.

**Mineralocorticoizi:** **Astonin**<sup>®</sup> (flodrocortizon) tb. a 0,1 mg

**Mincortid**<sup>®</sup> (DOCA) fiole 5-10 mg, se administrează 5-10 mg/zi im zilnic sau la 2-3 zile în funcție de valoarea tensiunii arteriale.

**Asocieri terapeutice:**

- vitamina C- potențează efectele glucocorticoizilor.
- sexoizi anabolizanți : - **Naposim**<sup>®</sup> tb. a 0,005 g.

- **Decanofort**<sup>®</sup>, fiole a 0,025 g, sau 0,050g.
- **Testolent**<sup>®</sup>, fiole a 100 mg/ml.

## INSUFICIENȚA CORTICOSUPRARENALĂ ACUTĂ

**Definiție.** Insuficiența corticosuprarenală acută apare ca urmare a deficitului masiv și brusc de hormoni corticosuprarenali, mai ales glucocorticoizi și mineralocorticoizi.

**Factori etiologici declanșanți:**

1. factori ce accentuează carența hidro-salină și determină o hipovolemie secundară:
  - suprimarea intempestivă a sării, a tratamentului cu cortizon sau doze insuficiente.
  - apariția diareei, transpirației.
2. factori care determină o hipovolemie primară:
  - hemoragii
  - stază splahnică reflexă
  - stressuri de natură toxică, traumatică, chirurgicală pot determina apariția crizei prin epuizarea tuturor rezervelor suprarenale.

Insuficiența corticosuprarenală acută poate deveni manifestă în:

- maladii infecțioase ( sindromul Waterhouse-Friederichsen)
- după suprarenalectomie unilaterală sau bilaterală
- insuficiență hipofizară
- erori enzimatice însoțite de sindromul de pierdere de sare
- întreruperea bruscă a corticoterapiei
- hemoragii corticosuprarenale, după tratamente îndelungate cu anticoagulante
- acutizări ale insuficienței corticosuprarenale cronice.

**Semiologie clinică.**

Se caracterizează prin accentuarea bruscă și intensă a semnelor preexistente: astenie, adinamie, melanodermie, hipotensiune.

*Cardiovascular:* Se produce prăbușirea TA până la zero, pulsul este filiform, imperceptibil, extremități reci apare starea de colaps vascular.

*Digestiv:* anorexie, grețuri, vărsături, diaree, dureri violente epigastrice sau hipogastrice, uneori balonări.

*SNC:* stare de obnubilare, torpoare, comă. În unele cazuri simptomele neuropsihice sunt ca o encefalopatie fie formă convulsivă, fie delirantă.

**Semiologie de laborator.**

1. hiponatremie severă,
2. hiperkaliemie accentuată,
3. hipoglicemie severă,
4. cortizol plasmatic prăbușit.

**Tratament.** Insuficiența corticosuprarenală acută reprezintă o urgență majoră, de a cărei promptitudine depinde viața și viitorul bolnavului, prognosticul bolnavului fiind direct proporțional cu numărul crizelor acute avute.

Obiective:

1. corectarea deshidratării și a colapsului.
2. reechilibrare hidroelectrolitică.
3. combaterea hipoglicemiei.
4. suplerea steroidă în special glucocorticoidă.
5. combaterea factorilor cauzali.

*Tratamentul* constă în: administrarea intravenoasă, în perfuzie lentă a soluției de glucoză 5-10% normosalină 250 ml și ser clorurat hipertonic 250 ml, în care se adaugă HHC 100-300 mg. Se va repeta perfuzia la 4-6 ore până la însumarea a cel mult 3500 ml/24 ore.

Concomitent se va administra intramuscular acetat de dezoxicorticosteron 10-30 mg în 3 prize, fiind doza de întreținere a TA; și cortizon acetat 25-50 mg im. la 6 ore .

Când vărsăturile au încetat și bolnavul poate înghiți (prof. Milcu) se va administra o limonadă ( în 24 ore) formată din:

1000 ml apă +10 g NaCl + 5g citrat de sodiu + 50 g glucoză.

Se poate administra până la 1000-1500 mg HHC și cortizon acetat până ce bolnavul este scos din colaps și tensiunea arterială crește la 100 mmHg. Rareori este necesară noradrenalina. Se va administra 4 mg în 500-1000 ml soluție de glucoză sau ser fiziologic.

Important este alegerea dozei de DOCA, pentru evitarea în caz de supradozaj a edemului pulmonar acut sau cerebral. Unii autori se abțin de la început de la administrarea DOCA.

În caz de infecții se vor administra antibiotice cu spectru larg, toxicitate redusă și doze mari. Hiperpirexia va beneficia de antitermice.

După ieșirea din criză se reduc dozele până la doza optimă. În caz de intervenție chirurgicală, doza este mult mai mare, la fel în precriză addisoniană.

## MEDULOSUPRARENALA

### SISTEMUL CATECOLAMINIC

**Istoric.** Diferențierea medulosuprarenalei de corticosuprarenală din glandele suprarenale a fost realizată prima dată de Cuvier în 1805. Stoltz, în 1907 izolează, purifică și sintetizează adrenalina, iar sinteza noradrenalinei deși a fost efectuată în 1904, rolul acestui produs de secreție a medulosuprarenalei a fost cunoscut abia în 1946, prin cercetările lui Holtz.

Medulosuprarenalele sunt o componentă a sistemului neuroendocrin catecolaminergic, care are rol esențial în adaptarea organismului la stress.

**Embriologie.** Medulosuprarenalele au origine neuroectodermală comună cu sistemul nervos simpatic. Celulele crestei neurale, numite simpatogonii se diferențiază în feocromoblaste și neuroblaste. Feocromoblastele vor deveni celule cromafine, numite feocromocite, care se pot localiza în medulosuprarenală sau extraadrenal: organul lui Zuckerkandl și paraganglioni. Neuroblastele vor deveni neuroni adrenergici ai ganglionilor vegetativi simpatici.

Catecolaminele apar în viața fetală întâi în sistemul nervos simpatic, la 7 săptămâni, apoi în țesutul cromafin extraadrenal paraaortic, care domină viața fetală și apoi în medulosuprarenală la 12 săptămâni.

**Morfologie.** Medulosuprarenalele sunt situate în partea centromedulară a ambelor glande suprarenale. Au o greutate de aproximativ 0,5 gr. și reprezintă circa 8% din greutatea suprarenalelor.

Histochimic, celulele medulosuprarenale aparțin sistemului APUD: conțin enzime care captează și decarboxilează precursori ai aminelor, conțin catecolamine și peptide biologice active.

Catecolaminele sunt substanțe ce au nucleu catecolic cu două grupări hidroxil și sunt:

- adrenalina (epinefrina),
- noradrenalina (norepinefrina),
- dopamina.

Catecolaminele se produc în toate terminațiile adrenergice ale sistemului nervos simpatic și în sistemul nevos central la nivelul substanței nigra, iar la periferie ajung depozitate în medulosuprarenală și sistemul cromafin din lanțul ganglionar simpatic paravertebral și organul Zuckerkandl.

Producția la adultul normal: 80% din secreția de catecolamine din medulosuprarenală sunt reprezentate de epinefrină și 20% este reprezentată de norepinefrină.

**Biosinteza catecolaminelor.** Acest proces de biosinteză are 4 etape:

1. prima etapă are loc în mitocondrii:

    tirozina → DOPA sub acțiunea tirozinhidroxilazei, reacția poate fi inhibată de  $\alpha$  metiltirozina;

2. a doua etapă se desfășoară în aparatul Golgi sub acțiunea dopadecarboxilazei:

    DOPA → Dopamină, reacția poate fi inhibată de  $\alpha$  metil DOPA;

3. a treia etapă constă în conversia:

    Dopamină → Noradrenalină, sub acțiunea dopamin  $\beta$  hidroxilazei;

4. a patra etapă are loc sub acțiunea feniletanolamin-N-metil transferaza și constă în:

    Noradrenalină → Adrenalină.

Acestea sunt depozitate în granulele cromofile din citoplasma celulelor medulosuprarenale și a terminațiilor nervoase simpaticice. Sunt protejate de degradare enzimatică datorită legării de ATP. Sunt eliberate de acțiunea acetilcolinei și a calciului.

Metabolizarea catecolaminelor se face prin 4 căi:

1. prin recaptare în granulele citoplasmatiche de depozit;
2. prin oximetilare prin sistemul COMT (catecolamin-oximetil-transferaza) cu formare de normetanefrina și metanefrina;
3. prin degradare prin sistemul MAO (monoamino-oxidaza) și apoi oxidate cu formarea de acid vanilmandelic (AVM) pentru adrenalina și noradrenalina și acid homovanilic (HVA) pentru dopamina;
4. excreție prin rinichi, sub formă liberă în proporție de 7%.

### **Rolul fiziologic al catecolaminelor.**

Sistemul catecolaminergic este unul din principalele sisteme neuroendocrine care asigură adaptarea organismului la stress, cu menținerea homeostaziei mediului intern.

Sistemul catecolaminergic central provoacă o reacție psiho-comportamentală la stress de tipul „furie-luptă” sau „frică-fugă” și declanșează rapid și adesea, cu anticipație sistemul catecolaminergic periferic, din care face parte și medulosuprarenala, care asigură adaptarea circulației cardiovasculare și a reacțiilor metabolice la consumul energetic caracteristic stressului.

Catecolaminele eliberate din medulosuprarenală și neuronii simpatici acționează pe receptori tisulari specifici  $\alpha$  și  $\beta$  adrenergici sau dopaminergici. S-au descoperit și alți receptori:  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  și  $\beta_1$  și  $\beta_2$ . Acești receptori au caracteristicile tuturor receptorilor, fiind cercetați pe două căi: concentrația și afinitatea. Există o corelație între numărul și concentrația catecolaminelor: la concentrații mari ale catecolaminelor numărul receptorilor scade, la fel afinitatea și invers.

Acțiunea catecolaminelor este influențată de 2 factori:

1. endogeni,
2. exogeni: - agoniști  
- antagoniști.

### *Mecanismul de acțiune.*

Pentru  $\beta$  receptori: prin creșterea producției de cAMP (mesager celular) și influențarea activității sistemelor enzimatiche, se favorizează și acțiunile metabolice.

Pentru  $\alpha$  receptori: creșterea calciului ionic, prin mecanism cAMP.

Catecolaminele sunt eliberate în condiții de stress, efort fizic, inaniție, adaptare la temperaturi diferite, hipovolemie, deci în condiții când organismul are nevoie de substrat energetic și de  $O_2$ .

### *Acțiuni.*

- receptori  $\alpha$ : vasoconstricție generalizată a arteriolelor și venulelor determinând HTA sistolo-diastolică, bradicardie, paloare. Noradrenalina în doze mici are efect  $\alpha$ .
- efect  $\beta$ : inhibiția mușchilor netezi a arteriolelor musculare și vasodilatație,
- la nivelul bronhiilor: bronhodilatație,
- la nivelul intestinului: relaxare, constipație,
- la nivelul vezicii urinare: disurie,
- la nivelul cordului: cronotrop +, batmotrop +, inotrop +,



- efecte metabolice: glicogenoliză cu hiperglicemie, inhibă secreția de insulină și a utilizării periferice a glucozei prin mobilizarea acizilor grași.

Eliberarea catecolaminelor este în funcție de solicitare: în ortostatism mai mult noradrenalina; în stress operator, inaniție, infarct se eliberează mai mult adrenalina.

## **FEOCROMOCITOMUL** **(Sindromul hipercatecolaminic de origine tumorală)**

Principalele boli ale medulosuprarenalei sunt tumorile producătoare de catecolamine. Cele mai frecvente la adult sunt: feocromocitomul și feocromocitoblastomul (cu originea în celulele medulosuprarenalei-feocromocite), iar la copil: neuroblastomul cu originea în celulele precursorale ale neuronilor adrenergici (neuroblaste). Alte tumori catecolaminice sunt:

- paraganglionul cu origine în celulele cromafine extraadrenale,
- ganglioneuromul și ganglioneuroblastomul cu originea în neuronii ganglionilor vegetativi simpatici.

Cu excepția paragangliomelor, toate tumorile catecolaminergice pot fi localizate în medulosuprarenale.

Feocromocitomul și varianta lui nediferențiată-feocromocitoblastomul sunt tumori ale medulosuprarenalei, produc catecolamine în exces, pe care le eliberează intermitent sau continuu, determinând semne clinice adrenergice și HTA paroxistică sau continuă. Apar de obicei sporadic, ca tumori benigne cu localizare unică, dar pot fi și ereditare, când vor fi mai ales multiple. Circa 10% din feocromocitoame sunt maligne. Rar, hiperplaziile medulosuprarenale netumorale provoacă HTA secundară catecolaminică.

Feocromocitoamele sunt apudoame, tumori neuroendocrine de celule cu origine embrionară neuroectodermală, capabile să producă amine biogene, active, și neurohormoni peptidici.

Feocromocitomul se poate asocia frecvent cu alte boli neuro-ectodermale, cum sunt: neurofibromatoza, ataxie cerebeloasă cu teleangiectazii, sau se asociază în cadrul sindromului de neoplazie endocrină multiplă tip 2 cu alte apudoame de regulă cu carcinomul medular tiroidian.

**Semiologie clinică.** Manifestarea clinică a excesului de catecolamine prezintă ca element dominant HTA permanentă sau paroxistică, apărută la subiecți de vârstă tânără sau medie, la care se adaugă un cortegiu de tulburări neurovegetative și metabolice.

*Manifestări clinice paroxistice:*

I. HTA paroxistică, manifestare acută, dramatică a feocromocitomului, apare brutal fără motiv aparent. Factori declanșanți sunt: efort fizic, adesea minim, defecația, coitul sau actul micțiunii, schimbările bruște de postură, emoții, traumatisme mici, ingesta alimentară exagerată, palparea regiunii lombare (locul tumorii).

Paroxismul tensional poate porni de la o TA normală sau de la un fond hipertensiv preexistent. HTA are valori foarte mari peste dublul valorilor ce precede criza, cu creștere semnificativă atât a maximei, cât și a minimei. Prin debutul brusc a HTA se pot produce accidente ca: hemoragii meningeene sau cerebromeningeene, epistaxis, hemoptizie, etc. Paroxismul tensional este însoțit de anxietate, agitație, tremurături, rar bradicardie, senzație de moarte iminentă, durere, paloare, transpirații.

Facies: palid, anxios, ochi strălucitori, pupile dilatate.

Durerea: caracteristică, centripetă, ascendentă, manifestată prin crampe dureroase în mușchii gambei, dureri abdominale, senzație de compresie gastrică, uneri vomă, dureri lombare, toracice, ce mimează sau chiar sunt crize anginoase cu dureri în membrele superioare, iradiate în „brățară”, în degete.

Cefaleea: este dramatică, atroce, pulsatilă, cu tulburări de vedere, amauroze trecătoare.

Transpirația: succede fazei de durere și paloare, este însoțită de roșeața tegumentelor și lăcrimare, apare consecutiv unei vasodilatații generalizate.

Criza se încheie de obicei cu un debaclu urinar și scaune explozive, profund evacuatorii. Inconstant apare contracția mușchilor pieloși cu „piele de găină” și piloerecție.

Criza acută durează de la câteva minute până la câteva ore.

Postcriză apare senzația de bine, chiar ușoară stare de euforie și oboseală.

Crizei i s-au descris mai multe etape:

1. etapa prodromală-cu tulburări psihice,
2. perioada de stare-paroxismul tensional, paloare, durere,
3. faza de rezoluție-transpirații, roșeața tegumentelor, debaclu urinar, etc.
4. postcriza-liniștirea și epuizarea bolnavului.

II. Hipotensiunea arterială paroxistică severă poate să apară în cursul evoluției feocromocitomului, succedând puseul hipertensiv sau la schimbări de poziție, când apare hipotensiunea severă, brutală, până la colaps.

Accidentele paroxistice hipertensive și hipotensive alternează uneori și se pot repeta în cursul aceleiași zi. Evoluția acesteia poate fi foarte gravă, chiar mortală, deseori prin edem pulmonar acut.

*HTA permanentă.* Se caracterizează prin HTA permanentă, cu valori ale maximei între 200-250mmHg, instabilă de la o oră la alta, de la o zi la alta.

HTA se instalează rapid, de obicei la subiecții de vârstă tânără, sau medie fără antecedente familiale sau renale. HTA este însoțită de la început de cefalee violentă fronto-occipitală, vertij, tulburări vasomotorii, flășuri, tahicardie, transpirație, termofobie, uneori subfebrilitate sau febră, anxietate, emotivitate.

Pe acest fond pot să apară manifestări paroxistice. Bolnavii prezintă scădere ponderală marcată.

*Manifestări endocrino-metabolice.* Ținând seama de acțiunea permisivă a hormonilor tiroidieni pentru catecolamine bolnavul poate prezenta „status basedowian”: tahicardie, tremurături ale extremităților, tulburări vasomotorii, transpirație, termofobie, ochi strălucitori, fixitatea privirii, lăcrimare.

În formele severe sau cu evoluție îndelungată putem constata poliurie, polidipsie și polifagie ce conturează existența unei stări diabetice.

### **Semiologie de laborator.**

#### **I. Investigații bazale:**

##### **A. Probe directe:**

- 1.măsurarea TA: HTA permanentă sau survine în accidente paroxistice.
- 2.glicemia a'jeun și hiperglicemia provocată, are valori crescute, pre sau chiar diabetice.
- 3.acizi grași liberi crescuți.
- 4.hematocritul crescut.
- 5.metabolismul bazal deosebit de crescut, expresia acțiunii tisulare a catecolaminelor.
- 6.ECG modificat mai ales în timpul crizei, cu tulburări de ritm, alterări ale fazei terminale, hipertrofie ventriculară.
- 7.examenul fundului de ochi: modificări vasculare și retiniene de tip hipertensiv cu evoluție rapidă și severă.

##### **B. Probe directe:**

- 1.Noradrenalina (valori normale: 10-50 $\mu$ g) și adrenalina (valori normale: 4-9 $\mu$ g). În feocromocitom, valorile sunt crescute. Rezultatul poate fi eronat în stări emoționale, criză hipoglicemică, administrare de droguri:  $\alpha$  metil DOPA, tetraciclină, clorpromazină.
- 2.Raportul A/NA cu valori crescute în favoarea adrenalinei sugerează afectarea tumorală a medulosuprarenalei, sau existența unui țesut cromafin pulmonar.
- 3.Catecolamine urinare (valori normale: 400-700  $\mu$ g/24 ore). În feocromocitom valorile depășesc 1000  $\mu$ g/24 ore.
- 4.AVM (acid vanilmandelic) valori normale: 1-7 mg. AVM reprezintă produsul final de oxidare a catecolaminelor. Valori crescute se obțin în 90% din cazuri de feocromocitom. Rezultatul poate fi alterat în sens pozitiv, prin consum de cafea, vanilie, cacao, banane, brânzeturi fermentate.

#### **II.Investigații dinamice.**

a. Teste de stimulare: cu substanțe care duc la descărcări de catecoli și determină paroxismul tensional.

- 1.Testul la histamină: se administrează i.v. 0,05 mg histamină, TA crește în primele 2 minute cu 15-20 mmHg.
- 2.Testul la tiramină: se administrează i.v. 500-2000  $\mu$ g tiramină, răspunsul apare după 1 minut, durează 2-3 minute; TA crește maxima cu 30-80 mmHg, minima cu 40 mmHg.
- 3.Testul la glucagon: se injectează i.v. 1mg, eliberarea catecolaminei din suprarenală este pozitivă în tumora de medulosuprarenală.

b. Teste de inhibiție: utilizează droguri care neutralizează aminele presive determinând scăderea TA.

- 1.Testul la regitină (phentolamină): se administrează i.v. 1-5 mg regitină, se produce scăderea bruscă a TA cu 30-50 mmHg cu durata de 4 minute; testul este pozitiv pentru feocromocitom.

2. Testul la benzodioxan, aceeași interpretare ca în testul anterior.
3. Testul la dibenamină, aceeași interpretare ca în testul anterior.
4. Testul la piperoxan, aceeași interpretare ca în testul anterior.

### III. Investigații care vizează locul leziunii.

- radiografia renală simplă,
- urografie,
- retroperitoneumoperitoneu,
- ecografie abdominală,
- aortografie,
- scintigrama medulosuprarenalelor.

Atenție! Unele din manevre pot declanșa accidentul acut.

### **Diagnostic diferențial.**

1. Neuroblastomul: nu dă HTA, apare diareea.
2. Ganglioneuromul: diaree cronică la copii, rar exces de catecolamine.
3. Hiperplazia medulosuprarenalei: raportul NA/A este scăzut sau inversat.
4. Tireotxicoză.
5. Diabet zaharat.
6. Nevroze.
7. HTA de alte cauze.

**Tratament.** Unicul tratament eficace este excluderea tumorii prin ablația chirurgicală a formațiunii sau a formațiunilor tumorale, precedată, însoțită și urmată de tratament medicamentos de prevenire sau combatere a puseurilor paroxistice de HTA și/sau de hipotensiune arterială.

Terapia feocromocitomului se aplică în spital, ținând cont de gravitatea bolii, complexității terapeutice și complicațiilor posibile.

#### *Preoperator:*

1. Blocajul receptorilor  $\alpha$  adrenergici- precede intervenția chirurgicală cu 14-21 zile.

**Regitin<sup>®</sup>** (phentolamina) se administrează oral 50 mg, ce se poate repeta din 4 în 4 ore. În HTA paroxistică se administrează i.v. 1mg/minut. TA se normalizează în câteva minute. Dozele se cresc progresiv pentru evitarea colapsului. În timpul operației se perfuzează continuu cu Regitină 5-10 mg/oră sub controlul TA.

**Fenoxibenzamina** sub denumirea comercială de Dibezyran<sup>®</sup>, Dibenzilin<sup>®</sup>. Produs activ cu acțiune prelungită, se administrează în doză de 1mg/kg/zi oral în trei prize ( 40-100 mg/zi).

Realizarea  $\alpha$  blocajului va produce:

- diminuarea progresivă a TA,
- scăderea hematocritului, concomitent cu reexpansiunea volumului plasmatic.

În doze excesive, rapid se produce hipotensiune ortostatică, colaps, tulburări de ritm cardiac, congestia mucoasei nazale.

2. Blocajul receptorilor  $\beta$  adrenergici: este limitată la criterii foarte stricte.

- puls în repaus peste 100 bătăi/minut
- aritmii cardiace în antecedente sau în prezent,

- rata de excreție a adrenalinei libere, să depășească 75% din catecolaminele totale.

**Propranololul**-cel mai utilizat, fără să se țină seama însă de criteriile de mai sus, poate duce la accidente, chiar letale, prin exacerbarea sensibilității receptorilor  $\alpha$ . Se folosesc doze de 60-80 mg/zi în trei prize, suficiente pentru reducerea pulsului la 80-90 bătăi/minut.

Această blocare succesivă a receptorilor  $\alpha$  și  $\beta$  realizează o simpatoplegie totală, necesară preoperator.

3. Blocajul canalului de calciu:

**Nifedipin**<sup>®</sup>: administrat în doze de 30-60 mg/zi, reduce HTA, diminuează nivelul de norepinefrină, fiind indicat la bolnavii suspecti de feocromocitom, și preoperator este obligatoriu.

4. Cuparea sintezei de catecolamine cu  $\alpha$ -metil paratirozin, în formele inoperabile, formele maligne sau recidivante și foarte rar postoperator.  $\alpha$ -metil paratirozin blochează transformarea tirozinei în DOPA Desmer, inhibând sinteza de catecolamine în proporție de 50-80%. Doze: 1-4 g/zi oral. Doze mari însă pot duce la fenomene secundare de tip extrapiramidal.

**Dopegyt**<sup>®</sup>-inhibă formarea dopaminei, deci blochează sinteza de catecolamine, se administrează în doză: 3-4x0,250 g /zi.

Chimioterapie antitumorală eficientă și specifică nu există. La fel este ineficientă radioterapia externă și radioterapia intracelulară în doze mari.T

*Tratamentul chirurgical*: cel mai eficient, singura soluție utilă, de durată. Va trebui luate măsuri ferme pentru prevenirea complicațiilor:

- pregătire preoperatorie intensă și eficace cu asigurarea căilor de acces la terapia medicamentoasă (cateter dublu: intrararterial, venos).
  - evitarea manevrelor sau a medicației ce poate declanșa un paroxism hipertensiv.
  - anestezic adecvat-halotan (are efect de diminuare a catecolaminelor circulatorii).
  - abordare abdominală largă, necesară atât pentru ligatura rapidă a venelor eferente tumorale cât și pentru o explorare largă care să excludă un feocromocitom bilateral, ectopic sau multiplu.
  - manipulare redusă a tumorii.
  - administrarea prin perfuzie a regitinei sau fenoxibenzaminei, a soluțiilor diluate cu noradrenalină sau fenilepinefrină (în cazul colapsului) și a HHC în cazul distrucției adrenale 200-400mg.
  - transfuzii cu sânge sau perfuzii cu lichid pentru menținerea volemiei (2-4 l)
- Atenție la încărcarea bruscă a sistemului vascular cu declanșarea edemului pulmonar acut.

Reintervenție în 10% din cazuri prin:

- recidivă la locul primei intervenții.
- feocromocitoame multiple sau bilaterale.
- apariția tardivă a tumorilor endocrine asociate MEN II.

Dacă este vorba de o femeie gravidă se vor lua următoarele măsuri:

- avort,
- cezariană înainte de termen, fără anestezice ce contribuie la creșterea catecolaminelor (ciclopropanul).
- $\alpha$ -metil paratirozină 1-4g /zi.
- hidratare.

## GONADELE

### PATOLOGIA SEXUALIZĂRII

**Definiție.** Sexualizarea normală este un epifenomen, se produce în afara elementelor fundamentale ce definesc un individ.

Sexualizarea nu este vitală organismului. Ea este necesară speciei-este un fenomen hotărâtor pentru specie: perpetuarea speciei în timp și spațiu. În organism, ca individ se diferențiază niște structuri necesare speciei.

Pentru specie:

- este suficient ca organismul să producă gameți maturi, capabili pentru fecundație.

- cele care produc gameți diferiți: masculini și feminini, purtați de diferiți indivizi, trebuie ca purtătorii gameților să-i pună în comun.

- gonada, elementul purtător de gameți are și funcție de organ endocrin, prin care gonada îl deserveste pe individ, dându-i caracterele care îl definesc ca individ matur, aparținând speciei respective.

În concluzie, gonada este atât organ de perpetuare, cât și organ endocrin, hormonal.

Organul esențial de reproducere este organul producător de gameți, gameți ce apoi sunt eliminați în mediul extern prin canale, ducte, unele situate în:

- interiorul organismului=organe genitale interne;
- exteriorul organismului=organe genitale externe.

Se mai adaugă niște elemente ce țin de arhitectura sexualizantă a individului, variabile de la individ la individ. În contextul alcătuirii unui individ sunt o serie de organe necesare producerii de gameți și eliminării lor. Aceste organe sunt specifice.

Gonadele se diferențiază în organism, ele luând naștere din niște structuri pe care individul le posedă din informația genetică, care în evoluție se diferențiază în organe producătoare de gameți feminini sau masculini. Deci, se diferențiază din aceleași structuri și apoi este orientat spre unul din sexe.

Celelalte elemente de sexualizare, în afara gonadelor și a tractului genital sunt doar modificări ale unor elemente preexistente în organism, dintr-un element comun, structuri care nu sunt afiliate actului reproducerii. Fiecare din aceste structuri care se sexualizează se pot orienta spre un sex sau altul sau să fie ambisexuate sau să nu se sexualizeze.

Organismul inițial este un organism hermafrodit, care pe parcurs se sexualizează într-o direcție sau alta, determinând un organism unisexual. Un organism care se sexualizează într-un singur sens, își păstrează caracterele hermafrodite.

Sexualizarea organismului se realizează în etape, precis situate în timp, fiecare sector care se sexualizează necesitând un anumit factor sexualizant,

procesul sexualizării fiind alcătuit dintr-o succesiune de etape, cu fiecare etapă organismul dobândind noi elemente de sexualizare, iar ultimele elemente de sexualizare se definesc târziu după ce s-a epuizat pubertatea.

Procesul de sexualizare începe foarte timpuriu, din momentul „0”, a unirii spermatozoidului cu ovulul-*baza sexualizării*-, apoi până la 16-18 ani, din timp în timp se vor produce elemente sexualizante, adăugându-se mereu elemente noi de sexualizare. Sexualizarea finală este un proces sumativ, o sumare de elemente formate la un timp precis, fiind un proces discontinuu, cu etape foarte bizare.

Pe parcursul a 9 luni, în perioada embriofetală se vizualizează tot ce este mai important pentru sex: gametul și ductul, ca apoi la pubertate (12-18 ani) este pus în valoare, după o perioadă de stagnare, apoi să urmeze o altă perioadă de stagnare 18-55 ani perioadă în care se mențin elementele de sexualizare dobândite la sfârșitul pubertății, urmată în final de perioada de involuție a sexualizării. Prin urmare procesul de sexualizare apare alcătuit din etape sexualizante:

1. etapa embrio-fetală.
2. etapa pubertară-organismul dobândește elemente sexualizante.
3. etapa de involuție sexuală- de deperdiție a caracterelor sexuale.

Aceste etape sunt separate de perioade lungi de timp în care nu se produc elemente sexualizante:

- perioada copilăriei,
- perioada adultă,
- senescenta.

Diferențierile structurale, funcționale și comportamentale sunt patronate de factori sexualizanți bine definiți. Odată cu creerea individului, se transmite și programul de sexualizare și factorii prin care se va defini procesul de sexualizare. Acești factori sunt hermafrodiți, bisexualizanți. Dintre factorii bisexualizanți va predomina doar unul, fie către sexul feminin fie către cel masculin.

Direcționarea sexualizării, diferențierii unisexuate, este dirijată de dominante cantitative a factorilor sexualizanți. Prin urmare și factorii care sexualizează sunt bisexuali. Organismul, mascul, care dincolo de maturitate și-a dobândit toate caracterele sexuale, este rezultanta unor factori sexualizanți asupra unor structuri hermafrodite, dar păstrează structuri feminine și invers.

Doi indivizi nu sunt identici sexuali, există nuanțe de sexualizare. Gradul de sexualizare în contextul normal, diferă de la individ la individ. Există grade de masculinizare și grade de feminizare.

### **Etapele procesului de sexualizare.**

1. Stabilirea sexului genetic: există posibilitatea de a fi masculin (♂) xy sau feminin (♀) xx și se definește în momentul „0”.
2. Stabilirea sexului gonadal: diferențierea gonadei este terminată în luna a II-a, deci dintr-un organ bisexual ia naștere fie un testicol, fie un ovar.
3. Formarea sexului gonoforic al organelor genitale interne ( luna a III-a până luna a IV-a). Se nasc tot din structuri hermafrodite: la femei sunt prelucrări ale



ductului Müllerian, la bărbați ale ductului Wolfian. Deci, la sfârșitul lunii a III-a are loc sexualizarea organelor genitale interne.

4. Sexualizarea unisexuală a organelor genitale externe începe la sfârșitul lunii a III-a și se termină în luna a V-a când organele genitale externe sunt net feminine sau masculine.

5. Sexualizarea neuro-comportamentală: are loc probabil în luna a VII-a. Nu are traducere somatică, dar centrii hipotalamici dacă sunt sexualizați masculin elaborează numai secreție bazală de LH, iar dacă sunt sexualizați feminin vor elabora secreție bazală de LH și medio-ciclică de LH. În această etapă, deci, se vor defini centrii de comportament, mascul sau femelă.

6. Sexualizarea pubertară-se termină la 18 ani.

Nu există organism în afara sexualității, și natura, ca indivizi sexualizați cunoaște specii:

- indivizi ce au ambele sexe pe același organism-hermafrodiți.
- indivizi în care sexele sunt despărțite în purtători de gameți ♂ și ♀.

Natura păstrează înmulțirea a celor 2 grupe de indivizi.

La specii în care indivizii sunt reprezentați prin două sexe diferite, inițial ei sunt hermafrodiți, prin existența a celor două structuri, ♂ și ♀, din care unul din ele va involua, evoluând doaraltul în funcție de factorii sexualizanți. Sunt structuri unice în organism: creasta genitală, organe genitale externe, care pot deveni masculin sau feminin depinzând de factorii care le prelucrează.

Prima etapă este formarea sexului genetic. Fecundația la om se face între spermatozoizi și ovul. Specia om are 46 cromozomi, 44 autozomi și 2 cromozomi care sunt diferiți de autozomi prin formă, mărime, etc.

Cei 46 cromozomi se aseamănă, formând grupe cromozomiale: 23 grupe cromozomiale. 22 perechi sunt asemănătoare și se pot împerechea bine, iar 2 cromozomi sunt diferiți de autozomi, fiind xx la ♀ și xy la ♂. Xx și xy sunt cromozomi sexuali sau gonozomi. XY dețin genele de sex pentru a se efectua programul de sexualizare a individului pe care îi poartă.

Cromozomii la om și la alte animale sunt foarte bine individualizați. Genele sexualizante la animale, plante, care nu au cromozomi de sex sunt răspândite pe întregul lanț ADN (cromozomii sunt artefacte care apar datorită unor tehnici de colorație într-o anumită etapă de diviziune a celulei, când lanțul ADN se fragmentează în segmente numite cromozomi). În evoluție s-a întâmplat un fenomen bizar, genele sexualizante s-au refugiat pe anumite zone de ADN, în așa fel încât, când a survenit formarea cromozomilor la om s-a ajuns ca cromozomul x să conțină numai gene sexualizante și foarte puține gene autozomale, iar cromozomul y să fie lipsit de orice genă structuralizantă și să nu conțină decât gene inductoare cu rol în sexualizare. De acești cromozomi depinde dacă individul își va dezvolta organele sexuale și în ce fel.

Cromozomul x este vital, el există solitar de autozomi și este necesar să existe al doilea cromozom, fie x fie y pentru ca organismul sexual să aibă posibilitatea să se reproducă. Dacă ar avea 44 cromozomi, organismul nu este viabil.

Genele sunt unități funcționale. Fiecare din gene va dezvolta în organismul care se naște o anumită părțică. Ele însă sunt și corelate între ele, în toate sensurile. Tulburările unei conexiuni, determină dereglarea întregului complex. Toate genele sunt secvențe ale istoricului individului.

În specia om există 46 cromozomi: la ♀ 2 cromozomi xx și xy la ♂. Toate celulele masculului vor fi purtătoare de cromozomi xy, inclusiv celulele din care se nasc gameții, la fel și pentru femei.

Formula odată moștenită prin fecundație se va perpetua în fiecare celulă până trăiește individul Prin diviziune equațională celula intră în diviziune, își dublează numărul de cromozomi și în procesul de separare a celulei va da jumătate din lotul cromozomial, deci la început cromozomii se dublează și apoi se scindează. Toate celulele se divid așa în afară de celulele sexuale, de gameți.

Gametul masculin spermatogonia are 46 cromozomi xy, dar în procesul de diviziune suferă o diviziune reduțională meiotică, își reduce numărul pe care îl are în două. Dintr-un gamet, vor naște două celule cu  $\frac{1}{2}$  din totalul cromozomial: 23x și altul 23y, deci cu un număr înjumătățit de cromozomi, unii purtători de x și altul de y.

$$46 \text{ xy: } 23x + 23y$$

$$46 \text{ xx: } 23x + 23x.$$

Ovogonia, are tot 46 cromozomi, dar 46xx, iar prin diviziune reduțională vor naște celule purtătoare de x: 23x și 23x, deci exclusiv celule purtătoare de x. Toate celulele femele sunt izogame. Celulele masculine sunt heterogame, unele purtătoare de x, altele de y. Rezultă că, fiecare celulă fecundată are  $\frac{1}{2}$  din lotul de cromozomi. Va fi necesară contopirea de 2 celule care vor totaliza lotul de cromozomi specific speciei, capabil să genereze un individ.

$$23x + 23y = 46, xy \quad \text{♂}$$

$$23x + 23x = 46, xx \quad \text{♀}$$

### **Rolul cromozomilor de sex.**

Individul purtător de xx în mod normal structuralizează în organism elemente feminine, deci sexualizează: ovar, trompe, uter, vagin, iar drept caractere sexuale: sâni, fără pilozitate, etc.

În condiții de xy se va naște un individ structuralizat după modelul masculin: organe genitale interne, externe, caractere sexuale: barbă, mustață, etc.

Rolul cromozomilor de sex este de a dirija sexualizarea organismului, de a-i defini opțiunea spre: feminin sau masculin. Acest rol direcțional al sexualizării îl face fie prin acțiune directă, corporeală, fie prin intermediari, pe care îi determină să-i producă în organism.

Acțiunea directă constă în a forma gonada care va deveni mandatarul în continuare a acțiunii cromozomului.

Cromozomul x conține gene structuralizante, afiliate structuralizării organelor afiliate organului de reproducție. Cromozomul x –un cromozom mare, pe care se găsesc atât gene structuralizante masculinizante cât și gene structuralizante feminizante. Deci ca potențial de sexualizare este hermafrodit. Devine sigur, că genele lui feminizante blochează genele masculinizante. Când

cromozomul x este singur, sau în compania altui cromozom x, genele masculinizante sunt blocate și normal se va feminiza.

Cromozomul y are gene inductoare de tip inhibitor, el nu are gene structuralizante. Produce o substanță inhibitoare care produce blocarea efectului structuralizant a genei feminine și în felul acesta deblochează genele masculinizante. Prezența cromozomului y alături de x se comportă ca un element masculinizant.

Specia om este o specie care a atins un anumit nivel, care din punct de vedere biologic există fiind un succes biologic și anume să poată exista în timp și spațiu, deci indivizii speciei respective să prolifereze și să persiste în timp.

O femelă 46 xx, și un mascul 46 xy, sunt capabili să corespundă condițiilor de a fi adaptați mediului pentru a putea persista. Asta înseamnă că:

- cuplul xx trebuie să conțină cantități de gene suficiente ca să se nască un ovar.
  - cuplul xy – să conțină cantitatea de gene necesară pentru a se naște un testicol.
- Orice modificare în plus sau în minus, depășește baremul unui individ ca să aibă eficiență.

În concluzie, rolul cromozomilor de sex este:

- de a forma gonada.
- să persiste în timp.

Primul element de sexualizare este *sexul genetic*. Particularitatea sexului genetic este ubiquitar, va exista răspândit în tot organismul. Nu există celulă în organism fără să posede sexul genetic. Acești cromozomi de sex au rol precis în geneza structurii sexuale. Cromozomii de sex, prezența lor în fiecare celulă a organismului este necesară pentru ca celula respectivă să poată fi un receptor a mesajelor sexuale, deși nu acționează în aceste țesuturi, corporal prezența lor este necesară.

### **Acțiuni sexualizante ale cromozomilor de sex.**

1. De a determina diferențierea gonadei către a 28-a zi a evoluției intrauterină: într-o anumită zonă celomică, apare o escrescență, creasta genitală, formată din 3 feluri de celule: - mezenchimale,
  - nediferențiate,
  - gonii.

Aceste gonii sunt celule speciale, iau naștere foarte timpuriu, înaintea formării foițelor embrionare, apărând în partea caudală a embrionului și apoi migrează spre mugurele genital, îl populează și se opresc aici și numai aici. Această creastă genitală treptat începe să se diferențieze în structuri care îi permit să se distingă o corticală și o medulară. În interiorul acestei structuri au loc alte diferențieri, apar canalele nediferențiate primordiale (fără lumen).

Din aceste structuri: corticală, medulară și canale nediferențiate primordiale se vor forma structuri caracteristice și definite ca testicol și ovar. De la 28-40 zile creasta genitală se diferențiază ca organ în a cărei structură există bipotențialitate sexuală, a cărei structură unică poate deveni testicol sau ovar, deci are o structură bivalentă. Deci la început ia naștere o gonadă primordială nediferențiată, hermafrodită, ambisexuală. Dacă este sortită să devină testicol,

canalele se fragmentează la joncțiunea dintre corticală și medulară, corticala involuând, iar medulara se dezvoltă, la fel canalele din medulară se dezvoltă, devenind canale spermatice primordiale- la sfârșitul lunii a II-a gonada fiind perfectată ca testicol. Dacă este sortit genetic ca din gonada ambisexuală să se nască un ovar, atunci are loc involuția medularei, dezvoltarea corticalei, iar canalele din corticală se segmentează în porțiuni foarte mici, care vor deveni foliculi primordiali, centrați pe câte o ovogonie și deci începe să se perfecțeze structura ovarului ce va fi definitivă la sfârșitul lunii a II-a.

Deci istoricul dezvoltării gonadei între a 28-a zi și sfârșitul lunii a II-a, este de a se dezvolta ca un organ bisexual și apoi se va termina ca organ unisexual. Aceleași celule care formează progonada ( gonada primară) pot deveni celule caracteristice structurii testicolului sau a ovarului. Goniile vor deveni ovogonii sau spermatogonii, la fel, același tip de celule vor deveni:

- celulă nutritivă pentru gonii-celulele Sertoli, respectiv celulă granuloasă,
- celulă secretantă hormonogenică- celulele Leydig și celula foliculară.

Același tip de celulă are posibilitatea de a se diferenția, deci primordial aceeași celulă este bipotențată. Existența cromozomilor xy și xx va da comandă celulelor respective să sintetizeze proteine specifice, după tip ovar sau testicol și să le înzestreze cu enzime prin care aceste celule vor avea calități hormonogenetice caracteristice fiecărei gonade în parte.

2. După ce s-a structuralizat ca gonadă unisexuală, rolul cromozomilor de sex nu va înceta, ei continuând să fie necesari pentru a menține structura perfectată. Această capacitate de a menține structura cu timpul se stinge și organul dispare: exemplu, un ovar în menopauză nu mai are foliculi. Prezența y pare că dă o durată mai îndelungată de persistență a organului, involuția testicolului făcându-se mai lent. Acești factori care mențin structura gonadei pot să-și înceteze efectul mai repede, gonadele putând dispărea pe parcursul vieții individului.

După ce s-a format gonada ca organ unisexual, organismul posedă al II-lea element de sexualizare. Alte elemente de sexualizare survin ulterior după luna a II-a. Deci al II-lea element este formarea gonadei până la 60 zile. Odată stabilit *sexul gonadal*, numai factori distructivi îl va mai putea modifica. El rămâne imuabil, nemodificat.

Etapa a III-a este edificarea *organelor genitale interne*. Această etapă are particularități care o deosebesc de etapele celelalte:

- organismul dezvoltă 2 perechi de ducte din care, se va dezvolta organele genitale interne: ductul Wolfian și Müllerian. Începând cu luna a II-a embrionul posedând ambele tipuri de ducte este bisexual. Odată cu apariția gonadei ca organ unisexual, se începe dezvoltarea unisexuală a ductelor și pe parcurs de aproximativ 30 zile în consens cu sexul gonadic va avea loc unisexualizarea organelor genitale interne.

Dacă gonada este ovar, ductul Müllerian se dezvoltă, în timp ce ductul Wolfian regresează, astfel se formează în următoarele 30 zile pavilionul trompei, trompa, uterul, și partea superioară a vaginului. Ductele se jonctionează în extremitatea inferioară, uterul apare alipit pe linia mediană, peretele va dispărea,

încât în final apare ca o singură unitate. La fel și pentru vagin. Pot apare unele malformații: 2 utere, sept intrauterin, etc.

Dacă gonada este testicol, atunci are loc dezvoltarea ductului Wolfian și involuția celui Müllerian și se va dezvolta: epididimul, canalul deferent și veziculele seminale.

Aceste structuri nou formate, vor defini organele genitale interne feminine și masculine.

**Factorii ce determină dezvoltarea ductelor sunt:**

Prezența corporală a gonozomului, știindu-se astăzi că acționează prin efectul genelor masculinizante sau feminizante aflate pe cromozomul x.

Experimental (Just) s-a arătat că extirparea gonadei embrionare odată formate, indiferent că a fost testicol sau ovar, indiferent că individul respectiv este xx sau xy, ductele interne se vor dezvolta după modelul feminin. Deci, numai testicolul are rol masculinizant în privința ductelor interne, fiindcă feminizarea nu depinde de ovar.

Testicolul embrionar, din momentul apariției sale începe să secrete și să elaboreze testosteron. Ductul Wolfian este lipit de testicol, secreția testosteronică făcându-se direct în ductul Wolfian de unde este pinocitat de celulele wolfiene, testosterona dobândind funcția y, preluând prerogativele cromozomului y și obligă cromozomul x să exercite efectele masculinizante.

Testosteronul embriofetal nu pătrunde în circulația fetală, efectul său fiind doar local. Deci hormonii pe care îi elaborează gonada masculină preiau prerogativele cromozomilor cărora le-a datorat formarea ei, iar această prelucrare se va dovedi eficientă pe tot restul sexualizării.

A III-a etapă se sfârșește în luna a III-a, deci avem până acum sex cromozomial, gonadic și sexualizarea organelor genitale interne.

A IV-a etapă de sexualizare, constă în sexualizarea organelor genitale externe, prelucrându-se structuri unice comune, atât sexului feminin și masculin.

Această structură este reprezentată de trei muguri perineali: unul median, doi laterali și o cavitate comună, sinusul uro-genital, cloaca, în care se deschide tractul digestiv, urinar și genital. Din una și aceeași structură se poate dezvolta penis, burse scrotale cu testicole sau organe genitale externe feminine.

Perfectarea organelor genitale externe are loc până în luna a V-a. La embrionul castrat, organele genitale externe, indiferent de sexul cromozomial, gonadic, organe genitale interne, sexualizarea se face după tipul feminin. Pentru a se masculiniza organele genitale externe este nevoie de prezența testosteronului care va acționa pe cale generală sanguină. Deci, în lipsa testosteronului, sexualizarea se face pe seama cromozomului x, care deși este în compania lui y, prin lipsa testosteronului, y nu este activ. În prezența testosteronului, tractul genital extern se masculinizează.

Până în luna a V-a se clarifică tot ce este esențial ca structură pentru sex. Viteza cu care se dezvoltă este inegală. În perioada embriofetală sexualizarea își definește elementele sexuale morfologice.

Structurile sexualizante ale organismului au praguri diferite de sexualizare. Pentru fiecare etapă cronologică, procesul de sexualizare solicită creșteri ale pragului hormonilor sexualizanți la nivelul necesar structurilor respective. Organele genitale interne au caracter infantil, sunt normal structuralizate, dar sunt slab dezvoltate. Acest caracter infantil îl vor menține până la pubertate.

A V-a etapă, sexualizarea neuro-comportamentală, nu are traducere morfologică, ci depinde de secreția de LH, continuă la bărbați și secreție bazală cu pick secretor, mediociclică la femei, determinând comportament psihosocial de tip masculin în cadrul sexualizării masculine și comportament psihosocial de tip feminin în cadrul sexualizării feminine.

Dacă hipotalamusul se masculinizează, se poate masculiniza în prezența hormonilor masculinizanți, dacă se feminizează, aceasta are loc în absența hormonilor masculinizanți. Pentru fiecare element a sexualizării există posibilitatea intersexualității, dar pentru hipotalamus nu există această posibilitate, el este sau masculin sau feminin. Zona ambiguă este feminină și este prelucrată de hormoni masculinizanți.

Următoarea etapă este *etapa pubertară*. În această etapă nu se mai formează structuri sexuale. Tot ce s-a format ca structură sexuală necesară actului reproducerii, par niște elemente neesențiale ale sexualizării, niște ornamente ale sexualizării unele cu caracteristici sexuale feminine, altele sexuale masculine. Ca să apară aceste note caracteristice diferite, ovarul trebuie să fie competent și să secrete hormoni feminizanți, iar testicolul să secrete hormoni masculinizanți.

Esențial în sexualizarea pubertară, este că în acest moment, structurile care s-au creat în perioada embriofetală, devin eficiente. Individul este capabil să producă gameți capabili de fecundație, iar pentru a se fecunda, gameții trebuie să se întâlnească. Prelucrarea individului depinde de pragurile hormonale și ale receptorilor hormonalți ce diferă de la un individ la altul și de la rasă la rasă. La pubertate intră în funcțiune gonadele, la masculi se vor manifesta printr-un element principal-eliminarea lichidului spermatic și la femei apar menstrele.

Pubertatea este un ansamblu de elemente ce se eșalonează pe ani până la perfectare, când va atinge norma completă de sexualizare.

## PATOLOGIA GONADELOR

Particularitățile diferențierii sexuale poate îmbrăca 3 aspecte:

1. Procesul de sexualizare să se facă astfel încât consensul sexualizării să nu fie respectat - intersexualitate.
2. Consensul sexualizării este respectat, patologic poate să nu se perfecteze conform normei caracteristice normalului, situându-se fie sub normă - insuficiență, fie deasupra ei - hipersexualizare.
3. Abateri de la sexualizarea normală, consecința tulburărilor cromozomiale și gonadice.

## SINDROMUL OVARELOR VIRILIZANTE.

**Definiție.** Acest sindrom este caracterizat prin prezența ovarelor care își dobândesc calitatea patologică de a induce în organismul respectiv fenomen de virilizare. Orice fenomen de masculinizare e datorat prezenței hormonilor masculinizanți.

Deci, ovarele sunt producătoare și de hormoni masculinizanți în cantitate suficientă astfel încât tabloul clinic este dominat de un sindrom de virilizare și unul de defeminizare, ce survin simultan.

### **Etiopatogenie.**

- exces de androgeni, de origine suprarenală, în perioada pubertară din care rezultă estrogeni prin feedback pozitiv, datorită stimulării secreției de LH și prin feedback negativ datorită inhibării secreției de FSH, determinând o insuficiență maturare foliculară, absența ovulației și sterilitate.
- absența formării corpului galben determină deficit progesteronic în a doua parte a ciclului menstrual.

Absența ovulației este consecința dereglării mecanismului central reglator, cu FSH și LH, și nu este consecința unei anomalii proprii a ovarului.

Polichistoza ovariană a fost observată și constată experimental în:

- leziuni primitive ovariene,
- leziuni de vascularizație ovariană,
- ovarită,
- experimental pensurarea ovarului cu substanțe caustice.

La om chistele ovariene apar în:

- boli ale hipofizei,
- hipo și hipertiroidismul,
- hipocorticism,
- leziuni ale hipotalamusului,
- stress psihic.

Experimental s-a dovedit că administrarea de LH determină ovare polichistice. În ovarele polichistice s-a găsit absența picului de LH. Ovarele polichistice lente de la o femeie normală introduse în organismul mascul devin polichistice. Un dereglaj hipotalamo-hipofizar în secreția de gonadotropi generează polichistoza. Orice factor ce duce la dereglarea gonadostatului generează ovare polichistice.

Există o predispoziție locală a ovarului de a dezvolta polichistoza ovariană. Genitorii posedă tulburări ale dezvoltării pilozității, în aceeași familie existând mai mulți membri afectați de virilism pilar.

### **Semiologie clinică.**

Sindromul ovarelor virilizante se caracterizează printr-un sindrom de virilizare și de defeminizare, care coincid și survin simultan.

1. *Sindromul de virilizare* se manifestă printr-un sindrom de virilizare somatică și psihică.

a). Sindromul de virilizare somatică: afectează mai multe elemente ale morfologiei feminine și le face să semene cu morfologia masculină. Apare virilismul pilar, prin apariția pilozității de tip masculin. Acest virilism pilar va interesa zonele de distribuție ale pilozității, intensitatea pilozității și calitatea firului de păr. Ca zone de distribuție: poate fi circumscrișă la o anumită zonă, virilism zonal, pe zona buzei superioare, pe zona mentonieră, pe linia albă, alteleori poate interesa mai multe zone: facial, pe membre sau poate fi generalizat pe toate zonele pe care este distribuită pilozitatea masculină.

Intensitatea pilozității: în general individul poate avea o pilozitate normal dezvoltată ca intensitate, alteleori intensă fiind vorba de hipertricoză sau hirsutism. Atât femeile cât și bărbații au aceeași distribuție a foliculilor piloși, dar la bărbați cantitatea de androgeni fiind mai mare dezvoltă o pilozitate abundentă. Nu apar foliculi piloși noi, ci se fructifică cei pe care îi avem. Hipertricoza este caracterizată de intensificarea pilozității zonelor acoperite în mod normal de păr. Hirsutismul este caracterizat de prezența pilozității și pe alte zone, în care în mod normal nu există.

Al treilea element este determinat de modificarea calității firului de păr pe zonele pe care în mod normal este distribuit firul de păr. Astfel, firul de păr este viguros, gros, rezistent la smuls, creț, închis la culoare.

În timp, virilismul pilar poate avea o dinamică diferită, în evoluție: poate rămâne cantonat pe zonele în care a debutat și să-și modifice doar intensitatea, dar de obicei are tendința de a se dezvolta în suprafață și de a se generaliza, mimând modul de dezvoltare a pilozității de la bărbat.

Odată cu dezvoltarea virilismului pilar se modifică și calitatea tegumentului. La femei cu virilism pilar, pielea devine din netedă, brobonată, asemănătoare pielii bărbatului, și apare acnea, ce reprezintă alt semn de impregnare cu androgeni.

Dintre structurile genitale care s-a eșafodat ca feminine, ca modificări somatice apar: clitorisul peniform, erectil. Paniculul adipos caracteristic feminin începe să-și piardă caracterul topografic și apare caracterul android tipic masculin. Musculatura se hipertrofiază și dacă disgenezia survine precoce se modifică și caracterele scheletice: diametrul biacromial domină, torace mai bine dezvoltat, musculatura mai reliefată, inserția pilozității capului modificată.

b). Virilizarea psihică: se schimbă trăsăturile de caracter și se dobândesc note ale caracterului masculin; devine agresivă, cu dorință de a conduce, întreprinzătoare și modificări în comportamentul sexual.

2. *Sindromul de defeminizare*: apar tulburări de ciclu menstrual. Încep prin a fi:

- amenoree primară, în cazul majorității cazurilor de ovar polichistic apărut la pubertate.
- alteleori menstrre tardive, neregulate, ulterior amenoree secundară. Ceea ce caracterizează amenoreea secundară sunt ciclurile care încep să devină neregulate, fie de durată mai scurtă sau mai lungă. Treptat



tendința este de a se distanța , la început cu zile apoi spaniomenoree și amenoree.

Durata menstrui este variabilă, la început abundentă, apoi redusă până la o zi. De obicei sunt însoțite de dismenoree.

### **Forme clinice.**

Sindrom Stein-Leventhal: amenoree primară, sterilitate primară, tendință la îngrășare, ovare modificate, corticală cu chiste.

### **Semiologia de laborator.**

1. Antropometria-depistează elemente ale conformației somatice ce se abat de la șablonul feminin.

2. Examenul ginecologic- evidențiază fenomene de defeminizare ce interesează organele genitale externe: hipotrofia labiilor, uter involuat, palparea ovarelor, involuția glandelor mamare.

3. Echografia ovarelor-evidențiază nu numai hipertrofia ovariană ci și chiste ovarian.

Din punct de vedere hormonologic se pot constata:

4. Uneori estrogeni normali sau diminuați-se efectuează dozarea estrogenilor către ziua a 14-a a ciclului menstrual.

5. Secreția de progesteron este scăzută.

6. Gonadotrofine normale, scăzute sau crescute în funcție de secreția estrogenilor.

7. Constant se găsesc modificări ale 17 cetosteroizilor urinari. Dozarea lor ca atare poate arăta cifre crescute sau normale pentru femei. Modificări evidente apar dacă se face dozarea fracționată a 17 cetosteroizilor urinari, arătând creșteri în valoare absolută, sau în valoare relativă, demonstrând astfel originea ovariană gonadică a androgenilor.

8. Dozările testosteronului plasmatic: arată valori apropiate de cele ale bărbaților. Dozările de androgeni din vena ovariană comparate cu cele din artera ovariană arată valori crescute ale androgenilor, comparativ cu cele din sângele circulant. Incubații din fragmente de ovar polichistic cu precursori marcați, arată că aceste ovare sintetizează în cantitate mare androgeni.

9. Proba de inhibiție a suprarenalei cu dexametazonă arată valorile 17 cetosteroizilor urinari scăzute, iar la dozarea lor fracționată, fracția A+E crescută, celelalte fracțiuni fiind scăzute, fapt curios pentru că s-a considerat că dexametazona e specifică pentru CSR, dar totodată inhibă și ovarele.

10. Proba de stimulare a ovarului cu Pregnyl-prin care se stabilește coeficientul între descărcarea corticosuprarenală și ovariană de androgeni. În virilismul cu ovarită polichistică androgenii sunt crescuți și sunt de origine ovariană. Organismul se virilizează datorită unui hiperandrogenism absolut.

11. Laparatomia exploratorie relevă ovare polichistice de diferite mărimi: mari, normale, mici. Consistența poate fi variată: moi, gelatinoase, dar și cu aspect fibros, dure, capsula ovariană poate fi congestionată cu angiectazii sau palidă, sifidă, fibroasă. Suprafața ovarului poate fi boselată de numeroase chiste mari sau mici.

12. Examen histopatologic. Pe secțiune ovarul are toată corticala burată cu chiste de diferite dimensiuni care în unele cazuri stau în corticală cu țesut stromal diminuat, altele se insinuează în masa stromală a ovarului cu travee. Microscopic în jurul chistelor ce formează tecile perifoliculare apar proliferate, modificate cantitativ și calitativ. Teaca granuloasă apare hiperplaziată. Celulele începând cu cele stromale tind să aibă un aspect asemănător, celule mari, spumoase; structura citologică tinde să se uniformizeze. Leziunile ovaritei polichistice are un dinamism propriu, în care agravarea leziunilor e un fenomen de autoambalare. Ovarul odată dereglat funcțional va accentua dereglarea factorilor de conducere.

### Diagnostic diferențial.

- alte cauze de sterilitate.
- hirsutism familial, etnic sau mediteranean-androgenii sunt normali.
- hirsutism evolutiv-semn de tumoră ovariană malignă secretantă de androgeni sau tumoră de corticosuprarenală.

### Tratament.

Tratamentul este individualizat.

*Tratamentul etiopatogenic.* Are drept scop:

- înlăturarea factorilor etiopatogenici,
- să restabilească funcția normală.

La nivelul ovarului sunt leziuni ireversibile, există dereglaj funcțional în sistemul de funcționalitate al ovarului. Astfel, se încearcă blocarea secreției de FSH și LH prin administrarea de estrogeni și progesteron necesari, tratament de substituție ovariană ce determină blocarea hipotalamusului și hipofizei, inducând menstruația.

Se blochează excreția și nu secreția hipofizară. La întreruperea tratamentului se descarcă cantități mari de gonadotropi. Dar această descărcare produce formarea de noi chiste.

Tratamentul hirsutismului constă în administrarea de:

- Ciproteron acetat: **Androcur<sup>®</sup>**, **Diane 35<sup>®</sup>**, care conțin antiandrogeni,
- contraceptive estro-progestative, care pun în repaus ovarul,
- substanțe cu activitate antiandrogenă: **Spironolactona<sup>®</sup>**, **Cimetidina<sup>®</sup>**.
- tratament cosmetic: electrocoagularea foliculului pilos și epilare chimică.

Corecția hiperplaziei endometriale (endometrul se hipertrofiază sub acțiunea estrogenilor, risc crescut de transformare carcinomatoasă a endometrului hiperstimulat cronic) cu: **Medroxiprogesteron<sup>®</sup>**, **Linestrenol<sup>®</sup>**, progestative administrate 10 mg/zi timp de 7-10 zile între zilele 16-25 sau 19-25 și **Progesteron<sup>®</sup>** o fiolă de 10-25 mg în zilele 18-21-24.

Dacă femeia dorește o sarcină se încearcă inducerea ovulației cu **Clomifen<sup>®</sup>**: 50-100 mg/zi în ziua 5-9 a ciclului menstrual.(clomifen-antiestrogenic la nivel hipotalamic, se poate adăuga la jumătatea ciclului menstrual pentru inducerea ovulației HCG).

*Tratamentul chirurgical.* Se aplică în mod special la femei căsătorite tinere fără copii și care doresc sarcină. Constă în:

- rezecție cuneiformă a ovarului cu rezultate bune pentru o scurtă perioadă de timp sau
- rezecție parțială a corticalei (decorticarea parțială).

## DISGENEZIILE GONADALE FEMININE

### SINDROMUL TURNER FEMININ

**Definiție.** Sindromul Turner se poate defini ca un sindrom plurimalformativ cu insuficiență ovariană severă.

**Forme clinice.**

- forma clasică – sindrom Turner complet,
- forme paraturneriene – sindrom Turner incomplet.

**Semiologie clinică.** Cuprinde 4 elemente fundamentale:

1. Hipotrofie staturală.
2. Malformații somatice.
3. Insuficiență ovariană.
4. Cariotip 45 xo sau mozaicisme pe linia 45 xo

1. *Hipotrofia staturală* este marcată sub 140 cm, e dizarmonică, aspect îndesat, datorită gâtului scurt, torace lat și trunchiul alungit comparativ cu membrele inferioare scurte.

2. *Malformații somatice:*

*Tegumente:* numeroși nevi pigmentari pe față sau corp.

*Extremitatea cefalică:*

- frunte îngustă
- inserția joasă a părului pe frunte și ceafă
- urechile sunt jos inserate, uneori cu lobul urechii sudat
- ochii sunt oblici, cu sau fără epicantus
- mandibula e mică
- nas înfundat la rădăcină
- anomalii buco-dentare: - comisurile bucale trase în jos,
  - bolta palatină ogivală,
  - malocluzie dentară,
  - dinți absenți sau supranumerari, încălecați.

*Gâtul:* este scurt și gros și prezintă pterigium coli, un fald musculo-ligamentar întins pe fețele latero-posterioare ale gâtului, dând aspect de „gât de sfinx”.

*Toracele:* e larg, malformat, de tip „în carenă” sau „în scut”, mameloanele sunt îndepărtate.

*Membrele:* prezintă cubitus valgus, bradimetacarpie sau/și bradimetatarsie la degetele IV și V, uneori sindactilie. La nivelul genunchiului avem o hipertrofie a condilului intern femural cu deprimarea platoului tibial.

*Malformații viscerale:*

- a. aparat cardio-vascular: coarctăție de aortă, defecte valvulare, HTA;
- b. aparat digestiv: megacolon, teleangectazii, boli inflamatorii intestinale;
- c. aparat renal: rinichi în potcoavă, aplazie unilaterală renală, ureter dublu.

*Tulburări senzoriale:* hipoacuzie,  
retinită pigmentară cu cataractă.

*Malformații scheletice* evidențiate radiologic:

- persistența cartilajelor de creștere după vârsta de închidere,
- semnul Archibald-bradimetacarpia și bradimetatarsia IV și V,
- sinostoza radio-cubitală,
- condrodistrofia platoului tibial și condilului femural,
- distrofii vertebrale: cifoscolioză, blocuri vertebrale,
- osteoporoză generalizată sau localizată la vertebre, bazin.

3. *Insuficiența ovariană:* este severă.

- sexualizarea pubertară este absentă, însoțită de pilozitate axilo-pubiană slab reprezentată sau absentă.

- amastie,
- amenoree primară,
- organe genitale de tip feminin dar infantile.

**Semiologie de laborator.**

1. testul Barr negativ.
2. cariotip: 45 xo, sau mozaicisme: 45 xo/46xx; 45 xo/46xx/47xxx.
3. progesteron, estrogeni scăzuți sau absenți.
4. gonadotropi crescuți.
5. examen citovaginal cu aspect atrofic pentru evidențierea disfuncției sexuale.
6. examen ginecologic
7. echografia de ovare evidențiază ovare hipoplazice
8. laparotomia exploratorie: absența gonade, locul lor fiind luat de bandelete alb sidefii, streak gonade.
9. examen histo-patologic: stromă ovariană cu citoarhitectonică modificată lipsită de foliculi.
10. examinări radiologice pentru evidențierea malformațiilor scheletice și a celor de organe.

**Tratament.**

Constă în administrarea de estro-progestative în vederea refacerii gonadostatului. Se vor administra estrogeni 21 zile din ciclul menstrual și progesteron 7 zile pentru a obține menstrre farmacologice.

Se practică și tratament chirurgical estetic de înlăturare a gâtului palmat.

## DISGENEZII GONADALE MASCULINE

### SINDROMUL TURNER MASCULIN

**Definiție.** Este un sindrom de insuficiență orhitică primară prin disgenezie testiculară la care se adaugă numeroase malformații somatice.

#### Semiologie clinică.

- Hipotrofie staturală în medie 155 cm.
- Aspect dizarmonic cu torace lat și membre inferioare scurte.
- Malformații morfologice:
  - pterigium coli,
  - bolta palatină ogivală,
  - deformații toracice,
  - malformații cardiace,
  - inserția joasă a părului pe ceafă,
  - urechi jos implantate,
  - epicantus,
  - microglosie,
  - micrognație cu retrognație,
  - bradimetacarpie/bradimetatarsie.
- Dezvoltarea psiho intelectuală rămâne subnormală.
- Organele genitale externe de tip masculin frecvent normal conformate, uneori apare criptorhidia.
- Sexualizarea pubertară nu are loc sau înregistrează un deficit marcat.

#### Semiologie de laborator.

1. dozare testosteron: scăzut.
2. dozare gonadotropi: crescuți.
3. cariotip: aparent normal 46xy, sau variante de 45xo/46xy.
4. examenul histopatologic: al gonadei evidențiază tubi seminiferi hialinizați, țesut interstițial sărac, celularitate tubulară compromisă.

#### Tratament.

Sindromul Turner masculin beneficiază de tratament substitutiv cu testosteron și/sau hormon de creștere.

De asemenea se practică și tratament chirurgical de reducere a criptorhidiei și tratament chirurgical estetic.

### SINDROMUL KLINEFELTER

**Definiție.** Este o disgenezie orhitică ce devine manifestă clinic la pubertate; vârsta pubertății este atinsă și depășită, fără ca fenomenele de sexualizare pubertară să apară. Chiar dacă apar manifestările de masculinizare, ele sunt tardive și incomplete.

Este cea mai frecventă disgenezie a bărbaților.

**Etiologie.** Cauza cea mai frecventă este nondisjuncția cromozomială a perechii de cromozomi x.

**Semiologie clinică.**

*Morfotipul sexual:* este una din formele caracteristice insuficienței orbitice:

- eunucoid
- macroschel,
- hipoandric,
- ginoid.

*Panicul adipos:* relativ bine dezvoltat cu dispoziție ginoidă.

*Tegumente:* palide, subțiri delicate, glabre la nivelul faciesului.

*Pilozitatea:* capului este păstrată, pilozitatea pubiană are o inserție de tip ginoid.

*Musculatura:* slab dezvoltată.

*Organele genitale:*

- testiculele sunt prezente în bursa scrotală, sunt mici sub 2 cm, au consistență fermă, insensibile la presiune, au leziuni histologice caracteristice;
- epididimul relativ normal dezvoltat;
- penisul este infantil, sau normal;
- ginecomastia apare la pubertate sau după, este bilaterală, simetrică, cu volum variabil.

*Dezvoltarea psiho-intelectuală:* deficitară, apare debilitate mintală în 50% din cazuri, deficitul psihic crește semnificativ la cei cu mai mulți gonozomi x, poate antrena acte antisociale, școlarizarea este dificilă, sunt mitomani, lăudăroși.

*Activitatea sexuală:* deși absentă sau mult diminuată, nu este recunoscută, din contra „performanțele sexuale” sunt exagerate verbal.

**Semiologie de laborator.**

1. cariotipul: clasic 47 xxy, sau mozaicisme 45xo/47xxy, 46xy/47xxy, etc.
2. testul Barr: evidențiază cromatina sexuală din nucleul celulelor și prezența unui x în plus.
3. dozare testosteron plasmatic: scăzut.
4. dozare gonadotropi: crescuți.
5. examen histopatologic: tubi seminiferi hialinizați, țesut interstițial sărac cu celule Leydig puține, celularitate tubulară compromisă.
6. spermograma: azoospermie.

**Tratament.**

Corectarea insuficienței testosteronice prin administrarea de testosteron după pubertate.

Corectarea ginecomastiei prin tratament chirurgical, dacă nu involuează în cursul primelor administrări de testosteron.



Acromegalie - prognatism mandibular.



Acromegalie – dublă gibozitate antero-posterioară.





Acromegalie – extremitate cefalică.



Acromegalie – aspectul mâinilor.





Acromegalia – aspect general.



Pubertate precoce adevărată  
(diagnosticat la 4 ani și 6 luni)



Mixedem congenital.



Mixedem congenital – aspectul feței.





Sindrom Cushing.



Sindrom Cushing.



Boala Basedow.



Tiroidită cronică polinodulară.





Tiroidită cronică polinodulară.



Hipotiroidism congenital.

**BIBLIOGRAFIE**

1. Archer, R. Neurohypophysial peptide systems: processing machinery, hydroosmotic regulation, adaptation and evolution. Regul. Pept., 1993.
2. Ashmed SR, Aiello DP, Page R,. Necrotizing infundibulohypophysitis: a unique syndrome of diabetes insipidus and hypopituitarism. J Clin Endocrinol Metab 1993.
3. Asp.A.A.,Pheochromocytoma, in endocrine secrets, Ed. M.T. McDermott, Hanley&Belfus, Inc., Philadelphia,1995.
4. Baylis PH, Robertson GL. Vasopressin function in familial cranial diabetes insipidus. Postgrad Med J 1981.
5. Baylis PH. The Oxford textbook of medicine third edition, 1996.
6. Benga GH. Water channel in membranes Cell Biol Int. 1994.
7. Birnbaumer, M., Seibold, A., Gilbert, S., and Rosenthal, W. Molecular cloning of the receptor for human antidiuretic hormone. Nature, 1992.
8. Bononi PL, Robinson AG. Central diabetes insipidus: management in the postoperative period. Endocrinologist 1996.
9. Breslow, E. Structure and folding properties of neurophysin and its peptide complexes: biological implications. Regul. Pept., 1993.
10. Brownstein MJ, Russell JT, Gainer H. Synthesis, transport and release of posterior pituitary hormones. Science 1980.
11. Coculescu M. – Neuroendocrinologie clinică, Ed. Științifică și Enciclopedică, București, 1986.
12. Coculescu M.- Endocrinologie clinică,ediția a III-a, Ed. Medicală București, 1998,.
13. Cuparencu B. Textbook of fundamental and clinical pharmacology, Ed.Grouporom, Oradea, 2004.
14. Cuparencu B., Timar M.- The pharmacological receptors, Ed. Gloria Cluj Napoca, 1997.

15. Delange F., Iodine deficiency in Europe. *Thyroid International* nr.3, 1994
16. Dumitrache C., Barbu Ionescu. *Endocrinologie clinică*. Ediția a II-a, Ed. Medicală Națională 2002.
17. Exarcu I.T. *Fiziologia și fiziopatologia sistemului endocrin*. Ed. Med. 1989.
18. Genka S, Soeda H, Takahashi M,. Acromegaly, diabetes insipidus, and visual loss caused by metastatic growth hormone-releasing hormone-producing malignant pancreatic endocrine tumor in the pituitary gland. *J Neurosurg* 1995.
19. Goodman and Gilman's- *The Pharmacological basis of therapeutics*, 10<sup>th</sup> Edition, 2001.
20. Greenspan F.S., Baxter J.D., *Basic and clinical endocrinology* 4<sup>th</sup> Edition, Prentice-Hall International Inc., 1994.
21. Groot de L.J.- *Endocrinology*, Grune and Stratton Inc., New York, 3<sup>rd</sup> Edition, 1995
22. Harrison –*Principiile Medicinii Interne*, vol.2 , Ed. Teora 1998.
23. Ifrim M., *Atlas de anatomie umană*, vol. II. Ed. Științifică și Enciclopedică, București., 1984
24. Ionescu B., Dumitrache C., *Diagnosticul bolilor endocrine*, Ed. Med., București, 1987.
25. Ionescu B., Dumitrache C., *Semiologia bolilor endocrine*, Ed. Med., București, 1983.
26. Ionescu B., Dumitrache C., *Sexualizarea normală și patologică*, Ed. Med., București, 1987.
27. Ionescu B., Dumitrache C., *Tratamentul bolilor endocrine*, Ed. Med., București, 1990.
28. Jialal E, Desai RK, Rajput MC. An assessment of posterior pituitary function in patients with Sheehan's syndrome. *Clin Endocrinol* 1987.

29. Kamm O, Aldrich TB, Grote IW,. The active principles of the posterior lobe of the pituitary gland. J Am Chem Soc 1928.
30. Kaye T.B., Crapo L. The Cushing syndrome: an update on diagnostic tests, *Annals of Internal Medicine*, 112, 1990.
31. Koshiuyama H, Ohgaki K, Hida S,. Metastatic renal cell carcinoma to the pituitary gland presenting with hypopituitarism. *J Endocrinol Invest* 1992.
32. Lungu Gr., Zosin I., Miloş A., *Curs de endocrinologie clinică*, Litografia I.M.F. Timișoara 1987.
33. Milcu Ş.- *Tratat de endocrinology clinică*, Ed. Academiei Române, București 1992.
34. Safta, L., Cuparencu, B. Vasopresina și memoria. *Rev. Clujul medical*, 1986, vol.LIX- nr.4.
35. Sawyer WH. Evolution of neurohypophyseal hormones and their receptors. *Fed Proc* 1977.
36. Totoianu I. Gh., *Manual de endocrinology clinică*, Casa de Editură “Mureș”, Tg. Mureș, 1996.
37. Trainer P.J., Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis and treatment of Cushing’s syndrome, *Bailliere’s Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1995.
38. Williams W.F. – *Textbook of endocrinology*, Ed. J.D. Wilson, D.W.Foster, W.B.Saunders Comp., Philadelphia 1992.
39. Zbranca, E., Mogoș, V. *Endocrinologie Clinică.*, Ed.Cutia Pandorei, Vaslui, 1997, pp:42-44.
40. Zosin I., Botterman P., *Compendiu de endocrinology clinică*, Ed. Excelsion, Timișoara, 1996.