



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

---



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

# NANISMUL HIPOFIZAR

Protocol clinic național  
(ediția I)

PCN-428

*Chișinău, 2023*

**Aprobat în cadrul ședinței Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății  
din 30.03.2023, proces verbal nr.1  
Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.1164 din 21.12.2023  
Cu privire la aprobarea protocolului clinic național „Nanismul hipofizar”**

## CUPRINS

|                                                                                                  |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>SUMARUL RECOMANDĂRIȘOR.....</b>                                                               | <b>3</b>  |
| <b>ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT.....</b>                                                     | <b>4</b>  |
| <b>PREFATĂ.....</b>                                                                              | <b>4</b>  |
| <b>A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ.....</b>                                                               | <b>4</b>  |
| A.1. Diagnosticul. Exemple de formare a diagnosticului clinic.....                               | 4         |
| A.2. Codul bolii (CIM 10).....                                                                   | 5         |
| A.3. Utilizatorii.....                                                                           | 5         |
| A.4. Obiectivele protocolului.....                                                               | 5         |
| A.5. Elaborarea protocolului.....                                                                | 5         |
| A.6. Revizuirea protocolului.....                                                                | 5         |
| A.7. Lista cu informații despre autorii și participanții la elaborarea protocolului.....         | 6         |
| A.8. Definițiile folosite în document.....                                                       | 7         |
| A.9. Epidemiologie.....                                                                          | 7         |
| <b>B. PARTEA GENERALĂ. Niveluri de asistență medicală.....</b>                                   | <b>8</b>  |
| B.1. Nivel de asistență medicală primară (medic de familie).....                                 | 8         |
| B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu (endocrinolog).....                 | 9         |
| B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească (endocrinolog în secție de staționar).....        | 10        |
| <b>C.1. ALGORITMII DE CONDUCĂRE.....</b>                                                         | <b>11</b> |
| C.1.1. Algoritmul diagnosticului diferențial ale principalelor forme de tulburări creșterii..... | 11        |
| C.1.2. Algoritmul etapizat de diagnostic al deficitului hormonului de creștere.....              | 12        |
| C.1.3. Algoritmul de supraveghere în timpul tratamentului cu hormon de creștere.....             | 13        |
| <b>C.2. DESCRIEREA PATOLOGIEI , METODELOR, TEHNICILOR ȘI A<br/>PROCEDURILOR.....</b>             | <b>14</b> |
| C.2.1. Clasificarea hipopituitarismului și a nanismului hipofizar.....                           | 14        |
| C.2.2. Etiologie .....                                                                           | 15        |
| C.2.3. Profilaxia.....                                                                           | 17        |
| C.2.4. Conduita pacientului.....                                                                 | 17        |
| C.2.4.1. Anamneza.....                                                                           | 17        |
| C.2.4.2. Examenul fizic (datele obiective).....                                                  | 18        |
| C.2.4.2.1. Indicii antropometrici.....                                                           | 19        |
| C.2.4.2.2. Particularitățile clinice ale hipopituitarismului.....                                | 19        |
| C.2.4.3. Investigații paraclinice.....                                                           | 21        |
| C.2.4.3.1. Investigații de laborator .....                                                       | 22        |
| C.2.4.3.2. Investigații imagistice.....                                                          | 24        |
| C.2.4.4. Diagnostic pozitiv și diagnostic diferențial.....                                       | 24        |
| C.2.4.4.1 Diagnostic pozitiv .....                                                               | 24        |
| C.2.4.4.2 Diagnostic diferențial.....                                                            | 25        |
| C.2.4.5. Prognosticul.....                                                                       | 26        |
| C.2.4.6. Criteriile de spitalizare.....                                                          | 26        |
| C.2.4.7. Tratamentul nanismului hipofizar.....                                                   | 27        |
| C.2.4.7.1. Tratamentul etiologic.....                                                            | 27        |
| C.2.4.7.2. Tratamentul patogenetic cu hormon de creștere recombinat (rGH).....                   | 27        |
| C.2.4.7.3. Complicațiile tratamentului cu rGH.....                                               | 28        |
| C.2.4.7.4. Monitorizarea în cursul tratamentului cu rGH.....                                     | 29        |
| C.2.4.7.5. Tratamentul deficiențelor endocrine asociate.....                                     | 29        |
| C.2.4.8. Evoluție și supraveghere.....                                                           | 31        |

|                                                                                                        |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| C.2.4.9. Reabilitarea.....                                                                             | 31        |
| <b>D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU ÎNDEPLINIREA<br/>PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.....</b> | <b>32</b> |
| D.1. Instituțiile de asistență medicală primară.....                                                   | 32        |
| D.3. Instituții raionale/republicane de asistență medicală specializată de ambulator.....              | 32        |
| D.4. Instituții de asistență medicală spitalicească cu secție de endocrinologie.....                   | 32        |
| <b>E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI.....</b>                                 | <b>33</b> |
| <b>ANEXE. ....</b>                                                                                     | <b>34</b> |
| Anexa 1. Grade de recomandare (Sistemul GRADE).....                                                    | 34        |
| Anexa 2. Fișa standardizată de audit bazat pe criterii .....                                           | 34        |
| Anexa 3. Curba de creștere pentru băieți 0 - 36 luni, înălțimea și greutatea raportate la vârstă..     | 36        |
| Anexa 4. Curba de creștere pentru fete 0 -36 luni, înălțimea și greutatea raportate la vârstă.....     | 37        |
| Anexa 5. Curba de creștere pentru băieți 2 -20 ani, înălțimea și greutatea raportate la vârstă...      | 38        |
| Anexa 6. Curba de creștere pentru fete 2 - 20 ani, înălțimea și greutatea raportate la vârstă.....     | 39        |
| Anexa 7. Informație pentru pacienți la tema „Nanismul hipofizar”.....                                  | 40        |
| <b>BIBLIOGRAFIE .....</b>                                                                              | <b>42</b> |

---

## SUMARUL RECOMANDĂRILOR

1. Profilaxia nanismului hipofizar include supravegherea medicală în sarcină, depistarea precoce și tratamentul adecvat al infecțiilor intrauterine și în perioada copilăriei, evitarea administrării medicamentelor și a substanțelor toxice, a traumatismului, inclusiv intranatal (*Casete 1-5*).
2. Screeningul nanismului hipofizar include supravegherea dezvoltării fizice a copiilor la toate etapele de creștere, ceea ce va permite depistarea precoce a problemelor de creștere, prezentarea pentru consultul de specialitate, cu scop de prevenire a staturii joase finale (*Algoritme C.1.1., C.1.2; Casete 1-17; Anexe 3-6*).
3. Identificarea copiilor cu modificări clinice caracteristice deficitului hormonului de creștere necesită confirmarea diagnosticului de nanism hipofizar (*Algoritme C.1.1., C.1.2; Casete 2-11*).
4. Stabilirea diagnosticului de nanism hipofizar include analiza datelor antropometrice, evidențierea modificărilor clinice (*Casete 1-17*) și a celor paraclinice (*Algoritm C.1.2; Casete 18-23*).
5. Endocrinologul va stabili planul de acțiune pentru confirmarea diagnosticului (*Algoritme C.1.1., C.1.2.*) și va determina necesitatea spitalizării (*Tabel 4; Caseta 35*).
6. Confirmarea deficitului hormonului de creștere se bazează pe teste de stimulare cu agenți farmacologici: arginină, insulină, clonidină. Se recomandă 2 teste de stimulare, dar în cazul în care primul test indică STH 10 ng/ml și mai mult, al doilea test nu se efectuează (*Algoritme C.1.1., C.1.2; Casete 18-21*).
7. Determinarea nivelului seric de IGF-1 reprezintă un instrument important în suspectarea deficitului de STH, dar este necesar de utilizat doar împreună cu rezultatele testelor pentru stimularea STH. Un nivel seric normal de IGF-1 nu exclude diagnosticul deficitului de STH (*Algoritme C.1.1., C.1.2; Caseta 23*).
8. Analiza sângelui la cariotip este obligatorie pentru toate fetele cu deficit statural >2DS (*Algoritm C.1.2; Caseta 23*).
9. RMN hipofizară trebuie efectuată la orice copil cu deficit confirmat de modificări de STH pentru excluderea proceselor de volum (*Algoritme C.1.2., C.1.3.; Casete 24-26*).
10. Tratamentul hormonal de substituție aplicat la timp și în volum deplin de către medicul endocrinolog, poate asigura o dezvoltare fizică acceptabilă și este asociat cu un prognostic favorabil în formele congenitale de Nanism hipofizar (*Casete 34, 47, 48*).
11. Tratamentul nanismului hipofizar este complex, atât etiologic (când este posibil), cât și patogenetic, care include corecția tulburărilor de creștere (tratamentul cu hormon de creștere recombinat) și corecția tulburărilor endocrine asociate (*Casete 36-46*).

## ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

|                |                                                                                                     |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ACTH</b>    | Hormonul adrenocorticotrop                                                                          |
| <b>ADH</b>     | Hormon antidiuretic (vasopresină)                                                                   |
| <b>BMP</b>     | Proteinele morfogenetice osoase                                                                     |
| <b>CDGP</b>    | Întârziere constituțională a creșterii și a pubertății (Constitutional delay of growth and puberty) |
| <b>CKD</b>     | Boala renală cronică (chronic kidney disease)                                                       |
| <b>DS</b>      | Deviație standard                                                                                   |
| <b>DSO</b>     | Displazie septo-optică                                                                              |
| <b>FGF</b>     | Fibroblast growth factor                                                                            |
| <b>FSH</b>     | Hormonul foliculostimulant                                                                          |
| <b>FSS</b>     | Statura scurtă familială (Familial Short Stature)                                                   |
| <b>GH</b>      | Hormon de creștere (Growth hormone)                                                                 |
| <b>GHRH</b>    | Somatoliberina                                                                                      |
| <b>HP</b>      | Hipopituitarism                                                                                     |
| <b>IBD</b>     | Boală inflamatorie intestinală (inflammatory bowel disease)                                         |
| <b>IGF-1</b>   | Somatomedina C (Insulin-like growth factor)                                                         |
| <b>IGFBP-3</b> | Proteina liantă a factorului de creștere (IGF-1 binding protein 3)                                  |
| <b>ISS</b>     | Statura scurtă idiopatică (Idiopathic Short Stature)                                                |
| <b>LH</b>      | Hormon luteinizant                                                                                  |
| <b>PRL</b>     | Prolactina                                                                                          |
| <b>PTH-RP</b>  | Proteina asociată hormonului paratiroidian                                                          |
| <b>rGH</b>     | Hormon de creștere recombinat                                                                       |
| <b>RMN</b>     | Rezonanță magnetică nucleară                                                                        |
| <b>SDS</b>     | Scorul deviației standard                                                                           |
| <b>SGA</b>     | Greutate mică pentru vârsta gestațională (small for gestational age)                                |
| <b>STH</b>     | Hormon somatotrop                                                                                   |
| <b>TSH</b>     | Hormonul tireostimulant                                                                             |
| <b>T3</b>      | Triiodtironina                                                                                      |
| <b>T4</b>      | Tiroxina                                                                                            |

## PREFAȚĂ

Protocolul clinic național a fost elaborat de către grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii Catedrei Endocrinologie a USMF „Nicolae Testemițanu” și specialiștii IMSP Institutul Mamei și Copilului. Protocolul a fost elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind „Nanismul hipofizar” și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor clinice instituționale. La recomandarea MS RM pentru monitorizarea protocoalelor clinice instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în PCN.

## A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

### A.1. Diagnosticul:

1. Hipopituitarism.
2. Insuficiență adenohipofizară somatotropă.
3. Nanism hipofizar.

## A.2. Codul bolii CIM 10

|     |                                          |
|-----|------------------------------------------|
| E23 | Hipofunția și alte dereglări hipofizare. |
|     | E23.0 Hipopituitarism.                   |
|     | E23.1 Hipopituitarism medicamentos.      |

## A.3. Utilizatorii:

- Prestatorii serviciilor de AMP (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- Prestatorii serviciilor de AMSA (endocrinologi, pediatri, andrologi);
- Prestatorii serviciilor de AMS (secțiile de pediatrie ale spitalelor raionale, municipale și republicane (pediatri), secțiile de endocrinologie ale spitalelor municipale, republicane (endocrinologi).

**Notă:** Protocolul, la necesitate, poate fi utilizat și de alți specialiști.

## A.4. Obiectivele protocolului:

1. A spori proporția copiilor cu deficit de creștere diagnosticat precoce;
2. A ameliora calitatea examinării clinice și paraclinice la pacienții cu nanism hipofizar;
3. A asigura accesul liber la serviciile de diagnostic și tratament specifice pentru pacienții cu nanism hipofizar;
4. A îmbunătăți calitatea serviciilor medicale acordate pacienților cu nanism hipofizar la fiecare nivel.

**A.5. Elaborat:** 2023

**A.6. Revizuire:** 2028

## A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:

| Prenume, nume           | Loc de muncă, funcții                                                               |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Gheorghe Caradja</i> | - dr.șt.med., conf.univ., Catedra de endocrinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”     |
| <i>Lorina Vudu</i>      | - dr.șt.med., conf.univ., Catedra de endocrinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”     |
| <i>Dumitru Harea</i>    | - dr.șt.med., conf.univ., Catedra de endocrinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”     |
| <i>Cristina Rizov</i>   | - dr.șt.med., conf.univ., Catedra de endocrinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”     |
| <i>Stela Vudu</i>       | - asist.univ., Catedra de endocrinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”                |
| <i>Aristia Seremet</i>  | - asist.univ., Catedra de endocrinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”                |
| <i>Andrian Chiriac</i>  | - medic endocrinolog, șef Secție endocrinologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului |
| <i>Diana Munteanu</i>   | - asist. univ., Catedra de endocrinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”               |
| <i>Valeriu Eșanu</i>    | - medic endocrinolog, Secția de endocrinologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului  |

## Recenzenți:

**Larisa Zota**, dr.șt.med., conf.univ. Catedra de Endocrinologie USMF „Nicolae Testemițanu”.

**Ina Palii**, dr.hab.șt.med., prof. univ., șef Clinică Pediatrie, IMSP Institutul Mamei și Copilului.

## Protocolul a fost examinat și aprobat de:

| Denumirea/instituția                                  | Numele și semnătura                                    |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Catedra de endocrinologie, USMF „Nicolae Testemițanu” | <b>Lorina Vudu</b> dr.șt.med., conf.univ., șef catedră |

|                                                                                       |                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”                                   | <b>Ninel Revenco</b> , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef departament   |
| Comisia științifico-metodică de profil „Medicină Internă”, USMF „Nicolae Testemițanu” | <b>Sergiu Matcovschi</b> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte     |
| Catedra de medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”                          | <b>Anatolie Vișnevschi</b> , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef catedră |
| Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”           | <b>Nicolae Bacinschi</b> , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef catedră   |
| Catedra de medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”                            | <b>Ghenadie Curocichin</b> , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef catedră |
| Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale                                     | <b>Dragoș Guțu</b> , director general                                   |
| Compania Națională de Asigurări în Medicină                                           | <b>Ion Dodon</b> , director general                                     |
| Consiliul de Experti al Ministerului Sănătății                                        | <b>Aurel Grosu</b> , dr. hab. șt. med., prof.univ., președinte          |

## A.8. Definițiile folosite în document

**Deficit de creștere** – înălțime mai mică de percentila 3 sau -2 DS de la media populațională pentru o anumită vârstă cronologică și sex.

**Hipopituitarismul** - include secreția scăzută a unuia sau a mai multor hormoni din cei sintetizați de către glanda hipofiză.

**Hipostatura proporțională** (PSS) – include statura joasă cu membrele și trunchiul proporționale, dar mici.

**Hipostatura disproportională** (DSS) - implică o diferență semnificativă între înălțimea în poziția șezut și la stat în picioare.

**Insuficiența adenohipofizară** – deficit de secreție a hormonilor tropi adenohipofizari, manifestată clinic prin deficit de creștere (STH), hipotiroidie secundară (TSH), hipogonadism secundar (LH, FSH), hipocorticism secundar (ACTH).

**Nanism hipofizar** – patologie determinată de deficitul secreției de STH caracterizată prin retardare în creștere.

**Nanism prin depravare** – condiție în care tulburările emoționale și lipsa de îngrijire duc la deficit de creștere.

**Panhipopituitarism** - deficitul de secreție a tuturor hormonilor hipofizari (insuficiență adenohipofizară + diabet insipid).

## A.9. Informație epidemiologică

- Se estimează, că între 1:3000 și 1:10000 de copii născuți în fiecare an au o formă de nanism.
- Nanismul hipofizar este întâlnit în 7 – 10% cazuri din totalul nanismelor.
- În 2004, peste 20000 de copii din SUA administrau terapie suplimentară cu GH și aproximativ un sfert dintre aceștia au avut cauze organice ale deficienței de GH.
- Se pare că nu există o predispoziție rasială sau etnică pentru nanismul hipofizar.
- În SUA, 2,5 % din populație este de statură joasă.
- Studiul UTAH, mare populațional privind creșterea la copii, a concluzionat că tulburările endocrine de creștere afectează ambele sexe, dar sexul masculin este mai predispus să se adreseze după asistență medicală din cauza prevalenței dificultăților de integrare socială.
- Diferite grupuri etnice au staturii medii diferite, moment care este esențial de a fi luat în considerație la compararea parametrilor medii și din această cauză se recomandă compararea înălțimii unui individ cu persoanele din aceeași populație.
- Frecvența este mai mare la băieți decât la fete, raportul fiind între 7/1 și 3/1.
- Malnutriția reprezintă un factor etiologic frecvent întâlnit în problemele de creștere la copii, în special în țările în curs de dezvoltare.

## B. PARTEA GENERALĂ

| B.1. Nivel de asistență medicală primară                                                           |                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Măsuri                                                                                             | Motive (Repere)                                                                                                                                                                                                        | Pași (Modalități și condiții de realizare)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>1. Profilaxia primară</b><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><b>2. Profilaxia secundară</b> | <p>Prevenirea instalării deficitului hormonului de creștere.</p> <p>Depistarea precoce a problemelor de creștere la copii în vederea tratamentului pentru preîntâmpinarea staturii joase finale.</p>                   | <p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Supraveghere medicală în sarcină.</li> <li>Profilaxia, depistarea precoce și tratamentul adecvat al infecțiilor intrauterine și în perioada copilăriei.</li> <li>Evitarea medicamentelor, condițiilor și a substanțelor toxice.</li> <li>Profilaxia diferitor forme de traumatism, inclusiv intranatal (<i>Casete 1 – 17; Anexe 3 - 6</i>).</li> <li>Supravegherea dezvoltării fizice a copiilor la toate etapele de creștere.</li> <li>Prezentarea precoce la consult medical cu respectarea indicațiilor de tratament și monitorizare (<i>Algoritme 1,2,3; Casete 1 -17</i>)</li> </ul> <p><b>Grad de recomandare A.</b></p> |
| <b>3. Screening</b>                                                                                | Identificarea copiilor cu deficit posibil al hormonului de creștere.                                                                                                                                                   | <p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Examinarea copiilor cu factori de risc, acuze, anamneză, aspect exterior, modificări clinice și paraclinice caracteristice deficitului hormonului de creștere (<i>Algoritme 1, 2; Casete 1 - 33</i>).</li> </ul> <p><b>Grad de recomandare B.</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>4. Diagnosticul</b>                                                                             | <p>Acumularea informației despre semnele clinice, care suspectă sau confirmă prezența nanismului hipofizar la pacient.</p> <p>Analiza rezultatelor de investigații, care sunt caracteristice nanismului hipofizar.</p> | <p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza</li> <li>Examenul clinic <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Analiza datelor antropometrice;</li> <li>✓ Evidențierea modificărilor clinice (<i>Casete 5-17, Anexe 3-6</i>). <b>Grad de recomandare A.</b></li> </ul> </li> <li>Examenul paraclinic <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Analiza generală a sângelui, ionograma, dozări hormonale ș.a.;</li> </ul> </li> <li>Examen Imagistic (<i>Algoritme C.1.1., C.1.2., Tabel 4, Casete 5 - 33</i>).</li> </ul> <p><b>Grad de recomandare A.</b></p>                                                                                                      |
| <b>5. Tratament</b>                                                                                | Optimizarea calității vieții pacientului.                                                                                                                                                                              | <p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Administrarea atât a tratamentului etiologic, cât și a celui hormonal de substituție, recomandat de endocrinolog.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>6. Supraveghere</b>                                                                             | Menținerea stării compensate cu tratament care asigură dezvoltarea fizică, neuropsihică armonioasă.                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prin instruire, examen medical, dozări periodice de hormoni tropi și periferici (<i>Algoritm C.1.3.; Tabel 5; Casete 36 – 48</i>).</li> </ul> <p><b>Grad de recomandare A</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

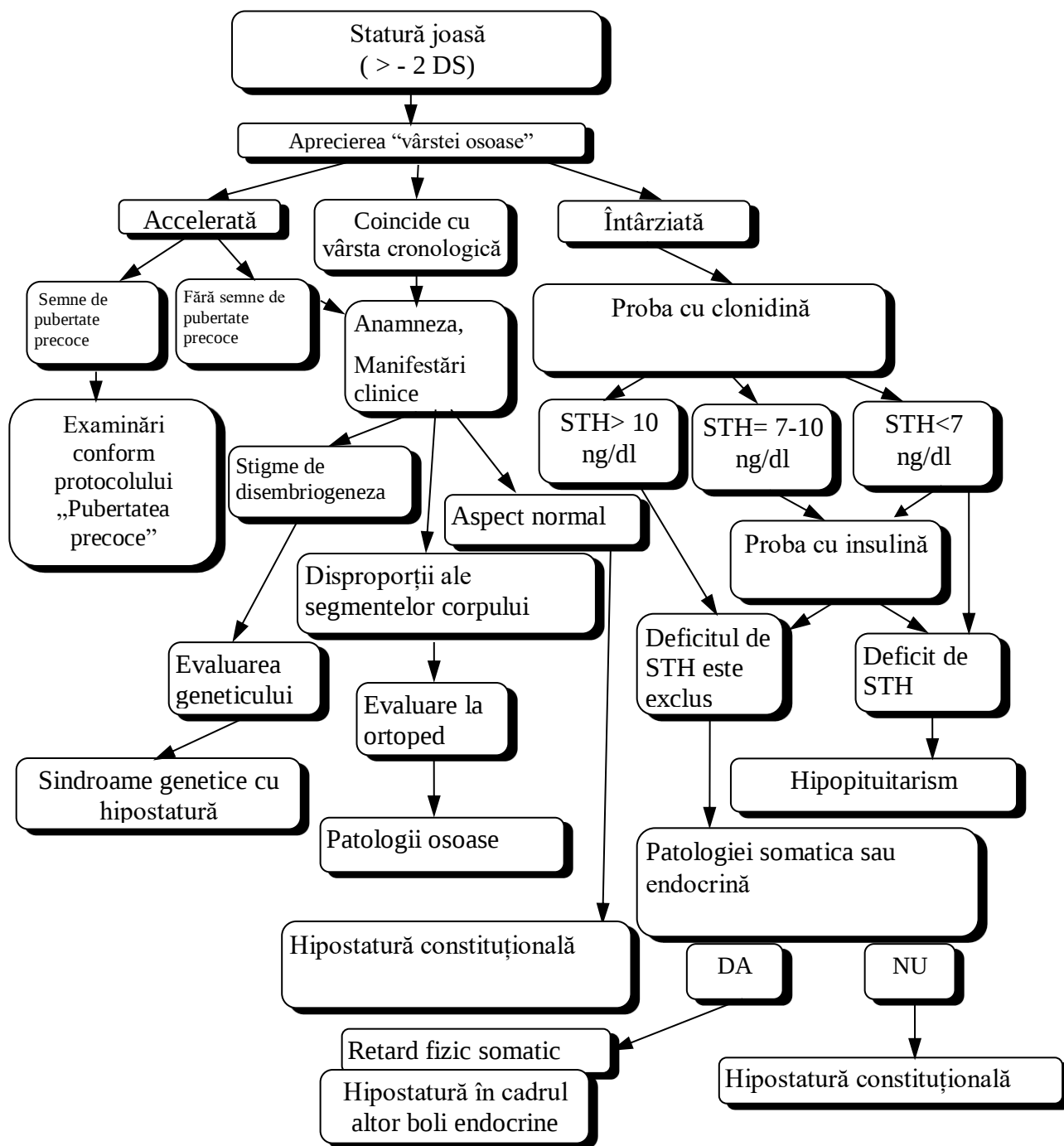
| <b>B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu (endocrinolog)</b> |                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Măsuri</b>                                                                      | <b>Motive (repere)</b>                                                                                                | <b>Pași (Modalități și condiții de realizare)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>1. Screening pasiv (la adresare)</b>                                            | Inițierea precoce a procedurilor de examinare specifică pentru diagnosticul nanismului hipofizar.                     | <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se va efectua la copiii din grupurile de risc în dezvoltarea deficitului STH cu luarea în calcul a datelor antropometrice și indicarea testărilor hormonale (<i>Algoritme 1, 2; Casete 1 - 33</i>).</li> </ul> <b>Grad de recomandare B</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>2. Diagnosticul</b>                                                             | Confirmarea diagnosticului de nanism hipofizar cu evidențierea situațiilor clinice particulare.                       | <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza</li> <li>Examenul fizic <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Acuzele și examenul fizic stabilesc diagnosticul de deficit statural (<i>Casete 5-17, Anexe 3-6</i>).</li> </ul> </li> <li>Examenul paraclinic obligatoriu și recomandabil pentru <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Stabilirea cauzei hipofizare a nanismului.</li> <li>✓ Stabilirea planului de acțiune pentru confirmarea diagnosticului.</li> <li>✓ Aprecierea modificărilor caracteristice în analiza generală a sângelui, ionogramă, dozări hormonale ș.a., investigațiile instrumentale cu semne caracteristice nanismului hipofizar (<i>Algoritme C.1.1., C.1.2., Tabel 4, Casete 5 - 33</i>).</li> </ul> </li> </ul> <b>Grad de recomandare A.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnosticul diferențial al nanismului hipofizar (<i>Algoritme C.1.1., C.1.2.; Tabele 1-3; Casete 28-33</i>).</li> </ul> <b>Grad de recomandare A</b> |
| <b>3. Tratament</b>                                                                | Compensarea deficitului hormonal cu asigurarea dezvoltării fizice armonioase.                                         | <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Decizia asupra tacticii de tratament: staționar versus ambulator.</li> <li>Asigurarea continuității terapiei hormonale de substituție cu doze corespunzătoare.</li> <li>Organizarea tratamentului altor boli, care au instalat nanismului hipofizar sau sunt asociate și pot agrava starea pacientului (<i>Algoritm C.1.3; Tabel 5; Casete 36 – 46</i>).</li> </ul> <b>Grad de recomandare A.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>4. Supraveghere</b>                                                             | Menținerea permanentă a stării compensate și, la necesitate, ajustarea dozelor tratamentului hormonal de substituție. | <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Control medical sistematic al pacientului la endocrinolog (<i>Tabel 4; Casete 3-17; Algoritme 3-6</i>).</li> <li>Aprecierea eficienței terapeutice la pacientul concret (<i>Tabel 4; Casete 5-17;</i>).</li> <li>Referire către AMS (secția de endocrinologie) la necesitate (<i>Caseta 35</i>).</li> <li>Selectarea managementului de diagnostic și tratament în funcție de starea clinică (<i>Algoritme C.1.2., C.1.3.</i>).</li> <li>Aprecierea capacității de muncă și a prognosticului (<i>Caseta 34, 48</i>);</li> <li>Instruirea pacientului/îngrijitorilor asupra necesității tratamentului (<i>Caseta 6-11, 34, 35, 40-48, Anexa 7</i>).</li> </ul> <b>Grade de recomandare A</b>                                                                                                                                                                                                                                               |

| <b>B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească</b> |                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Măsuri</b>                                         | <b>Motive (repere)</b>                                                                                        | <b>Pași (Modalități și condiții de realizare)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>1.Spitalizarea</b>                                 | Stabilirea corectă a diagnosticului și a complicațiilor.Selectarea tratamentului eficient.                    | <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Determinarea necesității spitalizării în baza criteriilor de spitalizare (<i>Algoritme C.1.2.,C.1.3; Caseta 35</i>).<b>Grad de recomandare A.</b></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>2. Diagnosticul</b>                                | Confirmarea diagnosticului cu evidențierea situațiilor clinice particulare.                                   | <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Examenul clinic al pacientului. <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Analiza acuzelor, factorilor etiologici provocatori ai nanismului hipofizar (<i>Tabele 1-3; Casete 3-7.</i>)</li> <li>✓ Evidențierea modificărilor clinice de sisteme și organe (<i>Tabel 4; Casete 8-17, Anexe 3-6.</i>)</li> <li>✓ Specificarea formei clinice a nanismului (<i>Algoritm C.1.1; Tabele 1-3;Casete 1-17;</i>).</li> </ul> </li> </ul> <b>Grad de recomandare A.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Examenul paraclinic al pacientului</li> <li>Stabilirea planului de diagnostic și tratament al pacientului (<i>Algoritme C.1.2.,C.1.3; Tabel 4; Casete 18 - 26.</i>)</li> <li>Evidențierea modificărilor caracteristice în analiza sumară a sângelui, ionogramă, dozări hormonale, teste farmacologice de stimulare, investigații instrumentale (<i>Casete 18 - 26.</i>)</li> <li>Diagnosticul diferențial al formelor de nanism (<i>Algoritme C.1.1., C.1.2.;Tabele 1-3; Casete 28-33.</i>)</li> <li>Aprecierea indicațiilor pentru consultații interdisciplinare (<i>Algoritme C.1.1.,X.1.2.;Casete 1, 28-33.</i>)</li> </ul> <b>Grad de recomandare A.</b> |
| <b>3. Tratament</b>                                   | Înlăturarea cauzei și compensarea insuficienței hormonale.                                                    | <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamentul maladiilor care au determinat sau agravează deficitul hormonului de creștere.</li> <li>Selectarea dozelor de substituție.</li> <li>Tratamentul nuanțat al diverselor forme de nanism și de hipopituitarism (<i>Algoritm C.1.3.; Tabel 5; Casete 36-46.</i>)</li> </ul> <b>Grad de recomandare A.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>4.Școlarizarea pacientului</b>                     | Instruirea și motivarea pacientului de a respecta regimul de viață și tratamentul recomandat de endocrinolog. | <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Învățarea tehnicii de injectare a STH (<i>Caseta 40</i>).</li> <li>Recunoașterea semnelor de pericol pentru adresare de urgență după ajutor medical (<i>Algoritm C.1.3; Casete 11-17,34,35; Anexa 7.</i>)</li> <li>Acordarea suportului psihologic (<i>Casete 47,48</i>).</li> </ul> <b>Grad de recomandare A.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>5.Externarea pacientului</b>                       | Nuanțarea tratamentului și supravegherii.                                                                     | <b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Menționarea în extras a diagnosticului corect, complicațiilor, rezultatelor investigațiilor, a evidenței, tratamentului pacientului la domiciliu (<i>Algoritm C.1.3; Casete 1-48.</i>)</li> </ul> <b>Grad de recomandare A.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |



## C. 1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

### C.1.1. Algoritmul diagnosticului diferențial ale principalelor forme de tulburare a creșterii.



## C. 1.2. Algoritmul etapizat de diagnostic al deficitului hormonului de creștere

### Etapa I. Aprecierea riscului de deficit STH

Abateri auxologice

- Hipostatură severă ( $\text{SDS} < -3 \text{ DS}$ )
- Ritm de creștere brusc scăzut ( $\text{SDS} < -2 \text{ DS}$  în 12 luni)
- Deficit satural  $-2 \text{ DS}$  și ritm de creștere  $-1 \text{ DS}$  în 12 luni
- Deficit satural  $-1,5 \text{ DS}$  și ritm de creștere  $-1,5 \text{ DS}$  în 2 ani
- Tablou clinic penru deficit de STH

Factori de risc

- Istoric de tumori cerebrale, iradiere a craniului sau alte patologii organice hipotalamohipofizare
- Anomalii imagistice depistate ocazional la nivel de hipofiză

La prezența unei situații de mai sus se trece la etapa II, în caz contrar reevaluare peste 6 luni



### Etapa II. Screeningul pentru deficitul STH și altor situații asociate

A. Examen paraclinic cu includerea vârstei osoase, funcției tiroidiene, cariotip (la fete), analize biochimice

B. Nivelul IGF-I și IGFBP-3

- IGF-I/IGFBP-3 valori peste medie – supraveghere în dinamică și revenire la etapa I peste 6 luni
- IGF-I/IGFBP-3 valori scăzute – se trece la etapa III, dar în caz de modificări RMN hipofizare, testele de stimulare sunt opționale
- Dacă deficitul satural este  $< -2,25 \text{ DS}$  se trece la etapa III indiferent de rezultatele screeningului



### Etapa III. Teste de stimulare

Această etapă nu este obligatorie în cazul prezenței datelor clinice certe ale deficitului STH pe fon de factori de risc și IGF-I vădit scăzut. Se efectuează 2 din testele farmacologice enumerate (la necesitate se face priming cu steroizi sexuali):

- Clonidinum\*
- Arginini
- Insulină
- Glucagon
- Levodopum\*
- Propranololum

Dacă în ambele probe STH  $< 10 \text{ ng/dl}$  se trece la etapa IV

Dacă STH  $> 10 \text{ ng/dl}$ , dar deficitul satural este  $< -2,25 \text{ DS}$  este opțional tratamentul hipostaturii idiopatice (etapa V) \*Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor



### Etapa IV. Evaluarea hipofizei

Efectuarea RMN în regim hipofizar

Evaluarea deficitului altor hormoni tropi



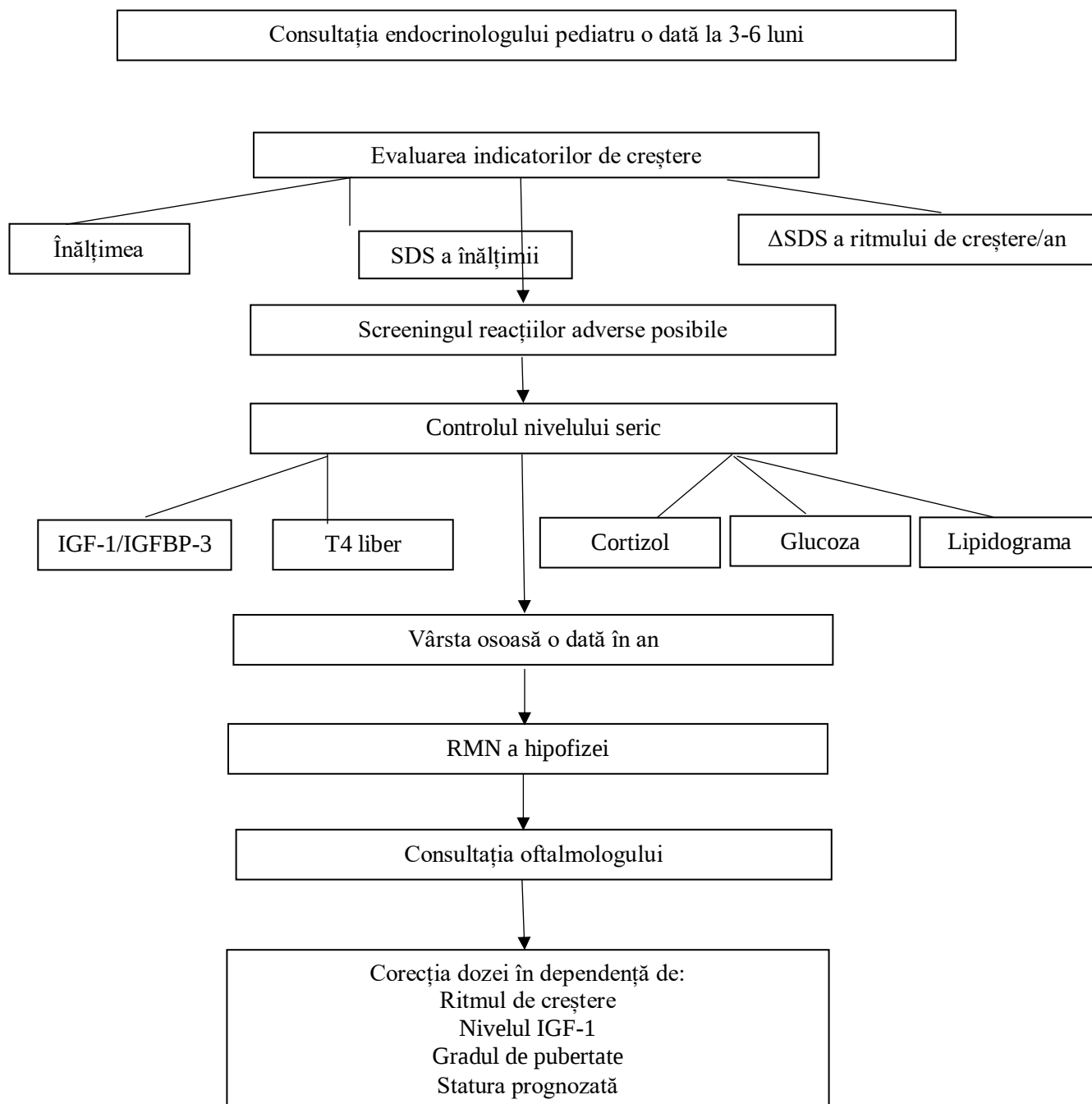
### Etapa V. Tratament

Inițierea tratamentului cu hormon de creștere

Evaluarea regulată a dinamicii de creștere, IGF-I și IGFBP-3 (în plan de complianță și siguranță)

Testare repetată a secreției STH la sfârșitul tratamentului, în cazul diagnosticului de deficit STH.

### C. 1.3. Algoritm de supraveghere în timpul tratamentului cu hormon de creștere



## C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

### C.2.1. Clasificarea hipopituitarismului și a nanismului hipofizar

Nu există o clasificare unanimă a hipopituitarismului. Se disting hipopituitarismul **congenital** și **dobândit**. Cea mai comodă pentru clinicieni este considerată clasificarea în baza etiologiei:

#### **Caseta 1. Clasificarea etiologică a hipopituitarismului**

##### **I. HP congenital**

##### **1. Ereditar**

*Deficit izolat de GH*

##### **A. Mutațiile genei GH:**

- 1) Tip IA – deleția genei GH, tipul de transmitere autosomal recesiv (tipul Illig de deficit GH);
- 2) Tip IB – tipul de transmitere autosomal recesiv;
- 3) Tip II: Autosomal dominant;
- 4) Tip II: tip de transmitere recesiv, X-linkat;

##### **B. Mutațiile genei receptorului GHRH – R.**

*Deficit multiplu de hormoni adenohipofizari:*

- 1) Mutația genei P1T
- 2) Mutația genei PROP1

##### **2. Deficit idiopatic de GHRH-R.**

##### **3. Defecte de dezvoltare a sistemului hipotalamo-hipofizar:**

- 1) Defectele porțiunii craniene a tubului neural:
  - Anencefalia, holoproencefalia;
  - Displazia septo-otică.
- 2) Disgenezia hipofizei:
  - Aplazia, hipoplazia congenitală a hipofizei;
  - Ectopia hipofizei.

##### **II. HP dobândit:**

##### **1. Tumorile hipotalamusului și a hipofizei:**

- Craniofaringiom;
- Hamartom;
- Neurofibrom;
- Germinom;
- Adenom hipofizar;

##### **2. Tumorile altor regiuni ale creierului - Gliomul hiasmei optice;**

##### **3. Traume cranio-cerebrale, chirurgicale a tijei pituitare;**

##### **4. Infecții: encefalită, meningită virală, bacteriană, hipofizită nespecifică (autoimună);**

##### **5. Chisturi arahnoidiene supraselare, hidrocefalie, sindromul șei turcești goale;**

##### **6. Patologia vasculară: Aneurisele vaselor hipofizei, infarctul hipofizei.**

##### **7. Iradierea capului, gâtului:**

- Leucemie, meduloblastom, retinoblastom;
- Alte tumori a capului și gâtului;
- Iradierea întregului corp (de exemplu transplantul măduvei osoase).

##### **8. Consecințele toxice a chimioterapiei;**

##### **9. Boli infiltrative : Histiocitoză, Sarcoidoză;**

**Caseta 2. Clasificarea clinică a Nanismului hipofizar:**

- Nanism hipofizar pur;
- Nanism hipofizar cu hipotiroidie;
- Nanism hipofizar cu infantilism sexual;
- Nanism hipofizar cu hipotiroidie și infantilism sexual.

**C.2.2. Etiologie****Hipopituitarism congenital****Formele ereditare**

Factorul genetic în cadrul deficitului hormonului de creștere este suspectat la cei cu rude de gradul I cu aceeași patologie (cu deficit statural < 3 DS) și se întâlnește în 5-30% cazuri.

**Caseta 3. Semne sugestive pentru deficitul ereditar de STH**

Suspectarea formei ereditare a deficitului de STH e posibilă în următoarele situații:

- Apariția precoce a retardului statural;
- Anamneza familială agravată cu prezența hipostaturii la membrii familiei sau prezența consanguinității;
- Statura < 3 DS;
- Efect secretor slab la testele de stimulare a STH;
- IGF-I scăzut (>2 DS).

**Deficitul ereditar izolat al hormonului de creștere**

Deficitul ereditar izolat de STH este asociat cu 5 maladii ereditare diferite (tabele 1,2,3)

**Tabel 1. Deficitul izolat al hormonului de creștere.**

| Transmitere autozomal recesiv                   | Transmitere autozomal dominant                    |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Deficit izolat al hormonului de creștere tip IA | Deficit izolat al hormonului de creștere tip II   |
| Deficit izolat al hormonului de creștere tip IB | Deficit izolat al hormonului de creștere X lincat |
| Deficit al receptorului GRH                     |                                                   |

**Tabel 2. Defectele genelor responsabile de deficitul izolat al hormonului de creștere.**

| Gena        | Tipul transmiterii | Defectul molecular                         | Manifestările deficitului hormonului de creștere                    | Hipoglicemia | Micro penis | Hormon de creștere endogen                                               | Efectul terapiei cu STH                                                                                        |
|-------------|--------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>GH-1</b> |                    |                                            |                                                                     |              |             |                                                                          |                                                                                                                |
| Tip IA      | Autozomal recesiv  | Deleții sau mutații GH-1 (defecte majore). | - retard statural manifest după naștere;<br>- deficit major al STH. | +            | +           | - lipsa sintezei STH;<br>- după stimularea nu se detectează nivelul TSH. | - risc mare (50%) de creștere a titrului de Ac către STH exogen care blochează efectul stimulant al creșterii. |
| Tip IB      | Autozomal recesiv  | - Mutații sau mici deleții a GH-1;         | - Manifestări mai ușoare ca în tip IA.                              | +/-          | +/-         | - are loc sinteza incompletă a STH;                                      | +                                                                                                              |

|               |                    |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                      |     |     |                                                             |   |
|---------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-------------------------------------------------------------|---|
|               |                    | - Mutații a GHRH-R                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                      |     |     | - după stimula rea STH nu se detectează sau e la nivel jos. |   |
| Tip II        | Autozomal dominant | - Mutația procesului de splicing;<br>- Mutații missens a GH-1.                                                                                                                                                      | Manifestări asemănătoare cu cele de tip IB.                                                                          | +/- | +/- | - după stimulare se detectează nivel jos de STH.            | + |
| Tip III       | X lincat           | Defecte genice combinate (mutații sau deleții) a brațului lung ale cromozomului X (Xq21.3-q22) în porțiunea ce conține 2 locusuri: unul pentru producerea normală a imunoglobulinelor, al 2lea pentru expresia STH. | Se asociază cu hipo G-globulinemie.                                                                                  | +/- | +/- | - după stimulare se detectează nivel jos de STH.            | + |
| <b>GHRH-R</b> | Autozomal recisiv  | Mutații                                                                                                                                                                                                             | -deficit statural la naștere;<br>-retard statural postnatal;<br>microcefalie;<br>-hipotonie arterială asimptomatică. | -   | -   | - după stimulare se detectează nivel jos de STH.            | + |

**Tabel 3. Defectele genelor ce duc la hipopituitarism înăscut**

| Gena           | Localizarea genei | Deficitul hormonal            | Mărimea hipofize              | Asocierea altor patologii                                   | Efectul terapiei hipopituitarsimului |
|----------------|-------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| POU1F1 (PIT-1) | 3p11              | STH, PRL, TRH                 | Hipoplazie /norma             | -                                                           | +                                    |
| PROP1          | 5q                | STH, PRL, TRH, LH, FSH, ±ACTH | Hipoplazie /norma/hiperplazie | -                                                           | +                                    |
| HESX-1         | 3p21.2            | STH, PRL, TRH, LH, FSH, ACTH  | Hipoplazie                    | Displazia septului optic                                    | +                                    |
| LHX-3          | 9q34              | STH, PRL, TRH, LH, FSH        | Hipoplazie /hiperplazie       | Rotația organică a regiunii cervical a coloanei vertebrale  | +                                    |
| LHX-4          |                   | STH, TRH, ACTH                | Hipoplazie                    | Sindromul distrugerii tijei hipofizare, anomalii sfenoidale | +                                    |
| Pitx2          |                   | STH, PRL, TRH, LH, FSH, ACTH  | Hipoplazie                    | Sindrom Righer                                              | +                                    |

### C.2.3. Profilaxia

#### Caseta 4. Profilaxia nanismului hipofizar

- Evitarea traumatismelor fizice și psihoemoționale în perioada de sarcină.
- Profilaxia infecțiilor intrauterine.
- Preîntâmpinarea traumatismelor craniocerebrale acopilului, inclusiv în timpul nașterii.
- Profilaxia neuroinfecțiilor și intoxicațiilor la copii.

### C.2.4. Conduita pacientului

#### C.2.4.1 Anamneza

##### Caseta 5. Nuanțe anamnestice

- are scop concretizarea timpului, particularităților și cauzelor instalării nanismului hipofizar:
  - **deficitul hormonal existent** (deficit al hormonului eliberator al hormonului de creștere - GHRH, defect al receptorului pentru GHRH, defect de sinteză a GH, mutații ale receptorului pentru GH, semnalizare anormală prin receptorul pentru GH, mutații ale genei IGF-1, afectarea transportului IGF-1, mutații ale receptorului pentru IGF-1 etc. );
  - **etiologia** care a dus la acest defect, existând **cauze congenitale** (mutații ce pot cauza fie doar deficit izolat de GH/IGF-1, fie insuficiențe hormonale multiple, fie sindroame malformative ce pot afecta multiple sisteme și organe) și **cauze dobândite** (cum sunt tumorile cerebrale, bolile infiltrative, traumatismele etc.).
  - Nanismul hipofizar **idiopatic** - fără o cauză cunoscută a bolii.

#### C.2.4.2. Examenul fizic (datele obiective)

##### C.2.4.2.1. Indici antropometrici

##### Caseta 6. Scorul Deviațiilor Standard (SDS, Standard Deviation Score)

- utilizat pentru aprecierea corespunderii înălțimii individuale a copilului față de valorile de referință pentru vârstă și sex. SDS arată cu câte deviații standard se reține copilul în dezvoltare față de medie. Exemplu de calcul SDS pentru înălțime :  

$$\text{SDS înălțime} = (x - X) / DS,$$
 unde:

x-înălțimea copilului, X-înălțimea medie pentru vârstă și sex, DS-deviația standard pentru vârstă, sex.

- SDS = -2 corespunde percentilei 3,
- SDS = 0 corespunde percentilei 50,
- SDS = 2 corespunde percentilei 97.

#### **Caseta 7. Particularități de creștere postnatală a copiilor cu hipopituitarism**

- diferă în funcție de etiologia bolii.
- În cazul maladiei determinate de defecte genetice, retardul de creștere se manifestă din primele luni de viață.
- Traumatismele hipotalamo-hipofizare din timpul nașterii, se manifestă puțin mai târziu, prin retard de creștere de la vârsta de 3-4 ani.
- Retardul de cauze dobândite se observă mai târziu, după vârsta 5-7 ani.
- Pentru aprecierea indicilor antropometrici la copii se utilizează curbele de creștere percentilice speciale pentru masă și înălțime sau se folosesc programe de calcul, ca de exemplu AnthroCalc (disponibil pentru dispozitive cu operare Android).

#### **Caseta 8. Calcularea Taliei Medii Parentale**

Pentru aprecierea componentului genetic se calculează Talia Medie Parentală (TMP):

- TMP pentru băieți =  $(\text{înălțimea tatălui} + \text{înălțimea mamei} + 13 \text{ cm}) / 2 \pm 7 \text{ cm}$ ;
- TMP pentru fete =  $(\text{înălțimea tatălui} + \text{înălțimea mamei} - 13 \text{ cm}) / 2 \pm 7 \text{ cm}$ .

#### **Caseta 9. Rata (viteza) de creștere**

- Analiza ratei de creștere permite identificarea precoce a problemelor de creștere.
- La estimarea ratei de creștere în înălțime sunt necesare datele a cel puțin două măsurări precise.
- Pentru minimalizarea erorilor de calcul sunt necesare cel puțin 6 luni între 2 măsurări efectuate.

**Calculul creștere în înălțime** se realizează după formula:

Rata de creștere în înălțime (cm/an) =  $(H_2 - H_1) / (\text{Vârsta } 2 - \text{Vârsta } 1)$

- În cazul evaluării unui copil cu înălțime normală sau nesemnificativ redusă pentru vârstă, rata de creștere în înălțime este un indicator cheie a procesului patologic.
- Deoarece paramentru dat se apreciază în conformitate cu vârsta, este preferabil utilizarea SDS a ratei de creștere.
- Rata de creștere și SDS a ratei de creștere sunt mai informative pentru perioada prepubertară.
- La copiii cu vârsta peste 10-11 ani evaluarea acestor indicatori poate fi eronată datorită dinamicii rapide de creștere și perioadei diferite de debut a pubertății.

### **C.2.4.2.2. Particularitățile clinice ale hipopituitarismului.**

#### **Caseta 10. Caracteristica indicilor antropometrici în caz de deficit de STH**

- Statura foarte joasă (sub percentila 3 sau mai mică de 2 deviații standard ( $< -2$  SDS) decât media populațională pentru vârstă și sex;
- Reținere postnatală de creștere în înălțime;
- Scădere progresivă a ratei de creștere în înălțime (rata de creștere mai mică cu 1 DS (pentru vârsta  $> 1$  an) pentru vârsta și sexul dat sau scăderea SDS a înălțimii cu mai mult de 0,5 pe parcursul unui an la un copil mai mare de 2 ani;
- În cazul când nu este statură joasă, rata creșterii pe parcursul unui an este mai mică de 2 DS sau rata creșterii pe parcursul a 2 ani este mai mică de 1,5 DS decât media.

**Caseta 11. Examen clinic al exteriorului**

- Constituție corporală proporțională (amplituda brațelor egală cu înălțimea; perimetrul cranian, raportul segmentelor corpului corespund vârstei);
- \*Trăsături specifice ale feței („față de păpușă” , „față de heruvim”) în combinație cu frunte înaltă bombată, din cauza subdezvoltării scheletului facial, cu dezvoltare adecvată a oaselor craniene. Se mai poate observa: nas sub formă de șa, orbite de dimensiuni mici, micrognatie;
- \* Închidere tardivă a fontanelei mari;
- \* Erupție dentară întârziată, schimbare tardivă a dentiției, uneori, subdezvoltarea smalțului dentar, creșterea incorectă a dinților, frecvent, carii dentare multiple;
- Piele subțiată;
- Voce înaltă;
- Păr uscat, subțire, fragil;
- Creștere încetinită a unghiilor și a părului;
- \*Micropenis la băieți;
- \*Dezvoltare pubertară spontană întârziată în caz de deficit izolat STH;
- De obicei, dezvoltare intelectuală adecvată;
- \*Sunt caracteristice simptome de deficit STH în perioada postnatală precoce: hipoglicemii a jeun ( $< 3 \text{ mmol/l}$ ), icter postnatal prelungit, colestaza neonatală.

\* - Particularități, caracteristice deficitului înăscut de STH.

**Caseta 12. Manifestările deficitului de TSH cu Hipotiroidie secundară**

- Bradicardie, hipotensiune arterială, piele uscată, rece dar neinfiltrată, părul rar, lipsit de luciu, unghiile mate, fragile, sensibilitate crescută la temperaturi joase, constipații, exces de masă corporală, încetinirea mișcărilor.
- Spre deosebire de Hipotiroidia primară , simptomele clinice ale formei secundare sunt mai șterse (frecvența retardului intelectual este rară) , apar mai târziu (de obicei, după vârsta de 3 ani) și sunt asociate cu deficitul altor hormoni tropici.

**Caseta 13. Manifestările deficitului de ACTH cu Hipocorticism secundar**

- Poate duce la stări cu pericol pentru viață,
- Simptomele Hipocorticismului secundar în mod obișnuit lipsesc sau se manifestă foarte puțin prin: slăbiciuni generale, fatigabilitate accentuată, tendință spre hipotensiune arterială,
- În cazul maladiilor intercurrente (infecții, traume, intervenții chirurgicale) și situații de stres, deficitul de ACTH/Cortizol poate cauza Criza suprarenaliană acută, care în lipsa terapiei adecvate, poate duce la deces.
- Cade părul axilo-pubian, ca răspuns al deficitului de sinteză a androgenilor corticosuprarenalieni.
- Hipocorticismul secundar poate apărea după mulți ani de manifestare a Hipopituitarismului/
- Administrarea terapiei de substituție cu hormon de creștere și hormoni tiroidieni poate scoate în evidență manifestările ascunse de Hipocorticism.

**Caseta 14. Manifestările deficitului de FSH, LH cu Hipogonadism secundar**

- Deficitul de gonadotropine nu se manifestă la copiii de vârstă prepubertară, deoarece niveluri scăzute ale hormonilor FSH și LH sunt caracteristice și copiilor sănătoși de vârsta respectivă.
- Hipogonadismul secundar se suspectează în cazul lipsei semnelor de debut a pubertății sexuale în cazul atingerii sau depășirii vârstei osoase de 13 ani la băieți și 12 ani la fete.

**Caseta 15. Manifestările deficitului hormonului antidiuretic (ADH)**

- Deficitul de hormon antidiuretic (vasopresină) provoacă apariția diabetului insipid de origine centrală, care se dezvoltă, de obicei, în urma terapiei chirurgicale a tumorilor regiunii hipotalamo-hipofizare.
- Manifestările clinice ale deficitului de ADH: poliurie, polidipsie, nicturie și enurezis.

**Caseta 16. Manifestările deficitului de prolactină**

- este caracteristic pacienților cu mutația PIT-1 (deficit de STH/PrL/TSH) și PROP-1 (deficit de STH/PrL/TSH/LH, FSH/ACTH).
- La copii și adolescenți insuficiența de prolactină nu se manifestă clinic și nu se aplică tratament.

**Caseta 17. Dezvoltarea psihointellectuală**

- Ca regulă, dezvoltarea intelectuală la copiii cu Hipopituitarism nu suferă evident. Cu toate acestea, pot exista tulburări cognitive specifice, care corelează cu gradul de diferențiere a scheletului osos. Problemele date agravează factorii psihosociali și de mediu, cauzate de statura mică.
- Caracteristicile comportamentale specifice sunt:
  - Dependența de părinți;
  - Dificultăți în comunicarea cu colegii;
  - Stima de sine redusă;
  - Percepție infantilă a lumii înconjurătoare.
  - Dereglări de adaptării psihosociale în cazul staturii joase care cresc odată cu vârsta, fiind maximale la pubertate.

**C.2.4.3 Investigații paraclinice****Tabelul 4. Investigații paraclinice recomandate la diverse nivele de acordare a asistenței medicale.**

| Investigațiile                       |                                                                                                             | Modificări p în nanism hipofizar                                                 | Nivel de acordare a asistenței medicale |            |           |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------|-----------|
|                                      |                                                                                                             |                                                                                  | Nivel AMP                               | Nivel AMSA | Nivel AMS |
| I                                    |                                                                                                             | II                                                                               | III                                     | IV         | V         |
| <b>Hemoleucograma</b>                |                                                                                                             | Anemie hipocromă, tendință spre limfocitoză și eozinofilie                       | O                                       | O          | O         |
| <b>Analiza biochimică a sângelui</b> | ✓ Glicemia                                                                                                  | Mai des Hipoglicemie                                                             | O                                       | O          | O         |
|                                      | ✓ Proteina serică totală                                                                                    | Scade                                                                            | R                                       | R          | O         |
|                                      | ✓ Fraakțiile proteice                                                                                       | Hipoalbuminemie                                                                  |                                         |            |           |
|                                      | ✓ Fosfataza alcalină, P                                                                                     | Scad                                                                             |                                         |            |           |
|                                      |                                                                                                             | Norma/Crescute                                                                   |                                         |            |           |
| <b>Dozări hormonale</b>              | ✓ TSH, T4 liber, ACTH, Cortizol, Prolactina.<br>FSH, LH, Testosteron, Estradiol.<br>✓ IGF (somatomedina C). | Valori scăzute în caz asociere deficitului multiplu de hormoni tropi. Scăzut sau | R                                       | O          | O         |

|                                                                                                                       |                             |                                                                                                                                                         |   |   |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|
|                                                                                                                       |                             | normal.                                                                                                                                                 |   |   |   |
|                                                                                                                       | ✓ STH (teste farmacologice) | Lipsa efectului de stimulare                                                                                                                            | - | - | O |
| <b>Examenul radiologic</b><br>Radiografia palmei (vârsta osoasă)                                                      |                             | Întârzierea în apariția nucleelor de osificare (vârsta osoasă întârziată) și persistența mai îndelungată a cartilajelor de creștere.                    | R | O | O |
| <b>RMN/TC a zonei hipotalamo-hipofizare</b>                                                                           |                             | Semne sugestive pentru tumoră sau atrofia adenohipofizei. Înainte de inițierea terapiei cu GH, se recomandă RMN pentru a exclude orice leziune organică | - | O | O |
| <b>Examen ecografic al organelor interne</b>                                                                          |                             | Excluderea altor patologii                                                                                                                              | R | R | O |
| <b>Consultație: cardiolog, neurolog, neurochirurg, chirurg, nefrolog, ginecolog, androlog, endocrinolog, oncolog.</b> |                             | Pentru stabilirea tratamentului                                                                                                                         | R | R | O |

**Notă:** O – obligatoriu; R – recomandabil.

#### C.2.4.3.1. Investigații de laborator

##### **Caseta 18. Condiții de efectuare a testelor de stimulare a STH:**

- Confirmarea deficitului hormonului de creștere ocupă un rol cheie în diagnostic.
- Testele de stimulare se bazează pe capacitatea diferitor preparate farmacologice de a stimula secreția și eliberarea hormonului de creștere din adenohipofiză.
- Sunt descrise peste 30 de teste de stimulare a STH.
- Pentru confirmarea secreției scăzute de STH, se recomandă 2 teste de stimulare.
- În cazul în care primul test indică STH 10 ng/ml și mai mult, al doilea test nu se efectuează.
- Testele de stimulare se efectuează după examinarea complexă a copilului și excluderea altor cauze de hipostatură: boli somatice severe, sindroame genetice, consecințele întârzierii dezvoltării intrauterine, displazia cartilajelor și oaselor.
- Alegerea unui test concret de stimulare STH este la discreția medicului curant.
- Ca test de primă linie, mai des se utilizează proba cu clonidină, iar pentru cel de-al doilea test se utilizează insulina, arginina sau L-Dopa.
- La adolescenți, dacă există semne de pubertate și este documentată atingerea vârstei osoase de 12-13 ani, primul test de stimulare este cu insulină, apoi cel cu clonidină.
- În cazul vârstei mai mari de 11 ani la băieți și 10 ani la fete și lipsa semnelor de pubertate, se recomandă efectuarea testelor de stimulare după administrarea tratamentului de saturație cu steroizi sexuali. Cu acest scop, băieților li se administrează o singură doză de testosteron 100 mg

cu efectuarea testelor de stimulare la a 5-a zi, iar fetelor li se indică tratament cu forme transdermale de estrogeni 40 mcg/m<sup>2</sup> timp de 3 zile, cu efectuarea testelor la a 4-a zi.

- Testele se efectuează dimineața, pe nemâncate.
- Înregistrarea nivelului seric bazal de STH în limite normale nu exclude prezența nanismului hipofizar.

#### ***Caseta 19. Efectuarea testelor de stimulare a secreției de STH***

1. **Testul cu Clonidinum\***: Se administrează 0,15 mg/m<sup>2</sup>, dar nu mai mult de 150 mcg Clonidinum\* oral cu aprecierea nivelului STH la minutele **0-60-90-120**. Copilului nu-i este permis să doarmă, se poate ridica din pat și poate să bea doar apă. În timpul testului copilul poate manifesta hipotensiune, oboseală, grețuri, vome.
2. **Testul cu hipoglicemie indusă de insulină**: Insulina cu acțiune rapidă (Regular) se administrează în doză de 0,1 Ui/kg corp, intravenos. Se colectează probe de sânge în minutul **0, 30, 60 și 90**. Se vor doza glucoza și STH seric. Pacientul pe durata testului rămâne culcat, sub evidență. Se efectuează monitoringul glucozei la patul pacientului. Stimularea hipofizară adecvată este evidentă când pacientul devine simptomatic (tremor, hipersudorație) și/sau valorile glicemice scad sub 2,5 mmol/l în primele 30 min.
3. **Testul cu arginină**: Arginini hydrochloridum 0,5 g/kg intravenos în perfuzie cu Sol NaCl 0,9% în 30 min. Exercițiul fizic (10-15 min) poate potența răspunsul. Se colectează probe de sânge în minutele **0-30-60-90-120 min**. Se administrează cu precauție pacienților cu insuficiență renală sau/și hepatică. Pacientul se poate plimba în timpul testului.
4. **Testul cu Levodopum\***: Levodopum\* administrată oral, în doze de 10 mg/kg, maxim 500 mg. Se colectează probe de sânge la minutul **0-30-60-90-120**. Pacientul poate să bea apă pe durata testului, dar trebuie să rămână culcat. Poate apărea greață și vomă.

***Înregistrarea în urma oricărui test menționat a valorilor serice de STH peste 10 ng/ml exclude deficitul somatotrop.***

\*Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

#### ***Caseta 20. Cazuri cu rezultate fals pozitive ale testelor de stimulare pentru STH:***

- Hipotiroidism necompensat (primar sau secundar);
- Factori psiho-sociali nefavorabili (subnutriție, anturaj emoțional);
- Obezitate;
- Întârziere în dezvoltare sexuală;
- Terapii concomitente (glucocorticoizi, medicamente psihotrope).

#### ***Caseta 21. Situații când este necesară o singură probă de stimulare a STH:***

- Deficitul mai multor hormoni tropi adenohipofizari cu date de laborator confirmate.
- Prezența semnelor specifice ale deficitului de STH și patologia SNC: modificări specifice la RMN cerebral: hipoplazia adenohipofizei, hipoplazia tijei hipofizare, ectopia neurohipofizei.
- Nivel seric scăzut de IGF-1;
- Prezența modificărilor dobândite în urma intervențiilor chirurgicale și antecedentelor de radioterapie în regiunea hipotalamo-hipofizară.
- Prezența la pacient a mutațiilor genelor asociate cu dezvoltarea deficitului izolat de STH și de deficit a mai multor hormoni tropi (GH 1, GHRH-R, HESX1, LHX3, PROP1, POU1F1, PIT-1).

**Caseta 22. Retestarea secreției de STH**

- Se efectuează la pacienții, care au obținut o statură acceptabilă din punct de vedere social
- **Scopul retestării:** confirmarea persistenței deficitului de STH
- **Indicații:** pacienți cu deficit izolat de STH la atingerea staturii acceptabile din punct de vedere social după finalizarea pubertății.
- Standardul de aur în diagnosticul de hipopituitarism la adulți este testul cu insulină.

**Nu este necesară retestarea în caz de:**

- Pacienți cu deficit multiplu de hormoni adenohipofizari
- Leziuni dobândite în regiunea hipotalamo-hipofizară din cauza intervențiilor chirurgicale și radioterapie
- Patologii ale SNC specifice în cadrul deficitului de STH (“triada” la RMN cerebral: hipoplazia adenohipofizei, hipoplazia tijei hipofizare și ectopia neurohipofizei)
- Confirmare a mutației genei STH sau mutației genei receptorului STH (GH 1, GHRH-R)

**Caseta 23. Determinarea Somatomedinei-C (IGF-1) și aprecierea cariotipului**

- Utilizarea Nivelul Somatomedinei-C reprezintă un instrument important în suspectarea deficitului de STH, deoarece nivelul seric de IGF-1 nu este supus fluctuațiilor zilnice semnificative.
- Nivelul IGF-1 depinde de vârstă, sex, stadiul de pubertate, dar și de starea de nutriție a copilului, prezența hipotiroidiei, diabetului zaharat și altor boli cronice neendocrine (renale, hepatice).
- În diagnosticul deficitului de STH, nivelul de IGF-1 este utilizat doar împreună cu rezultatele testelor pentru STH și de stimulare a STH-lui. Un nivel seric normal de IGF-1 nu exclude diagnosticul deficitului de STH.
- Analiza sângelui la cariotip este obligatorie pentru toate fetele cu deficit statural >2DS, indiferent de prezența sau absența semnelor clinice pentru sindromul Turner.

**C.2.4.3.2. Investigații imagistice****Caseta 24. Condiții de efectuare a RMN cerebrale**

- RMN cerebrală este cea mai sensibilă metodă de diagnostic pentru vizualizarea modificărilor regiunii hipotalamo-hipofizare.
- Investigația dată trebuie efectuată la orice copil cu deficit confirmat de STH pentru excluderea proceselor de volum sau a malformațiilor congenitale ale creierului.
- Protocolul investigației presupune administrarea substanței de contrast și efectuarea secțiunilor cu pasul nu mai mare de 2 mm în proiecții frontale și sagitale.

**Caseta 25. Modificări în RMN asociate deficitului de STH****1. Defecte de dezvoltare a creierului asociate cu hipopituitarism:**

- hipoplazia adenohipofizei;
- hipoplazia (sau aplazia) tijei hipotalamo-hipofizare,
- ectopia neurohipofizei;
- sindromul „șă turcească goală”;
- pneumatizarea slabă a sinusurilor;
- hipoplazia/aplazia chiasmei optice și/sau nervilor optici;
- hipoplazia/aplazia septului pelucid și/sau a corpului calos;
- chist al pungii Rathke;
- anomalie Arnold-Chiari.

**2. Modificări (procese) de volum:**

- craniofaringiom (endoselar, supraselar, endosupraselar, intraventricular);
- hiperplazia adenohipofizei (mutație a genei PROP1);
- gliom al nervului optic, germinom, astrocitoame hipotalamice;
- chisturi arahnoidiene supraselare etc.

**Caseta 26. Aprecierea vârstei osoase**

- Vârsta osoasă se examinează prin radiografia mâinii stângi cu articulația radiocarpiană și se determină prin metoda Greulich-Pyle, folosind atlasul radiologic standard (Greulich W. W., Pyle S. I., 1959) sau prin metoda lui Tanner, Whitehouse (TW2) (Tanner J. M., 1983).
- Maturarea osoasă în cazul deficitului de STH rămâne semnificativ în urma vârstei cronologice de obicei cu 2 - 7 ani, iar gradul de întârziere a acesteia corelează cu gradul și durata deficitului de STH.

**C.2.4.4. Diagnostic pozitiv și diagnostic diferențial****C.2.4.4.1 Diagnostic pozitiv****Caseta 27. Criterii diagnostice ale deficitului de STH**

- **Anamneză** negativă pentru nanism psiho-social;
- **Talia părinților** este normală;
- **Manifestări clinice** caracteristice pentru deficitul de STH;
- **Morfotip** armonios (nanismul hipofizar este de tip armonios);
- **Talia** sub percentila 3 (sau -2 DS pentru vârstă și sex);
- **Ritmul de creștere** în ultimul an sub percentila 25 pentru vârstă și sex;
- **Vârsta osoasă** întârziată față de cea cronologică cu peste 2 ani;
- **Teste de stimulare** răspuns sub valorile normale al STH la două teste (sau un singur test în cazurile speciale);
- **RMN cerebrală** cu modificări caracteristice.

**C.2.4.4.2 Diagnostic diferențial****Caseta 28. Patologii frecvente pentru diagnosticul diferențial al nanismului hipofizar:**

- Întârzierea constituțională de creștere și pubertate;
- Statura joasă familială;
- Statură joasă de etiologie psihosocială;
- Statura joasă ca parte a sindroamelor genetice (s-mul Silver-Russel, s-mul Turner, s-mul Noonan);
- Statura joasă în cadrul endocrinopatiilor;
- Statura joasă în patologii somatice cronice cu tulburări metabolice;
- Patologii osoase;

**Caseta 29. Manifestări de Întârziere a creșterii și pubertății:**

- Copilul prezintă o înălțime mică în copilărie, dar își atinge înălțimea țintă la maturitate;
- Semnele de pubertate apar de sine stătător, dar mai târziu;
- Vârsta osoasă este întârziată, dar de obicei, nu cu mai mult de 2 ani;
- Există un istoric de malnutriție în perioada de gestație sau în copilărie;
- Istoric familial pozitiv de dezvoltare întârziată;
- Dozări hormonale/teste de stimulare normale.

**Caseta 30. Caracteristici de Statură mică familială**

- Istoric familial pozitiv și absența factorilor etiologici ai nanismului;
- Creștere proporțională cu talia medie parentală;
- Viteză de creștere relativ normală;
- Vârsta osoasă este în concordanță cu vârsta cronologică;
- Teste hormonale normale.

**Caseta 31. Tulburări endocrine asociate cu hipostatură**

- În pubertatea precoce, definită ca atingerea pubertății înainte de vârsta de 8 ani la fete și 9 ani la băieți datorită eliberării premature a gonadotropinelor. Hormonii sexuali duc la o creștere inițială accelerată, dar conduc, de asemenea, la maturizarea timpurie a sistemului osos, rezultând în închiderea prematură a zonelor de creștere și satură joasă finală.
- Alte cauze endocrine: Hipotiroidismul, sindromul Cushing, Diabetul zaharat tip 1, Pseudohipoparatiroidismul, Rahitismul (rahitismul hipofosfatic) se însoțesc de date anamnestice, manifestări clinice caracteristice și date paraclinice specifice.

**Caseta 32. Tulburări de creștere în patologiile somatice cronice**

Bolile somatice cu efect secundar asupra creșterii sunt:

- malnutriția;
- artrita idiopatică juvenilă;
- boala inflamatorie intestinală;
- boala celiacă
- boala renală cronică;
- bolile pulmonare / cardiace / imunologice / metabolice inclusiv DZ tip 1, maladiile oncologice;
- tratamentul îndelungat cu glucocorticoizi.

Malnutriția diminuează viteza de creștere și poate provoca statură joasă, inclusiv și în perioada dezvoltării intrauterine, manifestându-se prin greutate mică pentru vârsta gestațională (SGA).

**Caseta 33. Patologiile osoase cu afectarea creșterii**

- Achondroplasia: este o afecțiune genetică autosomală dominantă datorată mutației genei receptorului-3 (FGFR-3) al factorului de creștere a fibroblastelor. Această genă limitează de obicei conversia cartilajului în os, în special în oasele lungi. În acondroplazie, această genă devine hiperactivă și formarea osoasă este grav afectată la nivelul extremităților.
- Displazia spondiloepifizară este o cauză a nanismului cu trunchi scurt, cu implicarea primară a vertebrelor și centrele epifizare proximale.
- Problemele de creștere în patologiile osoase se manifestă prin nanism disproporțional.

**C.2.4.5 Prognosticul****Caseta 34. Prognostic și capacitate de muncă**

- Tratamentul hormonal de substituție aplicat la timp și în volum deplin asigură o dezvoltare fizică acceptabilă și este asociat cu un prognostic favorabil în formele congenitale de Nanism hipofizar;
- Prognosticul poate fi rezervat în cazul formei dobândite de Nanism hipofizar determinat de tumori în regiunea hipotalamo-hipofizară;
- Asocierea insuficienței corticosuprenale, în caz de decompensare și evoluție acută se poate solda cu situații periculoase pentru viață;
- Deficitul de STH în perioada de adult este asociat cu îmbătrânire precoce și creșterea riscului de boli cardiovasculare;
- În plan profesional, nu este recomandată munca care implică un stress fizic și neuropsihic crescut.

**C.2.4.6 Criteriile de spitalizare****Caseta 35. Indicațiile spitalizării pacienților cu nanism hipofizar:**

- Pentru confirmarea diagnosticului (efectuarea testelor de stimulare);
- Inițierea tratamentului hormonal de substituție;
- Repetarea curelor de tratament stimulant de creștere;
- Tratament chirurgical (procese de volum hipotalamo-hipofizare ș.a.);

- Boli concomitente severe.

#### C.2.4.7. Tratamentul nanismului hipofizar

##### **Caseta 36. Componentelele tratamentului nanismului hipofizar**

Tratamentul nanismului hipofizar este complex și cuprinde :

- **Tratamentul etiologic** - este posibil când se cunoaște factorul cauzal, de ex. tumoră hipofizară;
- **Tratamentul patogenetic** - are următoarele obiective:
  - A. corecția tulburărilor de creștere.
  - B. corecția tulburărilor endocrine asociate.

#### C.2.4.7.1. Tratamentul etiologic

##### **Caseta 37. Nuanțele tratamentului etiologic**

- Presupune intervenția chirurgicală și/sau radioterapie în cazul depistării tumorilor în regiunea hipotalamo-hipofizară.
- **Postoperator:**
  - Supravegherea neurochirurgului o dată la 6 luni;
  - RMN cerebral în dinamică: primii 2 ani după operație - o dată în 6 luni, apoi 1 dată în an.

#### C.2.4.7.2. Tratamentul patogenetic cu hormon de creștere recombinat (rGH)

##### **Caseta 38. Indicațiile și obiectivele tratamentului cu rGH:**

- este prescris doar după excluderea neoplasmelor maligne active, a patologiilor somatice severe și a bolilor psihice;
- dacă există o deficiență a altor hormoni tropi, tratamentul trebuie inițiat după compensarea acestora;
- realizarea unui ritm de creștere accelerat în primii ani de tratament și normalizarea acestuia în continuare;
- asigurarea unei staturi normale la intrarea în pubertate;
- atingerea staturii finale în limitele sau peste statura genetic prognozată;
- normalizarea stării psihoemoționale și asigurarea unei calități satisfăcătoare a vieții;
- normalizarea compoziției corpului;
- creșterea densității minerale osoase;
- reducerea factorilor de risc pentru dezvoltarea bolilor cardiovasculare.

##### **Caseta 39. Contraindicațiile tratamentului cu rGH:**

- zone de creștere închise (în doze pediatrice);
- neoplasme maligne active;
- creștere progresivă a tumorilor intracraniene;
- hipersensibilitate la constituenții medicamentului sau solventului.

#### Tabelul 5. Preparate de hormon de creștere recombinat (rGH)

| Denumire     | Formă de prezentare     |
|--------------|-------------------------|
| Somatropinum | Flacoane a 10 mg/1,5 ml |
| Somatropinum | Flacoane a 5,3 mg       |
| Somatropinum | Flacoane a 10 mg/2 ml   |
| Somatropinum | Flacoane a 10 mg/1,5 ml |
| Somatropinum | Flacoane a 4 mg         |
| Somatropinum | Flacoane a 10 mg        |

##### **Caseta 40. Mod de administrare și regim de dozare a rGH**

- rGH se administrează în doză standard pentru copii de 0,025-0,035 mg / kg corp/ zi administrată zilnic;
- modul de administrare este subcutanat, în orele de seară (21.00-23.00);

- locurile de administrare sunt regiunea periombilicală, porțiunile anterolaterale ale brațelor și coapselor cu alternarea lor obligatorie;
- Dacă la începutul dezvoltării pubertare nu s-au realizat încă parametrii normali de creștere, doza poate fi crescută până la 0,05 mg/kg/zi.

**Terapia de substituție cu rGH se întrerupe în următoarele cazuri:**

- închiderea zonelor de creștere;
- atingerea staturii finale sau a unei rate de creștere <2 cm/an pe fondul tratamentului;
- atingerea unei staturi acceptabile din punct de vedere social, comparabilă cu statura medie a părinților.

### C.2.4.7.3. Complicațiile tratamentului cu rGH

**Caseta 41. Efectele secundare ale tratamentului cu rGH**

- se întâlnesc extrem de rar. Cele mai frecvente reacții adverse sunt:

**Hipertensiunea intracraniană benignă**

- apare la copii cu o frecvență de 1: 1000 și se dezvoltă, de regulă, în primele luni de tratament;
- la pacienții cu deficit de STH dobândit, riscul de a dezvolta această complicație este mai mare;
- simptomele hipertensiunii intracraniene benigne sunt: dureri de cap, greață, vărsături, tulburări de vedere, edemul nervului optic/

**Manifestări din partea sistemului osteoarticular**

- apar în primele luni de tratament cu rGH, în special în caz de creștere rapidă;
- posibil artralgie (articulațiile genunchiului), dureri în oasele picioarelor, ale coloanei vertebrale;
- manifestările se cupează treptat și de sine stătător;
- nu există dovezi convingătoare că terapia cu rGH poate provoca luxația, necroza ischemică a capului femural (boala Perthes) și scolioza, dar există posibilitatea de agravare a scoliozei.

**Edemele periferice**

- este efectul rGH de a reține lichidele în organism. La copii, edemul periferic pe fondul terapiei de substituție cu rGH este evident mai puțin frecvent decât la adulți;
- manifestările clinice principale sunt: edemul pleoapelor (mai pronunțat dimineața) și pastozitate la nivelul gambelor și degetelor mâinii - se dezvoltă în primele săptămâni de tratament și de regulă, dispar de la sine în câteva zile sau săptămâni.

**Riscul de neoplasme**

- La copiii cu antecedente de neoplasme, decizia începerii tratamentului cu rGH este luată individual, după finalizarea tratamentului antitumoral și în funcție de faza de remisie/
- În prezent, nu există dovezi că terapia cu rGH crește incidența recidivei tumorale la copiii care au suportat anterior un tratament eficient antineoplastic.
- Nu există dovezi de incidență crescută a tumorilor de novo la pacienții tratați cu rGH.
- După tratamentul unei tumori, absența creșterii sale ulterioare sau recidivarea trebuie documentată cu 6 -12 luni înainte de inițierea tratamentului cu rGH.
- Copiii care primesc rGH după un tratament chirurgical pentru tumorile cerebrale trebuie monitorizați împreună cu un medic oncolog și neurochirurg.
- ginecomastia prepubertară.

La apariția reacțiilor adverse, în funcție de severitatea lor, se recomandă:

- înjumătățirea temporară (de obicei, pentru 2 săptămâni) a dozei de rGH sau
- suspendarea temporară a tratamentului (pentru 2 săptămâni).

### C.2.4.7.4. Monitorizarea în cursul tratamentului cu rGH

**Caseta 42. Monitorizarea în cursul tratamentului cu rGH**

**Nivelul IGF-1**

- Este un parametru esențial pentru aprecierea complianței la tratament, precum și pentru evitarea supradozării rGH.

**Statusul hormonal**

- Aprecierea regulată a nivelului hormonilor TSH, T4 liber, Cortizol având în vedere tabloul adesea subclinic de evoluție a acestor deficiențe;
- Dozarea hormonilor FSH, LH (valori bazale și stimulate) pentru excluderea deficitului gonadotrop.

#### **Vârsta osoasă**

- Pentru a evalua potențialul de creștere.

#### **RMN al creierului**

- În antecedente de tumori cerebrale se efectuează cel puțin o dată în an;
- În deficitul congenital de STH se efectuează 1 dată în 2-3 ani.

#### **Analiza biochimică a sângelui**

- Pe fondalul terapiei cu rGH se monitorizează nivelul glicemiei și lipidograma.

#### **Examen oftalmologic**

- Consultația oftalmologului cu examinarea obligatorie a fundului de ochi se efectuează înainte de începerea tratamentului cu rGH și în mod regulat în timpul terapiei;
- Când apar simptome de hipertensiune intracraniană benignă - și consultația neurologului, dacă este necesar.

### **C.2.4.7.5. Tratamentul deficiențelor endocrine asociate**

Pentru tratamentul adecvat al nanismului hipofizar este importantă înlocuirea tuturor deficiențelor hormonale existente. La copiii diagnosticați cu deficit izolat al hormonului de creștere trebuie luată în calcul posibilitatea asocierii în timp și a altor deficiențe hormonale, mai ales în cazurile de ectopie a neurohipofizei și a altor anomalii de dezvoltare a hipofizei.

#### ***Caseta 43. Tratamentul Hipotiroidiei secundare***

- Se indică imediat după confirmarea diagnosticului și include substituție cu Levothyroxinum, dar nu înainte de excluderea hipocorticismului și doar după compensarea acestuia.
- Se administrează oral o dată în zi, dimineața, cu 40 de minute înainte de alimentație;
- Doza este selectată individual și de regulă, este de 50  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  / zi sau aproximativ jumătate din doza utilizată în tratamentul hipotiroidismului primar;
- Controlul tratamentului se face după nivelul de T4 liber în ser. Doza este considerată optimală dacă nivelul T4 liber sau total este mai aproape de limita superioară a normei;
- În timpul tratamentului cu rGH, necesarul de hormoni tiroidieni poate crește;
- Supradozarea pe termen lung a hormonilor tiroidieni trebuie evitată, deoarece poate contribui la progresia vârstei osoase.

#### ***Caseta 44. Tratamentul Hipocorticismului secundar***

- Se indică Hydrocortisonum oral în trei prize după mâncare: dimineața, după-amiaza și seara devreme. Doza de dimineață trebuie să fie mai mare decât în timpul zilei și seara.
- Doza ar trebui să fie mai aproape de doza minimă de substituție: 5-10, maxim 12  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{zi}$ .
- Controlul eficacității tratamentului se apreciază după starea generală, analiza ritmului de creștere și prezența simptomelor de insuficiență sau exces de glucocorticoizi.
- În perioada bolilor intercurrente și pe fondal de stress, doza de hidrocortizon trebuie majorată de 2-3 ori, în funcție de gravitatea afecțiunii.
- Administrarea parenterală (intravenoasă sau intramusculară) de Hydrocortisonum sau a suspensiei de Hydrocortisonum (doar intramuscular) de 40-150  $\text{mg}/\text{m}^2$ , divizată în 3-4 prize, este recomandată în caz de vome, pentru tratamentul și profilaxia crizei adrenaliene.
- În caz de hipoglicemii severe, împreună cu administrarea pe cale orală băuturilor dulci, se indică injecție subcutanată de glucagon 0,5 -1,0 mg sau administrare intravenoasă a soluției de Glucosum 40% - 1  $\text{ml}/\text{kg}$ .
- Toate intervențiile chirurgicale se vor efectua pe fondul administrării intramusculare a

**Caseta 45. Tratamentul diabetului insipid**

- Se indică analogi sintetici de Desmopressinum spray nazal, tablete și tablete sublinguale.
- Doza de Desmopressinum în tablete per orale este selectată individual. Doza inițială este de 0,1 mg / zi. Doza de menținere în majoritatea cazurilor este de 0,1-0,4 mg/zi, iar în unele cazuri poate ajunge 1,2 mg/zi. Medicamentul se administrează de 2-3 ori în zi cu 30 de minute înainte sau 2 ore după masă.
- Doza de Desmopressinum spray nazal este de 10 -20 mcg o dată sau de două ori în zi.
- În timpul selectării dozelor de tratament se efectuează analiza urinei după Zimnițchi.
- În cazul de diminuare semnificativă a diurezei ( $<0,8 - 1$  l/zi) se scad dozele treptat uneori până la anulare, pentru a preveni riscul de supradozare și itoxicație cu apă.

**Caseta 46. Tratamentul Hipogonadismului secundar**

- În cazul parametrilor normali de creștere inițierea terapiei de substituție cu steroizi sexuali se va începe la vârsta obișnuită de debut a pubertății: 11-12 ani pentru fete și 12-13 ani pentru băieți, iar în cazul insuficienței staturale, inducerea semnelor de pubertate poate fi amânată până când vârsta osoasă va atinge 12-13 ani la fete și 13-14 ani la băieți.
- **Pentru a iniția pubertatea la băieți**, se indică tratament cu Gonadotrophinum chorionicum sau androgeni. Pentru a stimula dezvoltarea caracterelor sexuale secundare, se folosesc în special preparate de testosteron cu acțiune prelungită – Testosteroni oenanthos pentru administrare parenterală. Medicamentul se administrează intramuscular o dată la 3 - 4 săptămâni, în doză de 50 mg în primul an de tratament, 100 mg în al doilea, 200 mg în al treilea, apoi se efectuează terapia de substituție continuă. Pentru tratamentul de substituție, este posibil de utilizat și formele transdermale de testosteron.
- Gonadotrophinum chorionicum cu efect predominant de LH se administrează intramuscular de 2-3 ori pe săptămână. Doza inițială este de 1000 - 1500 UI într-o injecție. În caz de efect insuficient după 6 luni, doza poate fi crescută până la 4000 - 6000 UI pe săptămână.
- Pentru inițierea pubertății, este posibilă utilizarea terapiei combinate cu androgeni și Gonadotrophinum chorionicum: se administrează alternant o lună Chorionic Gonadotrophin, urmată de trei luni de tratament cu Testosteroni oenanthos în doze standard.
- Dacă este necesară stimularea spermatogenezei, se indică tratament suplimentar cu preparate combinate LH/FSH.
- **Inițierea pubertății la fete** se realizează cu preparate cu estrogeni.
- În aceste scopuri se folosesc preparate din estrogeni conjugați 625  $\mu$ g/zi și estrogeni naturali (derivați de  $\alpha$ -estradiol, derivați de estradiol valerat) în doză de 1 mg pe zi. La fel se utilizează forme transdermale de estrogeni cu aplicare o dată în zi pe pielea părții inferioare a peretelui abdominal anterior.
- După 1 an de monoterapie cu estrogeni, în prezența semnelor de maturizare sexuală, se indică terapie de substituție ciclică cu medicamente estrogen-progestative.

**C.2.4.8 Evoluție și supraveghere**

**Caseta 47. Particularități de evoluție și supraveghere**

- În general, boala are o evoluție cronică. Existența unei tumori grăbește decesul bolnavilor.
- Monitorizarea în terapie cu rGH este efectuată de endocrinolog pediatru la fiecare 3-6 luni.
- Evaluarea efectului de creștere este cel mai important criteriu pentru succesul terapiei cu rGH.
- Se va compara dinamica creșterii cu înălțimea țintă a copilului.
- Se vor detecta efectele secundare cu monitorizarea, nivelurilor serice de IGF-1 pentru menținerea concentrațiilor în limitele normale pentru vârsta și sexul corespunzător.
- Se va monitoriza regulat starea tiroidei și corticosuprarenalelor (T4 liberă, TSH, cortizol serice) pentru a diagnostica și trata precoce hipotiroidia și hipocorticismul secundar.

- Valorile hormonilor sexuali, gonadotropinelor pentru a exclude insuficiența gonadotropă.
- Determinarea vârstei osoase pentru evaluarea potențialului de creștere rămas.
  - Copiilor cu antecedente de tumori cerebrale, se efectuează un RMN al creierului cel puțin o dată pe an cu analiza rezultatelor de endocrinolog și neurochirurg.
  - Monitorizarea RMN a creierului la copiii cu deficit congenital de STH o dată în 2-3 ani.
  - În timpul terapiei cu rGH, sunt monitorizați: glucoza și spectrul lipidic.
  - La copiii supraponderali se recomandă monitorizarea nivelului de insulină.
  - Examen oftalmologic a fundului de ochi este efectuat înainte și în timpul tratamentului cu rGH.
  - La hipertensiune intracraniană - examen oftalmologic și consult la un neurolog.
  - Tratament cu rGH doar după terapia tumorii și lipsa recidivării timp de peste 6-12 luni.
  - Copiii după tratamentul chirurgical al tumorilor cerebrale, care primesc terapie cu rGH se vor afla sub observația endocrinologului, neurochirurgului dar și altor specialiști la necesitate.

#### **C.2.4.9. Reabilitarea**

##### ***Caseta 48. Nuanțele reabilitării***

- este necesară, deoarece hipostatura creează, de regulă, probleme psihosociale;
- manifestările deficitului de STH se accentuează cu vârsta;
- infantilismul sexual se accentuează;
- se recomandă activități cu consum energetic mic, reieșind din existența deficitului energetic la persoanele cu nanism hipofizar;
- este recomandabilă evitarea contactului prelungit cu publicul,

## D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU ÎNDEPLINIREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

| D.1. Instituțiile de asistență medicală primară                                                                 |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Personal:                                                                                                       | Aparataj, utilaj.                                                                                                                                                                                      | Medicamente:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic de familie certificat;</li> <li>• asistentă medicală;</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tonometru.</li> <li>• Fonendoscop.</li> <li>• Electrocardiograf portabil</li> <li>• Taliometru.</li> <li>• Panglica–centimetru.</li> <li>• Cântar.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tab. Levothyroxinum 50, 100 mcg;</li> <li>• Tab. Hydrocortisonum 10, 20 mg</li> <li>• Sol. Hydrocortisonum 100mg, i.v sau i.m.</li> <li>• Desmopressinum 7,0 spray; Tab.0,2 mg</li> <li>• Sol.Glucosum 40% - 10,0, 5% - 500,0</li> <li>• Sol Natrii chloridum 0,9% - 10,0; 500,0.</li> </ul> |

| D.2. Instituții raionale/republicane de asistență medicală ambulatorică specializată                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Personal:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Aparataj, utilaj.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Medicamente:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• endocrinolog;</li> <li>• cardiolog;</li> <li>• neurolog;</li> <li>• Neurochirurg</li> <li>• oftalmolog;</li> <li>• nefrolog;</li> <li>• ginecolog;</li> <li>• medic imagist;</li> <li>• medic de laborator;</li> <li>• laborant cu studii medii;</li> <li>• asistente medicale.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tonometru.</li> <li>• Fonendoscop.</li> <li>• Glucometru.</li> <li>• Taliometru.</li> <li>• Panglica–centimetru.</li> <li>• Cântar.</li> <li>• Electrocardiograf.</li> <li>• Ecocardiograf.</li> <li>• Ultrasonograf.</li> <li>• Laborator clinic standard.</li> <li>• Laborator imunologic.</li> <li>• Complex RMN.</li> <li>• Tomograf Computerizat.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tab. Levothyroxinum 50, 100 mcg;</li> <li>• Tab. Hydrocortisonum 10, 20 mg</li> <li>• Sol. Hydrocortisonum 100mg, i.v sau i.m</li> <li>• Desmopressinum 7,0 spray; Tab.0,2 mg</li> <li>• Sol. Glucosum 40% - 10,0, 5% - 500,0</li> <li>• Sol. Natrii chloridum 0,9% - 10,0; 500,0.</li> </ul> |

| D.3. Instituții de asistență medicală spitalicească cu secție de endocrinologie                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Personal:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Aparataj, utilaj.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Medicamente:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• endocrinolog;</li> <li>• cardiolog;</li> <li>• neurolog;</li> <li>• neurochirurg</li> <li>• oftalmolog;</li> <li>• nefrolog;</li> <li>• ginecolog;</li> <li>• medic imagist;</li> <li>• medic de laborator;</li> <li>• laborant cu studii medii;</li> <li>• asistente medicale.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tonometru.</li> <li>• Fonendoscop.</li> <li>• Taliometru.</li> <li>• Glucometru.</li> <li>• Cântar.</li> <li>• Oftalmoscop.</li> <li>• Electrocardiograf</li> <li>• Ecocardiograf cu Dopler.</li> <li>• Ultrasonograf cu Dopler.</li> <li>• Laborator clinic standard</li> <li>• Laborator imunologic</li> <li>• Laborator de investigații genetice.</li> <li>• Complex RMN.</li> <li>• Tomograf computerizat.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tab. Levothyroxinum 50, 100 mcg;</li> <li>• Tab. Hydrocortisonum 10, 20 mg</li> <li>• Sol. Hydrocortisonum 100mg, i.v sau i.m</li> <li>• Desmopressinum 7,0 spray; Tab.0,2 mg</li> <li>• Sol.Glucosum 40%- 10,0, 5% - 500,0</li> <li>• Sol Natrii chloridum 0,9% - 10,0; 500,0.</li> <li>• Preparate de testosteron.</li> <li>• Preparate de estrogeni.</li> <li>• Clonidinum* tab. 0,1 mg</li> <li>• Insulină cu acțiune rapidă – 10,0 ml.</li> <li>• Arginini hydrochloridum 1000 mg-10 ml in flac.</li> <li>• Tab.Levodopum* 100 mg.</li> </ul> |

### E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

| Scopul                                      | Indicator                                                            | Modalitate de calcul                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diagnosticul precoce a Nanismului hipofizar | 1. Evaluarea dezvoltării fizice<br><br>2. Confirmarea diagnosticului | <ul style="list-style-type: none"> <li>Proporția copiilor la care s-a efectuat analiza datelor antropometrice în urma adresărilor pe parcursul lunii/trimestrului/anului.</li> <li>Proporția pacienților diagnosticați cu nanism hipofizar din numărul cazurilor trimise pentru consultația endocrinologului.</li> <li>Proporția pacienților diagnosticați cu Nanism hipofizar din numărul total de internări cu scop diagnostic.</li> </ul> |
| Aprecierea eficacității tratamentului       | 1. Accesul la tratament<br><br>2. Atingerea țintei terapeutice       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Numărul copiilor care au beneficiat de tratament cu GH raportat la numărul copiilor cu diagnostic confirmat.</li> <li>Numărul copiilor care au atins statura minimă pentru vârstă, raportați la numărul copiilor care au finalizat tratamentul.</li> </ul>                                                                                                                                            |

## ANEXE

### Anexa 1. Grade de recomandare (Sistemul GRADE)

|                 |                                                                                                                                                                 |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gradul A</b> | echivalent cu „Acesta-i tratamentul!!!”): stadii de nivel 1.                                                                                                    |
| <b>Gradul B</b> | echivalent cu “Poți aplica acest tratament”- studii nivel 2 sau 3 sau extrapolări niv 1                                                                         |
| <b>Gradul C</b> | echivalent cu “Ar fi mai bine sa nu...”): studii niv. 4 sau extrapolări de la niv 2 sau 3                                                                       |
| <b>Gradul D</b> | echivalent cu “Nu trata”, sau, mai corect: “nu există nici o dovadă că tratamentul e bun de ceva”- dovezi de nivelul 5 sau studii neconcludente de orice nivel. |

### ANEXA 2. Fișa standardizată de audit bazat pe criterii

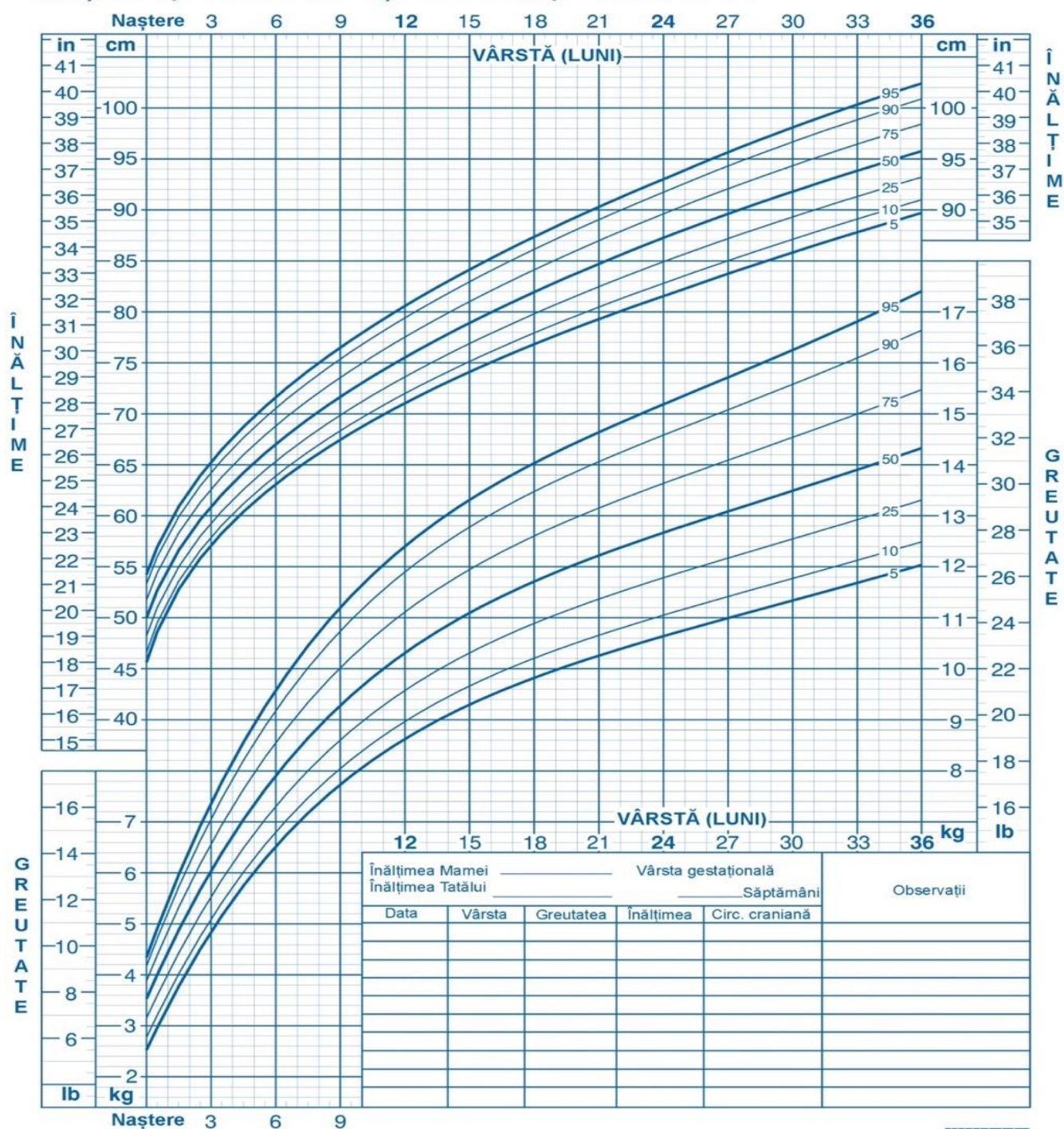
| Nr  | Domeniu                                                                                                           | Definiții și note                                                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.  | Denumirea IMSP evaluată prin audit                                                                                |                                                                                                                                  |
| 2.  | Persoana responsabilă de completarea fișei                                                                        | Nume, prenume, telefon de contact                                                                                                |
| 3.  | Perioada de audit                                                                                                 | dd/ll/aaaa                                                                                                                       |
| 4.  | Numărul fișei medicale de staționar a bolnavului                                                                  |                                                                                                                                  |
| 5.  | Mediul de reședință a pacientului                                                                                 | 0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște                                                                                         |
| 6.  | Data nașterii pacientului                                                                                         | dd/ll/aaaa sau 9 = necunoscută                                                                                                   |
| 7.  | Genul/sexul pacientului                                                                                           | 0 = masculin 1 = feminin                                                                                                         |
| 8.  | Numele medicului curant                                                                                           |                                                                                                                                  |
|     | Patologia                                                                                                         | Nanismul hipofizar...                                                                                                            |
|     | <b>Internarea</b>                                                                                                 |                                                                                                                                  |
| 9.  | Data internării în spital                                                                                         | dd/ll/aaaa sau 9 = necunoscut                                                                                                    |
| 10. | Timpul/ora internării la spital                                                                                   | Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut                                                                                               |
| 11. | Secția de internare                                                                                               | Departamentul de urgență = 0; Secția de profil endocrinologic = 1; Secția de profil terapie = 2; Secția de terapie intensivă = 3 |
| 12. | Timpul parcurs până la transfer în secția specializată                                                            | ≤ 30 minute = 0; 30 minute – 1 oră = 1; ≥ 1 oră = 2; nu se cunoaște = 9                                                          |
| 13. | Data debutului simptomelor                                                                                        | Data (dd/ll/aaaa A) 0 = debut acut; 1 = debut insidios; 9 = necunoscută                                                          |
| 14. | Aprecierea criteriilor de spitalizare                                                                             | Au fost aplicate: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9                                                                             |
| 15. | Tratament administrat la UPU                                                                                      | A fost administrat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9                                                                           |
| 16. | În cazul răspunsului afirmativ de indicat tratamentul (medicamentul, doza, ora administrării):                    |                                                                                                                                  |
| 17. | Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea patologiei | A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9                                                                              |
|     | <b>Diagnosticul</b>                                                                                               |                                                                                                                                  |
| 18. | Folosirea setului de criterii de clasificare și diagnostic                                                        | Au fost efectuate după internare : nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9                                                            |
| 19. | ECG                                                                                                               | A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9                                                              |
| 20. | Radiografia mâinilor                                                                                              | negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se                                                                                       |

|     |                                                                  |                                                                                           |
|-----|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                  | cunoaște = 9                                                                              |
| 21. | Radiografia sau/și RMN a craniului cu centrarea<br>șei turcești. | negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se<br>cunoaște = 9                                |
| 22. | Analiza sângelui și a urinei (sumară).                           | negativ = 0; pozitiv = 1; rezultatul nu se<br>cunoaște = 9                                |
| 23. | Investigații hormonale necesare.                                 | A fost efectuat după internare : nu = 0; da =<br>1; nu se cunoaște = 9                    |
|     | <b>Tratamentul</b>                                               |                                                                                           |
| 24. | Tratament cu hormon de creștere                                  | Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9                                                        |
| 25. | Tratament cu alți hormoni                                        | Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9                                                        |
| 25. | Tratament de revigorare                                          | Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9                                                        |
| 26. | Răspuns terapeutic confirmat prin ameliorări...                  | Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9                                                        |
|     | <b>Externarea și medicația</b>                                   |                                                                                           |
| 27. | Data externării sau decesului                                    | Include data transferului la alt spital, precum<br>și data decesului.                     |
| 28. | Data externării                                                  | dd/ll/aaaa sau 9 = necunoscută                                                            |
| 29. | Data decesului                                                   | dd/ll/aaaa sau 9 = necunoscută                                                            |
| 30. | Durata spitalizării                                              | Zile                                                                                      |
| 31. | Implementarea criteriilor de externare                           | Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9                                                        |
| 32. | Prescrierea recomandărilor la externare                          | Externat din spital cu indicarea<br>recomandărilor: nu = 0; da = 1; nu se<br>cunoaște = 9 |
|     | <b>Decesul pacientului</b>                                       |                                                                                           |
| 33. | Decesul în spital                                                | Nu = 0 Decesul cauzat de complicații= 1;<br>Alte cauze de deces = 2; nu se cunoaște       |

### Anexa 3. Curba de creștere pentru băieți 0 - 36 luni, înălțimea și greutatea raportate la vârstă

Nou născut 0-36 luni: Băieți

Înălțime raportată la vârstă și Greutate raportată la vârstă



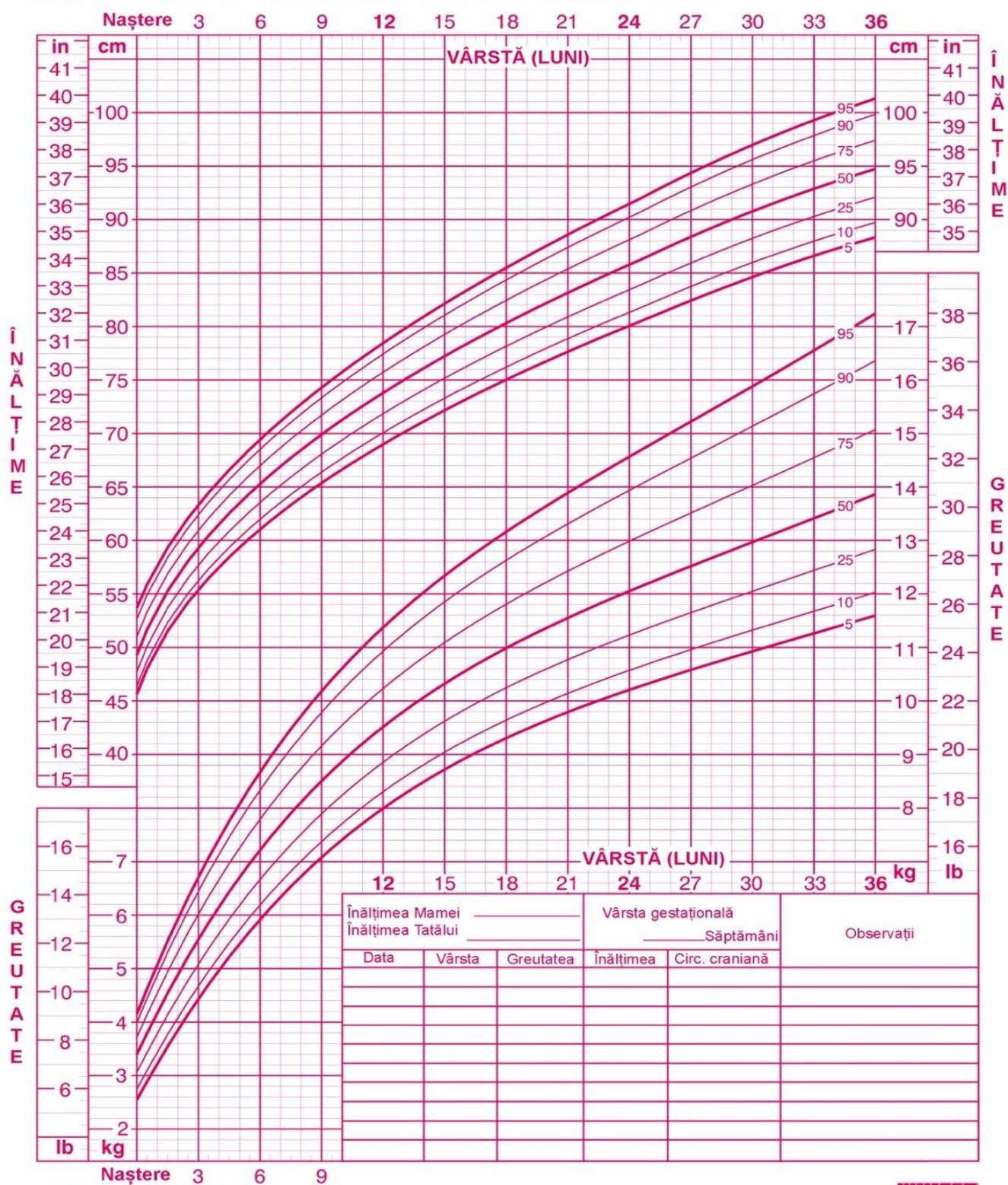
Published May 30, 2000 (modified 4/20/01).  
 SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with  
 the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).  
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



## Anexa 4. Curba de creștere pentru fete cu vârsta 0 - 36 luni, înălțimea și greutatea raportate la vârstă.

Nou născut 0-36 luni: Fete

Înălțime raportată la vârstă și Greutate raportată la vârstă



Published May 30, 2000 (modified 4/20/01).

SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).  
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

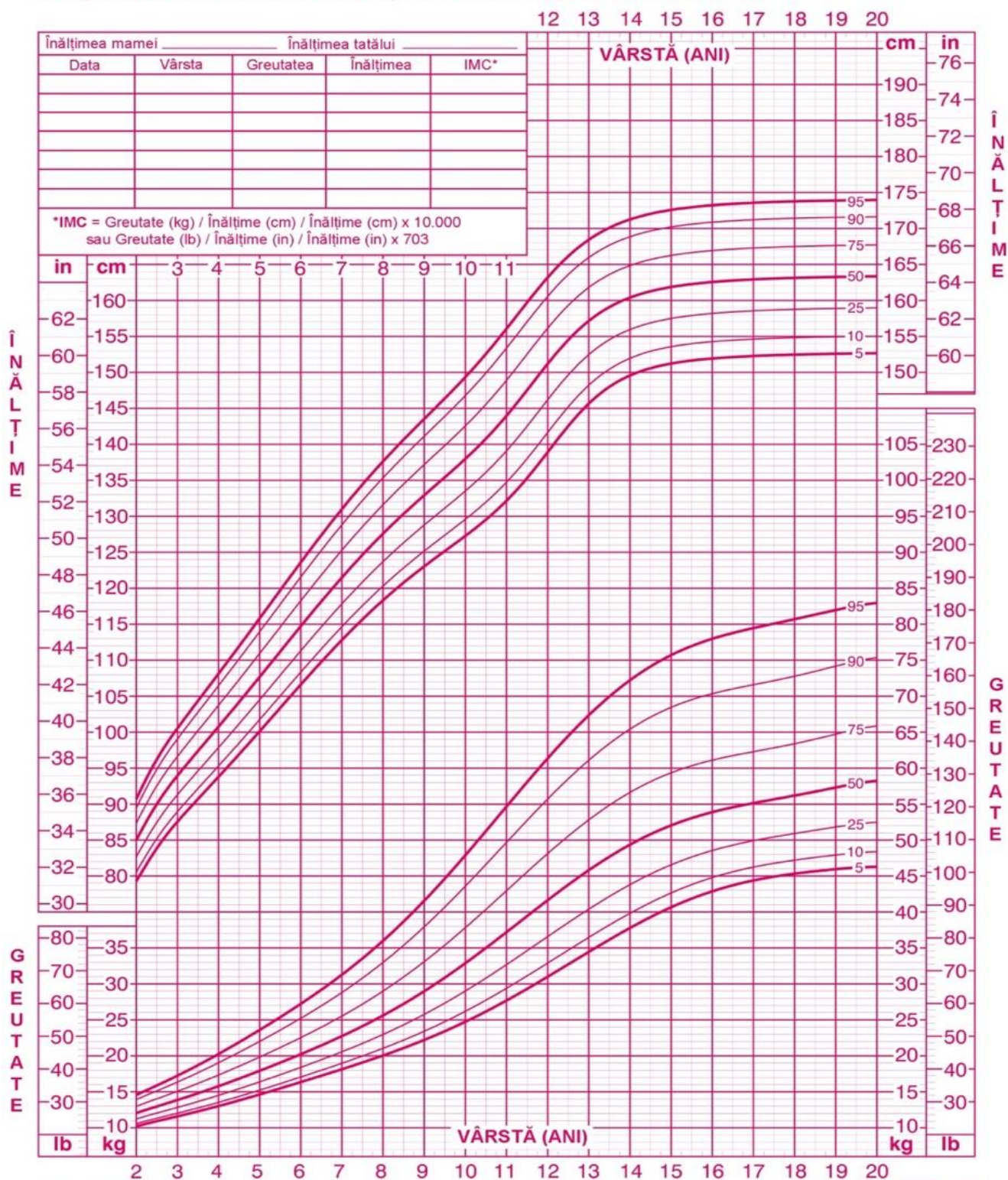
**Înălțime raportată la vârstă și Greutate raportată la vârstă**



## Anexa 6. Curba de creștere pentru fete cu vârsta 2 -20 ani, înălțimea și greutatea raportate la vârstă

**2-20 ani: Fete**

**Înălțime raportată la vârstă și Greutate raportată la vârstă**



Published May 30, 2000 (modified 11/21/00).

SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).  
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

## **Anexa 7. Informație pentru pacienți la tema „Nanismul hipofizar”**

### **Noțiuni generale**

Deficitul de hormon de creștere (GH) este o tulburare în care glanda pituitară (hipofiză) nu produce suficient hormon de creștere care este responsabil pentru creșterea normală la copii. Deficitul de GH poate apărea la orice vârstă.

La copii, deficitul de GH încetinește creșterea și debutul pubertății și duce la o statură mică.

Rolul hormonului de creștere la adulți constă în menținerea cantității adecvate de grăsime corporală, a masei musculare și osoase. Hormonul de creștere scăzut sau absent poate provoca, de asemenea, deficit de energie și lipsă de motivație.

### **I. Care sunt simptomele deficitului de hormon de creștere?**

Simptomele deficitului de GH la copii includ următoarele:

- Statură joasă observată mai des de la vârsta de 2-3 ani;
- Viteză scăzută de creștere pentru vârstă și etapa pubertară;
- Cantitate crescută de grăsime în jurul taliei;
- Copilul arată mai mic decât alți copii de vârsta lui;
- Erupție dentară întârziată;
- Pubertate întârziată.

Simptomele deficitului de hormon de creștere la adulți includ următoarele:

- Energie scăzută;
- Scăderea rezistenței la efort fizic;
- Scăderea masei musculare;
- Creștere în greutate, mai ales în jurul taliei;
- Stare de anxietate, depresie sau tristețe;
- Piele subțire și uscată;
- Creșterea nivelului de colesterol total.

### **II. Care sunt cauzele deficitului hormonului de creștere?**

Deficitul hormonului de creștere este determinat de producerea lui scăzută sau absența lui în glanda pituitară (hipofiză) de la baza creierului. Acestea pot fi prezente chiar de la naștere sau dobândite mai târziu, pe parcursul vieții.

Uneori, deficitul hormonului de creștere poate fi un simptom al unor altor boli.

Cauzele dobândite ale deficitului de hormon de creștere includ:

- Infecțiile care afectează creierul;
- tumorile cerebrale;
- leziunile, intervențiile chirurgicale și radiațiile în regiunea capului;
- în multe cazuri, nu există o cauză care poate fi identificată.

### **III. Cum se stabilește diagnosticul în cazul deficitului hormonului de creștere?**

În cazul identificării problemelor de creștere, se recomandă consultația medicului endocrinolog pentru a iniția procedura diagnostică a deficitului hormonului de creștere.

Medicul va studia atent istoricul de dezvoltare fizică și va recomanda un șir de investigații, în special teste hormonale și radiografia palmei pentru aprecierea vârstei osoase.

Principalele teste care permit confirmarea diagnosticului sunt probele de stimulare cu medicamente, ca de exemplu cu insulină și clonidină. Aceste probe se efectuează în urma spitalizării în secțiile specializate și presupun colectări repetate de sânge din venă pentru a aprecia producția hormonului de creștere, înainte și la anumite intervale după administrarea medicamentelor.

Deficitul hormonului de creștere este diagnosticat atunci când nivelurile maxime ale hormonului de creștere în timpul testelor sunt mai mici decât 10 ng/ml (sau 25 UI/l).

Pentru stabilirea cauzei bolii sunt indicate și alte examinări care pot include Rezonanță Magnetică Nucleară sau Tomografie Computerizată a creierului.

#### **IV. Care este tratamentul pentru deficitul hormonului de creștere?**

Copiii și unii adulți cu deficit de hormon de creștere beneficiază de tratament cu hormon de creștere. Scopurile tratamentului sunt stimularea creșterii copiilor, restabilirea metabolismului energetic și menținerea compoziției normale a corpului cu referire la masa musculară, osoasă și de grăsimi.

Medicul indică hormon de creștere, numit și somatropină. Medicamentul este administrat sub formă de injecții administrate zilnic sub piele, în regiunea abdomenului, a coapselor sau brațelor. Aceste injecții se administrează seara, înainte de culcare.

În caz de tumori ale hipofizei poate fi indicat tratament prin intervenție chirurgicală. Când tumora nu poate fi îndepărtată în siguranță prin intervenție chirurgicală sau apar recidive, poate fi necesar tratamentul de iradiere locală a tumorii.

Uneori, la asocierea insuficienței și de alți hormoni, medicul endocrinolog va selecta și administra tratament de substituție și cu alți hormoni necesari.

Pe toată durata tratamentului hormonal, copiii și adulții trebuie supravegheați regulat de medicul endocrinolog.

Se recomandă adoptarea unui stil de viață sănătos, care presupune o dietă echilibrată, exerciții fizice regulate, un somn adecvat și care poate ajuta persoanele cu deficit al hormonului de creștere să facă față simptomelor lipsei de energie și forță musculară. La fel este recomandată aderarea la grupurile de sprijin ale pacienților pentru a beneficia de consiliere în cazurile necesare.

## BIBLIOGRAFIE

1. Daly AZ., Mortensen AH., Bando H., Camper SA. Pituitary tumors and immortalized cell lines generated by cre-inducible expression of SV40 T antigen. // *Endocrinology* - 2021 - Vol - NNULL - p.; PMID:33837405.
2. Derrick KM, Gomes WA, Gensure RC. Incidence and Outcomes of Pituitary Microadenomas in Children with Short Stature/Growth Hormone Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(3):151-160. doi: 10.1159/000489456. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30261514.
3. Dumitrache C. *Endocrinologie*. Ediția a VI – a revizuită și completată. București, Național, 2017, p. 733 – 754.
4. Ghid pentru tratamentul cu Hormon de creștere la copil. Ordinul Nr. 1324 din 2019 a Ministerului Sănătății din România.
5. Graham S., Neo S., Auyeung V., Weinman J. What Potentially Modifiable Factors are Associated With Treatment Nonadherence in Pediatric Growth Hormone Deficiency? A Quantitative Study. // *Endocr Pract* - 2021 - Vol27 - N2 - p.146-151; PMID:33563559
6. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016. 86 (6):361-397.
7. Prodam F., Caputo M., Mele C., Marzullo P., Aimaretti G. Insights into non-classic and emerging causes of hypopituitarism. // *Nat Rev Endocrinol* - 2021 - Vol17 - N2 - p.114-129; PMID:33247226
8. Quitmann JH, Bullinger M, Sommer R, Rohenkohl AC, Bernardino Da Silva NM. Associations between Psychological Problems and Quality of Life in Pediatric Short Stature from Patients' and Parents' Perspectives. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153953.
9. Revenco N., *Pediatrie*, Chișinău, 2014. 283 p, ISBN 978-9975-4224-5-1.
10. Sas TC, de Ridder MA, Wit JM, et al. Adult Height in Children with Growth Hormone Deficiency: A Randomized, Controlled, Growth Hormone Dose-Response Trial. *Horm Res Paediatr.* 2010 Apr 24.
11. Verpila M., Danda VSR., Paidipally SR., Konda C. Bloom's syndrome with growth hormone deficiency: a rare association. // *BMJ Case Rep* - 2020 - Vol13 - N10 - p.; PMID:33122222
12. Vlad.M., Stoian D., Zosin I. *Curs de endocrinologie clinică*. Editura Victor Babeș, Timișoara, 2018.
13. Yuen KCJ, Miller BS, Biller BMK. The current state of long-acting growth hormone preparations for growth hormone therapy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018 Aug. Vol 25: Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.
14. Zbranca, E., Mogoș, V. *Endocrinologie Clinică*., Ed. Cutia Pandorei, Vaslui, 2008.
15. Zhou F., Zhang H., Cong Z.. Structural basis for activation of the growth hormone-releasing hormone receptor. // *Nat Commun* - 2020 - Vol11 - N1 - p.5205; PMID:33060564.
16. Нагаева Е В Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гипопитуитаризма у детей и подростков , Москва 2013.