



Endo-ERN



Експертен център по редки ендокринни болести
УМБАЛ "Св. Марина" ЕАД, Варна
Expert Center of Rare Endocrine Diseases
UMHAT "Sv. Marina" - Varna

АЛГОРИТЪМ

за диагноза и лечение на деца с хипопитуитаризъм

Диагнозата се поставя на база анамнестични, клинични и ауксологични данни, при наличие на доказателства за хормонален дефицит или при наличие на причина за увреждане в областта на хипоталамус-хипофизата.

При децата се различават вродени форми в резултат на генетични дефекти, засягащи различни етапи в синтеза, секрецията и действието на питуитарните хормони, техните releasing-хормони, както и анатомични аномалии на хипоталамус-хипофизната (ХтХ) област. Съществуват и синдромни форми със съчетани множествени аномалии извън ХтХ област. При придобитите форми най-чести са туморните процеси (краниофаренгиом, астроцитом и глиобластом). В зависимост от степента на дефицита на РХ се различават частични и пълни форми на дефицит на СТХ.

Едновременно може да бъде засегната синтезата и/или секрецията на един или няколко тропни хормона. Възможно е в някои случаи да има фамиленост, а в други да е налице спорадично заболяване.

При юношите и възрастните хипопитуитаризмът в преобладаващата си част е вследствие на тумори в ХтХ област и/или свързаното с тях оперативно и/или лъче-лечение. Поради постепенното развитие на туморните процеси, клиничната картина се разгръща бавно, което може да забави поставянето на диагнозата.

При по-честия случай, когато болестният процес се развива бавно, отпадането на хипофизната функция и съответната клиника се разгръщат в определен порядък. Обикновено най-рано могат да бъдат диагностицирани хипосоматотропизъм и хипогонадизъм, следвани от централен хипотиреоидизъм, а последно се установява и вторичен хипокортицизъм. Регистрирането на ниски пролактинови нива е признак за много тежко засягане на хипофизата, а развитие на инсипиден диабет е характерно за лезии, ангажиращи хипоталамуса и/или ствола на хипофизата. Във всички случаи наличието на записани данни от проследяване на растежа на височина и тегло са от огромно значение, както и измереният ръст на родителите. При липса на такива, задължително се проследява 6(12) месечна растежна скорост, с изключение на случаи, в които се подозира туморен характер на уврежданията.

Диагнозата на хормоналния дефицит се базира на изследване на базалните нива на хипофизните и периферните хормони, плазмен, уринен осмолалитет, стимулационни тестове.

Освен от хормонални изследвания, диагнозата се подпомага и от наличието на свързани с етиологичния фактор прояви – главоболие, повишено интракраниално налягане, зрителни нарушения, други ендокринни или автоимунни прояви. При засягане на хипоталамуса могат да се установят още нарушения в съня, апетита, телесната температура и вазомоториката.

С оглед изясняване на етиологията на хипопитуитаризма, освен хормонални изследвания, се извършват още образна диагностика на ХтХ ос, невроофтальмологично изследване, генетични изследвания и др.

Алгоритми за диагностициране на заболяването

Анамнестични данни: неонатални прояви (микропенис, хипогликемии, неясна гърчова симптоматика, пролонгиран иктер, директна хипербилирубинемия, травматично раждане), данни за травма, инфекция, лъчетерапия, консангвинитет или друг засегнат член в семейството, хипоплазия на срединните лицеви структури.

Физикално изследване: забавяне в растежната скорост и нисък ръст (винаги се отчита спрямо родителския ръст), акромикрия, трупкусно затлъстяване, писклив глас, нежна кожа, кукленско лице, дисморфични стигми, пигментации. Липсващ спонтанен пубертет или забавяне в пубертетното развитие насочват към наличие на хипогонадизъм.

Водещ симптом е **ниският ръст след изключване** на друга вероятна патология като хипотиреоидизъм, синдром на Turner, целиакия, костни дисплазии, подлежащи хронични заболявания и др. Ауксологичната оценка е комплексна (тегло, ръст, телесни пропорции) и се базира на продължително проследяване на растежна скорост за период минимум от 6(12) месеца.

Критериите за диагноза включват:

- тежко изоставане в растежа с ръст под -3 SDS;
- липса на явни белези за синдромален нисък ръст;
- ръст под -2 SDS и растежна скорост под -1 SDS за съответната възраст за последната една година;
- ръст под -1,5 SDS за среднородителския ръст;
- забавяне в растежа (дефлектиране върху растежната крива) с над 0,5 SDS за последната една година при деца над 2-годишна възраст;

В случаите, когато изоставането в растежа не е така изразено (>-2SDS), индикации за изследване са налице, ако:

- скоростта на растежа е под 2 стандартни отклонения от средната в рамките на 1 година и <-1,5 SDS за две години;
- при наличие на симптоматика в полза на обем-заемащ процес в мозъка;
- при множествен тропен дефицит;
- при наличие на неонатални симптоми.

В тези случаи се предприемат също хормонални изследвания в съчетание с ЯМР на ХтХ.

Децата до 2-год. възраст по правило се подлагат на базално определяне на IGF-1, с измерване на РХ в хода на спонтанна хипогликемия, в съчетание с ЯМР на ХтХ. Задължително се изключват целиакия, недохранване (недоимъчно хранене) и психосоциален нанизъм, а при момичета – синдром на Turner.

Молекулярно-генетичните изследвания придобиват все по-голяма актуалност за прецезиране на диагнозата при изолиран дефицит на РХ или множествен питуитарен дефицит (напр. PROP1 и POU1F1 мутации). Насочващите критерии за изследване са ранното начало на изоставането, фамилност или консангвинитет, значимо изоставане в ръста (под 3 SD средния за възрастта и пола), екстремно нисък отговор на РХ в хода на стимулационни тестове, ниски концентрации на IGF-1 и IGFBP-3, централен хипотиреоидизъм, в съчетание с отклонения в секрецията на пролактин и макроорхидизъм при момчетата.

Образна диагностика:

- костна възраст – определена чрез рентгенография на лява китка след навършване на една година;
- ЯМР или КТ (при наличие на противопоказания за ЯМР – напр. алергия към анестетици) за визуализация на ЦНС за изключване на туморни процеси, хипоплазия на оптичните нерви, СОД и други аномалии в развитието на ЦНС. При потвърден тропен дефицит значение има обемът

на хипофизата, анатомията на инфундибулума, локализацията на неврохипофизата. Метод на избор е ЯМР с интравенозна контрастна материя.

ЕКГ

Фундоскопия

Ехография на малък таз при момичета, задължително след 10 г. в-ст.

Лабораторни изследвания:

- Рутинни лабораторни изследвания – кръвна картина, биохимични показатели, електролити, липиден профил, чернодробни и бъбречни показатели, КГ, 24-часова диуреза с относително тегло
- Антитела за целиакия
- Кариограма при момичетата
- Стимулационни тестове за верифициране на дефицита на РХ – провеждат се по стандартизирани протоколи (инсулинов, глюкагонов, аргинин и клонидин стимулационни тестове), на гладно, от специализиран и опитен екип. Задължително условие е предварително коригиране на хипотиреоидизма. Например при теста с инсулинова хипогликемия, за подходящ стимул се приема спадане на КГ под 2,2 ммол/л или под 50% от изходната стойност. Тестът се приема за положителен при липса на отговор над 10 нг/мл. Дете с клинични критерии за дефицит на РХ трябва да покаже максимална концентрация на РХ под 10 нг/мл в два различни стимулационни теста.
- При деца около пубертетна възраст може да се проведе т.н. priming с полови хормони преди провеждане на стимулационните тестове.
- Нива на IGF-1 и/или IGFBP-3. Нормалното ниво на IGF-1 не изключва наличие на хипосоматотропизъм!!! С цел подобряване на стандартизирането на резултатите, се препоръчва използване на тестове, измерващи 22-kDa човешки РХ.

Други тропни дефицити

Най-често е съчетанието на дефицит на РХ с централен хипотиреоидизъм, като в хода на заместителното хормонално лечение през 3 месеца се проверяват всички тропни функции.

- Диагностика на хипогонадизма – изследване на LH, FSH, Testosteron, Estradiol, по-рядко се налага изследване на Progesterone и SHBG. Задължително е изследването на Prolactine.
- Диагностика на хипотиреоидизма – изследване на TSH и FT4. Типична за вторичен хипотиреоидизъм е констелацията от нисък FT4 при нормален/нисък или леко повишен TSH.
- Диагностика на хипокортицизма – СКУ и изследване на сутрешен кортизол. Стойности над 500 нмол/л изключват наличието на дефицит, при стойности под 100 нмол/л е налице хипокортицизъм. При стойности между 100 и 500 нмол/л се налага извършване на един от следните стимулационни тестове: тест с инсулин (при съмнение за хипокортицизъм дозата на инсулина се намалява на 0,05, макс. До 0,1 Е/кг телесна маса; стандартен тест със АСТН или тест с CRH).
- Диагностика на инсипиден диабет – плазмен и уринен осмолалитет, проба с жадуване, тест с вазопресин за разграничаване на централен от нефрогенен диабет. Публикувани са съобщения за значимото подобрене в диагностиката с Co-reptin, чието внедряване в практиката е предстоящо.

Изследване на серумен пролактин – необходимо е пробата да се вземе след поне 20 мин. покой в седнало или легнало положение, като се отчита предходен прием на медикаменти с отношение към секретията му.

Алгоритми за лечение на заболяването

1. **Етиологично лечение** – ако такова е възможно (при инфекция, тумурни процеси, кръвоизлив).

2. **Хормонозаместително лечение** – прилагат се хормони на засегнатите периферни ендокринни жлези. При наличие на множествен хипопитуитарен дефицит, заместващата терапия се включва стъпаловидно:
- **Кортикотропен дефицит** – Хидрокортизон (лекарство на избор с поддържаща доза 10-15 мг/м²/ден), Преднизолон (2-4 мг/м²/ден). Прилага се минималната ефективна доза с цел превенция на ятрогенен хиперкортизолизъм и с оглед опасност от потискане на растежа при децата. При състояния на стрес и остри инфекции се препоръчва 2-кратно увеличаване на дозата за деня, за не повече от 1-3 дни. При тежки инфекции, травми или оперативни интервенции, с невъзможност за прием на орални глюкокортикоиди, се препоръчва интравенозното им приложение. Глюкозната концентрация трябва да се мониторира, с инфузия на глюкозни и солеви разтвори. Първоначалният и.в. болус на Хидрокортизон може да се последва от продължителна и.в. инфузия, както следва: при деца под 3-годишна възраст, 25 мг, последвани от 25-30 мг/дневно; при деца от 3 до 12 г., 50 мг, последвани от 50-60 мг/ден; при юноши и възрастни – 100-200 мг, последвани от 100 мг/дневно Хидрокортизон. При невъзможност за и.в. приложение на Хидрокортизон се прилага еквивалентната доза на друг парентерален кортикостероид (напр. Метилпреднизолон в доза 1-2 мг/кг/ден, разпределен в 3-4 приема за 24 часа). При спешни състояния, особено при хемодинамично нестабилни пациенти и такива с невроофтальмологична симптоматика, е задължително незабавно да се приложи висока доза парентерален ГК. Лечението с ГК е доживотно!!!
 - **Тиреотропен дефицит** – заместващото лечение следва да започне след постигане на адекватна субституция по кортикотропната ос или след отхвърляне на наличието на хипокортицизъм, тъй като тиреоидните хормони ускоряват кортизоловия клирънс и могат да предизвикат адренална криза! Началната доза на Левотироксин и последващото ѝ титриране се съобразяват с възрастта на пациента и придружаващите заболявания. Оптималната доза при деца цели трайно поддържане на нива на FT4 над 14 пмол/л. Медикаментът се приема на гладно, еднократно дневно, сутрин. Лечението е доживотно!!!
 - **Гонадотропинов дефицит** – лечението цели индуциране и/или поддържане на вторичните полови белези и сексуалната функция, подобряване на репродуктивната функция при желание за фертилитет. При момичетата се прилага стандартна хормонозаместителна терапия с естрогени и гестагени, при момчетата тестостеронові препарати. Възрастта на започване зависи от комбинация от фактори и се взема индивидуално при всеки пациент, като най-често е между 11.5 и 14 год. възраст.
 - **Дефицит на растежен хормон** – заместителната терапия се осъществява с човешки рекомбинантен РХ в доза 0,025-0,035 мг/кг/ден. Последващото титриране на дозата цели достигане на серумни концентрации на IGF-1 в средата на нормата за съответната възраст при адекватна на етапа на лечението растежна скорост. Противопоказания за провеждане на лечение са: активен злокачествен процес, остро критично състояние, интракраниална хипертензия, пролиферативна диабетна ретинопатия, свръхчувствителност към хормона или някоя от съставките на инжекционния разтвор. При суспекция за множествен дефицит, който не може да бъде доказан своевременно, пациентите се мониторират по-често (1х месечно), особено в началото на лечението, за тропни дефицити, с цел да се избегнат усложнения.
 - **Инсипиден диабет** – Десмопресин (синтетичен аналог на вазопресина) под формата на назален спрей или таблетки. Могат да се прилагат и други нехормонални препарати – Карбамазепин, диуретици (Хидрохлортиазид).
3. Обучение на пациентите и техните семейства относно поведението в извънредни и спешни ситуации (стрес, инфекции и др.), с оглед превенция на евентуални усложнения и най-вече хипопитуитарна кома и адренална криза. Препоръчително е носенето на **отличителни знаци** (гривна, карта), обозначаващи заболяването, с оглед своевременно и адекватно лечение!!!

Алгоритми за проследяване на заболяването

1. **Мониториране на клиничния отговор** – растежна скорост, общо клинично състояние.
2. **Мониториране на хормонозаместителната терапия:**
 - **Кортикотропен дефицит** – на база клинични симптоми и параклиника (тегло, ръст, наличие на стрии и отоци, АН, серумни електролити, глюкоза на гладно, въглехидратен толеранс, свободен кортизол в урина/24ч);

- Тиреотропен дефицит – маркер за адекватна субституция е FT4, чиито концентрации трябва да се поддържат над средната на референтния интервал. Титрирането на дозата се извършва на интервал от 1-2 месеца в зависимост от възрастта на пациента, ССС и останалите придружаващи заболявания;
 - Гонадотропен дефицит – при момчетата маркер за адекватна субституция е нивото на серумен тестостерон, което следва да се поддържа около средата на нормата. Регулярно следене на ПКК. При момичетата, освен хормонални нива, редовно (2x годишно) се проследява преустройството на вътрешните гениталии чрез УЗ изследване на малък таз от обучен рентгенолог.
 - Соматотропен дефицит – след започване на терапията с РХ, дозата следва да се титрира през 1-2 месеца до достигане на ниво на IGF-1 около и над средата на нормата за съответната възраст. След достигането му е необходим контрол мин. веднъж на 6 месеца. При титрирането на дозата трябва да се вземат под внимание възрастта на пациента, както и наличието на съпътстваща хормонозаместителна терапия, особено с полови хормони. Необходим е контрол на заместващото лечение за други тропни дефицити, поради възможност от изява на маскирани до момента хипотиреоидизъм и/или хипокортицизъм. Необходима е регулярна оценка на потенциални странични ефекти от лечението – отоци, парестезии, артралгии и миалгии, промени на местата на инжектиране. Задръжката на урина и силното главоболие обикновено се срещат само в началото на лечението и само понякога изискват временна корекция в дозата. Асептичната некроза на главата на бедрената шийка и сколиозата на гръбначния стълб не са почести при лекувани пациенти с дефицит на РХ, отколкото при пациенти без дефицит на РХ. Те трябва да се мониторира мин. 1x годишно и при нужда да се консултират с ортопед. Минималната продължителност на терапията за разгръщане на ефекта от лечението с РХ е 2 години, като при липса на ефект (ускоряване в растежната скорост, най-значимо през първата година от лечението) и растежна скорост под 2 см/годишно следва да се обсъди преустановяването ѝ.
 - Инсипиден диабет – 24-часова диуреза, осмолалитет, тегло, наличие на отоци, АН, електролити.
 - Хипер/хипопрولاктинемия – периодичен контрол на серумен пролактин, мин 1x годишно.
3. Оценка на нежелани и странични реакции от хормонозаместителната терапия.
 4. Контрол на рутинната параклиника – ПКК, електролити, глюкоза, HbA1c%, ОГТТ при необходимост, липиден профил, чернодробни ензими, пикочна киселина.
 5. Ехография на коремни органи и малък таз (при момичета).
 6. Контрол на ССС – АН, СЧ, ЕКГ, ЕхоКГ при нужда.
 7. Фундоскопия, периметрия, визус – при необходимост или мин. 1 път годишно.
 8. Рентгенография за определяне на костната възраст при пациентите с незавършен растеж – 1 път годишно.
 9. Образни изследвания на ХтХ област – при диагнозата на изолиран или множествен тропен дефицит; след неврохирургична интервенция: 3-6 месеца след операцията, ежегодно след първите 5 години и веднъж на 2 години след това; при наличие на туморна формация - при стартиране на заместителна терапия с РХ. При необходимост се провежда консултация с неврохирург.
 10. Остеодензитометрия – изходно и веднъж на 2 години след това.
 11. Генетично консултиране на пациента и семейството му при съмнение за фамилна форма и при консангвинитет.

Прогнозата зависи най-вече от степента на засягане на хипофизните оси, подлежащата причина за хипопитуитаризъм и адекватността на субституиращата терапия. При навременно заместващо лечение тя е добра. При наличие на усложнения или неправилно лечение може да възникне непосредствена опасност за живота на болните, най-вече в случаите на хипопитуитарна кома.

Книгопис:

1. WHO Standards 2006 and 2007 - WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization, 2006 (312 pages). and de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents Bulletin of the World Health Organization 2007;85:660-7. <http://www.who.int/growthref>
2. 2000 CDC Growth Charts (height 2-20 years) - National Center for Health Statistics - Clinical 2000 CDC Growth Charts Data Table of Stature for age Charts Ages 2- 20 Years
3. 2000 CDC Growth Charts (height 0-36 months) - National Center for Health Statistics - Clinical 2000 CDC Growth Charts Data Table of Stature for age Charts Ages 0 - 36 Months
4. Tanner JM, Whitehouse RH at al.1966 - United Kingdom - Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity:British children 1965. Arch Dis Child 1966; 41: 454-71; 613-35
5. Prader A, Largo RH, Molinari L, Issler C. Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age: First Zürich longitudinal study of growth and development. Helv paediatr Acta Suppl 1988; 52: 1-125