

Cuprins

<i>Prefață</i> (Mihail Coculescu)	7
<i>Cuvânt înainte</i>	9
<i>Listă de abrevieri</i>	11
1. Creșterea normală. Factori implicați în creștere	13
1.1. Creșterea intrauterină sau fetală	14
1.2. Creșterea postnatală	16
1.2.1. <i>Axa somatotropă</i>	17
1.2.1.1. Hormonul de creștere uman (<i>human GH</i> , hGH)	17
1.2.1.2. <i>Insulin like growth factor I</i> (IGF-I)	19
1.2.1.3. Proteine de transport	20
1.2.1.4. Efectul axei somatotrope asupra cartilagiului de creștere	20
1.2.1.5. Reglarea axei somatotrope	23
1.2.2. <i>Axa gonadotropă. Pubertatea și dezvoltarea osoasă</i>	26
2. Noțiuni de auxologie	29
2.1. Măsurarea taliei copiilor	29
2.2. Ce este „normalul” ?	30
2.2.1. <i>Dispersia, varianța și deviația standard</i>	31
2.2.2. <i>Percentilul</i>	34
2.3. Etapele creșterii normale : curbe de creștere	34
2.3.1. <i>Curbele de creștere liniară, ponderală și circumferențială</i>	34
2.4. Vârsta osoasă	43
2.5. Raportul dintre segmentele corpului	44
2.6. Evaluarea semnelor de instalare a pubertății	47
2.7. Prezicerea taliei finale	48
3. Întârzierea creșterii. Talia mică	50
3.1. Cauze nonendocrine ale taliei mici	50
3.1.1. <i>Cauze primare ale taliei mici</i>	51
3.1.1.1. Osteocondrodizplaziile. Acondroplazia	51
3.1.1.2. Anomaliile cromozomiale	53
3.1.2. <i>Cauze secundare nonendocrine de talie mică</i>	64
3.1.2.1. Întârzierea de creștere intrauterină	64
3.1.2.2. Premanuritatea extremă	69
3.1.2.3. Talia mică cauzată de afecțiuni generale cronice	69

3.2. Cauze endocrine ale taliei mici	78
3.2.1. Deficitul axei somatotrope : deficitul de IGF	80
3.2.1.1. Deficitul de IGF-I : aspecte clinice	82
3.2.1.2. Deficitul de IGF : incidență și etiologie	86
3.2.1.3. Deficite ale IGF-I : anomalii ale secreției de GH vs anomalii ale acțiunii GH	89
3.2.2. Hipotiroidia	100
3.2.3. Excesul de glucocorticoizi	104
3.2.4. Rahitismul	106
3.3. Talia mică idiopatică	109
4. Evaluarea copiilor cu tulburări de creștere	111
4.1. Evaluarea clinică, prognostică și auxologică	111
4.2. Explorările adiacente	112
4.3. Evaluarea axei somatotrope	112
5. Terapia tulburărilor de creștere și a deficitelor axei somatotrope	117
5.1. Tratamentul cu hormon de creștere recombinant	117
5.1.1. <i>Preparate, forme de administrare, ritm de administrare, efecte secundare</i>	117
5.1.2. <i>Terapia pacienților cu deficit de GH aflați în perioada creșterii</i>	119
5.1.3. <i>Tranziția terapiei cu GH la adulți cu deficit de GH din copilărie</i>	120
5.1.4. <i>Terapia cu GH recombinant în cazul adulților cu deficit de GH</i>	121
5.1.5. <i>Terapia cu GH recombinant : alte indicații</i>	122
5.2. Tratamentul cu IGF-I recombinant	125
5.3. Alte tratamente ale tulburărilor de creștere	125
5.3.1. <i>Inhibitorii de aromatază</i>	125
5.3.2. <i>Pubertatea precoce adevărată/instalarea pubertății în decursul terapiei cu rGH</i>	126
5.3.3. <i>Terapia pseudopubertății precoce</i>	126
5.3.4. <i>Terapia cu secretagogi ai GH</i>	127
6. Talia înaltă	128
6.1. Talia înaltă constituțională	129
6.2. Talia înaltă de cauză primară (nonendocrină)	130
6.2.1. <i>Talia înaltă cauzată de cromozomii sexuali</i>	130
6.2.2. <i>Sindroame de creștere cu vârstă osoasă avansată</i>	131
6.2.3. <i>Alte sindroame caracterizate de o talie înaltă</i>	132
6.3. Talia înaltă de cauză secundară (endocrină)	133
6.3.1. <i>Gigantismul acromegalic</i>	133
6.3.2. <i>Pubertatea precoce adevărată și pseudopubertatea precoce</i>	137
6.3.3. <i>Pubertatea întârziată. Deficitul de acțiune estrogenică asupra cartilagiilor de creștere</i>	140
6.3.4. <i>Hipertiroidia la copil</i>	141
6.4. Aspecte diagnostice și terapeutice ale taliei înalte	142
 Planșe	 145
 Bibliografie	 171

i. Inflamația cronică și infecțiile

Am menționat până acum că afecțiunile inflamatorii precum boala Crohn, fibroza pulmonară chistică sau astmul bronșic pot încetini semnificativ viteza de creștere. Același lucru se poate observa și în alte afecțiuni inflamatorii, precum poliartrita reumatoidă. Creșterea din poliartrita reumatoidă juvenilă poate fi încetinită atât înainte, cât și după inițierea corticoterapiei. Inflamația determină modificarea profilului citokinic, cu secreție excesivă a unor citokine precum IL1 și IL6, care duc la o scădere a expresiei GHR și la rezistență la acțiunea GH, însoțite de o scădere a nivelului de IGF-I. De altfel, răspunsul inflamator poate perturba nu doar creșterea, ci și alte sisteme endocrine, precum cele implicate în metabolismul osos sau metabolismele intermediare. Terapia cu GH pare a avea efecte benefice asupra creșterii acestor copii [35, 418].

Diversele tipuri de infecții cronice pot influența și ele creșterea. Un exemplu clasic este virusul imunodeficienței umane (*human immunodeficiency virus* sau HIV). Infecția cu HIV se poate transmite perinatal prin transfuzii de la mamele infectate, droguri administrate intravenos și contact sexual. Copiii infectați cu HIV au un ritm încetinit de creștere, având un SDS de -1, dar sunt relativ proporționați, greutatea lor corespunzând taliei, spre deosebire de adulții infectați, care pot suferi de un sindrom cașectic [222].

Talia sau viteza de creștere a copiilor infectați cu HIV nu reprezintă indicatori de supraviețuire. Dacă supraviețuiesc, ei vor avea semne de pubertate întârziată, mai ales dacă infecția cu HIV e asociată altor afecțiuni, precum hemofilia, chiar dacă nivelul de testosteron corespunde declanșării pubertății. În anumite regiuni ale globului persistă infecțiile parazitare (schistosomiază, infecții helmintice), care pot duce la deficiențe nutriționale majore și întârzierea creșterii [222].

j. Efecte secundare ale unor tratamente

Copiii care suferă de sindroame de hiperactivitate sunt tratați frecvent cu metilphenidat sau medicație similară, care, în doze mari, stimulează apetitul alimentar și conduc la o importantă creștere în greutate, precum și la o scădere a ratei de creștere observată la unii dintre acești copii. De aceea, astfel de medicamente trebuie utilizate cu precauție și moderație.

Terapia cu glucocorticoizi este, așa cum vom detalia ulterior, o cauză importantă de retard statural care, uneori, nu poate fi evitată.

3.2. Cauze endocrine ale taliei mici

Într-un sens mai larg, talia mică de cauză endocrină include toate afecțiunile endocrine care pot avea drept consecință directă sau indirectă tulburări de creștere [221] (tabelul 5).

Într-o viziune mai restrânsă, talia mică de cauză endocrină include doar afecțiunile endocrine cu impact direct asupra procesului de creștere în perioada postnatală. În această abordare, se poate considera că afecțiuni precum diabetul zaharat și diabetul insipid tratate necorespunzător au un impact negativ indirect asupra creșterii prin complicațiile lor metabolice cronice, și nu prin efectul lor direct asupra creșterii, astfel încât ar putea fi considerate tulburări de creștere cauzate de afecțiuni cronice [35].

Tot astfel, afecțiunile apărute ca urmare a rezistenței la acțiunea unor hormoni prin mutații inactivatoare ale receptorilor (nanismul Laron, cu mutații inactivatoare ale receptorului pentru GH) sau postreceptor (ca în pseudohipoparatiroidism, când apar

Tabelul 5. Afecțiuni endocrine cauzatoare ale taliei mici

Deficit de IGF	Deficit de GH (GHD) și variante	GHD hipotalamohipofizară	GHD congenital	cu deficite de linie mediană
				asociat altor deficite pituitare
				izolat
				agenezie hipofizară
			GHD dobândit	tumori hipotalamo-hipofizare
				histiocitocă X
				infecții SNC
				traumatisme craniene
				după iradiere craniană
				accidente vasculare SNC
hidrocefalie				
<i>empty sella</i>				
nanism psihosocial				
Rezistență la acțiunea GH	Insensibilitate primară	Insensibilitate secundară	Mutații inactivatoare ale receptorului pentru GH (nanici Laron)	
			Anticorpi antireceptor pentru GH	
			Anticorpi anti-GH	
Deficit de sinteză a IGF	Deficit primar a IGF-I			
	Pigmei (nivel congenital scăzut de IGF-I și IGF-II)			
Insensibilitate la IGF	Mutații inactivatoare ale receptorului de tip 1 pentru IGF			
	Deficit de activare postreceptor			
Deficit de hormoni tiroidieni	Hipotiroidie primară	Mixedem congenital		
		Hipotiroidie dobândită în perioada creșterii (ex-tiroidita Hashimoto)		
	Hipotiroidie secundară	Deficite trope multiple		
		Deficit izolat de TSH (rar)		
Exces de glucocorticoizi	Sindrom Cushing endogen	Utilizare terapeutică de glucocorticoizi		
	Sindromul Cushing exogen	non-ACTH dependent	adenom suprarenal	
		ACTH dependent	adenocarcinom suprarenal	
			adenom hipofizar secretant de ACTH	
		secreție ectopică (rar)		
Patologia hormonilor calcitropi	Rezistență la acțiunea PTH	Pseudohipoparatiroidism		
	Modificări ale metabolismului vitaminei D	Rahitism prin deficit de vitamină D		
		Rahitism prin rezistență la acțiunea vitaminei D		
	Rahitism prin incapacitatea activării vitaminei D			
Exces de hormoni sexoizi	Pubertate precoce	Idiopatică		
		Lezională		
	Pseudopubertate precoce	Hiperplazie corticosuprarenală congenitală		
		Tumori secretante de hormoni sexoizi		
	Aport exogen			
Altele	Diabetul zaharat tratat necorespunzător			
	Diabetul insipid tratat necorespunzător			

mutații ale proteinei Gs ce e activată de receptorul pentru parathormon) pot fi incluse și în categoria nanismelor de cauză genetică [272, 297].

În fine, excesul de hormoni sexoizi în perioada prepubertară duce la un puseu inițial de creștere, copiii atingând o talie înaltă față de colegii lor de generație, însoțită de semne de declanșare a pubertății: talia lor de adult va fi însă compromisă din cauza închiderii premature a cartilagiilor de creștere, care va duce la stagnarea precoce a creșterii [47].

3.2.1. Deficitul axei somatotrope: deficitul de IGF

Rolul central al hipofizei în creșterea postnatală prin intermediul secreției pulsatile de GH a fost demonstrat demult; de aici și denumirea inițială de „nanism hipofizar” a tulburărilor de creștere prin deficitul axei somatotrope [275]. Dacă deficitul sever de GH duce la un retard statural marcat, evident chiar în primul an după naștere, există un număr mai mare de copii care cresc mai încet decât media, având însă doar un deficit parțial de GH, uneori mai greu de diagnosticat, iar alteleori supradiagnosticat, așa cum vom vedea mai jos [422]. Mai mult, descoperirea unor tulburări de creștere aproape identice din punct de vedere clinic cu cele cauzate de deficitul de GH, în cadrul cărora nivelul GH nu era scăzut, au dus la ideea că nanismul „hipofizar” prin deficit secretor de GH din diferite cauze este doar un caz particular al unei panoplii mai largi de afecțiuni [483].

Demonstrarea ulterioară a mecanismelor intime de acțiune a GH în congruență cu IGF-I asupra cartilagiilor de creștere a făcut posibilă trecerea la un nou tip de clasificare a nanismelor, prin disfuncții ale axei somatotrope, centrată pe localizarea fiziopatologică a disfuncției (planșa 28). De remarcat că toate aceste disfuncții ale axei somatotrope au ca numitor comun fie un deficit al secreției de IGF-I (veriga finală a acțiunii axei somatotrope asupra condrocitelor din cartilagiul de creștere), fie o rezistență la acțiunea acestui factor. Deoarece IGF-II, factor de creștere înrudit cu IGF-I, are un rol important în creștere, secreția sa nefiind dependentă de GH, acest grup de tulburări ale secreției sau ale acțiunii factorilor de tip IGF poate fi catalogat generic sub denumirea „deficit de IGF” (*IGF deficiency* sau IGFD) [320]. Conform acestei clasificări, IGFD poate fi astfel secundară deficitului hipotalamo-hipofizar de GH, sau primară, din cauza deficitului de IGF-I, în pofida unui nivel normal sau chiar crescut de GH. Unele dintre afecțiunile care duc la deficite de IGF-I primare sau secundare au substrat genetic, iar numărul lor a crescut semnificativ în ultima perioadă [320] (planșa 28). În ciuda acestei reorientări recente asupra etiologiei deficitelor axei somatotrope, termenii „deficit de GH” sau „nanism hipofizar” sunt în continuare des utilizați.

Deși actuala clasificare este mult mai cuprinzătoare, ea este, la rândul ei, limitată de faptul că tehnicile de măsurare ale IGF circulant au un grad de specificitate relativ redus, deoarece nivelul de IGF are o variabilitate individuală foarte mare. Astfel, la valori scăzute de IGF, există zone de suprapunere între valorile IGF ale pacienților de talie normală și cei de talie mică. În plus, limitele dispersiei valorilor individuale ale IGF variază foarte mult de la o vârstă la alta în perioada creșterii și în timpul pubertății [279, 101] (figura 41).

Sensibilitatea tehnicilor actuale de evaluare a IGF-I este nesatisfăcătoare [18]. Cum sursa secretorie principală a IGF-I circulant e reprezentată de ficat, afecțiunile hepatice severe și, în general, malnutrițiile sunt însoțite de un nivel scăzut de IGF-I, fără a fi vorba de un deficit real de GH [108]. De asemenea, instalarea, spre exemplu, a deficitului

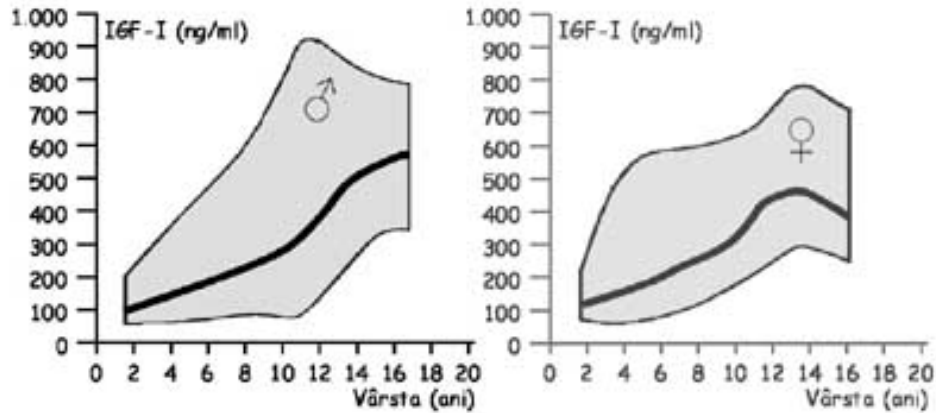


Figura 41. Limitele de variație ale IGF-I în populația generală de băieți (stânga) și fete (dreapta), în perioada creșterii pre- și peripubertare (după E.O. Reiter, R.G. Rosenfeld, *Normal and Aberrant Growth*, ed. a XI-a, Williams Textbook of Endocrinology, 2008).

de GH (după iradiere hipofizară) nu e urmată imediat de o scădere a IGF-I în intervalul considerat patologic, chiar dacă pacientul poate prezenta semne de insuficiență somatotropă, iar GH răspunde insuficient la testele de stimulare [414]. Totodată, raportul dintre nivelul liber circulant de IGF și cel legat de IGFBP influențează eficacitatea acțiunii IGF la nivelul țesuturilor, independent de nivelul total de IGF. Acest raport e dificil de măsurat și interpretat [260].

Variabilitatea individuală a răspunsului secretor de IGF-I la GH este mare, fapt dovedit de diferența individuală de răspuns la terapia cu rGH, unii copii necesitând doze mai mari de rGH pentru același răspuns al creșterii liniare și al nivelului de IGF-I. Am putea așadar deduce că pacienții cu un răspuns insuficient la GH au o rezistență relativă la acțiunea acestuia. Mai mult, dacă observăm populația copiilor sănătoși, chiar dacă diferențele individuale ale nivelului de IGF-I sunt foarte mari, copiii sănătoși cu talie mică au tendința de a avea un nivel mai redus de IGF-I decât cei cu talie înaltă. Este posibil ca unii dintre copiii cu talie mică și cu un nivel mic (deși încă în limitele normalului) de IGF-I să aibă deficiențe genetice subtile ale sintezei de IGF-I. Luând în considerare și acești copii cu rezistență liminară la acțiunea GH, deficitul secretor de IGF-I ar putea fi, în mod analog cu deficitul parțial de GH vs deficitul sever de GH, mult mai bogat reprezentat decât situațiile extreme de deficit primar sever de IGF (planșa 27) [226, 250].

Așadar, cu toate aceste limitări, clasificarea actuală a tulburărilor axei somatotrope, axată pe rolul mediator de ultimă instanță al factorilor de creștere insulin-like (IGF) în maturarea și proliferarea condrocitară de la nivelul cartilagiilor de creștere, pare a fi cea mai completă (planșa 28; tabelul 6).

Tabelul 6. Clasificarea tulburărilor de creștere caracterizate prin deficit sever de IGF (adaptat după Ron G. Rosenfeld, *Diagnostic and therapeutic considerations in severe primary insulin-like growth factor deficiency: A personalized approach to growth disorders*, aprilie 2009, provided as an educational resource from Tercica, Inc., a subsidiary of the Ipsen Group)

Deficit de IGF	Deficit secundar de IGF-I	I. Disfuncție hipotalamică a reglării secreției de GH		
		II. Disfuncție hipofizară a secreției de GH		
	Deficit primar de IGF-I	III. Insensibilitate primară la acțiunea GH	III.A1. GHR anormal	A. Mutații/deleții domeniu extracelular
				B. Mutații/deleții afectare dimerizare
				C. Mutații/deleții domeniu transmembranar
				D. Mutații/deleții domeniu intracelular
		III.A2. Defecte postreceptor	A. Mutații inactivatoare ale STAT5b	
		IV. Mutații/deleții ale IGF-I	A. Deleții ale IGF-I	
			B. IGF-I bioinactiv	
	V. Defect de <i>transport & clearance</i> IGF-I	A. Mutații/deleții ale ALS		
VI. Insensibilitate la IGF-I	A. Mutații ale IGF1R			
VII. Insensibilitate secundară la acțiunea GH	A. Malnutriție			
	B. Afecțiune hepatică			
	C. Afecțiune cronică de altă natură			

3.2.1.1. Deficitul de IGF-I: aspecte clinice

Copiii cu deficite severe ale axei somatotrope de cauze dintre cele mai variate, care conduc în final la un deficit de IGF-I, au un aspect clinic izbitor de asemănător (tabelul 7). Acest fapt demonstrează o dată în plus importanța IGF-I ca mediator final al axei somatotrope. Dacă deficitul de IGF-I e secundar unui deficit hipofizar de GH cauzat de lipsa celulelor somatotrope, acesta poate fi uneori însoțit de deficite hormonale hipofizare multiple. Acest fenomen are un substrat genetic și este cauzat de lipsa unor factori stimulatori ai diferențierii celulelor trope hipofizare din precursorii comuni [136] (plansa 29).

Talia la naștere a copiilor cu deficit al axei somatotrope, chiar dacă este statistic inferioară celei a populației generale, corespunde, de cele mai multe ori, percentilului 10 sau chiar ușor mai mare, aceștia putând fi considerați încă a avea o talie la limita inferioară a normalului (SDS = -1). Totuși, copiii care au deficit complet (sever) de GH și rarii copii care prezintă insensibilitate la acțiunea GH (nancii Laron) au la naștere o talie mai mică, corespunzând unui SDS de -2, sau chiar mai puțin în cazul foarte rarilor copii care se nasc cu deficit de IGF-I. Acest fapt dovedește că axa somatotropă are efecte moderate, dar semnificative asupra creșterii și în perioada intrauterină, cu un rol mai important jucat de IGF-I, care e secretat și acționează în mare parte independent de GH înainte de naștere [301].

Tabelul 7. Semne clinice sugestive pentru deficitul de IGF-I

Creștere	Greutate la naștere mică, dar nu mai mică de -2 DS
	Talia la naștere ușor redusă
	Viteza de creștere postnatală încetinită (moderat sau sever)
	Vârsta osoasă întârziată pentru vârsta cronologică, dar avansată pentru vârsta staturală
	Raportul dintre segmentul inferior și cel superior și anvergura brațelor normale pentru vârsta osoasă
	Mâini și picioare mici
Caracteristici craniofaciale	Masiv facial mic („acromicrie”), facies infantil, iar cu înaintarea în vârstă, facies infanto-senescent
	Dimensiunile capului normale, dar uneori mai mari decât cele ale masivului facial, dând uneori impresia de cap mare
	Păr mai rar în copilăria mică
Dezvoltare sexuală	Micropenis în copilărie, penis proporțional cu talia la adulți
	Pubertate întârziată (3-7 ani, în cazurile de deficit izolat de GH/rezistență la acțiunea GH)
	Funcție sexuală adultă și fertilitate prezervate în formele de deficit izolat de GH/rezistență la acțiunea GH

În primii ani după naștere, copiii cu deficit de IGF-I, indiferent dacă e izolat sau asociat altor deficite hormonale hipofizare, au un aspect adipos, din cauza scăderii metabolizării lipidice prin deficitul de GH [460]. Un semn care poate duce cu gândul la un deficit al axei somatotrope la băieți este micropenisul [335] (planșele 41, 43, 45), apărut încă de la naștere la un copil cu greutatea la naștere ceva mai mică. Micropenisul poate fi uneori asociat criptorhidismului și hipoplaziei scrotale [335] (planșa 41). În cazurile de nanism hipofizar cu modificări ale organelor genitale externe, de multe ori apar deficite trope multiple – în general asocierea dintre deficitul de GH și deficitul de gonadotropi (LH și FSH). De altfel, este cunoscut că dezvoltarea penisului în perioada intrauterină are loc mai ales sub influența testosteronului fetal, a cărui secreție e dependentă de LH. Totuși, micropenisul poate apărea și la nanici cu deficit izolat de GH, care, ulterior, își vor declanșa spontan pubertatea. Acest semn demonstrează că axa somatotropă are un rol intrauterin independent de hormonii sexoizi în dezvoltarea organelor genitale externe [197].

Anamnestic, un procentaj important de copii cu deficit de GH, semnificativ mai mare decât în populația generală, au avut o suferință fetală la naștere, cauzată de nașteri în prezentare transversă, cu circulară de cordon sau de alte motive de asfixie perinatală, sugerând că deficitul de GH s-ar datora, în aceste cazuri, unei suferințe hipofizare perinatale. Această supoziție e întărită și de greutatea mai mare la naștere a acestor copii în comparație cu ceilalți copii cu nanism hipofizar, ceea ce demonstrează că, probabil, mulți dintre acești copii nu au avut un deficit al axei somatotrope în perioada intrauterină și că agentul cauzator al afecțiunii a fost într-adevăr suferința fetală la naștere [115].

Nou-născuții cu deficit de GH au o incidență mai mare a malformațiilor de linie mediană (displazie septo-optică, palat dehiscenț sau fantă labială superioară: „gură de lup” sau „buză de iepure” etc. – planșa 42) decât în populația generală. În cadrul acestor malformații embriologice de linie mediană pot apărea și malformații ale regiunii