



### Natalia Barbova, Mihail Strătilă, Mariana Sprincean, Vladimir Egorov, Elena Halabudenco, Viorica Secieru OPORTUNITĂȚI ȘI PERSPECTIVE DE DIAGNOSTIC CITOGENETIC PRENATAL AL SINDROMULUI DOWN ÎN REPUBLICA MOLDOVA

*Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală*

#### SUMMARY

#### POSSIBILITIES AND PERSPECTIVES OF PRENATAL CYTOGENETIC DIAGNOSIS OF DOWN SYNDROME IN REPUBLIC OF MOLDOVA

**Key words:** *Down syndrome, prenatal cytogenetic diagnosis, populational frequency.*

*The article presents share of prenatal cytogenetic diagnosis in decreasing the frequency of Down syndrome (DS) in Republic of Moldova. Was showed fact what prenatal diagnosis by amniocentesis is effective method of prophylaxis of DS.*

**Material and methods:** *The average frequency of DS in Moldova was calculated based on data of monitoring during the period from 2005 to 2010 and recommendations of EUROCAT. DS was diagnosed in 278 children. DS in fetus were carried out in 16-18 weeks of pregnancy by amniocentesis and cytogenetic diagnosis in 28 women.*

**Results and discussion.** *The average frequency of DS in Moldova was 11,9/10 000 (1:840). Without prenatal cytogenetic diagnosis populational frequency of DS can be 13,1/10 000 (1:763) of newborns. During the period of 2005-2010 were registered the following forms of Down syndrome: simple trisomy – 91,7%, mosaic form – in 2,2% of patients and Robertsonian translocation of chromosome 21 and another acrocentric chromosome – in 6,1%. The analysis of age distribution of mothers with child with Down syndrome showed what 23% of women were older than 35 years, i. e., in its cases were absolute indications for prenatal cytogenetic diagnosis. The efficiency of prenatal cytogenetic diagnosis of DS during II trimester of gestation for investigated period of time was 9,2%.*

**Conclusion.** *Were proposed approaches for increasing the efficiency of prenatal invasive screening for 25-26% using more precise selection of patients. Was shown fact what successful prophylaxis of DS possible using total ultrasound and biochemical screening of all pregnant women in population and increasing the efficiency of prenatal medico-genetic counseling. The efficiency of prenatal cytogenetic diagnosis of Down syndrome and appearance on new cases of this syndrome are in inverse proportional relation.*

#### РЕЗЮМЕ

#### ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ДАУНА В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА

**Ключевые слова:** *Синдром Дауна, пренатальная цитогенетическая диагностика, популяционная частота.*

*В статье продемонстрирован вклад пренатальной цитогенетической диагностики в уменьшение частоты Синдрома Дауна в популяции Республики Молдова.*

**Материалы и методы.** *Средняя частота Синдрома Дауна в Молдове была рассчитана на основе данных мониторинга за период с 2005 по 2010 г. и рекомендаций EUROCAT. Синдром Дауна выявлен у 278 новорожденных. Синдром Дауна у плода диагностирован при обследовании 28 женщин, которым была проведена пренатальная цитогенетическая диагностика в 16-18 недель беременности методом амниоцентеза.*

**Результаты.** *Средняя частота Синдрома Дауна в Молдове составила 11,9/10 000 (1:840). Без применения пренатальной цитогенетической диагностики популяционная частота синдрома Дауна была бы 13,1/10 000 (1:763) новорожденных. Эффективность пренатальной цитогенетической диагностики синдрома Дауна во II триместре беременности за исследуемый период времени составила 9,2%.*

**Заключение.** *Предложены пути повышения эффективности пренатального инвазивного скрининга на Синдром Дауна за счет более тщательного отбора пациенток на 25-26%. Показано, что успешная профилактика этого хромосомного заболевания возможна при проведении тотального ультразвукового и биохимического скрининга всех беременных женщин в популяции и повышении эффективности пренатального медико-генетического консультирования.*

**Introducere.** Profilaxia nașterii copiilor cu sindromul Down (SD), care este și cea mai frecventă anomalie cromozomială, reprezintă sarcina principală a serviciului medico-genetic. Frecvența medie a trisomiei 21 sau a SD în țările EUROCAT este de 9,5/10 000 nou-născuți [6]. Cercetările pe parcursul ultimelor decenii din domeniul geneticii medicale au stabilit relația dintre frecvența SD și vârsta mamei. Riscul de a avea copii cu SD este de 1/1000 de nașteri la 20 de ani, crescând până la 1/35 de nașteri la vârsta de premenopauză. La femeile gravide cu vârsta de peste 35 de ani se recomandă diagnosticul citogenetic prenatal [2,7,9].

În aspect fenotipic SD se caracterizează prin hipotonie musculară, hiporeflexie nervoasă, dismorfism cranio-facial sugestiv, malformații viscerale (defecte cardiace, atrezie duodenală, imperforație anală) și întârziere în dezvoltare a psiho-motorie.

Copiii cu SD suferă de retard mental de diferit grad, cel mai frecvent de imbecilitate (QI variind între 20 și 85). Bărbații cu SD sunt infertili, femeile pot avea urmași, atât copii cu SD, cât și normali, în raport de aproximativ 1:1, ceea ce corespunde cu probabilitatea transmiterii aberației cromozomului 21. Speranța de viață a pacienților cu SD este redusă. Principala cauză de deces sunt infecțiile respiratorii. Pacienții cu SD prezintă un risc înalt de dezvoltare a leucemiei acute, care este, de asemenea, una din cauzele de deces la o vârstă fragedă. Bolnavii îmbătrânesc mai repede din cauza defectelor sistemului imunitar și respirator.

Actualmente în Republica Moldova screeningul prenatal este selectiv, nefiind aplicat pe larg la toate femeile însărcinate. Aceasta se datorează atât adresării tardive a gravidelor pentru consultul medico-genetic cât și nivelului scăzut al cunoașterii de către medicii de familie a eficacității examinării complexe a gravidelor în I trimestru de sarcină, precum și din cauza suportului insuficient din partea statului în implementarea metodelor de diagnostic prenatal.

Diagnosticul citogenetic prenatal al SD este aplicat în toate țările cu un nivel de viață ridicat, prin standardizarea analizei cromozomiale efectuată prin diverse metode [5].

Diagnosticul prenatal are ca și obiectiv determinarea afecțiunilor grave la făt. Problema calității generațiilor viitoare este abordată într-un mod realist și eficient și în consecință a fost posibilă elaborarea conceptului de planificare familială. Prin posibilitatea testării citogenetice prenatale, mai ales la cuplurile cu un risc genetic crescut, analiza cromozomială aduce beneficii evidente pentru familie, sociale și medicale [2,3,8].

Potrivit datelor științifice din literatura de specialitate, metodele diagnosticului prenatal citogenetic sunt considerate eficiente în cazul când sunt diagnosticate mai mult de 5% de anomalii cromozomiale. (Baranov, VS, 1998)

Calculul matematic simplu arată că chiar dacă diagnosticul prenatal s-ar limita numai la SD, investigația ar fi cost-eficientă, cu o perspectivă economică.

**Scopul.** Demonstrarea contribuției diagnosticului citogenetic prenatal în reducerea frecvenței SD în populația Republicii Moldova.

**Materiale și metode.** În cercetare au fost utilizate datele Laboratorului citogenetic al Centrului Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală din Republica Moldova în anii 2005-2010. Indicațiile pentru efectuarea diagnosticului citogenetic prenatal al SD au fost vârsta concepțională avansată a mamei (35 ani și mai mare), semnele ecografice de alarmă, rezultatele screeningului seric matern ce indică un risc crescut pentru anomalii de dezvoltare, istoricul familial pozitiv și istoricul obstetrical pozitiv al gravidei pentru anomalii cromozomiale [1].

*Metode de screening prenatal.* În studiul ecografic de la 10-14 săptămâni s-au determinat marcerii anomaliilor cromozomiale (translucența nucală mai mare de 3 mm, evaluarea ecografică a osului nazal și alt.)

Metoda screeningului biochimic: analiza sângelui (alfa-fetoproteina (AFP), beta-hormonul coriogonadotropinei umane, estriolul liber). În investigația noastră valorile scăzute ale AFP (MoM 0,5-2,0) erau sugestive pentru SD.

*Metoda citogenetică.* Investigația citogenetică a fost efectuată pe bază de preparate cromozomiale de metafaza limfocitelor sângelui periferic în conformitate cu procedura standard (semimicrometodă) (Н.П.Кулешов, В.В.Алехин, 1974).

Amniocenteza: metoda de cultivare a amniocitelor pe medii nutritive și studiul cromozomilor după metoda de bandare G.

*Consultul medico-genetic.* Gravidelor sau cuplurilor cu risc genetic de SD li s-a efectuat consultul medico-genetic, care a vizat evaluarea datelor anamnestice (anamneza generală, personală, familială și gestațională), construirea arborelui genealogic, examenul obiectiv, stabilirea diagnosticului clinic, indicarea examinărilor și testelor genetice, evaluarea rezultatelor investigațiilor, consilierea și stabilirea diagnosticului etiologic definitiv [4].

Sfatul genetic s-a acordat fiecărei gravide/cuplu, care a solicitat diagnosticul prenatal, în vederea luării unei decizii reproductive. Decizia de a păstra sau nu fătul cu SD diagnosticat prenatal a aparținut cuplului.

Frecvența generală a sindromului Down a fost stabilită în conformitate cu registrul internațional European al malformațiilor congenitale [«EUROCAT»], luând în calcul numărul de născuți vii și de copii născuți morți (inclusiv avorturi provocate), copiii cu sindromul Down la numărul total al născuților-vii și copiii născuți morți în Republica Moldova și înmulțită cu 10000:

*Frecvența generală = Numărul cazuri SD (LB + IA) / Numărul nașteri (LB) x 10 000,*

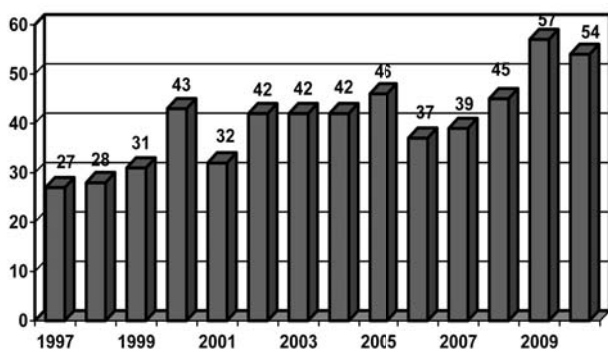


Fig. 1. Dinamica nașterii copiilor cu maladia Down în anii 1997-2010.

LB - născuți vii; IA - întreruperea sarcinii cu SD prenatal diagnosticat cu vârsta gestațională de până la 22 de săptămâni.

Rezultatele testării citogenetice au fost prelucrate prin aplicarea metodelor statistice standard de variație statistică [Glantz, S., 1999].

**Rezultate.** Monitorizarea malformațiilor congenitale și a sindromului Down se desfășoară în Republica Moldova din 1997 (fig. 1). Numărul copiilor născuți cu sindromul Down variază de la 27 în a. 1997 până la 57 în 2010, în aa. 2002-2004 s-au înregistrat câte 42 copii cu această aberație cromozomială. În perioada anilor 1977-2010 anual în Republica Moldova s-au născut  $35,46 \pm 2,14$  nou-născuți cu SD.

Potrivit datelor Laboratorului citogenetic al Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală, în anii 2005-2010 au fost înregistrate 306 sarcini cu SD, dintre acestea 278 sarcini s-au terminat cu nașterea copiilor vii și 28 de sarcini au fost întrerupte după indicații medicale. Frecvența în populație a SD înregistrată în anii 2005-2010 era  $13,1/10\ 000$  (1:763), ceea ce depășește media frecvenței acestei patologii în țările EUROCAT și corespunde cu frecvența sindromului Down din Ucraina ( $12,4/10.000$ ) și Norvegia ( $13,1/10.000$ ) (tab. 1).

Tabelul 1.

**Frecvența sindromului Down în Republica Moldova și în țările EUROCAT**

Țara	Frecvența la 10000 nou-născuți	În comparație cu Republica Moldova	
		$\chi^2$	P
Portugalia	2.4	46.5	< 0.001
Suedia	5.4	10.5	< 0.001
Franța	5.8	8.7	< 0.001
Italia	6.2	7.2	< 0.001
Belgia	6.9	5.2	< 0.05
Spania	7.2	4.5	< 0.05
Croația	7.8	3.3	ns.
Danemarca	8.1	2.9	ns.
Germania	9.5	1.2	ns.

Frecvența media în țările EUROCAT	9.5	1.2	ns.
Austria	9.6	1.2	ns.
Ungaria	10.1	0.8	ns.
Olanda	10.5	0.6	ns.
Marea Britanie	10.8	0.4	ns.
Ucraina	12.4	0.0	ns.
Moldova	13,1	–	–
Norvegia	13.1	0.0	ns.
Polonia	15.2	0.4	ns.
Irlanda	22.2	3.9	< 0.05
Malta	23.2	4.6	< 0.05

Utilizarea diagnosticului citogenetic prenatal a împiedicat nașterea a 28 de copii cu SD. Prin urmare, rata natalității copiilor ce suferă de SD în țara noastră în anii 2005 – 2010 a fost de  $11,9/10\ 000$  (1:840).

S-a determinat că în anii 2005 diagnosticul de SD în primul an de viață a fost stabilit la 46 copii, în anul 2006 – la 37 copii. În anul 2007 – la 39 copii după investigarea citogenetică a fost confirmat diagnosticul clinic definitiv. În anii 2008, 2009 și 2010 s-au născut respectiv 45, 57 și 54 copii cu SD.

- trisomia liberă, omogenă – 91,7% din cazuri (92-95%);
- trisomia 21 liberă în mozaic cromozomial (47/46) – 2,2% din cazuri (2-3% din cazuri);
- trisomia 21 prin translocăție Robertsoniană neechilibrată între cromozomul 21 și un alt cromozom acrocentric – 6,1% din cazuri (4-5% din cazuri).
- trisomia liberă, omogenă – 91,7% din cazuri (92-95%);
- trisomia 21 liberă în mozaic cromozomial (47/46) – 2,2% din cazuri (2-3% din cazuri);
- trisomia 21 prin translocăție Robertsoniană neechilibrată între cromozomul 21 și un alt cromozom acrocentric – 6,1% din cazuri (4-5% din cazuri).

Datele obținute de noi sunt în concordanță cu datele din literatură (cifrele din paranteze).

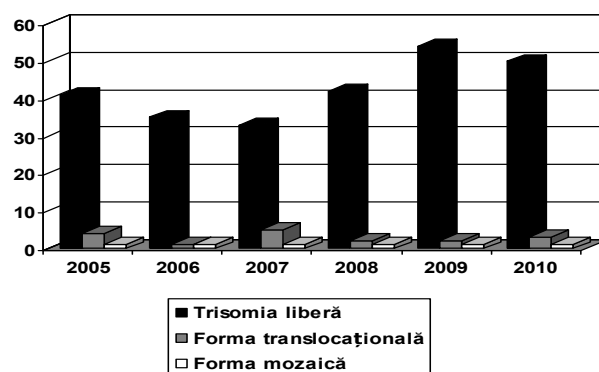


Fig. 2. Formele citogenetice ale sindromului Down la bolnavii investigați.

**Frecvența sindromului Down la populația Republicii Moldova în anii 2005-2010  
(datele Laboratorului citogenetic al CNSRGM)**

Parametri	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Numărul copii născuți	37 695	37 587	37 975	39 018	40 803	40 454
Nr.total copii bolnavi, abs.	46	37	39	45	57	54
Nr.sarcinii întrerupte (diagn. prenatal),abs.	2	3	7	7	4	5
Vârsta mamei > 35 ani, abs./%	11/23,9	9/24,3	4/10,3	9/17,8	13/22,8	18/33,3
Vârsta mamei < 35 ani, abs./%	35/76,1	28/75,7	35/89,7	36/82,2	44/77,2	36/66,7
Frecvența generală (la 10 000 nou-născuți)	12,7	10,64	12,11	13,33	14,95	14,48
Frecvența în populație	1:785	1:940	1:826	1:750	1:669	1:686
Frecvența nașterii copiilor cu SD	1:819	1:1016	1:974	1:867	1:716	1:749
Frecvența nașterii copiilor cu SD (la 10 000 nou-născuți) după diagnosticul prenatal	12,2	9,84	10,27	11,53	13,97	13,35

Frecvența maximă a SD s-a înregistrat în anul 2009 – 13,97/10 000 (1:669 copii), frecvența minimă - în anul 2006, când ea constituit 9,84/10 000 (1:685) nou-născuți (*tab.2*).

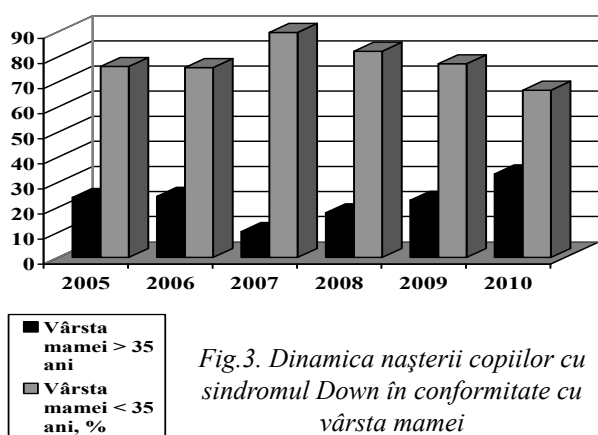
Conform tabelului de mai sus, în anul 2005 diagnosticul de sindrom Down sa stabilit la 46 copii în primul an de viață, în anul 2006 – la 37 copii. În anul 2007 la 39 copii după investigarea citogenetică a fost confirmată diagnoza clinică. Frecvența maximă a maladiei Down s-a înregistrat în anul 2009 – 57 copii, în anul 2008 s-au înregistrat 45 copii cu această boală cromozomială, în anul 2010 – 54 bolnavi cu SD.

Analizând rezultatele diagnosticului citogenetic prenatal, constatăm că în anii 2005-2010 numărul bolnavilor cu SD s-a micșorat în Republica Moldova în total cu 28 copii bolnavi (în a.2005 la indicațiile medicale au fost întrerupte 2 sarcini, în 2006 – 3, în aa. 2007, 2008 – anual 7, în a.2009 – 4 sarcini, în 2010 - 5 sarcini) (*tab.2*). S-a stabilit că parametrul mediu al frecvenței nașterii copiilor cu SD în anii 2005-2010 era 1:840 (11,9/10 000) nou-născuți. Fără aplicarea metodelor diagnosticului citogenetic prenatal frecvența SD în populația Moldovei ar fi fost de 1:763 (13,1/10 000) nou-născuți. Folosirea metodei dia-

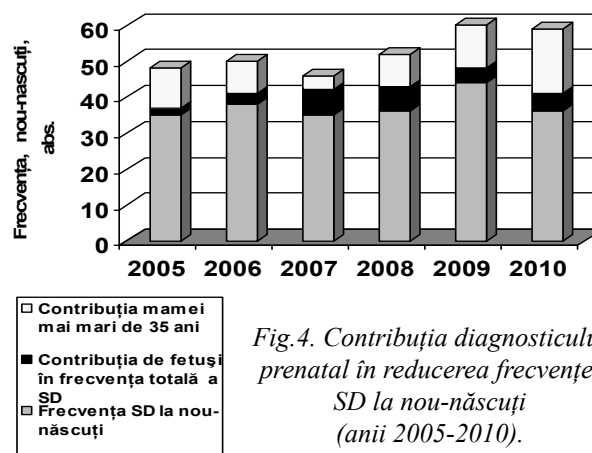
gnosticului prenatal cu explorarea cariotipului ne dă posibilitatea preîntâmpinării nașterii copiilor cu SD și micșorarea frecvenței bolii până la 9,2%.

Frecvența trisomiei 21 crește considerabil odată cu înaintarea în vârstă a mamei, mai ales peste vârsta de 35 de ani. Riscul de a avea copii cu sindrom Down este de 1/1000 de nașteri la 20 de ani, crescând până la 1/35 de nașteri la vârsta de premenopauză. Datele prezentate demonstrează că pe parcursul anilor 2005-2010 vârsta mamei mai mare de 35 de ani, care au născut copiii cu SD, variază de la 10,3% în anul 2007 până la 33,3% în 2010 (*tab.2, fig.3*). În medie, mamele din grupul „de risc după vârstă” a fost de  $10,7 \pm 2,33$  (23%) anual.

Eficacitatea diagnosticului prenatal în reducerea frecvenței SD la nou-născuți în Republica Moldova în anii 2005-2010 se arată în imagine (*fig.3*). Datele prezentate demonstrează că pe parcursul anilor 2005-2010 vârsta mamei mai mare de 35 de ani, care au născut copii cu boala Down s-a înregistrat în aproximativ 23-25 % de cazuri, în anul 2007 acest parametru s-a micșorat până la 9,1 %, în anul 2010 – s-a majorat până la 33,3 % (*tab.2, fig3*).



*Fig.3. Dinamica nașterii copiilor cu sindromul Down în conformitate cu vârsta mamei*



*Fig.4. Contribuția diagnosticului prenatal în reducerea frecvenței SD la nou-născuți (anii 2005-2010).*

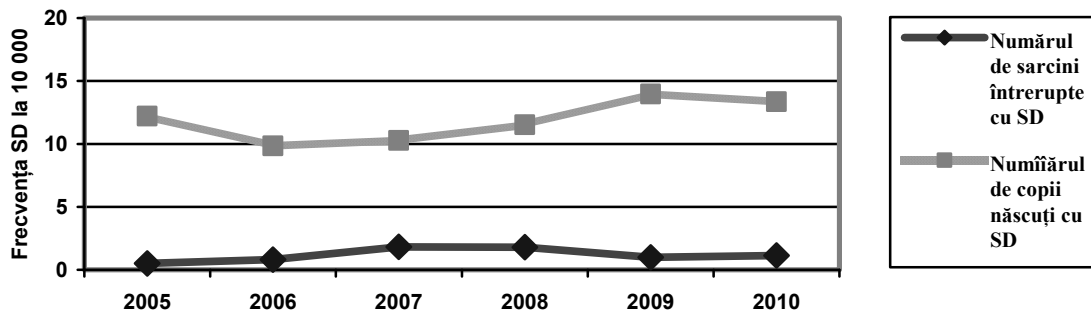


Fig.5. Dinamica frecvenței generale a SD în conformitate cu rezultatele diagnosticului prenatal (anii 2005-2010).

Contribuția diagnosticului citogenetic prenatal în reducerea frecvenței sindromului Down la nou-născuți în Republica Moldova în anii 2005-2010 este prezentată în figura 4. Majoritatea femeilor cu vârsta ce depășește 35 ani nu au fost examinate. Astfel, în anul 2005, 11 femei însărcinate din grupul de risc pe criteriul vârstei nu au fost investigate prin metodele diagnosticului prenatal invaziv, în 2006 – 9 gravide, în 2007 - 4, în 2008 – 9. În anii 2009 și 2010 acești indicatori au constituit 13 și 18 femei. Diagnosticul prenatal al SD în toate cazurile ar fi permis depistarea în anii 2005-2010 a 64 cazuri de trisomie 21, care ar fi constituit 21% din numărul total de gravidități cu SD.

Rezultatele cercetării noastre demonstrează că eficacitatea diagnosticului citogenetic prenatal și frecvența SD în populația Republicii Moldova se găsește într-o corelație invers proporțională: cu cât mai multe cazuri de SD sunt diagnosticate prenatal cu atât mai mică este frecvența copiilor născuți cu patologii cromozomiale (fig.5). Aproape toate graviditățile cu aberații cromozomiale la făt se întrerup la dorința soților, și contribuie la micșorarea mortalității infantile și invalidității la copii în Republica Moldova.

Așa, în anul 2005 au fost diagnosticate 2 cazuri de SD (0,6% din toate cazurile de diagnostic prenatal), în anul 2006 - 3 (0,8% din toate cazurile examinate), în anii 2007, 2008 SD a fost diagnosticat la 7 feteți anual, ceea ce a constituit 1,7% de femei examinate în anul 2007 și 1,5% în anul 2008. În anul 2009 SD a fost diagnosticat în 4 cazuri (la 1,1% de femei diagnosticate prenatal). În anul 2010 prin intermediul diagnosticului citogenetic prenatal au fost diagnosticate 5 cazuri de SD, ceea ce a constituit 1,2% din toate femeile examinate, cu toate acestea numărul gravidelor, cărora anual li se efectua diagnosticul prenatal constituia aproximativ 400 și varia de la 377 în 2005 la 466 în anul 2008. Toate aceste gravidități erau întrerupte la dorința cuplului. Analiza sugerează necesitatea unei selecții mai minuțioase a pacienților pentru diagnosticul citogenetic prenatal. Perfecționarea metodelor diagnosticului prenatal neinvaziv: screeningul ecografic în trimestrele I și al II-lea de sarcină, ar permite modificarea contingentului pacienților examinate în vederea majorării frecvenței de-

pistării SD la feteți și micșorarea SD la nou-născuți.

Prin urmare, efectuând screeningul genetic prenatal la toate gravidele cu vârsta peste 35 de ani am putea majora eficacitatea diagnosticării prenatale a SD cu 21,0%, ceea ce ar constitui 30,2%.

În mod deosebit trebuie de menționat despre screeningul femeilor cu vârsta sub 35 ani. În cercetarea noastră, mamele care au născut copii cu SD, din această categorie de vârstă, au constituit majoritatea – 77,0 %. De aceea, în acest grup este necesar utilizarea pe scară largă a diagnosticului prenatal neinvaziv (examenul ecografic și screeningul biochimic al markerilor proteici din serul gravidelor), pentru a identifica femeile din grupul de risc crescut de naștere a copiilor cu SD.

Este binecunoscut faptul că starea de purtător a mutațiilor cromozomiale echilibrate la viitorii părinți trebuie privită întotdeauna ca indicație absolută pentru diagnosticul prenatal al SD. Frecvența nașterii copiilor cu forma translocațională a SD în perioada anilor 2005-2010 a constituit 6,1%. Acoperirea cu diagnostic prenatal citogenetic a tuturor femeilor din acest grup ar fi majorat eficacitatea diagnosticului prenatal al SD cu 4-5% anual.

În acest context, crește rolul consultului medico-genetic. În fiecare caz de naștere a unui copil cu SD, forma translocațională este necesară efectuarea investigației citogenetice a părinților acestor copii, pentru constatarea rearanjamentelor translocaționale a cromozomilor în cariotip.

Interpretarea ulterioară a rezultatelor investigațiilor cu consultul medico-genetic repetat va permite familiei să ia o decizie cu privire la nașterea următorului copil numai sub controlul diagnosticului citogenetic prenatal.

#### Concluzii:

- Frecvența nașterii copiilor cu SD în anii 2005-2010 a fost de 1:840 (11,9/10 000) nou-născuți. Fără aplicarea metodelor diagnosticului citogenetic prenatal frecvența SD la populația Republicii Moldova ar fi trebuit să fie de 1:763 (13,1/10 000) nou-născuți.

- Diagnosticului citogenetic prenatal este cea mai efektivă metodă de profilaxie a sindromului

Down. Folosirea metodei amniocentezei cu studiul cariotipului fetal ne-a permis să preîntâmpinăm nașterea a 28 de copii cu SD și să micșorăm frecvența bolii până la 9,2% în perioada examinată.

- Eficacitatea diagnosticului citogenetic prenatal și frecvența SD la populația RM se găsesc într-o corelație invers proporțională: cu cât mai multe cazuri de SD sunt diagnosticate prenatal, cu atât mai mic este numărul copiilor născuți cu această patologie cromozomială.

- Este necesară selectarea mai minuțioasă a pacientelor pentru diagnosticul prenatal invaziv al SD în baza rezultatelor screeningului total ecografic și biochimic efectuat la toate femeile în populație și majorarea eficacității consultului medico-genetic prenatal.

- Includerea obligatorie a tuturor femeilor cu vârsta de peste 35 ani (+21%) și a celor care au copii cu sindromul Down, forma translocațională (+4-5%) în programul screeningului prenatal ar face posibilă majorarea eficacității diagnosticului citogenetic prenatal cu 25-26%.

#### Bibliografie

1. Aitken D.A., Crossley J.A., Spencer K. Prenatal screening for neural tube defects and aneuploidy // Principles and Practice of Medical Genetics. Ed. D.L. Romain, J.M. Connor, R.E. Pyeritz, B.R. Korf, 4-th E, Churchill Livingstone, London, Edinburgh, 2002, p. 763-1401.

2. ACOG Committee on Practice Bulletins / ACOG

Practice Bulletin No. 77: Screening for fetal chromosomal abnormalities // Obstet Gynecol 2007, 109(1):217-228.

3. Barbova N.I., Sprincean M., Halabudenco E.A. et al. The effectiveness of prenatal cytogenetic diagnosis of Down syndrom in the Republic of Moldova. //European Journal of Human Genetics, 2011. European Human Genetics Conferens 2011. May 28-31, 2011, Amsterdam, The Netderlands, p.176.

4. Bennett R.L. The practical guide to the genetic family history .Wiley-Liss, NY, 1999.

5. Bubb J.A., Matthews A.L. What's new in prenatal screening and diagnosis? // Prim Care 2004, 31(3):561-582.

6. EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/ACCESSPREVALENCEDATA/PrevalenceTables> (data uploaded 03/04/2012)

7. Manual «Malformațiile congenitale» / colectiv de aut.: Stratulat Petru, Moșin Veaceslav, Strătîla Mihai et al.; elab.sub red. Petru Stratulat, Stratîla Mihai.- Ch.: „ELAN POLIGRAF” SRL, 2011, p.8-10, 17, 43-58.

8. Orphanet – bază de date pentru boli genetice: <http://orphanet.infobiogen.fr>

9. Pop George Victor. Teză de doctorat. Rezumat. Probleme actuale ale diagnosticului prenatal al sindroamelor cromosomiale. Cluj-Napoca. 2009. 24 p.

10. Мамед-заде Г.Т. Медико-социальные аспекты формирования хромосомных болезней плода и их профилактика (на примере Синдрома Дауна).// Фундаментальные исследования. 2011. № 2 , С. 106-111

Recepționat 05.10.2012

© Natalia Mocanu, Victoria Sacară, T. Todorov, St. Groppa

### Natalia Mocanu, Victoria Sacară, T. Todorov, St. Groppa CERCETAREA LEGĂTURII HIPOCERULOPLASMINEMIEI CU MUTAȚIILE ÎN GENA ATP7B

Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală, Chișinău, Moldova  
(vicedirector- conf.universitar, dr. med. M. Stratîlă)

#### SUMMARY

##### INVESTIGATION OF RELATIONSHIP BETWEEN HIPOCERULOPLASMINEMIA AND ATP7B GENE MUTATIONS

**Key words:** WD- Wilson disease, ATP7B gene, ceruloplasmin.

Serum ceruloplasmin is usually deficient in WD, an autosomal recessive disorder of copper transport caused by a defect in the ATP7B gene and associated with hepatic, neurological and psychiatric symptoms. The diagnosis of WD is usually established using clinical signs and biochemical tests; however, the most sensitive and specific test is the detection of ATP7B gene mutations.

The aim of the study was to evaluate the relationship between hypoceruloplasminemia with clinical manifestations of WD and type of ATP7B gene mutations in Moldovan patients.

Material and methods: We analyzed 40 Moldovan patients with WD. Clinical feature, serum ceruloplasmin (CP), total serum copper, and ATP7B gene sequence were investigated. The diagnosis was established in any patients with