

## GENOTIPUL ȘI MODIFICĂRI METABOLICE PRECOCE LA PACIENȚI CU HIPERPLAZIE ADRENALĂ CONGENITALĂ

ANCA ZIMMERMANN<sup>1</sup>, HEIDI ROSSMANN<sup>2</sup>, CAMELIA AL-KHZOUZ<sup>3</sup>, SIMONA BUCERZAN<sup>3</sup>,  
IOANA NASCU<sup>3</sup>, MATTHIAS M. WEBER<sup>1</sup>, PAULA GRIGORESCU-SIDO<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dept. de Endocrinologie și Boli Metabolice, Clinica Medicală I, Universitatea Johannes Gutenberg Mainz, Germania;

<sup>2</sup>Institutul de Chimie Clinică și Medicină de Laborator, Universitatea Johannes Gutenberg Mainz, Germania;

<sup>3</sup>Centrul de Patologie Genetică, Clinica Pediatrie I, Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, România

**Introducere.** Pacienții cu hiperplazie adrenală congenitală prezintă un spectru larg de mutații, cel mai frecvent situat pe gena activă CYP21A2, urmată de gena CYP11B1. Fenotipul în forma cea mai frecventă (deficitul de 21-hidroxilază) este determinat de activitatea enzimatică reziduală în funcție de mutațiile prezente. Pacienții cu formă clasică a hiperplaziei adrenale congenitale prezintă unele elemente de sindrom metabolic.

**Scopul** lucrării de față a fost: a) să analizeze spectrul mutațiilor la pacienți români; b) să evalueze valoarea predictivă a genotipului pentru forma clinică la pacienți cu deficit de 21-hidroxilază forma clasică; c) să investigheze eventuale modificări metabolice precoce în parametrii metabolismului lipidic, glucidic, al adipokinelor și al stresului oxidativ, precum și în inflamația subclinică, în relație cu variabile specifice bolii și tratamentului.

**Pacienți, metode.** 35 de pacienți cu deficit clasic de 21-hidroxilază din 33 de frații (M/F 24/11, vârsta 14,1±9,1 ani) și 4 pacienți cu deficit de 11β-hidroxilaza din 2 frații (M/F 2/2, vârsta 13,5±4,3). Diagnosticul a fost confirmat prin secvențare completă la toți pacienții. Grupele de genotip au fost formate în funcție de activitatea enzimatică reziduală derivată din statusul mutațional: 0 (pierdere totală a activității) și A (activitate reziduală minimală) au fost predictive pentru forma cu pierdere de sare, grupa B a fost predictivă pentru forma simplă virilizantă. Au fost determinați parametri de rutină ai metabolismului lipidic, precum și subfracțiunile LDL; au fost efectuate teste de toleranță la glucoză, s-au măsurat concentrațiile adipokinelor, ale parametrilor de stres oxidativ și de inflamație subclinică, în comparație cu un grup de control adecvat, după obținerea acordului scris informat.

**Rezultate.** Au fost analizate 66 de alele neînrudite și au fost identificate următoarele mutații în gena activă CYP21A2 – del pe 10 alele (15,2%); I2G pe 28 alele (42,4%); I172N pe 5 alele (7,6%); P30L pe 3 alele (4,5%); mutații duble incluzând I2G-pe 5 alele (7,6%); P30L + I2G+del8bp pe 14 alele (21,2%); Ile236Asn+Val237Glu+Met293Lys pe 1 alele (1,5%). Pe restul de 4 alele au fost identificate mutații caracteristice deficitului de 11β-hidroxilază: T318R pe două alele și R448H pe două alele. Valoarea predictivă pozitivă a genotipului pentru fenotip la pacienții cu forma clasică a deficitului de 21-hidroxilază a fost 100% pentru genotipul 0; 70,6% pentru genotipul A și 100% pentru genotipul B, cu o putere generală de predicție de 92%. Valorile colesterolului total și ale LDL-colesterolului au fost comparabile între pacienți și grupul de control, în timp ce valorile fracțiunii aterogene sd LDL (% și valori absolute) au fost semnificativ mai mari la pacienți (p=0,01 și 0,02, respectiv). Trigliceridele au fost mai mari în grupul de pacienți (96,2±44,8 vs. 76,3±16,0 mg/dl, p=0,03). Glicemia bazală, HOMA-IR și IRI au fost semnificativ mai mari la pacienți. Leptina, adiponectina și rezistina au fost comparabile între cele două grupuri, în timp ce chemerina a fost semnificativ crescută la pacienți, față de grupul de control (136,5±40,7 vs. 111,0±42,0 ng/ml, p=0,008). LDL-ul oxidat a înregistrat deasemeni valori crescute la pacienți (8,3±5,7 vs. 4,4±4,5 μg/ml, p=0,04), în timp ce interleukina 6 (IL6), PAI-1 și hsCRP au fost mai scăzute (p pentru IL6=0,04). Nu s-au constatat corelații relevante ale parametrilor modificați semnificativ cu forma clinică, genotipul sau doza cumulativă de hidrocortizon.

**Concluzii.** Corelația genotip-fenotip este puternică în deficitul clasic de 21-hidroxilază, cu o valoare predictivă pozitivă globală de 92%. Pacienții cu forme clasice ale deficitului de 21-hidroxilază prezintă anumite elemente subclinice de aterogeneză precoce la vârste tinere. Creșterile relative în concentrațiile sd-LD, ale trigliceridelor și ale chemerinei par a fi legate de o creștere a stresului oxidativ și nu de o creștere a inflamației subclinice.

## POLIMORFISMUL FOKI AL GENEI RECEPTORULUI VITAMINEI D ȘI DENSITATEA MINERALĂ OSOASĂ LA PACIENȚI CU BOALĂ GAUCHER

ANCA ZIMMERMANN<sup>1\*</sup>, RADU ANGHEL POPP<sup>2\*</sup>, HEIDI ROSSMANN<sup>3</sup>, CAMELIA AL-KHZOUZ<sup>4</sup>,  
SIMONA BUCERZAN<sup>4</sup>, IOANA NASCU<sup>4</sup>, MATTHIAS M. WEBER<sup>1</sup>, PAULA GRIGORESCU-SIDO<sup>4</sup>

\* - cu contribuție egală

<sup>1</sup>Dept. de Endocrinologie și Boli Metabolice, Clinica Medicală I, Universitatea Johannes Gutenberg Mainz, Germania;

<sup>2</sup>Catedra de Genetica Medicală, Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, România

<sup>3</sup>Institutul de Chimie Clinică și Medicină de Laborator, Universitatea Johannes Gutenberg Mainz, Germania;

<sup>4</sup>Centrul de Patologie Genetică, Clinica Pediatrie I, Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, România

---

**Ipoteza.** Polimorfismele receptorului vitaminei D au fost implicate în densitatea minerală osoasă. În cadrul bolii Gaucher un aspect important este boala osoasă/osteoporoza.

**Scopul** lucrării a constat în investigarea impactului polimorfismului FokI din gena receptorului vitaminei D asupra densității minerale osoase (DMO) și a metabolismului osos la pacienți cu b. Gaucher.

**Pacienți și metode.** 44 de pacienți cu boală Gaucher (16M/28F). Polimorfismul FokI a fost determinat prin metoda RFLP pentru 44 de pacienți și 121 de probanzi sănătoși. DMO a fost determinată la pacienți prin metoda DXA înainte și cel mai devreme după doi ani de la inițierea tratamentului de substituție enzimatică (ERT). La pacienți au mai fost determinate: calcemia, fosfatermia, concentrația parathormonului intact și a 25-hidroxi-vitaminei D.

**Rezultate.** Distribuția alelelor a fost: ff(8/44-18.1%), fF(23/44-52.2%), FF(13/44-29.5%) la pacienți și ff(16/121-13.2%), fF(53/121-43.8%), FF(52/121-42.9%) la probanzi. Genotipul FF a fost subreprezentat la pacienți, chiar dacă diferența nu a atins semnificație statistică. Cei mai mulți pacienți cu genotip ff au avut osteoporoză sau osteopenie (5/8-62.5%); 14/23 (60.8%) din pacienții cu genotip fF au prezentat osteopenie; 12/13 dintre pacienții cu genotip FF au avut osteopenie sau o DMO normală (92.2%). Chiar dacă între cele trei grupuri nu s-a înregistrat o diferență statistic semnificativă în ceea ce privește DMO înainte și sub tratament, nici în ceea ce privește modificarea DMO sub tratament, pacienții cu genotip ff au înregistrat cel mai mare câștig de masă osoasă sub ERT (1,1+/-2SD pentru ff). Calcemia, fosfatermia și parathormonul intact au avut valori normale. 15/44 de pacienți au prezentat concentrații suboptimale ale 25-hidroxi-vitaminei D, fără a se înregistra diferențe semnificative ale acestui parametru între cele trei grupuri de genotip.

**Concluzii.** Răspunsul la tratamentul de substituție enzimatică este variabil și individual la pacienții cu b. Gaucher. În acest studiu am investigat relevanța polimorfismului FokI în gena receptorului vitaminei D și nu am găsit o corelație semnificativă cu DMO. De menționat este însă că majoritatea pacienților cu genotip ff au prezentat osteopenie și osteoporoză, în timp ce majoritatea pacienților cu genotip FF au avut valori normale sau de osteopenie. Studii ulterioare într-un colectiv mai mare de pacienți vor fi necesare pentru a clarifica semnificația acestei constatări.

---

## ROLUL INHIBINEI ALPHA, MELAN A ȘI MNF 116 ÎN DIFERENȚIEREA ADENOAMELOR CORTICOSUPRARENAL NESECRETANTE

RODICA PETRIȘ<sup>1</sup>, DIANA PĂUN<sup>1</sup>, DANA TERZEA<sup>1</sup>, SORIN PĂUN<sup>2</sup>, ROXANA GĂNESCU<sup>2</sup>, MARA CARȘOTE<sup>1</sup>, CĂTĂLINA POIANĂ<sup>1</sup>, CONSTANTIN DUMITRACHE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institutul Național de Endocrinologie C.I. Parhon

<sup>2</sup>Spitalul de Urgență Floreasca

---

**Scopul studiului.** Uneori examenele radiologic, clinic, hormonal și histopatologic nu reușesc să diferențieze tumorile adrenale. În acest context, imunohistochimia joacă un rol important și studiul nostru își propune să studieze valoarea unor markeri imunohistochimici cunoscuți și să extindă cunoștințele asupra panelului markerilor adrenali.

**Material și metode.** Am inclus 35 pacienți cu adenom corticosuprarenal nesecretant care au fost operați în majoritatea cazurilor prin abord laparoscopic (n=32) și mai puține cazuri prin chirurgie clasică (n=3) atunci când nu s-a putut face laparoscopie datorită dimensiunilor tumorale mari sau complicațiilor operatorii. Aceste tumori au fost explorate imunohistochimic cu trei tipuri de anticorpi: inhibina subunitatea  $\alpha$ , melan-A și MNF 116.

**Rezultate.** Toate adenoamele corticosuprarenale nesecretante au reacționat imunohistochimic cu inhibina subunitatea  $\alpha$ , melan-A, dar nici unul nu a reacționat imunohistochimic cu MNF 116.

**Concluzii.** Inhibina subunitatea  $\alpha$  și melan-A sunt markeri imunohistochimici sensibili pentru diagnosticul pozitiv al adenoamelor adrenocorticale nesecretante. MNF 116 nu s-a dovedit un marker sensibil pentru adenoamele adrenocorticale nesecretante, dar poate fi un marker imunohistochimic de valoare atunci când se pune problema diagnosticului diferențial între tumorile adrenale și cele extraadrenale, acest marker fiind cunoscut ca imunohistochimic pozitiv pentru o serie de tumori cu punct de plecare în țesutul epitelial.

**Cuvinte cheie:** corticosuprarenală, tumoră, imunohistochimie.

## ACTUALITĂȚI ÎN GENETICA FEOCROMOCITOAMELOR

**DIANA PĂUN, CĂTĂLINA POIANĂ, RODICA PETRIȘ, NICOLETA TOTOLICI,  
MONICA CHIRIȚĂ, CONSTANTIN DUMITRACHE**

**Institutul Național de Endocrinologie C.I. Parhon  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București**

---

Feocromocitoamele sunt tumori adrenale rare ce provin din celulele cromafine ale medulosuprarenalei. Paraganglioamele se dezvoltă din celulele cromafine extraadrenale, putând avea originea în ganglionii vegetativi ai sistemului nervos simpatic sau parasimpatic.

Majoritatea feocromocitoamelor apar ca tumori sporadice, dar la un procent important de pacienți – de până la 25% - pot fi depistate mutații germinative la nivelul mai multor gene. Datorită implicării genetice semnificative, screeningul genetic este important și poate furniza informații utile în stabilirea diagnosticului și managementul pacienților cu feocromocitom.

Se descriu patru mari sindroame asociate cu feocromocitomul: sindromul Von Hippel-Lindau, generat de o mutație identificată la nivelul genei *VHL* de pe cromozomul 13; sindromul de neoplazie endocrină multiplă tip 2A și 2B, generat de mutație punctiformă a protooncogenei *RET* de pe cromozomul 10; neurofibromatoza tip 1, rezultat al unei mutații la nivelul cromozomului 17 și sindromul feocromocitoamelor/paraganglioamelor familiale, determinat de mutații la nivelul genelor succinat dehidrogenazei. *SDHA*, *SDHB*, *SDHC* și *SDHD* sunt patru gene nucleare ce codifică patru subunități ale enzimei mitocondriale succinat dehidrogenaza, enzimă ce conectează două căi intracelulare importante: ciclul Krebs și fosforilarea oxidativă. Genele *SDH* mutante nu pot converti succinatul în fumarat, ca atare acesta se acumulează în celule și induce hipoxie, ceea ce favorizează creșterea celulară anormală și formarea tumorală.

Au fost descrise recent și alte gene ale căror mutații pot contribui la apariția feocromocitoamelor și paraganglioamelor ereditare, respectiv: *MAX*, *KIF1B* și *EGLN1*.

Feocromocitoamele au mai fost asociate cu complexul Carney (tumori stromale gastrointestinale, condroame pulmonare și paraganglioame), ca și cu alte sindroame neurocutanate rare: ataxia telangiectazică, scleroza tuberoasă și sindromul Sturge-Weber.

Rolul testelor genetice la pacienții cu feocromocitoame aparent sporadice rămâne necunoscut. Efectuarea testelor genetice devine indicată dacă pacientul are sub 30 de ani, prezintă feocromocitoame bilaterale sau paragangliom, sau are istoric familial de feocromocitom, paragangliom sau de sindrom genetic descris anterior.

Identificarea unei mutații germinative poate duce la un diagnostic precoce, la un tratament adecvat, o monitorizare ritmică și ca atare la un prognostic mai bun, atât la pacient, cât și la membrii de familie afectați.

## DEFICITUL DE GNRH: EXPERIENȚA INSTITUTULUI NAȚIONAL DE ENDOCRINOLOGIE C.I. PARHON ÎN CADRUL ACȚIUNII COST BM 1105

DIANA PĂUN\*, CĂTĂLINA POIANĂ\*, IULIANA GHERLAN, CRISTINA DUMITRESCU, CAMELIA PROCOPIUC, ANDREEA BREHAR, DANA DINU, CORINA NEAMȚU, MIHAI COCULESCU\*, MONICA GHEORGHIU\*, DAN NICULESCU\*, CORIN BADIU\*, MĂDĂLINA MUȘAT\*, DANA MANDA, SUZANA VLĂDOIU, ANDRA CARAGHEROGHEOPOL, CONSTANTIN DUMITRACHE\*

Institutul Național de Endocrinologie C.I. Parhon

\*Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

**Introducere.** Acțiunea COST BM1105 este un consorțiu internațional de medici și cercetători și are drept scop investigarea mecanismelor neuroendocrine integrate la nivel hipotalamic, care reglează rețeaua complexă a structurilor ce controlează reproducerea, pornind de la formarea unei baze de date europene cuprinzând pacienți cu hipogonadism hipogonadotrop. Este un proiect pe o perioadă de 4 ani, finanțat de COST ("European Cooperation in Science and Technology"), care își propune nu doar să ilustreze expresiile fenotipice ale hipogonadismului hipogonadotrop (HH) prin deficit de GnRH, ci și să lărgască aria cunoașterii privind substratul genetic al acestei afecțiuni, cu scopul final de a îmbunătăți asistența medicală în această boală rară. Site-ul oficial al acțiunii este [www.gnrhnetwork.eu](http://www.gnrhnetwork.eu).

**Obiective.** Scopul lucrării de față este de a prezenta morfotipurile și profilul paraclinic ale pacienților cu hipogonadism hipogonadotrop înrolați în studiul COST BM1105, în cadrul Institutului Național de Endocrinologie "C.I. Parhon", de la debutul acțiunii și până în luna iulie 2013.

**Material și metodă.** Pacienții au fost selectați de medicul curant pe baza unui protocol elaborat în Institut și care a cuprins: anamneza atentă privind istoricul familial și personal de malformații, tulburări olfactive, tulburări reproductive; evaluarea clinică cu evidențierea proporțiilor/anomaliilor scheletale sau faciale, a gradului de sexualizare; evaluarea istoricului personal de criptorhidism, micropenie, amenoree primară sau infertilitate; explorarea paraclinică a cuprins: excluderea cauzelor de hipogonadism hipogonadotrop dobândit, dozarea gonadotropilor bazali și în cazuri selecționate în testul la triptorelin, măsurarea inhibinei B, extracția de ADN pentru studiul genetic.

**Rezultate.** În perioada mai 2012-iulie 2013 au fost înrolați 22 pacienți, 14 sex masculin, 8 sex feminin, vârsta la momentul înrolării fiind de  $28,03 \pm 11,45$  ani (13,4-56 ani) (16 adulți, 6 adolescenți). 7 pacienți au hipogonadism hipogonadotrop cu hipo/anosmie (sindrom Kallmann), iar 15 pacienți cu HH izolat. În 4 cazuri examinarea RMN a confirmat hipoplazia de bulbi olfactivi. 4 pacienți au avut istoric de criptorhidism (2 unilateral, 2 bilateral) și în cazul unui pacient s-a pus încă de la naștere diagnosticul de micropenis. Expresiile fenotipice sunt variate: 1 pacient asociază hiposmie cu limf-edem congenital și boltă palatină ogivală; 2 pacienți normosmici asociază retard mental; 1 pacient de asemenea normosmic asociază absența incisivilor superiori laterali, dedublare sept pellucidum, persistența de ventricul Verga; 1 pacientă a avut persistență canal atrioventricular. Evaluarea paraclinică a evidențiat valori mici ale gonadotropilor bazali și stimulați și valori reduse ale inhibinei B; aceasta s-a corelat semnificativ statistic cu FSH bazal ( $r=0,768$ ,  $p=0,026$ ), cu LH bazal ( $r=0,81$ ,  $p=0,015$ ) și cu LH la 4 ore în testul la triptorelin ( $r=0,926$ ,  $p=0,008$ ).

**Concluzii.** Deși hipogonadismul hipogonadotrop este o afecțiune rară, profilul monospecialitate al Institutului permite înrolarea unui număr mare de pacienți, mijloacele paraclinice de evaluare a acestei afecțiuni fiind în continuă dezvoltare.

## PARTICULARITĂȚI GENOTIP-FENOTIP LA MEMBRII UNEI FAMILII CU SINDROM MEN2A

NICULINA FEIER<sup>1</sup>, IOANA MIHĂILĂ<sup>2</sup>, ȘERBAN RADIAN<sup>3</sup>, CRISTINA GHERVAN<sup>4</sup>

<sup>1,4</sup>Clinica de Endocrinologie, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

<sup>2</sup>Osteoprotect, Oradea

<sup>3</sup>Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”, UMF „Carol Davila” București

---

**Introducere.** Neoplazia Endocriniană Multiplă de tip 2 (MEN2) este produsă de mutații ale proto-oncogenei RET, determinând activarea receptorului pentru tirozin-kinază. În cadrul MEN2 se disting trei subtipuri clinice: MEN2A, MEN2B și medulocarcinomul tiroidian familial (FMTC). Sindromul MEN2A asociază: medulocarcinomul tiroidian (MCT), hiperparatiroidismul primar și feocromocitomul. Există o relație genotip-fenotip în cadrul MEN2A: riscul de a dezvolta feocromocitom și hiperparatiroidism primar se asociază cu mutația RET la nivelul codonului 634.

**Material și metodă.** Prezentăm o familie de trei generații cu sindrom MEN2A ce prezintă mutația genei RET la nivelul codonului 634, cu evidențierea asocierilor și particularităților genotip-fenotip. Utilizăm observații clinice, determinări paraclinice, precum și analiza genetică.

**Rezultate.** Cazul index provine din prima generație și a prezentat la diagnostic MCT, iar după trei ani s-au pus în evidență feocromocitoame bilaterale. Analiza genetică a cazului index a evidențiat mutația genei RET la nivelul exonului 11, codonul 634 (Cys634Trp). S-a realizat ancheta familială, care a decelat în prima generație: un frate cu MCT metastazat, feocromocitom bilateral și hiperparatiroidism, care a decedat la scurt timp de la diagnostic, o soră sănătoasă și o altă soră diagnosticată cu MCT și operată. În a doua generație, dintre cei 6 descendenți ai cazului index, trei sunt purtători ai mutației, toți trei prezentând MCT, iar doi dintre aceștia prezintă și formațiuni suprarenaliene (până în prezent nesecrete). Unul din cei șase nu a fost testat genetic. Tot în a doua generație există un descendent indirect al cazului index (la care s-a confirmat mutația) care prezintă MCT și o tumoră suprarenaliană dreaptă nesecretantă. În a treia generație sunt trei membri la care s-a evidențiat mutația, dintre care doi prezintă MCT.

**Concluzii.** Prezența MCT la un pacient relativ tânăr trebuie să determine identificarea celorlate elemente ale sindromului MEN2A, iar în cazul confirmării acestuia se impune ancheta familială și analiza genetică în vederea identificării purtătorilor mutației și instituirii terapiei precoc și a supravegherii. Cu cât diagnosticul se face la o vârstă mai tânără, cu atât șansele pentru un tratament eficient sunt mai mari.

**Cuvinte cheie:** sindrom MEN2A, relație genotip-fenotip.

## SINDROMUL KALLMANN – PARTICULARITĂȚI FENOTIPICE ÎNTR-O FAMILIE MULTIPLU AFECTATĂ

CODRUȚA NEMEȘ<sup>1</sup>, CRISTINA MAN<sup>1</sup>, ALINA SILAGHI<sup>1</sup>, CRISTINA GHERVAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinica Endocrinologie, Spitalul Clinic de Urgență Cluj-Napoca, România

<sup>2</sup>Clinica Endocrinologie, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, România

**Introducere.** Sindromul Kallmann este cea mai frecventă cauză genetică de hipogonadism hipogonadotrop izolat congenital. Diagnosticul este sugerat de tabloul clinic (impuberism asociat hipo/anosmiei) și este confirmat de dozările hormonale sugestive pentru hipogonadism hipogonadotrop. Hipoplazia sau agenezia bulbilor olfactivi evidențiată pe imaginile RMN susține diagnosticul. Sindromul Kallmann cu transmitere X linkată se datorează unei deleții a genei *KALI* localizată la nivelul cromozomului X (Xp22.3).

**Premize și obiective.** Prezentarea unei familii cu Sindrom Kallmann X linkat. Prezentăm cazul a doi frați gemeni în vârstă de 24 ani, care s-au prezentat în clinica noastră prezentând hipoplazie genitală, lipsa de dezvoltare a caracterelor sexuale secundare și anosmie. Ancheta familială a identificat 9 subiecți afectați, modul de transmitere fiind X linkat. Un alt subiect afectat, în vârstă de 28 de ani, investigat ulterior, prezenta un fenotip mai sever, în condițiile aceleiași mutații. Dozările hormonale au confirmat diagnosticul de hipogonadism hipogonadotrop. Examenul RMN a evidențiat absența/hipoplazia bulbilor olfactivi. Analiza genetică este în curs. Nici unul dintre pacienții examinați nu prezintă malformații renale, dar prezintă sinchinezie. Ceilalți subiecți afectați din familie, cu vârste cuprinse între 30 și 40 ani, au refuzat investigațiile și tratamentul. S-a instituit tratament cu testosteron undecanoat, în doze progresive, care a dus la dezvoltarea organelor genitale externe și instalarea caracterelor sexuale secundare, precum și la ameliorarea integrării sociale și familiale a pacienților.

**Concluzie.** Deși sindromul Kallmann este o boală rară, el trebuie suspectat la toți subiecții (în special băieți) cu impuberism. Diagnosticul și instituirea în timp util a tratamentului substitutiv permite o bună integrare socială și familială a subiecților. Ancheta familială în aceste cazuri este esențială, identificând alți subiecți afectați. Există o importantă variabilitate fenotipică, chiar și în condițiile aceleiași mutații.

**Cuvinte cheie:** Sindrom Kallmann X-linkat, hipogonadism hipogonadotrop, fenotip, impuberism, anosmie.



## EXPRESIA GENELOR METILTRANSFERAZELOR ÎN CARCINOMUL TIROIDIAN DIFERENȚIAT

ANDREEA BREHAR<sup>1\*</sup>, IRINA HUICA<sup>3\*</sup>, IULIA IANCU<sup>3</sup>, ADRIANA PLESA<sup>3</sup>, DANA MANDA<sup>1</sup>, DUMITRU IOACHIM<sup>1</sup>, DANA TERZEA<sup>1/2</sup>, MIRCEA GHEMIGIAN<sup>1</sup>, BOGDAN STANESCU<sup>1</sup>, DANIEL BRASOVEANU<sup>1</sup>, MIHAELA IONESCU<sup>1</sup>, CAMELIA PROCOPIUC<sup>1</sup>, DIANA PAUN<sup>1/2</sup>, ALEXANDRA BULGAR<sup>1</sup>, CORIN BADIU<sup>1/2</sup>, CONSTANTIN DUMITRACHE<sup>1/2</sup>

<sup>1</sup>Institutul Național de Endocrinologie “C.I. Parhon” București

<sup>2</sup>UMF “Carol Davila” București

<sup>3</sup>Institutul de Virusologie «Ștefan S. Nicolau»

\*Acești autori au contribuit în mod egal la realizarea studiului

---

**Introducere.** Inițierea și progresia cancerului tiroidian se produce prin acumularea treptată de modificări genetice și epigenetice (mutații somatice activatoare sau inactivatoare, alterarea expresiei genice: dereglarea microRNA și metilarea aberantă a genelor).

**Premize și obiective.** Metiltransferazele - ADN metiltransferaza (DNMT) - și metilazele histonice joacă un rol cheie în fiziologia normală, dar și în dezvoltarea și progresia cancerului, prin inhibiția transcripției genelor supresor tumorale. Studiul își propune să stabilească o relație între expresia metiltransferazelor (DNMT1, DNMT3A, DNMT 3B și EZH2) și carcinomul tiroidian diferențiat.

**Material și metodă.** 97 subiecți (pacienți spitalizați pentru tiroidectomie totală) au fost înrolați după ce s-a obținut consimțământul informat. Pacienții au fost împărțiți în două loturi: lotul 1 - 56 subiecți cu carcinom tiroidian histopatologic confirmat și lotul 4 - 41 subiecți de control (gușă polinodulară sau noduli benigni). Lotul 1 a fost împărțit în: sublotul 1.1 – microcarcinom papilar, sublotul 1.2 – carcinom papilar varianta foliculară, sublotul 1.3 – carcinom papilar multifocal, sublotul 1.4 – carcinom papilar metastazat, sublotul 1.5 – carcinom papilar difuz sclerozant. Pentru 18 subiecți ARN total a fost izolat din țesut. Nivelurile de expresie a metilazelor au fost investigate prin QRT-PCR utilizând Taqman (Applied Biosystem). Expresia genelor în țesutul tumoral este raportată la expresia genelor în țesutul normal peritumoral. Pentru analiza statistică a fost utilizat programul Gnumeric. Rezultatele sunt exprimate ca medii și sunt considerate statistic relevante dacă  $p < 0,05$ .

**Rezultate.** Expresia genei DNMT1 în cazul pacienților cu carcinom tiroidian a fost crescută comparativ cu lotul martor ( $p=0,00042$ ). DNMT 3A și 3B au prezentat un profil transcripțional similar cu DNMT1, dar s-au observat niveluri mai scăzute. Pe de altă parte, în comparație cu celulele normale, în celulele maligne există o creștere majoră a nivelului de expresie a EZH2 ( $p=0,00034$ ). Comparând diversele subtipuri histologice ale carcinomului tiroidian, s-au observat diferențe semnificative pentru DNMT1 din sublotul 1.2, în comparație cu 1.1 ( $p=0,023$ ) și lotul control ( $p=0,006$ ) și pentru EZH2 în sublotul 1.1 și 1.5, în comparație cu lotul control ( $p=0,008$ ,  $p=0,0006$ ).

**Discuții.** În celulele canceroase umane DNMT1 este responsabilă atât de metilarea de novo, cât și de întreținerea metilării genelor supresor tumorale. În studiul nostru, DNMT1 este exprimată mai mult în carcinomul papilar varianta foliculară și difuz sclerozantă a carcinomului papilar. În cazurile de cancer hematologic, nivelul expresiei EZH2 a fost considerat un marker semnificativ pentru comportamentul agresiv. Cea mai înaltă expresie a EZH2 a fost observată în microcarcinomul papilar, sugerând o metilare a histonelor crescută și o inhibiție a expresiei genelor supresor tumorale în stadiile incipiente ale tumorii.

**Concluzii:** Atât DNMT1, cât și EZH2 sunt implicate în patogenia cancerului tiroidian și exprimarea lor depinde de tipul histologic și stadiul tumoral.

Mulțumiri: Rezultatele sunt parte a proiectului de cercetare PCCA2 nr. 135/2012.



---

## CROMOZOM MARKER SUPRANUMERAR, CAUZĂ DE INFERTILITATE MASCULINĂ – PREZENTARE DE CAZ

DANIELA DINU - DRĂGĂNESCU<sup>1</sup>, MARIELA MILITARU<sup>2</sup>, CRISTINA AILENEI<sup>3</sup>, THOMAS LIEHR<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Institutul Național de Endocrinologie “C.I. Parhon”, București

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie, Cluj-Napoca; Genetic Center Cluj-Napoca

<sup>3</sup>Genetic Center Cluj-Napoca

<sup>4</sup>Institutul de Genetică Umană, Clinica Universitară Jena, Germania

---

**Introducere.** Afectarea fertilității bărbatului poate fi produsă de o multitudine de factori. În aproximativ 10% din cazuri, infertilitatea masculină are ca substrat anomalii cromozomiale.

**Premize și obiective.** Din perspectiva atitudinii terapeutice anterioare, cât și pentru evaluarea șanselor de obținere a unui produs de concepție viabil și nașterea unui copil sănătos, obiectivul nostru a fost identificarea cauzei oligospermiei severe la pacientul investigat pentru infertilitate primară.

**Material și metodă.** Pacient de sex masculin, 44 de ani, cu infertilitate primară. Evaluarea infertilității a inclus: anamneza, examenul andrologic, spermograma, spermocultura, dozarea hormonilor reproductivi (FSH, LH, testosteron, PRL, inhibina B), cariotipul, analiza citogenetică moleculară, analiza microdelețiilor de cromozom Y, detecția mutațiilor genei CFTR, anticorpi antispermatici.

**Rezultate.** Pacientul prezintă cariotip modificat: 47XY+mar (100%) și oligospermie severă. Prin analiza M-FISH s-a identificat originea cromozomului marker supranumerar (sSMC) ca fiind derivat din cromozomul 15 – inv.dup (15) (q11.1). Cromozomul marker supranumerar este format din material heterocromatic. Nu s-au identificat microdeleții de cromozom Y sau mutații ale genei CFTR. FSH, LH, testosteron, PRL, inhibina B sunt în limite normale. Spermocultura și anticorpii antispermatici sunt negativi. Pacientul nu prezintă modificări fenotipice.

**Discuții și concluzii.** sSMC (15) este probabil moștenit de la unul din părinți și în acest mod se explică rata mare a avorturilor spontane ale mamei pacientului. Prezența acestui marker este cel mai probabil cauza oligospermiei severe și a infertilității. Diverse studii au indicat că sSMC (15) poate afecta segregarea cromozomilor 15 normali în timpul meiozei. Există riscul pentru aneuploidii asociat cu sSMC la descendenți. Se recomandă discutarea riscului genetic potențial la descendenți în cadrul sfatului genetic. Teste genetice pentru fratele și mama pacientului urmează a fi efectuate, tatăl fiind decedat.

**Cuvinte cheie:** infertilitate masculină, oligospermie severă, cromozom marker supranumerar, FISH.

## ASPECTE CLINICE ȘI DIAGNOSTIC GENETIC ÎN NEOPLAZIA ENDOCRINĂ MULTIPLĂ TIP 1 ASOCIATĂ CU AFECTARE SUPRARENALĂ ȘI TIROIDIANĂ – STUDIU DE CAZ

CARMEN E. GEORGESCU<sup>1</sup>, MIHAI ȘUTEU<sup>1</sup>, MARIUS PAULIUC<sup>2</sup>, GEORGETA HAZI<sup>2</sup>,  
MARIA CREȚU<sup>2</sup>, BRÂNDUȘA DIACONU<sup>3</sup>, COSMIN LIȘENCU<sup>4</sup>, RADU BADEA<sup>3</sup>, ILEANA DUNCEA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamentul Endocrinologie, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

<sup>2</sup>Clinica Endocrinologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj

<sup>3</sup>Departamentul Medicină Internă III, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

<sup>4</sup>Institutul Oncologic "Ion Chiricuță" Cluj-Napoca

<sup>5</sup>Departamentul Imagistică Medicală, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Neoplazia endocrină multiplă 1 (MEN1) reprezintă o formă rară de neoplasm endocrin cu caracter de eredopatie ori sporadic, ce include hiperparatiroidismul primar (95% din cazuri), tumorile gastro-entero-pancreatice (30-80% din cazuri) și de la nivelul hipofizei (15-90% din cazuri). Afectarea glandelor suprarenale este raportată în cca. 20% din cazuri, cel mai frecvent ca adenom nefuncțional, mai rar ca adenocarcinom sau ca hiperplazie bilaterală. Prezentarea fenotipică a MEN1 este variabilă, cu peste 20 combinații diferite asociind manifestări endocrine și neendocrine ale sindromului.

Prezentăm cazul unui bărbat în vârstă de 46 ani, fără istoric familial cunoscut de boală endocrină, însă cu antecedente personale de aproximativ 5 ani de sindrom dispeptic de tip ulceros prin ulcer gastro-duodenal, perforat și complicat cu peritonită generalizată, care la momentul prezentării evolua favorabil sub tratament cronic cu inhibitori de pompă de protoni (esomeprazol 80 mg/zi). Pacientul acuza dureri osoase la nivel tibial bilateral și astenie și prezenta în antecedente episoade repetate de litiază urinară.

Explorările de laborator și imagistice în cadrul evaluării interdisciplinare au confirmat diagnosticul de NET în contextul unui sindrom Zollinger-Ellison prin gastrinom (gastrina bazală: 5480 pg/ml, valori normale: 13-115 pg/ml) cu localizare multicentrică, pancreatică și în spațiul peripancreatic. Hipercalcemia (calciu seric total: 12,3 mg/dl, calciu seric ionic: 5,45 mg/dl), concentrațiile serice înalte ale PTH (456,1 pg/ml, valori normale: 15-68,3 pg/ml) și scintigrafia paratiroidiană cu <sup>99</sup>Tc-sestamibi au identificat hiperparatiroidismul primar prin fixare patologică la nivelul paratiroidei inferioare drepte (structură de aproximativ 23 mm) și ectopic, cu localizare la aproximativ 11 mm de polul inferior al lobului tiroidian stâng. Imagistic și funcțional, glanda pituitară apărea ca intactă; în schimb, la examenul CT al abdomenului a fost remarcată la nivelul glandei suprarenale stângi o formațiune nodulară cu diametrul de 24 mm, intens iodofilă în faza arterială, neacompaniată de disfuncție secretorie suprarenală. Evaluarea tiroidiană a evidențiat gușă nodulară cu eutiroidie.

Cervicotomia soldată cu îndepărtarea glandelor paratiroide afectate și tiroidectomie în același timp operator a confirmat hiperplazia primară de glande paratiroide, revelând totodată existența unui microcarcinom tiroidian formă papilară, pT<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. Amplificarea prin PCR, urmată de secvențarea genei MEN1 (cromozomul 11) a evidențiat la pacientul în discuție în exonul 10 mutația c.1670\_1672delAGA, concordantă cu pierderea funcției de supresor tumoral a proteinei codate de MEN1, menina.

**Concluzii:** Studiul de caz ilustrează investigarea genetică amănunțită a unui caz index de sindrom MEN1 asociind gastrinoame multiple, hiperparatiroidism primar și tumoră suprarenală nefuncțională. Coexistența microcarcinomului papilar tiroidian în sindromul MEN1 este excepțional raportată în literatură.

## GENOTIPUL SUBUNITĂȚII 1 A COMPLEXULUI EPOXID-REDUCTAZEI VITAMINEI K (*VKORC1*) ȘI REZISTENȚA LA INSULINĂ LA POPULAȚIA DIN TRANSILVANIA

CARMEN E. GEORGESCU<sup>1</sup>, MIHAI ȘUTEU<sup>1</sup>, CRISTINA NIȚĂ<sup>2</sup>, INA KACSO<sup>3</sup>, MONICA GOIA-SOCOL<sup>1</sup>, IULIA ZĂGREAN<sup>4</sup>, LIVIU CIUNGANU<sup>4</sup>, ILEANA DUNCEA<sup>1</sup>, NICOLAE HÂNCU<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Departamentul Endocrinologie, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

<sup>2</sup>Departamentul Diabet zaharat, Nutriție și Boli metabolice, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

<sup>3</sup>Departamentul Nefrologie, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

<sup>4</sup>Clinica Endocrinologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj

<sup>5</sup>Policlinică "Regina Maria" Cluj-Napoca, România

Numeroase studii au identificat existența unor asocieri între polimorfisme ale genei subunității 1 a complexului epoxid-reductazei vitaminei K (*VKORC1*) și coagulopatii rare, respectiv rezistența la warfarină. Întrucât vitamina K este totodată un co-factor important în procesul de  $\gamma$ -carboxilare al osteocalcinei (OC), fiind implicată în conversia formei decarboxilate (*ucOC*), cu rol în controlul metabolismului energetic, în forma tri-carboxilată, activă biologic la nivelul metabolismului osos, ne-am propus să analizăm polimorfismele genei *VKORC1* în relație cu unii parametri metabolici la un grup de subiecți din România, rezidenți în Transilvania, cu sau fără diabet zaharat tip 2.

**Material și metodă.** Un grup de 407 subiecți (200 pacienți cu diabet zaharat tip 2 și 207 martori nediabetici) au fost genotipați "în orb" în Laboratorul Disciplinei de Endocrinologie din Cluj-Napoca. Subiecților înrolați în studiu li s-a recoltat sânge pe EDTA (pentru extracția ADN) și s-au determinat glicemia, HbA1c, creatinina și profilul lipidic. Pentru a studia polimorfismul 3673G>A al genei *VKORC1* s-a optat pentru tehnica AS-PCR (*allele-specific PCR*), în timp ce studiul polimorfismului 2255C>T al genei *VKORC1* s-a bazat pe un protocol PCR-RFLP (*PCR restriction fragment length polymorphism*).

**Rezultate.** Polimorfismele 3673G>A și 2255C>T ale genei *VKORC1* nu se asociază cu susceptibilitatea crescută de diabet zaharat tip 2 la populația inclusă în studiu. Stratificarea subiecților în raport cu genotipul *VKORC1* nu a evidențiat asocierea acestuia cu nivelul glicemiei, HbA1c, colesterolului total, LDL- sau HDL-colesterolului, în schimb, concentrația medie a trigliceridelor serice a fost semnificativ asociată cu genotipul AA homozigot al 3673G>A ( $p=0,037$  vs. genotipul GG). Mai mult, relația a fost nesemnificativ influențată de coexistența diabetului zaharat.

**Concluzii.** În populația studiată, polimorfismele 3673G>A și 2255C>T *VKORC1* nu s-au profilat ca factor de risc pentru rezistența crescută la insulină și diabetul zaharat tip 2. Asocierea polimorfismului 3673G>A al *VKORC1* cu nivelul trigliceridelor serice, independent de statusul glicemic, sugerează potențiala implicare a *VKORC1* în riscul cardiovascular.

## ALTERNATIVE DE TRATAMENT ȘI PREVENȚIE A OSTEOPOROZEI LA FEMEILE CU CANCER MAMAR

MIHAELA STANCIU, I. GH. TOTOIAN

Facultatea de Medicină "V. Papilian", Universitatea "Lucian Blaga" Sibiu

---

Osteoporoza este o complicație obișnuită la pacientele cu cancer de sân. Femeile care au avut acest diagnostic de cancer mamar au un risc crescut de a face osteoporoză, comparativ cu femei sănătoase. Chimioterapia induce insuficiența ovariană. Agenții chimioterapici folosiți în tratamentul cancerului de sân au efecte adverse asupra DMO, prin reducerea volumului oaselor trabeculare și reducerea ratei de formare a osului, iar metotrexatul crește resorbția osoasă (*in vivo*). Cancerul mamar în sine poate accelera activitatea osteoclastelor. Abordarea osteoporozei la femeile cu cancer mamar este afectată de folosirea largă a tamoxifenului.

**Material și metodă.** Scopul acestui studiu a fost de a evalua eficacitatea alendronatului, acidului ibandronic și raloxifenului la paciente cu cancer de sân. Am urmărit 60 de femei (45-76 ani), incluse în Programul Național pentru Prevenirea și tratamentul osteoporozei, aflate în evidența Departamentului de Endocrinologie și Oncologie a Spitalului Județean de Urgență - Sibiu, tratate cu medicamente antiresorbitive și având un diagnostic anterior de cancer de sân: alendronat (Ale), risedronat (RIS), ibandronat (Iba), SERM: raloxifen (RAL) și ranelatul de stronțiu (RAN). Principalele criterii de evaluare a eficacității terapiei antiresorbitive au fost schimbarea BMD (DXA) înainte și după 1 an de tratament.

**Rezultate.** 41% din pacienți au fost tratați cu ibandronat (Iba). Eficiența mai mare a fost înregistrată pentru Ale + D3 și cea mai redusă la Ris cu 0,2 DS (6,4%). Cele mai bune rezultate ale scorului T au fost înregistrate pentru pacienții tratați cu Ale + D3 cu 0,8 DS (36,3%), iar cele mai slabe rezultate au fost pentru Ale cu 0,3 DS (13,6%). Cele mai bune rezultate în evoluția a DMO au fost înregistrate pentru pacientele tratate cu Ale + D3 - 0,113 g/cm<sup>2</sup> (16,2%), iar cel mai mic pentru terapia cu Ran - 0,008 g/cm<sup>2</sup> (1%). Cele mai bune rezultate au fost înregistrate pentru pacientele tratate cu Ale + D3 - 0,113 g/cm<sup>2</sup> (16,2%), iar cea mai mică pentru terapia cu Ran - 0,008 g/cm<sup>2</sup> (1%). Ale + D3 obține cele mai bune rezultate de reducere a RR cu 42,5%, iar monoterapia a înregistrat cel mai mic rezultat Ale - 18,7%.

**Concluzii.** Alendronatul are cel mai mare efect pozitiv asupra DMO și reduce incidența fracturilor vertebrale și nevertebrale. Asocierea dintre alendronat cu colecalciferol a obținut cele mai bune rezultate. Eficacitatea tratamentului a fost semnificativ crescută în cazul asocierii cu colecalciferol în studiul nostru. 16,6% dintre pacienți au avut nici un răspuns pozitiv la terapie. Raloxifen și calcitonina par a reduce incidența fracturilor vertebrale, efectele acestora asupra incidenței fracturilor nonvertebrale nu sunt încă dovedite. Dacă sunt prezenți factori de risc pentru osteopenie, trebuie luată în considerare terapia preventivă cu alendronat sau raloxifen. Raloxifen și calcitonina sunt alternative atunci când alendronatul este contraindicat. Sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua momentul optim al analizei inițiale minerale osoase la femeile aflate în premenopauză, după diagnosticul de cancer de sân și pentru a determina valoarea de tratament preventiv la femeile programate să se supună chimioterapiei.

## EFFECTUL PARATIROIDECTOMIEI SUBTOTALE ASUPRA METABOLISMULUI FOSFOCALCIC ÎN HIPERPARATIROIDISMUL SECUNDAR

RADU NEAGOE<sup>1</sup>, VIOLETA ROMAN<sup>2</sup>, DANIELA SALA<sup>1</sup>, SEPTIMIU VOIDĂZAN<sup>3</sup>, IONELA PAȘCANU<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Clinica Chirurgie II, Spitalul Clinic Județean de Urgență Mureș

<sup>2</sup>Secția de Nefrologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Mureș

<sup>3</sup>Disciplina de Epidemiologie, UMF Târgu Mureș

<sup>4</sup>Disciplina de Endocrinologie, UMF Târgu Mureș

**Introducere.** Pacienții cu insuficiență renală cronică prezintă frecvent hiperparatiroidism secundar (HPTS), ce necesită paratiroidectomie subtotală (PTXS) sau totală cu autotransplant în situația în care tratamentul medical cu analogi ai vitaminei D și calcimimetice eșuează.

**Material și metodă.** Studiul nostru include 24 de pacienți diagnosticați cu HPTS refractar la tratament la care s-a practicat PTXS în perioada 2010-2012. Datele au fost extrase din baza de date obținută prospectiv la departamentul de chirurgie și endocrinologie, analizate pe o perioadă scurtă (1-6 luni) și respectiv medie (7-18 luni) de urmărire.

**Rezultate.** În grupul de studiu 16 (66,7%) au fost femei și 8 (33,3%) bărbați, având o vârstă medie de  $50 \pm 10,6$  ani, cu limite între 31 și 69 de ani. Nivelul PTH inact (iPTH) a avut o valoare medie de 2131 pg/ml (cu limite între 1141 și 10000), care a scăzut postoperator de 150 de ori în medie, în prima lună postoperator având o valoare medie de 28 pg/ml (cu limite între 3 și 1263). Nivelul calciului seric preoperator a fost semnificativ mai mare decât cel din prima lună postoperator, diferența mediilor fiind de  $0,73 \pm 0,29$  mg/dl. La 19 pacienți (79,16%) nivelul fosforului seric s-a normalizat, ceilalți 5 (20,84%) rămânând cu o hiperfosfatemie ușoară. Valoarea FA a scăzut semnificativ în intervalul 2-6 luni după intervenția chirurgicală comparativ cu valorile preoperatorii ( $p=0,002$ ) și a continuat să scadă și în intervalul 7-18 luni ( $p=0,01$ ). Am obținut o corelație negativă puternică, semnificativă statistic între valoarea preoperatorie a FA și nivelul Ca seric postoperator (coeficient de corelație Pearson  $r=0,49$ ).

**Concluzii.** PTXS se dovedește a fi o metodă de tratament eficientă și sigură pentru pacienții cu HPTS refractar la tratamentul medicamentos, fiind urmată de o îmbunătățire a parametrilor metabolismului fosfocalcic.

**Cuvinte cheie:** paratiroidectomie subtotală, hiperparatiroidism secundar.

## EFECTELE HIPERGLICEMIEI EXPERIMENTALE ȘI INSULINEI ASUPRA CATEPSINEI K SECRETATE DE OSTEOLASTE ÎN CULTURI PRIMARE DE OSTEOLASTE UMANE

MONICA GOIA-SOCOL<sup>1</sup>, ILEANA DUNCEA<sup>1</sup>, GEORGETA HAZI<sup>3</sup>, DANIEL-CORNELIU LEUCUȚA<sup>4</sup>,  
GHEORGHE TOMOAI<sup>5</sup>, MIHAI ȘUTEU<sup>2</sup>, CARMEN EMANUELA GEORGESCU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Disciplina Endocrinologie, Deprtamentul 6 Științe Medicale, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Spitalul Județean de Urgență Cluj-Napoca

<sup>2</sup>Disciplina Endocrinologie, Deprtamentul 6 Științe Medicale, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

<sup>3</sup>Spitalul Județean de Urgență Cluj-Napoca

<sup>4</sup>Disciplina Informatică Medicală și Biostatistică, Departmentul 12 Educație Medicală, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

<sup>5</sup>Disciplina Ortopedie și Traumatologie, Departmentul 8 Specialități Chirurgicale, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Spitalul Județean de Urgență Cluj-Napoca

---

Diabetul zaharat (DZ) tip 1 determină osteoporoză prin mecanisme care nu sunt pe deplin cunoscute. Osteoblastele, osteoclastele, interacțiunea și secreția lor sunt afectate. Catepsina K este o cistein protează implicată în rezorbția osoasă secretată în principal de osteoclaste, dar s-a dovedit că este secretată și de osteoblaste. Relația ei cu DZ tip 1 este în curs de cercetare.

**Scop.** Scopul studiului nostru a fost determinarea efectelor unui mediu *in vitro* asemănător DZ tip 1 pe catepsina K secretată de osteoblaste în culturi primare de osteoblaste umane.

**Material și metodă.** Osteoblaste umane primare subconfluente obținute de la pacienți care au suferit artroplastie de sold au fost cultivate și expuse pentru 24 de ore la diferite concentrații de glucoză sau glucoză și insulină, mimând un mediu asemănător diabetului. Celulele au fost tratate cu diferite concentrații de glucoză, glucoză 28 mM/l plus insulină 0,1 pM/l (hiperglicemie dezechilibrată), glucoză 2,8 mM/l plus insulină 1 μM/l (hipoglicemie) sau glucoză 5,6 mM/l plus insulină 1 pM/l (DZ normoglicemic). Din supernatante s-a determinat cantitativ catepsina K (ELISA).

**Rezultate.** Replicatele celulare tratate cu glucoză 5,6 mM/l plus insulină 1 pM/l, sugerând un DZ bine controlat au prezentat valori ale catepsinei K semnificativ mai reduse în comparație cu replicatele control ( $p=0,041$ ). Concentrația catepsinei K în celulele menținute în mediu hipoglicemic a fost la crescută la limită în comparație cu mediul normoglicemic ( $p=0,054$ ), dar nemodificată semnificativ față de control.

**Concluzii.** Studii anterioare au sugerat faptul că glucoza are efecte inhibitorii asupra osteoblastelor spre deosebire de insulină care stimulează osteoblastogeneza. Aceasta ar putea explica de ce în studiul nostru catepsina K în condiții de hipoglicemie a fost crescută în raport cu normoglicemia: a existat un deficit al efectului inhibitor al glucozei pe osteoblaste și concentrațiile de insulină fiind mari, osteoblastogeneza nu a fost afectată. Pentru a putea susține implicarea catepsinei K în patogeneza osteopeniei la pacienții cu DZ tip 1 subiectul necesită cercetări suplimentare.

Studiul nostru a fost finanțat de Fondul Social European prin proiectul POSDRU 107/1.5/S/78702.

---

## POSIBILITĂȚI TERAPEUTICE ÎN OSTEOGENEZA IMPERFECTĂ LA COPIL

SIMONA BUCERZAN, CAMELIA AL-KHZOUZ, MIRELA CRISAN,  
CORINA TANIA MBOH, PAULA GRIGORESCU-SIDO

Catedra Pediatrie I, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

---

**Ipoteză și obiective.** Osteogeneza imperfectă, boală genetică de formare osoasă, cu transmitere autozomal recesivă, se caracterizează prin fragilitate osoasă și reducerea masei osoase, datorate mutațiilor la nivelul genelor ce codifică tipul I de collagen. Întrucât tratamentul cu bifosfonați (agenți antiresorbtivi care inhibă funcția osteoclastelor și stimulează formarea osoasă osteoblastică) a fost introdus recent, autorii și-au propus să evalueze efectele tratamentului cu Pamidronate la pacienții cu osteogeneză imperfectă.

**Material și metodă.** Au fost luați în studiu 11 pacienți (3 fete și 8 băieți), cu vârsta cuprinsă între 4 ani 1 lună – 18 ani 3 luni, aflați în evidența Centrului de Patologie Genetică al Clinicii Pediatrie I Cluj, cu diagnosticul de osteogeneză imperfectă. Metoda de lucru a constat în: examen obiectiv, examinări bio-umorale vizând procesul de mineralizare osoasă, examinări radiologice, osteodensitometrie, evaluarea scorului ocupațional.

**Rezultate.** Tratamentul cu bifosfonați (preparate comerciale Aredia și Pamidronat torrex) a fost administrat în 2 – 14 cure, în doza de 0,5-1 mg/kg/zi, în perfuzie i.v., 3 zile consecutiv, la 4 luni interval. Medicamentul a fost bine tolerat, singurul efect secundar înregistrat fiind febra în primul ciclu de tratament, la 4 pacienți. Parametrii bio-umoral ai metabolismului fosfo-calcic s-au menținut în limite normale, cu excepția fosfatazelor alcaline cu valori reduse la o fetiță care asocia și hipofosfatazie tarda. Durerile osoase s-au remis, fracturile nu au mai apărut (decât la un singur pacient), scorul ocupațional și scorul Z s-au îmbunătățit.

**Concluzii.** Sub tratament cu bifosfonați simptomele clinice, scorul ocupațional și scorul Z s-au îmbunătățit.



## IMPORTANȚA EVALUĂRII DXA LA NIVELUL ANTEBRAȚULUI ÎN HIPERPARATIROIDISMUL PRIMAR

ADINA GHEMIGIAN, MARIA OLARU, EUGENIA PETROVA, IRINA POPESCU, NICOLETA DUMITRU, MIRCEA GHEMIGIAN, MOREL STOICEANU, CONSTANTIN DUMITRACHE

Institutul Național de Endocrinologie "C.I. Parhon"

---

**Introducere.** Hiperparatiroidismul primar produce creșterea turnoverului osos și pierdere de masă osoasă, ducând astfel la creșterea riscului de fractură. PTH are un efect catabolic în special la nivelul osului cortical, prin urmare pierderea de masă osoasă este mai evidentă la nivelul osului cortical decât trabecular. Afectarea masei osoase este mai pronunțată la nivelul antebrațului, comparativ cu coloana vertebrală și șoldul, deoarece la acest nivel osul cortical este cel mai bine reprezentat. Scopul acestui studiu a fost de a determina cât de frecvent evaluarea densitometrică a masei osoase a evidențiat scorul T la nivelul antebrațului ca fiind cel mai mic scor T și dacă acest scor, singur, a pus diagnosticul de osteopenie sau osteoporoză.

**Metodă și material.** Am realizat un studiu retrospectiv la nivelul Institutului Național de Endocrinologie "C.I. Parhon", incluzând 52 pacienți diagnosticați cu hiperparatiroidism primar pe baza nivelului crescut al calcemiei și PTH, în perioada 15 iulie 2012-15 iulie 2013. Pacienții au fost selectați dintr-un total de 238 de pacienți diagnosticați cu hiperparatiroidism primar, cei 52 de pacienți fiind evaluați densitometric atât la nivelul coloanei vertebrale lombare și șoldului, cât și antebrațului.

**Rezultate.** Vârsta medie a pacienților a fost 61 de ani, iar raportul femei:bărbați a fost de 3:1. Scorul T mediu a fost -1,8 la nivelul coloanei vertebrale lombare, -1,7 la nivelul șoldului și -2,7 la nivelul antebrațului. Scorul T la nivelul antebrațului a fost cel mai mic scor T la 38 de pacienți (71%). La 17 pacienți (33%), scorul T antebraț a schimbat încadrarea pacienților din normal în osteopenie și din osteopenie în osteoporoză.

**Concluzii.** În ceea ce privește pacienții cu hiperparatiroidism primar, afectarea osoasă cea mai pronunțată este în mod frecvent la nivelul antebrațului. Dacă este luat în considerare acest aspect, numărul pacienților diagnosticați cu osteopenie sau osteoporoză secundară hiperparatiroidismului primar este mult mai mare. Prin urmare, măsurarea densității minerale osoase la nivelul antebrațului este necesară la toți pacienții cu hiperparatiroidism primar și ar trebui să facă parte din evaluarea inițială.

## STATUSUL VITAMINEI D ȘI TIROIDITA CRONICĂ AUTOIMUNĂ

E. PETROVA, A. GHEMIGIAN, I. POPESCU, M. OLARU, N. DUMITRU,  
M. GHEMIGIAN, B. PETROV, C. DUMITRACHE

Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”

Deficitul de vitamină D este mult mai frecvent decât se credea până acum, în special în rândul adolescenților, femeilor și vârstnicilor. Studiile *in vitro* efectuate în ultimele decenii au stabilit multiplele acțiuni ale vitaminei D. Evidențierea receptorilor vitaminei D la nivelul majorității țesuturilor din organism explică aceste efecte, inclusiv implicațiile în patologia autoimună. Astfel, prezența receptorilor vitaminei D la nivelul monocitelor, celulelor dendritice și celulelor T activate, stă la baza efectelor imunomodulatorii, cu reducerea riscului de boli autoimune, precum: diabet de tip 1, tiroidită autoimună, hiper-tiroidism autoimun, scleroză multiplă, boală Crohn, lupus eritematos, artrită reumatoidă. În literatură, nu există, încă, studii populaționale care să evalueze integral asocierea între autoimunitatea tiroidiană și nivelul seric de 25 (OH) D.

**Scopul studiului.** Acest studiu își propune să identifice prevalența deficitului de 25 hidroxivitamină D în rândul populației sănătoase din România și prevalența acestuia la pacienții cu tiroidită cronică autoimună, precum și evidențierea unei corelații între gradul deficitului de vitamină D și valoarea anticorpilor antitiroidieni.

**Materiale și metode.** Am inițiat un studiu prospectiv pentru evaluarea nivelului vitaminei D la pacienții internați în Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon” în perioada 2012-2013 fără patologie tiroidiană și la cei diagnosticați cu tiroidită cronică autoimună. Aceștia din urmă au fost randomizați în 2 loturi: lotul pacienților care au primit 2000 UI colecalciferol zilnic și lotul pacienților la care nu s-a administrat colecalciferol. Am urmărit efectele corecției deficitului de vitamină D asupra nivelului anticorpilor antitiroidieni la 6 luni și 12 luni. Sunt prezentate rezultatele preliminare obținute la pacienții care au primit 6 luni colecalciferol.

**Concluzii.** Deficitul de vitamină D se corelează negativ cu titrul ATPO. Se remarcă tendința la scădere a titrului ATPO pe măsura corecției deficitului de vitamină D. Semnificația statistică a acestei scăderi va putea fi apreciată la finalizarea studiului.

**Cuvinte cheie:** 25 hidroxivitamină D, tiroidită cronică autoimună.

## MANAGEMENTUL OSTEOPOROZEI POST-TRANSPLANT

ALINA ȘUCALIUC<sup>1,2</sup>, ALINA TEODORESCU<sup>1</sup>, DIANA COLEȘ<sup>3</sup>, ELENA NEACȘU<sup>1</sup>, DANIEL GRIGORIE<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institutul Național de Endocrinologie ”C.I. Parhon”, București

<sup>2</sup>UMF Carol Davila, București

<sup>3</sup>Clinica MedicLine, București

Transplantul reprezintă actual o opțiune terapeutică pentru diverse boli de organ aflate în stadiu final, iar dezvoltarea tehnicilor de transplant și terapia imunosupresoare au ameliorat menținerea grefei și supraviețuirea. Osteoporoza și fracturile osteoporotice sunt complicații cunoscute ale transplantului de organ pe termen lung.

Această prezentare trece în revistă mecanismele generale de scădere a masei osoase, mecanismele specifice transplantului de rinichi, ficat, plămân, inimă și măduvă osoasă, precum și opțiunile de prevenție și tratament.

Lucrarea include prezentarea a 4 pacienți cu transplant de organ, cu date asupra evoluției clinice, a metabolismului osos și densității minerale osoase: Cazul 1: femeie, 54 de ani, transplant renal, osteoporoză severă; Cazul 2: bărbat, 23 de ani, transplant renal, osteoporoză și hiperparatiroidism terțiar; Cazul 3: femeie, 48 de ani, transplant renal, DMO normală, hiperparatiroidism terțiar; Cazul 4: femeie, 48 de ani, transplant de ficat, osteoporoză severă.

Managementul osteoporozei post-transplant nu are încă un protocol precis conturat, de aceea rolul medicului curant este acela de a individualiza tratamentul conform nevoilor pacientului.

## ULTRADENSITOMETRIA OSOASĂ: ASPECTE BILATERALE, ANALIZA PE DOUĂ DISPOZITIVE CALCANEENE, CORELAȚII CU FRAX ȘI DXA

MARA CARSOTE<sup>1,2</sup>, ALEXANDRA MIHAÏ<sup>2</sup>, VALENTIN RADOI<sup>1</sup>,  
ANDREEA GELERIU<sup>2</sup>, GABI VOICU<sup>2</sup>, DIANA PAUN<sup>1,2</sup>, CATALINA POIANA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>UMF “Carol Davila”, București, România

<sup>2</sup>Institutul Național de Endocrinologie “C.I. Parhon”, București, România

---

**Introducere.** Instrumentele de estimare a riscului pentru fractura de fragilitate, precum ultradensitometria calcaneeană (QUS), DXA sau FRAX furnizează diverse rezultate din studii transversale sau prospective.

**Obiectiv.** Am analizat corelațiile dintre QUS calcaneean legat de aspecte bilaterale (pe 2 dispozitive) și de rezultatele FRAX sau DXA.

**Material și Metodă.** S-a efectuat un studiu transversal la femeile în postmenopauză. Ele nu au fost diagnosticate anterior cu osteoporoză, nici tratate pentru osteoporoză. S-au efectuat anamneza, parametrii antropometrici și metabolismul osos. QUS s-a efectuat cu 2 dispozitive: Achilles Insight și Sonost Chrono. S-a folosit modelul FRAX (versiunea română) fără introducerea densității minerale osoase (DMO) de la nivelul colului femural. S-a efectuat DXA lombar (GE Lunar Prodigy). Analiza statistică a fost bazată pe SPSS (cu semnificația statistică la valoarea  $p < 0,05$ ).

**Rezultate.** S-au înrolat 322 paciente. Vârsta medie a fost de 57 ani. Coeficientul calcanean de bilateralitate bazat pe QUS variază între 0,9 și 1 ( $p < 0,05$ ). Coeficientul de corelație între cele 2 dispozitive QUS a fost 0,99 ( $p < 0,05$ ). Coeficientul de corelație între indicele stiffness (Achilles) și riscul de fractură majoră osteoporotică pe 10 ani sau de fractură de șold a variat între 0,3 și 0,5 ( $p < 0,05$ ), iar cel dintre indicele stiffness și densitatea minerală osoasă conform DXA lombar a variat între 0,3 și 0,4 în funcție de vârsta pacientelor sau de grupul DXA ( $p < 0,05$ ).

**Discuție.** Între estimarea riscului pe baza FRAX, respectiv DXA lombar, pe de o parte și QUS, pe de altă parte, s-au găsit corelații slabe, dar care au avut o valoare înalt semnificativă. Coeficienții de corelație între QUS stanga și dreapta au avut valoare ridicată, ca și cei dintre cele 2 dispozitive QUS: indicele stiffness (Achilles) și bone quantitative index (Sonost).

**Concluzie.** Utilizarea diverselor metode de apreciere a riscului de fractură de fragilitate necesită stratificarea datelor în funcție de grupele de pacienți (de exemplu, bazat pe vârstă, ani în menopauză, fracturi prevalente).

**Cuvinte cheie:** ultradensitometrie calcaneeană, FRAX, DXA.

---

## MARKERII DE REMODELARE OSOASĂ ȘI FRACTURILE DE FRAGILITATE

ADINA SIMONA DRAGOMIR, RUXANDRA MARIA HRISTEA, CONSTANTIN DUMITRACHE

Institutul Național de Endocrinologie "C. I. Parhon"

---

**Obiective.** Markerii de remodelare osoasă pot fi un indicator al riscului de fractură osteoporotică. În același timp, remanierea osoasă post fractură ar putea influența markerii de remodelare. Scopul studiului nostru a fost să evaluăm dacă există diferențe semnificative privind nivelul markerilor de remodelare osoasă între pacienții cu osteoporoză cu și fără fracturi de fragilitate. De asemenea, un end-point secundar a fost și evaluarea nivelului acestor markeri după apariția unei fracturi osteoporotice.

**Material și metodă.** Studiu prospectiv incluzând 47 pacienți, vârsta medie 64 ani, 17 dezvoltând fractura osteoporotică, 7 fiind evaluate și după apariția fracturii de fragilitate. Toate paciențele au fost evaluate pentru factorii de risc osteoporotici și de fractură de fragilitate. La toate paciențele au fost determinate osteocalcina, cross-laps-ul seric și fosfataza alcalină. Au fost excluse paciențele cu osteoporoză secundară/mixtă.

**Rezultate.** Atât osteocalcina, cât și cross-laps-ul seric au fost semnificativ mai mari la paciențele ce au dezvoltat fractură de fragilitate ( $p < 0,05$ ). După apariția fracturii de fragilitate, fosfataza alcalină și osteocalcina au fost semnificativ crescute față de nivelele pre fractură ( $p < 0,05$ ).

**Concluzii.** Markerii serici de remodelare osoasă sunt un indicator fidel al metabolismului osos și pot fi folosiți pentru cuantificarea riscului de fractură de fragilitate, dar și pentru a evalua cazurile patologice de neconsolidare post fractură.

**Cuvinte cheie:** fractură osteoporotică de fragilitate, osteocalcină, cross-laps, fosfatază alcalină.

## SINDROM SAPHO – ABORDARE INTERDISCIPLINARĂ A UNEI ENTITĂȚI CLINICE DE SINE STĂTĂTOARE - PROBLEME DE DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL ÎN EVALUAREA ENDOCRINOLOGICĂ (*PREZENTARE DE CAZ*)

AURELIAN GRIGORESCU\*/\*\*\*, MIHAELA COMANICI\*\*, IRINA FLOREA\*\*\*,  
GHEORGHE SERPOI, NICOLAE EFIMOV\*\*\*, VALENTIN AXINTE\*\*\*\*, ADRIAN COMANICI\*/\*\*\*

\*Catedra de Endocrinologie

\*\*Catedra de Imunologie, Universitatea „Titu Maiorescu”

\*\*\*Spitalul Clinic CF 2 – București

\*\*\*\*Spitalul Universitar București

---

**Introducere.** Sindromul SAPHO (1987 de Chamot și colab.) reprezintă o entitate patologică rară, subdiagnosticată, caracterizată prin spondilită (S), acnee (A), pustuloză (P), hiperostoză (H) și osteită (O). Cauza exactă a sindromului SAPHO nu este cunoscută. Se consideră că tendința spre dezvoltarea sindromului SAPHO poate fi moștenită, iar predispoziția genetică este sugerată de o mai mare asociere a HLA-B27. Lista numeroasă a manifestărilor clinice (peste 20) îndrumă pacientul la specialități diferite. Manifestările la nivelul tegumentelor, a sistemului osos și în unele cazuri, absența sindromului inflamator, implică și serviciul de endocrinologie. Asocierea cu patologia endocrină (patologie tiroidiană, empty sella, hiperprolactinemie, boli musculo-scheletale, patologie metabolică, etc), au fost descrise, complică diagnosticul și ridică probleme de diagnostic diferențial. Arsenalul terapeutic pentru SAPHO cuprinde și medicație familială medicului endocrinolog (calcitonină/bifosfonați). În lucrarea noastră va fi prezentat un caz diagnosticat și tratat în Clinica de Endocrinologie – Spital Clinic CF2 București.

**Cuvinte cheie:** SAPHO, spondilită, acnee, pustuloză, hiperostoză, osteită.

## AVANTAJE ȘI DEZAVANTAJE ALE MASEI ADIPOASE GINOIDE ȘI ANDROIDE ASUPRA OSULUI ȘI RISCULUI METABOLIC LA FEMEILE AFLATE ÎN POSTMENOPAUZĂ: STUDIU CLINIC

GEORGE DORIN POP, LOUIS GEMPP, STELIAN PETCU

Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

---

**Introducere.** Greutatea corporală și masa adipoasă sunt variabile ce influențează densitatea osoasă, însă nu este clar în ce măsură diferitele compartimente adipoase, cu referire specială la cel ginoid și cel android, sunt determinanți pozitivi sau negativi ai masei osoase. Avantajele asocierii masei adipoase cu o densitate osoasă crescută pot fi anulate de riscul metabolic concomitent.

**Materiale și metode.** 1471 de femei cu vârste între 50 și 80 ani au fost înrolate într-un studiu transversal ce a evaluat: densitatea minerală osoasă (DMO) prin tehnica DXA la nivelul femurului, colului femural, antebrațului, corpului total și coloanei vertebrale lombare; compoziția corporală procentuală a corpului total incluzând regiunile androidă și ginoidă, cu calcularea indicelui android/ginoid (A/G); prevalența hipertensiunii arteriale, a cardiopatiei ischemice, a diabetului zaharat de tip 2. Analiza statistică a utilizat corelații parametrice, calcularea odds-ratio și regresia multiplă de tip „stepwise”.

**Rezultate.** Greutatea corporală este cel mai puternic predictor pozitiv și independent al DMO în fiecare regiune osoasă evaluată; vârsta, înălțimea și indicele A/G sunt, de asemenea, predictorii independenți ai DMO; proporția de masă grasă ginoidă este asociată independent negativ cu DMO; indicele A/G este un factor de risc semnificativ pentru bolile metabolice.

**Concluzii.** Chiar dacă masa corporală, adipoasă sau slabă, este asociată cu o DMO crescută, adipozitatea din zone diferite ale organismului poate să aibă efecte opuse asupra DMO, în funcție de regiunea osoasă examinată densitometric.

## BENEFICIILE TRATAMENTULUI CU HORMON DE CREȘTERE LA ADULȚI CU DEFICIT DE HORMON DE CREȘTERE

IOANA ILIE, ILEANA DUNCEA, CARMEN GEORGESCU

UMF ”Iuliu-Hațieganu” Cluj-Napoca

---

În fiecare an aproximativ 6,000 de cazuri noi de deficit de hormon de creștere (GHD) la adulți sunt diagnosticate în USA. O parte, 15-20% din aceste cazuri reprezintă o continuare a GHD cu debut în copilărie la maturitate; restul reprezintă GHD cu debut în perioada adultă, rezultând dintr-o disfuncție a axului hipotalamo-hipofizar. GHD la adult constituie un sindrom clinic caracterizat prin alterări ale compoziției corporale - diminuarea masei osoase și musculare și creșterea adipozității, ale metabolismului lipidic, precum și prin afectarea cogniției și un impact psihologic negativ. Alte anomalii importante întâlnite la acești pacienți includ diminuarea performanței de efort și a capacității cardiace, creșterea grosimii intimă-medie la nivelul arterelor majore. Astfel, acest sindrom contribuie la creșterea morbidității și mortalității în rândul pacienților cu hipopituitarism. Administrată într-o doză corespunzătoare, terapia de substituție cu GH este bine tolerată, se asociază cu o incidență redusă a efectelor adverse și îmbunătățește majoritatea modificărilor remarcate la cei cu GHD. Totuși, rămân de demonstrat efectele benefice ale tratamentului asupra mortalității, evenimentelor cardiovasculare și ratei de fractură osoasă. Mai mult decât atât, o eficacitate și un nivel de siguranță similar au fost observate comparând administrarea intermitentă cu infuzia continuă de hGH, ceea ce indică că terapia de substituție cu GH retard ar fi la fel de eficace și sigură ca și injecțiile în administrare zilnică de hGH.

## SUPLIMENTAREA CU VITAMINA E ÎN BOALA GRAVES-BASEDOW

MIRELA PETRULEA<sup>1</sup>, ILEANA DUNCEA<sup>1</sup>, CRISTINA GHERVAN<sup>1</sup>, ANA VALEA<sup>1</sup>,  
GEORGETA HAZI<sup>1</sup>, IOANA ILIE<sup>1</sup>, CARMEN GEORGESCU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica de Endocrinologie, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu-Hațieganu", Cluj-Napoca

**Introducere.** Boala Graves-Basedow este o afecțiune autoimună și cea mai frecventă cauză de hipertiroidism. Concentrațiile crescute de hormoni tiroidieni modifică metabolismul oxidativ celular, determinând formarea de specii reactive ale oxigenului. Vitamina E este cel mai important antioxidant liposolubil în sistemele biologice, cu capacitatea de a epura direct radicalii liberi și funcționează ca un stabilizator de membrană.

**Obiective.** Scopul acestui studiu a fost de a evalua efectul suplimentării cu un preparat antioxidant (Vitamina E), în tratamentul bolii Basedow-Graves, asupra markerilor de stres oxidativ și a valorilor hormonilor tiroidieni.

**Material și metodă.** Studiul s-a desfășurat în Clinica de Endocrinologie, Cluj-Napoca pe un număr de 43 de pacienți recent diagnosticați și netratați cu boala Graves-Basedow. S-au constituit trei loturi: un lot martor format din 12 femei cu profil hormonal tiroidian normal, fără alte afecțiuni asociate; un lot format din 23 de pacienți cu boala Basedow, nou-diagnosticați, care au primit tratament cu ATS și un lot format din 20 de pacienți cu boala Basedow, nou-diagnosticați, care au primit tratament cu ATS + vitamina E. Pacienții au fost evaluați atât la momentul diagnosticului, cât și la 6 săptămâni după tratament. S-au dozat următorii parametrii din ser: TSH, FT<sub>4</sub>, malondialdehida totală, proteinele carbonilate și glutathionul redus.

**Rezultate.** Concentrația FT<sub>4</sub> la pacienții care au primit vitamina E a scăzut semnificativ, față de cea a pacienților care au efectuat tratament doar cu ATS. Valorile MDA serice la pacienții care au urmat tratament cu ATS și vitamina E au scăzut semnificativ, față de valorile MDA de la pacienții care au efectuat doar tratamentul de bază. În schimb, PC au scăzut, dar fără semnificație statistică. Glutathionul seric (GSH) a scăzut semnificativ la pacienții tratați și cu vitamina E, față de pacienții tratați doar cu ATS.

**Concluzii.** Asocierea vitaminei E la terapia clasică a pacienților cu boala Graves-Basedow determină scăderea semnificativă a concentrației serice de tiroxină liberă (FT<sub>4</sub>) și a indicatorilor prooxidanți (MDA). Rezultatele acestui studiu indică în mod clar faptul că suplimentarea de antioxidanți în tratamentul bolii Graves-Basedow este justificată și reprezintă o abordare terapeutică inovatoare, ca un tratament combinat cu antitiroidiene de sinteză.

## MODIFICĂRILE METABOLISMULUI GLUCIDIC LA PACIENȚII CU ACROMEGALIE TRATAȚI CU ANALOGI DE SOMATOSTATIN

A. GHEMIGIAN, I. POPESCU, E. PETROVA, C. DUMITRACHE

Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”, București

**Introducere.** Este cunoscut faptul că somatostatina inhibă secreția fiziologică și patologică de GH hipofizar, dar și a hormonilor enteropancreatici, printre care se numără și insulina. Analogii de somatostatin, folosiți cu succes în tratamentul acromegaliei ar putea influența și ei metabolismul glucidic, dar importanța clinică a acestui efect este incertă.

**Scopul studiului.** Evaluarea impactului analogilor de somatostatin asupra metabolismului glucidic, așa cum rezultă din experiența clinicii noastre.

**Material și metodă.** Am efectuat un studiu retrospectiv în care am inclus 49 pacienți cu acromegalie aflați în evidența institutului nostru. Aceștia au fost împărțiți în 2 loturi: unul constituit din pacienți care primesc terapie cu analogi de somatostatin, iar celălalt alcătuit din pacienți care nu primesc acest tip de terapie. A fost analizată insulinemia bazală și pe parcursul testului oral de toleranță la glucoză, iar rezistența la insulină a fost apreciată prin indicii HOMA-IR.

**Concluzie.** Insulinemia scade sub tratament cu analogi de somatostatin, corelându-se cu valoarea GH și poate fi considerată marker de control al bolii și de reducere a riscului de complicații metabolice.

**Cuvinte cheie:** analogi somatostatin, insulină, glicemie, acromegalie.

## TULBURĂRILE DE GLICOREGLARE ÎN ACROMEGALIE – PREVALENȚĂ ȘI FACTORI DE RISC

I. POPESCU, A. GHEMIGIAN, E. PETROVA, A. DRAGOMIR, R. HRISTEA, C. DUMITRACHE

Institutul Național de Endocrinologie “C.I. Parhon”, București

---

**Introducere.** Acromegalia se caracterizează prin hipersecreție GH și consecutiv IGF1, datorată în majoritatea cazurilor prezenței unui adenom hipofizar – somatotropinom. Între debutul bolii și diagnosticul propriu-zis există un decalaj mediu de 10-15 ani, perioadă în care pacientul dezvoltă lent complicații. Deși mortalitatea crescută a acestor pacienți față de populația non-acromegalică se datorează în primul rând complicațiilor cardiovasculare, tulburările metabolice produse de excesul de GH-IGF1 au și ele o contribuție importantă. Acromegalia se asociază cu rezistența la insulină, hiperinsulinism și diabet zaharat secundar, care sunt la rândul lor factori de risc cardiovasculari binecunoscuți.

**Obiectiv.** Stabilirea prevalenței tulburărilor de glicoreglare (hiperglicemie à jeun, toleranță alterată la glucoză, diabet zaharat), într-un lot de pacienți cu acromegalie aflați în evidența institutului nostru, precum și identificarea unor posibili factori de risc.

**Material și metodă.** Am efectuat un studiu retrospectiv în care am inclus 51 pacienți cu acromegalie aflați în evidența institutului nostru. Variabilele studiate au fost: sexul pacientului (masculin/feminin), vârsta la diagnostic ( $\leq 40$  ani/ $>40$  ani), durata de evoluție a acromegaliei ( $\geq 5$  ani/ $<5$  ani), istoricul familial de diabet zaharat (pozitiv/negativ), obezitatea ( $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>/ $<30$  Kg/m<sup>2</sup>), hipertensiunea arterială ( $\geq 140/90$  mmHg/absentă), valoarea GH ( $\geq 2,5$  ng/ml/ $<2,5$  ng/ml), IGF1 (normal/crescut), insulinemia bazală ( $>25$  mcUI/ml/normal), cosecreția de prolactină ( $\geq 400$  mU/l/ $<400$  mU/l), dimensiunea adenomului hipofizar ( $<1$  cm/ $1-2$  cm/ $\geq 2$  cm).

**Rezultate și concluzii.** Dintre pacienții cu acromegalie au risc mai mare de a dezvolta diverse forme de intoleranță la glucoză pacienții de sex masculin, la care diagnosticul a fost pus după vârsta de 40 de ani, istoric familial pozitiv, obezitate, HTA și control biochimic slab al bolii sub tratament. Nu s-au găsit asocieri cu dimensiunea sau cu caracterul secretor mixt al adenomului hipofizar. La lotul studiat, statusul glicemic pare să fie mai afectat la pacienții recent diagnosticați, față de cei care au parcurs în timp etapele tratamentului.

**Cuvinte cheie:** acromegalie, diabet zaharat, prevalență, factori de risc, evoluție.



## PATOLOGIA TIROIDIANĂ LA PACIENȚII HEMODIALIZAȚI

I. POPESCU, A. GHEMIGIAN, , E. PETROVA, R. HRISTEA, C. DUMITRACHE

Institutul Național de Endocrinologie “C.I. Parhon”, București

**Introducere.** Este cunoscut faptul că boala renală cronică se asociază cu numeroase tulburări endocrine și metabolice. Dintre acestea, una dintre cele mai frecvente este disfuncția tiroidiană. În special diagnosticul disfuncțiilor tiroidiene subclinice poate fi dificil în condițiile biologice determinate de hemodializă și de comorbiditățile asociate. În boala renală cronică, tiroida nu este afectată doar funcțional, ci și morfologic. O prevalență mai mare a gușii este consemnată la pacienții cu insuficiență renală cronică. De asemenea, nodulii tiroidieni benigni și maligni la pacienții operați pentru hiperparatiroidism au o prevalență mai mare la pacienții dializați sau transplantați renal, față de populația generală.

**Scopul studiului.** Am cercetat prevalența anomaliilor morfologice și funcționale tiroidiene la pacienții cu insuficiență renală cronică hemodializați și relația cu perioada de timp scursă de la intrarea în dializă.

**Material și metodă.** Am efectuat un studiu transversal în care am inclus 21 pacienți cu insuficiență renală cronică hemodializați care au fost evaluați în institutul nostru pentru hiperparatiroidism terțiar. Tuturor pacienților li s-a efectuat ecografie tiroidiană, profil hormonal tiroidian (TSH, fT4, T3) și dozare ATPO.

**Rezultate.** La pacienții hemodializați se observă o prevalență crescută a anomaliilor morfologice tiroidiene, 95% dintre pacienții studiați având gușă difuză sau nodulară. De asemenea, prevalența disfuncțiilor tiroidiene este importantă, acestea fiind prezente la 2/3 dintre pacienții lotului nostru. Cu frecvența cea mai mare am întâlnit sindromul T3 scăzut la 38%, urmat de hipotiroidismul subclinic la 19% dintre subiecți.

**Concluzii.** Deoarece patologia tiroidiană asociată poate contribui la creșterea morbidității și mortalității la pacienții hemodializați, considerăm necesară monitorizarea morfologică și funcțională a tiroidei la acești pacienți.

**Cuvinte cheie:** insuficiență renală cronică, hemodializă, distiroidie.

## PROFILUL METABOLIC ȘI RISCUL CARDIOVASCULAR LA PACIENȚII ADULȚI CU DEFICIT DE 21 HIDROXILAZĂ

RUXANDRA HRISTEA, DIANA PAUN, ADINA DRAGOMIR, IRINA POPESCU, CONSTANTIN DUMITRACHE

Institutul Național de Endocrinologie “C.I. Parhon” București

**Introducere.** Deficitul de 21 hidroxilază reprezintă forma cea mai frecventă a hiperplaziei adrenale congenitale, afecțiune cu transmitere autosomal recesivă. Terapia glucocorticoidă pe termen lung la acești pacienți poate determina creșterea riscului cardiovascular.

**Obiectiv.** Evaluarea profilului metabolic și a riscului cardiovascular la pacienții adulți cu deficit de 21 hidroxilază.

**Subiecți și metode.** Au fost studiați 26 pacienți cu vârste cuprinse între 19 și 55 ani, la care au fost evaluate următoarele date clinice, biologice și hormonale: înălțimea, greutatea, indicele de masă corporală, circumferința abdominală, frecvența cardiacă, tensiunea arterială, glicemia și insulina în OGTT, profilul lipidic, 17 OH progesteronul, testosteronul, DHEAS.

**Rezultate.** Indicele de masă corporală și circumferința abdominală au fost mai mari la pacienții peste 35 de ani. Nivelul seric al insulinei în OGTT a fost crescut la toți pacienții. Hipercolesterolemia a fost observată în cazul a 42% din pacienți. Nivelul seric al testosteronului a fost mai redus la pacienții peste 35 de ani. Pacienții tratați cu prednison par să prezinte un risc cardiovascular mai scăzut, comparativ cu cei tratați cu hidro cortizon/dexametazonă.

**Concluzii.** Creșterea riscului cardiovascular a fost observată la pacienții cu deficit de 21 hidroxilază cu vârsta peste 35 de ani, în timp ce la pacienții tineri acest risc este scăzut.

## ADIPOCITOKINELE, INTERRELAȚIA ȚESUT ADIPOS-OSOS ȘI INSULINOREZISTENȚA

S.E. OROS<sup>1</sup>, O. IANAȘ<sup>1</sup>, S. VLĂDOIU<sup>1</sup>, R.I. ROȘCA<sup>1,2</sup>, D. MANDA<sup>1</sup>,  
M. GIURCĂNEANU<sup>1</sup>, E. NEACȘU<sup>1</sup>, G. VOICU<sup>1</sup>, C. DUMITRACHE<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institutul Național de Endocrinologie "C.I. Parhon"

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila

**Obiective.** Evaluarea adipocitokinelor în osteoporoză, în obezitate pre și postdietă hipocalorică și studiul interrelației țesut adipos-osos.

**Subiecți și metode.** Adipocitokinele au fost evaluate la subiecți cu obezitate cu/fără sindrom metabolic pre-și postdietă hipocalorică (studiul 1) și în context de osteoporoză care asociază sau nu sindrom metabolic (studiul 2). În studiul 1, la prima vizită au participat 59 de subiecți, din care 37 cu sindrom metabolic și 22-control; la vizita 2 au revenit 21, respectiv 11. Studiul 2 a cuprins 83 femei postmenopauză: 16 cu osteoporoză și sindrom metabolic (lot 1), 16 cu osteoporoză fără sindrom metabolic (lot 2) și 51 cu sindrom metabolic peste 60 de ani fără osteoporoză (lot 3). Profilul hematologic, biochimic, al adipocitokinelor a fost evaluat în probele de sânge recoltate à jeun; în studiul 2, au fost analizați suplimentar markerii osoși și s-a efectuat osteodensitometria la nivelul coloanei lombare și șoldului stâng.

**Rezultate.** *Studiul 1.* Grupul cu sindrom metabolic a prezentat valori medii crescute pentru leptină ( $p=0,005$ ), insulină ( $p=0,049$ ), HOMA ( $p=0,033$ ) și TNF  $\alpha$  ( $p=0,026$ ). Postdietă, adipokinele au înregistrat scăderi în context de scădere în greutate, cu valori medii ale adiponectinei și rezistinei mai mari; și mai mici pentru leptină, CRP și TNF $\alpha$  în lotul de studiu față de control. Compararea variabilelor perechi vizită 1-vizită 2 a evidențiat diferențe semnificative pentru adiponectină ( $p=0,012$ ), rezistină ( $p<0,001$ ) și CRP ( $p<0,001$ ) în lotul cu sindrom metabolic. *Studiul 2.* Densitatea minerală osoasă crescută la nivelul șoldului stâng a fost evidențiată în lotul 3 față de 1 și 2 ( $p<0,001$ ). Valori medii semnificativ scăzute de vitamina D au fost evidențiate în lotul 1 comparativ cu 3 ( $p=0,045$ ) și cu valori mai mici la compararea cu lotul 2 ( $p=0,003$ ). Cele mai mici valori medii de osteocalcină au fost evidențiate în lotul 3 ( $p=0,001$  - comparativ cu 1 și  $p<0,001$  - comparativ cu lotul 2); lotul 2 a prezentat o tendință spre valori mai mari, comparativ cu lotul 1. Concentrațiile de crosslaps au fost cele mai mari în lotul 1 comparativ cu lotul 3 ( $p=0,037$ ). Valorile medii ale adiponectinei au fost semnificativ mai mici în lotul 3, comparativ cu lotul 1 ( $p=0,007$ ) și comparativ cu lotul 2 ( $p=0,001$ ), cu o tendință la valori mai mici în lotul 1, comparativ cu lotul 2. Cele mai mari valori medii ale leptinei au fost în lotul 3, cu diferență semnificativă la compararea cu grupul 2 ( $p=0,001$ ). Concentrații medii crescute de CRP au fost evidențiate în lotul 3, comparativ cu lotul 1 ( $p=0,001$ ).

**Concluzii.** Scăderea concentrațiilor adipokinelor și a CRP-ului în context de dietă pledează pentru modificări ale acestora ca și consecința insulinoresistenței și nu cauza acesteia. Țesutul adipos pare să aibă un efect protector asupra masei osoase, parțial explicat și exercitat de leptină. Nivelele scăzute de vitamină D, la femeile care aveau și sindrom metabolic, sugerează implicarea vitaminei D în fiziopatologia sindromului metabolic și accentuează importanța unor concentrații optime de vitamină D. Concentrațiile scăzute de osteocalcină și adiponectină la femeile cu sindrom metabolic fără osteoporoză susțin rolul lor ca markeri ai insulinosensibilității.

Rezultate din proiectele de cercetare-PNII- TD 79/2007, PD 97/2010.

## CARCINOID OVARIAN

S.E. OROS<sup>1</sup>, R.I. ROSCA<sup>2</sup>, A.S. DUMITRASCU<sup>1</sup>, S. VLADOIU<sup>1</sup>,  
A. CARAGHEORGHEOPOL<sup>1</sup>, A. M. STEFANESCU<sup>1</sup>, S. VOINEA<sup>3</sup>, M. RADU<sup>3</sup>, D. TERZEA<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Institutul Național de Endocrinologie "C.I. Parhon", București

<sup>2</sup>Universitatea de Medicina si Farmacie Carol Davila, București

<sup>3</sup>Institutul Oncologic "Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu", București

<sup>4</sup>Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare în Domeniul Patologiei și Științelor Biomedicale "Victor Babeș"

Prezentăm cazul unei paciente de 65 de ani, dislipidemică, obeză, hipertensivă, cu BCI-AP de efort stabil, evaluată ambulator în urmă cu 9 ani pentru sindrom de virilizare debutat postmenopauză. Evaluarea hormonală ambulatorie preinternare a relevat testosteron plasmatic repetat crescut și 17OHP crescut fără supresie la DXM 2X2 mg, toleranță alterată la glucoză. Evaluările ginecologice repetate în teritoriu au fost normale, iar imagistica-CT abdominal și ecografia uter-ovar - fără formațiuni tumorale.

Obiectiv menționăm pacientă obeză, cu tegumente seboreice, hiperemie facială, hirsutism.

Biomoral - fără sindrom inflamator, hiperuricemie, hipercolesterolemie, glicemie à jeun și HbA1c - normale, TTGO-DZ. Examenul ginecologic, ecografia uter-ovar și CT-ul de pelvis au evidențiat formațiune tumorală spațiu anexial stâng, dezvoltată la nivelul trompei și ovarului stâng. Dozările hormonale au relevat valori crescute ale estradiolului și testosteronului, CA125 în limite normale; CT-ul abdominal a evidențiat microchiste hepatice, hiperplazie SR stâng, cortizol, CLU, ACTH bazale normale cu test la DXM 1 mg excluzând sindromul Cushing, DHEA-s normal, 17 OH progesteron crescut bazal fără răspuns la testul de stimulare.

Pacienta a fost trimisă la IOB în vederea histerectomiei totale cu anexectomie bilaterală. Postoperator, pacienta a revenit pentru reevaluare cu diagnosticul histopatologic de stromă tecomatoasă, carcinoid ovarian, CINII. Imunohistochimia a confirmat diagnosticul histopatologic.

Postoperator, pacienta a menționat reducerea semnificativă a flushurilor, pilozitate net ameliorată, tensiune controlată medicamentos, dureri și parestezii coapsă dreaptă.

Obiectiv - pacienta obeza, seboree și hirsutism net ameliorate, AV=76 bpm, TA=170/90 mmHg normalizată pe perioada internării.

Biomoral - hiperurcemie, hipercolesterolemie; Cortizol, ACTH bazale și testul la DXM 1 mg overnight exclud sindromul Cushing; serotonina, cromogranina A, enolaza neuron specifică și 5HIA în limite normale, MN și NMN urinare - normale, testosteron total și liber normalizate, 17 OH progesteron în limite normale, 17 KS ușor crescuți, examenul ginecologic - status posthisterectomie totală cu anexectomie bilaterală; CT-ul cervico-toraco-abdomino-pelvin a evidențiat proces înlocuitor de spațiu mediastinul superior, hepatomegalie, procese înlocuitoare de spațiu hepatice - chisturi, hiperplazie SR stânga, status posthisterectomie totală cu anexectomie bilaterală, CT craniu - absența proceselor înlocuitoare de spațiu.

Pacienta a fost retrimisă către IOB pentru monitorizare oncologică și în Spitalul Militar Central în vederea stabilirii conduitei terapeutice proces tumoral mediastin superior. Consultul chirurgie toracică a recomandat temporizarea intervenției chirurgicale a procesului mediastinului și evaluarea ei prin PETCT care a fost negativ.

Reevaluarea ulterioară (05.2012) în institutul nostru a relevat aspect staționar, fără modificări hormonale.

Ultima reevaluare din 04.2013 a relevat aspect staționar clinic, exceptând abdomen voluminos prin panicul adipos, dureros la palpare în hipogastru stâng cu zonă de indurație în regiunea inghinală și acuze de tranzit intestinal încetinit, motiv pentru care s-a solicitat reevaluare imagistică pelvis.

Evaluarea CT pelvis a prezentat dehiscenta mușchilor dreپți abdominali pe linia mediană, cu hernierea anselor intestinale subcutanat și proces înlocuitor de spațiu pelvin adiacent peretelui dorsal al vezicii urinare slab iodofil, infiltrativ la nivelul țesutului gras adiacent și anselor intestinale, necesitând reevaluare oncologică și chirurgicală.

## CANCERUL TIROIDIAN DIFERENȚIAT CU LOCALIZARE ISTMICĂ

L. M. VIJA<sup>1,2</sup>, T. MEAS<sup>3</sup>, I. FAUGERON<sup>3</sup>, M.E. TOUBERT<sup>3</sup>

<sup>1</sup>“Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

<sup>2</sup>Bicêtre Hospital, Paris Sud University, Le Kremlin-Bicetre, France

<sup>3</sup>St Louis Hospital Nuclear Medicine Department, Paris, France

---

**Obiective.** Particularitățile clinico-patologice ale carcinomului tiroidian cu localizare istmică sunt foarte rar prezentate și puțin cunoscute. Am evaluat într-un studiu monocentric particularitățile clinico-patologice și factorii de prognostic la pacienții cu cancer tiroidian diferențiat istmic, comparativ cu datele raportate în literatura și cu cancerul tiroidian cu localizare lobară.

**Material și metode.** Studiul a fost efectuat în perioada martie 2004-martie 2013. Din 1000 de pacienți aflați în evidența serviciului de medicină nucleară a spitalului Saint Louis, Paris, pentru carcinom tiroidian diferențiat, 35 de pacienți au prezentat un carcinom tiroidian cu localizare istmică. Localizările istmolobare au fost excluse.

**Rezultate.** Incidența carcinomului tiroidian cu localizare istmică în cohorta de studiu a fost de 3,5% (35/1000 pacienți). Vârsta medie și repartitia în funcție de sex (raport M:F=4:1, vârsta cuprinsă între 19-76 ani) sunt comparabile cu datele din literatură. Din punct de vedere histologic, majoritatea pacienților au avut un cancer tiroidian papilar (29/35 pacienți); alte forme histologice fiind: forma oncocitară (2 pacienți), forma difuz sclerozantă (un pacient) și carcinomul folicular (4 pacienți). Dimensiunea mediană tumorală a fost de 1,2 cm (0,1-3,8 cm). 43% (15/35 pacienți) au prezentat invazie tumorală extratiroidiană, în timp ce 48% (17/35 pacienți) au prezentat o formă multifocală. Invazia limfoganglionară în compartimentele central sau laterale a fost constatată la 8 (23%), respectiv 9 pacienți (26%). În cadrul bilanțului anterior radioiodoterapiei, 61% din pacienți prezentau tiroglobulina serică detectabilă (Tg-in medie: 104,13 ng/ml), anticorpii anti-tireoglobulină fiind prezenți în 13/35 din cazuri (37%). În perioada de 6 ani de urmărire ulterior radioiodoterapiei postoperatorii, 17% din pacienți au dezvoltat recidive: 4 la nivel ganglionar, un caz a dezvoltat metastaze osoase și un caz a prezentat recidivă loco-regională. Activitatea cumulată de I-131 a fost în medie de 5200 MBq. Supraviețuirea pe termen lung a acestor pacienți a fost similară cu a celorlalte cazuri de carcinom tiroidian diferențiat (CTD): 29 din pacienți (83%) sunt în prezent în remisiune completă.

**Concluzii.** Cu rezerva că studiul este realizat pe o cohortă mică de pacienți, cancerul tiroidian diferențiat (CTD) cu localizare istmică nu este diferit ca prezentare față de localizarile CTD, cu excepția unui risc mai mare de invazie și extensie limfoganglionară de 9/35 (26%). În cohorta noastră, localizarea multifocală (pentru formele istmice) a fost identificată în 17/35 (48%) din cazuri. Un studiu multicentric, realizat pe un număr mai mare de pacienți, este în curs de derulare, cu scopul de a identifica factori de prognostic specifici acestei localizări de CTD.

## CARCINOMUL TIROIDIAN LOCALIZAT ÎN LOBUL PIRAMIDAL - LOCALIZARE RARĂ ȘI ATIPICĂ

L. M. VIJA<sup>1,2</sup>, T. MEAS<sup>3</sup>, I. FAUGERON<sup>3</sup>, M.E. TOUBERT<sup>3</sup>

<sup>1</sup>“Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

<sup>2</sup>Bicêtre Hospital, Paris Sud University, Le Kremlin-Bicetre, France

<sup>3</sup>St Louis Hospital Nuclear Medicine Department, Paris, France

**Obiective.** Lobul piramidal reprezintă o variantă anatomică de țesut tiroidian, prezentându-se ca un lob accesoriu, cu originea în partea inferioară a tractului tireoglos; se regăsește la 41-44% din populație, mai frecvent la femei. Obiectivul principal al acestui studiu monocentric a fost de a evalua caracteristicile clinico-patologice și evoluția pacienților cu cancer tiroidian diferențiat localizat în lobul piramidal.

**Material și metode.** Dintre 1400 de pacienți urmăriți pentru cancer tiroidian bine diferențiat, în clinica de Medicină Nucleară a Spitalului St. Louis în perioada 1998-2012, 9 pacienți, cu vârsta cuprinsă între 21 și 71 ani (vârsta mediană 50 ani) au prezentat cancer tiroidian bine diferențiat, localizat la nivelul lobului piramidal. Au fost studiate evoluția markerilor tumorali înainte și după radioiodoterapie, și o serie de factori de prognostic, precum durata de supraviețuire fără progresie a bolii.

**Rezultate.** Cancerul de lob piramidal a fost identificat ca localizare unică la 6 pacienți; în două cazuri, leziunea a fost descoperită în cadrul evaluării ecografice a unui chist tireoglos. Dimensiunile țesutului tumoral s-au încadrat între 1 și 4,5 cm (mediana de 2,19 cm), invazia limfoganglionară și a țesuturilor adiacente fiind frecventă (4/9 și 8/9). Managementul terapeutic a constat în tiroidectomie totală urmată de radioiodoterapie. După administrarea primei doze de I-131 doar două pacienți aveau tiroglobulina (Tg) nedetectabilă cu anticorpi antitireoglobulină negativi, în timp ce celelalte 7 pacienți aveau Tg crescută (mediana: 14,07 ng/ml, interval cuprins între 0,1 și 38 ng/ml). În 7 ani de follow-up, radioiodoterapia a fost repetată la patru pacienți (activitatea medie cumulată de 5487 MBq), asociată cu reintervenții chirurgicale pentru limfadenectomii (n=3) sau recidive locoregionale (n=2) cu invazia cartilajului tiroidian, cricoidian și a musculaturii prelaringiene (n=1). La o singură pacientă boala a recidivat, cu apariția de metastaze pulmonare și ganglionare, necesitând tratament cu inhibitor de tirozin-kinază. Toate pacientele sunt în prezent în remisiune completă, cu excepția acestui caz.

**Concluzii.** Cancerul tiroidian apare în mod excepțional la nivelul lobului piramidal (prevalența a fost de 0,6% în acest studiu). Cele 9 cazuri de cancer papilar de lob piramidal au prezentat ca particularități invazia țesuturilor extratiroidiene, invazie ganglionară cu un mare potențial de agresivitate (invazia structurilor mediane și metastaze la distanță). Tiroidectomia totală asociată limfadenectomiei cervicale complete și tratamentului cu radioiod sunt indicate pentru prevenirea persistenței de țesut malign rezidual și scăderea riscului de recidive.

## INSULINOREZISTENȚA ȘI BACTERIOTERAPIA FECALĂ – ASPECTE INEDITE

EDUARD CIRCO

Universitatea “Ovidius” Constanta, Disciplina Endocrinologie

---

Microflora intestinală este pentru om un coabitant activ la nivel metabolic, la nivelul sistemului imunitar, implicat activ în „inflamația metabolică” și în metabolismul energetic al gazdei. Cu un genom cantitativ superior genomului uman și acționând pe căi hormonale este capabilă să trimită „mesaje” dincolo de bariera hematoencefalică, influențând funcții esențiale existenței individului. Flora intestinală „ab initio” este diferită probabil de cea actuală, datorită schimbărilor dietetice permanente survenite în evoluția civilizației umane. „Adaptarea” ei imperfectă are consecințe serioase în privința stării de sănătate a individului și evoluției speciei umane. Studiul acestei populații, prima formă de viață apărută pe Pământ, evoluând „organizat” la nivel intestinal și „liber” în mediul extern, va aduce modificări majore în atitudinea terapeutică a multor boli, în nutriție, în farmacologie și în general în biologia umană.

## PELOIDOTERAPIA (TRATAMENTUL CU NĂMOL SAPROPELIC DE TECHIRGHIOI) ȘI MODIFICĂRILE NEURO-ENDOCRINE POST CURĂ BALNEARĂ

LILIANA-ELENA STANCIU<sup>1</sup>, MIHAELA MINEA<sup>1</sup>, EDUARD CIRCO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sanatoriul Balnear și de Recuperare Techirghiol

<sup>2</sup>Facultatea de Medicină – Universitatea Ovidius, Constanța

---

**Obiective.** Evidențierea caracterului trans și multidisciplinar al peloidoterapiei, în primul rând prin argumentarea efectelor terapiei balneare prin prisma influențării sistemului neuro-endocrin.

**Material și metode.** Revizuire a datelor existente în literatura de specialitate națională și internațională, privind efectele fiziologice și terapeutice ale nămolurilor, conform cu rigorile științifice ale medicinei bazate pe dovezi. Aprecierea comparativă a rezultatelor studiilor efectuate în cadrul Sanatoriului Balnear și de Recuperare Techirghiol.

**Rezultate.** Au fost investigate bazele standard de date medicale: Medline, Embase, Database, Pedro, PubMed și Registrul studiilor controlate Cochrane, analizând lucrările și studiile înregistrate. Studiul a evidențiat o optimizare a nivelurilor plasmatiche ale cortizolului și o stimulare a activității axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian susținută de creșterea semnificativă statistic a nivelului hormonului tireostimulant (TSH) prin peloidoterapie.

**Concluzii.** Factorii terapeutici naturali, prin efectele lor, sunt o modalitate utilă de tratament în cadrul anumitor boli endocrine.

## ASPECTE CLINICE ALE SINDROMULUI METABOLIC DUPĂ ADĂUGAREA TESTOSTERONULUI LA TADALAFIL PENTRU MANAGEMENTUL DISFUNCTIEI ERECTILE ASOCIATE

V COCA, ADRIANA FODOR, CECILIA M.COCA, ILEANA DUNCEA, CARMEN GEORGESCU

Asociația pentru Medicina Sexualității din România (AMSR)

Centrul Clinic de Diabet, Sp. Jud. Urgență, Cluj-Napoca

R.M.C. Laborator Clinic Central, Sp. Jud. Urgență, Cluj-Napoca

Cl. Endocrinologică, Sp. Jud. Urgență, Cluj-Napoca; UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

**Obiective.** Evaluarea prevalenței elementelor clinice definitorii pentru sindromul metabolic (SMet) înainte și după tratamentul disfuncției erectile (DE) cu Testosteron + Tadalafil (TeTa) și, respectiv, doar cu Tadalafil (Ta).

**Metodă.** Un lot de 53 de bărbați cu DE + SMet ( $47,53 \pm 7,27$  ani) au fost divizați terapeutic în Gr. TeTa (24 cazuri) și, respectiv, Gr. Ta (29 cazuri). SMet s-a diagnosticat la evaluarea DE, incluzându-se persoane care nu au necesitat control medicamentos. La includere (V1) și respectiv după 10 săptămâni (V2) s-au calculat prevalențele circumferinței abdominale (CA) lărgite, hipertrigliceridemie (HTG), hiperglicemiei (HGly), hipoHDL-miei (hHDL) și a HTA. În această perioadă toți pacienții au urmat câte două cure a 3 săptămâni cu Ta a 20 mg/tb, 1 tb/3 zile, separate de 4 săptămâni fără Ta. La Gr. TeTa s-au administrat și două fiole de Te (Nebido® 1000), prima la înrolare și a doua după 6 săptămâni. Confirmarea DE s-a făcut utilizând IIEF-5 (SHIM), iar a SMet aplicând definiția IDF din 2005.

**Rezultate.** Nivelele serice ale testosteronului total și testosteronului liber au fost normale la V1 ( $12,27 \pm 2,78$  nmol/L;  $0,068 \pm 0,037$  nmol/L), rămânând ca atare și la V2 ( $13,33 \pm 4,05$  nmol/L;  $0,102 \pm 0,018$  nmol/L) ( $p=0,776$ ). În tabel apare prevalența itemilor SMet urmăriți și scorul IIEF-5:

Itemi	Gr. TeTa		Gr. Ta		p (V2)
	V1 (%)	V2 (%)	V1 (%)	V2 (%)	
CA	100	87,5	100	100	< 0,01
HGly	29,17	16,17	24,14	24,14	< 0,05
hHDL	45,83	44,83	48,28	54,16	NS
HTG	34,48	29,16	37,50	37,93	NS
HTA	70,83	54,16	68,97	62,04	< 0,05
IIEF-5	$13,45 \pm 2,33$ p.	$20,28 \pm 1,1$ p.	$14,07 \pm 2,3$ p.	$17,78 \pm 0,67$ p.	< 0,05

**Concluzii.** În DE cu SMet, beneficiile adăugării testosteronului sunt: ușoara descreștere ponderală, ameliorarea metabolismului glucozei, ameliorarea complianței arteriale și augmentarea scorului IIEF-5. Scăderea ponderală în gr. TeTa ar putea apărea pe fondul ameliorării psihologice, ca feed-back după semnificativa revigorare erectilă, dar și ca un efect direct al testosteronului.



## HIPOGONADISM HIPOGONADOTROP IZOLAT NORMOOSMIC - CAZURI NOI POSIBILE - INFORMAȚII PATOGENETICE NOI

ALINA FILIP\*, CRISTINA GHERVAN\*\*

\*Ambulator Integrat de Endocrinologie, Spitalul Județean de Urgență Bistrița-Năsăud

\*\*Clinica Endocrinologie, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

---

**Introducere.** Pulsatilitatea de GnRH este responsabilă pentru secreția de gonadotrofine, steroizi gonadali, dezvoltarea pubertară și gametogeneză. Hipogonadismul hipogonadotrop izolat este o formă de hipogonadism congenital, fiind determinat de o secreție inadecvată de gonadotrofine, care duc la perturbarea dezvoltării pubertare normale. Deficitele gonadotrope congenitale sunt rare, majoritatea cazurilor fiind sporadice. Aproape 90% din cazuri sunt diagnosticate la bărbați.

**Prezentarea cazului.** Pacient în vârstă de 36 de ani, căsătorit, din mediul rural este adresat pentru evaluare endocrinologică cu suspiciunea de hipertiroidism în contextul unor palpitații. La examenul obiectiv se constată suprapondere (IMC= 28,04 kg/m<sup>2</sup>), ginecomastie bilaterală, absența completă a pilozității faciale, toracice și infantilism sexual (micropenis). Dozările hormonale au evidențiat o valoare foarte scăzută a testosteronului de 0,17 ng/ml (vn=2,49-8,36) confirmând gravitatea hipogonadismului, iar nivelul redus al gonadotrofinelor (FSH=0,453 mUI/ml, vn=1,5-12,4; LH <0,1 mUI/ml, vn=1,7-8,6), a stabilit originea centrală. Răspunsul la testul la dipherelin a fost de tip prepubertar - dar cu o creștere a LH-ului la 4 ore de la o valoare sub 0,1 mUI/ml până la 2,11 mUI/ml, sugerând o cauză suprahipofizară. Restul funcției hipofizare a fost în limite normale. Olfactometria a relevat normosmie. Examenul RMN hipofizar a pus în evidență o herniere moderată a cisternei supraselare la nivelul șei turcice și bulbi olfactivi normali, excluzându-se un sindrom Kallman. Evaluarea psihiatrică a evidențiat o tulburare anxioasă generalizată, pentru care s-a inițiat tratament de specialitate. S-a inițiat terapie de substituție cu testosteron în doze progresive, în vederea dezvoltării caracterelor sexuale secundare și a comportamentului masculin.

**Concluzii.** Hipogonadismul hipogonadotrop izolat este un sindrom rar, produs de anomalii genetice și fiecare pacient trebuie nu doar diagnosticat și tratat, ci și investigat în sensul evidențierii unei noi mutații, care ar putea elucida verigile patogenetice ale acestui sindrom.

**Cuvinte cheie:** hipogonadism congenital, hipogonadism hipogonadotrop, normosmie, olfactometrie.

---

## STUDIUL LONGITUDINAL PRIVIND CARACTERISTICILE FUNCȚIONALE ALE ȚESUTULUI TIROIDIAN ÎN CULTURĂ

DANA MANDA, ANDRA CARAGHEORGHEOPOL, ANDREEA BREHAR, FLORIN ALEXIU, ANCUTA BACIU, SABINA OROS, MIRCEA GHEMIGIAN, BOGDAN STANESCU, DANIEL BRASOVEANU, MIHAELA IONESCU, DUMITRU IOACHIM, DANA TERZEA, CONSTANTIN DUMITRACHE, CORIN BADIU

Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”, București

---

Modelele experimentale pe culturi de celule tiroidiene umane sunt puține și nu reflectă în totalitate comportamentul fiziopatologic al țesutului *in vivo*.

**Obiectivul** lucrării a fost stabilirea condițiilor experimentale și caracteristicile funcționale ale țesutului tiroidian uman în cultură pe termen lung.

**Material și metodă.** Țesutul tiroidian a fost recoltat din piesele operatorii de la pacienți cu noduli tiroidieni cu indicație chirurgicală. Probele au fost recoltate în mediu de cultură DMEM + ser fetal de vițel 10% + soluție antibiotic/antimicotic, atât din nodul, cât și din țesutul perinodular. Fragmentele de țesut au fost cultivate în mediu de cultură specific timp de 3-6 luni. Pentru fiecare fragment tisular, din mediul de cultură s-au recoltat trei eșantioane, la momente de timp diferite, pentru determinarea tiroglobulinei (Tgl),  $T_4$ ,  $fT_4$ ,  $T_3$  și ATPO. Studiul este aprobat de Comisia de Etică a Institutului Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”. La înrolarea în studiu, pacienții au semnat un consimțământ informat.

**Rezultate.** Fragmentele de țesut tiroidian și-au păstrat caracteristicile funcționale în cultură pe perioade lungi de timp. Astfel, în cazul carcinomului papilar, nivelul de Tgl din nodul este semnificativ mai mare decât în țesutul perinodular, cu o creștere în timp a secreției hormonale. În cazul unei tiroidite cronice, nivelele de Tgl,  $T_4$ ,  $fT_4$ , au valori cu mult mai mici în țesutul nodular comparativ cu țesutul perinodular. Rezultatele sunt în acord cu diagnosticul histopatologic al țesuturilor analizate.

**Concluzii.** Fragmentele de țesut tiroidian pot fi menținute în cultură cu păstrarea caracteristicilor funcționale în concordanță cu diagnosticul histopatologic. Aceste rezultate oferă perspectiva testării unor agenți terapeutici și urmării efectului acestora în timp pe cultură de organ, în condiții similare celor *in vivo*.

**Nota:** Lucrarea a fost realizată în cadrul contractului PCCA2 nr. 135/2012

## INFLAMAȚIA ȘI DISFUNȚIA ENDOTELIALĂ - POSIBILE COMPLICAȚII ALE ACROMEGALIEI

ADINA SIMONA DRAGOMIR, RUXANDRA MARIA HRISTEA, CONSTANTIN DUMITRACHE

Institutul National de Endocrinologie "C.I. Parhon"

---

**Obiective.** Cea mai importantă cauză pentru creșterea mortalității la pacienții cu acromegalie este reprezentată de complicațiile cardiovasculare. Scopul studiului nostru este să determinăm dacă există corelații între hipersecreția de GH și markerii serici de inflamație, ca și factori de risc pentru disfuncția endotelială.

**Material și metodă.** Studiu cross-sectiional incluzând 16 pacienți cu acromegalie activă, vârsta medie  $42,8 \pm 8,66$  ani (8 femei și 8 bărbați) tratați în Institutul Național de Endocrinologie C.I. Parhon. Toți pacienții au fost evaluați pentru factorii de risc cardiovascular (BMI, fumat, hipertensiune arterială, dislipidemie, diabet zaharat), pentru valoarea GH în OGTT și pentru hipersecreția de IGF1. Disfuncția endotelială a fost calculată prin vasodilatația mediată de flux evaluată prin metoda ecografică la nivelul arterei brahiale. Pentru fiecare pacient au fost determinați markeri serici de inflamație considerați factori de risc cardiovascular: proteina C reactivă, fibrinogenul și acidul uric.

**Rezultate.** Nu au existat diferențe statistice semnificative între femei și bărbați privind prevalența factorilor de risc cardiovascular, cu excepția fumatului în favoarea bărbaților ( $p < 0,05$ ). Disfuncția endotelială s-a corelat cu valoarea proteinei C reactive ( $p < 0,05$ ), cu valoarea TA sistolice ( $TAS > 160$  mmHg) ( $p < 0,05$ ) și cu diabetul zaharat ( $p < 0,05$ ) dar nu s-a corelat cu valoarea GH ( $p = 0,08$ ), cu valoarea fibrinogenului seric ( $p = 1,12$ ) și nici cu valoarea acidului uric seric ( $p = 0,06$ ).

**Concluzii.** Disfuncția endotelială, end point primar al bolii aterosclerotice, are particularități importante la pacienții cu acromegalie. Înțelegerea mecanismelor patogene proprii ar putea ajuta la terapia țintită și adaptată fiecărei patologii în parte.

**Cuvinte cheie:** acromegalie, disfuncție endotelială, proteina C reactivă, acid uric, fibrinogen.

## BOLI ENDOCRINE ASOCIATE SINDROMULUI DOWN

MIRELA CRISAN, CAMELIA AL-KHZOUZ, SIMONA BUCERZAN, EVA KISS

Clinica Pediatrie I "Axente Iancu" Cluj-Napoca

---

**Introducere.** Sindromul Down se asociază frecvent cu boli endocrine ca tiroidita Hashimoto, boala Graves, diabetul zaharat tip 1. Diagnosticul acestora poate fi uneori întârziat, datorită modificărilor fenotipice caracteristice sindromului Down: dismorfismul cranio-facial, hipotonia musculară, retardul neuro-psihic. De aceea, monitorizarea funcției tiroidiene, glicemiei, anticorpilor autoimuni specifici permite un diagnostic precoce.

**Obiectiv.** Precizarea structurii bolilor autoimune la pacienții cu sindrom Down aflați în observația Clinicii Pediatrie I și Compartimentului de Genetică Medicală.

**Material și metodă.** Au fost luați în studiu 75 de copii, 39 baieti și 36 fete, cu vârste cuprinse între 0-16 ani, cu trisomie 21. Diagnosticul s-a precizat prin date obținute la examenul clinic și rezultatele examinărilor paraclinice: profil hormonal tiroidian (TSH, T4, T4 Free), glicemia bazală, anticorpi specifici (ac anti TPO, GAD2, TTGA).

**Rezultate.** Bolile endocrine au fost prezente la 12 pacienți, respectiv 15,98%, cuprinzând în ordinea descrescătoare a frecvenței: disfuncții tiroidiene (hipotiroidism subclinic și tiroidită autoimună) la 8 pacienți (10,6%), diabet zaharat tip 1 și enteropatie gluten sensibilă la câte 2 pacienți (2,66%).

**Concluzii.** Pacienții cu sindrom Down prezintă un risc crescut pentru boli endocrine autoimune. Dintre acestea, disfuncțiile tiroidiene au fost cele mai frecvente. Constatarea numai a modificărilor subclinice la un număr mare de pacienți atestă importanța screening-ului autoimun pentru un diagnostic și tratament precoce.

---

## EFECTELE TERAPIEI COMBinate: ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ ȘI AGONIȘTI DOPAMINERGICI ASUPRA NIVELULUI DE GH ȘI IGF1 ÎN ACROMEGALIE

ANA VALEA, CRISTINA GHERVAN, ALINA SILAGHI,  
IULIA IACOB, ANDRA MORAR, FLORICA TOMESC

Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca  
Clinica de Endocrinologie, Cluj-Napoca

---

**Introducere.** Acromegalia este o afecțiune endocrină complexă, datorată secreției în exces de GH, aparută ca urmare a adenomului hipofizar secretant de GH sau a adenomului hipofizar mixt secretant de GH și PRL.

**Material și metodă.** Studiul și-a propus evaluarea efectelor terapiei combinate: agoniști dopaminergici și analogi de somatostatină asupra nivelului de GH și IGF1 la un număr de 30 pacienți cu acromegalie. Cabergolina în doză de 2 mg/săptămână, respectiv 4 mg/săptămână s-a asociat terapiei cu Sandostatin Lar 20 mg/lună, respectiv 30 mg /lună. Un număr de 8 pacienți au urmat tratament cu Lanreotid 30 mg la 7 zile și Cabergolina 2 mg/săptămână, iar 3 pacienți tratament cu Bromocriptina 10 mg/săptămână și Sandostatin 30 mg/lună.

**Rezultate.** Tratamentul combinat: Cabergolina și Sandostatin a determinat normalizarea nivelului de IGF1 în proporție de 35%, rezultate mai bune s-au obținut după 12 luni de tratament în grupul tratat cu 4 mg Cabergolina/săptămână. În 23% din cazuri s-a obținut reducerea la jumătate a nivelului de IGF1 după 12 luni de tratament. În grupul tratat cu Somatuline și Cabergolina normalizarea nivelului de IGF1 după 12 luni de tratament s-a obținut în proporție de 32%. Pentru grupul tratat cu Bromocriptina și Sandostatin rezultatele au fost similare cu cele obținute sub Cabergolina 2 mg/săptămână. Nu au existat diferențe semnificative ale nivelului de GH în funcție de tipul sau doza de agonist dopaminergic utilizată.

**Concluzii.** În concluzie, asocierea agoniștilor dopaminergici la terapia cu analogi de somatostatină determină reducerea semnificativă a nivelului de IGF1 în cazul adenoamelor mixte, secretante de GH și PRL. Scăderea nivelului de IGF1 este direct proporțională cu doza de Cabergolina utilizată. Efectele Bromocriptinei asupra nivelului de IGF1 în doză de 5 mg/zi sunt similare cu cele ale Dostinexului 2 mg/săptămână.

## HIPERTIROIDISMUL LA COPII

MIHAELA STANCIU, I.GH. TOTOIANU

Universitatea "Lucian Blaga" din Sibiu, Facultatea de Medicină "Victor Papilian"

---

**Introducere.** Hipertiroidismul este un complex de manifestări clinice și biologice datorate unui exces de hormoni tiroidieni circulanți de natură endogenă sau exogenă. Principalele forme de hipertiroidism la copii sunt: boala Basedow Graves, adenomul toxic, gușa multinodulară toxică. Unele manifestări clinice sunt caracteristice în perioada neonatală, iar managementul lor imediat este foarte important pentru a împiedica efectele tirotoxicozei asupra dezvoltării SNC și sistemului osos.

**Material și metodă.** Lucrarea cuprinde un *studiu clinic-statistic retrospectiv* al cazurilor de hipertiroidism la pacienții cu vârste între 4 și 18 ani internați în Clinica de Endocrinologie și cea de Pediatrie Sibiu, pe o perioadă de 20 ani (1993-2013). Lotul de studiu cuprinde 40 de pacienți. Diagnosticul clinic de hipertiroidism a fost pus pe baza semnelor și simptomelor clasice de tirotoxicoză. Diagnosticul paraclinic s-a stabilit pe baza: TSH, FT4, FT3, TPO, TRAb, ecografie tiroidiană, scintigrafie și radioiodocaptare. În plus, pacienții au fost evaluați din punct de vedere neuropsihiatric.

**Rezultate.** Boala Basedow-Graves este de departe cea mai frecventă formă de hipertiroidie la copii (85% în cazistica noastră). Afectarea este preponderent la fete (raportul fete/băieți fiind 6/1). Debutul hipertiroidiei are loc în general în perioada pre și postpubertală, fiind mult mai rar în mica copilărie. Simptomele clinice cele mai frecvent întâlnite sunt: tahicardie, gușă, scăderea ponderală, transpirații, intoleranță la caldura, manifestări neuro-psihiice, exoftalmie, palpitații și tremurături. Examenle psihologice și psihiatrice au relevat o pondere crescută a pacienților cu anxietate și labilitate emoțională, sindrom nevrotic pe fond somatogen, a pacienților cu personalitate cu elemente psihastenice, a tulburărilor de memorie cu randament școlar scăzut și o frecvență mai scăzută a tendințelor paranoide. Exoftalmia la copii este mai puțin severă decât la adulți cu hipertiroidie și regresează lent sub tratament. Terapia de primă intenție în hipertiroidia la copii și adolescenți este cea cu ATS (70%), având rezultate bune, doar 2 pacienți prezentând recidivă. Tratamentul chirurgical a fost aplicat la 15% dintre pacienții lotului.

**Concluzii.** Apariția unei hiperfuncții tiroidiene în perioada de creștere și dezvoltare, de comportamente, necesită o investigație atentă, cu asigurarea psihoterapiei în cazurile problemă, alături de tratamentul specific al hipertiroidiei.

## CREȘTEREA SOMATICĂ ȘI DEZVOLTAREA PUBERTARĂ A COPIILOR CU DIABET ZAHARAT TIP 1: EXPERIENȚA CLINICII PEDIATRIE I CLUJ

VICTORIA CREȚ<sup>1</sup>, RODICA MANASIA<sup>2</sup>, LENUȚA POPA<sup>3</sup>, MIRELA CRIȘAN<sup>4</sup>, CECILIA LAZEA<sup>5</sup>, EVA KISS<sup>6</sup>, ȘERBAN RADU<sup>7</sup>, ȘTEFAN MIREȘTEAN<sup>8</sup>, ROMANȚA BARBU<sup>9</sup>, STANCA RUSU<sup>10</sup>

<sup>1-10</sup>Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii – Clinica Pediatrie I, Cluj-Napoca

<sup>2,3,5-9</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie, Cluj-Napoca

Creșterea normală și dezvoltarea pubertară adecvată a copiilor cu diabet zaharat tip 1, ca și prevenirea complicațiilor microvasculare pe termen lung depind de succesul tratamentului. Utilizarea schemelor intensive de terapie cu insulină în ultimii 15 ani, în țara noastră, a condus la o scădere importantă a retardului sever de creștere și pubertar, dar hiperinsulinemia asociată cu aceste scheme de tratament poate determina creșterea în greutate și o frecvență mai mare a hipoglicemiilor, cu efecte potențial dăunătoare asupra axei endocrine hipotalamo-hipofizo-gonadale.

**Obiective.** Studiul și-a propus evaluarea retrospectivă a ritmului de creștere somatică și de dezvoltare pubertară în funcție de gen și vârsta la debut, ca și evaluarea posibilelor perturbări ale axei endocrine hipotalamo-hipofizo-gonadale la copiii cu diabet zaharat tip 1, care au atins vârsta de 18 ani până în prezent.

**Material și metodă.** Au fost luați în studiu 59 pacienți cu diabet zaharat tip 1 (42 fete) și vârsta actuală peste 18 ani, din care 25 cu debut prepubertar și 34 cu debut pubertar, în observația clinicii de la debutul bolii. Au fost excluși pacienții care asociau boli cronice cu impact asupra ritmului de dezvoltare somatică și pubertară. S-au efectuat, în dinamică: examenul clinic complet, cu măsurarea taliei (T), greutatei (G), calcularea indicelui de masă corporală (IMC), stadializarea Tanner, determinarea hemoglobinei glicozilate (HbA1c) prin metoda cromatografică, calculată ca medie pe durata stadiilor Tanner 2-5, necesarul mediu de insulină și evaluări suplimentare, în funcție de caz.

**Rezultate.** Nu s-a constatat retard pubertar. Pubertatea s-a declanșat mai devreme la fete, față de băieți, cu o medie de 1 an. Creșterea staturală pe durata evoluției pubertății (saltul pubertar) a fost semnificativ mai mare la băieți, față de fete și la pacienții cu debut prepubertar versus pubertar. Nivelul mediu al HbA1c a fost semnificativ mai mare la fete și la grupul cu debut pubertar. Retardul statural ( $\text{SDS} \leq 2$ ) s-a evidențiat la 3 pacienți (5%), toți băieți cu debut prepubertar al bolii și schema convențională de administrare a insulinei, fără automonitorizare înaintea debutului pubertății. Excesul ponderal s-a constatat la 12 pacienți (20%), preponderent fete (10) și debut pubertar (8), care urmau schema intensivă de administrare a insulinei. Necesarul mediu zilnic de insulină a fost de 1 u/Kg/zi în stadiul Tanner 2 și de 1,24 u/Kg/zi în stadiul Tanner 5. Hiperandrogenismul endogen, tulburările de ciclu menstrual și sindromul ovarului polichistic s-au constatat la 5 adolescente (8,4%).

**Concluzii.** Rezultatele studiului prezent confirmă rolul schemei intensive de administrare a insulinei în asigurarea unui ritm normal de creștere staturală și dezvoltare pubertară, subliniind accentuarea insulinorezistenței pe durata evoluției pubertății cu riscul apariției excesului ponderal corelat cu hiperinsulinemia cronică, cu efecte potențial dăunătoare asupra axei endocrine hipotalamo-hipofizo-gonadale.

## FORME GENETICE DE DEFICIT DE HORMON DE CREȘTERE LA COPIL – DIAGNOSTIC MOLECULAR

CECILIA LAZEA<sup>1</sup>, PAULA GRIGORESCU-SIDO<sup>2</sup>, POPP R.A.<sup>3</sup>,  
CAMELIA AL-KHZOUZ<sup>2</sup>, SIMONA BUCERZAN<sup>2</sup>, MARIE LEGENDRE<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrie I, UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

<sup>2</sup>Centrul de Patologie Genetică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

<sup>3</sup>Catedra de Genetică, UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

<sup>4</sup>U.F. de Génétique clinique et moléculaire, INSERM 933, Hôpital Armand Trousseau, Paris

---

**Introducere.** Creșterea este un proces multifactorial, având determinism genetic în aproximativ 80% din cazuri și este controlată de numeroși factori, dintre care genele homeobox au un rol determinant.

**Studiul a avut două obiective:** a) determinarea frecvenței mutației 301\_302delAG a genei Prop1 la un lot de pacienți cu deficite hipofizare multiple și b) determinarea mutațiilor genei GHR la pacienții cu sindrom Laron.

**Material și metode.** Materialul a fost reprezentat de a) un lot de 24 copii (16 băieți și 8 fete) cu deficite hipofizare multiple provenind din 19 familii neînrudite și 8 membri ai familiilor acestora, evaluați începând cu anul 2001 și b) 3 pacienți cu sindrom Laron provenind din 2 familii neînrudite (un băiat și 2 fete) și 2 membri ai familiilor acestora, evaluați în anul 2009. Metodele de lucru au inclus: a) examinări necesare stabilirii diagnosticului de deficite hipofizare multiple sau sindrom Laron (examinarea auxologică completă, determinări hormonale, examinări imagistice: radiografia de pumn, RMN hipofizar) și b) diagnosticul molecular (extracția ADN din sânge recoltat pe EDTA, amplificarea exonului 2 al genei Prop1 și al exonilor 2-6 ai genei GHR, decelarea mutației 301\_302delAG prin utilizarea metodei cu enzimă de restricție la un lot de 19 subiecți și respectiv prin secvențarea genei la un lot de 13 subiecți și decelarea mutațiilor genei GHR prin secvențarea genei la 5 subiecți).

**Rezultate.** Mutația 301\_302delAG în stare homozigotă la nivelul exonului 2 al genei Prop1 a fost evidențiată la 10 dintre cei 24 pacienți cu deficite hipofizare multiple (aparținând la 5 dintre cele 19 familii neînrudite) și în stare heterozigotă la 5 dintre cei 8 membri ai familiilor acestora. O pacientă cu sindrom Laron prezenta mutația c.476T>A în stare homozigotă la nivelul exonului 6 al genei GHR și 2 pacienți prezentau o mutație de tip heterozigot compus c.310T>G / c.440-1G>A la nivelul exonului 5 și intronului 5 al genei GHR, semnalată pentru prima dată.

**Concluzii.** Mutația 301\_302delAG la nivelul exonului 2 al genei Prop1 a fost prezentă la 41,66% dintre pacienții cu deficite hipofizare multiple. Toți cei 3 pacienți cu sindrom Laron au prezentat mutații ale genei GHR, fiind descrisă o nouă mutație splice la nivelul intronului 5 al genei GHR.



## ATEROGENEZA SUBCLINICĂ LA COPIII ȘI ADOLESCENȚII OBEZI ȘI PROFILUL ADIPOCITOKINELOR SERICE

IULIANA GHERLAN, SUZANA VLĂDOIU, ANDRA CARAGHEORGHEOPOL, ANDREEA BREHAR, CAMELIA PROCOPIUC, CRISTINA DUMITRESCU, DUMITRACHE CONSTANTIN

Institutul Național de Endocrinologie "C.I. Parhon"

**Introducere.** Țesutul adipos este un veritabil "organ endocrin", elementele sale celulare secretând o serie de adipokine cu rol în apariția complicațiilor metabolice și cardiovasculare ale excesului ponderal încă de la vârsta copilăriei.

**Obiective.** Caracterizarea profilului seric al adiponectinei, leptinei, rezistinei, A-FABP și lipocalinei-2 în corelație cu complicațiile cardio-vasculare (CV) ale excesului ponderal la copii și adolescenți.

**Material și metodă.** Studiul de tip "caz-control" a cuprins 102 copii și adolescenți obezi și 43 martori normoponderali potriviți ca vârstă și stadializare pubertară. Riscul CV a fost estimat clinic prin măsurarea TA și paraclinic prin măsurarea ecografică a grosimii intimă-medie la nivelul a. carotide comune (cIMT), respectiv a vasodilatației mediate de flux la nivelul a. brahiale (FMD), cu aprecierea disfuncției endoteliale (DE).

**Rezultate.** Adiponectina serică a fost semnificativ mai mică, în timp ce nivelele serice de leptină, rezistină, A-FABP și lipocalina-2 au fost semnificativ mai mari în grupul copiilor obezi. HTA a apărut ca și complicație a excesului ponderal în 35,3% din cazuri; copiii și adolescenții obezi au avut variații semnificativ mai mici ale diametrului a. brahiale în urma ischemiei induse de presiune, comparativ cu cei normoponderali ( $6,71\pm4,63\%$  versus  $11,34\pm6,35\%$ ,  $p<0,001$ ), dovadă apariția DE; cIMT a fost mai mare în grupul copiilor obezi, dar diferența a atins semnificație statistică doar pentru subgrupul copiilor cu obezitate extremă ( $0,51\pm0,097$  mm, versus  $0,46\pm0,05$  mm,  $p=0,026$ ), respectiv pentru subgrupul copiilor obezi cu sindrom metabolic ( $0,51\pm0,08$  mm versus  $0,446\pm0,052$  mm,  $p=0,015$ ). Singura adipokină corelată cu riscul de apariție a HTA a fost A-FABP, o valoare  $>36,78$  ng/ml prezicând cu o sensibilitate de 71,4% și o specificitate de 61,8% apariția HTA. DE și cIMT s-au corelat semnificativ statistic cu următoarele adipokine: cu nivelele serice de A-FABP (ambii parametrii ultrasonografici); cu concentrațiile serice de adiponectină, lipocalina-2 (doar DE); cu nivele serice de rezistină (doar cIMT). Riscul CV, definit arbitrar ca o valoare a FMD în prima quartilă și/sau ca o grosime IM a carotidă comună în cea de-a 4-a quartilă a fost descris în 45,5% din cazuri în lotul copiilor obezi. S-au detașat ca biomarkeri ai riscului CV: valorile serice ale A-FABP și raportul A-FABP/adiponectină.

**Concluzii.** Complicațiile cardiovasculare ale excesului ponderal apar cu mare prevalență încă din perioada copilăriei și adolescenței. Nivelele serice ale adipokinelor (mai ales ale adiponectinei și A-FABP) par a avea rolul unor noi biomarkeri ai riscului CV asociat obezității.

## UTILIZAREA UNUI "SCOR DE EVALUARE" PENTRU DIAGNOSTICUL PUBERTĂȚII PRECOCE CENTRALE LA SEXUL FEMININ

IULIANA GHERLAN, CAMELIA PROCOPIUC, CRISTINA DUMITRESCU,  
NINA DUMITRIU, ANDRA CARAGHEORGHEOPOL, CORINA NEAMTU, MIRCEA POPA

Institutul Național de Endocrinologie "C.I. Parhon", București

---

**Introducere.** Pubertatea precocă (PP) este definită de apariția semnelor de dezvoltare pubertară la o vârstă sub 2 deviații standard față de media de debut pubertar a populației de referință (în medie 8 ani la fete). Au fost utilizate de-a lungul timpului mai multe tipuri de determinări hormonale bazale și stimulate, dar niciuna nu este considerată "standard de aur". Alte criterii paraclinice, de tipul parametrilor ultrasonografici în ecografia pelvină și vârsta osoasă, sunt frecvent utilizați în decizia diagnostică finală.

**Obiective.** Identificarea unui "scor de evaluare" (SE) cu o sensibilitate și o specificitate mai mare în diferențierea între formele rapid progresive de pubertate precocă centrală (CPP) și alte forme de maturare pubertară fără indicație de terapie.

**Metodă.** S-a efectuat un studiu de tip "caz-control" retrospectiv, utilizând un grup de 75 fete cu CPP, analizate comparativ cu un grup de 31 fete cu alte forme de maturare pubertară (telarha izolată, telarha tranzitorie, CPP variant lent progresivă). Fetele au fost urmărite timp de minim 3 luni înainte ca decizia finală de diagnostic să fie luată. Evaluarea hormonală a cuprins dozare valorilor bazale și stimulate (la 4 ore) a gonadotropilor, precum și a valorilor bazale și stimulate (la 24 ore) ale estradiolului seric. Evaluarea ultrasonografică a inclus: lungimea, diametrul transversal și volumul uterin ( $0,523 \times L \times h$ ), prezența ecoului endometrial, volumul ( $0,523 \times L \times h$ ) și aspectul ovarian. S-a utilizat curba ROC pentru a identifica acei parametri cu cea mai bună putere de discriminare între grupuri.

**Rezultate.** Fetele cu PP au avut maturare osoasă semnificativ mai mare, precum și nivele serice semnificativ mai mari ale LH bazal și stimulat și, respectiv, estradiol seric bazal și stimulat. Toți parametrii măsurați ultrasonografic au fost, de asemenea, semnificativ mai mari în grupul cu CPP. Pornind de la valorile prag generate pentru fiecare parametru de curba ROC, s-au utilizat în calculul SE următorii parametri (s-a asociat câte 1 punct fiecărui parametru cu o valoare mai mare decât valorile prag propuse): LH bazal  $\geq 0,5$  IU/l și/sau LH  $\geq 5$  IU/L, E2 bazal  $\geq 18$  pg/ml și/sau E2 stimulat  $\geq 70$  pg/ml, volumul uterin  $\geq 1,7$  ml și/sau diametrul uterin transvers  $\geq 16$  mm, prezența ecoului endometrial, volumul ovarian  $\geq 1,9$  ml, un SE  $\geq 2$  a avut 90,3% și 96,66 % specificitate pentru CPP.

**Concluzii.** Prin combinarea parametrilor hormonal cu cei ecografici acuratețea diferențierii între CPP și variantele lent progresive de debut pubertar crește.

## VALOAREA TESTELOR DINAMICE (TESTUL LA TRIPTORELIN ȘI RESPECTIV TESTUL LA GnRH) PENTRU DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL ÎNTRE PUBERTATEA ÎNTÂRZIATĂ ȘI HIPOGONADISMUL HIPOGONADOTROP LA BĂIEȚII ADOLESCENȚI

IULIANA GHERLAN<sup>1</sup>, CAMELIA PROCOPIUC<sup>1</sup>, CRISTINA DUMITRESCU<sup>1</sup>,  
ANDREEA BREHAR<sup>1</sup>, ANDRA CARAGHEORGHEOPOL<sup>1</sup>, JACOB LAWAEZT<sup>2</sup>, ANDERS JUUL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institutul Național de Endocrinologie "C.I. Parhon", București

<sup>2</sup>Departamentul de Creștere și Reproducere, Rigshospitalet, Copenhaga, Danemarca

**Introducere.** Pubertatea întârziată este definită ca absența semnelor de dezvoltare pubertară la o vârstă peste 2-2,5 DS peste media populației de referință (de obicei se referă la absența dezvoltării testiculare la o vârstă mai mare de 14 ani la sexul masculin). În ultimele 3 decenii s-au utilizat diverse determinări hormonale bazale sau stimulate (teste dinamice) pentru un diagnostic diferențial cât mai corect între pubertatea întârziată (PI) și hipogonadismul hipogonadotrop (HH); niciuna din aceste determinări nu a devenit "standard de aur".

**Obiectiv.** De a compara sensibilitatea și specificitatea a două teste dinamice (testul la GnRH și testul la agonisti de GnRH – triptorelin) utilizate pentru diagnosticul diferențial între PI și HH.

**Metodă.** Studiu retrospectiv de tip "caz-control" care a cuprins 2 grupuri de perechi de subiecți – o pereche daneză – adolescenți cu PI și respectiv HH, la care s-a efectuat test la GnRH pentru diagnosticul diferențial; o pereche românească – adolescenți cu PI și respectiv HH, la care s-a efectuat test la triptorelin. Toți subiecții au fost urmăriți în dinamică până când diagnosticul de HH, respectiv PI s-a confirmat și au fost încadrați în grupele corespunzătoare ale celor două țări. Parametrii hormonal urmăriți au fost: valorile bazale și stimulate (la 30' și 60' în testul la GnRH, respectiv la 4 ore în testul la triptorelin) ale gonadotropilor (utilizând metode de detecție ultrasensibile); valorile bazale și stimulate (la 24 ore în testul la triptorelin) ale testosteronului seric.

**Rezultate.** Baza de date daneză a inclus 64 pacienți cu PI (vârsta =  $15,4 \pm 1,1$  ani, 95% CI = 13,8-17,9 ani) și 16 pacienți cu HH (vârsta =  $16,9 \pm 0,93$  ani, 95% CI = 15,6-18,5 ani). Cea mai bună capacitate discriminatorie între grupe au avut-o: FSH bazal (1,87 IU/l (0,05-5,84) versus 0,68 IU/l (0,01-1,6),  $p < 0,001$ ), LH bazal (1,28 IU/l (0,01-4,07) versus 0,45 IU/l (0,01-1,76),  $p < 0,001$ ) și LH stimulat (11,37 IU/l (0,4-35,8) versus 4,58 IU/l (0,36-11),  $p < 0,001$ ), dar au existat suprapuneri între valorile celor două grupuri. O valoare a LH stimulat  $< 2,6$  IU/l a avut 50% sensibilitate și 89,1% specificitate pentru HH în cohorta daneză. Baza de date românească a inclus 36 pacienți cu PI (vârsta =  $14,69 \pm 1,1$  ani, 95% CI = 13,8-18) și 8 pacienți cu HH (vârsta =  $15,67 \pm 1,79$  ani, 95% CI = 13,8-18,5). Cea mai puternică putere de discriminare au avut-o: FSH bazal (2,18 IU/l (0,2-7,04) versus 0,64 IU/l (0,07-2,2),  $p < 0,001$ ), LH bazal (1,05 IU/l (0,03-3,85) versus 0,28 IU/l (0,07-1,00),  $p = 0,001$ ) și LH stimulat (16,17 IU/l (0,21-38,4) versus 0,94 IU/l (0,10-3,03),  $p < 0,001$ ), dar de asemenea cu suprapuneri între grupuri. O valoare a LH stimulat  $< 3,66$  IU/L a avut 100% sensibilitate și 94,3 % specificitate pentru HH în cohorta românească, dovedind că testul la agonistii de GnRH oferă valori prag cu acuratețe mai bună pentru diagnosticul diferențial între HH și PI.

**Concluzii.** Sensibilitatea și specificitatea testului cu agonist de GnRH (triptorelin) pare să fie mai bună decât cea a testului clasic cu GnRH, în diferențierea între HH și PI la băieții adolescenți.

## OBICEIURILE ALIMENTARE ALE UNUI LOT DE COPII CU OBEZITATE ABDOMINALĂ

RALUCA POP<sup>1,4</sup>, IONELA PASCANU<sup>2</sup>, OANA MARGINEAN<sup>3</sup>, ANA-MARIA PITEA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ambulatoriu Endocrinologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Tîrgu Mureș

<sup>2</sup>Disciplina Endocrinologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu Mureș

<sup>3</sup>Disciplina de Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu Mureș

<sup>4</sup>Disciplina Metodologia Cercetării Științifice, Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu Mureș

---

**Introducere.** Obezitatea la copii e o problemă de sănătate publică, iar obiceiurile alimentare și recomandările de dietă sunt parte importantă a tratamentului.

**Scop.** Analiza obiceiurilor alimentare la un grup de copii cu obezitate.

**Material și metodă.** Tip studiu – transversal. Eșantion – 36 copii evaluați în Clinica Pediatrie și Ambulatoriu Endocrinologie ale Spitalului Clinic Județean de Urgență Mureș în februarie-iunie 2013. Variabile: vârstă, sex, mediu, piramidă alimentară. Metode: măsurători antropometrice, chestionar de frecvență alimentară dezvoltat pe baza celui folosit la ultima NHANES și adaptat obiceiurilor alimentare regionale. Analiza statistică a utilizat MO Excel și GrahPad InStat 3.06 cu  $\alpha=0,05$ .

**Rezultate.** Distribuția pe sexe – 66,6% sex feminin și 33,3% masculin; 27,7% din mediu rural, respectiv 72,2% din mediul urban. Piramida alimentară a lotului a diferit semnificativ pentru 4 din 6 grupe de alimente, lactatele și cerealele fiind apropiate de normal. Nici unul din grupurile de alimente nu a influențat talia sau indicele de masă corporală. Copiii din acest lot consumă cantități mari de calorii “goale” (27,72% din totalul zilnic). Băieții consumă cantități mai mici de dulciuri și grăsimi ( $p=0,04$ ). Copiii din mediul rural consumă cantități mai mari din toate grupele de alimente, semnificativ pentru cereale ( $p=0,04$ ), dar au mediile taliei și IMC mai mici.

**Concluzii.** Copiii obezi au obiceiuri alimentare nesănătoase, mai ales cei din mediul rural. Dulciurile și grăsimile contribuie probabil cel mai mult la creșterea în greutate. E necesară o concentrare mai mare asupra recomandărilor de dietă.

**Discuții.** Deși eșantionul utilizat a fost mic, rezultatele obținute sunt similare celor din alte studii, încât putem propune acest chestionar de frecvență alimentară ca un instrument adiacent în evaluarea obezității în populația pediatrică. Majoritatea copiilor consumă numărul recomandat de porții de fructe și legume, dar principalul motiv de îngrijorare e nivelul crescut de calorii “goale”, care sunt sursa creșterii în greutate și apariție a noi factori de risc metabolici (dislipidemie, tulburări de metabolism glucidic).

**Confirmare:** Lucrarea de față este parțial susținută prin Programul Operațional Sectorial de Dezvoltare a Resurselor Umane, finanțat din Fondul Social European și de Guvernul României în baza contractului POSDRU 80641.” Proiect finanțat prin Granturile interne de cercetare de către Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu Mureș, 13/30.01.2013.

---

## FORME CLINICE DE MATURARE SEXUALA PRECOCE – EXPERIENȚA CLINICII PEDIATRIE I CLUJ

CAMELIA AL-KHZOUZ, , SIMONA BUCERZAN, IOANA NASCU,  
CARMENCITA LUCIA DENES, PAULA GRIGORESCU-SIDO

Catedra Pediatrie I – UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

---

Apariția caracterelor sexuale secundare înaintea vârstei de 8 ani la fete, respectiv 9 ani la băieți se definește ca pubertate precoce. Aceasta se poate datora fie activării premature a gonadostatului (pubertate precoce hipergonadotropă), fie secreției periferice de hormoni sexoizi de origine gonadală sau suprarenaliană (pseudo-pubertate precoce).

**Obiectivul** studiului a fost precizarea structurii etiopatogenetice a formelor de maturare sexuală precoce, internate în clinica Pediatrie I, în perioada 1995-2012.

**Materialul** a fost reprezentat de un lot de 548 pacienți, dintre care 506 fete și 42 băieți, cu vârsta cuprinsă între 6 luni-8 ani 6 luni, internați în Clinica Pediatrie I Cluj pentru apariția caracterelor sexuale secundare telarha și/sau pubarha la fete, respectiv macrogenitosomie și/sau pubarha.

**Metoda de lucru** a inclus examen clinic complet, măsurători auxologice, profil hormonal gonadal (FSH și LH bazal și după stimulare cu diphereline, estradiol, progesteron la fete, respectiv testosteron la băieți), radiografie de pumn pentru aprecierea vârstei osoase și ecografie de organe genitale; radiografie de șa turcică și RMN cranian (cazurile selecționate).

**Rezultate.** Evaluarea completă clinică, hormonală, radiologică și imagistică a pacienților din lotul studiat, a permis precizarea structurii etiopatogenetice a formelor de pubertate precoce după cum urmează: telarhă precoce - 384 pacienți (70%), pubarhă precoce izolată - 78 pacienți (14,23%), pubertate precoce hipergonadotropă - 62 pacienți (11,31%), pseudo-pubertate precoce de sursă corticosuprarenală – 22 pacienți (4%), pseudo-pubertate precoce de sursă gonadală - 2 pacienți (0,36%).

**Concluzii.** Evaluarea diagnostică completă a pacienților cu semne clinice de maturare sexuală precoce este esențială pentru o atitudine terapeutică adecvată.

## ÎMBĂTRÂNIREA AXULUI HIPOTALAMO - HIPOFIZO - SUPRARENAL

ILEANA MARINESCU

Institutul de Endocrinologie “C.I. Parhon”

---

Îmbătrânirea e un proces complex, înseamnă un declin celular, al funcțiilor și aceasta are repercusiuni asupra stării de sănătate, crescând riscul de boli și în final moarte. Teoria speciilor reactive de oxigen (ROS) sau a stresului oxidativ încearcă să explice fenomenele îmbătrânirii la nivel celular. Inflamația cronică subclinică face legătura între stresul oxidativ și îmbătrânire. De fapt apare un dezechilibru între producția de specii reactive de oxigen și mecanismele de detoxifiere, apărând un exces de ROS. Axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal suferă în cursul îmbătrânirii o disfuncție cu creșterea eliberării de glucocorticoizi, modificările fiind date de creșterea stresului oxidativ la nivel de hipocamp. Scăderea tonusului inhibitor la nivel hipotalamo-hipofizar duce la un hipercortisolism cronic, cu efecte complexe pe cogniție, pe metabolisme și imunitate.

## PREVALENȚA HIPOGONADISMULUI MASCULIN CU DEBUT TARDIV (LOH) ÎN DISFUNCTIA ERECTILĂ DE ETIOLOGIE ORGANICĂ: EVALUAREA RETROSPECTIVĂ A 15 ANI DE EXPERIENȚĂ CLINICĂ ÎN MEDICINA SEXUALITĂȚII

V COCA, I DUNCEA, C GEORGESCU, A.I PAUL

Asociația pentru Medicina Sexualității din România (AMSR)  
Clinica de Endocrinologie, Spitalul Județean de Urgență, Cluj-Napoca  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

---

**Obiective.** Evaluarea retrospectivă a prevalenței hipogonadismului (hG) postpubertal cu debut tardiv, într-o populație de bărbați cu disfuncție erectilă (DE) de etiologie organică.

**Metodă.** Total cazuri cu DE: 1241 (1998-2013). Vârsta medie: 56,44±12,07 ani. S-au calculat prevalența unilaterală a hipotestosteronemiei totale (hT<sub>t</sub>) și a nivelului seric scăzut al testosteronului liber (↓fT), respectiv prevalența scăderii lor concomitente (inclusiv borderline), precum și corelația cu prevalențele obezității (OB=IMC >30 kg/m<sup>2</sup>), a HTA, a bolii coronariene (BC), a diabetului zaharat tip 2 (DZ2), a neuropatiilor și a HBP. Diagnosticul clinic al hG a folosit chestionarul ADAM (QADAM), iar pentru DE chestionarul IIEF-5 (SHIM).

**Rezultate.** Repartizare cazuri: Gr.A, 687 (55,36%) = DE organică; Gr.B, 554 (44,64%) = DE psihogenă. Evaluare hormonală: 956 (77,03%; Gr.A=639 [93,01%]; Gr.B=317 [75,45%]). Prevalența clinică a hG (QADAM pozitiv + hormoni ↓): 162 cazuri (16,47%) din care Gr.A=159 cazuri (98,14%); Gr.B=3 cazuri (1,86%); p<0,0001. În Gr.A: QADAM=142 cazuri (89,3%); ↓fT=18 cazuri (36,5%); hT<sub>t</sub>=99 cazuri (62,2%); QADAM+hT<sub>t</sub>+↓fT= 109 cazuri (68,55%). Corelații semnificative ale hG: cu HTA (r=0,177; p<0,07), cu BC (r=0,101; p<0,01) cu OB (r=0,105; p<0,05) și cu DZ2 (r=0,103; p<0,05).

**Concluzii.** În general 1 din 6 bărbați cu DE a avut hG; în DE organică, prevalența hG a fost de 1 la 4. Corelațiile semnificative ale hG cu HTA și BC confirmă riscul disfuncției testosteronice pentru alterarea morfofiziologiei parietale vasculare.

## DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL ÎNTRE PUBERTATEA ÎNTÂRZIATĂ CONSTITUȚIONAL ȘI HIPOGONADISMUL HIPOGONADOTROP - NOI ABORDĂRI

CAMELIA PROCOPIUC, IULIANA GHERLAN, CRISTINA DUMITRESCU,  
ANDREEA BREHAR, SUZANA VLĂDOIU, ANDRA CARAGHEORGHEOPOL

Institutul Național de Endocrinologie “C.I. Parhon”, București

**Introducere.** Testele actuale pentru diferențierea precoce a hipogonadismului hipogonadotrop izolat (HH) de pubertatea întârziată constituțional (CDP) la băieți nu sunt fiabile. Diagnosticul și terapia adecvată primită la timp în hipogonadismul hipogonadotrop au importanță, în special, pentru mineralizarea osoasă, viitoarea fertilitate și starea de confort psihologic a pacientului.

**Obiective.** Determinarea concentrațiilor serice de Inhibina B (InhB) și hormon antimüllerian (AMH) - 2 hormoni secretați de celulele Sertoli testiculare sub influența FSH – ar putea oferi altă cale pentru diagnosticul diferențial între CDP și HH. Cei 2 hormoni au concentrații măsurabile și în perioada prepubertară și suferă schimbări semnificative în timpul pubertății normale; concentrațiile de AMH aduc, de asemenea, informații despre integritatea celulelor Sertoli.

**Material și metodă.** Am analizat un lot de 44 băieți cu vârste cuprinse între 13 și 17 ani, cu pubertate debutată la timp și cu pubertate întârziată: 10 pacienți cu pubertate întârziată constituțional (CDP-G1); 8 pacienți cu hipogonadism hipogonadotrop (HH); 16 pacienți cu pubertate debutată la timp aflați în stadiul 2 de dezvoltare gonadală (G2) și 10 pacienți cu pubertate cu debut normal aflați în stadiul 3 de dezvoltare gonadală (G3). Pacienții din primele 2 grupe au confirmat diagnosticul prin urmărire în timp. Au fost analizați: parametrii auxometrici, volumul testicular, valorile bazale ale InhB, AMH, FSH, LH, testosteron și valorile stimulate ale gonadotropilor și testosteronului la testul cu Triptorelin solubil s.c.

**Rezultate.** La pacienții cu testicoli indemni (G1+G2+G3) concentrațiile serice ale InhB au avut valori crescătoare prin cele 3 etape de sexualizare cu diferențe semnificative statistic între stadiul G1 și G2 de maturizare gonadală ( $p<0,01$ ) și între G1 și G3 ( $p<0,01$ ). Concentrațiile InhB au corelat semnificativ statistic cu volumul testicular ( $p<0,05$ ) și cu concentrația testosteronului seric ( $p<0,01$ ). Analiza separată a lotului CDP comparativ cu lotul HH a relevat că nivelul InhB ( $p<0,01$ ), volumul testicular ( $p<0,01$ ) și nivelul LH la 4 ore după Triptorelin solubil s.c. au fost semnificativ mai scăzute la pacienții HH. Analiza curbei ROC pentru cele 2 loturi (CDP și HH) relevă că InhB  $<29,2$  pg/ml decelează cu specificitate 100% și sensibilitate 60% pacienții HH de cei CDP; FSH bazal  $<0,97$  mIU/ml decelează cu specificitate 89,1% și sensibilitate 80% pacienții HH de cei CDP; LH stimulat în testul la Triptorelin  $<2,5$  mIU/ml decelează cu specificitate 89,1% și sensibilitate 80% pacienții HH.

**Concluzii.** Concentrațiile bazale de Inhibina B identifică cel mai sigur pacienții cu pubertate întârziată prin hipogonadism hipogonadotrop.



## TUMORI CEREBRALE MULTIPLE LA COPIL. CAPCANE DIAGNOSTICE

RODICA CORNEAN<sup>1</sup>, ȘTEFAN FLORIAN<sup>2</sup>, GHEORGHE UNGUREANU<sup>2</sup>,  
MONICA SCUTARIU<sup>2</sup>, CARMEN CULCIȚCHI<sup>3</sup>, EMILIA MIHUȚ<sup>4</sup>, DORIN FARCĂU<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Clinica Pediatrie II

<sup>2</sup>Clinica de Neurochirurgie

<sup>3</sup>Clinica Pediatrie IV

<sup>4</sup>Institutul Oncologic "Ion Chiricuță"

<sup>5</sup>Clinica Pediatrie III, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România

---

Tumorile cerebrale multiple sunt de obicei, entități rar întâlnite în patologia pediatrică.

Prezentăm cazul unui pacient de sex masculin în vârstă de 5 ani, internat în serviciul nostru pentru cașexie. Anorexia rebelă cu emaciare secundară (topirea țesutului adipos și pierderea masei musculare) a reprezentat trăsătura definitorie a tabloului clinic.

Examenul obiectiv a evidențiat macrocranie, facies expresiv, 4 spoturi café-au-lait și scolioză dorso-lombară. Din punct de vedere exclusiv clinic, pacientul nu a întrunit criteriile de diagnostic formulate de National Institutes of Health (NIH) vis à vis de neurofibromatoza tip 1 (NF1). Pacientul nu a prezentat cefalee, vărsături, iritabilitate, tulburări de mers, ataxie, convulsii, tulburări de vedere (diplopie, nistagmus, etc.) sau semne de progresie pubertară.

Auxologic, rata de creștere a fost conservată, în ciuda declinului ponderal rapid și dramatic.

Bilanțul paraclinic orientat în favoarea bolii Crohn, bolii celiace sau a altor hemopatii maligne a fost negativ. Dozarea IGF1 s-a înscris la cote inferioare normalului. Testele de evaluare adrenală și tiroidiană au oferit valori normale. Bilanțul acido-bazic și electrolitic a fost normal. Evaluarea neurologică repetată nu a decelat modificări patologice.

Evaluarea RMN craniană a decelat existența concomitentă a două mase tumorale (de aproximativ 5 cm fiecare). Prima tumoră a fost identificată supratentorial, centrată pe loja ventriculului III cu interesare largă hipotalamică și chiasmatică. A 2-a masă tumorală s-a vizualizat infratentorial la nivelul regiunii bulbo-pontine drepte. Examenul histopatologic a confirmat aspect de astrocitom pilocitic (WHO grad I) în ambele cazuri.

**Concluzii.** Astrocitoamele sunt cele mai frecvente tumori cerebrale asociate neurofibromatozei tip 1. Din punct de vedere histologic, astrocitomul pilocitic (WHO grad I) este principalul tip asociat neurofibromatozei tip 1, prezența sa fiind considerată definitorie pentru această boală.

Prezența simultană a două tumori cerebrale sincrone distincte este în mod cert un eveniment nefast rar în patologia pediatrică, chiar și atunci când ne raportăm exclusiv la acest tip de tumori la pacienții cu neurofibromatoză tip 1.

---

## SINDROMUL NEURO-CARDIO-FACIO-CUTANAT – UNITATE ÎN DIVERSITATE

CARMEN VULPOI<sup>1</sup>, MIHAELA ANTON<sup>2</sup>, JEANINA IDRICEANU<sup>1</sup>, IOANA VASILIU<sup>1</sup>,  
IOANA BODESCU<sup>1</sup>, ELENA BRAHA<sup>3</sup>, VOICHIȚA MOGOȘ<sup>1</sup>, CRISTINA RUSU<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Disciplina de Endocrinologie, UMF "Grigore T. Popa", Iași

<sup>2</sup>Secția de Endocrinologie, Spitalul Județean Bacău

<sup>3</sup>Disciplina de Genetică Medicală, UMF "Grigore T. Popa", Iași

---

Conceptul de sindrom neuro-cardio-facio-cutanat (NCFC) a fost recent formulat pentru a putea reuni o serie de afecțiuni ereditare care prezintă, în proporții diferite, o serie de elemente clinice comune: întârziere în creștere, retard intelectual, dismorfii cranio-faciale, malformații cardiace, anomalii cutanate. Substratul comun al acestor afecțiuni îl reprezintă dereglarea căii de semnalizare celulară Ras-MAPK. Entitățile incluse în NCFC sunt: sindromul Noonan, sindromul LEOPARD, sindromul Costello, sindromul cardio-facio-cutanat, unele forme de neurofibromatoză 1 sau unele sindroame noi, cum ar fi sindromul Legius.

Prezentăm câteva cazuri pentru cele două mai frecvente afecțiuni: sindromul Noonan (SN) și sindromul LEOPARD (SL), ilustrative atât pentru elementele comune, cât și pentru cele variabile. Din cele șapte cazuri de SN, patru se află în tratament cu hormon de creștere, cu un bun impact asupra creșterii staturale, certificând importanța diagnosticului precoce. Două cazuri aparțin aceleiași familii (mamă și fiu), mama unui alt caz având și ea elemente caracteristice fără a fi fost cert diagnosticată. Unul din copiii cu SN nu beneficiază încă de tratament cu hGH în pofida taliei mici ( $>-3$  DS), din cauza importantei deformări a coloanei vertebrale.

Cazul princeps de SL asociază tumoră cerebrală, încadrabilă în formele de manifestare ale NCFC, calea MAPK fiind implicată în tumorigeneză. Prezenta talie mică și simptome neurologice, ambele ameliorate după rezecția tumorii. Investigarea genetică a confirmat sindromul la încă patru cazuri (tatăl, doi frați și o soră), fiecare cu manifestări variate, de la pete café-au-lait la malformații cardiace.

Absența unor elemente patognomonice, ca și suprapunerea multor simptome poate face diagnosticul dificil, diagnosticul molecular oferind șansa de a depăși dificultățile diagnosticului clinic. Mai mult, mutații specifice ale genelor identificate în aceste boli sunt asociate cu fenotipuri distincte, ceea ce are o mare importanță pentru prognostic, ca și pentru sfatul genetic și pentru terapia adecvată. Un diagnostic precoce este important nu doar pentru tratamentul rapid al afecțiilor cu risc vital (malformații cardiace) și cel cronic al altor manifestări (talie mică), dar și pentru sfat genetic adecvat.

## MANAGEMENTUL PACIENTEI CU DEFICIT DE 21-HIDROXILAZA ÎN SARCINĂ

CORINA NEAMȚU, CLAUDIU ȚUPEA, LIA ANGUELOVA,  
ANDRA CARAGHEORGHEOPOL, CONSTANTIN DUMITRACHE

Institutul Național de Endocrinologie "C.I. Parhon", București, România

---

**Introducere.** 21- hidroxilaza, produsul genei CYP21A2 situată pe cromozomul 6, este o enzimă cu rol critic în steroidogeneză. Mutațiile CYP21A2 reprezintă cauza pentru mai mult de 90% din cazurile de hiperplazie adrenală congenitală. Transmiterea bolii este de tip autozomal recesiv, cu mutații care merg de la reducerea severă a activității enzimatice, până la forme ușoare, cu activitate enzimatică de 30-50%. Din punct de vedere clinic, există 2 forme "clasice" ale deficitului de 21- hidroxilază: cu pierdere de sare și fără, ambele cu virilizare. Tipul "non-clasic" sau "late-onset" are manifestări clinice mult mai subtile și se diagnostichează de obicei în adolescență sau la adultul tânăr. Hiperandrogenismul, anovulația cronică, tratamentul glucocorticoid excesiv, ambiguitatea genitală și tratamentul chirurgical al acesteia reprezintă potențiale cauze de infertilitate la pacientele cu această afecțiune.

**Premize și obiective.** Lucrarea de față își propune să facă o schemă de management în sarcină a pacientei cu deficit de 21-hidroxilază pe baza datelor din literatură, prezentând în a doua parte un caz clinic pentru exemplificare.

**Material și metodă.** Datele din literatură sunt reprezentate în cea mai mare parte de articole publicate în reviste de specialitate în ultimii 10 ani. În a doua parte prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 26 ani, cu deficit de 21-hidroxilază, forma ușor virilizantă, fără sindrom de pierdere de sare, aflată sub tratament supresiv cu dexametazonă, care rămâne însărcinată și se prezintă pentru reevaluare. Testarea genetică a partenerului a exclus prezența unei mutații cunoscute a genei CYP21A2. Evaluarea de laborator a arătat valori moderat crescute ale 17-OH progesteronului și ACTH, cu DHEAS și cortizol seric în limite, și CLU subnormal.

**Rezultate.** Deoarece astfel de cazuri sunt rare, nu există un consens în literatură privind evaluarea și tratamentul acestora. Dificultatea majoră constă în necesitatea instituirii precoce a tratamentului supresiv în cazul feților de sex feminin afectați, în condițiile în care stabilirea sexului fetal și a prezenței mutației este dificilă atât de devreme în sarcină. Sub supraveghere endocrinologică și obstetricală, evoluția sarcinii pacientei prezentate se menține în parametri normali. Având în vedere că probabilitatea combinată ca partenerul să fie heterozigot pentru o mutație necunoscută a CYP21A2, fătul să fie de de sex feminin și în același timp afectat, s-a schimbat tratamentul supresiv cu hidrocortizon. Acest medicament este metabolizat placentar, deci cu un efect mai redus pe axa hipotalamus-hipofiză-glande suprarenale fetale decât dexametazona.

**Discuții.** Fertilitatea este adesea diminuată la pacientele cu hiperplazie adrenală congenitală, iar managementul acestora este adesea dificil, în contextul incertitudinii privind sexul fătului, șansele ca acesta să fie afectat și tratamentul optim în astfel de situații. Datele din literatură privind astfel de cazuri sunt relativ puține și considerăm utilă prezentarea și discuția interdisciplinară a acestora.