

Bibliografie

1. Ciofu E. P., Ciofu C. *Esențial în pediatrie*. Ed. 2, Medicală, București, 2001, p. 594
2. Frikha-Gargouri O., Radhouane G., Abir Z. et al. *Evaluation and optimization of a commercial enzyme linked immunosorbent assay for detection of Chlamydia pneumoniae IgA antibodies*. BMC Infectious Diseases, 2008, v.8, p. 98-102.
3. Herten L. *Chlamydia pneumoniae and its role in chronic obstructive pulmonary disease*. Ann. Med., 1998, v.30, p. 27-37
4. Rakov A., Panfilov D. *Local cellular and humoral immunity in pneumonia patients*. Geltser BI. Klin Med., 2000, 78(10), p.32-6
5. Șciuca S., Neamțu L., Protocolul clinic național: *Pneumonii comunitare la copii*. Chișinău, 2009, p. 7-39
6. Șciuca S. *Esențialul în pneumologia copilului*. Chișinău, 2007, 256 p.
7. Tintiuc D. *Sănătatea publică și managementul*, Chișinău : Medicina, 2007, p.719.
8. William J., Christopher S., *Pneumonia*. Pediatrics, Vol. 29, №5, 2008 p. 147-160.

DISFUNȚIA CORTICO-SUPRARENALĂ CONGENITALĂ CU VIRILIZARE TOTALĂ LA FETIȚE: PROBLEME DE DIAGNOSTIC, TRATAMENT ȘI CONDUIȚĂ

Andrian Chiriac, Ala Jivalcovschi, Ana Guragata, Tatiana Raba

IMSP Institutul Mamei și Copilului, IMSP Spitalul Clinic Republican pentru Copii
„Emilian Coțaga”

Summary

Congenital adrenal hyperplasia with complete virilization in girls: diagnosis, treatment and management approach

Congenital adrenal hyperplasia refers to a group of inherited disorders of the adrenal glands. The most common cause of the disease is 21-hydroxylase deficiency due to mutation of gene CYP21A2 and this condition involves excessive production of sex steroids. Total virilization in girls is very rare. In addition to life-long treatment problems these children have difficulty to determine the gender assignment. The case study listed below show the importance of hormonal and genetic analysis for diagnostic procedure. The correct gender assignment is not possible yet and this family needs to be assisted in this difficult period.

Rezumat

Disfuncția cortico-suprarenală congenitală este o patologie endocrină ereditară. Deficitul 21-hidroxilazei determinat de mutația genei CYP21A2 este cauza cea mai frecventă a maladii și se manifestă prin hiperproducție de androgeni suprarenalieni. Formele cu virilizare totală la fetițe sunt foarte rar întâlnite. Alături de tratamentul permanent hormonal de substituție, acești copii prezintă dificultăți și la etapa de apreciere corectă a sexului. Exemplul cazului clinic prezentat mai jos demonstrează importanța testelor hormonale și genetice pentru stabilirea corectă a diagnosticului. Alegerea sexului copilului nu este posibilă încă și familia va necesita în continuare asistență specializată.

Introducere

Disfuncția cortico-suprarenală congenitală este o patologie endocrină, genetic determinată, rar întâlnită. Incidența maladii constituie 1:15 000 nou-născuți [1,2]. Deficitul congenital al fermeților steroidogenezei afectează funcția suprarenalelor încă din perioada de dezvoltare intrauterină. Manifestările clinice depind în mare parte de sexul copilului, tipul și gradul de expresie a deficitului acestor fermeți.

Mai mult de 95% din cazuri apar datorită deficienței de 21-hydroxilază [1]. Această anomalie are un mecanism autosomal recesiv de moștenire fiind expresia patologică a genei CYP21A2 cu localizare 6p21.3 [2,3]. Fermentul 21-hydroxilaza este responsabil de transformarea progesteronului și 17-hidroxiprogesteronului în deoxicorticosteron și respectiv 11-deoxicortizol, acestea fiind metaboliți intermediari în calea de sinteză a aldosteronului și cortizolului. Insuficiența cortico-suprarenală care se dezvoltă în rezultatul acestei mutații, prin majorarea de ACTH, contribuie la hiperstimularea zonei reticulare a suprarenalelor și șuntarea steroidogenezei în direcția producerii excesive a androgenilor. Hormonii androgeni sunt responsabili, la rândul lor, de virilizarea intrauterină a organelor genitale la fătul de sex genetic feminin.

Sindromul pierderii de sare asociat acestei disfuncții se întâlnește la aproximativ 50% din copii afectați și constituie o urgență a perioadei de nou-născut cu risc major pentru viață [2]. Tulburările electrolitice specifice exprimate prin hiperkalemie și hiponatremie în asociere cu semne de dehidratare persistentă sunt sugestive pentru diagnostic, iar tratamentul de substituție inițiat la timp are un efect spectaculos chiar în scurt timp după inițiere. Totuși, în lipsa unui screening neonatal a acestei patologii, un număr mare de cazuri prezintă dificultăți la etapa de stabilire a diagnosticului, mai ales copiii de sex masculin și cu forma virilă simplă. Un șir de tratamente simptomatice aplicate la etapele timpurii, rămân neefective și maschează în mare măsură manifestările clinice și deviațiile hormonale specifice, complicând cu mult procedura diagnostică.

Un alt aspect, nu mai puțin important și cu implicații de lungă durată îl reprezintă problema de apartenență sexuală a fetițelor cu diferit grad de virilizare a organelor genitale. Dacă în cazul virilizării moderate (gradul I, II și III după Prader) părerile sunt unanime pentru alegerea sexului feminin, atunci pentru formele cu virilizare avansată (gradul IV și V) situația este mult mai dificilă [4,5,6]. Dificultatea alegerii este determinată atât de complexitatea intervenției chirurgicale plastice organomenajante cât și de alegerea termenilor optimi pentru această intervenție. Evidența în dinamică a demonstrat că optarea pentru sexul feminin în asemenea situații, deși mai fiziologică, nu întodeauna este și cea mai potrivită soluție, cu atât mai mult că studiile din ultimii ani au demonstrat și efectul hormonilor androgeni asupra diferențierii încă din perioada intrauterină a structurilor creierului responsabile de comportamentul sexual [4,5]. Această situație impune amânarea operațiilor plastice până în momentul la care copilul va putea participa singur în luarea deciziei [1,5,6]. Familiile cu asemenea pacienți ar trebui să beneficieze de un suport, în primul rând psihologic, la această etapă dificilă de educație a copilului lor.

Scopul studiului prin exemplul cazului clinic prezentat mai jos este de a elucida dificultatea diagnostică și prognosticul în cazul unei fetițe cu forma totală de virilizare pe fonul disfuncției cortico-suprarenale congenitale și sindromul pierderii de sare.

Material și metode

Drept material a servit cazul clinic al pacientului M., apreciat de sex masculin, născut la 18.06.2012 și internat în secția de Reanimare și terapie intensivă la vârsta de 1 lună și 3 săptămâni. Pentru stabilirea diagnosticului s-au colectat datele anamnezei și examenului obiectiv, s-a apreciat: Na și K seric, dozarea hormonilor 17-OH-progesteron, TSH, T3, T4, completat de examenul genetic cu apreierea cromatinei sexuale și a cariotipului. Pe fon de tratament s-a urmărit în dinamică curba ponderală, Na și K seric, 17-OH-progesteronul.

Rezultate

Copilul a fost transferat în secția de reanimare și terapie intensivă a SCRC „Em.Coțaga” la 09.08.2012 cu diagnosticul de Malnutriție protein-energetică severă. Malabsorbție intestinală. Stare după intervenție chirurgicală. Malformații congenitale multiple (Ocluzie intestinală înaltă parțială. Anomalie de fixare a intestinului. Stenoza duodenului prin aderențe).

Anamneza vieții: s-a născut de la a V-a sarcină și a III-a naștere (I-a soldată cu avort medical și a II-a cu avort spontan în primul trimestru). În familie mai sunt 2 băieți de 7 și 11 ani

fără probleme de sănătate. Sarcina a decurs cu gestoză și iminență de avort spontan în prima jumătate, iar la termenul de 5 luni mama a suportat infecție respiratorie virală acută. S-a născut la termenul de 37-38 săptămâni cu masa de 3500,0 g și talia de 50 cm.

Anamneza bolii: de la naștere este somnolent, inactiv, suga insuficient la sân, prezintă scaune după fiecare alimentație. De la a 28-a zi de apare vomă repetată 1-2 ori în zi. La vârsta de 1 lună este spitalizat în spitalul raional în stare foarte gravă cu semne de dehidratare, vomă și pierdere în greutate până la masa de 3000 g (deficit ponderal -2 deviații standard), hipotrofie. Ulterior este transferat în secția chirurgie nou-născuți și a fost operat cu suspexie la anomalie a intestinului.

După intervenție chirurgicală starea nu s-a ameliorat: se menține voma, suga în continuare puțin și nu adăuga în greutate motiv pentru care a fost spitalizat în secția Malnutriției a SCRC „Em.Coțaga”. La examenul obiectiv de la internare se remarcă: starea foarte gravă, copilul este inactiv pe fon de hipotrofie (deficit ponderal -3 deviații standard, indicele nutrițional 66%), dispnee cu tiraj intercostal, meteorism. Tegumentele sunt palide-subicterice cu cianoză periorală, în regiunile inghinale și axilare cu riduri multiple și țesut adipos subcutanat redus marcat (Foto 1.). Pulmonar se apreciază sunet scurt pe dreapta, auscultativ respirație aspră fără raluri, zgomote cardiace ritmice, asurzite. Abdomenul cu aspect balonat, sensibil la palpare și ficatul mărit + 3 + 2,5 sub rebordul costal. Organele genitale externe la inspecție de tip masculin normal, testiculele nu se apreciază la palpare în scrot și nici în canalele inghinale. La examenul de laborator s-a constatat: anemie (Hb – 80 g/l, Er – $3,0 \cdot 10^{12}/l$, i/c – 0,85); hiperkalemie 7,75 mmol/l și tendințe spre hiponatremie 134-136 mmol/l.

Având în vedere debutul de la naștere, lipsa creșterii ponderale, vomela repetate, diureza mărită, hiperkalemia, natriul seric la limita de jos a normei a fost dozat 17 OH progesteronul cu un rezultat de 100 ng/ml (0,8-5,0 ng/ml). În urma consultului genetic s-a apreciat cromatina sexuală pozitivă și cariotipul 46 XX normal feminin.

Datele anamnestice, obiective și rezultatele investigațiilor au confirmat diagnosticul de: Disfuncție cortico-suprarenală congenitală, forma cu virilizare completă și sindromul pierderii de sare. A fost inițiat tratamentul de substituție cu gluco- și mineralocorticoizi sub formă de Hidrocortizon 15 mg/m² și Fludrocortizon 75 cu majorare până la 125 mcg/zi. După aplicarea tratamentului s-a constatat o evoluție brusc pozitivă a curbei ponderale (fig.1), au diminuat semnele de deshidratare, s-au normalizat indicii ionogramei (fig. 2 și 3) și copilul a putut fi externat peste 25 zile în stare satisfăcătoare. După externare a fost examinat în dinamică peste 1, 2 și 3 luni, remarcându-se adaos constant în pondere (fig.1 și foto 2), parametrii ionogramei în limitele normei, 17-OH-progesteronul în scădere până la 5,2 ng/ml.

Foto 1. Adresare primară



Foto 2. În dinamică după 2 luni de tratament



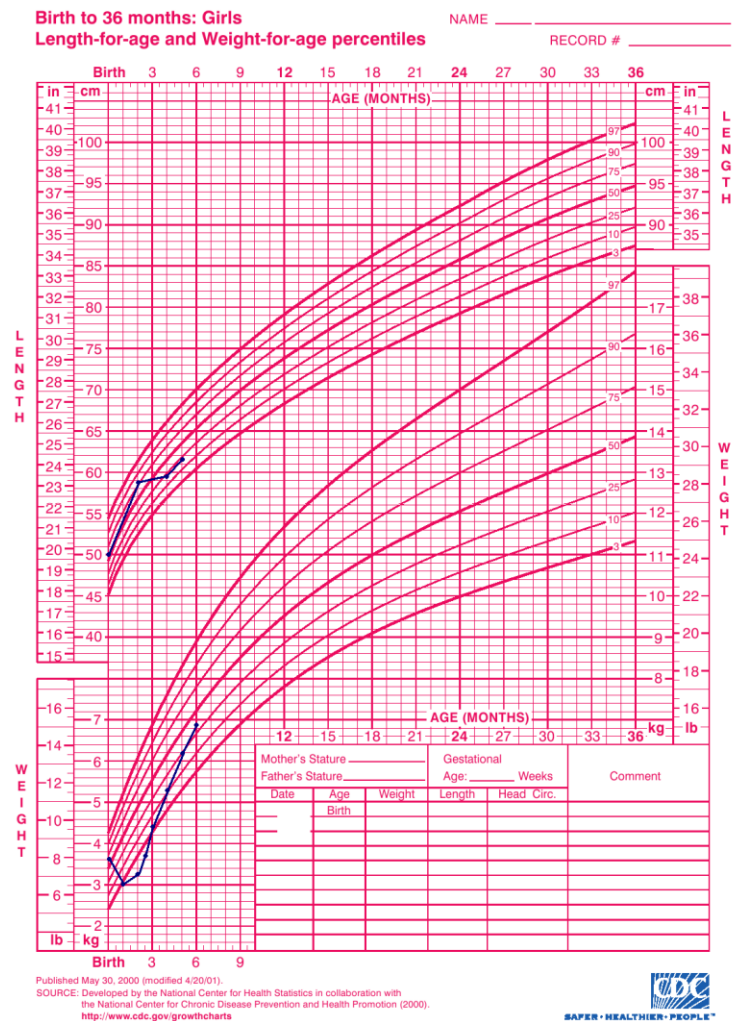


Figura 1. Dinamica staturoponderală

Fig. 2. Dinamica sodiului seric, mmol/l

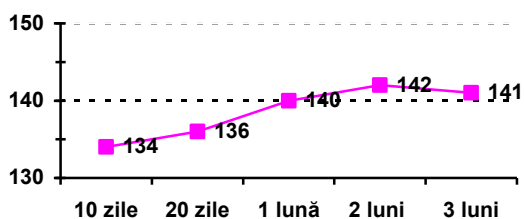
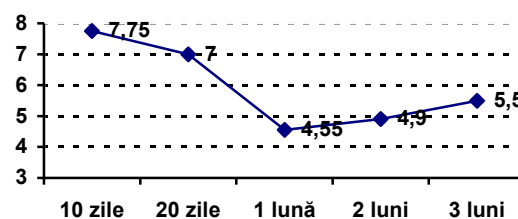


Fig. 3. Dinamica potasiului seric, mmol/l



Discuții

Forma cu virilizare completă a disfuncției cortico-suprarenale este foarte rar întâlnită în practica medicală. Diagnosticul în asemenea caz este întârziat mai ales din cauza aprecierii greșite a sexului copilului la naștere. Măsura de urgență în situația dată o constituie, desigur, identificarea și tratamentul oportun al sindromului pierderii de sare, procedura diagnostică, însă n-ar trebui să se încheie aici. În cazul inaccesibilității testiculelor la palpare consultul și

examenul genetic se impune ca măsură obligatorie la acești copii [1]. Evoluția pe fon de tratament hormonal este favorabilă în plan de compensare a funcției suprarenalelor. Necesitatea în administrare de mineralocorticoizi de obicei dispare după vârsata de 2 ani, odată cu maturizarea sistemului tubular renal, pe când glucocorticoizii sunt indicați pentru tot restul vieții cu scop de substituție și, totodată, pentru suprimarea hipersereției de androgeni [1,2,3].

În cazul prezentat rămâne discutabilă și dificilă întrebarea despre apartenența de sex a copilului. Vârsta mică la fel face inaccesibilă aprecierea corectă prin metode imagistice a structurii anatomice a organelor genitale interne. Din discuția cu părinții s-a remarcat intenția de a păstra sexul masculin al copilului. Familia a fost informată că nu această decizie ar trebui să joace rolul hotărâtor și s-a recomandat educarea copilului într-un mediu neutru, fără atribuire abuzivă a unor elemente dependente de sex.

Reducerea nivelului de androgeni suprarenali pe fon de tratament, vârsta mai mare cu deschiderea noilor posibilități de investigare și de comunicare cu copilul va crea un mediu mai favorabil pentru soluționare problemei dificile atât pentru personalul medical cât pentru familie [4,6].

Concluzii

1. În lipsa screeningului neonatal a disfuncției cortico-suprarenalelor, testele genetice, inclusiv pentru depistarea mutațiilor patologice ale CYP21A2 sunt utile diagnosticului și necesită a fi implementate în plan de diagnostic;

2. Tratamentul de substituție cu gluco- și mineralocorticoizi este eficient la scurt timp după inițiere cu o dinamică pozitivă a parametrilor de dezvoltare fizică și normalizarea indicilor ionogramei serice;

3. Alegerea corectă a sexului copilului în cazurile de virilizare marcată este dificilă și momentul decisiv trebuie amânat, evitând tehnicile chirurgicale radicale;

4. Abordarea problemei acestor copii se cere a fi multidisciplinară cu implicarea medicilor pediatri, endocrinologi, ginecologi, urologi, genetici în paralel cu o asistență psihologică specială a familiei.

Bibliografie

1. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, September 2010, Vol. 95(9):4133-4160;
2. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Надпочечниковая недостаточность (клиника, диагностика, лечение). Москва, Медпрактика 2003, 6-41;
3. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология. Москва, УП-Принт 2006, 235-259;
4. Ogilvie CM, Crouch NS, Rumsby G. Congenital adrenal hyperplasia in adults: a review of medical, surgical and psychological issues. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 2006, 64, 2-11;
5. Berenbaum SA, Bailey JM. Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance: evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003, 88:1102-1106
6. Hughes JA, Houk C, Ahmed SF. Consensus statement on management of intersex disorders 2006, *Arch dis child*, 91:554-563.