

PARTICIPAREA SISTEMULUI ENDOCRIN ÎN INFECȚIA HIV/SIDA LA COPII – STUDIUL PROCESULUI DE CREȘTERE ȘI DIFERENȚIERE

Endocrine System Participation in HIV/AIDS Infection in Children – A Study on the Process of Growth and Differentiation

Adrian Comanici², Mihaela Comanici^{1,2},
Dan Duiculescu^{1,3}, A. Grigorescu², Ludovic Păun^{1,3}

¹Facultatea de Medicină, Universitatea „Titu Maiorescu”, București

²Spitalul Clinic CF 2, București

³Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Prof. Dr. Victor Babeș”, București

REZUMAT

Observații clinice au relevat tulburări ale creșterii liniare și ale evoluției pubertare la copiii infectați HIV/SIDA. A fost studiat un grup de 26 de adolescenți din cadrul spitalului „Victor Babeș” din București, internați în „Casa Doru”, diagnosticați cu infecție HIV/SIDA în primii 2 ani de la naștere. Din totalul de 26 de subiecți, 10 suferă de encefalopatie HIV (3 băieți și 7 fete).

S-au efectuat examenul clinic general, incluzând examenul endocrin. Raportarea datelor antropometrice s-au făcut după graficele CDC urmărindu-se principalii indici antropometrici. Fiecare adolescent a fost evaluat din punct de vedere al dezvoltării pubertare, fiind raportat la indicii clasificării Tanner. Subiecții incluși în acest studiu se situează în marea majoritate sub normal, din punct al parametrilor antropometrici. Se constată diferențe între loturile de copii cu encefalopatie și cei fără, deficitul primei categorii fiind mai marcat. Majoritatea adolescenților infectați HIV incluși în acest studiu prezintă tulburări de creștere și dezvoltare după standardele CDC. 4 din 26 suferă de emaciare. În lotul studiat sunt cazuri cu diverse grade de hipogonadism. Lipodistrofia (redistribuirea țesutului gras în regiunea viscerală în detrimentul celorlalte depozite) se întâlnește frecvent în cadrul lotului studiat și sub diferite grade.

Cuvinte cheie: copii, HIV/SIDA, creștere și diferențiere, endocrinologie.

ABSTRACT

Clinical observations revealed disorders in linear growth and pubescent evolution in children infected with HIV/AIDS. A group of 26 adolescents hospitalized in the “Doru House” of Victor Babeș Hospital in Bucharest were studied, each of whom were infected with HIV/AIDS within 2 years after birth. Of out the 26 subjects, 10 were suffering from HIV encephalopathy (3 boys and 7 girls). A general clinical exam was performed, including an endocrine exam. Anthropometric data-reporting was done according to CDC graphs, in keeping with principal anthropometric indices. Every adolescent was evaluated from the perspective of pubescent development and reported according to indices in Tanner’s classification. Subjects included in this study, for the most part, are situated below normal anthropometric parameters. Differences are noted between those groups of children with encephalopathy and those without, the deficiency of the former category being more pronounced. The majority of adolescents infected with HIV included in this study present growth and developmental disorders according to CDC standards. 4 out of 26 suffer from emaciation. In the group studied, there are cases with various grades of hypogonadism. Lypodystrophy (the redistribution of fatty tissue in the visceral region, to the detriment of other deposits) is frequently encountered within the group being studied, in differing grades.

Key words: children, HIV/AIDS, growth and differentiation, endocrinology

Adresa de corespondență:

Conf. Dr. Dan Duiculescu, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Prof. Dr. Victor Babeș”, Șos. Mihai Bravu, Nr. 281, Sector 3, București

email: danduculescu@yahoo.com

Observații clinice au relevat tulburări ale creșterii liniare și ale evoluției pubertare la copiii infectați HIV/SIDA.

Considerăm că tulburările endocrine în infecția HIV/SIDA pot fi determinate de virusul însăși prin integrarea genomică, putând să producă diferiți hormoni și receptori implicați în creștere și dezvoltare. Putem de asemenea să incriminăm în producerea patologiei endocrine infecțiile oportuniste, care pot acționa prin două mecanisme: producere se hormoni de către germenii însăși, cu efect pozitiv sau negativ, sau prin perturbări de tip metabolic sau imunologic. Alți factori ai mediului ambiental, incluzând agenții terapeutici, pot influența diverse segmente ale sistemului endocrin, incluzând axul somatotrop – somatomedină.

Pentru demonstrarea acestei ipoteze am întreprins un studiu clinic, efectuat pe un grup de subiecți în dezvoltare, infectați HIV/SIDA.

CONSTITUIREA LOTURILOR DE CERCETAT

A fost studiat un grup de 26 de adolescenți din cadrul spitalului „Victor Babeș” din București, internați în „Casa Doru”, diagnosticați cu infecție HIV/SIDA în primii 2 ani de la naștere. Calea de transmitere a fost orizontală, cu o excepție, în care transmiterea infecției s-a făcut vertical. Distribuția pe sexe: 14 dintre subiecți au fost de sex feminin și 12 de sex masculin.

Loturile sunt omogene din punct de vedere cronologic, având vârste apropiate, fiind în perioada prepubertară și perioada pubertară (adolescenți). Diagnosticul infecției HIV s-a realizat la vârste apropiate.

Din totalul de 26 de subiecți, 10 suferă de encefalopatie HIV (3 băieți și 7 fete). Toți cei cu encefalopatie sunt instituționalizați. Ei beneficiază de o îngrijire specială, o alimentație bogată în factori nutritivi, li se acordă o atenție deosebită din punct de vedere medical pentru a minimaliza impactul infecțiilor oportuniste. Duc o viață activă, având amenajate locuri corespunzătoare pentru joacă.

Cei fără encefalopatie au o viață socială normală, locuind alături de părinți, cu doar 4 excepții (instituționalizați).

MATERIAL ȘI METODĂ

S-au efectuat examenul clinic general, incluzând examenul endocrin.

Raportarea datelor antropometrice s-au făcut după graficele CDC „Growth Charts – United States – Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion” pentru tineri între 2 și 20 de ani, urmărindu-se principalii indici antropometrici: înălțimea, greutatea, indicele de masă corporeală (BMI), circumferința craniană, toracică, abdominală, la nivelul șoldului, brațului, coapsei, gambei, anvergură brațelor, lungimea trunchiului, mâinii, palmei, piciorului.

Fiecare adolescent a fost evaluat din punct de vedere al dezvoltării pubertare, fiind raportat la indicia clasificării Tanner.

Au fost respectate normele eticii medicale pe parcursul derulării studiului clinic și elaborării lucrării.

REZULTATE

Parametrii antropometrici au fost reprezentați grafic, în funcție de vârstă, grupați pe sexe și prezența sau nu a encefalopatiei HIV.

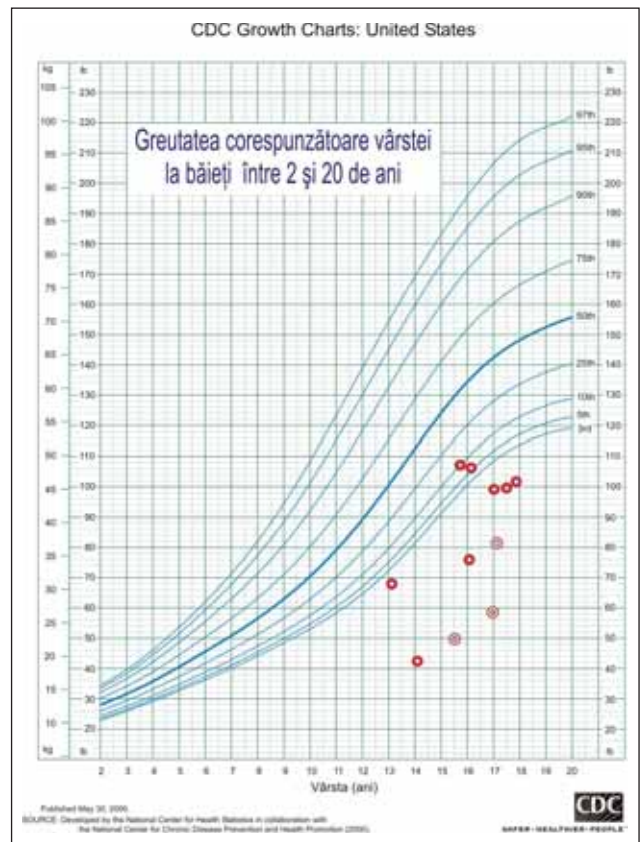


FIGURA 1. Greutatea în raport cu vârsta la băieți infectați HIV/SIDA fără encefalopatie (●), respectiv cu encefalopatie (○). Se poate observa deficitul de greutate la ambele categorii, predominant la cei cu encefalopatie.

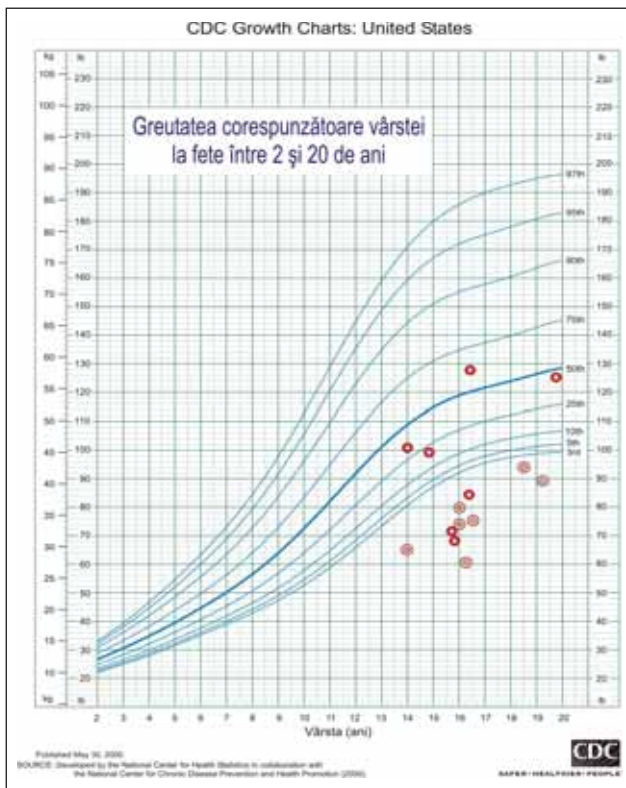


FIGURA 2. Greutatea în raport cu vârsta la fete infectate HIV/SIDA fără encefalopatie (●), respectiv cu encefalopatie (⊙). Se poate observa deficitul de greutate la ambele categorii, predominant la fetele cu encefalopatie.

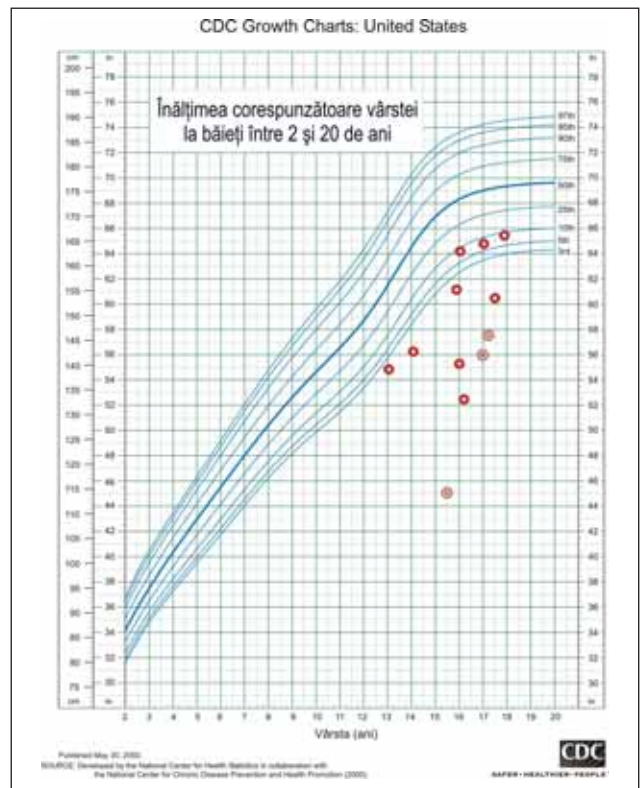


FIGURA 3. Înălțimea în raport cu vârsta la băieții infectați HIV/SIDA fără encefalopatie (●), respectiv cu encefalopatie (⊙). Se poate observa deficitul creșterii liniare la ambele categorii, predominant la băieții cu encefalopatie.

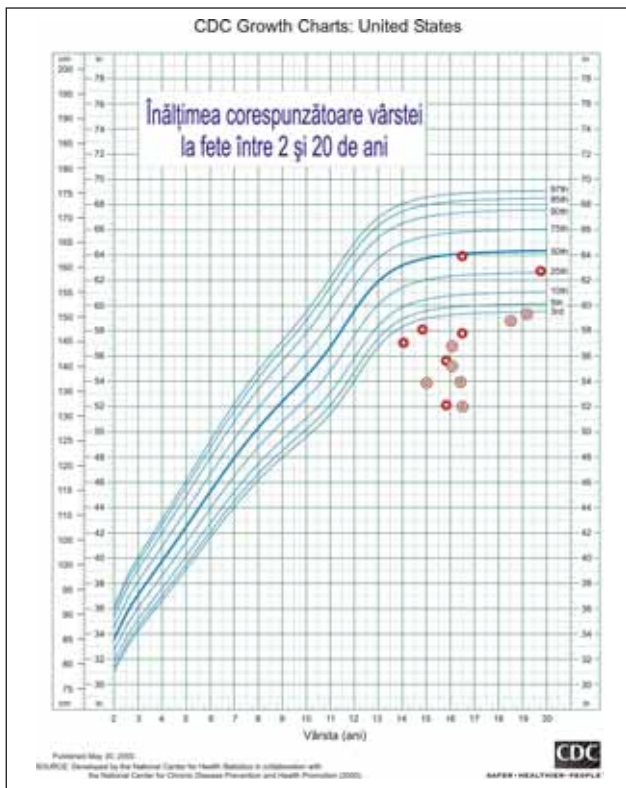


FIGURA 4. Înălțimea în raport cu vârsta la fetele infectate HIV/SIDA fără encefalopatie (●), respectiv cu encefalopatie (⊙). Se poate observa deficitul creșterii liniare la ambele categorii, predominant la fetele cu encefalopatie.

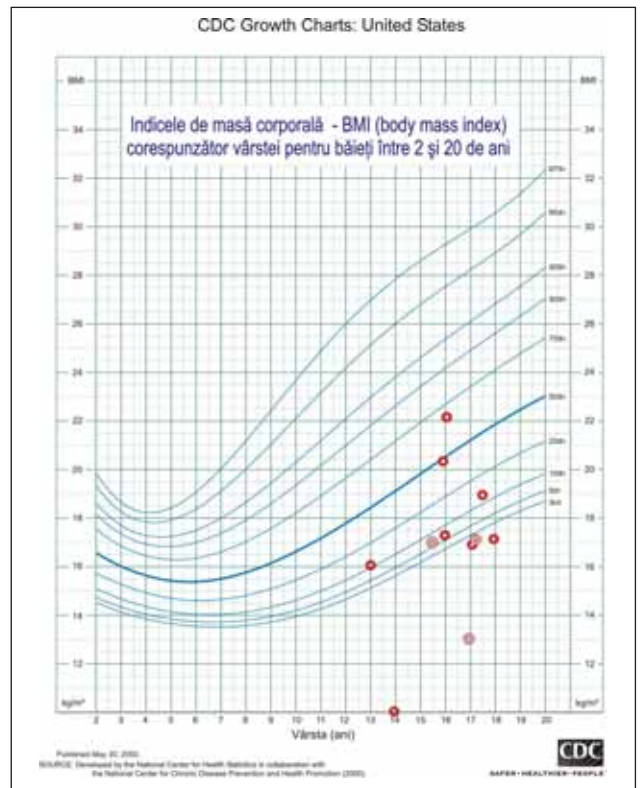


FIGURA 5. Indicele de masă corporală în raport cu vârsta la băieții infectați HIV/SIDA fără encefalopatie (●), respectiv cu encefalopatie (⊙). Se poate observa deficitul de greutate la ambele categorii, predominant la cei cu encefalopatie.

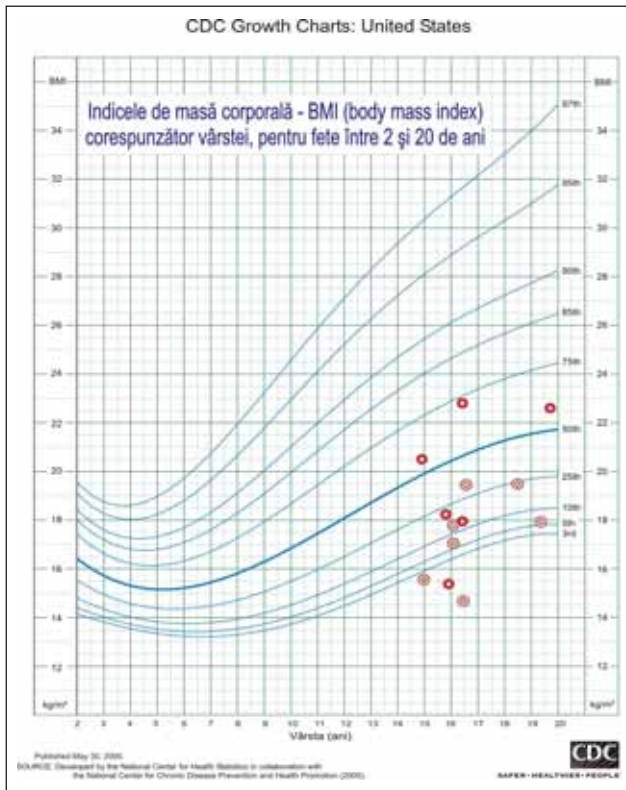


FIGURA 6. Indicele de masă corporală în raport cu vârsta la fete infectate HIV/SIDA fără encefalopatie (●), respectiv cu encefalopatie (○). Se poate observa deficitul de greutate la ambele categorii, predominant la fetele cu encefalopatie.

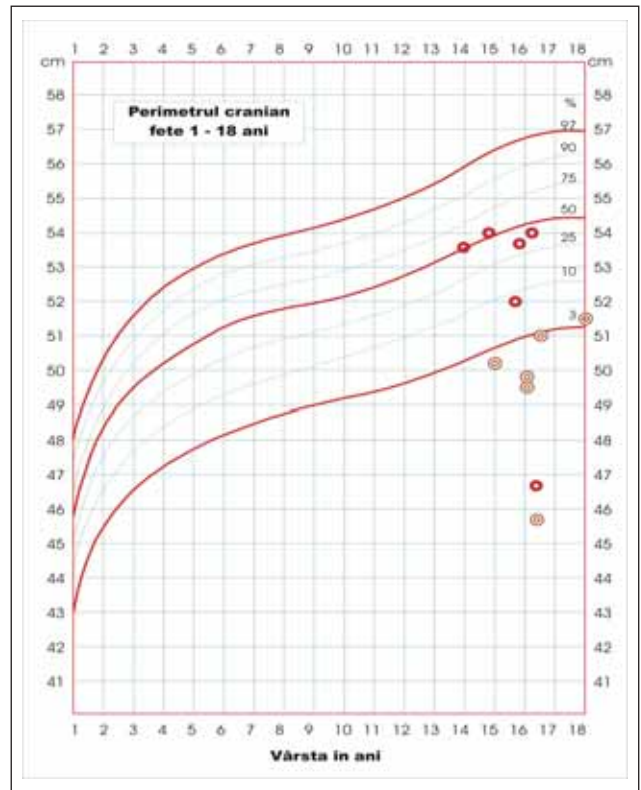


FIGURA 7. Perimetrul cranian în raport cu vârsta la băieții infectați HIV/SIDA fără encefalopatie (●), respectiv cu encefalopatie (○). Se poate observa deficitul creșterii liniare la ambele categorii, predominant la băieții cu encefalopatie.

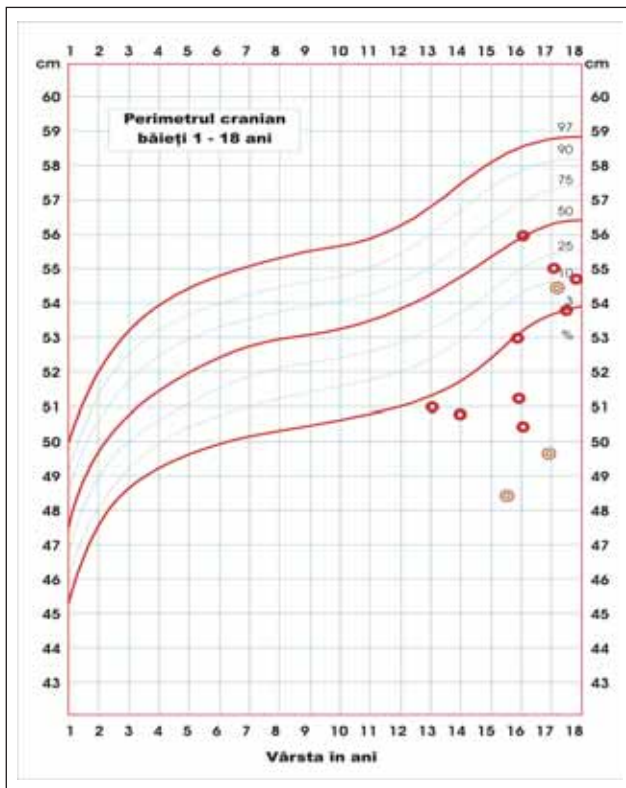


FIGURA 8. Perimetrul cranian în raport cu vârsta la fetele infectate HIV/SIDA fără encefalopatie (●), respectiv cu encefalopatie (○). Se poate observa deficitul creșterii liniare la ambele categorii, predominant la fetele cu encefalopatie.

DISCUȚII

Menționăm faptul că valorile normale ale parametrilor antropometrici au fost obținute prin studiul populațional de tip caucazian din Statele Unite ale Americii. Valorile măsurătorilor antropometrice diferă în limite largi de la o zonă geografică la alta a globului datorită diferențelor genetice, economice, culturale, incluzând obiceiurile alimentare.

Comparând rezultatele cu valorile normale din tabelele folosite, constatăm că subiecții incluși în acest studiu se situează în marea majoritate sub normal, din punct al parametrilor antropometrici.

Personalul medical care i-a urmărit pe termen lung raportează că acești copii au stagnat în creștere pe parcursul infecțiilor recurente, reluându-și câștigul în greutate și înălțime în perioadele lipsite de complicații ale infecției HIV/SIDA.

Se constată diferențe între loturile de copii cu encefalopatie și cei fără, deficitul primei categorii fiind mai marcat. Cauzele ce pot fi incriminate în această situație sunt: mobilitatea mai redusă a encefalopatiilor, care nu pot desfășura activități sportive, fiind în mare măsură dependenți de ajutor chiar și pentru activitățile curente (alimentație, deplasare,

igienă). Lipsa de efort fizic poate fi incriminat posibil în tulburările de creștere liniară.

Suspectăm implicarea în tulburările de creștere afectarea subsistemului somatotrop–somatomedină C (IGF-1), determinat atât de implicarea virusului HIV, cât și a efectelor secundare infecțiilor oportuniste.

Virusul HIV ar putea induce mutații prin integrarea în genomul unor celule afectate implicate în subsistemul GH – IGF-1, determinând modificări a sintezei unor hormoni și receptori. Dealtfel, studii recente, pe un număr relativ mic de copii infectați HIV, au relevat un deficit al rezervei secreției GH, aspect evidențiat prin teste dinamice de stimulare hipofizară cu GHRH și arginină. Modificările metabolice sunt prezente, determinate de factorii hormonal, manifestate cel mai frecvent prin sindromul de emaciare (wasting sindrom). Scăderea secreției de somatotrop este dovedită și în lipsa de efort fizic și a afectivității adecvate copiilor instituționalizați.

O posibilă explicație este ilustrată în figura 9, unde pot apărea tulburări diferite metabolice prin alterarea secreției hormonale și receptorului insulinei și IGF-1.

Un alt grup de mecanisme patogenice ar putea fi reprezentate de infecțiile oportuniste și malignități asociate, precum și complicațiile tratamentului activ antiretroviral. În cea din urmă situație fiind bine-cunoscută lipodistrofia pacienților cu HIV/SIDA tratați.

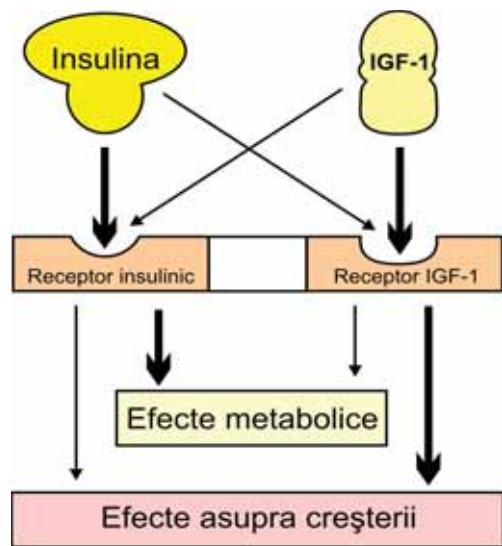


FIGURA 9. Acțiunea insulinei și IGF-1 (insulin growth factor)

Lezarea sistemului nervos (incluzând hipotalamusul) în condițiile mai sus menționate poate determina, așa cum se cunoaște, tulburări în secreția de liberine hipotalamice, determinând modificări endocrine complexe. Noi întâlnim frecvent nanism hipofizar indus de meningite TBC sau diverse forme de encefalopatii, precum și cazuri de hipofizite infecțioase sau autoimune. Urmărind subsistemul GH- somatomedină, putem deduce complexitatea proceselor patologice endocrino-metabolice manifestate clinic.

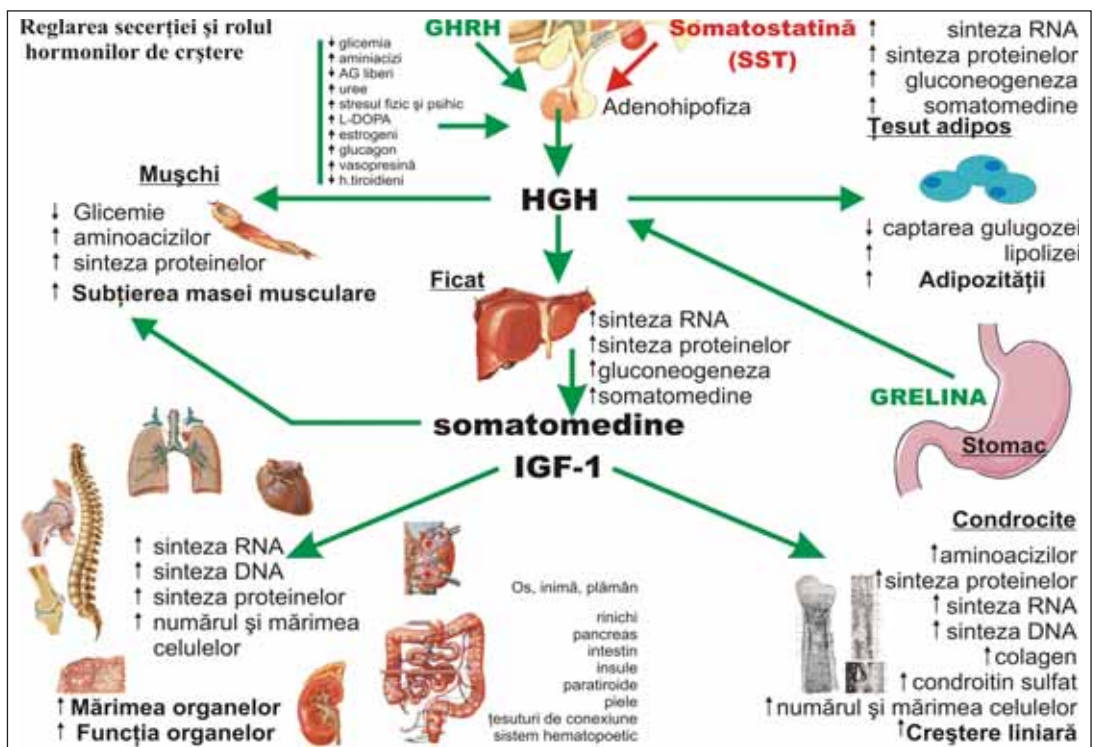


FIGURA 10. Schema subsistemului somatotrop – somatomedină

PREZENTĂRI DE CAZURI

Cazul 1: I.L. de 15 ani, sex masculin, născut la data de 29.01.1990, infecție HIV veche (la scurt timp după naștere), encefalopatie HIV. Înălțime – 1,146 m. Greutate – 22,4 kg. BMI – 17,1– subponderal. Lungime trunchi (șezut – vertex)–76,9 cm. Circumferință craniu– 48,4 cm. Diametre torace: inspir–66,7 cm, expir–65,7 cm. Diametru abdomen, la nivelul ombilicului–59,7 cm. Diametru șold, la nivelul trohanterelor mari–58 cm. Anvergură brațe–69 cm. Diametru biceps–19,3 cm. Diametru coapsă–31,4 cm. Diametru gambă– 22,2 cm.

Lungime mână – 34,8 cm. Lungime palmă–13,4 cm. Lungime picior–18,1 cm. Picior plat +++ Gât palmat discret, scurt; Torace „în butoi“–diametre antero-posterior și transvers aproximativ egale; Mamele depărtate; Vascularizație superficială a toracelui accentuată;

Musculatură hipotrofică; Metacarpian 4 scurt; Treme diasteme; Abdomen destins; Picioare cu genuvarum, hiperextensie genunchi; Penis infantil; Testicule necoborâte, palpabile în canalele inghinale; Stadializare Tanner: P1, G1.

Testicule necoborâte în scrot, palpabile în canalele inghinale.

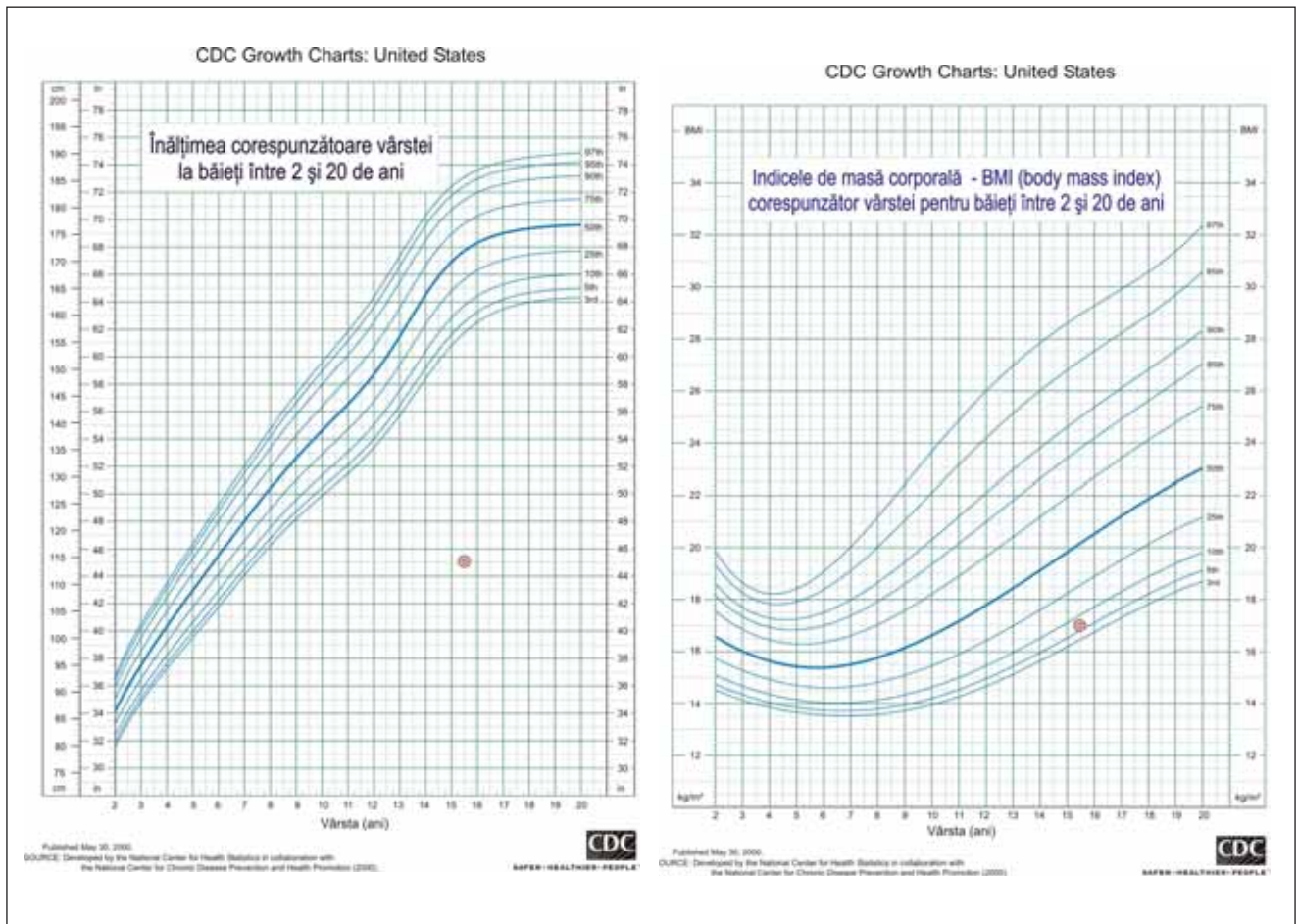


FIGURA 11. I.L. de 15 ani – encefalopatie HIV- reprezentare grafică pe curbe antropometrice (continuare pe pagina următoare)

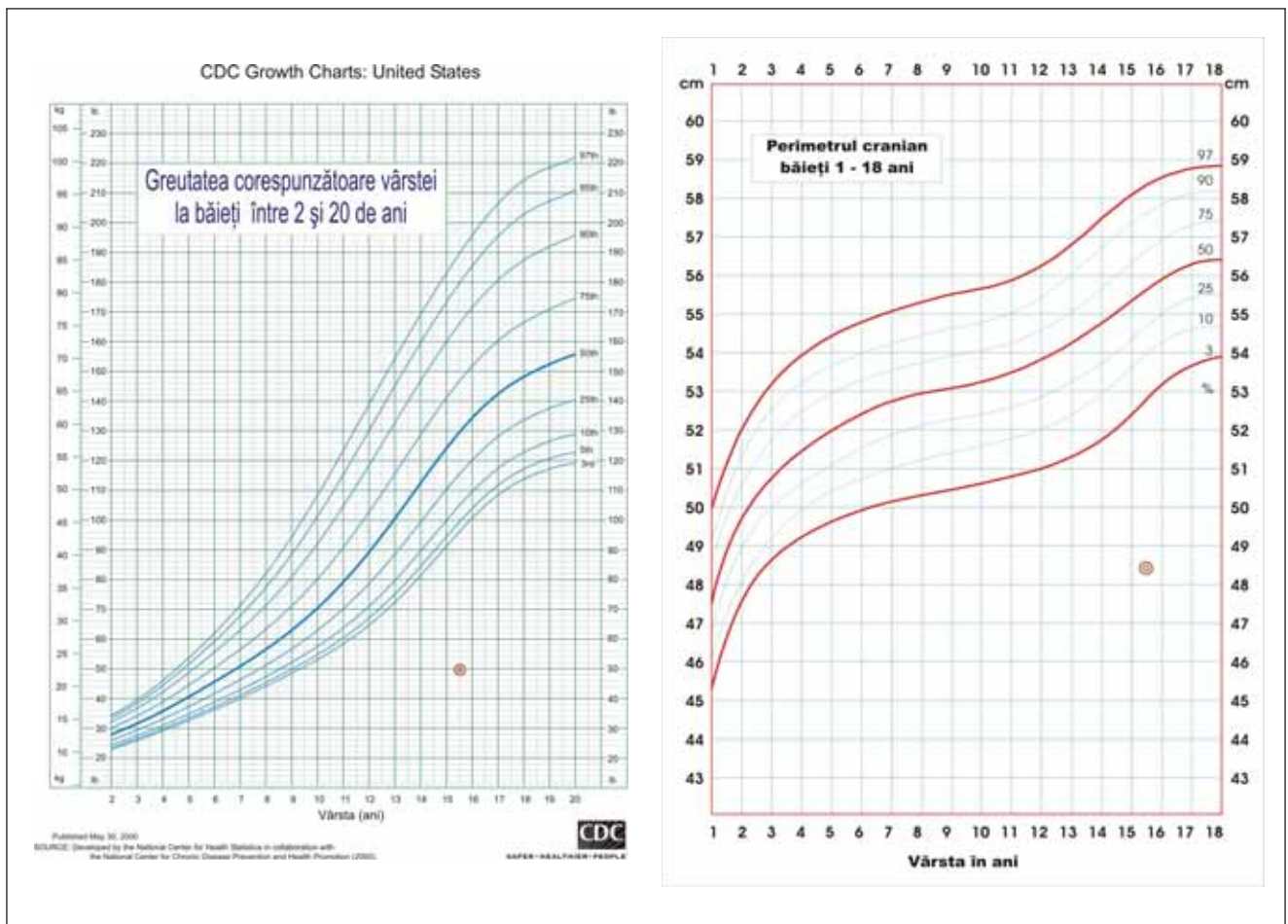


FIGURA 11. continuare

Cazul 2: S.R. și S.M.

Surori din sarcină gemelară, născute la data de 08.III.1989, etnie romă, infecție HIV diagnosticată la vârsta preșcolară. Deși sunt surori gemene (nu se cunoaște dacă sunt uni- sau biviteline), ele prezintă diferențe marcate sub aspectul dezvoltării somatice și sexuale.

Se remarcă diferențe de creștere liniară. Pacienta fără encefalopatie (SR) este mai înaltă și prezintă caractere sexuale pubertare complete spre deosebire de sora ie (SM), care are un grad semnificativ de întârziere a dezvoltării pubertare.

Amândouă surorile prezintă o turtire a neuro-craniului în diametrul anteroposterior.

Valorile antropometrice măsurate la cele două fete sunt reprezentate pe graficele CDC (Figura 13).

Parametri antropometrici	S.M.	S.R.
Înălțime (m)	1,369	1,454
Greutate (kg)	27,5	37,8
BMI	14,7 – subponderală	17,9 – subponderală
Înălțime trunchi (cm)	69,1	76,9
Circumferință craniu (cm)	45,7	46,7
Circumferință torace în inspir (cm)	64,6	67,6
Circumferință torace în expir (cm)	6,39	63,5
Circumferință abdomen (cm)	56,9	58,4
Circumferință șold (cm)	66,9	75,3
Anvergură brațe (cm)	85,6	97,8
Circumferință biceps (cm)	14,0	19,3
Circumferință coapsă (cm)	36,2	40,6
Circumferință gambă (cm)	26,8	30,3
Lungime mână (cm)	36,9	38,9
Lungime palmă (cm)	14,5	15,3
Lungime picior (cm)	20,1	21,3
Platfus	+++	+
Stadializare Tanner	P3, B3	P4, B4

FIGURA 12. Principali parametri antropometrici la cele două surori infectate HIV (sarcină gemelară) dintre care una (SM) cu encefalopatie HIV.

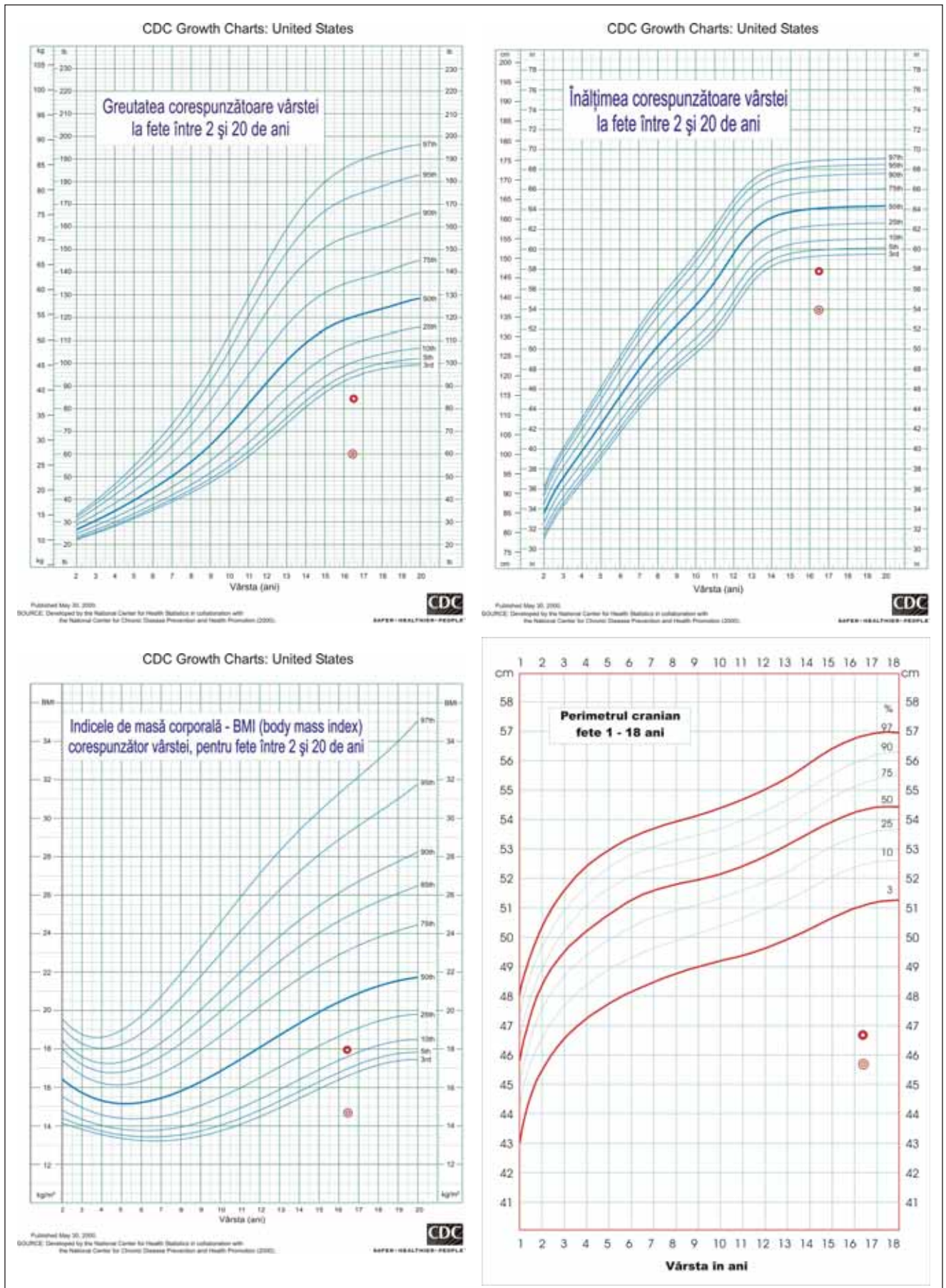


FIGURA 13. Surori (sarcină gemelară) dintre care una cu encefalopatie HIV- reprezentare grafică pe curbe antropometrice: S.M. este figurată cu ⊙, iar S.R. cu ●.

Cazul 3: R.M., sex masculin, în vârstă de 14 ani, infecție HIV diagnosticată la vârstă preșcolară.

- Înălțime – 1,422 m
- Greutate – 19,30 kg
- BMI – 9,5 (Wasting Syndrome)
- Înălțime trunchi (șezut – vertex) – 67,1 cm
- Circumferință craniu – 50,74 cm
- Circumferințe torace la nivel mamelonar: inspir – 72 cm, expir – 69 cm
- Circumferință abdomen, la nivelul ombilicului – 63 cm
- Circumferință șold, la nivelul trohanterelor mari – 63 cm
- Anvergură brațe – 1,986 m
- Circumferință biceps – 17,5 cm
- Circumferință coapsă – 35,3 cm
- Circumferință gambă – 24 cm
- Lungime mână – 41,4 cm
- Lungime palmă – 16,4 cm
- Lungime picior – 23,1 cm
- Platfus
- Stadializare Tanner – P1, G1-2

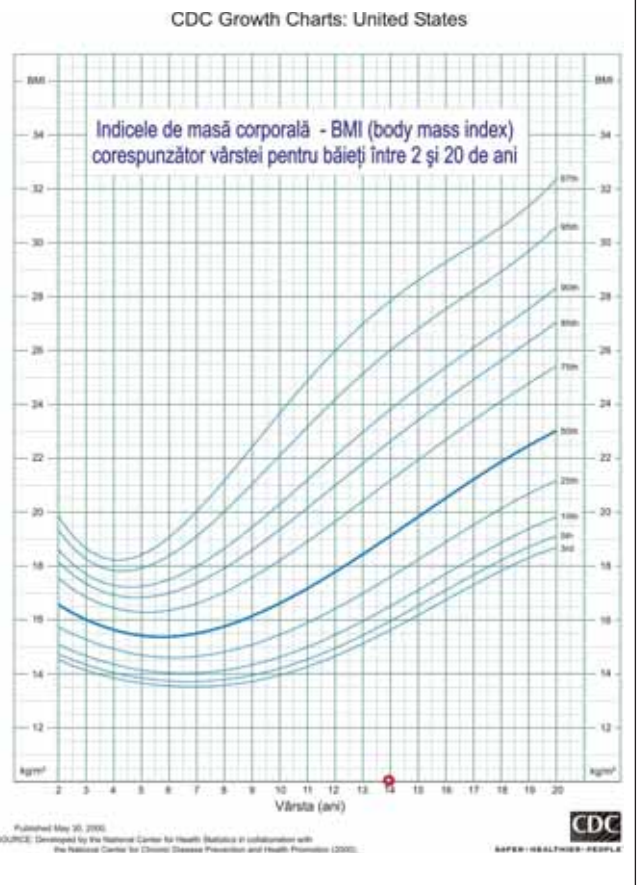
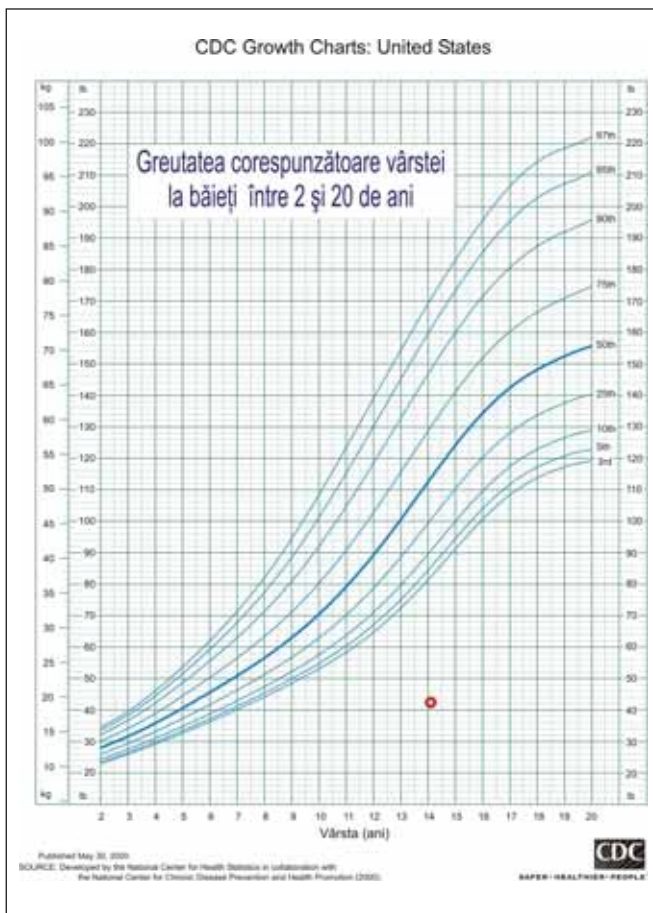
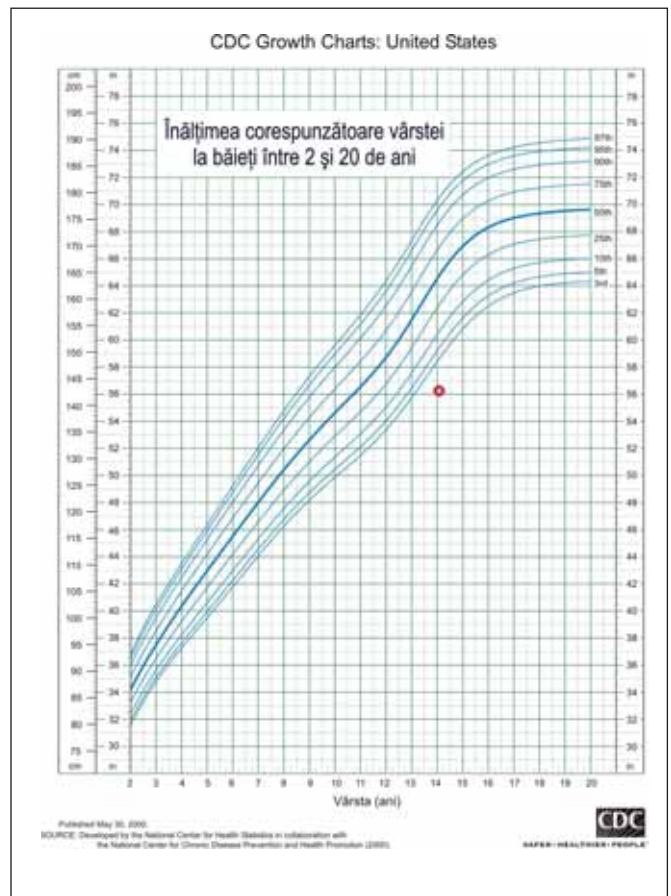


FIGURA 14. R.M., în vârstă de 14 ani, infectat HIV, diagnosticat la vârstă preșcolară – reprezentare grafică pe curbe antropometrice (continuare pe pagina următoare).

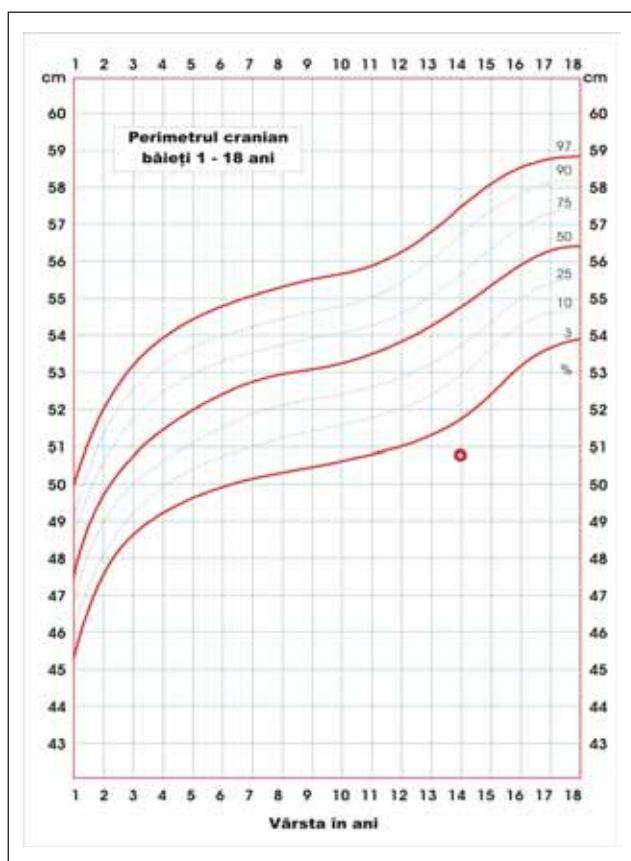


FIGURA 14. continuare

La examenul clinic, pacientul prezintă vitiligo, pilozitate de tip Lanugo, Pilozitate preauriculară și pe buza superioară, boltă ogivală normală, melanodermie periunghială și în zonele de frecare, pigmentare mamelonară, abdomen destins, torace eva-

zat la bază, unghii „de toboșar“, depigmentate, tegumente reci și aspre, membre superioare subțiri și foarte lungi (anvergura brațelor – 1,986 m).

Cazul 4: B.G. și B.N., sex feminin, surori infectate cu HIV la vârstă foarte mică. Diferența de vârstă 1 an (vezi tabel).

Observații

B.G.: Nu face tratament ARV (antiretroviral). Menarha la 13 ani. Menstruație regulată, cu durata de 3 zile, sângerare scăzută.

B.N.: Sub tratament ARV de un an. Nu a avut încă menarha.

B.G., pare să tolereze mai bine infecția decât sora ei mai mare (B.N.), deși vechimea infecției este aceeași (s-au infectat simultan, în timpul unei vaccinări). Ea nu necesită încă tratament ARV. Creșterea liniară și sexualizarea este mai evidentă la sora mai mică (B.G.), care prezintă menstră și este mai dezvoltată din punct de vedere sexual.

După stadializarea Tanner: sora mai mică B.G. – B4, P2; sora mai mare B.N. – B2, P2.

Cele două surori prezintă însă o întârziere pubertară, la vârsta de 14 – 15 ani fiind în mod fiziologic dezvoltat părul pubian (stadiul 5), apariția părului axilar, tumefierea mercată a sânilor, menstrule regulate, cicluri ovulatorii, cu posibilitatea apariției sarcinii.

Parametrii antropometrici sunt reprezentați în graficele CDC.

Parametri antropometrici	B.G. – 14 ani	B.N. – 15 ani
Înălțime (m)	1,477	1,424
Greutate (kg)	44,7	30,85
BMI	20,5 – normală	15,2 – subponderală
Înălțime trunchi (cm)	66,0	70,4
Circumferință craniu (cm)	54,0	53,7
Circumferință torace în inspir (cm)	76,5	75,7
Circumferință torace în expir (cm)	75,9	74,8
Circumferință abdomen (cm)	77,0	71,3
Circumferință șold (cm)	86,0	79,1
Anvergură brațe (cm)	98,0	100,3
Circumferință biceps (cm)	21,7	22,6
Circumferință coapsă (cm)	42,0	40,8
Circumferință gambă (cm)	28,0	28,3
Lungime mână (cm)	40,3	42,6
Lungime palmă (cm)	16,1	17,0
Lungime picior (cm)	23,1	22,7
Platfus	+	-
Stadializare Tanner	P2, B3	P1, B2

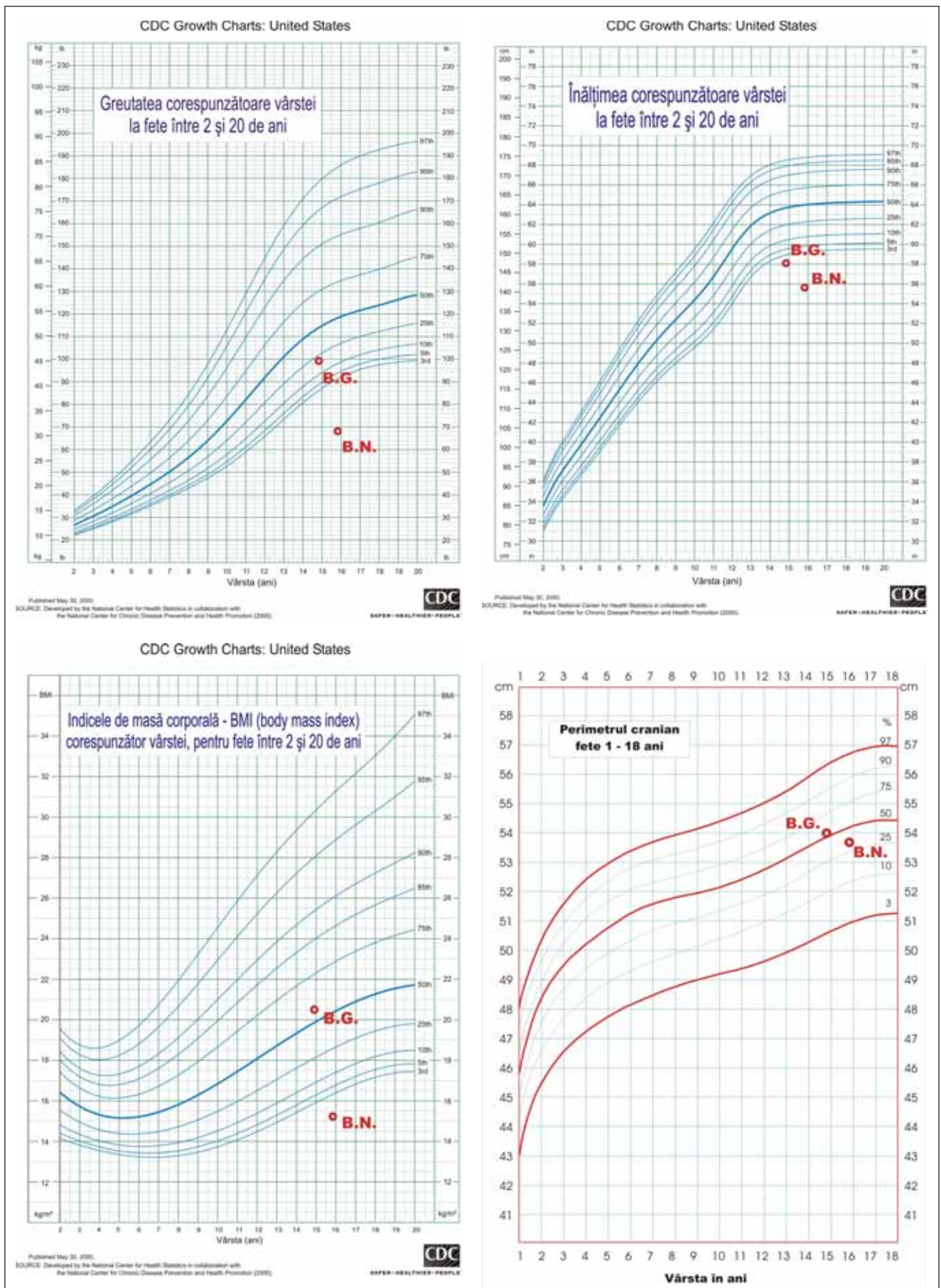


FIGURA 15. B.G. de vârstă mai mică tolerează mai bine infecția HIV decât B.N. – reprezentare grafică pe curbe antropometrice.

CONCLUZII

Majoritatea adolescenților infectați HIV incluși în acest studiu prezintă tulburări de creștere și dezvoltare după standardele CDC pentru greutate, înălțime, BMI (indice de masă corporală). 4 din 26 suferă de emaciare. În lotul studiat sunt cazuri cu diverse grade de hipogonadism. Lipodistrofia (redistribuiția țesutului gras în regiunea viscerală în detrimentul celorlalte depozite) se întâlnește frecvent în cadrul lotului studiat și sub diferite grade.

Subiecții suferinzi de encefalopatie prezintă diverse grade de platfus cu excepția unui singur caz,

care este hiperkinetic, ceea ce susține posibilitatea ca lipsa de activitate să fie cauza acestei malformații.

Acest studiu preliminar, care susține indubitabil implicarea sistemului endocrin în patologia HIV, fundamentează ideea unui proiect extins de studiu hormonal, prospectiv, dinamic, corelat cu evoluția clinică. Acest studiu ar putea aduce date privind nu numai elemente de patogenie și diagnostic, ci și îmbunătățirea arsenalului terapeutic existent care se adresează în special combaterii virusului și al infecțiilor sau altor tulburări neendocrine.

BIBLIOGRAFIE

1. **Sam L. Teichman, Ann Neale, Betty Lawrence, Catherine Gagnon, Jean-Paul Castaigne, and Lawrence A. Frohman** – Prolonged Stimulation of Growth Hormone (GH) and Insulin-Like Growth Factor I Secretion by CJC-1295, a Long-Acting Analog of GH-Releasing Hormone, in Healthy Adults – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Mar 2006; 91: 799 – 805.
2. **Alessandra Viganò, Stefano Mora, Paola Manzoni, Laura Schneider, Silvia Beretta, Mariadelfina Molinaro, Berardo di Natale, and Paolo Brambilla** – Effects of Recombinant Growth Hormone on Visceral Fat Accumulation: Pilot Study in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adolescents – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Jul 2005; 90: 4075 – 4080.
3. **Madalina Ionescu and Lawrence A. Frohman** – Pulsatile Secretion of Growth Hormone (GH) Persists during Continuous Stimulation by CJC-1295, a Long-Acting GH-Releasing Hormone Analog – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Dec 2006; 91: 4792 – 4797.
4. **Steven Grinspoon and Marie Gelato** – Editorial: The Rational Use of Growth Hormone in HIV-Infected Patients – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Aug 2001; 86: 3478 – 3479.
5. **Takara L. Stanley, Lynne L. Levitsky, Steven K. Grinspoon, and Madhusmita Misra** – Effect of Body Mass Index on Peak Growth Hormone Response to Provocative Testing in Children with Short Stature – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Rapid Electronic Publication first published on Nov 4, 2009 as doi:doi:10.1210/jc.2009-1369
6. **Paulo F. Collett-Solberg, Madhusmita Misra** on behalf of the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society – The Role of Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor-I in Treating Children with Short Stature – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Jan 2008; 93: 10 – 18.
7. **Scott G. Thomas, John G. Esposito, and Shereen Ezzat** – Exercise Training Benefits Growth Hormone (GH)-Deficient Adults in the Absence or Presence of GH Treatment – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Dec 2003; 88: 5734 – 5738.