

ARTICOLE ORIGINALE

Corina Șcerbatiuc-Condur, D. Casian,
Ana Mișina, Igor Mișin
SINDROMUL DE CONGESTIE PELVIANĂ

Ala Bajurea, Jana Bernic, Ecaterina Costiuc
TRAUMATISMELE CRANIOCEREBRALE
ASOCIATE LA COPII

Dorina Savoschin, Adela Horodisteanu-Banuh,
Marina Oster, Olesea Grin
MANAGEMENTUL PNEUMONIEI COMUNITARE
LA COPII SUB 5 ANI ÎN REPUBLICA MOLDOVA:
REALIZĂRI ȘI OBIECTIVE

INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI

SOCIETATEA DE PEDIATRIE
DIN REPUBLICA MOLDOVA



BULETIN DE PERINATOLOGIE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

PERINATOLOGY BULLETIN

JOURNAL OF RESEARCH AND PRACTICE



MINISTERUL
SĂNĂȚĂII, MUNCII ȘI
PROTECȚIEI SOCIALE AL
REPUBLICII MOLDOVA

1 (90)
2021

VIAȚA POATE FI DIN NOU COLORATĂ!

ENDOMETRIOZA?!
DURERI PELVINE?!
SÂNGERARE
MENSTRUALĂ
ABUNDENTĂ?!



Sawis[®]
2mg dienogest

DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI: Sawis 2 mg comprimate. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Fiecare comprimat conține dienogest 2 mg. **FORMA FARMACEUTICĂ:** Comprimate. **Indicații terapeutice:** tratamentul endometriozei. **Doze și mod de administrare:** Doza de Sawis este de un comprimat zilnic fără nici o pauză, administrat de preferință la aceeași oră în fiecare zi, cu puțin lichid, după necesitate. Comprimatul poate fi luat cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie administrate în mod continuu, indiferent de sângerare vaginală. Când s-a terminat un pachet, următorul trebuie început fără întrerupere. Nu există experiență în ceea ce privește tratamentul cu Sawis pe o perioadă mai mult de 15 luni la pacientele cu endometrioză. Tratamentul poate fi început în orice zi a ciclului menstrual. Orice contracepție hormonală trebuie oprită înainte de inițierea tratamentului cu Sawis. Dacă contracepția este necesară, trebuie folosite metode contraceptive non-hormonale (de exemplu metoda de barieră). Pentru administrare orală. **Contraindicații:** Sawis nu trebuie utilizat în cazul prezenței oricăreia dintre condițiile enumerate mai jos, care rezultă parțial din informațiile privind alte medicamente care conțin numai progesteron. Dacă oricare dintre aceste afecțiuni apare în timpul utilizării Sawis, tratamentul trebuie întrerupt imediat: boală venoasă tromboembolică în desfășurare; boală arterială și cardiovasculară; în antecedente sau în prezent (de exemplu, infarct miocardic, accident vascular cerebral, cardiopatie ischemică); diabet zaharat cu implicații vasculare; boală hepatică severă prezentă sau în antecedente, atât timp cât valorile funcției hepatice nu au revenit la normal; tumori hepatice (benigne sau maligne) prezente sau în antecedente; tumori maligne sensibile la hormoni sexuali, diagnosticate sau suspectate; hemoragii vaginale nediate diagnosticate; hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții. **ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE PENTRU UTILIZARE** Hemoragii uterine grave: Dacă hemoragia este abundentă și continuă în timp, poate duce la anemie (severă în unele cazuri). În cazul apariției anemiei trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Sawis. **Modificări ale caracteristicilor sângerării: Tulburări circulatorii:** Din studiile epidemiologice există puține dovezi pentru o asocierie între medicamentele care conțin numai progesteron și un risc crescut de infarct miocardic sau tromboembolism cerebral. Riscul evenimentelor cardiovasculare și cerebrale este legat de creșterea vârstei, hipertensiunea arterială și fumat. La femeile cu hipertensiune arterială, riscul accidentului vascular cerebral poate fi ușor crescut de medicamentele care conțin numai progesteron. **Tumori:** O meta-analiză a 54 studii

epidemiologice a raportat o creștere ușoară a riscului relativ (RR=1,24) de cancer mamar diagnosticat la femeile care utilizează contraceptive orale (CO) în mod curent, în special prin utilizarea medicamentelor cu estrogen-progesteron. Riscul crescut dispare treptat pe parcurs de 10 ani de la încetarea utilizării contraceptivelor orale combinate (COC). Deoarece cancerul mamar este rar la femeile cu vârsta sub 40 ani, numărul crescut de cazuri de cancer mamar diagnosticat la femeile care utilizează în mod curent sau care au utilizat recent COC este mic în raport cu riscul general de cancer de sân. **Ōsteoporoză:** Modificări în densitatea minerală osoasă (DMO). **REAȚII ADVERSE:** Prezentarea reacțiilor adverse are la bază MedDRA. Este utilizat cel mai potrivit termen MedDRA pentru a descrie o anumită reacție, simptomele și condițiile legate de aceasta. Reacțiile adverse sunt mai frecvente în timpul primelor luni după începerea tratamentului cu dienogest de 2 mg comprimate și dispar pe măsura continuării tratamentului. Pot exista modificări ale caracteristicilor sângerărilor, cum sunt hemoragii intermenstruale, sângerări neregulate sau amenoree. Următoarele reacții adverse au fost raportate la utilizatorii comprimatului de dienogest 2 mg. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în cazul tratamentului cu dienogest comprimat de 2 mg sunt dureri de cap (9,0%), disconfort mamar (5,4%), stare depresivă (5,1%) și acnee (5,1%). În plus, majoritatea pacienților tratați cu dienogest comprimate de 2 mg au prezentat modificări ale caracteristicilor sângerărilor menstruale. Caracteristicile sângerărilor menstruale au fost evaluate sistematic, folosind jurnalele pacienților și au fost analizate prin metoda OMS privind perioada de referință de 90 zile. În primele 90 zile de tratament cu dienogest comprimate de 2 mg, s-au observat următoarele caracteristici ale sângerărilor (n=290; 100%): amenoree (1,7%), sângerări rare (27,2%), sângerare frecventă (13,4%), sângerare neregulată (35,2%), sângerare prelungită (38,3%), sângerare normală, adică niciuna din categoriile anterioare (19,7%). Pe parcursul celei de-a patra perioadă de referință, au fost observate următoarele caracteristici ale sângerărilor (n=149; 100%): amenoree (28,2%), sângerare rară (24,2%), sângerare frecventă (2,7%), sângerare neregulată (21,5%), sângerare prelungită (4,0%), sângerare normală, adică niciuna din categoriile anterioare (22,8%). **NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE:** 26109. **DATA AUTORIZĂRII:** 09.04.2020; **DATA REVIZURII TEXTULUI:** Aprilie 2020. **Statutul legal:** Cu prescripție medicală

Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente. Pentru informații complete vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului <http://nomencator.amdm.gov.md/>



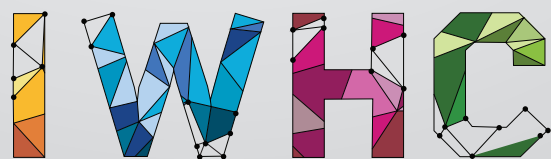
Donasert®

Sistem cu cedare intrauterină cu Levonorgestrel
20 micrograme/24 ore

Sunt stăpâna dorințelor mele

DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI: DONASERT 20 micrograme/24 ore sistem cu cedare intrauterină. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Substanța activă este levonorgestrel. Sistemul cu cedare intrauterină conține levonorgestrel 52 mg. Eliberarea inițială de levonorgestrel este de aproximativ 20 micrograme pe zi, reducându-se la aproximativ 12 micrograme pe zi după 3 ani. **FORMA FARMACEUTICĂ:** Sistem cu cedare intrauterină de levonorgestrel (SIU). **Indicații terapeutice:** Contracepție. Tratamentul sângerării menstruale abundente. **Doze și mod de administrare:** Inițierea tratamentului: La femeile de vârstă fertilă, Donasert este inserat în interiorul cavității uterine în decurs de șapte zile de la debutul menstruației. **Inserția postpartum:** Pentru a reduce riscul de perforație, inserția postpartum trebuie amânată până când uterul este retras complet. Nu inserați mai devreme de șase săptămâni după naștere. De asemenea, Donasert poate fi inserat imediat după avort în primul trimestru. Donasert este eficient timp de patru ani în indicațiile pentru contracepție și sângerare menstruală abundentă. Ca urmare, trebuie utilizat după 4 ani de utilizare. **Copii și adolescenți:** Donasert nu a fost studiat la pacienți cu vârstă sub 16 ani. Donasert nu trebuie utilizat înainte de instalarea menarhei. **Insuficiență hepatică:** Donasert este contraindicat la pacienții cu tumori hepatice sau cu alte afecțiuni hepatice acute sau severe. **Instrucțiuni pentru utilizare și manipulare:** Donasert este furnizat într-un ambalaj steril care nu poate fi deschis până este necesar pentru inserție. Produsul expus trebuie manipulat cu precauții privind asepsia. **Cum se inserază Donasert:** Este ferm recomandat ca Donasert să fie inserat doar de către medicul sau profesionistul în domeniul sănătății care au experiență în inserțiile de SIU cu levonorgestrel și/sau au fost instruiți suficient în privința inserției SIU cu levonorgestrel. **Cum să extrageți Donasert:** Donasert este extras prin tragerea cu blăndețe de fire cu ajutorul forcepsului. Dacă firele nu sunt vizibile și dispozitivul este în cavitatea uterină, el poate fi extras utilizând un tenaculum îngust. Este posibil ca acest lucru să solicite dilatarea canalului cervical. Dacă nu se dorește apariția unei sarcini, extragerea trebuie efectuată în timpul menstruației la femeile de vârstă fertilă, dacă aceasta există. Dacă sistemul este extras la mijlocul perioadei ciclului menstrual și femeia a avut contact sexual în interval de o săptămână, există riscul apariției unei sarcini, dacă nu se inseră un sistem nou imediat după extragerea celui anterior. După extragerea Donasert, dispozitivul trebuie verificat pentru a se asigura că este intact. În timpul extragerilor dificile, au fost raportate cazuri unice de alunecare a cilindrilor cu hormon peste brațele orizontale și ascunderea lor împreună în interiorul cilindrilor. Această situație nu necesită intervenție ulterioară odată ce s-a constatat că SIU este complet. De obicei, proeminențele brațelor orizontale previn detașarea completă a cilindrilor de corpul T. **Contraindicații:** Sarcină cunoscută sau suspectată; Boală inflamatorie pelvină actuală sau recurentă; Infecție la nivelul tractului genital inferior; Endometrită postpartum; Avort cu complicații infecțioase în ultimele trei luni; Cervicită, displazie cervicală; Neoplazii uterine sau cervicale suspectate sau confirmate; Tumoră hepatică sau altă boală hepatică acută sau severă; Anomalii uterine congenitale sau dobândite, inclusiv fibroame, dacă deformează cavitatea uterină; Sângerări uterine anormale de etiologie neprecizată; Afecțiuni asociate cu susceptibilitate crescută la infecții; Tumori dependente de hormoni în prezent sau suspectate, cum este neoplasmul mamar; Neoplazii acute care afectează sângele sau leucemii, cu excepția perioadelor de remisiune; Boală trofoblastică recentă cu niveluri constant mărite de hCG; Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** Donasert poate fi utilizat cu precauție de specialitate sau de specialitate sau trebuie evitat în vederea extragerii sistemului, dacă oricare dintre următoarele afecțiuni există sau apare pentru prima dată în timpul tratamentului: Migrenă, migrenă focală cu pierdere de vedere asimetrică sau alte simptome sugestive pentru ischemie cerebrală tranzitorie. Cefalee neobișnuit de severă sau neobișnuit de frecventă. Icter. Creștere marcată a tensiunii arteriale. Neoplazii care afectează sângele sau leucemii în remisiune. Utilizarea tratamentului corticosteroidian cronic. Antecedente de chisturi ovariene funcționale simptomatice. Boala arterială severă activă sau în antecedente, cum sunt accidentul vascular cerebral sau infarctul miocardic. Factori de risc severi sau mulți pentru afecțiune arterială. Afecțiune trombotică arterială sau orice afecțiune embolică în prezent. Tromboembolism venos acut. Donasert poate fi utilizat cu precauție la femeile cu cardiopatii congenitale sau cu valvulopatii cu risc de endocardită infecțioasă. Sângerările neregulate pot masca unele simptome și semne ale polipilor sau tumorilor maligne de la nivelul endometriului, și, în aceste cazuri, trebuie luate în considerare măsurile diagnostice. În general, femeile care utilizează Donasert trebuie să fie încurajate să întrerupă fumatul. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** Sarcina: Donasert nu trebuie utilizat în timpul unei sarcini existente sau suspectate. Alăptarea: Levonorgestrelul se elimină în cantități foarte mici în laptele matern după utilizarea SIU cu levonorgestrel. Deoarece nu este de așteptat niciun risc pentru copil, poate fi continuată alăptarea în timpul utilizării Donasert. Sângerarea uterină a fost raportată rar la femeile care utilizează SIU cu levonorgestrel în timpul alăptării. Fertilitatea: Utilizarea de SIU cu levonorgestrel nu schimbă cursul fertilității feminine după extragerea SIU. **Reacții adverse:** Reacțiile adverse sunt mai frecvente în timpul primelor luni după inserție și descreșc în timpul utilizării prelungite. Reacții adverse foarte frecvente (care apar la mai mult de 10% dintre utilizatoarele) includ sângerări uterine/vaginale incluzând pătări, oligomenoree, amenoree și chisturi ovariene benigne. Frecvența chisturilor ovariene benigne depinde de metoda de diagnosticare utilizată și, în studii clinice, au fost diagnosticate foliicule măriți la 12% dintre subiecții care utilizează un SIU cu levonorgestrel. Majoritatea foliiculelor sunt asimptomatice și dispar în decurs de trei luni. **Precauții speciale pentru păstrare:** A se păstra în ambalajul original. A se păstra blisterul în cutie pentru a fi protejat de lumină. **Natura și conținutul ambalajului:** SIU Donasert este ambalat individual împreună cu dispozitivul inserator într-un blister termoformat (poliester) cu un capac detașabil (TYVEK-Polietilenă). **NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE:** 25380. **DATA AUTORIZĂRII:** 06.03.2019. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** Martie 2019. **Statutul legal:** Cu prescripție medicală. **Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente. Pentru informații complete vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului <http://www.amdm.gov.md>**

Gedeon Richter
expert în domeniul
sănătății femeii



INTERNATIONAL WOMEN'S HEALTHCARE



GEDEON RICHTER

BULETIN DE PERINATOLOGIE

PERINATOLOGY BULLETIN

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

JOURNAL OF RESEARCH AND PRACTICE

FONDATĂ, ÎN 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289

CUPRINS

CONTENTS

- | | |
|--|--|
| <p style="text-align: right;">Olga Cernetchi</p> <p>AN ANIVERSAR PENTRU IURIE DONDIUC – MEDIC DEDICAT SĂNĂTĂȚII MATERNE</p> | <p>3</p> <p>Olga Cernetchi
ANNIVERSARY YEAR FOR IURIE DONDIUC - DOCTOR DEDICATED TO MATERNAL HEALTH</p> |
| ARTICOLE ORIGINALE | |
| <p>Corina Șcerbatiuc-Condur, D. Casian., Ana Mișina, Igor Mișin</p> <p>SINDROMUL DE CONGESTIE PELVIANĂ</p> | <p>5</p> <p>Corina Șcerbatiuc-Condur, D. Casian., Ana Misina, Igor Misin
PELVIC CONGESTION SYNDROME</p> |
| <p style="text-align: right;">Ala Bajurea, Jana Bernic, Ecaterina Costiuc</p> <p>TRAUMATISMELE CRANIOCEREBRALE ASOCIATE LA COPII</p> | <p>13</p> <p>Ala Bajurea, Jana Bernic, Ecaterina Costiuc
ASSOCIATED CRANIOCEREBRAL INJURIES IN CHILDREN</p> |
| <p style="text-align: right;">Dorina Savoschin, Adela Horodisteanu-Banuh, Marina Oster, Olesea Grin</p> <p>MANAGEMENTUL PNEUMONIEI COMUNITARE LA COPII SUB 5 ANI ÎN REPUBLICA MOLDOVA: REALIZĂRI ȘI OBIECTIVE</p> | <p>17</p> <p>Dorina Savoschin, Adela Horodisteanu-Banuh, Marina Oster, Olesea Grin
MANAGEMENT OF COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN YOUNGER THEN 5 YEARS IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA: ACHIEVEMENTS AND GOALS</p> |
| <p>Ana Mișina, D. Casian, Corina Șcerbatiuc-Condur, Igor Mișin</p> <p>LEIOMIOMATOZA INTRAVENOASĂ</p> | <p>22</p> <p>Ana Misina, D. Casian, Corina Șcerbatiuc-Condur, Igor Misin
INTRAVENOUS LEIOMYOMATOSIS</p> |
| <p style="text-align: right;">Eliza Penelopa Nicolaescu, Mariana Sprincean</p> <p>DEZVOLTARE PERSONALITĂȚII LA DELINCVENUL ADOLESCENT</p> | <p>30</p> <p>Eliza Penelopa Nicolaescu, Mariana Sprincean
PERSONALITY DEVELOPMENT IN ADOLESCENT CRIME</p> |
| <p style="text-align: right;">Ana Mișina, Corina Șcerbatiuc-Condur, Igor Mișin</p> <p>SARCINĂ ECTOPICĂ POSTHISTERECTOMIE</p> | <p>36</p> <p>Ana Misina, Corina Șcerbatiuc-Condur, Igor Misin
ECTOPIC PREGNANCY AFTER HYSTERECTOMY</p> |
| <p>Iulia Coliban, Natalia Ușurelu, Ninel Revenco, Victoria Sacară</p> <p>DETERMINAREA PURTĂTORULUI DE DELEȚIE AL EXONULUI 7 AL GENEI SCM NR.1 PRIN METODA QPCR</p> | <p>42</p> <p>Iulia Coliban, Natalia Ușurelu, Ninel Revenco, Victoria Sacara
DETERMINATION OF DELETION CARRIER OF EXON 7 OF THE MCH NR.1 GENE BY THE QPCR METHOD</p> |
| <p style="text-align: right;">Vladimir Egorov, Natalia Barbova</p> <p>ANOMALIILE RARE ÎN MONITORIZAREA MALFORMAȚIILOR CONGENITALE</p> | <p>46</p> <p>Vladimir Egorov, Natalia Barbova
RARE DISEASES IN MONITORING OF CONGENITAL ANOMALIES</p> |
| <p>Victoria Hlistun, Egor Efremov, Daniela Blanita, Chiril Boiciuc, Munteanu Diana, Victoria Lupu, Ana Oglinda, Ana Casian, Igor Casian, Alina Nicolescu, Calin Deleanu, Natalia Ușurelu</p> <p>PROFILUL AMINOACIZILOR ÎN DIAGNOSTICUL ERORILOR ÎNNĂSCUTE DE METABOLISM</p> | <p>53</p> <p>Victoria Hlistun, Egor Efremov, Daniela Blanita, Chiril Boiciuc, Munteanu Diana, Victoria Lupu, Ana Oglinda, Ana Casian, Igor Casian, Alina Nicolescu, Calin Deleanu, Natalia Ușurelu
AMINO ACIDS PROFILE IN THE DIAGNOSIS OF INBORN ERRORS OF METABOLISM</p> |
| <p>Munteanu Diana, Hlistun Victoria, Rizov Cristina, Vudu Lorina, Ușurelu Natalia</p> <p>IMPACTUL METABOLIC AL ÔBEZITĂȚII PRIMARE LA COPIL</p> | <p>57</p> <p>Munteanu Diana, Hlistun Victoria, Rizov Cristina, Vudu Lorina, Ușurelu Natalia
THE METABOLIC IMPACT OF PRIMARY CHILDHOOD OBESITY</p> |
| <p style="text-align: right;">Cătălin Cauș</p> <p>DETERMINANTELE MEDICO-SOCIALE ÎN BOALA INFLAMATORIE ELVINĂ ACUTĂ LA FEMEILE DE VÂRSTĂ REPRODUCTIVĂ</p> | <p>64</p> <p>Catalin Caus
MEDICAL AND SOCIAL DETERMINANTS IN ACUTE PELVIC INFLAMMATORY DISEASE IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE</p> |

CAZ CLINIC

CLINICAL CASE

- Sacara Victoria, Dorif Alexandr, Natalia Usurelu, Tese Holling, Christian Kubisch** 70 **Sacara Victoria, Dorif Alexandr, Natalia Usurelu, Tese Holling, Christian Kubisch**
TULBURARE MUSCULARĂ LEGATĂ DE COLAGEN VI. DISTROFIA MUSCULARĂ CONGENITALĂ ULLRICH. RAPORT DE CAZ
COLLAGEN VI RELATED MUSCLE DISORDER. ULLRICH CONGENITAL MUSCULAR DYSTROPHY. CASE REPORT
- Maria Scurtul, Chiril Boiciuc, Daniela Blăniță, Victoria Sacară, Isabela Tarcomnicu, Danae Stambouli, Alina Nicolescu, Calin Deleanu, Sergiu Gladun, Natalia Ușurelu** 76 **Maria Scurtul, Chiril Boiciuc, Daniela Blăniță, Victoria Sacară, Isabela Tarcomnicu, Danae Stambouli, Alina Nicolescu, Calin Deleanu, Sergiu Gladun, Natalia Ușurelu**
GALACTOZEMIA CLASICĂ - RAPORT DE CAZ
CLASSICAL GALACTOSEMIA - A CASE REPORT
- Doina Țurcan, Natalia Ușurelu, Daniela Blăniță, Victoria Sacară** 81 **Doina Turcan, Natalia Usurelu, Daniela Blăniță, Victoria Sacară**
O TULBURARE MITOCONDRIALĂ RARĂ: SINDROMUL LEIGH - PREZENTARE DE CAZ CLINIC
A RARE MITOCHONDRIAL DISORDER: LEIGH SYNDROME - A CASE REPORT
- Daniela Blăniță, Doina Țurcan, Garaeva Svetlana, Postolati Galina, Victoria Sacară, Wevers Ron, Rodenburg Richard, Natalia Ușurelu** 86 **Daniela Blăniță, Doina Turcan, Garaeva Svetlana, Postolati Galina, Victoria Sacară, Wevers Ron, Rodenburg Richard, Natalia Ușurelu**
AFECTARE MULTISISTEMICĂ LA COPIL: SINDROMUL NARP - MALADIE MITOCONDRIALĂ (PREZENTARE DE CAZ)
MULTISYSTEM AFFECTION IN CHILD: NARP SYNDROME - MITOCHONDRIAL DISEASE (CASE PRESENTATION)
- Blăniță Daniela, Boiciuc Chiril, Țurcan Doina, Sacară Victoria, Țurea Valentin, Stamati Adela, Hadjiu Svetlana, Lefeber Dirk, Morava Eva, Ușurelu Natalia** 92 **Blăniță Daniela, Boiciuc Chiril, Turcan Doina, Sacară Victoria, Turea Valentin, Stamati Adela, Hadjiu Svetlana, Lefeber Dirk, Morava Eva, Ușurelu Natalia**
PROVOCĂRILE DIAGNOSTICULUI DEREGĂRILOR CONGENITALE ALE GLICOZILĂRII VERSUS MALADII MITOCONDRIALE: CAZ CLINIC
THE CHALLENGE IN DIAGNOSIS OF CONGENITAL DISORDERS OF GLYCOSYLATION VERSUS MITOCHONDRIAL DISORDERS: CASE REPORT
- Blăniță Daniela, Sacară Victoria, Railean Gheorghe, Stamati Adela, Garaeva Svetlana, Postolachi Galina, Hoffmann George Franz, Steinfeld Robert, Ușurelu Natalia** 99 **Blăniță Daniela, Sacară Victoria, Railean Gheorghe, Stamati Adela, Garaeva Svetlana, Postolachi Galina, Hoffmann George Franz, Steinfeld Robert, Ușurelu Natalia**
ADRENOLEUCODISTROFIA X-LINKATĂ X ÎN REPUBLICA MOLDOVA: RAPORT DE CAZ
X-LINKED ADRENOLEUKODYSTROPHY IN REPUBLIC OF MOLDOVA: CASE REPORT

REVIUL LITERATURII

LITERATURE REVIEW

- Cătălin Cauș, Natalia Cauș** 105 **Catalin Caus, Natalia Caus**
CLASIFICAREA INFERTILITĂȚII MASCULINE.
CLASSIFICATION OF MALE INFERTILITY.

ÎN AJUTORUL MEDICULUI PRACTICIAN

WITH THE HELP OF THE PRACTITIONER

- Alexandru Cicala, Igor Soroceanu** 112 **Alexandru Cicala, Igor Soroceanu**
CARENȚE LEGISLATIVE PRIVIND INCRIMINAREA AVORTULUI ILEGAL ÎN REPUBLICA MOLDOVA
LEGISLATIVE SHORTCOMINGS REGARDING THE INCRIMINATION OF ILLEGAL ABORTION IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

RECENZII

REVIEWS

- Mariana Buciuceanu-Vrabii** 116 **Mariana Buciuceanu-Vrabii**
RECENZIE LA MONOGRAFIA „ASPECTE MEDICO-SOCIALE ȘI PSIHOLOGICE ALE MIGRAȚIEI DE MUNCA ÎN REPUBLICA MOLDOVA”, AUTOR GALINA GORBUNOV.
REVIEW OF THE MONOGRAPH „MEDICAL, SOCIAL AND PSYCHOLOGICAL ASPECTS OF LABOR MIGRATION IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA”, AUTHOR GALINA GORBUNOV.

În baza Regulamentului „Cu privire la evaluarea și clasificarea revistelor științifice, aprobat prin Hotărârea comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Moldovei și Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare nr. 196 din 18.10.2012, Consiliul Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al AȘM și Consiliul Național pentru Acreditare și Atestare „Buletinul de Perinatologie” s-a conferit **Categoria B**.

EDITORIAL BOARD

MEMBERS PROFESSOR

President, executive Chairman of the editorial board – **GLADUN Sergiu**, M.D., Director of the MCI
Vice President – prof. **ETCO Ludmila**, doctor habilitate in medical sciences, professor, Head of the MCI
Vice President – prof. **REVENCO Ninel**, doctor habilitate in medical sciences, univ. professor, Head of Pediatric Department of the MFU „N. Testemițanu”
Responsible Secretary – **OPALCO Igor**, M.D., Senior Researcher, Scientific laboratory in obstetrics of the MCI

Gudumac Eva, Cernetchi Olga, Boian Gavriil, Moșin Veaceslav, Curteanu Ala, Mișu Ion, Paliș Ina, Babuci Veaceslav, Paladi Gheorghe, Friptu Valentin, Sinițana Lilia, Stamatin Maria (România), Burlea Marin (România), Stoicescu Silvia (România), Dahno Feodor (Ukraine), Șunico Elizaveta (Ukraine), Godovaneț Iulia (Ukraine), Carapato RM (Portugal), Ivanov Oleg (Russia), Șifman Efim (Russia), Rusnac Tudor (Russia), Maciej Banach (Polonia), Apostolis Athanasiadis (Greece), Anstaclis Aris (Greece), Nejole Dvazdiene (Lithuania), Arunas Valiulis (Lithuania), Mihai Leonida Neamțu (România), Irina Nichitina (Russia), Vartanov Vladimir (Russia).

Adresa redacției:
MD-2032, Republica Moldova,
Chișinău, str. Burebista, nr. 93, bir. 207
Tel.: (+373) 79542533

Revista a fost înregistrată la Ministerul de Justiție al Republicii Moldova – 03.06.1998
Certificat de înregistrare nr. 48
Tiparul a fost executat la I.S. „Combinatul Poligrafic din Chișinău” sub com. 21383, tiraj: 500 ex. mun. Chișinău, str. Petru Movilă 35

AN ANIVERSAR PENTRU IURIE DONDIUC – MEDIC DEDICAT SĂNĂTĂȚII MATERNE

*Cel mai greu este să începi să acționezi. Restul depinde doar de perseverență.
Amelia Earhart*

La 18 aprilie 2021 a marcat o frumoasă aniversare Domnul Iurie Dondiuc, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar la Departamentul Obstetrică și Ginecologie a USMF „Nicolae Testemițanu”. S-a născut în anul 1961, în s. Colicăuți, r-nul Briceni, în familia lui Vasile și Serafima Dondiuc. Din copilărie a fost inițiat în mediul de devotament pentru protecția sănătății, tatăl său fiind medic. Astfel, după absolvirea Școlii Medii nr. 1 din or. Briceni a ales, la rândul său, nobila profesie de medic, iar în anul 1984 a absolvit cu mențiune Facultatea de Medicină Generală la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău. În perioada anilor 1984-1986 a continuat studiile în secundariat clinic la specialitatea Obstetrică și ginecologie. Înzestrat cu calitate de cercetător și cu un mare potențial de muncă, pe parcursul anilor 1986-1989 a urmat studiile în doctoratură. În anul 1990 susține teza de doctor în științe medicale la Institutul de Pediatrie, Obstetrică și Ginecologie din Kiev (Ucraina), cu tema: „Impactul operației cezariene asupra mecanismelor de adaptare maternelă și fetale în condițiile stresului natal”. Activitatea profesională a Domnului Iurie Dondiuc a început ca asistent medical în cadrul Spitalului Clinic Municipal nr. 2, secția de Pulmonologie, unde făcea gardurile, îmbinate cu studiile la Facultate. În anul 1989 devine asistent la Catedra Obstetrică și Ginecologie a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, marcând începutul unei lungi și productive activități științifice și pedagogice, care continuă până în prezent. Datorită calităților sale de lider și de specialist bine pregătit, în anul 1993 este numit în funcția de vice director a Spitalului Clinic Municipal nr.1 din Chișinău, director al Centrului Perinatologic și concomitent, își menține activitatea pedagogică și științifică la Catedră. În anul 2007 obține gradul de conferențiar universitar. Fiind în permanentă căutare de noi cunoștințe și experiențe, necesare pentru activitatea managerială de succes, în anul 2009 devine licențiat în Drept, absolvind Facultatea de Drept a Universității de Studii Europene din RM. În calitate de director al Centrului Perinatologic Municipal din Chișinău, instituție cu cea mai mare



pondere de nașteri din Republică și un vast serviciu ginecologic, Iurie Dondiuc se afirmă ca un conducător responsabil, cu excelente calități manageriale, iar activitatea sa are un impact pozitiv asupra obținerii indicatorilor de performanță și gradului de satisfacție a pacienților. În perioada anilor 2015-2018 activează în calitate de director al IMSP SCM nr.1, contribuind substanțial la dezvoltarea bazei tehnico-materiale a spitalului, îmbunătățirea condițiilor pentru pacienți și mediului de muncă pentru personalul instituției.

Din anul 2019 până în prezent activează în cadrul Departamentului de

Obstetrică și Ginecologie a USMF Nicolae Testemițanu. Pe lângă activitatea profesională responsabilă și productivă, Iurie Dondiuc mereu a fost preocupat și dedicat activității științifice. Astfel, continuă cercetările științifice în domeniul sănătății reproducerii, care în anul 2019 sunt finalizate cu susținerea tezei de doctor habilitat în științe medicale, cu tema: „Mortalitatea maternă în Republica Moldova: aspecte medico-sociale, demografice, manageriale și căile de diminuare”.

Activitatea științifică a Domnului Iurie Dondiuc este reflectată în cele peste 150 publicații, inclusiv 2 monografii, un manual, mai multe ghiduri practice, protocoale clinice și elaborări metodice. Lucrările sale științifice au fost menționate la concursurile internaționale de carte. Participă activ la mai multe foruri științifice naționale și internaționale, cu importante comunicări științifice.

În perioada 1999-2020 a participat la numeroase stagii de practică profesională, care au avut un rol important în formarea sa ca specialist, în domeniul managementului sanitar și al calității, cercetărilor științifice și medicinei clinice în SUA, Polonia, Slovacia, Suedia, Germania, Italia, Turcia, Elveția, România, Rusia, Kârgâzstan, Irlanda, Georgia, Ucraina ș.a. În urma acestor stagii Iurie Dondiuc aplică cunoștințele și implementează cu succes principiile și standardele sistemelor de sănătate din statele înalt dezvoltate în sistemul autohton de asistență medicală. Este absolvent al programului Open World inițiat de Congresul SUA.

Domnul Dondiuc este un pedagog experimentat, prelegerile și lecțiile practice au fost apreciate printr-un

nivel metodic și practic înalt. Este conducător științific la trei teze de doctor în științe medicale.

Pe parcursul anilor se afirmă ca un cercetător științific recunoscut și peste hotarele Republicii. În anul 2020 devine recenzor la revista Journal of Gynecology and Obstetrics, Science Publishing Group și revista Asian Journal of Pregnancy and Childbirth. Este invitat în calitate de expert la forurile științifice de peste hotare și a fost membru al comitetelor științifice și de organizare al mai multor conferințe științifice din țară și de peste hotare.

Domnul Iurie Dondiuc realizează și alte activități științifico-practice, didactice și manageriale, fiind președintele Comisiei de Specialitate în domeniul obstetricii și ginecologiei a MSMPS, membru al Consiliului de Experti al MSMPS, președintele Societății de Colposcopie și Patologie Cervicală din RM, membru al Seminarului Științific de Profil Obstetrică și Ginecologie a USMF „Nicolae Testemițanu”, membru al Comisiei Metodice de Profil Obstetrică și Ginecologie a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Tentația pentru găsirea răspunsurilor adecvate la cele mai stricte probleme și atitudinea orientată spre acțiune l-a afirmat ca un specialist medic obstetrician-

ginecolog, cercetător reputat, cât și un organizator experimentat în domeniul sănătății publice, abilitat cu dreptul de conducător de doctorat. Calitățile umane care îl caracterizează sunt exigența și principialitatea, viziunile progresiste și spiritul de echipă. Iurie Dondiuc a adus o contribuție considerabilă la crearea serviciului perinatal din republică, dezvoltarea asistenței medicale a mamei și copilului la standardele și condițiile contemporane.

Prin activitatea multilaterală ce îl caracterizează – pedagogică, științifică, managerială – Iurie Dondiuc și-a făurit un nume de rezonanță și rămâne un exemplu de devotament pentru cauza aleasă, prin care a dobândit recunoștința și aprecierea binemeritată. Pentru meritele manageriale, științifice și didactice a fost decernat cu diplome din partea Guvernului RM, Ministerului Sănătății, Primăriei Municipiului Chișinău, Direcției Sănătății a Consiliului Municipal Chișinău, USMF „Nicolae Testemițanu”.

Aniversarea de 60 ani a Domnului Iurie Dondiuc, distins medic și savant, este un frumos prilej pentru a-i adresa sincere felicitări și urări de noi împliniri, din partea colegilor și discipolilor.

Prim-prorector,
Șef Departament Obstetrică și ginecologie
USMF „Nicolae Testemițanu”,
Profesor universitar

Olga Cernețchi

ARTICOLE ORIGINALE

© Corina Șcerbatiuc-Condur^{1,3}, D. Casian^{2,3}, Ana Mișina⁴, I. Mișin^{1,3}

CORINA ȘCERBATIUC-CONDUR^{1,3}, D. CASIAN^{2,3}, ANA MIȘINA⁴, I. MIȘIN^{1,3}

SINDROMUL DE CONGESTIE PELVIANĂ

*1Laboratorul Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară,
2Catedra chirurgie generală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
3IMSP Institutul de Medicină Urgentă,
4Secția ginecologie chirurgicală, IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova*

REZUMAT

SINDROMUL DE CONGESTIE PELVIANĂ

Cuvinte cheie: sindrom de congestie pelviană • durere pelviană cronică • venografie • embolizare

Sindromul de congestie pelviană (SCP) este definit drept durere cronică pelviană la femei cauzată de dereglările venoase la acest nivel. Pe lângă durerea persistentă, cu o durată minimă de 6 luni, SCP nu are careva semne și simptome patognomonice, cuprinzând un spectru larg de acuze. SCP afectează în mare parte femeile multipare de vârstă reproductivă. Dintre investigațiile imagistice, ultrasonografia vasculară, tomografia computerizată și imagistica prin rezonanță magnetică pot furniza suficiente date pentru a putea fi stabilit diagnosticul SCP. Actualmente metoda de referință este considerată venografia. Tratamentul de elecție este embolizarea endovasculară perc utană, care are o rată înaltă de succes tehnic și complicații minime.

SUMMARY

PELVIC CONGESTION SYNDROME

Keywords: pelvic congestive syndrome • chronic pelvic pain • venography • embolization

Pelvic congestive syndrome (PCS) is defined as chronic pelvic pain in women caused by venous disorders at this level. In addition to persistent pain, minimum for 6 months, PCS has no pathognomonic symptoms and signs. PCS mainly affects multiparous women of reproductive age. Among the imaging investigations, computed tomography and magnetic resonance imaging can provide enough data to be able to establish the diagnosis of PCS. However, the method considered the gold standard is venography. The treatment of choice today is percutaneous endovascular embolization, which has a high success rate and minimal complications.

Introducere. Sindromul de congestie pelviană (SCP) este pe larg definit drept durere cronică pelviană (DCP) la femei, cauzată de dereglarea circulației venoase la nivelul pelvisului [1-4]. Există numeroși indicatori ai acestui tip de incompetență venoasă: dilatarea venelor ovariene și paraovariene, flux sanguin încetinit (congestie), reflux venos [2]. De regulă este diagnosticat la femeile cu vârsta cuprinsă în a treia și a patra decadă, și per general este asociată cu multiparitatea [1-3], dar există studii care descriu prezența SCP la femeile nulipare sau cele aflate în perioada postmenopauzală [1, 3]. În review-ul sistematic asupra tratamentului aplicat în cadrul acestei patologii, efectuat de către Brown CL și coaut. (2018) și în care au fost incluse 14 studii cu 828 pacienți, vârsta medie a acestora a constituit 40 ani (de la 16 la 72 ani) [3].

Deși DCP este asociată SCP în cca 40% cazuri, acest sindrom este dificil de diagnosticat din cauza simptomelor variabile care pot fi induse și de alte patologii [1, 3, 4].

Materiale și metode. Pentru realizarea acestui articol au fost studiate sursele bibliografice din baza de date online PubMed. Căutarea a fost efectuată după următoarele *cuvinte cheie*: "pelvic congestion syndrome", "pelvic pain", "pelvic vein embolization". A fost colectată și procesată informația despre manifestările clinice caracteristice, metodele de diagnostic și opțiunile de tratament, datele colectate fiind analizate și comparate.

Generalități. Pentru prima dată SCP a fost descris de către Louis Alfred Richet în 1857, dar însăși termenul de

congestie venoasă pelviană a fost introdus de către Taylor în 1949 [2, 4]. DCP este definită drept durere pelviană non-ciclică, care durează minim 3 luni și care are un șir mare de etiologii posibile: endometrioza, adenomioza, boala inflamatorie pelviană etc. [1, 2, 4-6]. Conform afirmațiilor lui Lima MF și coaut. (2018) DCP afectează cca 1/3 dintre femei la nivel mondial [5], iar în cca 16-31% dintre cazuri aceasta este cauzată de către SCP, dar rămâne a fi subdiagnosticată din cauza manifestărilor clinice atipice [3, 4]. La rândul său, SCP este definit drept DCP cu durata mai mare de 6 luni, provocată de dereglările circulației venoase: reflux în venele ovariene și / sau iliace interne, sau obstrucția la nivelul venei iliace comune sau venei renale stângi. Sindromul algic în cadrul SCP poate fi asociat cu dilatarea varicoasă a venelor organelor genitale interne, perineale, vulvare sau a membrelor inferioare [4], și simptome caracteristice de dureri coitale sau post-coitale (dispareunia), dismenoree sau dizurie [1-4, 7]. Durerea cronică din cadrul SCP are anumite caracteristici: (1) mai des prezentă la nivelul foselor iliace, (2) este săcâitoare, (3) persistentă, (4) mai intensă în a doua jumătate a ciclului menstrual, (5) exacerbată în cadrul efortului fizic și ortostatismului prelungit, (6) agravată de administrarea preparatelor gestagene și diminuată de medicația venotonică [7]. În acest context, a fost propus pentru utilizare termenul de durere venoasă pelviană, care ar caracteriza DCP anume în cadrul SCP [7]. Recent în practica flebologică a fost introdus termen de „boala venoasă pelviană” (*pelvic venous disorder*) care potențial cuprinde un spectru mai larg a variantelor clinicopatogenetice al acestei patologii [8].

Anatomie. Drenajul venos al uterului este asigurat de vena iliaca internă și venele gonadale (ovariene). Venele pudendale recepționează tributarele parietale și viscerale de la plexurile gonadal și vezicovaginal și se revarsă în venele iliace interne. Venele ovariene drenează parametriul, colul uterin, mezosalpinxul și plexul pampiniform, astfel se formează o rețea anastomotică venoasă abundentă [9]. Vena ovariană stângă este formată din confluența a câteva vene tributare, care se unesc la nivelul vertebrei lombare IV, cu drenarea acestora: în vena renală pe stânga și direct în vena cava pe dreapta, sau (în cca 10%) în vena renală dreaptă [10]. Se consideră ca la paciente fără reflux venos diametrul venelor ovariene nu depășește 5 mm. În cca 15% cazuri venele gonadale stângi nu au valve [10], iar în cazul prezenței acestora, sunt poziționate în porțiunea distală [4]. Varianta anatomică frecvent întâlnită reprezintă vena ovariană cu trunchiul dublat [11].

Fiziopatologie. De menționat că în literatura de specialitate sunt utilizați termenii de SCP primar și secundar. Cel primar este asociat cu refluxul venos provocat de absența sau disfuncția valvelor, variantele anatomice, torsionarea venelor din cauza poziționării uterine sau modificărilor legate de paritate, SCP secundar se dezvoltă în cazul

obstrucțiilor venelor magistrale [1, 3].

Etiologia SCP este multifactorială și poate fi divizată în factori mecanici (**Fig.1**) și hormonalți fiind asemănătoare cu cea a dilatării varicoase la nivel de membre inferioare [1-3]. Factorii mecanici sunt clasificați în dependență de criteriile și varietatea anatomică, și au fost definite 4 tipuri de dereglări a circulației venoase pelviene și respectiv mecanisme patogenetice de apariție a varicelor: (I) varice vulvare / perineale fără semne de congestie venoasă; (II) incompetența izolată a venei iliace interne și a tributarelor sale; (III) reflux venos în venele ovariene; (IV) reflux ovarian asociat compresiei mezoaortice a venei renale stângi (sindromul „nut-cracker”) [10].

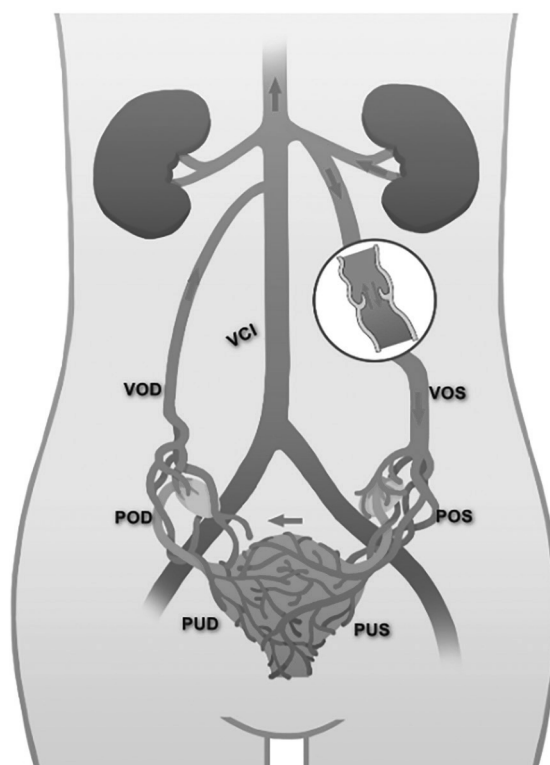


Fig.1. Mecanism de apariție a SCP provocat de reflux primar în vena ovariană stângă: VCI – vena cavă inferioară, VOD – vena ovariană dreaptă, VOS – vena ovariană stângă, POD – plex ovarian drept, POS – plex ovarian stâng, PUD – plex uterin drept, PUS – plex uterin stâng.

Clasificare etiologică a dilatărilor varicoale la nivel pelvian le împarte în câteva tipuri: tip I – cauzat de patologia venoasă primară asociată cu reflux provocat de incompetența sau agenezia valvelor; tipul II – secundar obstrucției venoase (sindromul nut-cracker, sindrom May-Thurner, colateralizare în boala post-trombotică) sau; tip III – secundar compresiei extrinseci a venei iliace comune (endometrioza, formațiuni tumorale etc.) [4].

Etiopatogenia SCP nu este elucidată definitiv, apare o claritate ce ține de posibilele mecanisme de dezvoltare ale acestuia. În dependență de mecanismul invocat, SCP poate fi întâlnit în literatura de specialitate sub diverse

denumiri: sindromul durerii pelviene, varicocele feminin, congestie vasculară pelviană, insuficiență venoasă pelviană [12]. Deci, rolul definitoriu în dezvoltarea congestiei pelviene aparține insuficienței valvulare (mediate de statutul hormonal al pacientei), și obstrucției venoase [12]. Dilatarea varicoasă a venelor ovariene frecvent este constată după sarcină [1, 3, 12, 13], fapt explicat de acțiunea dilatatoare selectivă a estradiolului asupra venelor ovariene și uterine, fapt ce impune și o presiune crescută asupra valvelor [14]. SCP este prezent la mult de 50% dintre femeile care suferă de boala ovarelor polichistice cu semne ecografice certe, dar care nu au așa manifestări ca amenoreea sau hirsutismul [15]. Teoria hormonală explică incidența relativ scăzută a acestei patologii la femeile aflate în menopauză, când are loc scăderea cantității de estrogen, care prin acțiunea sa eliberatoare de oxid nitric duce la relaxarea musculaturii peretelui venos și răspunsul diminuat al acestuia la stimularea adrenergică [16]. Teoria hormonală este susținută de diverse constatări publicate în literatura de profil: agravarea simptomaticeii în timpul menstruației, prevalența crescută la femei multipare, efectele terapeutice pozitive în caz de substituție hormonală, nivel crescut de hormoni detectat în sângele recoltat de la nivelul venelor pelvine cu reflux [17].

Etiologia refluxului venos primar nu este pe deplin elucidată, dar în literatura de profil se presupune că în cca 50% cazuri acesta implică un aspect genetic [4, 5]. Gena FOX2 a fost prima genă care a fost atribuită disfuncțiilor venoase și incompetenței valvulare [5]. Alte studii au demonstrat legătura dintre mutațiile la nivelul TIE2, NOTCH3 și dezvoltarea dilatărilor varicoase [5]. Sindromul doli pelvian cronic care apare anume în cazul dilatării varicoase a venelor de la acest nivel este datorat schimbărilor inflamatorii din peretele venos care apar din cauza congestiei, aceasta fiind una dintre cele mai discutate ipoteze [18], iar punctul trigger fiind hipoxia locală asociată și cu o stagnare capilară, care duce la activarea factorilor endoteliali și proinflamatori [7]. O altă teorie în această direcție este cea a acțiunii neuropeptidelor asupra apariției DCP (substanța P sau peptidului calcitonin gene-related), care duc la stază și hipoxie [7]. O ipoteză suplimentară referitor la apariția durerii în cadrul SCP este iritația nervilor adiacenți de către venele pelviene dilatate [1, 19].

Tablou clinic. SCP este caracterizat de durere surdă, săcăitoare, care exacerbează în anumite condiții – ortostatism prelungit, menstră, sfârșitul zilei [1-3]. Foarte tipic pentru durerea cronică care este asociată în acest sindrom este durerea în timpul actului sexual (dispareunia) și durere persistentă după act. Conform afirmației lui Bendek B. și coaut. (2020) combinația dintre durerea postcoitală și sensibilitate ovariană la palparea bimanuală are o specificitate de 77% și o sensibilitate de 94% în favoarea diagnosticului de SCP, fapt specificat și în alte surse din literatura anglo-saxonă [1, 2, 4, 12].

Durerea postcoitală din cadrul SCP se prezintă drept una arzătoare, intensă, care are nevoie de câteva ore pentru a diminua [20].

Nu există careva simptome patognomonice pentru SCP, dar sunt combinații de simptome care pot mima diverse afecțiuni sau pot fi prezente patologii pelviene concomitente care transformă diagnosticarea SCP într-o provocare. În pofida acestui fapt, Gavrilov SG. și coaut. (2019) declară că prezența dilatărilor varicoase la nivel de perineu, organe genitale externe sau zona gluteală sunt patognomonice pentru patologia venelor pelviene [7]. Sunt numeroase acuze prezentate de către pacientele diagnosticate ulterior cu SCP, printre care: dispareunie, dismenoree, disurie, dilatarea varicoasă a venelor membrilor inferioare (preponderent pe suprafața posterioară a coapselor) și venelor perineului [1]. În review-ul realizat de către Mahmoud O. și coaut. (2016) cel mai frecvent simptom raportat în cele 20 de studii analizate a fost durerea catamenială (86%), urmată de dilatarea varicoasă a venelor membrilor inferioare (58.7%), dispareunie (40.8%), dilatare varicoasă la nivel vulvar (45.9%) [17].

Simptomele menționate pot fi însoțite de manifestări de ordin general, care în combinație provoacă scăderea semnificativă a calității vieții la aceste paciente. Astfel, Meissner MH și coaut. (2015) menționează despre asocierea fenomenelor de depresie, anxietate și acuze de ordin somatic [20]. Acuzele de ordin general includ un spectru mult mai larg de semne care diferă individual: greață, cefalee, greutate în membrele inferioare, dureri lombare, disconfort rectal, eliminări vaginale, apatie [21]. În literatura de specialitate sunt menționate cazuri de statut asimptomatic care poate fi prezent la pacientele cu SCP sau lipsa durerii pelviene, dar apariția durerii de șolduri [22]. Excitația sexuală intensă, care nu dispare după orgasm poate fi întâlnită drept manifestare independentă [23]. Pacienții la care SCP este provocat de compresie aorto-mezențerică a venei renale stîngi pot prezenta acuze la dureri pe flancul stîng al abdomenului, iar examinarea urinei va demonstra hematurie și proteinurie. Obstrucția venei iliace comune (mai frecvent de origine non-trombotică) se asociază cu semnele caracteristice insuficienței venoase cronice a membrilor inferioare: edem, senzații de greutate, hiperpigmentarea pielii la nivelul gambei, claudicație venoasă.

Diagnostic. Anamneza detaliată și examenul clinic trebuie aplicat în toate cazurile de evaluare a unui pacient care se prezintă cu acuze la durere pelviană persistentă sau varicele localizate atipic (vulva, perineu, labii mari, regiunea gluteală, partea posterioară a coapsei). Examenul clinic trebuie în mod obligatoriu să cuprindă palparea bimanuală a organelor genitale, pentru aprecierea durerii în timpul manipulării, dar și prezența semnelor de dilatarea varicoasă a venelor pelviene [1]. Conform afirmației lui Jurga-Karwacka A. și coaut. durerea și sensibilitatea la palparea bimanuală are o sensibilitate

de 94% și specificitate de 77% în diagnosticare de SCP [2]. Examinarea ultrasonografică (USG) în regimul Doppler venos rămâne a fi de primă intenție în cazul DCP pentru diagnostic diferențial și aprecierea tacticii ulterioare de investigație și tratament [4]. Examinarea prin USG transvaginală este mai informativă în scopul examinării plexurilor venoase pelvine decât ecografie transabdominală, având drept plus și independența de balonarea intestinală și constituție pacientului [1, 24]. Pentru provocarea sau augmentarea a refluxului venos în venele ovariene poate fi aplicată manevra Valsalva sau plasarea pacientei în poziția anit-Trendelenburg [1, 6, 24]. Conform publicației lui Patel MD și coaut. (2019) cele mai frecvente schimbări ultrasonografice depistate la pacientele cu durere cronică pelvină au fost: (1) vene parametrului sau anexelor cu traiect sinuos și cu un diametru mai mare de 4 mm; (2) vene sinuoase și dilatate ale miometrului care comunică cu venele varicoase el anexelor; (3) flux venos spontan diminuat (>3cm/s) sau reflux; și (4) 50% dintre paciente au prezentat chisturi ovariene, fără simptomatică [25].

Tomografia computerizată (TC) și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) sunt utile pentru depistarea obstrucției venoase prin compresie extrinsecă sau modificări post-trombotice, pentru vizualizarea dilatărilor venoase, precum și excluderea altor patologii – tumori, endometrioză, etc. [1,4]. IRM are specificitate de 67-75% și o sensibilitate de până la 100% comparativ cu venografia [1, 6]. TC și IRM prezintă informații net superioare celor detectabile ultrasonografic ce ține de dilatarea venoasă, traiectul venelor sau refluxul venos [4, 16], dar realizarea acestora în decubit dorsal poate duce la subestimarea nivelului de dilatare și extindere a colateralelor [24]. O altă problemă reprezintă hiperdiagnostică (diagnosticul fals pozitiv) sindroamelor de compresie venoasă extrinsecă (May Thurner, nutcracker) provocată de poziția pacientului în decubit dorsal în timpul scanării. În acest context, unii autori vin cu recomandarea efectuării investigației în poziție anit-Trendelenburg [6]. Investigațiile cu utilizarea contrastului sunt mai informative, IRM fiind superior TC prin lipsa radiației ionizante, faptul important la femei de vîrsta fertilă [7, 24, 26]. Standartul de referință în diagnosticul SCP, conform afirmației lui Bendek B. și coaut. (2020) rămâne a fi venografia, afirmație întâlnită și în alte surse din literatura de specialitate [1, 2, 4]. În același timp, din cauza caracterului invaziv și utilizării radiației ionizante venografie nu reprezintă investigație de rutină (de prima linie) la paciente cu SCV și este rezervată pentru cazuri cînd este programat tratamentul endovascular. Actualmente sunt utilizate un șir de criterii pentru stabilirea diagnosticului de SCP în baza venografiei: (1) reflux venos în venele gonadale; (2) vene pelviene incompetente cu diametrul mai mare de 5-10 mm; (3) congestie venoasă în plexurile ovariene; (4) opacifierea venelor coapsei sau varice la nivel de vulvă, (5) șuntarea transuterină a fluxului venos, de regulă în direcție stînga-

dreapta [1, 6, 15]. Toate criteriile imagistice care induc stabilirea diagnosticului de SCP au fost sistematizate de către Arnoldussen CW și coaut. (2015) în studiul despre utilizarea metodelor imagistice în diagnosticarea acestui sindrom (**Tabelul 1**) [24].

În timpul flebografiei selective a venelor renale, ovariene și iliace actualmente se mai utilizează măsurarea directă a gradientului de presiune intravenoasă, în special în sindroamele de compresie. De menționat faptul că utilizarea pe larg a metodelor imagistice (TC, IRM) a scăzut semnificativ rata utilizării venografiei invazive [7]. Laparoscopia diagnostică subestimează prezența și numărul dilatărilor varicoase din cauza poziționării pacientului, și a presiunii gazului insuflat, nu oferă informație privind circulație venoasă [6], fiind utilă numai pentru diagnostic diferențial și excluderea altor patologii pelvine cu astfel de simptomatică (formațiuni, endometrioză etc.) [19].

O metodă foarte utilă pentru evaluarea gradului de obstrucție a lumenului venos și înțelegerea mecanismului de apariție a SCP este ultrasonografia intravenoasă (IVUS). Pe lângă performanța diagnostică înaltă IVUS oferă un suport indispensabil pentru procedura de recanalizarea a venelor ocluzionate și plasarea foarte selectivă și precisă a stenturilor.

Diagnosticul diferențial este unul foarte vast și include toate cauzele posibile de apariție a sindromul dolo la nivel pelvin: patologii ginecologice, gastrointestinale, urinare, vasculare, nervoase sau musculoscheletale. Durerea poate implica diverse mecanisme, fie somatice, viscerale ori nervoase [1, 16]

Tabel 1.

Criterii imagistice stabilite pentru
diagnosticarea SCP [24]

Metoda imagistică	Constatări
Ultrasonografie	Diametrul venos normal <4 mm
	Reflux în venele ovariene
	Aspect sinuos al venelor ovariene
	Dilatări varicoase pelviene >6 mm
IRM	Reflux venos gr I: umplerea precoce a venelor ovariene stîngi sau/ori venelor paraovariene stîngi
	Reflux venos gr II: Reflux gr. I + reflux venos în venele gonadale drepte, reflux în v.iliacă internă (stîng/drept)
TC/IRM	Identificarea a 4 vene pelviene ipsilaterale cu cel puțin o dimensiune de >4 mm
	Venă ovariană cu diametrul > 8 mm
Venografie	Reflux venos prezentat prin injectare proximală în vena ovariană cu umplere distală a plexului ovarian
	Vene pelviene incompetente definite prin diametrul > 10 mm
	Congestie în venele ovariene, vulvovaginale ori a coapsei

Tratament. Managementul SCP include metodele conservative, dar și cele invazive. Terapia medicamentoasă

include utilizarea medicației de supresie a activității ovariene, pentru a întrerupe mecanismul hormonal al dereglărilor venoase. Actualmente nu sunt suficiente studii care ar demonstra eficacitatea terapiei medicamentoase pe termen lung [1, 3, 10]. Sunt studii care demonstrează cedarea durerii la utilizarea antiinflamatoarelor nonsteroidiene, medroxyprogesteronului, agoniștilor GnRH și implantului cu etonogestrel [1, 6, 7, 20, 27, 28]. Terapia medicamentoasă este, foarte des, de primă linie, precedând metodele invazive de tratament [6], însă din considerentele reacțiilor adverse persistente și recurenței durerii este urmată de tratament endovascular sau chirurgical.

Rolul preparatelor venotonice (MPFF – *micronized purified flavonoid fraction*) în combaterea simptomaticei pelviene din SCP a fost demonstrat în cadrul studiului efectuat de către Simsek M. și coaut. (2007). În articolul publicat este elucidată eficiența utilizării preparatelor venotonice (Daflon în cazul lor) la paciente diagnosticate cu SCP în urma laparoscopiei diagnostice [29].

Managementul chirurgical poate fi clasificat în cel chirurgical deschis, chirurgical mini-invaziv și endovascular [1, 6]. Rezecția deschisă a venelor gonadale presupune mobilizarea și excizia a cca 10-12 cm din vene prin abord retroperitoneal. Rezultatul postoperator precoce, în privința rezolvării durerii pelvine este satisfăcător (84-100%) [7]. Același principiu, dar abord diferit este și în rezecția laparoscopică a venelor gonadale, prin abord peritoneal sau retroperitoneal [7]. Dezavantajul metodelor chirurgicale constă în elinirea incompletă a refluxului în majoritatea cazurilor din cauza inaccesibilității a porțiunii caudale a venei overiene și imposibilitatea de a realiza rezecția venelor iliace interne. La intervenții chirurgicale „radicale” pentru SCP se referă și histerectomie, care la momentul actual este practică excepțional de rar la femei de vîrsta fertilă [7]. Pentru prima dată utilizarea embolizării endovasculare în caz de SCP a fost raportată în 1993 de către Edwards RD și coaut. [30]. După embolizarea bilaterală a venelor gonadale și iliace interne, pacienții menționează în cca 93-96% cazuri ameliorare a simptomelor, pe când în urma tratamentului bilateral numai a venelor gonadale doar – cca 82-100%, rata pacienților care ar semnifica persistența simptomelor, sau chiar agravarea lor fiind foarte mică [31]. Studiul comparativ al acestor metode de tratament efectuat de către Chung MH și coaut. (2003) a demonstrat că embolizarea venelor gonadale și iliace interne este o metodă sigură, bine tolerată de către paciente și care oferă un rezultat bun pe termen lung. Comparativ, cea mai neeficientă în acest sens a fost identificată a fi histerectomia cu salpingooforectomia unilaterală. În acest studiu a fost reflectat și luat în considerație și efectul stresului asupra rezultatelor tratamentului, astfel embolizarea s-a dovedit a fi efektivă la pacienții cu un nivel moderat de stres, pe când la cei cu acest indicator foarte crescut rezultatele nu au fost pe termen lung. Din aceste considerente este recomandarea

abordarea multidisciplinară a pacienților cu consiliere și psihoterapie. Sunt menționate câteva avantaje ale embolizării comparativ cu intervenții chirurgicale deschise sau minim-invazive: aspect cosmetic, durere postoperatorie redusă, durata de spitalizare mai mică, posibilitatea efectuării imediat după diagnosticare [31]. Embolizarea percutană devine una dintre cele utilizate proceduri de tratament, fie prin abord jugular sau femural (Fig. 2) și cu o rată înaltă de succes [32].

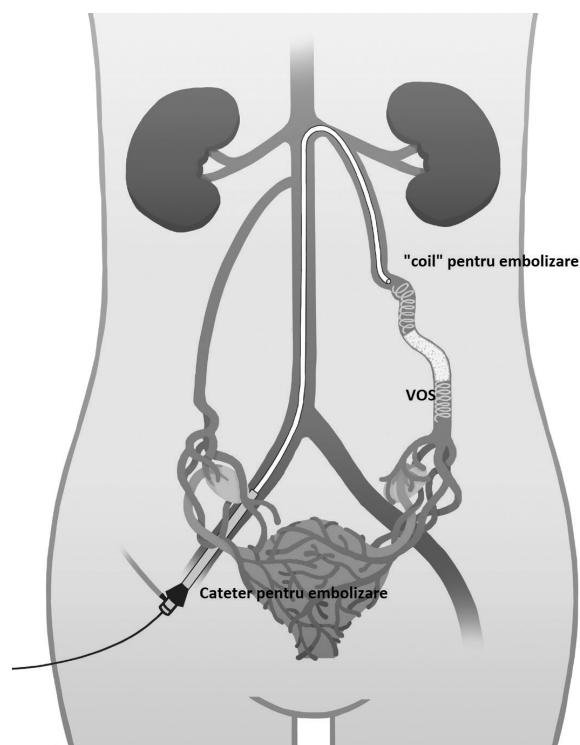


Fig. 2. Embolizare endovasculară percutană prin abord femural

Sunt utilizate diverse materiale de embolizare, fie lichide (substanțe sclerozante, adeziv sintetic), fie solide. Spiralele („coil”-urile) sunt utilizate pe larg pentru ocluzia venelor ovariene, dar din cauza volumului mare a rezorvului venos este necesară utilizarea unui număr mai mare de spirale, cu extinderea și spre tributare, pentru a evita recanalizarea (cu o medie de 10-20 de spirale per venă ovariană). Tehnica „sandwich”, care presupune combinare embolizării cu administrarea substanțelor sclerozante sub formă de spumă, reduce numărul de spirale de embolizare și scade rata recurenței refluxului [33]. Este o procedură ce ține de chirurgia de o zi și poate prezenta complicații într-un număr foarte restrâns de cazuri (mai puțin de 3%) [32]. Rata mică a complicațiilor și nivelul crescut de cedare a simptomelor în urma ocluziei transcatereter a venelor este demonstrată și în analiza a 13 studii efectuată și publicată de către Hansrani V și coaut. (2015) [34]. Este important de menționat faptul că această metodă de tratament pe lângă rezultatele favorabile pe care le are, nu are repercusiuni asupra funcției menstruale, care este un factor deloc de neglijat [35]. La luarea

deciziei de tratament, dar și a tacticii ulterioare, un rol definitoriu are și etiologia și fiziopatologia. Tratamentul SCP cauzat de către sindromul "nut-cracker" inițial a fost cel chirurgical, necesitând o intervenție laborioasă, cu by-pass al venei renale stângi, transpoziție venoasă, sau nefrectomie. Dar din cauza morbidității înalte cauzate de acest tip de intervenții, acestea au fost treptat înlocuite cu stentarea endoluminală percutană a venei renale stângi [36]. Sindromul May-Thurner este tratat prin stentarea endovasculară a venei iliace stângi [7]. În general, la momentul actual metodele chirurgicale invazive au fost înlocuite cu tehnicile miniinvazive endovasculare [37, 38]. Complicația cea mai dramatică poate apărea în urma embolizării venelor mai mari de 12 mm, din cauza că diametrul mare facilitează migrarea materialului embolizant în vena renală, vena cava sau artera pulmonară. Rata acestui tip de complicații ajunge până la 2% [27]. În pofida acestui fapt, "coil"-urile migrează pot fi îndepărtate prin aceeași procedură, fără consecințe pentru pacient în unele cazuri [39]. Alte complicații de considerat ale acestei proceduri sunt: perforația venei, flebita, tromboza venoasă profundă. Ultrasonografia de control este necesar de a fi efectuat 6 luni după procedură, pentru a evalua prezența refluxului persistent [40, 41].

Rezultatele pe termen lung post embolizare percutană a fost evaluate în studiul efectuat de Laborda A. și coaut. (2013), care a permis constatarea că această procedură este una sigură, cu rezultate de lungă durată, fără a prezenta rată de recurență, cu un grad înalt de satisfacție a pacienților, care a dus și la reducerea simptomaticei dilatării varicoase a membrilor inferioare, constatare realizată în multiple surse din literatura [28, 42-45]. După unii autori, aplicarea doar a spiralelor nu este justificată, în pofida senzațiilor neplăcute cauzate de utilizarea sclerozantelor, metodele combinate fiind cele mai acceptate actualmente [44, 45]. Drept rezultat pe termen lung a fost notată lipsa dereglărilor hormonale la pacientele care au suportat embolizare. În studiul efectuat de către Kim HS (2006) sunt raportate gravidități la paciente care au avut tentative de fertilizare fără succes până la embolizare [43]. Tehnica embolizării ar putea înlocui totalmente abordarea chirurgicală a acestei patologii, fiind una sigură și cu rezultate satisfăcătoare [46, 47, 48], fapt demonstrat și în studiul efectuat de către Hocquelet A. și coaut. (2013) în studiul retrospectiv pe 33 paciente [49]. Totuși, unele surse reflectă o rată de recurență de până la 42% [50]. Conform acestei publicații, dacă o primă procedură de embolizare este ineficientă, atunci a rata succesului unei proceduri repetate este foarte mică.

O complicație specifică post-embolizare în SCP este sindromul post-embolic (SPE), caracterizat de durere pelviană intensă, sensibilitate pe traiectul venei embolizate și subfebrilitate. Conform studiului lui Gavrilov S. și coaut. (2020), SPE survine în 16-20% cazuri și este rezolvat în cca 14 zile, prin utilizarea antiinflamatoarelor nesteroidiene și medicamentelor venotonice. Pentru

profilaxia complicațiilor trombotice este recomandată utilizarea de rutină a anticoagulantelor preoperator

Concluzii. SCP este o patologie complexă, care necesită o abordare multidisciplinară, din considerentul numeroaselor măști pe care le poate avea. Diagnosticul diferențial este un element cheie în managementul acestor paciente, pentru că în unele cazuri patologii se pot asocia, ceea ce face diagnosticarea o adevărată provocare. Astfel, SCP e necesar de a fi luat în considerație în cazul prezentării pacientelor cu durere pelviană cronică. Metodele imagistice sunt utile și frecvent suficiente pentru stabilirea diagnosticului, iar ultrasonografia transvaginală Doppler să devină un element de rutină la pacientele ginecologice cu astfel de acuze. Tipurile de tratament disponibile actualmente și-au demonstrat eficacitatea, iar selectarea metodei potrivite necesită abordare individuală, în dependență de mecanismul etiopatogenic al sindromului, dar și posibilitățile tehnice. Embolizarea percutană este cea mai pe larg utilizată metodă datorită riscurilor minime, timpului de spitalizare scurt, lipsa durerii postoperatorii, toate acestea în prezența unei rate de succes aproape de 100%.

BIBLIOGRAFIE

1. Bendek B, Afuape N, Banks E, Desai NA. Comprehensive review of pelvic congestion syndrome: causes, symptoms, treatment options. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2020;32(4):237-242.
2. Jurga-Karwacka A, Karwacki GM, Schoetzau A, Zech CJ, Heinzelmann-Schwarz V, Schwab FD. A forgotten disease: Pelvic congestion syndrome as a cause of chronic lower abdominal pain. *PLoS One.* 2019;14(4):e0213834.
3. Brown CL, Rizer M, Alexander R, Sharpe EE 3rd, Rochon PJ. Pelvic congestion syndrome: Systematic review of treatment success. *Semin Intervent Radiol.* 2018;35(1):35-40.
4. Corrêa MP, Bianchini L, Saleh JN, Noel RS, Bajerski JC. Pelvic congestion syndrome and embolization of pelvic varicose veins. *J Vasc Bras.* 2019;18:e20190061.
5. Lima MF, Lima IA, Heinrich-Oliveira V. Endovascular treatment of pelvic venous congestion syndrome in a patient with duplication of the inferior vena cava and unusual pelvic venous anatomy: literature review. *J Vasc Bras.* 2019;19:e20190017.
6. Bookwalter CA, VanBuren WM, Neisen MJ, Bjarnason H. Imaging Appearance and Nonsurgical Management of Pelvic Venous Congestion Syndrome. *Radiographics.* 2019;39(2):596-608
7. Gavrilov SG, Efremova OI. Surgical aspects of venous pelvic pain treatment. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(11):1983-1989.

8. Krzanowski M, Partyka L, Drelicharz L, Mielnik M, Frolow M, Malinowski KP, Sliwka A, Marciniak K, Aleksiejew-Kleszczynski T. Posture commonly and considerably modifies stenosis of left common iliac and left renal veins in women diagnosed with pelvic venous disorder. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2019;7(6):845-852.e2.
9. Lechter A, Lopez G, Martinez C, Camacho J. Anatomy of the gonadal veins: a reappraisal. *Surgery.* 1991;109(6):735-739.
10. O'Brien MT, Gillespie DL. Diagnosis and treatment of the pelvic congestion syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2015;3(1):96-106.
11. Ghosh A, Chaudhury S. A cadaveric study of ovarian veins: variations, measurements and clinical significance. *Anat Cell Biol.* 2019;52(4):385-389.
12. Durham JD, Machan L. Pelvic congestion syndrome. *Semin Intervent Radiol.* 2013;30(4):372-380.
13. Hodgkinson CP. Physiology of the ovarian veins during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1953;1(1):26-37.
14. Moore CJ. Pelvic congestion syndrome update - Diagnostic and therapeutic options for this often unrecognized condition and one center's approach to treatment. *Endovascular Today.* 2011;24-30.
15. Ignacio EA, Dua R, Sarin S, et al. Pelvic congestion syndrome: diagnosis and treatment. *Semin Intervent Radiol.* 2008;25(4):361-368.
16. Borghi C, Dell'Atti L. Pelvic congestion syndrome: the current state of the literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(2):291-301.
17. Mahmoud O, Vikatmaa P, Aho P, et al. Efficacy of endovascular treatment for pelvic congestion syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2016;4(3):355-370.
18. Danziger N. Physiopathologie de la douleur au cours de la maladie veineuse [Pathophysiology of pain in venous disease]. *J Mal Vasc.* 2007;32(1):1-7
19. Dorobisz TA, Garcarek JS, Kurcz J, et al. Diagnosis and treatment of pelvic congestion syndrome: Single-centre experiences. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(2):269-276.
20. Meissner MH, Gibson K. Clinical outcome after treatment of pelvic congestion syndrome: sense and nonsense. *Phlebology.* 2015;30(1 Suppl):73-80.
21. Phillips D, Deipolyi AR, Hesketh RL, Midia M, Oklu R. Pelvic congestion syndrome: etiology of pain, diagnosis, and clinical management. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25(5):725-733.
22. Huang C, Shelkey J, Singh H, Silvis M. Chronic hip pain as a presenting symptom in pelvic congestion syndrome. *J Vasc Interv Radiol.* 2013;24(5):753-755.
23. Thorne C, Stuckey B. Pelvic congestion syndrome presenting as persistent genital arousal: a case report. *J Sex Med.* 2008;5(2):504-508.
24. Arnoldussen CW, de Wolf MA, Wittens CH. Diagnostic imaging of pelvic congestive syndrome. *Phlebology.* 2015;30(1 Suppl):67-72.
25. Patel MD, Young SW, Dahiya N. Ultrasound of Pelvic Pain in the Nonpregnant Woman. *Radiol Clin North Am.* 2019;57(3):601-616.
26. Leiber LM, Thouveny F, Bouvier A, et al. MRI and venographic aspects of pelvic venous insufficiency. *Diagn Interv Imaging.* 2014;95(11):1091-1102.
27. Tu FF, Hahn D, Steege JF. Pelvic congestion syndrome-associated pelvic pain: a systematic review of diagnosis and management. *Obstet Gynecol Surv.* 2010;65(5):332-340.
28. Farquhar CM, Rogers V, Franks S, Pearce S, Wadsworth J, Beard RW. A randomized controlled trial of medroxyprogesterone acetate and psychotherapy for the treatment of pelvic congestion. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96(10):1153-1162.
29. Simsek M, Burak F, Taskin O. Effects of micronized purified flavonoid fraction (Daflon) on pelvic pain in women with laparoscopically diagnosed pelvic congestion syndrome: a randomized crossover trial. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2007;34(2):96-8.
30. Edwards RD, Robertson IR, MacLean AB, Hemingway AP. Case report: pelvic pain syndrome--successful treatment of a case by ovarian vein embolization. *Clin Radiol.* 1993;47(6):429-431.
31. Chung MH, Huh CY. Comparison of treatments for pelvic congestion syndrome. *Tohoku J Exp Med.* 2003;201(3):131-138.
32. Freedman J, Ganeshan A, Crowe PM. Pelvic congestion syndrome: the role of interventional radiology in the treatment of chronic pelvic pain. *Postgrad Med J.* 2010;86(1022):704-710.
33. Greiner M, Dadon M, Lemasle P, Cluzel P. How does the patho-physiology influence the treatment of pelvic congestion syndrome and is the result long-lasting?. *Phlebology.* 2012;27 Suppl 1:58-64.
34. Hansrani V, Abbas A, Bhandari S, Caress AL, Seif M, McCollum CN. Trans-venous occlusion of incompetent pelvic veins for chronic pelvic pain in women: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;185:156-163.
35. Venbrux AC, Chang AH, Kim HS, et al. Pelvic congestion syndrome (pelvic venous incompetence): impact of ovarian and internal iliac vein embolotherapy on menstrual cycle and chronic pelvic pain. *J Vasc Interv Radiol.* 2002;13(2 Pt 1):171-178
36. Kies DD, Kim HS. Pelvic congestion syndrome: a review of current diagnostic and minimally invasive

- treatment modalities. *Phlebology*. 2012;27 Suppl 1:52-57.
37. Knuttinen MG, Xie K, Jani A, Palumbo A, Carrillo T, Mar W. Pelvic venous insufficiency: imaging diagnosis, treatment approaches, and therapeutic issues. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204(2):448-458.
 38. Gavrilov SG, Karalkin AV, Turischeva OO. Compression treatment of pelvic congestion syndrome. *Phlebology*. 2018;33(6):418-424.
 39. Scultetus AH, Villavicencio JL, Gillespie DL, Kao TC, Rich NM. The pelvic venous syndromes: analysis of our experience with 57 patients. *J Vasc Surg*. 2002;36(5):881-8.
 40. Lopez AJ. Female pelvic vein embolization: Indications, techniques, and outcomes. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015;38(4):806-820.
 41. Yamasaki W, Kakizawa H, Ishikawa M, et al. Migration to the pulmonary artery of nine metallic coils placed in the internal iliac vein for treatment of giant rectal varices. *Acta Radiol Short Rep*. 2012;1(6):arsr.2012.120024.
 42. Laborda A, Medrano J, de Blas I, Urriaga I, Carnevale FC, de Gregorio MA. Endovascular treatment of pelvic congestion syndrome: visual analog scale (VAS) long-term follow-up clinical evaluation in 202 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36(4):1006-1014.
 43. Kim HS, Malhotra AD, Rowe PC, Lee JM, Venbrux AC. Embolotherapy for pelvic congestion syndrome: long-term results. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17(2 Pt 1):289-297.
 44. Meneses L, Fava M, Diaz P, et al. Embolization of incompetent pelvic veins for the treatment of recurrent varicose veins in lower limbs and pelvic congestion syndrome *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36(1):128-132.
 45. Kwon SH, Oh JH, Ko KR, Park HC, Huh JY. Transcatheter ovarian vein embolization using coils for the treatment of pelvic congestion syndrome. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30(4):655-661.
 46. Cordts PR, Eclavea A, Buckley PJ, DeMaioribus CA, Cockerill ML, Yeager TD. Pelvic congestion syndrome: early clinical results after transcatheter ovarian vein embolization. *J Vasc Surg*. 1998;28(5):862-8.
 47. Pieri S, Agresti P, Morucci M, de' Medici L. Percutaneous treatment of pelvic congestion syndrome. *Radiol Med*. 2003 ;105(1-2):76-82.
 48. Naoum JJ. Endovascular therapy for pelvic congestion syndrome. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2009;5(4):36-8.
 49. Hocquelet A, Le Bras Y, Balian E, et al. Evaluation of the efficacy of endovascular treatment of pelvic congestion syndrome. *Diagn Interv Imaging* 2014;95(03):301-306.
 50. van der Vleuten CJ, van Kempen JA, Schultze-Kool LJ. Embolization to treat pelvic congestion syndrome and vulval varicose veins. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012; 118(3):227-30.
 51. Gavrilov SG, Krasavin GV, Mishakina NY, Kirsanov KV. Post-embolization syndrome in endovascular interventions on the gonadal veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020 Sep 12:S2213-333X(20)30519-9 (in press.)

ALA BAJUREA^{1,3,4}, JANA BERNIC^{2,3,4}, ECATERINA COSTIUC^{2,3,4}

TRAUMATISMELE CRANIOCEREBRALE ASOCIATE LA COPII

*Catedra de neurochirurgie¹, Catedra de Chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică²,
USMF „Nicolae Testemițanu”³, IMSP Institutul Mamei și Copilului³, Centrul Național Științifico-Practic
de Chirurgie Pediatrică „acad. Natalia Gheorghiu”⁴*

SUMMARY

ASSOCIATED CRANIOCEREBRAL INJURIES IN CHILDREN

Key words: associated craniocerebral injury, children, cerebrospinal fluid, rupture of the parenchymal organ, intraperitoneal bleeding, hemopneumothorax.

Purpose of the study was in the analysis of clinical features, diagnostic and therapeutic tactics, as well as prognostic assessment of various forms and stages of the course of associated craniocerebral injuries in children.

Materials and methods. A prospective study in associated craniocerebral injuries was conducted on 71 cases of children hospitalized at Natalia Gheorghiu National Research and Practical Center for Pediatric Surgery of the Institute of Mother and Child.

Results: Among the associated craniocerebral injuries in children, the association of craniocerebral injury with a musculoskeletal injury is prevailing - 24 patients. The largest percentage (53.52%) of seriously injured children and adolescents accounted for a group of patients aged 11 to 17 years. Traffic accidents were the cause of associated head injuries in 57.75% of cases.

Conclusion: taking timely diagnostic measures in combination with early and correctly selected treatment tactics allow to obtain a satisfactory result and a good prognosis.

РЕЗЮМЕ

АССОЦИИРОВАННЫЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫЕ ТРАВМЫ У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: ассоциированная черепно-мозговая травма, дети, ликворея, разрыв паренхиматозного органа, внутрибрюшное кровотечение, гемопневмоторакс.

Цель исследования заключалась в анализе клинических особенностей, диагностической и лечебной тактики, а также прогностической оценки разнообразных форм и стадий течения ассоциированных черепно-мозговых травм у детей.

Материалы и методы. Было проведено проспективное исследование 71 случая детей госпитализированных в Национальный Научно-Практический центр Детской Хирургии „Natalia Gheorghiu” Института Матери и Ребёнка по поводу ассоциированных черепно-мозговых травм.

Результаты: Среди ассоциированных черепно-мозговых травм у детей превалирует ассоциация черепно-мозговой травмы с травмой опорно-двигательного аппарата – 24 пациента. Наибольший процент (53,52%) серьёзно раненых детей и подростков приходится на группу пациентов в возрасте от 11 до 17 лет. В 57,75% причиной ассоциированных черепно-мозговых травм были дорожно-транспортные происшествия.

Заключение: проведение своевременных диагностических мероприятий в сочетании с ранней и корректно подобранной тактикой лечения позволяют получить удовлетворительный результат и хороший прогноз.

Întroducere. Traumatismele asociate reprezintă una din cauzele majore a complicațiilor, dezabilității, letalității copiilor, în special în orașele mari și preponderent în urma accidentelor rutiere. Există studii care au demonstrat o mortalitate de la 5 la 15 % [1]. În prezent se folosesc tehnici moderne de diagnostic precoce în traumatismele asociate. Un rol important îl are nu numai un diagnostic precoce, dar și un tratament diferențiat de la caz la caz, care ca urmare duc la reducerea ratei complicațiilor, a dezabilităților și deceselor. Protocolul de evaluare dat pe deplin își dovedește valoarea, dar își atinge limitele prin morbiditatea crescută datorită complicațiilor, în special a infecțiilor nozocomiale ale sistemului osos, abdominal, pulmonar, cerebral, reno-urinar.

În traumatismele asociate indicațiile absolute pentru intervenții chirurgicale sunt hemoragiile intraabdominale și retroperitoneale, lezarea organelor parenchimate, de tract digestiv, reno-urinar, traumatismele organelor mediastinale, bronhopulmonare, hemopneumotorax, ale diafragmei, compresia creierului și măduvei spinării. Deci, în cazul traumatismelor asociate indicațiile absolute pentru intervențiile chirurgicale sunt bine definite. După un scurt tratament anti-șoc ele sunt realizate cât mai precoce posibil. Tot odată intervențiile chirurgicale în leziunile sistemului musculo-scheletal, a sistemului osos pot fi efectuate într-o perioadă de 2 – 3 zile după traumatism. În ultima decadă, există studii, care demonstrează că subestimarea gravității stării copilului, diagnosticul și tratamentul inadecvat pot duce la erori, complicații, tactici necorespunzătoare de gestionare a pacientului și prelungirea duratei aflării lui în staționar [8]. Lezarea de diafragm în traumatismele asociate la copii constituie 0,5 – 5 % din cazuri și se caracterizează printr-o gravitate majoră a stării pacientului [10].

Scopul prezentului studiu a fost de a evalua particularitățile clinice, semnificația diagnostică, curativă și predictivă a tehnicilor de diagnostic diferențiat în diverse forme și stadii a severității traumatismului craniocerebral asociat la copii.

Material și metode. Au fost analizați 71 de cazuri internate și tratate în Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Academician Natalia Gheorghiu” a IMSP IMȘC. Datele au fost obținute din studiul foilor de observație, protocoalele intervențiilor chirurgicale. În lotul de studiu au fost incluși copii în vârstă de 0 – 18 ani cu traumatisme craniocerebrale asociate (TCCA) cu leziunea altor organe și sisteme. Incidența TCCA pe grupe de vârstă (tabelul 1). Pacienții au fost evaluați prin metode clinico-paraclinice: datele anamnestice, inclusiv ecografia organelor interne, radiografie, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară (RMN) a craniului și coloanei vertebrale. Evaluarea a fost efectuată de medicul reanimatolog, neurochirurg, traumatolog, chirurg pediatru, chirurg oro-maxilo - facial, oftalmolog. Din punct de vedere a frecvenței traumatismului s-a constatat o creștere a frecvenței TCCA la grupa de vârstă 11 – 17 ani (tab. 1).

Această incidență o explicăm prin absența instinctului de autoapărare față de diferiți agenți externi: mijloace auto, animale domestice și imprudențele în cadrul diferitor jocuri.

Tabelul 1

Repartiția traumatismului craniocerebral asociat

Vârsta	Nr. pacienților (2017-2019)	După grupe de vârstă
0-1	3	16
1	6	
2	5	
3	2	
4	4	17
5	2	
6	1	
7	2	
8	2	
9	2	
10	4	
11	4	38
12	3	
13	2	
14	6	
15	5	
16	10	
17	8	
Total pacienți	71	
Media vârstei	9,91	
Mediana vârstei	11	

Frecvența TCCA la copii a fost mai mare la sexul masculin de cât la cel feminin 3:1 (47 băieți și 24 fete).

În ceea ce privește distribuția TCCA pe grupe etiologice a fost următoarea (tabelul 2).

Tabelul 2

Etiologia TCCA

I	Accidente de circulație	41	57,75 %
II	Căderi de la înălțime	9	12,67 %
III	Căderi de la același nivel	6	8,45 %
IV	Loviri la cap cu obiecte contondente	9	12,67 %
V	Accidente cauzate de animale domestice	4	5,64%
VI	Accidente prin explozie	2	2,83 %
	Total	71	100%

Se poate observa o mai mare pondere a TCCA la copiii care au suportat accidente de circulație (tabelul 3), dintre care au prevalat traumatismele cu implicarea automobilelor (78 % din toate accidente de circulație).

Tabelul 3

Traumatisme craniocerebrale prin accidente de circulație

Auto	Motocicletă Scuter	Bicicletă	Total
32	3	6	41

Dacă comparăm ca factor cauzal căderea de la diverse înălțimi (12,67 %) cu cele ce se produc de la același nivel (8,75 %) (tabelul 4, 5) obținem un număr comparativ mic de cazuri de TCCA comparativ cu cele produse în cazul accidentelor ritiere (57,75 %).

Tabelul 4

Traumatisme craniocerebrale prin căderi de la înălțime

Pom	Trepte scară	Etaj	Pat	Înălțimi diverse	Total
1	1	4	1	2	9

Tabelul 5

Traumatisme craniocerebrale prin cădere
de la același nivel

Accident spontan	Accident provocat de altă persoană	Total
2	4	6

Studiul arată, că traumatisme craniocerebrale provocate de diverse cauze sunt destul de frecvent întâlnite ca și în cele produse prin căderi de la înălțime și de la același nivel.

Celelalte cauze a TCCA (lovituri cu obiecte contondente, animale domestice, prin explozie) nu au o pondere deosebită în comparație cu accidente de circulație. Putem remarca o frecvență mai mare a loviturilor cu obiecte contondente la copiii școlari în cadrul diferitor activități sportive sau jocuri. TCCA cauzate de animale domestice s-au produs în mediul rural.

Tabelul 6

Traumatisme craniocerebrale de diverse cauze

Agresiune fizică (Obiecte contondente)	Animale domestice	Accidente explozie	Total
9	4	2	15

Chiar dacă nu sunt condiții de război, au fost înregistrate 2 accidente prin explozie.

Tabelul 7

Repartiția pacienților cu traumatisme asociate celor
craniocerebrale

Asociații	Nr. în grupă	Vârsta medie a pacienților pe grupe	Mediana vârstei pacienților pe grupe
1 Asociat, grav (mai multe sisteme afectate)	13	8,03	7

Asociații	Nr. în grupă	Vârsta medie a pacienților pe grupe	Mediana vârstei pacienților pe grupe
2 Traumatisme ale membre- lor și centurilor	24	9,77	12
3 Cu traumatisme abdomi- nale (sistemul reno-urinar)	4	8,75	8,5
4 Toraco-pulmonare	7	10,4	11
5 Vertebromedulare	3	13,7	14
6 Oromaxilofaciale	16	11,1	13,5
7 Oftalmologice	4	9,75	9
Total	71	9,91	11

Afectarea cerebrală

1. Comoție	10	14,08 %
2. Gr. de contuzie		
A) I	46	64,79 %
B) II	8	11,27 %
C) III	7	9,86 %
Total	71	100%

Frecvența traumatismelor craniocerebrale cu și fără fracturile calotei și bazei craniului. Caracterul traumatismului:

- Închis, fără fractură: 49
- Închis, cu fractura: 13
- Deschis, cu fractură: 9
- Total: 71

Rezultate și discuții.

TCC asociate cu cele ale membrelor și centurilor sunt cele mai frecvente la copii (24 copii), cu media vârstei de 12 ani și sunt ca rezultat al accidentelor de circulație și frecvent însoțite de stare de șoc [4]. În managementul acestui grup prioritate terapeutică au leziunile cerebrale grave. După stabilizarea clinică a funcțiilor cerebrale se efectuează rezolvarea definitivă ortopedică sau chirurgicală a fracturilor membrelor și centurilor [6].

TCC asociate cu traumatisme vertebro-medulare sunt mult mai rar întâlnite la copii și sunt produse prin cădere de la înălțime și accidente de circulație. În traumatisme asociate, cranio-cerebrale și vertebro-medulare cel mai des implicat este segmentul cervical.

Ca regulă generală a managementului traumatismelor vertebro-medulare se urmărește axarea elementelor coloanei și decompresia medulo-radiculară cu prevenirea dezaxărilor [2].

În grupul pacienților cu TCC asociate cu traumatismele oromaxilofaciale, afectarea zonelor superioare și mijlocii ale feței este mai frecventă. Se observă deseori licvorie, uneori pneumocefalie. Planificarea volumului tratamentului chirurgical a fost determinată în principal de gravitatea leziunii craniene. La pacienții cu scala Glasgow mai mică de 11 puncte, operația a avut ca scop îndepărtarea procesului volumetric intracranian, restabilirea integrității durei mater a bazei craniului, tratarea sinusurilor paranazale deteriorate. Pentru

restaurarea completă a structurilor osoase ale zonelor faciale sa intervenit după ameliorarea stării [3].

Etiologia leziunilor la nivelul nervului optic la pacienți a fost diferită: plăgile orbitale, fracturile pereților orbitei, compresie (hematoame în cavitatea orbitei, edemul țesuturilor retrobulbare). Contuzia nervului optic a fost de obicei însoțită de TCC închis, contuzie cerebrală gravă. Tratamentul a avut ca scop eliminarea principalelor cauze ale afectării nervului optic și a inclus tratament chirurgical și medicamentos.

Secvența măsurilor terapeutice în TCC asociat grav cu afectarea mai multor sisteme include corectarea funcțiilor vitale afectate, măsuri de deșocare. Important este mai întâi trierea acestor pacienți, inventarierea tuturor leziunilor (craniene, toracice, viscerale, spinale, ale centurilor, ale membrelor). Apoi eșalonarea tratamentului operator, evacuarea pneumo/hemotoraxului, evacuarea hematomului intracranian, laporatomie exploratorie în hemoragie abdominală. Când există concomitent 2 leziuni de urgență vitală, un hematom extradural și o ruptură de splină, în aceste cazuri se intervine în echipă complexă, concomitent [5, 7]. Evoluția stării pacienților depinde de promptitatea acțiunilor în timpul primei orei „golden hour” de la producerea TCC acute [9].

La 53,52%, cel mai mare procent de copii și adolescenți răniți grav aparține grupului de copii între 11 și 17 ani, în deosebi cu o creștere semnificativă la copii între 14 și 17 ani. Cea mai frecventă cauză a producerii accidentului au fost accidentele de circulație (57,75%). Mecanismul accidentului și modul de accidentare se schimbă odată cu vârsta copiilor. Din 71 internări cu traumatism asociat au fost 2 cazuri letale în primele 24 ore de la internare, ambii pacienți fiind implicați în accidente rutiere în calitate de pasageri.

Problema esențială în traumatismele asociate la copii este stabilirea diagnosticului și a deciziei momentului operator. În majoritatea cazurilor a traumatismului asociat cu asocierea complicațiilor a fost consecința întârzierii diagnosticului prin erori de interpretare a tabloului clinic și paraclinic, sau neprezentarea la medic. Formele complicațiilor au creat ele însuși dificultăți și probleme de diagnostic, de tratament chirurgical, au fost urmate de complicații septică și de decese.

Concluzii. Chirurgia traumatismelor asociate la copii rămâne una dintre cele mai dificile ramuri ale neurochirurgiei și chirurgiei pediatrice. O abordare multidisciplinară în evaluarea naturii leziunii, a leziunilor asociate, înțelegerea regularității decurgerii procesului patologic ne permite să dezvoltăm o tactică medico-

chirurgicală de reanimare, terapie intensivă, de îngrijire chirurgicală, care se bazează pe principiul tratamentului personalizat. Măsurile diagnostice în timp util, în comun cu intervențiile chirurgicale efectuate secvențial într-o singură ședință de operație, într-o instituție de prim nivel pe craniu, organele toracelui, abdomenului și membrelor permit obținerea unui rezultat satisfăcător și a unui prognostic bun.

BIBLIOGRAFIE

1. Agadzhanian VV, Kravtsov SA, Shatalin AV, Levchenko TV. Hospital mortality in polytrauma and main directions for its decrease. *Polytrauma*. 2015; 1: 6-15.
2. Bunch JT, Dimar Jr JR. Spinal Trauma in the Pediatric Polytrauma Patient. *Instr Course Lect*. 2018 Feb 15; 67:299-311.
3. Davidson E.H., Schuster L. și al. Severe pediatric midface trauma: a prospective study of growth and development. În: *Journal of Craniofacial Surgery*. 2015 Jul; 26(5):1523-8.
4. Debus, F., Lefering, R. et al. Das Polytrauma von Kindern und Jugendlichen. *Unfallchirurg* 118, 432–438 (2015)
5. Lahoti O, Arya A. Management of orthopaedic injuries in multiply injured child. *Indian J Orthop* 2018;52:454-61
6. Pfeifle VA, Schreiner S și al. Damage control orthopedics applied in an 8-year-old child with life-threatening multiple injuries: A CARE-compliant case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr;98(16):e15294.
7. Tatem A, Kapoor R. Management of Multiply Injured Pediatric Trauma Patients in the Emergency Department. *Pediatr Emerg Med Pract*. 2018 Jun; 15(6):1-20. Epub 2018 Jun 1.
8. Teisch L.F., Allen C.J., Tashiro J., Golpanian S., Lasko D., Namias N., Neville N., Sola J.F. Injury patterns and outcomes following pediatric bicycle accidents. *Pediatr. Surg*. 2015, p. 15-29.
9. Trunkey D.: Neural trauma: from the point of view of the general surgeon. În: *Trauma of the Central Nervous System* (sub red. Dacey R. G. jr. Și colab.), Raven Press, Hewlet, N.Y., 1985.
10. Синица Н.С., Кравцов С.А., Агаларян А.Х., Обухов С.Ю., Малев В.А. Некоторые проблемы лечения политравмы у детей. *Политравма*. 2017, с. 59-66.

DORINA SAVOSCHIN, ADELA HORODISTEANU-BANUH, MARINA OSTER, OLESEA GRIN

MANAGEMENTUL PNEUMONIEI COMUNITARE LA COPII SUB 5 ANI ÎN REPUBLICA MOLDOVA: REALIZĂRI ȘI OBIECTIVE

IMSP Institutul Mamei și Copilului, Laboratorul științific Pediatrie

SUMMARY

MANAGEMENT OF COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN YOUNGER THEN 5 YEARS IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA: ACHIEVEMENTS AND GOALS

Key words: pneumonia, children, clinical protocol, family physician.

Aim of the study: estimation of the degree of adherence to the clinical protocols, national and international guidelines regarding the treatment of community-acquired and the standards of the follow up of children younger than five years in the Republic of Moldova.

Materials and methods: a retrospective cohort clinical study that aimed at the evaluation of respiratory disease in children younger than five years of age was conducted. A confidential clinical audit of the mortality cases because of respiratory disease (44 cases) as well as a clinical audit that evaluated the management of the respiratory illness in the hospital setting were performed. The assessment of the antibiotic prescription in acute respiratory infections and the use of antibiotics were done through a descriptive cross-sectional study of 596 cases of respiratory disease in children younger than 5 years. In this study, an international audit method HAPPY AUDIT (Health Alliance for Prudent Prescribing, Yield And Use of Anti-microbial Drugs In the Treatment of RTI) was used as an assessment tool. Statistical analysis was done using Microsoft Excel, Epi Info 7.1.5.2.

Results: the following results were achieved: the degree of adherence to existing local standards and guidelines were certainly lower in the cases of mortality due to pneumonia (45.5%) in comparison to average data from the country (88%). The protocol of the diagnosis of the community-acquired pneumonia was respected in $\frac{3}{4}$ of the cases (74,3%) and in $\frac{1}{4}$ of cases (25,5% was partially respected). However, adherence to the protocols varied significantly with respect to the level of medical assistance.

Conclusions: the results of the study could be used to optimize national clinical protocols and to elaborate tools for evaluation/auto evaluation of pneumonia management and the reduction of mortality due of the respiratory disease in children of 0-5 years

РЕЗЮМЕ

МЕНЕДЖМЕНТ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ ДО 5 ЛЕТ В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА: ДОСТИЖЕНИЯ И ЦЕЛИ

Ключевые слова: пневмония, дети, клинический протокол, семейные врачи.

Цель исследования: оценка степени соблюдения положений клинических протоколов, национальных и международных руководств по диагностике и лечению пневмонии, а также стандартов мониторинга для детей в возрасте до 5 лет в Республике Молдова.

Материалы и методы: клинический аудит острой респираторной патологии у детей до 5 лет проводился путем проведения ретроспективного когортного исследования. В ретроспективном когортном исследовании был проведен конфиденциальный аудит случаев смертности от респираторной патологии (44 случая) и клинический аудит ведения респираторных заболеваний в стационаре (177 случаев). Оценка практики антибиотикотерапии при острых респираторных инфекциях и использовании антибиотиков была проведена путем проведения перекрестного описательного исследования 596 случаев острых респираторных инфекций

у детей до 5 лет. В исследовании применялся метод аудита, использованный в международном проекте HAPPY AUDIT (Health Alliance for Prudent Prescribing, Yield And Use of Anti-microbial Drugs In the Treatment of RTI). Статистический анализ проводился с применением набора статистических программ: Microsoft Excel, Epi Info 7.1.5.2.

Результаты: было установлено, что степень соответствия Стандартам в отношении профилактических осмотров детей, проведенных семейным врачом в медицинском учреждении, была, безусловно, ниже у детей, умерших от пневмонии (45,5% сравнительно с 88% в среднем по республике). Клинический протокол для диагностики внебольничной пневмонии был соблюден полностью в $\frac{3}{4}$ из изученных случаев (74,3%) и в $\frac{1}{4}$ из случаев (25,1%) он был соблюден частично. В то же время степень соответствия варьировала в зависимости от уровня медицинской помощи.

Заклучение: результаты исследования могут служить научным доказательством для оптимизации национального клинического протокола и разработки инструментов для оценки / самооценки ведения пневмонии у детей и снижения смертности детей от 0-5 лет от острых респираторных заболеваний.

Actualitate. Pneumonia este cea mai importantă cauză infecțioasă de deces la copiii din întreaga lume. Conform relatărilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), în anul 2017, au murit din cauza pneumoniei **808.694** de copii cu vârsta sub 5 ani, ceea ce reprezintă 15% din totalul deceselor copiilor de această vârstă de pe glob. Pneumonia este larg răspândită, totodată ea poate fi prevenită prin măsuri simple, tratată cu medicamente ieftine și cu îngrijiri corespunzătoare. Pneumonia poate fi evitată prin imunizare, nutriție adecvată și eliminarea factorilor de mediu nocivi. [1]. Unul dintre obiective trasate de Republica Moldova în realizarea Obiectivelor Mileniului este reducerea mortalității infantile, care depășește indicatorul mediu european de circa 2 ori. În acest context, Republica Moldova (RM) a fost printre primele țări din Regiunea Europeană a OMS care au implementat inițiativa de Conduită Integrată a Maladiilor la Copii (CIMC), începând cu anul 1998, ca cea mai rentabilă strategie de îmbunătățire a sănătății mamei și copilului. La acea vreme, principala cauză a mortalității copiilor cu vârsta sub 5 ani în RM erau afecțiunile respiratorii și aproximativ 50% din cauzele de deces au fost estimate ca fiind posibil de prevenit, în timp ce mortalitatea la domiciliu se ridica la rate alarmante de peste 20% [5]. O altă problemă complexă la nivel mondial o constituie rezistența microbiană, având implicații grave asupra morbidității și mortalității din spitale și din comunitate. Rezistența mai mare a fost raportată în sud-estul Europei.

Aceste diferențe sunt legate de modalitățile diverse de utilizare a antibioticelor, diferențe în diagnosticare și practicile de control în țările respective [3]. Îngrijitor este faptul că antibioticele sunt recomandate pentru tratarea infecțiilor respiratorii virale, chiar dacă acestea sunt ineficiente în acest caz. Rezultatele unor cercetări efectuate în SUA și publicate în revista *Pediatrics* au arătat că: până la 11,4 mln de prescripții de antibiotice destinate copiilor și adolescenților ar putea să nu fie necesare. OMS promovează implementarea ghidurilor și protocoalelor standarde cu scopul promovării practicilor bazate pe dovezi, reducerea tratamentelor neargumentate, inclusiv antibioterapiei. Pentru supravegherea și depistarea cât mai precoce a diverselor patologii ce necesită intervenția cadrelor medicale, copiii din Republica Moldova sunt supravegheați în conformitate cu Standardele de supraveghere a copiilor de 0-18 ani în condiții de ambulatoriu [4]. Totodată pentru asigurarea diagnosticului și tratamentului calificat al diverselor patologii, pacienții pediatrici sunt tratați în conformitate cu protocoalele clinice implementate în RM.

Scopul studiului: estimarea gradului de respectare al prevederilor protocoalelor clinice și ghidurilor naționale și internaționale de diagnosticare și tratament al pneumoniei comunitare (PC) și standardelor de monitorizare la copiii sub 5 ani în Republica Moldova.

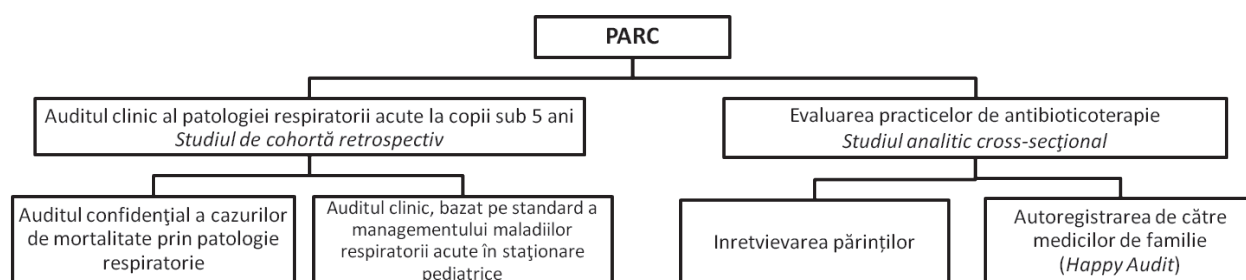


Fig. 1. Algoritmul studiului "Elaborarea programului de audit al patologiei respiratorii acute la copii cu vârsta sub 5 ani (PARC)"

Materiale și metode: pentru a cerceta cum are loc respectarea protocoalelor de diagnostic și tratament al PC la copii s-a efectuat auditul clinic al patologiei respiratorii acute și evaluarea practicilor de antibioterapie prin utilizarea consecutivă a câtorva tipuri de studiu (fig.1).

Auditul clinic al patologiei respiratorii acute la copii sub 5 ani a fost efectuat prin realizarea unui studiu de cohortă retrospectiv. În cadrul lui s-a efectuat auditul confidențial al cazurilor de mortalitate prin patologie respiratorie (44 cazuri) și auditul clinic al managementului maladiilor respiratorii în staționar (177 cazuri). S-au extras date din documentele medicale statistice ale copiilor: Carnetul de dezvoltare a copilului (formular 112/e) și Fișa medicală a bolnavului de staționar (formular 003/e-212), procesul verbal de discuție a cazurilor de mortalitate infantilă a copiilor sub 5 ani. Pentru fiecare copil inclus în studiu a fost completat un Chestionar de evaluare, special elaborat cu scopul delimitării factorilor medico-biologici, sociali, organizatorici etc.

Evaluarea practicilor de antibioterapie în infecții respiratorii acute și consumul de antibiotice la copiii până la 5 ani s-a realizat prin studiul descriptiv cross-sectional a 596 cazuri de infecții respiratorii acute la copii cu vârsta până la 5 ani. Cercetarea s-a bazat pe metoda de audit utilizată în proiectul internațional HAPPY AUDIT (Health Alliance for Prudent Prescribing, Yield

And Use of Anti-microbial Drugs In the Treatment of RTI). Analiza statistică s-a efectuat cu aplicarea setului de programe statistice: Microsoft Excel, Epi Info 7.1.5.2.

Rezultate și discuții. Efectuând analiza documentației medicale primare a copiilor cu vârsta sub 5 ani, decedați în anii 2013-2014 din cauza pneumoniei în RM am constatat că 91,9% din cazurile analizate de deces prin infecții respiratorii au constituit cazuri de mortalitate infantilă, doar 9,1% fiind asociate mortalității primei copilării (a copiilor cu vârsta de 1-4 ani). Totodată, 2/3 (63,6%) dintre decese au survenit la domiciliu, iar 36,4% – în spitale. Dintre copiii decedați la domiciliu, 96,4% aveau vârsta sub 6 luni de viață. Am analizat în cadrul studiului nostru cum au fost respectate “STANDARDELE de supraveghere a copiilor de 0-18 ani în condiții de ambulatoriu” la copiii decedați diagnosticați cu pneumonie. Datele obținute le-am raportat la rezultatele studiului „Monitorizarea procesului de implementare a Standardelor optimizate” (2014), efectuat pe un eșantion de circa 500 de copii. Astfel, am constatat că gradul de respectare al Standardelor referitor la examenele profilactice ale copiilor, efectuate de către medicul de familie în instituția medicală, a fost cert mai jos în cazul copii decedați de pneumonie (45,5%, comparativ cu 88% în medie pe republică) (fig.2).

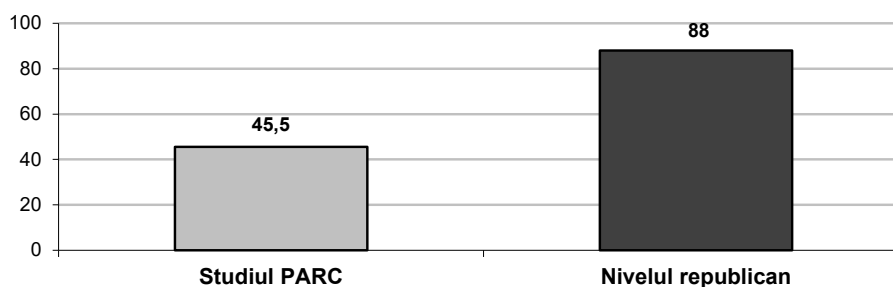


Fig. 2 Gradul de respectare al Standardelor referitor la examenele profilactice al copiilor efectuate de către medicul de familie în instituția medicală (%)

Conform rezultatelor studiului PARC, 1/4 din copiii decedați din cauza pneumoniei nu au fost examinați de către medicul pediatru nici o singură dată în viață (26,9, comparativ cu 11,9% copii sănătoși). Copiii decedați din cauza pneumoniei statistic veridic mai rar, comparativ cu populația pediatrică generală, au beneficiat de consultațiile specialiștilor de profil (în medie de 4 ori), au vizitat instituția medicală primară cu scopul unui examen profilactic de laborator (în medie de 2,5 ori). Formularul 112/e conține spații preconizate *Reperelor în dezvoltare a sugarului*, monitorizate de către medicul de familie la vârstele de 3, 6, 12 luni. Referitor la acest capitol au fost înregistrate următoarele rezultate: la vârsta de 3 luni datele despre dezvoltarea psihomotorie a copilului au fost

prezente în volum deplin în doar 27,8% din formularele F 112/e ale copiilor decedați din cauza PC (în 2014 – 77,3%, $p < 0,0001$). Construirea *Curbelor de creștere*, care ajută medicului de familie să monitorizeze eficient parametrii dezvoltării fizice ai copilului, se efectuează nesatisfăcător. Până la vârsta de 18 luni *curbele de creștere* ale copiilor decedați au fost construite corect în doar 10,3% cazuri, ceea ce este de 6,2 ori mai puțin decât s-a constatat în cazul copiilor sănătoși ($p < 0,0001$); în 2/3 din cazuri (65,5%) acest compartiment al formularului F 112/e a fost totalmente ignorat de către lucrătorii medicali și în o pătrime din cazuri (24,1%) curbele de creștere erau construite parțial (fig.2).

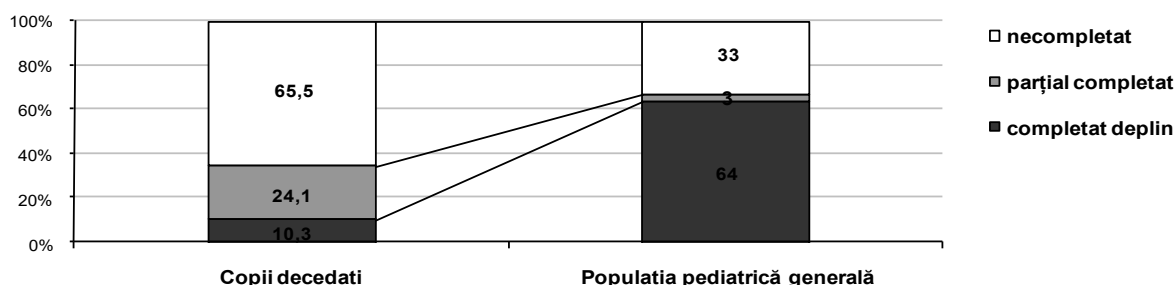


Fig. 2. Gradul de completare al compartimentului Curbele de creștere al copiilor de 0-18 luni în F112/e

În concluzie, copiii sub 5 ani decedați din cauza pneumoniei n-au fost supravegheați conform Standardelor în vigoare, având gradul de respectare al Standardelor referitor la vizitele și examenele profilactice cert mai scăzut decât în populația pediatrică generală.

La etapa următoare a cercetării (a. 2016) a fost realizat studiul de cohortă retrospectiv a 177 cazuri de pneumonie acută la copii cu vârsta cuprinsă între 29 zile și 5 ani, în scopul estimării managementului maladiilor respiratorii acute la copiii sub 5 ani la diferite nivele de acordare a asistenței medicale. Managementul PC la copii în Republica Moldova este reglementat de către protocoale clinice standardizate și algoritmi de conduită, unde sunt specificate atât analizele și investigațiile necesare cât și tratamentul care se efectuează la copiii diagnosticați cu această maladie. Aplicarea acestor protocoale permite întreprinderea acțiunilor concrete și administrarea tratamentului corect pacientului diagnosticat cu PC. Conform prevederilor Protocoalelor naționale în vigoare, investigațiile obligatorii pentru copiii tratați în condiții de ambulatoriu sau spitalizați sunt: analiza generală a sângelui, sumarul urinei, radiografia cutiei toracice, pulsoximetria (se efectuează la copiii cu tahipnee sau semne de hipoxie). Investigațiile incluse în protocolul clinic național, ce poartă un caracter de recomandare sunt: bacteriologia sputei, diagnosticul serologic pentru determinarea infecției atipice și spiograma. Studiind ghidurile internaționale și documentele directorii ale OMS, specificăm că investigațiile atât cu caracter obligatoriu, cât și cele recomandabile sunt corelate cu gradul de severitate al maladii.

În urma realizării studiului nostru am obținut următoarele rezultate: în medie *Protocolul clinic de diagnosticare* a fost respectat în $\frac{3}{4}$ din cazurile investigate (74,3%) și în $\frac{1}{4}$ din cazuri (25,1%) a fost respectat parțial. Totodată, gradul de respectare a variat semnificativ în funcție de nivelul de asistență medicală. Dacă în secția de Pneumologie a IMȘIC și a Spitalului Clinic Municipal (SCM) protocolul de diagnosticare a fost respectat complet practic la toți copiii (97,6% și 93,6% respectiv), atunci în spitalele raionale indicii respectivi erau extrem de mici – în doar $\frac{1}{3}$ (31,6%) cazuri diagnosticarea pneumoniei acute corespundea protocolului în vigoare, iar la $\frac{2}{3}$ (65,8%) s-a atestat respectarea parțială a protocolului respectiv

(RR=10,3; 95%IC:3,3-31,9; p=0,000).

Gradul de respectare al protocolului de diagnosticare a PC la copii în condiții de ambulatoriu de către medicii de familie a variat de asemenea în funcție de locul de reședință. Medicii de familie din raioane au respectat complet protocolul de diagnosticare a PC numai în $\frac{1}{4}$ (25,0%) cazuri, iar în $\frac{1}{2}$ de cazuri modul de tratament al copiilor de pneumonie în condiții de ambulatoriu relevă un grad nesatisfăcător de respectare a Protocolului, fiind mai jos de 50%. Aceasta nu se referă la medicii de familie din municipiul Chișinău, unde gradul de respectare al cerințelor protocolului practic corespundea nivelului republican, fiind de 93,0% (RR=10,7; 95%IC:5,1-22,1; p=0,000).

Gradul de respectare al *Protocolului clinic național de tratament* al PC la copii a variat considerabil și în funcție de nivelul de asistență medicală. Astfel, 85,7% copii tratați în IMȘIC și 87,1% în SCM au primit tratament în conformitate cu Protocolul clinic în vigoare; în restul cazurilor s-au atestat doar neconformități unice. În raioane indicii obținuți denotă o situație mai puțin favorabilă: la doar $\frac{1}{2}$ din copiii tratați în spitale sau în condiții de ambulatoriu (50,0% și 52,5% respectiv) le-a fost prescris tratament în conformitate cu cerințele, ceea ce este cert mai puțin decât în SCM și IMȘIC (RR=3,5; 95%IC:1,9-6,5; p=0,0000); în 10,6% cazuri s-a constatat nerespectarea sau respectarea <50%, a prevederilor protocolului.

Următorul aspect pe care l-am cercetat este evaluarea practicilor de antibioterapie în infecții respiratorii acute și prescrierea de antibiotice copiilor sub 5 ani. Cu acest scop am realizat un **studiu descriptiv cross-secțional** a celor 596 cazuri de infecții respiratorii acute la copiii cu vârsta până la 5 ani. Datele colectate prin interviuarea a 140 părinți demonstrează că majoritatea îngrijitorilor din cadrul studiului nostru au apelat la cadrele medicale pentru diagnosticarea și prescrierea tratamentului. Doar 7% din îngrijitori au tratat de sine stătător copiii. O revizuire a răspunsurilor primite de la mamele intervievate a arătat un fapt îmbucurător că antibioterapia a fost inițiată cel mai frecvent de către specialiști, cei mai des solicitați fiind medicii de familie – în 65,2% cazuri, iar aproximativ fiecare al treilea copil (30,3%) a fost tratat cu antibiotice respectând prescripțiile pediatrului. În cazul a

1,5% din copiii investigați antibioticul a fost prescris de alți specialiști (ORL, nefrolog etc.). Contrar așteptărilor, doar în 3,0% cazuri antibioterapia s-a aplicat fără indicații medicale autorizate. În scopul evaluării practicilor de antibioterapie în IRA la copii cu vârsta < 5 ani la nivelul medicinei primare noi am aplicat metodologia studiului internațional HAPPY AUDIT (*Health Alliance for Prudent Prescribing, Yield And Use of Anti-microbial Drugs In the Treatment of RTI*), care și-a propus îmbunătățirea calității procesului de diagnosticare și tratament al IRA în 6 țări. Conform datelor autoînregistrării efectuate de către 130 medici de familie în tratamentul cazurilor de IRA la copiii sub 5 ani în condiții de ambulatoriu, antibiotice au fost administrate în 40,8% cazuri, ceea ce corespunde datelor altor țări (*Happy Audit* – 30-45%, $p>0,05$). Medicii de familie, în baza simptomelor clinice și a testelor diagnostice disponibile, au identificat: prezența infecției bacteriene la doar 16% dintre copiii cu IRA, iar etiologia afectării căilor respiratorii ca fiind una virală – la 42,9% dintre copii (alte țări-participante la *HappyAudit* au arătat aceeași proporție – 1:2, $p>0,05$). În 41,1% cazuri etiologia IRA nu a fost specificată (*HappyAudit* – 2-11%, $p<0,05$). Medicii de familie, care nu au dispus de date privind etiologia IRA au administrat antibiotice în mod empiric în ½ din cazurile gestionate. Totodată, în cca 13% din cazurile în care au presupus etiologie bacteriană, ei nu au administrat preparate antibacteriene, fapt ce nu-și avea motivația. Totodată, medicii de familie, care au presupus o etiologie virală a IRA, în 11% dintre aceste cazuri au administrat antibiotice, probabil “cu scop profilactic” sau la insistența părinților. Astfel, putem concluziona că medicii de familie nu dețin criterii convingătoare pentru aprecierea etiologiei IRA la copii și deci pentru administrarea corectă a antibioterapiei. Frecvența administrării antibioticelor la copii cu IRA nu a fost influențată statistic veridic de factori ca: nivelul și durata febrei, prezența sau lipsa dispneei, rezultatele hemogramei și examenelor radiologice ($p>0,05$). Cea mai des utilizată grupă de preparate a fost Amoxicilina + Acidul clavulanic (17,1%) și Amoxicilina (11,2%). Totodată, Amoxicilina, strict recomandată de către ghidurile naționale/internaționale în calitate de preparat de elecție, nu a fost prescrisă de către medicii de familie în pneumonie non severă la copiii sub 5 ani. În tratamentul

acestor copii s-au utilizat Amoxicilina+Acid clavulanic (46,2%), Macrolide (38,5%) și Cefalosporine (la circa 15,4% copii tratați ambulatoriu). Antibioterapia de start cu *Amoxicilina* este strict recomandată de către ghidurile internaționale și protocolul național în cazul pneumoniei non-severe la copii anterior sănătoși, vaccinați complet. În spitalele raionale s-a înregistrat cel mai mare procent al antibioterapiei de start cu Amoxicilina – în 47,4% cazuri, totodată la 10,5% copii în calitate de primul antibiotic au fost prescrise cefalosporine de generația a IV-a, ceea ce este periculos din punctul de vedere al dezvoltării antibioretistenței. Durata antibioterapiei la 1/2 dintre copii depășea durata recomandabilă dublu sau triplu. Într-un număr mare de cazuri tratamentul de durată era legat cu severitatea evoluției maladiei, însă există și cazuri de prelungire neargumentată a lui, ceea ce stimulează rezistența microbiană.

Concluzii

Rezultatele studiului pot servi drept dovezi științifice pentru optimizarea protocolului clinic național de diagnosticare și tratament al pneumoniei, elaborarea instrumentelor pentru evaluarea/autoevaluarea managementului pneumoniei la copii și reducerea mortalității copiilor de 0-5 ani prin maladii respiratorii acute.

BIBLIOGRAFIE

1. Buletin informativ OMS din 2 august 2019
2. BJERRUM L., MUNCK P.,GHAHRN-HANSEN B. Health Alliance for Prudent Prescribing, Yield And Use of Anti-microbial Drugs In the Treatment of RTI (Happy audit). BMC Family Practice 11(1)2010.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic consumption in EU: 2017.
4. Ordin MSMPS nr. 1000 din 08.10.2012 cu privire la aprobarea Standartelor de supraveghere acopiilor în condiții de ambulatoriu și a Carnetului de dezvoltare a copilului.
5. UNICEF Evaluarea Inițiativei de Conduită Integrată a Maladiilor la Copii în Republica Moldova. Anii 2000-2010

ANA MIȘINA¹, D. CASIAN^{2,4}, CORINA ȘCERBATIUC-CONDUR^{3,4}, I. MIȘIN^{3,4}

LEIOMIOMATOZA INTRAVENOASĂ

1Secția ginecologie chirurgicală, IMSP Institutul Mamei și Copilului, 2Catedra de chirurgie generală-semiologie nr.3, 3Laboratorul Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 4IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova

REZUMAT

LEIOMIOMATOZA INTRAVENOASĂ

Cuvinte-cheie: leiomiomatoză intravenoasă, intervenție etapizată

Leiomiomatoza intravenoasă este o patologie rar întâlnită, cu un mecanism etiopatogenetic incert, care afectează, de regulă, femeile multipare aflate în perioada premenopausală. Tabloul clinic depinde de gradul de extindere a tumorii, volumul și complicațiile survenite. Diagnosticul este stabilit în perioada tardivă a bolii, odată cu apariția simptomaticei, care poate varia de la manifestări ușoare, până la moarte cardiacă subită. Prezintă utilitate în diagnosticul preoperator tomografia computerizată și imagistica prin rezonanță magnetică. Tratamentul *gold-standart* este cel chirurgical, fiind posibile abordări operatorii diferite: intervenție chirurgicală unimomentană sau etapizată. Abordarea selectată depinde de stadiu, starea pacientului, dar și posibilitățile unității chirurgicale, fiind o intervenție complexă care presupune riscuri majore. Pronosticul este unul favorabil în condițiile unei rezecții complete.

SUMMARY

INTRAVENOUS LEIOMYOMATOSIS

Keywords: intravenous leiomyomatosis, staged intervention

Intravenous leiomyomatosis is a rare pathology with an uncertain etiopathogenetic mechanism, which usually affects multiparous women in the premenopausal period. The clinical signs depend on the extent of the tumor, the volume and its complications. The diagnosis is established in the late period of the disease, with the onset of symptoms, which can range from mild manifestations to sudden cardiac death. Computer tomography and magnetic resonance imaging are useful in the preoperative diagnosis. The gold-standard treatment is the surgical one, being possible different operative approaches: unique or staged surgery. The selected approach depends on the evolution and stage, the patient's condition, but also the possibilities of the surgical unit, being a complex intervention that involves major risks. The prognosis is favorable in the conditions of a complete resection.

Introducere. Leiomiomatoza intravenoasă (LI) este o patologie rar întâlnită și aparent de natură benignă, dar care are o clinică de evoluție malignă [1, 2]. Este definită drept invazia venoasă de către țesutul uterin fibros [1]. LI este intens agresivă, și în majoritatea cazurilor, conform datelor publicate în literatura de specialitate, invadează vena cavă inferioară (93.1%), atriul drept (87.4%) și ventriculul drept (47.1%) [1, 3]. Pentru prima dată LI a fost descrisă în 1896, de către Birsh-Hirschfield, dar definiția acestei patologii a fost evocată abia în 1975 de către Norris și Parmley, în baza unui studiu care a cuprins o serie de 14 cazuri [4]. Extinderea leiomiomatozei intravenoase prin intermediul venelor ovariene, iliace și vena cavă inferioară, spre inima dreaptă și arterele pulmonare este denumită leiomiomatoză intracardiacă (LIC), care cauzează dereglări circulatorii cu potențial letal

[1, 5]. Pentru prima dată, LI cu extindere în vena cavă inferioară și inimă a fost raportată de către Durck H. în 1907 [6], dar și de către Horman K. în același an [7]. Diagnosticarea preoperatorie a LI, dar și LIC este dificilă din considerentul lipsei semnelor clinice semnificative și patognomonice și vastitatea patologiilor pe care o poate mima, cât și frecvenței foarte reduse a acestei patologii. Practic, cel mai des, LI devine simptomatică în momentul implicării în proces a inimii drepte și vaselor magistrale [8-11].

Conform datelor prezentate în literatură, actualmente sunt descrise 200 cazuri de LIC [1, 8, 9], alți autori evocă cifre diferite, raportând 300 cazuri de LI și puțin peste 100 de LIC [12, 13]. De regulă, LI afectează femeile de vârstă medie, cu histerectomie în anamneză la circa 50% dintre cazurile raportate în literatură [5, 13]. Sunt descrise cazuri de LI cu afectare cardiacă la

paciente gravide [6]. Se dezvoltă la doar 0.1% dintre femei diagnosticate cu leiomiom uterin, iar propagarea intracardiacă este semnalizată în 10-40% dintre cazurile de LI [12, 14]. Incidența reală rămâne a fi subestimată din cauza numărului mare de cazuri asimptomatice [15]. Cea mai afectată grupă este cea a femeilor aflate în perioada premenopauzală, dar și femeile multipare [16].

Etiopatogenie. Sunt acceptate două teorii de apariție a LI. Prima teorie explică dezvoltarea acestei patologii din musculatura netedă a peretelui venos care proliferază și protuzionează în lumen. Cealaltă teorie invocată în literatura de profil este cea de proliferare a celulelor miomatoase de la nivel uterin și invadarea de către aceste celule tumorale benigne a venelor uterine cu diseminarea progresivă în vena cavă inferioară (VCI) [10, 15, 17-19]. Această teorie fiind înaintată de către Sitzenfrey A. (1911) [19]. La momentul actual patogeneza LI rămâne incertă având foarte multe semne de întrebare și fiind specifică prin natura sa benignă, dar în același timp cu potențial malign de diseminare și evoluție [21]. În publicația sa Fang H. și coaut. (2017), afirmă că în majoritatea coplesitoare dintre cazurile de LI raportate în literatură de profil aceasta își are originea în uterul leiomiomatos, dar la fel sunt prezentate și cazuri de evoluție primară la nivel de vene la bărbați [22-24], deși se afirmă despre prezența exclusivă a LI la femei, fiind o patologie hormonal dependentă [4, 16, 20, 25].

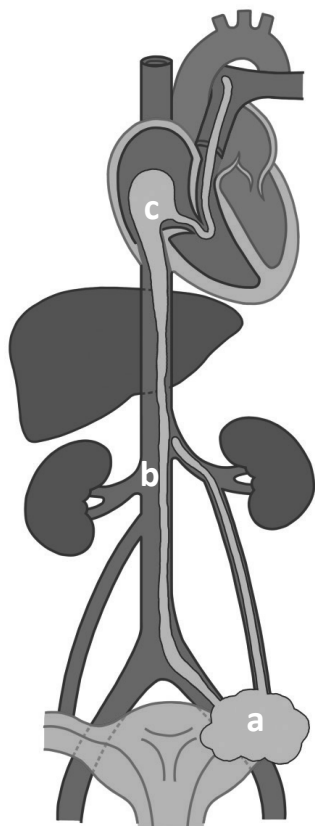


Fig. 1. Extinderea intravenoasă și cardiacă a leiomiomatozei de la nivel uterin: (a) baza tumorii aderentă la peretele uterin; (b) lipsa aderenței la peretele venos; (c) extindere cardiacă

Pentru veridicitatea teoriei de diseminare de la nivelul uterului miomatos sunt câteva argumente prezentate în literatură: (a) majoritatea pacienților cu LI au un istoric de miom uterin, sau au fost supuși intervențiilor de miomectomie sau histerectomie; (b) la investigațiile imagistice, baza tumorii foarte des este conectată la peretele uterin pe când pe traiect nu este adezivă la pereții venei (**Fig. 1**) (c) teste imunohistochimice pozitive pentru receptorii estrogenici și progesteronici [10, 25]. Fiind intens dezbătută, problema etiologiei rămâne a fi actuală, cu noi și noi argumente. Chen MJ. și coaut. (2005) au descoperit că hialorunul și receptorul său CD44 este semnificativ crescut în speciemenle de LI, indicând un potențial angiogen și abilități sporite de invazie tumorală [26]. În același timp, Nam MS și coaut. (2003) raportează despre faptul că celulele tumorale în LI au prezentat un grad diferit de colorare a receptorilor estrogenici și progesteronici, pe când celulele musculare netede, în normă, sunt negative sau slab pozitive, fapt ce nu justifică teoria despre originea LI din peretele vascular [27]. Conform datelor publicate de către Dal Cin P și coaut. (2003) mutațiile genice pot fi cauza de evoluție a LI de la nivel uterin, prin translocarea dintre 12q15 și 14q24, care potrivit autorilor ar înzestra leiomiomul uterin cu abilitatea de invazie și creștere intravasculară [28].

Tablou clinic. În stadiile incipiente de LI, de regulă, pacienții nu prezintă careva simptome [22], tumoarea fiind asimptomatică până la momentul afectării cardiace și vaselor magistrale [25]. Manifestările clinice sunt dependente de dimensiunea tumorii, dar și mai important de localizarea și gradul de extindere. Unele dintre cele mai frecvente simptome raportate în cazul afectării cardiace sunt: tahicardie, dereglări de ritm la ECG, disfuncții sistolice, sincope frecvente, durere și senzație de restricție la nivel de torace (12%), dispnee cauzată de embolismul pulmonar (37%) edemul membrelor inferioare cauzat de obstrucția la nivel de VCI (20%), iar în unele cazuri moarte cardiacă subită din cauza ocluziei la nivel de valvă tricuspida sau blocarea fluxului de ieșire din ventriculul drept [1, 10, 11, 16, 25, 29-34]. În studiul publicat de către Lam PM și coaut. (2004) dintre cele 68 cazuri raportate de LIC, moarte subită a fost stabilită într-un singur caz [11]. Manifestările clinice potențial letale apar în afectare cardiacă avansată. În câteva cazuri raportate în literatura de profil, extinderea LI pînă la nivelul venelor hepatice, s-a manifestat cu hipertensiune portală, sugerând diagnosticul inițial de sindrom Budd-Chiari [1, 35, 36]. La acești pacienți se asociază semnele clinice caracteristice acestei patologii: hepatomegalie, ascită [36]. În cazul clinic prezentat de către Zhang H. (2012), pacienta cu anamneză de histerectomie a fost diagnosticată inițial cu ciroză hepatică, manifestată prin ascită, edeme periferice și hipertensiune portală [37]. Dintre manifestările pelviane, cel mai frecvent raportate, sunt dereglarea ciclului menstrual, durere pelviană, sângerări vaginale [16, 25, 38-40].

Diagnostic. La etapa inițială de evoluție, în momentul în care pacienții rămân a fi asimptomatici, diagnosticul preoperator este dificil de stabilit [21]. Extinderea parietală și protruzia ușoară la nivel de vene sunt o provocare diagnostică și la investigare imagistică riguroasă [21, 41]. Diagnosticul precoce este rar raportat, fie din cauza prevalenței scăzute, dar și a manifestărilor clinice non-specifice. Astfel, diagnosticul este realizat în momentul dezvoltării complicațiilor, odată cu apariția necesității utilizării metodelor imagistice. Nu este o raritate și stabilirea diagnosticului post-mortem [36, 41]. Pronosticul este în directă dependență de momentul diagnosticării: cu cât mai precoce este depistată LI, cu atât rata de succes al tratamentului este mai mare. Tomografia computerizată (TC) și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) au cea mai mare informativitate pentru diagnosticul de LI [42].

LI are câteva trăsături tomografice distincte, mai ales în etapa de reconstrucție 3D, care pot releva gradul de extindere intravasculară, care este cheia pentru stabilirea planului de tratament chirurgical. Masa tumorală de la nivel pelvian are continuitate cu cea din vene, care este neomogenă și uneori în faza arterială pot fi depistate vase sangvine intratumorale [40]. Țesutul tumoral, ca regulă, imagistic este o structură heterogenă [9, 39, 42]. Conform studiului publicat de către Zeng H. și coaut. (2016), din cele 52 de cazuri raportate în literatura de specialitate, 86.7% au fost supuse TC cu contrastare intravenoasă sau angiografiei. Contrastare heterogenă a fost stabilită în 60.0% cazuri, contrastare moderată sau lipsa ei – 28.9%, iar în 11.1% dintre cazuri a fost observată omogenitatea structurii [43]. În unele cazuri sunt depistate circuite colaterale cu vascularizare intensă. Din acest motiv TC preoperatorie este absolut necesară la un pacient diagnosticat cu miom uterin dar care prezintă un tablou clinic nespecific. În acest caz diagnosticul preoperator de LI devine posibil prin stabilirea relației dintre un astfel de tablou imagistic sugestiv și anamnestical [40].

Intensitatea leziunilor la IRM depinde de numărul celulelor musculare netede și a vaselor care conțin țesut fibros hialinizat [43]. Actualmente sunt interpretări contradictorii asupra intensității LI în cadrul IRM. În unele studii publicate sunt date de izointensitate până la ușor hiperintens [9, 39, 43-45], pe când în altele aceste mase tumorale sunt raportate drept hipointense [47]. Este probabil faptul că modelul divers de contrastare și intensitate IRM depinde de vascularizarea tumorii, cu originea din vasele pelviane [43]. IRM cu sau fără utilizarea contrastării oferă posibilitatea de a diferenția LI de mase trombotice non-tumorale [39].

Ultrasonografia (USG) este utilă în cazul investigării uterului (la pacientele fără histerectomie), dar și pentru depistarea obstrucției intravasculare. Utilizarea regimului Doppler permite vizualizarea fluxului sangvin pe lângă trombul tumoral, care în cazul unui tromb non-tumoral este de regulă absent [39, 45, 46].

Pentru tumorile cu extindere și afectare cardiacă, echocardiografia este necesară pentru evaluarea funcției cardiace, dar și pentru diagnostic diferențial [47]. Cel mai frecvent tumoarea este depistată la nivel de atriu drept, dar se poate extinde și până la nivel de artere pulmonare. Dacă o astfel de formațiune este depistată în atriu drept, este necesar controlul minuțios pe traiect pentru a exclude diagnosticul de LI [48]. În dependență de formă, volum și traiect tumoarea poate fi mobilă în timpul activității cardiace și prolaba în cavitatea inimii și poate cauza lezarea aparatului valvular tricuspidal cu o eventuală regurgitare [9]. Datele imagistice obținute cu dimensiunile relative și gradul de extindere permit clasificarea LI în câteva tipuri (Fig.2).

În pofida posibilităților imagistice actuale, diagnosticul este întârziat în cazul LI. Cazul publicat de către Wilson M. și coaut. (2011) devine de interes clinic pentru stabilirea importanței, dar și posibilității de diagnostic precoce. În cazul raportat, descoperirea histologică incidentală a semnelor de LI, a influențat volumul tratamentului chirurgical aplicat, cu efectuarea histerectomiei precoce, în lipsa semnelor macroscopice, imagistice și clinice de LI, cu scăderea drastică a șanselor de progresare și recurență a patologiei [49].

Diagnosticul diferențial este necesar de a fi efectuat cu: tromboză non-tumorală, formațiuni tumorale de origine malignă (leiomiom), carcinom renal, hepatocarcinom sau carcinom adrenal, în dependență de simptomatică și porțiunea vasculară afectată. LI nu trebuie confundată cu alte tipuri de leiomiom, așa ca metastazele de leiomiom benign, unde acestea apar la distanță – mai frecvent în plămâni [50]. În cazul afectării cardiace este important de a face diagnosticul diferențial cu mixomul cardiac.

Tratament. Tratamentul chirurgical este de primă intenție, iar înlăturarea completă a tumorii este cheia succesului și are doua scopuri: rezecția tumorii, dar și foarte important, prevenirea recurenței [1, 51, 52]. Dificultatea tratamentului chirurgical nu depinde de lungimea tumorii, ci de gradul de adeziune la pereții vasului [53].

Prima înlăturare completă a LI cu implicare cardiacă a fost raportată de către Mandelbaum I. (1974) [54]. Sunt disponibile și aplicate două tipuri de tratament chirurgical: intervenție unimomentană și intervenție etapizată. În intervenția unimomentană, tumoarea este înlăturată prin toraco-laparotomie concomitent de la nivelul cordului și din porțiunea toraco-abdominală a VCI, în asociere cu înlăturarea uterului cu anexe. În cazul selectării metodei etapizate, în prima intenție este eliminată porțiunea trombului tumoral superior de venele renale, iar peste 4-5 săptămâni este excizată porțiune inferior de venele renale, cât și tumoarea primară [9, 54]. Pentru leziunile primare, la nivel pelvian, este recomandat de a efectua histerectomie totală cu ligaturarea vaselor ovariene pentru a preveni migrarea tumorală. Cu același scop în

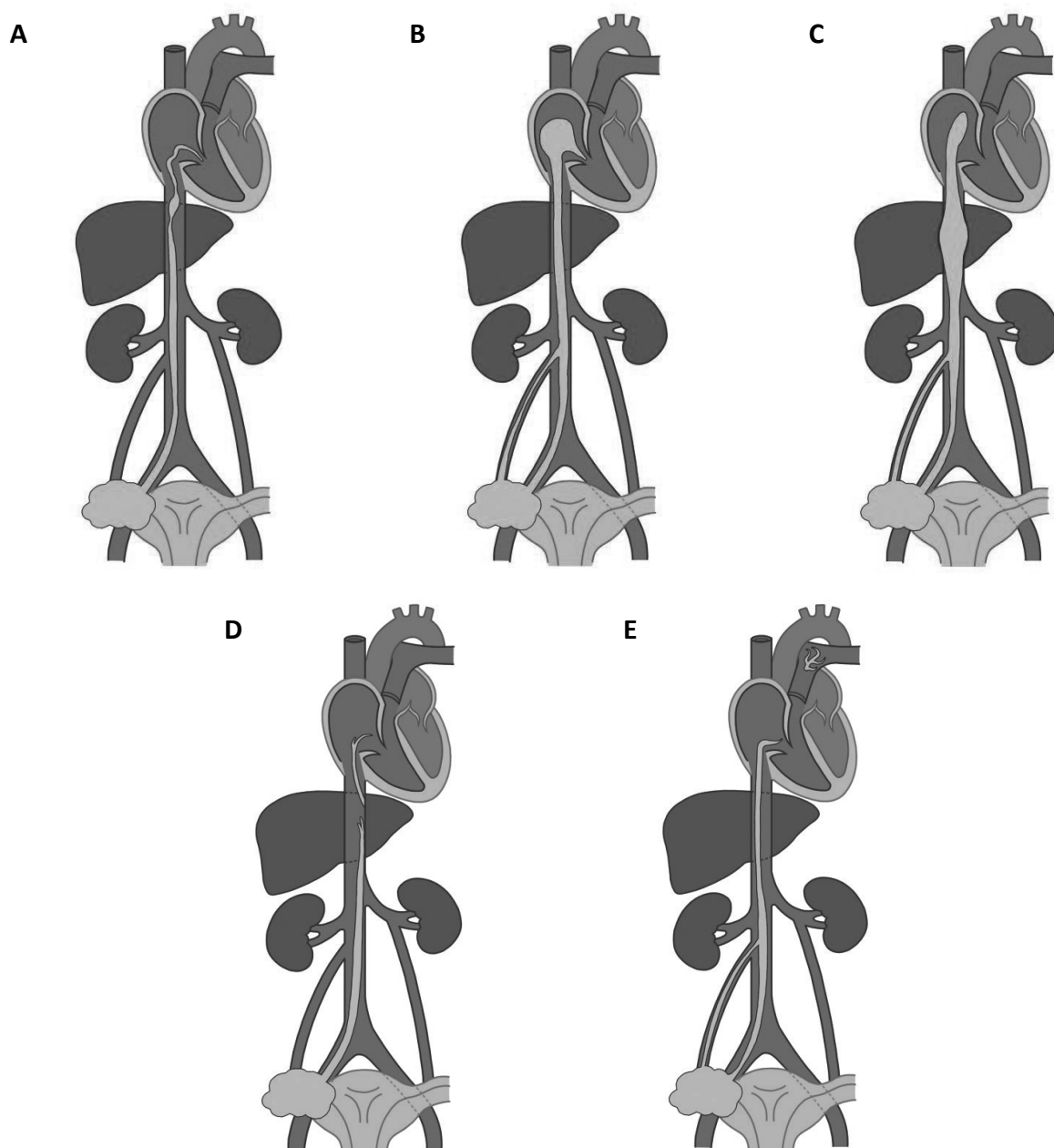


Fig. 2. Tip A: diametrul maximal al secțiunilor intracavale și intracardiace < decât diametrul minimal al VCI; **Tip B:** diametrul maximal al porțiunii intracardiace > decât diametrul minimal al VCI; **Tip C:** diametrul maximal al porțiunii intracavale este > diametrul minimal al VCI; **Tip D:** LI în 2 segmente separate (I - cu originea de la vena ovariană sau iliacă, II - de la segmentul retrohepatic al VCI); **Tip E:** orice tip plus embolie pulmonară

cadru intervențiilor uneori se recurge la implantarea filtrului temporal în VCI pentru evitarea complicațiilor trombotice, care sunt raportate în literatură [9]. În cazurile în care tumoarea nu poate fi înlăturată complet, este necesar de a ligatura bonturile vasculare proximale, pentru a preveni extinderea trombozei tumorale spre VCI [54]. Extinderea cardiacă presupune intervenție mai complicată, cu riscuri mai înalte și implicarea echipelor multidisciplinare în actul operator. Frecvent pentru rezolvarea chirurgicală în cazul implicării cardiace este necesar *by-pass* cardiopulmonar [9].

În studiul publicat de către Ma G. și coaut. (2016) a fost relatat un moment important de management preoperator, și anume stadializarea evolutivă a LI în dependență de gradul de extindere [55]. În așa mod pacienții au fost categorizați în 4 stadii: stadiul 1 – tumoarea penetrantă în peretele venos de la nivel uterin, dar limitată la nivel pelvian; stadiul 2 – extindere în cavitatea abdominală până la venele renale; stadiul 3 – implicarea venelor renale, VCI suprarenale, atriului drept, dar fără implicare pulmonară; stadiul 4 – prezența trombului tumoral în artere pulmonare și/sau metastaze

pulmonare [55]. Indiferent de stadiul de evoluție LI se recomandă efectuarea histerectomiei și anexectomie bilaterală în scopul prevenirii recurenței. Pentru pacienții cu LI gradul III și IV se recomandă efectuarea ecocardiografiei intraoperatorii pentru monitorizare și evaluarea eliminării tumorale complete [16, 55]. Din experiența raportată în acest studiu, în cazul tumorilor masive, potențial irezecabile s-a practicat administrarea intramusculară de Dipheraline (GnRHa) preoperator, care duce la reducerea dimensiunii tumorale și favorizează intervenția. Pacientele supuse histerectomiei și anexectomiei au administrat Letrozol (inhibitor de aromatază) per os, zilnic, pentru cel puțin 6 luni postoperator [55].

Conform opiniei unor autori, actualmente intervenția într-o singură etapă trebuie abandonată din considerentul riscurilor prea mari, iar creșterea lentă a tumorii permite un interval de siguranță între cele două etape ale tratamentului chirurgical [5, 8, 56].

Abordarea este individuală în cazul metastazării la distanță a tumorii uterine, cu sau fără evidență de tumoarea extensivă la nivel de vena cavă [12, 57, 58]. Metastazarea poate fi stabilită și la pacienți cu histerectomie în anamneză [57, 59, 60].

În luarea deciziei de tratament chirurgical apar câteva întrebări, care sunt o provocare pentru chirurghi: intervenție de urgență sau una minuțios planificată? De regulă, în cazul în care apare simptomatologia cardiacă, nu este oportun de amânat și intervenția chirurgicală este necesar de a fi efectuată în timp restrâns. Care metodă este mai oportun de utilizat: intervenție unimomentană sau etapizată? [61]. Liu J. și coaut. (2018) recomandă intervenția unimomentană drept una cu risc mai diminuat de tromboembolie, menționând și plusuri ca aplicarea unei singure anestezii. Totodată, ei menționează utilitatea intervenției etapizate în cazul pacienților cu disfuncții circulatorii pronunțate și necesitatea etapizării tratamentului pentru a evita moartea subită a pacientului. În același articol este relatată importanța manevrei de mobilizare hepatică cu expunerea venei cave retrohepatice, fapt care micșorează riscul de lezare a VCI și respectiv apariția unei hemoragii venoase incontrollabile [61].

Utilitatea terapiei hormonale este controversată și de regulă este utilizată la pacienții cu rezecție incompletă, pentru pacienți care refuză intervenția chirurgicală sau care nu acceptă toate etapele intervenției. Cele mai utilizate preparate sunt agonistii GnRH, tamoxifen și medroxyprogesteron [1, 5, 9, 14, 21, 61]. Pacienții trebuie să rămână sub monitorizare la distanță după întreruperea tratamentului hormonal, deoarece persistă riscul extinderii tumorale [62, 63]. Evitarea estrogenilor este necesară pentru a nu potența creșterea tumorală, fiind demonstrată natura estrogen dependentă a acesteia [16]. Pronosticul pe termen lung este unul favorabil, în cazul rezecției complete a tumorii. În intervenții incomplete, cu tumoare persistentă, rata de recurență raportată în literatură ajunge la 30% [12, 16]. În cazul studiului lui

Ma G., din cei 7 pacienții diagnosticați cu LI în stadiul I, dar care au refuzat histerectomie și anexectomia, 4 au prezentat recurență tumorală [55]. Este sugerată și discutată ideea ca rata recurenței nu depinde de histerectomie, creșterea tumorală, până la urmă fiind raportată ca independentă de prezența uterului [56, 63]. Cu toate că este o tumoare benignă, clinic trebuie considerată malignă, și în cazul recurenței reintervenția este absolut recomandată [62]. Rata recurenței variază în datele din literatura de profil de la 14% la 27.8%. Yu X. și coaut. (2016) relatează că extinderea venoasă masivă este în corelație cu riscul de recurență, pe când vârsta, histerectomia, ovariectomia bilaterală sau terapia hormonală nu au amprentă asupra recurenței [64]. Acest fapt este foarte important din perspectiva volumului de intervenție și la cât de necesară este histerectomia și anexectomia bilaterală, și dacă se justifică această procedură la femeile de vârstă reproductivă. Un follow-up de lungă durată cu reevaluarea imagistică postoperatorie este recomandat în toate cazurile de LI.

Aspect histologic. Caracteristicile macroscopice ale LI: formațiune fermă, pală și elastică, cu forma variată și culoare gri-albicioasă [12, 14, 16, 56]. În cazul extinderii masive a formațiunii și duratei prelungite a maladiei, aceasta poate prezenta calcificări [8, 32]. Dacă în cadrul intervenției chirurgicale este înlăturat și uterul - acesta se prezintă cu multiple noduli tumorali cu extindere în venele de la nivel pelvin. Histologic, toate speciunile rezecate se prezintă drept proliferări benigne de celule musculare netede acoperite de endoteliu [1, 2, 5, 8, 13, 14, 16].

În momentul analizei microscopice a preparatului obținut în urmă unei intervenții pentru leiomiomatoza uterină, este necesar de studiat și țesutul uterin adiacent, aparent intact, dar și la distanță, pentru o potențială depistare a diseminării [41].

Diagnosticul diferențial histologic pentru LI include un număr mare de patologii benigne, cât și maligne. Celulele musculare netede în cazul LI sunt aparent uniforme, cu un model de creștere fascicular sau plexiform, fără a prezenta atipie citologică sau activitate mitotică înaltă [8, 12-14, 16].

La examenul imunohistochimic se obțin aceleași rezultate ca și în cazul tumorii la nivel uterin: pozitiv pentru desmină, vimentină, actina mușchilor netezi, receptori estrogenici și progesteronici [1, 8, 12, 13]. Pentru CD10 rezultatul imunohistochimic este negativ [12, 14]. Indexul de proliferare Ki-67 este de regulă minimal. Diagnosticul histologic poate fi o provocare din considerentul hialinizării sau vascularizării pronunțate a tumorii [14, 21, 41].

Concluzii. LI este o patologie puțin cunoscută cu o incidență subestimată, dar care prezintă o provocare pentru chirurghi și un risc înalt pentru pacient. În acest context, o pacientă cu un anamnezic de leiomiomatoză

uterină care se prezintă cu acuze caracteristice pentru afectare a inimii drepte, diagnosticul de LI trebuie luat în considerație. LI are o etiologie incertă cu o evoluție imprevizibilă și agresivă în unele cazuri. Extinderea trombului tumoral în cavitățile cordului poate duce la moarte cardiacă subită sau trombembolie masivă, iată de ce tratamentul trebuie să fie unul prompt și evaluat într-o echipă multidisciplinară. TC în regim angiografic este metoda imagistică care permite determinarea sediului, dimensiunii, gradului de extindere a tumorii și poate fi utilizată ca investigație de primă intenție. Tactica chirurgicală trebuie selectată individual în dependență de caracteristicile tumorii și particularitățile pacientului. Este discutabilă utilitatea histerectomiei și anexectomiei bilaterale, iar posibilitatea renunțării la această etapă trebuie considerată la pacientele până la 40 ani, pentru a păstra fertilitatea, cu condiția unui *follow-up* riguros. În literatura de specialitate este dezbătută necesitatea utilizării terapiei hormonale postoperatorii, pentru că nu sunt date care ar demonstra rolul important al acesteia în scăderea ratei recurenței. Pronosticul în majoritatea cazurilor este unul favorabil dacă a fost obținută o rezecție totală a tumorii.

BIBLIOGRAFIE

1. Luo G, Pan H, Bi J, Luo Y, Zhu J, Feng Z, Fan H, Zhang Y, Dai X. Surgical treatment of intravenous leiomyomatosis involving the right heart: a case series. *J Int Med Res.* 2019;47(7):3465-3474.
2. Ordulu Z, Nucci MR, Dal Cin P, Hollowell ML, Otis CN, Hornick JL, Park PJ, Kim TM, Quade BJ, Morton CC. Intravenous leiomyomatosis: an unusual intermediate between benign and malignant uterine smooth muscle tumors. *Mod Pathol.* 2016;29(5):500-10.
3. Matsuo K, Fleischman F, Ghattas CS, Gabrielyan AS, Ballard CA, Roman LD, Morrow CP. Successful extraction of cardiac-extending intravenous leiomyomatosis through gonadal vein. *Fertil Steril.* 2012;98(5):1341-5.e1.
4. Norris HJ, Parmley T. Mesenchymal tumors of the uterus. V. Intravenous leiomyomatosis. A clinical and pathologic study of 14 cases. *Cancer.* 1975;36(6):2164-78.
5. Doganci S, Kaya E, Kadan M, Karabacak K, Erol G, Demirkilic U. Huge Intravascular Tumor Extending to the Heart: Leiomyomatosis. *Case Rep Surg.* 2015;2015:658728.
6. Durck H. Ueberien Kontinverlich durch die entere Holhlyene in das Herz vorwachsendes: fibromyom des uterus. *Munchen Med Wehnschr.* 1907;54:1154.
7. Hormann K. Uber einen Fall von myomatosem Uterus tumor. *Zentralbl Gynakol* 1907;51:1604-5.
8. Li B, Chen X, Chu YD, Li RY, Li WD, Ni YM. Intracardiac leiomyomatosis: a comprehensive analysis of 194 cases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(1):132-8.
9. Clay TD, Dimitriou J, McNally OM, Russell PA, Newcomb AE, Wilson AM. Intravenous leiomyomatosis with intracardiac extension - a review of diagnosis and management with an illustrative case. *Surg Oncol.* 2013;22(3):e44-52.
10. Gui T, Qian Q, Cao D, Yang J, Peng P, Shen K. Computerized tomography angiography in preoperative assessment of intravenous leiomyomatosis extending to inferior vena cava and heart. *BMC Cancer.* 2016, 8;16:73.
11. Lam PM, Lo KW, Yu MY, Wong WS, Lau JY, Arifi AA, Cheung TH. Intravenous leiomyomatosis: two cases with different routes of tumor extension. *J Vasc Surg.* 2004;39(2):465-9.
12. Yano M, Katoh T, Nakajima Y, Iwanaga S, Kin R, Kozawa E, Yasuda M. Uterine intravenous leiomyomatosis with an isolated large metastasis to the right atrium: a case report. *Diagn Pathol.* 2020;15(1):4.
13. Zhang X, Wu L, Xu R, Zhu C, Ma G, Zhang C, Liu X, Zhao H, Miao Q. Identification of the molecular relationship between intravenous leiomyomatosis and uterine myoma using RNA sequencing. *Sci Rep.* 2019;9(1):1442.
14. Du J, Zhao X, Guo D, Li H, Sun B. Intravenous leiomyomatosis of the uterus: a clinicopathologic study of 18 cases, with emphasis on early diagnosis and appropriate treatment strategies. *Hum Pathol.* 2011;42(9):1240-6.
15. Castagneto Gisse L, Mariano G, Musleh L, Lepiane P, Colasanti M, Meniconi RL, Ranocchi F, Musumeci F, Antonini M, Ettorre GM. Massive pelvic recurrence of uterine leiomyomatosis with intracaval-intracardiac extension: video case report and literature review. *BMC Surg.* 2017;17(1):118.
16. Fornaris RJ, Rivera M, Jiménez L, Maldonado J. Multimodality evaluation of intravenous leiomyomatosis: A rare, benign but potentially life-threatening tumor. *Am J Case Rep.* 2015;16:794-800.
17. Steiner G, Judd AS, Warren JW. Intravenous leiomyomatosis - a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1963;87:166-8.
18. Thompson JW 3rd, Symmonds RE, Dockerty MB. Benign uterine leiomyoma with vascular involvement. Report of 3 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1962;84:182-6.
19. Sitzenfrey A. Ueber Venenmyome des Uterus mit intravaskulärem. *Ztschr f Geburtsh u Gynäk.* 1911;68:1.
20. Gunderson CC, Parsons B, Penarosa S, Peyton MD, Landrum LM. Intravenous leiomyomatosis disguised as a large deep vein thrombosis. *J Radiol Case Rep.* 2016;10(5):29-35.
21. Carr RJ, Hui P, Buza N. Intravenous leiomyomatosis revisited: an experience of 14 cases at a single medical center. *Int J Gynecol Pathol.* 2015;34(2):169-76.

22. Fang H, You Y, Cai F, Yang Y, Yang C, Lv P. Intravenous leiomyomatosis of the subclavian vein. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017;5(2):254-256.
23. Grimer RJ, Armstrong GR. Intra-vascular leiomyoma of the popliteal vein. *Postgrad Med J.* 1988;64(749):247-8
24. Hansson B, Bogers J, Colpaert C, De Roeck J, De Backer A, Ceulemans P, De Maeseneer M, Hubens G. Leiomyoma of the right common iliac vein presenting as a duodenal tumour. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26(7):717-9.
25. Marrone G, Crinò F, Morsolini M, Caruso S, Miraglia R. Multidisciplinary approach in the management of uterine intravenous leiomyomatosis with intracardiac extension: case report and review of literature. *J Radiol Case Rep.* 2019;13(7):1-13.
26. Chen MJ, Peng Y, Yang YS, Huang SC, Chow SN, Torng PL. Increased hyaluronan and CD44 expressions in intravenous leiomyomatosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84(4):322-8.
27. Nam MS, Jeon MJ, Kim YT, Kim JW, Park KH, Hong YS. Pelvic leiomyomatosis with intracaval and intracardiac extension: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2003;89(1):175-80.
28. Dal Cin P, Quade BJ, Neskey DM, Kleinman MS, Weremowicz S, Morton CC. Intravenous leiomyomatosis is characterized by a der(14)t(12;14)(q15;q24). *Genes Chromosomes Cancer.* 2003;36(2):205-6.
29. Kong LY, Chen LL, Xiang W, Liu F. Intravenous Leiomyomatosis With Paradoxical embolism: unusual presentation of uterine leiomyoma. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13(1):e009930.
30. Wu CK, Luo JL, Yang CY, Huang YT, Wu XM, Cheng CL, Chiang FT, Tseng CD. Intravenous leiomyomatosis with intracardiac extension. *Intern Med.* 2009;48(12):997-1001.
31. Kocica MJ, Vranes MR, Kostic D, Kovacevic-Kostic N, Lackovic V, Bozic-Mihajlovic V, Velinovic MM, Mikic ADj, Dimitrijevic-Kalezic N. Intravenous leiomyomatosis with extension to the heart: rare or underestimated? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(6):1724- 6.
32. Roman DA, Mirchandani H. Intravenous leiomyoma with intracardiac extension causing sudden death. *Arch Pathol Lab Med.* 1987;111(12):1176-8.
33. Lo KW, Lau TK. Intracardiac leiomyomatosis. Case report and literature review. *Arch Gynecol Obstet.* 2001;264(4):209-10.
34. Wang H, Nie P, Chen B, Hou F, Dong C, He F, Xu W. Contrast-enhanced CT findings of intravenous leiomyomatosis. *Clin Radiol.* 2018;73(5):503.e1-503.e6.
35. Kuenen BC, Slee PH, Seldenrijk CA, Wagenaar SS. Intravenous leiomyomatosis complicated by Budd-Chiari syndrome. *Postgrad Med J.* 1996;72(853):686-8.
36. Barksdale J, Abolhoda A, Saremi F. Intravenous leiomyomatosis presenting as acute Budd - Chiari syndrome. *J Vasc Surg.* 2011;54(3):860-3.
37. Zhang H, Miao Q, Liu J, Wang C, Zhang C, Zhai H. Giant intravenous leiomyomatosis with intracardiac extension. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(3):1013.
38. Lee HJ, Choi J, Kim KR. Pulmonary benign metastasizing leiomyoma associated with intravenous leiomyomatosis of the uterus: clinical behavior and genomic changes supporting a transportation theory. *Int J Gynecol Pathol.* 2008;27(3):340-5.
39. Kang LQ, Zhang B, Liu BG, Liu FH. Diagnosis of intravenous leiomyomatosis extending to heart with emphasis on magnetic resonance imaging. *Chin Med J (Engl).* 2012;125(1):33-7.
40. Peng HJ, Zhao B, Yao QW, Qi HT, Xu ZD, Liu C. Intravenous leiomyomatosis: CT findings. *Abdom Imaging.* 2012;37(4):628-31.
41. Valdés Devesa V, Conley CR, Stone WM, Collins JM, Magrina JF. Update on intravenous leiomyomatosis: report of five patients and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;171(2):209-13.
42. Sun C, Wang XM, Liu C, Xv ZD, Wang DP, Sun XL, Deng K. Intravenous leiomyomatosis: diagnosis and follow-up with multislice computed tomography. *Am J Surg.* 2010 ;200(3):e41- 3.
43. Zeng H, Xu Z, Zhang L, Luo YI, Chen H, Zhu H, Peng L, Yu J. Intravenous leiomyomatosis with intracardiac extension depicted on computed tomography and magnetic resonance imaging scans: A report of two cases and a review of the literature. *Oncol Lett.* 2016;11(6):4255-4263.
44. Kocaoglu M, Bulakbasi N, Ugurel MS, Ors F, Tayfun C, Ucoz T. Value of magnetic resonance imaging in the depiction of intravenous leiomyomatosis extending to the heart. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27(4):630-3.
45. Fasih N, Prasad Shanbhogue AK, Macdonald DB, Fraser-Hill MA, Papadatos D, Kielar AZ, Doherty GP, Walsh C, McInnes M, Atri M. Leiomyomas beyond the uterus: unusual locations, rare manifestations. *Radiographics.* 2008;28(7):1931-48c.
46. Cohen DT, Oliva E, Hahn PF, Fuller AF Jr, Lee SI. Uterine smooth-muscle tumors with unusual growth patterns: imaging with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(1):246-55.
47. Peters PJ, Reinhardt S. The echocardiographic evaluation of intracardiac masses: a review. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(2):230-40.
48. Galajda Z, Copotioiu C, Suci H, Tint D, Glasz T, Deac R. The diagnosis, morphological particularities, and surgical technique in a case of intravascular leiomyoma extended to the right heart chambers. *J Vasc Surg.* 2010;51(4):1000-2.
49. Wilson M, Evans F, Mylona E, Murray C, Govind A. Microscopic intravenous leiomyomatosis: an incidental finding at myomectomy. *J Obstet Gynaecol.* 2011;31(1):96-7.

50. Thian YL, Tan KH, Kwek JW, Wang J, Chern B, Yam KL. Leiomyomatosis peritonealis disseminata and subcutaneous myoma--a rare complication of laparoscopic myomectomy. *Abdom Imaging*. 2009;34(2):235-8.
51. Virzì G, Ragazzi S, Bussichella F, D'Agati P, Caputo S, Scaravilli F, Piazza D. Intravenous leiomyomatosis extending from the inferior caval vein to the pulmonary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(3):831-2.
52. Ge Z, Wang Y, Qi Z, Zhang Q, Jin J, Li J. Ultrasound appearance of intravenous leiomyomatosis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(35):e16913.
53. Schäfer HM, Isaak A, Gürke L. Case report of an intracaval leiomyomatosis 10 months after complete hysterectomy. *Int J Surg Case Rep*. 2017;35:1-3.
54. Mandelbaum I, Pauletto FJ, Nasser WK. Resection of a leiomyoma of the inferior vena cava that produced tricuspid valvular obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1974;67(4):561-7.
55. Ma G, Miao Q, Liu X, Zhang C, Liu J, Zheng Y, Shao J, Cheng N, Du S, Hu Z, Ren Z, Sun L. Different surgical strategies of patients with intravenous leiomyomatosis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(37):e4902
56. Castelli P, Caronno R, Piffaretti G, Tozzi M. Intravenous uterine leiomyomatosis with right heart extension: successful two-stage surgical removal. *Ann Vasc Surg*. 2006;20(3):405-7.
57. Consamus EN, Reardon MJ, Ayala AG, Schwartz MR, Ro JY. Metastasizing leiomyoma to heart. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2014;10(4):251-254.
58. Baboci A, Prifti E, Xhabija N, Alimehmeti M. Surgical removal of an intravenous leiomyoma with intracardiac extension and pulmonary benign metastases. *Heart Lung Circ*. 2014;23(2):174-176
59. Lin J, Song X, Liu C. Pelvic intravascular leiomyomatosis associated with benign pulmonary metastasizing leiomyoma: clinicopathologic, clonality, and copy number variance analysis. *Int J Gynecol Pathol*. 2014;33(2):140-5.
60. Zhang G, Yu X, Lang J. Intravenous leiomyomatosis with inferior vena cava or intracardiac extension and concurrent bilateral multiple pulmonary nodules: A report of 2 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(35):e4722.
61. Liu J, Liang M, Ma G, Liu X, Cheng N, Cao D, Yu C, Du S, Miao Q, Zhang C. Surgical treatment for intravenous-cardiac leiomyomatosis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;54(3):483-490.
62. Gehr NR, Lund O, Alstrup P, Nielsen JS, Villadsen AB, Bartholdy NJ. Recurrence of uterine intravenous leiomyomatosis with intracardiac extension. Diagnostic considerations and surgical removal. *Scand Cardiovasc J*. 1999;33(5):312-4.
63. Mitsuhashi A, Nagai Y, Sugita M, Nakajima N, Sekiya S. GnRH agonist for intravenous leiomyomatosis with cardiac extension. A case report. *J Reprod Med*. 1999;44(10):883-6.
64. Yu X, Zhang G, Lang J, Liu B, Zhao D. Factors associated with recurrence after surgical resection in women with intravenous leiomyomatosis. *Obstet Gynecol*. 2016;128(5):1018-1024.

ELIZA PENELOPA NICOLAESCU¹, MARIANA SPRINCEAN^{2,3}

DEZVOLTARE PERSONALITATII LA DELINCVENUL ADOLESCENT

¹Doctorand, Universitatea Pedagogică de Stat „Ion Creangă”,
²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “N. Testemițanu”,
³Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

SUMMARY

PERSONALITY DEVELOPMENT IN ADOLESCENT CRIME

Key words: adolescents, juvenile delinquency, Big Five

In this article we present the results of the formative experiment on the results obtained following the application of a psychological intervention program for the improvement of the personality of the delinquent teenagers.

РЕЗЮМЕ

РАЗВИТИЕ ЛИЧНОСТИ В ПРЕСТУПНОСТИ ПОДРОСТКОВ

Ключевые слова: подростки, преступность несовершеннолетних, модель Big five

В данной статье мы представляем результаты формирующего эксперимента по результатам применения программы психологического вмешательства для улучшения личности подростков-правонарушителей.

Introducere. Delincvența juvenilă este una dintre cele mai incitante și mai influente domenii de cercetare în domeniul științelor comportamentale și a devenit un punct de interes pentru cercetările din psihologie și sociologie. Delincvența este o tulburare de conduită în tinerețe, iar discuția despre delincvența juvenilă acordă atenție tendințelor vârstei, dezvoltării morale și continuității și cursului comportamentului antisocial. Acestea sunt direct sau indirect influențate de diferitele tendințe istorice, inclusiv de schimbările în societate și în familie. Numeroase cercetări analizează critic rolului trăsăturilor de personalitate în delincvența juvenilă și comportamentul criminal și încearcă să determine dacă acești factori sunt predictivi ai recidivei viitoare. În ciuda unui cadru legal strict, infracțiunile juvenile penale rămân alarmante și acest articol își propune să contribuie la literatura existentă pentru a înțelege modul în care personalitatea influențează activitatea criminală.

Delincvența juvenilă este în general înțeleasă din perspectiva evolutivă a condițiilor biografice sociale, a indiciilor situaționali și a circumstanțelor sociale. Apariția criminalității la tineri are în centrul atenției și condițiile de vulnerabilitate individuală, adică predispozițiile ce permit în mod efectiv tânărului, în condiții biografice sau sociale favorizante, să inițieze acțiuni penale. Creșterea

și declinul delincvenței se caracterizează prin două dimensiuni, această distincție corespunde diferențierii dintre escaladarea pe termen lung a delincvenței cu debut precoce și escaladarea pe termen scurt ce investighează delincvența limitată la perioada adolescenței. Articolul de față prezintă rezultatele parțiale ale cercetării formative din cadrul lucrării doctorale *Dezvoltarea personalității adolescenților delincvenți*, anume rezultatele obținute în fazele de test și post-test la *Inventarul de personalitate DECAS* (Sava, 2008), realizat după modelul celor cinci dimensiuni fundamentale ale personalității: *Deschiderea, Extraversiunea, Conștiinciozitatea, Agreabilitatea și Stabilitatea*.

Teoriile delincvenței situează trăsăturile de personalitate printre factorii favorizanți pentru infracționalitate. Personalitatea se conturează de timpuriu, când copilul percepe și observă atent realitatea înconjurătoare. Adolescența este vârsta critică pe traseul definitivării personalității, capacitatea de analiză și sinteză este crescută, dar instabilă, de aceea mediul în care tânărul crește își pune puternic amprenta asupra dezvoltării lui. Întrebările și frământările din perioada adolescenței sunt definitorii pentru cristalizarea ulterioară a personalității, pentru conturarea unui ideal, pentru formarea unui sistem de valori ce vor ghida comportamentul. Putem

spune că personalitatea delincentului juvenil reprezintă conjugarea nefericită a acelor factori ce contribuie la dezvoltarea personalității sale, din care rezultă o persoană care întâmpină dificultăți în adaptarea adecvată la cerințele societății. Modelul cel mai folosit în investigarea personalității (inclusiv în legătură cu delinvența) este modelul 5 trăsături (Big five) [5]. Cele mai numeroase studii au găsit două trăsături relaționate semnificativ cu delinvența, anume *Conștiinciozitatea* și *Agreeabilitatea* [12]. La acestea două, alte studii, mai puține însă, adaugă și *Deschiderea* [2, 12]. Implicit, toate studiile care pus în legătură metodologică cele 5 trăsături și infracționalitatea au postulat faptul că modelul reprezintă “cele mai importante dimensiuni ale cadrului social” [1, 7] și, în consecință, pot explica și delinvența, prin conceptualizarea și fațetele celor două trăsături.

Conștiinciozitatea, cunoscută și sub numele de constrângere, este tendința individului de a fi orientat spre scop, obiectiv și planificat, descrie capacitatea persoanei de a respecta normele și regulile prescrise social, de a-și întârzia satisfacerea impulsurilor și controlarea lor [4]. *Conștiinciozitatea* reflectă caracteristicile organizării și auto-disciplinării și poate indica abilitățile tânărului de a se concentra asupra obiectivelor pe termen lung, corelată fiind cu controlul asupra impulsurilor și autoreglarea [3]. Studiile au relevat influența tendințelor de autocontrol slab în manifestarea tulburărilor de conduită la adolescenți și adulți [9]. Mai mult, impulsivitatea sau dezinhibarea este mai puternic legată de un curs al vieții cu multiple acte de delinvență antisocială persistentă decât actele antisociale limitate la perioada adolescenței [8]. Fațetele *Conștiinciozității* sunt: 1. Competența (măsura în care persoana se simte capabilă să facă față evenimentelor de zi cu zi), 2. Ordinea (măsura în care persoana este organizată, îngrijită, ordonată), 3. Simțul datoriei (măsura în care acțiunile sunt guvernate de conștiință, aderă la principii etice și îndeplinește obligații morale), 4. Dorința de realizare (măsura aspirațiilor înalte și efortul pentru atingerea scopurilor), 5. Autodisciplină (capacitatea de a duce la bun sfârșit sarcinile, împotriva plictisului și a factorilor distractori), 6. Deliberare (măsoară tendința de a reflecta, a gândi atent înainte de a acționa sau vorbi).

Agreeabilitatea este o dispoziție interpersonală și reprezintă tendința persoanei de a fi prosocială, caldă, iertătoare, empatică, directă și orientată către alții, include trăsături precum bunătate, spirit de cooperare, încredere, modestie [4]. Nivelurile scăzute ale *Agreeabilității* sugerează tendința de a fi manipulativ, cinic, nepolitic, suspicios și caracterizează tulburările de personalitate, delinvența și problemele de comportament externalizate [idem]. Fațetele *Agreeabilității* sunt: 1. Încrederea (care se referă la încrederea în sinceritatea semenilor și în buna lor credință), 2. Onestitatea (adică tendința de a fi onest și sincer), 3. Altruismul (care se referă la preocuparea activă pentru binele semenilor, fiind

exprimată prin generozitate, dorința și disponibilitate de a-i ajuta pe cei care au nevoie), 4. Complanța (tendința de a inhiba pornirile agresive și de a preveni conflictele interpersonale), 5. Modestia (tendința de a nu supralicita propriile realizări), 6. Blandețea (atitudini de simpatie și grijă pentru semenii).

Deschiderea surprinde curiozitatea intelectuală, originalitatea, creativitatea și aprecierea estetică și a noutății și este caracterizată ca deschidere spre sentimente, idei noi, flexibilitate a gândirii, valori și disponibilitate de a se deda la fantezie, fapt ce are un control important asupra emoțiilor [5].

Obiectivul general al cercetării formative a fost diminuarea potențialului delincent al adolescenților prin activarea resurselor personale, ca urmare a participării la grupul de intervenție psihologică.

Obiectivele specifice ale cercetării au avut în vedere diminuarea nivelului tulburărilor de externalizare (1.conduită, 2.dependența de substanțe, 3.predispoziția spre violență, 4.problemă școlare), stabilizarea profilului pulsional, dezvoltarea judecății morale și dezvoltarea personalității. Variabila independentă este programul de intervenție psihologică la care adolescenții au participat cu scopul diminuării potențialului delincent. Așadar, am presupus că programul de intervenție psihologică poate modifica acei factori de personalitate implicați, conform literaturii de specialitate studiate, în delinvența juvenilă.

Participanții. Au fost implicate 24 de persoane, 17 de gen masculin și 7 de gen feminin. Media de vârstă a fost de 16.3 (AS=4.3 ani. Vârsta minimă a fost de 14 de ani, iar cea maximă 17. Participanții au fost împărțiți în două grupuri. Grupul experimental (GE) – format din 12 de persoane (8 băieți și 4 fete), împărțiți pe două grupuri de dezvoltare personală, centrate pe diminuarea potențialului delincent. Membrii acestor grupuri au participat la 8 întâlniri care s-au desfășurat pe o perioadă de două luni, totalizând 36 de ore. Grupul de control (GC) – este comparabil din punct de vedere statistic (vârstă, gen, nivel de dezvoltare a imaginii de sine) și format din 12 de persoane.

Designul cercetării. Cercetarea de față are un design experimental, longitudinal și cantitativ, descriptiv și inferențial. Un lot de 24 de adolescenți a fost investigat cu privire la anumite componente ale comportamentului potențial delincent. Lotul integral a fost împărțit aleatoriu în două grupuri: un grup experimental (GE) și un grup de control (GC). Grupul experimental (GE) a participat la un program de intervenție psihologică care urmărește diminuarea potențialului delincent. După desfășurarea experimentului am realizat o nouă măsurătoare a celor două grupuri și această fază am denumit-o *retest*.

Rezultatele cercetării. În urma realizării programului de intervenție am aplicat din nou probele din etapa de constatare. În acest articol prezentăm rezultatele obținute de GE și GC la Inventarul de personalitate BIG FIVE. Menționăm că înaintea programului de intervenție am identificat lipsa semnificației statistice a diferenței dintre cele două distribuții, deci putem spune că GE și GC au fost omogene.

La Scala *Deschidere*, participanții puteau obține un scor între 20 și 80 de puncte. Înaintea intervenției scorul minim a fost de 21 de puncte, iar cel maxim 76. Media

scorurilor la acest chestionar a fost de 34.92 (liminf 95%=29.12, limsup 95%=40.71, AS=13.72, ES=2.8). Pentru GE, media scorurilor este de 32.92 (liminf 95%=25.46, limsup=40.38, AS=11.74, ES=3.39), iar pentru GC media scorurilor este de 39.92 (liminf=26.92, limsup=46.91, AS=15.72, ES=4.54).

La finalul intervenției psihologice, media GE a fost de 49.17 (liminf 95%=, limsup 95%=, AS=10.93, ES=3.15). Media GC a fost de 36.92 (liminf 95%=27.11, limsup 95%=46.73, AS=15.44, ES=4.45).

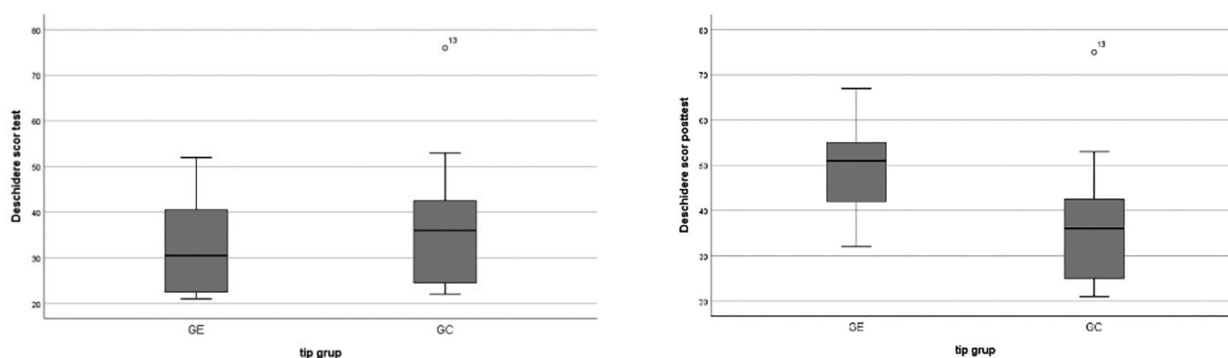


Fig. 1. Boxplot pentru mediile la scala *Deschidere* GE și GC faza de retest

Testul neparametric Mann-Whitney indică o diferență semnificativă a nivelului de deschidere în funcție de grupul din care fac parte adolescenții (Rang Med GE=15.83, Rang Med GC=9.17 (U=32, z=-2.313, p (unidirecțional) =.020). Putem observa că nivelul de deschidere al adolescenților care au participat la programul de intervenție este semnificativ mai mare decât al celor care nu au participat la program.

La Scala *Extraversie*, înaintea intervenției scorul minim a fost de 25 de puncte, iar cel maxim 71. Media scorurilor

la acest chestionar a fost de 45.46 (liminf 95%=39.93, limsup 95%=50.99, AS=13.01, ES=2.67). Pentru GE, media scorurilor este de 41.92 (liminf 95%=32.97, limsup=50.86, AS=14.08, ES=4.06), iar pentru GC media scorurilor este de 49 (liminf=41.67, limsup=56.33, AS=11.54, ES=3.33).

La finalul intervenției psihologice, media GE a fost de 43 (liminf 95%=34.61, limsup 95%=51.39, AS=13.21, ES=3.81). Media GC a fost de 49.67 (liminf 95%=42.04, limsup 95%=57.29, AS=12.03, ES=3.46).

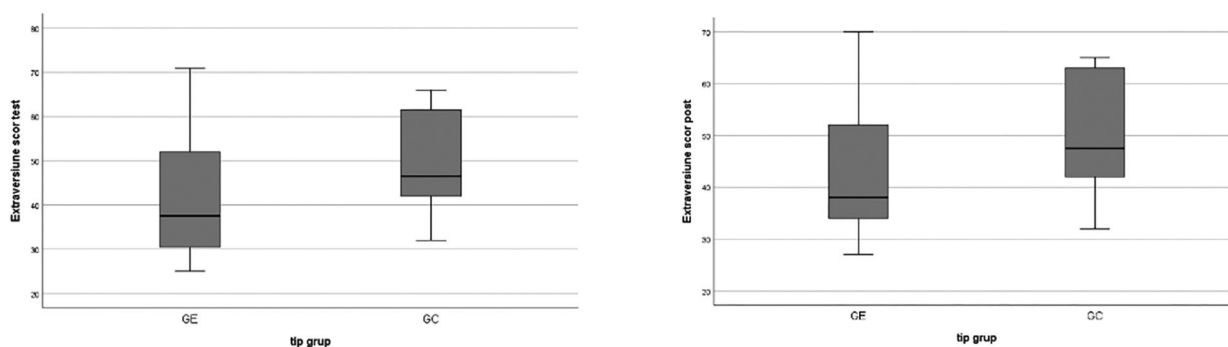


Fig. 2. Bloxpot pentru mediile *Extraversiunii* GC și GE, retest

Testul neparametric Mann-Whitney indică o diferență nesemnificativă a nivelului de Extraversie în funcție de grupul din care fac parte adolescenții (Rang Med GE=10.38, Rang Med GC=14.63 (U=46.5, z=-1.475, p (unidirecțional) =.143).

Putem spune că nivelul de Extraversie nu a fost afectat de participarea la intervenția psihologică. De altfel, raportul introversie/extraversie este unul dintre cele mai stabile în structura personalității, nivelul mediu ridicat face ca persoana să fie entuziastă, active și optimist, să inițieze facil contacte sociale și să fie apropiat de semenii. Un nivel prea înalt face ca individual să fie guraliv, să aibă tendințe dominante și să se plictisească repede.

Pentru Scala Conștiinciozitate, înainte de intervenție scorul minim a fost de 20 de puncte, iar cel maxim 52. Remarcăm că niciun participant nu a trecut de nivelul mediu al acestei scale. Media scorurilor la acest chestionar a fost de 32.63 (liminf 95%=29, limsup 95%=36.25, AS=8.57, ES=1.75). Pentru GE, media scorurilor este de 30.9 (liminf 95%=26.51, limsup=35.32, AS=6.93, ES=2), iar pentru GC media scorurilor este de 34.33 (liminf=28, limsup=40.67, AS=9.96, ES=2.87).

La finalul intervenției psihologice, media GE a fost de 48 (liminf 95%=44.85, limsup 95%=51.58, AS=5.21, ES=1.5). Media GC a fost de 33.42 (liminf 95%=28.13, limsup 95%=38.7, AS=8.31, ES=2.4).

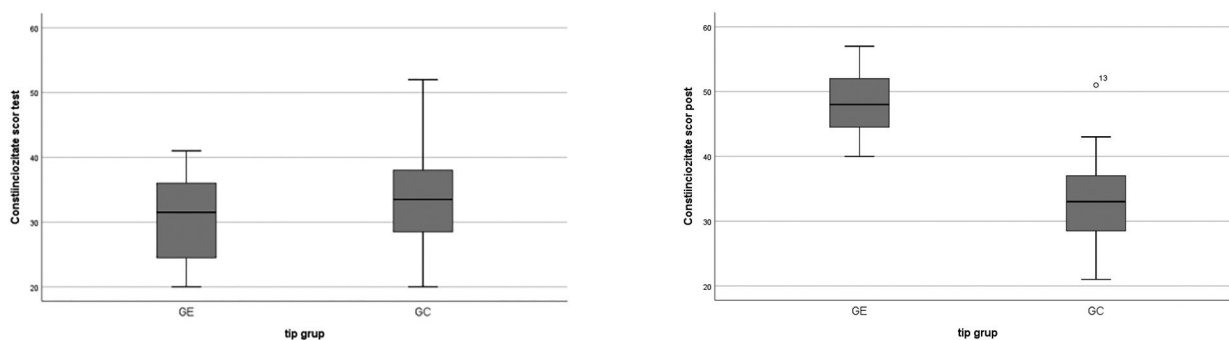


Fig. 3. Bloxpot pentru mediile Conștiinciozității GC și GE, retest

Testul neparametric Mann-Whitney indică o diferență semnificativă a nivelului de Conștiinciozitate în funcție de grupul din care fac parte adolescenții (Rang Med GE=17.58, Rang Med GC=7.42 (U=11, z=-3.523, p (unidirecțional) =.0001).

Putem spune că nivelul de Conștiinciozitate a fost afectat semnificativ de participarea la intervenția psihologică. Conștiinciozitatea este unul dintre factorii cei mai implicați în delinvența juvenilă, un nivel scăzut denotă tendința individului de a încălca regulile sau responsabilitățile, probleme de auto-disciplinare.

Pentru Scala Agreabilitate, înainte de intervenție scorul

minim a fost de 22 de puncte, iar cel maxim 62. Media scorurilor la acest chestionar a fost de 37.58 (liminf 95%=34.63, limsup 95%=40.54, AS=6.99, ES=1.42). Pentru GE, media scorurilor este de 37 (liminf 95%=32.08, limsup=41.92, AS=7.74, ES=2.23), iar pentru GC media scorurilor este de 38.17 (liminf=34.8, limsup=42.26, AS=6.43, ES=1.85).

La finalul intervenției psihologice, media GE a fost de 50.67 (liminf 95%=45.38, limsup 95%=55.96, AS=8.32, ES=2.4). Media GC a fost de 38.4 (liminf 95%=34.1, limsup 95%=42.73, AS=6.78, ES=1.96).

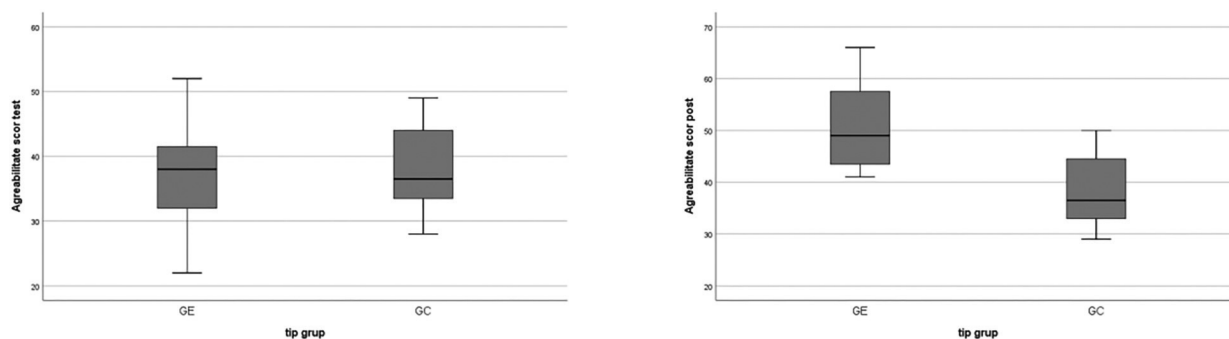
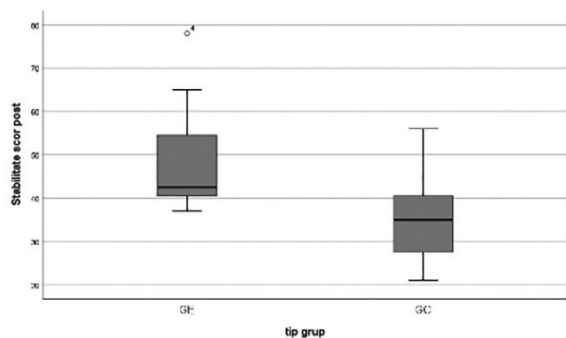


Fig. 4. Bloxpot pentru mediile Scalei Agreabilitate, GC și GE, retest

Testul neparametric Mann-Whitney indică o diferență semnificativă a nivelului de *Agreeabilitate* în funcție de grupul din care fac parte adolescenții (Rang Med GE=16.92, Rang Med GC=8.08 (U=19, z=-3.065, p (unidirecțional) =.002).

Putem spune că nivelul de *Agreeabilitate* a fost modificat semnificativ de participarea la intervenția psihologică. *Agreeabilitatea* este unul factor important implicat în delinvența juvenilă, un nivel scăzut denotă tendința de combativitate care, uneori, poate genera violență, insensibilitate la nevoile celorlalți, anti-socialitate.

Pentru Scala *Stabilitate emoțională*, înainte de intervenție



scorul minim a fost de 21 de puncte, iar cel maxim 56. Media scorurilor la acest chestionar a fost de 37.29 (liminf 95%=27.82, limsup 95%=36.77, AS=10.59, ES=2.16). Pentru GE, media scorurilor este de 31.17 (liminf 95%=23.06, limsup=39.27, AS=12.75, ES=3.68), iar pentru GC media scorurilor este de 33.42 (liminf=28.13, limsup=38.71, AS=8.32, ES=2.4).

După desfășurarea intervenției psihologice, media GE a fost de 48.33 (liminf 95%=40.39, limsup 95%=56.28, AS=12.5, ES=3.6). Media GC a fost de 35.58 (liminf 95%=28.74, limsup 95%=42.4, AS=10.76, ES=3.1).

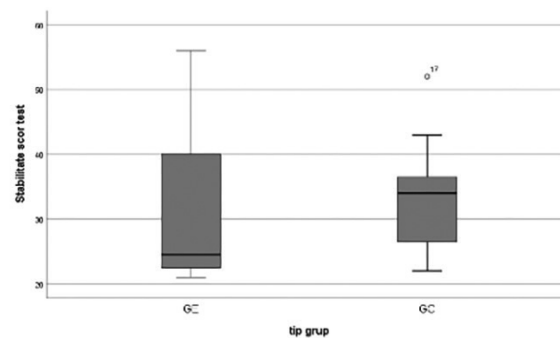


Fig. 5. Bloxpot pentru mediile Scalei *Stabilitate*, GC și GE retest

Testul neparametric Mann-Whitney indică o diferență semnificativă a nivelului de *Stabilitate* în funcție de grupul din care fac parte adolescenții (Rang Med GE=16.38, Rang Med GC=8.63 (U=25.5, z=-2.68, p (unidirecțional) =.007).

Putem spune că nivelul de *Stabilitate* a fost modificat semnificativ de participarea la intervenția psihologică. *Stabilitatea* este unul factor important implicat în delinvența juvenilă, un nivel scăzut denotă tendința unor așteptări nerealiste, iar un nivel exagerat de ridicat poate indica indiferență, lipsă de tact, insensibilitate, subestimarea problemelor.

Concluzii. Obiectivele parțiale ale lucrării au avut în vedere măsurarea efectului pe care programul de intervenție psihologică îl poate avea asupra anumitor factori de personalitate, tendințe pulsionale, dezvoltării morale și ameliorării tulburărilor specifice adolescenței. Factorii BIG FIVE constatați ca predictor ai comportamentului delincent în experimentul constator au înregistrat creșteri semnificative statistic: Deschiderea, Conștiinciozitatea, *Agreeabilitatea* și *Stabilitatea*. De menționat că acești factori reprezintă trăsături care în anumite combinații pot descifra alte trăsături de personalitate prezumtiv implicate în delinvență. Astfel, nivelele scăzute ale *Agreeabilității* și Conștiinciozității alături de un nivel ridicat de Extraversie pot dezvălui o personalitate agresivă. Conștiinciozitatea și *Stabilitatea* scăzute, însoțite de nivele înalte de Deschidere și Extraversie pot revela o personalitate cu autocontrol redus, dezinhbată. Lipsa de sensibilitate poate fi

revelată de nivele scăzute de Deschidere, *Agreeabilitate* în combinație cu *Stabilitatea* [10].

Eficiența programului de intervenție psihologică demonstrează validitatea acelor teorii ale personalității care susțin că individual este capabil de schimbare. Dealtfel, modelul 5 *trăsături* este adesea folosit pentru a măsura tocmai schimbarea personalității. De altfel, unele cercetări susțin cu atât mai mult schimbarea personalității adolescentului, care este extrem de instabilă. Conștiinciozitatea scade din copilăria târzie până la adolescență, dar apoi revine din adolescență până la maturitate. *Agreeabilitatea* scade, de asemenea, de la copilăria târzie până la adolescență, dar apoi revine din adolescență până la maturitate. Extraversiunea scade de la copilărie la adolescență și apoi nu se schimbă semnificativ [11]. Acești factori sunt puternic implicați în delinvența juvenilă și de aceea programele de intervenție psihologică pot schimba destinele unor tineri care au, în acest fel, șanse crescute de adaptare adecvată, non-delinventă, la viața socială.

BIBLIOGRAFIE

1. Buss, D.M. *Social adaptation and five major factors of personality*. În J.S. Wiggins (Ed.). *The Five-factor Model of Personality: Theoretical Perspectives* (pp.180-207), New York, Guilford, 1996
2. Dam, C., Janssens, J., De Bruyn, Eric. PEN, Big Five, juvenile delinquency and criminal recidivism. *Personality and Individual Differences*, 2005
3. Gungea, Meera & Jaunky, Vishal & Ramesh, Vani.

- Personality Traits and Juvenile Delinquency: A critical analysis. *International Journal of Conceptions on Management and Social Sciences*. 5. 42-46, 2017
4. John, O.P., Srivastava, S. *The Big Five factor taxonomy: History, measurement, and theoretical perspectives*. In L.A. Pervin & O.P. John (eds.), *Handbook of personality: Theory and research* (2nd ed.) (pp. 102-138). New York, Guilford, 1999
 5. McCrae, R. R., Costa, P. T., Jr. *Personality in adulthood: A Five-Factor Theory perspective (2nd ed.)*. New York: Guilford Press., 2003
 6. McCrae, Robert R.; Paul T. Costa Jr; Antonio Terracciano; Wayne D. Parker; Carol J. Mills; Filip De Fruyt; Ivan Mervielde. Personality Trait Development From Age 12 to 18: Longitudinal, Cross-Sectional, and Cross-Cultural Analyses. *Journal of Personality and Social Psychology*. 83 (6): 1456–1468, 2002
 7. Miller, J. D., & Lynam, D. Structural Models of Personality and Their Relation to Antisocial Behaviour: A Meta-Analytic Review. *Criminology*, 39, 765-798, 2001
 8. Moffitt, T. E., Lynam, D. R., & Silva, P. A. *Life course persistent and adolescence-limited antisocial behavior. A research review and a research agenda*, in B. Lahey, TE Moffitt and A. Caspi (eds.), *The Causes of Conduct Disorder and Serious Juvenile Delinquency*, New York, Guilford, 2002
 9. Rubin, K.H., Burgess, K., Kennedy, A.E., & Stewart. S. *Social withdrawal and inhibition in childhood*. In E. Mash & R. Barkley (Eds.). *Child Psychopathology* (pp. 372-406). (2nd edition). New York: Guilford, 2003
 10. Minulescu, M *Inventarul de personalitate BIG FIVE – ABCD-M, Manualul utilizatorului*. Bucuresti: ArtPress, 2008
 11. Soto, Christopher J.; John, OP; Gosling, SD; Potter, J. Age Differences in Personality Traits From 10 to 65: Big Five Domains and Facets in a Large Cross-Sectional Sample. *Journal of Personality and Social Psychology*. 100(2): 330–348, 2011
 12. Wiebe, Richard Delinquent Behavior and the Five-Factor Model: Hiding in the Adaptive Landscape?, in *Individual Differences Research* 2(1):38-62, 2017

¹ANA MIȘINA, ^{2,3}CORINA ȘCERBATIUC-CONDUR, ^{2,3}I. MIȘIN

SARCINA ECTOPICĂ POSTHISTERECTOMIE

¹Secția Ginecologie Chirurgicală, Institutul Mamei și Copilului,

²Laboratorul Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

³IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova

REZUMAT

SARCINA ECTOPICĂ POSTHISTERECTOMIE

Cuvinte-cheie: histerectomie, sarcină ectopică, ectopie.

Sarcina ectopică posthisterectomie este o variantă foarte rar întâlnită de ectopie, în literatură fiind raportate un număr limitat de cazuri. În dependență de timpul de la intervenție la stabilirea diagnosticului este divizată în două tipuri: precoce și tardivă. Nu are simptomată patognomonică și foarte des acest diagnostic diferențial este omis. Examenul imagistic oferă date suficiente pentru posibilitatea de stabilire a diagnosticului preoperator, dar cel mai frecvent diagnosticul este întârziat, motiv din care rezolvarea este predominant chirurgicală.

SUMMARY

ECTOPIC PREGNANCY AFTER HYSTERECTOMY

Keywords: hysterectomy, ectopic pregnancy, ectopy

Post-hysterectomy ectopic pregnancy is a very rare variant of ectopia, with a limited number of cases reported in the literature. Depending on the time from intervention to diagnosis is divided into two types: early and late. It has no pathognomonic symptoms, and very often this differential diagnosis is omitted. The imaging examination provides sufficient data for the possibility of establishing the preoperative diagnosis, but still the most frequent diagnosis is delayed, which is why the treatment is predominantly surgical.

Introducere. Sarcina ectopică (SE) este un fenomen des întâlnit la femeile de vârstă reproductivă și este definită drept implantarea ovulului fertilizat în afara cavității uterine. Conform datelor literaturii de specialitate, prevalența SE variază de la 1 la 2% [1]. Uterul nu este imperativ necesar pentru dezvoltarea unei sarcini ectopice, în așa mod, SE, foarte rar constatată, trebuie luată în considerație la paciențele cu un tablou sugestiv, în pofida anamnezei de histerectomie [2].

Generalități. Pentru prima dată SE la pacientă cu anamneză de histerectomie, a fost raportată de către Wendler P. în 1895 [3]. Actualmente, sunt date contradictorii referitor la numărul de cazuri raportate în literatura internațională de specialitate. Conform datelor publicate de către Fylstra D.L. (2015) [4] și Pivarnik K. și coaut. (2020) [5] sunt raportate 73 cazuri de SE după histerectomie. În 2020, în articolul său Onwugbenu N.M. și coaut. raportează un număr de minim 81 cazuri descrise în literatură până la acel moment [6]. În review-ul publicat de către Shao E.X. și coaut. (2018) în literatura engleză de profil sunt evaluate 57 cazuri de SE

raportate până în anul 2016, cu excluderea celor care nu au corespuns criteriilor (disponibilitatea textului, limba engleză, lipsa dublării) [7].

În studiul efectuat, cu analiza resurselor disponibile în PubMed, cu utilizarea cuvintelor-cheie: „ectopic”, „pregnancy”, „hysterectomy” am reușit să identificăm 76 cazuri de SE [2-78]. dintre care 15 în perioada de timp aa. 2010-2020 (**Tabel 1**) [2, 4-6, 45, 48, 69, 70-77]. Nu este caracteristic o prevalență a unui grup de vârstă anumit, vârsta medie a pacientelor fiind de 35 ani.

În dependență de timpul dezvoltării sarcinii ectopice după intervenție, aceasta poate fi catalogată drept precoce sau tardivă. SE precoce este definită drept sarcina care este diagnosticată imediat postoperator, de la 29 la 96 zile [6]. Prezentările precoce sunt constate atunci când sarcina sau potențialul de dezvoltare a unei sarcini extrauterine există la momentul efectuării histerectomiei. Spermatozoizii viabili sau ovulul fertilizat poate fi prezent în anexe uterine, cu o ulterioară implantare posthisterectomie [4, 7]. Din considerentul tabloului clinic care poate mima evoluția postoperatorie complicată, acest diagnostic poate fi ușor omis, un test de sarcină în multe cazuri

ar putea fi irelevant. În acest context, este necesar de a exclude posibilitatea unei sarcini preoperator. Conform recomandărilor, histerectomia, cât și sterilizările tubare nu trebuie efectuate în faza luteală a ciclului menstrual, anume din acest considerent [4, 6]. Femeile care au un tablou clinic suspect postoperator, nu au avut sterilizări tubare în anamneză și nu au utilizat contracepția în perioada preoperatorie, necesită diagnostic diferențial cu o SE precoce [4]. În pofida acestui fapt, riscul de dezvoltare a acestui tip de sarcină există și în grupul pacienților care se includ în criteriile profilactice, fiind

descriș în literatura de profil, de către Pivarnik K. (2020) cazul pacientei cu test de sarcină preoperator negativ, cu dispozitiv intrauterin *in situ* la momentul histerectomiei, dar care 4 săptămâni postoperator s-a prezentat cu sarcină tubară eruptă, acest fapt denotă că histerectomia efectuată în faza luteală, cât și contracepția preoperatorie nu exclude riscul de apariție a unei SE, fapt elucidat și în raportul lui Cook S. și coaut. (2014) despre pacienta cu sterilizare prin ligaturare tubară cu 4 ani anterior de histerectomie [5, 48].

Tabel 1.

Cazuri de SE posthisterectomie raportate în perioada aa. 2010-2020

nr. d/o	Autor/an	Vârsta	Perioada după HE (luni)	Tipul HE	Evoluție	Localizare	Abord	β-hCG (mIU/mL)	Hemoperitoneum (ml)
#1	Ramos D.B. (2010) ^[69]	38	5	HET	în progres	tubară	deschis (vaginal)	NR	NR
#2	Hitti E. (2010) ^[70]	36	84	HESC	erupere	tubară	laparatomie	8140	NR
#3	Bansal S. (2010) ^[45]	37	48	HESC	în progres	tubară	laparotomie	NR	NR
#4	Anupama R. (2012) ^[71]	37	-	HESC	erupere	ovariană	laparotomie	43.62	100
#5	McCool R.A. (2012) ^[76]	38	21	HESC	în progres	NR	doză unică Metrotrexat	NR	NR
#6	Friedman A.M. (2013) ^[72]	41	60	HET	erupere	tubară	laparatomie	NR	1200
#7	Rajoria L. (2013) ^[77]	33	120	HET	erupere	tubo-ovarian	laparotomie	NR	NR
#8	Anis M. (2013) ^[74]	36	72	HESC	erupere	tubo-ovarian	laparoscopic	10.587	NR
#9	Yesilyurt H. (2014) ^[75]	28	36	HESC	erupere	tubară	laparotomie	74.502	500
#10	Villegas E. (2014) ^[73]	41	36	HESC	erupere	tubară	laparoscopic	10.259	500
#11	Cook S. (2014) ^[48]	34	24	HET	în progres	tubară	laparotomie	634	NR
#12	Fylstra D.L. (2015) ^[4]	32	24	HESC	erupere	tubară	laparotomie	2279	2000
#13	Ahmed D.M. (2019) ^[2]	32	72	HESC	erupere	tubară	laparotomie	NR	4500
#14	Onwugbenu N.M. (2020) ^[6]	32	84	HET	în progres	tubară	laparoscopic	21.000	NR
#15	Pivarnik K. (2020) ^[5]	30	1	HESC	erupere	tubară	laparotomie	14,028	2000
	M±m	35.1±0.9	49.1±9.1	-	-	-	-	1247±896.4	1543±567.7

Notă: HE – histerectomie; HET – histerectomie totală; HESC – histerectomie supracervicală; NR – nu este raportat.

Sarcina tardivă este definită drept sarcină diagnosticată luni sau ani după intervenția de ablație uterină, fiind raportat caz clinic despre dezvoltarea SE la 12 ani după histerectomie [8]. În acest caz, mecanismul care ar putea explica apariția SE este unul mai complex, o potențială teorie care ar explica ar fi crearea unui traiect fistulos între vagin și cavitatea peritoneală, care ar permite pasajul spermei [4, 9]. Nu este semnalizată diferență relevantă între tipul de intervenție și abord ales pentru înlăturarea uterului, dar metoda de închidere a bontului vaginal pare a fi un factor de risc pentru dezvoltarea unei SE tardive. În momentul sigilării bontului vaginal, anexele uterine sunt trase în proximitatea bontului, cu existența unei posibilități de încorporare în sutură sau prolaps ulterior, ceea ce crește semnificativ riscul de formare a unei fistule între cavitatea peritoneală și vagin [7]. Abordul abdominal scade acest risc din perspectiva

posibilității aplicării de suturi adecvate în comparații cu HE vaginală [7].

Histerectomia supracervicală la fel impune unele riscuri de persistare a comunicării dintre cavitatea peritoneală și vagin. Conform afirmației lui Fylstra D. L (2015) nu este posibil de a preveni o SE tardivă, pe când prevenția ei constă anume în profilaxia formării de canal fistular [4]. Modalitățile cel mai frecvent asociate cu dezvoltarea unei SE tardive sunt histerectomie vaginală, urmată de supracervicală, celelalte tehnici permițând de a menține vaginul și bontul uterin izolate [4, 6]. Alte cauze care duc la formare la astfel de fistule sunt infecția, dezvoltarea țesutului granular excesiv, prolapsul anexelor uterine sau bont cervical care nu a fost peritonizat [6, 7]. Este necesară implementarea tacticilor de reducere a riscurilor de SE posthisterectomie și anume prin micșorarea riscurilor de dezvoltare a hematoamelor, infecțiilor, abceselor

postoperatorii, dar și a dehiscențelor. Evitarea comunicării cu cavitatea peritoneală trebuie să devină prioritară [6]. O eventuală salpingectomie bilaterală nu protejează de posibilitatea sarcinii ovariene sau abdominale. Nu este de neglijat efectuarea histerectomiei totale preferențial celei supracericale, cu elaborarea unor standarde de suturare a bontului vaginal [4, 6].

Din cele 76 cazuri de SE posthisterectomie elucidate în literatură la momentul actual, în 31 cazuri a fost raportat SE precoce [5, 10-39], în 45 cazuri – SE tardive [2, 3, 4, 6, 8, 9, 39-77]. În perioada 2010-2020 a fost publicat doar un singur caz de SE precoce, restul 14 fiind tardive [5]. În cazul SE precoce, în 15 cazuri a fost efectuată histerectomie vaginală [15-21, 25, 26, 29-31, 33, 37, 39], abord abdominal – 14 cazuri [10-14, 22-24, 27, 28, 32, 34, 36, 38], în 2 cazuri histerectomie totală prin abord laparoscopic [5, 35] și un singur caz de histerectomie supracericală prin abord laparoscopic. În mediu, pacientele au fost diagnosticate cu SE precoce la 55.2 zile posthisterectomie. Cel mai scurt interval de timp între intervenție și stabilirea diagnosticului de SE este raportat de către Reese W.A. și coaut. (1989) la o pacientă de 26 de ani, care anterior prezentării cu SE a suportat histerectomie vaginală pentru cancer de col uterin. Pacienta a relatat despre act sexual neprotejat anterior intervenției, de altfel ca și în alte cazuri de SE precoce atestate în literatură [19, 23, 30, 48]. Nu este stabilită diferență în dependență de tipul intervenției, în cazul SE precoce, practic acest fapt este neglijabil.

În grupul pacientelor diagnosticate tardiv: HE vaginală – 21 cazuri [3, 9, 41, 46, 49, 52-61, 64, 66, 68, 69, 72, 77]; HE subtotală transabdominală – 12 cazuri [4, 40, 42, 43, 45, 47, 65, 70, 71, 73, 74]; histerectomie cezariană – 4 [2, 8, 67, 75], în 2 cazuri prin abord laparoscopic: histerectomie vaginală [62] și supracericală [63]. Astfel, în 46.5% cazuri SE a survenit după histerectomie vaginală, care conform datelor din literatură reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea SE. Canalul cervical dilatat păstrat în cazul ablațiilor asociate operației cezariene la fel reprezintă un factor de risc de dezvoltare a comunicării cu cavitatea peritoneală [4].

Tablou clinic și diagnostic. SE posthisterectomie nu are un tablou clinic patognomonic, și frecvent diagnosticarea este tergiversată din diverse motive: în cazul celor precoce neapărat intuirea unei complicații postoperatorii, pe când în cazul celor tardive acest diagnostic diferențial nu se ia în calcul din considerentul incidenței reduse, lipsa de cunoaștere și simptome nespecifice.

Majoritatea pacientelor sunt examinate din perspectiva unei patologii chirurgicale acute, în special în cazul celor cu SE tardivă, fiind necesar diagnostic diferențial cu apendicită acută, ocluzie intestinală, maladie aderențială, diverticulită, cistită, torsiune de ovar, chist ovarian erupt, endometrioză, tumoare ovariană, colecistită, colică renală [6, 8, 52-54, 64]. De regulă pacientele acuză durere abdominală sau pelviană severă asociată, în unele

cazuri, cu greață, vomă, sângerări vaginale, dispareunie și mastalgii [6]. Faptul întârzierii diagnosticului corect crește semnificativ rata de morbiditate și mortalitate. În cazul SE cu erupere pacientele dezvoltă tablou clinic de hemoragie intraabdominală, volumul hemoperitoneului variază, probabil în dependență de timpul intervenției. Astfel în cazul pacientei raportate de către Ahmed DM. și coaut. (2019), din considerentul întârzierii diagnosticului și intervenției chirurgicale, volumul hemoperitoneului a constituit 4500 ml, fapt care deja pune în pericol viața pacientei [2].

Onwugbenu N.M. (2020) în articolul publicat relatează cazul pacientei de 32 ani, cu anamnezic de histerectomie, care a prezentat durere pe flancul drept pentru mai multe săptămâni, dar care cedau la analgezie și repaus, dar care s-a adresat în mod urgent pentru durere acută după act sexual. Ultrasonografic a fost stabilit diagnosticul de sarcină tubară și pacienta a fost supusă intervenției chirurgicale [6]. În cazul dat diagnosticul de sarcină nu a fost considerat la internare. Fader A.N. și coaut. (2007) raportează studiul de caz al pacientei care a suportat histerectomie și după 9 săptămâni de la intervenție este diagnosticată cu hematom. Durerea persistentă a dus la readresarea pacientei către unitatea medicală încă peste 3 săptămâni. În cadrul examinării tomografice a fost stabilit diagnosticul de SE [38].

Un instrument util în stabilirea timpurie a diagnosticului este determinarea beta-gonotropinei corionice (β -hCG), care este practic neglijată în caz de SE, din considerentul anamnezicului, iar dacă este prelevată, atunci la un stadiu tardiv, când sunt epuizate alte instrumente de diagnostic sau potențiale diagnostice [6]. Conform datelor din literatură aceasta a fost prelevată doar în 49% cazuri [7]. În intervalul de timp aa. 2010-2020, nivelul de β -hCG a fost raportat în 9 cazuri din 14, valoarea medie fiind de 1247 mIU/mL [4-6, 48, 70, 71, 73, 74, 75].

Examinarea imagistică este relevantă pentru stabilirea activității fetale, frecvent fiind suficientă examinarea ultrasonografică. Shao E.X. și coaut. relatează despre eficiența diagnosticării ultrasonografice corecte în 21% cazuri, prin determinarea sacului gestațional, activității cardiace fetale, sau structuri fetale [7]. În cazurile dubioase se recurge la tomografie computerizată sau imagistică prin rezonanță magnetică. Imaginea IRM sugestivă pentru SE este formațiune heterogenă, cu pereți de intensitate diminuată și conținut lichidian. Structura cistică bine delimitată, cu vascularizare slabă circulară – semnul “inelului de foc” [74]. Fiind o provocare, diagnosticul de SE posthisterectomie a fost stabilit preoperator în toate cazurile raportate în perioada aa. 2010-2020.

Evoluție. În 1980, Jackson P. raportează cazul pacientei de 23 de ani, care 3 săptămâni posthisterectomie prezintă durere persistentă în fosa iliacă dreaptă, care apărea episodic pe durată a 23 săptămâni după intervenție. Ultrasonografic este stabilit diagnosticul de SE. Pacienta a fost monitorizată săptămânal. La 36. 2 săptămâni pacienta a fost supusă laparotomiei din cauza dezvoltării

preeclampsiei, fiind extras un făt sănatos, fără abateri de dezvoltare, fiind externați la 17 zi postnatal [23]. În 1920 Grigg W.E. raportează despre cazul copilului născut la un an după histerectomie [40], iar Connors D. A. și coaut. (1943) raportează despre nașterea unui făt viu (termen de gestație – 6 luni) la 4 ani după histerectomie supravaginală [47].

Paradoxal, dar McMillan W.A. și coaut. (1921) și Hitti E. și coaut. (2010) au raportat cazuri recidivante de SE posthisterectomie [43, 70]. În cazul raportat de către Hitti E. și coaut., ambele SE au fost înregistrate tardiv: la 5 ani după histerectomie și la 7 ani. Prima sarcină a fost rezolvată cu administrarea de Metotrexate, pe când la 2 ani după a fost nevoie de efectuarea laparotomiei pentru SE eruptă [70]. Cazul clinic raportat de către McMillan W.A. și coaut. relevă despre pacientă de 18 ani, cu histerectomie subtotală în anamneză, care la 17 luni după este supusă intervenției cu extragerea unui făt mort din sacul amniotic intact. Încă peste 18 luni, pacienta este diagnosticată cu sarcină ectopică abdominală și decedează din cauza hemoragiei masive [43].

Aceste cazuri sunt unice, și SE posthisterectomie, de regulă se termină prin întrerupere spontană și necesitatea intervenției chirurgicale în mod urgent, fie sunt indicate din perspectiva diagnosticului diferențial cu o tumoră la acest nivel. Predominarea rezolvării chirurgicale denotă rezervele în stabilirea la timp a diagnosticului de SE [6]. Actualmente este raportat un singur caz de rezolvare conservativă a unui astfel de caz clinic, cu utilizarea Metotrexatului, în mare parte datorat suspiciunii pacientei de o eventuală sarcină conform stării ei subiective [76]. Intraoperator fiind determinat țesut trofoblastic rezidual, datorat probabil tratamentului conservativ aplicat. În acest caz, nivelul β -hCG a diminuat esențial după administrarea de Metotrexat, de la 634 mIU/mL la 7 mIU/mL peste 2 săptămâni și la 2 mIU/mL peste 4 săptămâni [48].

Conform localizării, SE posthisterectomie, ca și în cazul celor fără această anamneză, cel mai frecvent sunt localizate la nivel tubar, în cca 52% din cazuri [4, 2, 5-7, 8, 9, 17, 21, 23, 25, 26, 28-31, 34, 35, 37, 44-48, 52, 55, 59, 61, 63-66, 68-70, 72, 73, 75, 77]. Conform afirmației lui Saad Aldin E. și coaut. (2012) în cazul SE tardive, cea mai frecventă localizare (62% cazuri) este tubară [78]. Shao E.X. și coaut. la fel raportează cea mai frecventă localizare la nivel tubar – 67%, urmată de ovariană – 8%, ligamentul rotund, peretele abdominal, țesutul granular – 4%, anexe pe dreapta și peretele pelvian inferior pe dreapta [7].

În majoritatea cazurilor de SE cu erupere este constatat hemoperitoneum, conform afirmației lui Shao E.X. și coaut. – în 51% dintre cazuri, iar 17 dintre acestea au necesitat transfuzii sanguine [7]. Volumul hemoperitoneului variază, fiind raportate cazuri cu volum minor – până la 500 ml [29, 31, 64, 65, 68, 71, 73, 75], dar și hemoperitoneum masiv – 500 - 3000 ml [4, 5, 22, 25-27, 28, 33, 38, 47, 52, 55, 56, 62, 66, 72] și cel

mai mare volum raportat - 4500 ml [2]. Este înregistrat un caz finalizat cu deces cauzat de sepsis, pierderi sangvine masive [7]. În cazurile raportate în literatură în perioada 2010-2020, volumul mediu de hemoperitoneum raportat este de 1543 ml. Rata de mortalitate în caz de SE posthisterectomie ajunge la 7.4%, comparativ 0.9% în caz de sarcina ectopică cu uter intact [78].

Concluzii. SE după intervențiile de ablație uterină, indiferent de abord și tip, sunt foarte rare, dar nu sunt de neglijat, trebuie luat în considerație drept diagnostic diferențial la pacientele cu anexe uterine intacte, indiferent de timpul de la histerectomie. Necesitatea implementării unui protocol de prevenție este suficient argumentată, și ar cuprinde contracepția perioperatorie pentru evitarea unei SE precoce, dar și metodelor de profilaxie a formării de canal fistular între cavitatea peritoneală și vagin, sau bontul uterin în cazul histerectomiilor subtotale. Acest tip de SE nu are un tablou patognomic, și devine neglijabilă din momentul constatării anamnesticii de histerectomie, moment care întârzie stabilirea diagnosticului corect, respectiv exclude șansa de rezolvare non chirurgicală, dar crește morbiditatea și mortalitatea. Pacientele de vârstă reproductivă, în pofida antecedentelor de histerectomie necesită determinarea nivelului de β -hCG.

BIBLIOGRAFIE

1. Hendriks E, Rosenberg R, Prine L. Ectopic pregnancy: Diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2020;101(10):599-606.
2. Ahmed DM, Fetene AA, Asres EM, Mekonnen AW, Mamuye HG. Cervical stump pregnancy 6 years after subtotal hysterectomy: a case report. *J Med Case Rep*. 2019 3(1):135.
3. Wendler P. Ein fall con tubenschwangerschaft nach extirpatio uteri vaginalis. *Monatsschr Geburtshilfe Gynakol* 1895(Suppl.):210. (*in German*)
4. Fylstra DL. Ectopic pregnancy after hysterectomy may not be so uncommon: A case report and review of the literature. *Case Rep Womens Health*. 2015;7:8-11.
5. Pivarnik K, Syeda H. Ruptured ectopic pregnancy after hysterectomy with copper intrauterine device in place: A case report. *Case Rep Womens Health*. 2020;27:e00223.
6. Onwugbenu NM. Ectopic pregnancy after hysterectomy: A case report of ectopic pregnancy 7 years after postpartum hysterectomy. *R I Med J* (2013). 2020;103(8):50-52.
7. Shao EX, Hopper K, McKnoulty M, Kothari A. A systematic review of ectopic pregnancy after hysterectomy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;141(2):159-165.
8. Brown WD, Burrows L, Todd CS. Ectopic pregnancy after cesarean hysterectomy. *Obstet Gynecol*. 2002;99(5 Pt 2):933-4.
9. Salmi T, Punnonen R, Grönroos M. Tubal pregnancy

- after vaginal hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 1984;64(6):826-8
10. Gomez-Marquez Girones J. Un caso de embarazo extrauterino en una histerectomizada [Extrauterine pregnancy following hysterectomy]. *Rev Med Hondur.* 1952;20(163):261-3.
 11. Adams Jq, Schreier Pc. Abdominal pregnancy subsequent to total hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 1957;73(3):680-2.
 12. Claus J. Zewi seltene verlaufsformen von extrauteringraviditat. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1959;19:185. (*in German*)
 13. Smythe HJ. Ectopic pregnancy following hysterectomy. *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 1961;68:861.
 14. Ledger WJ, Daly MJ. Posthysterectomy tubal pregnancy. Report of a case. *Obstet Gynecol.* 1963;22:514-5.
 15. Graffagnino P.C. Ectopic pregnancy following vaginal hysterectomy. *Bull Muscogee Col Med Soc.* 1963;10:21.
 16. Moayer M. Extrauteringraviditat nach hysterektomie. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1965;25(7):641-644. (*in German*)
 17. Wells L.A. Ectopic pregnancy following hysterectomy. *Can Med Assoc J.* 1970;103(12):1301.
 18. Grünberger V. Seltene Komplikation nach vaginaler Uterusexstirpation [Rare complications following vaginal uterus extirpation]. *Wien Klin Wochenschr.* 1971;83(50):909-11. (*in German*)
 19. McDaniel JB Jr, Gullo TV. Pregnancies after hysterectomies. A case report and review. *J Natl Med Assoc.* 1968;60(5):366-72.
 20. Bruder ML, Vigilante M. Ectopic pregnancy after total hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 1973;41(6):891-3.
 21. Niebyl JR. Pregnancy following total hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 1974;119(4):512-5.
 22. Buchan PC. Ectopic pregnancy following total hysterectomy. *Br J Clin Pract.* 1980;34(7):227-8.
 23. Jackson P, Barrowclough IW, France JT, Phillips LI. A successful pregnancy following total hysterectomy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980;87(5):353-5.
 24. Zdravkovic M. Ekstrauterin graviditet 5 uger efter total hysterektomi [Extrauterine pregnancy 5 weeks after total hysterectomy]. *Ugeskr Laeger.* 1980;142(26):1682. Danish
 25. Cocks PS. Early ectopic pregnancy after vaginal hysterectomy. Two case reports. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980;87(5):363-5.
 26. Alexander AR, Everidge GJ. Ectopic pregnancy following total vaginal hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 1979;53(3 Suppl):7S-8S.
 27. Zolli A, Rocko JM. Ectopic pregnancy months and years after hysterectomy. *Arch Surg.* 1982;117(7):962-4..
 28. Williams RM. Ectopic pregnancy after total abdominal hysterectomy. *J R Coll Surg Edinb.* 1981;26(1):46.
 29. Nehra PC, Loginsky SJ. Pregnancy after vaginal hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 1984;64(5):735-8.
 30. Reese WA, O'Connor R, Bouzoukis JK, Sutherland SF. Tubal pregnancy after total vaginal hysterectomy. *Ann Emerg Med.* 1989;18(10):1107-10
 31. Marut EL, Zucker AJ. Tubal pregnancy following late luteal vaginal hysterectomy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1984;24(1):59-60.
 32. Meizner I, Glezerman M, Ben Harroch D, Leventhal H. Abdominal pregnancy following hysterectomy. *Isr J Med Sci.* 1983;19(3):283-5.
 33. Arora VK. Abdominal pregnancy following total hysterectomy. *Int Surg.* 1983 ;68(3):253-5.
 34. Gaeta TJ, Radeos M, Izquierdo I. Atypical ectopic pregnancy. *Am J Emerg Med.* 1993;11(3):233-4.
 35. Allen B, East M. Ectopic pregnancy after a laparoscopically-assisted vaginal hysterectomy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1998;38(1):112-3. .
 36. Wiesenfeld HC, Guido RS. Images in clinical medicine. Intraabdominal pregnancy after hysterectomy. *N Engl J Med.* 2003;349(16):1534.
 37. Binder DS. Thirteen-week abdominal pregnancy after hysterectomy. *J Emerg Med.* 2003;25(2):159-61.
 38. Fader AN, Mansuria S, Guido RS, Wiesenfeld HC. A 14-week abdominal pregnancy after total abdominal hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2007;109(2 Pt2):519-21.
 39. Knaus H. Die bedeutung der salpingektomie bie der abdomenalen und vaginalen extirpation des uterus. *Klin Wochenschr.* 1937;50:838-840. (*in German*)
 40. Grigg W.E. Pregnancy following hysterectomy. *Va Med Mon.* 1919-1920;46:9.
 41. Weil A.M. A resume of one hundred consecutive cases of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1938;35(4):602-608.
 42. Brown M.S., Shields F.E. Supracervical pregnancy following supravaginal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 1944;48(5):714-716.
 43. McMillan W.A., Dunn R.H. Abdominal pregnancy following hysterectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1921;330:199.
 44. Tagore KR, Krishna R, Charyulu PA, Latha PP, Narayana KL. A case of post-hysterectomy ectopic tubal pregnancy. *Indian J Pathol Microbiol.* 2007;50(3):558-9.
 45. Bansal S, Saini M, Harsh M, Kaur A, Chaturvedi J. Is ectopic pregnancy possible after hysterectomy? *Fertil Steril.* 2010;94(1):350.e5-7.
 46. Frech HC. Ruptured tubal pregnancy following previous vaginal hysterectomy. *J Med Assoc Ga.* 1948;37(12):451
 47. Connors D.A., Cresci J.V., Glass M. Vaginal delivery of a six month living child four years after supravaginal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 1943;45(2):309-314.
 48. Cook S, Davies N. Ectopic pregnancy after total abdominal hysterectomy. *J Obstet Gynaecol.* 2014;34(1):90.

49. Beuthe D, Wemken K. Tubargravidität nach vorangegangener Tubenligatur und Hysterektomie [Tubal pregnancy after a previous tubal ligation and hysterectomy]. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1985;45(3):188. (*in German*)
50. Grody MH, Otis RD. Ectopic pregnancy after total hysterectomy. Report of a case. *Obstet Gynecol.* 1961;17:96-8.
51. Zaczek T. Ovarian function after hysterectomy with report of a case of pregnancy following hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 1963;85(1):102-3.
52. Hanes MV. Ectopic pregnancy following total hysterectomy. Report of a case. *Obstet Gynecol.* 1964;23:882-4.
53. Lyle FM, Christianson OO. Ectopic pregnancy in an ovarian cyst eleven years after vaginal hysterectomy; case presentation. *Northwest Med.* 1955;54(12):1425-6.
54. Altinger H.P. Ectopic pregnancy after previous vaginal hysterectomy. *St Joseph Hosp Med Surg.* 1973;8:33.
55. Sims HS, Letts HW. Delayed ectopic pregnancy following vaginal hysterectomy. *Can Med Assoc J.* 1974;111(8):812.
56. Kornblatt MB. Abdominal pregnancy following a total hysterectomy. Report of a case. *Obstet Gynecol.* 1968;32(4):488-9.
57. Schnell KH, Sinn V. Tubargravidität als seltene Komplikation nach vaginaler Uterusexstirpation [Tubal gravidity--rare complication following vaginal uterus extirpation (author's transl)]. *Zentralbl Gynakol.* 1982;104(5):309-12. (*in German*)
58. Heidenreich W, Hartge R, Burkert W. Tubargravidität nach Hysterektomie [Tubal pregnancy following hysterectomy]. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1983;43(4):245-7. (*in German*)
59. Culpepper JP 3rd. Ruptured tubal pregnancy six years after total vaginal hysterectomy. *J Miss State Med Assoc.* 1985;26(12):341-2.
60. Casco M, Anonini E, Battigelli G, Patat D, Scavazza MG. Gravidanza tubarica in progressa colpoisterectomia [Tubal pregnancy after vaginal hysterectomy]. *Minerva Ginecol.* 1992;44(3):129-31. (*in Italian*)
61. Isaacs JD Jr, Cesare CD Sr, Cowan BD. Ectopic pregnancy following hysterectomy: an update for the 1990s. *Obstet Gynecol.* 1996;88(4 Pt 2):732.
62. Adeyemo D, Qureshi M, Butler C. Tubal ectopic pregnancy-cause of acute abdomen following hysterectomy. *J Obstet Gynaecol.* 1999;19(3):328.
63. Pasic R, Scobee J, Tolar B. Ectopic pregnancy months after laparoscopic supracervical hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2004;11(1):94-5.
64. Nnochiri A, Warwick AP. Tubal pregnancy four months after cauterisation of the vaginal vault: one year following a vaginal hysterectomy. *J Obstet Gynaecol.* 2007;27(8):863.
65. Babikian S, Thoma DC, Berkey BD. Ruptured ectopic pregnancy presenting 3 years after supracervical hysterectomy. *J Ultrasound Med.* 2008;27(7):1087-90.
66. Rosa M, Mohammadi A, Monteiro C. Ectopic tubal pregnancy after hysterectomy and tubal ligation. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;279(1):83-5.
67. Fylstra DL. Ovarian ectopic pregnancy 6 years after supracervical cesarean hysterectomy: a case report. *J Reprod Med.* 2009;54(10):649-51.
68. Barhate KP, Domkundwar S, Patil N, Pai B. Sonographic diagnosis of ectopic pregnancy 2 years after total hysterectomy. *J Clin Ultrasound.* 2009;37(6):347-9.
69. Ramos D.B., Busso N.E., Busso C.E. Vaginal management of a "late" ectopic pregnancy after vaginal hysterectomy. *Fertil Steril.* 2010;94(352):e1-e3.
70. Hitti E, Ghulmiyyah L, Pipkin M. Rare case of recurrent late post-hysterectomy ectopic pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010;50(3):303-4.
71. Anupama R, Beegum TR, Indu RN. Ruptured ectopic pregnancy 11 years after supracervical hysterectomy: a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;162(1):116-7.
72. Friedman AM, Martin B, Matteson KA. Ectopic pregnancy after hysterectomy: a case report. *J Reprod Med.* 2013;58(1-2):75-6.
73. Villegas E., Benetez M.J., Luna S., Gomez C., Marsac A., Gonzales-Mesa E. Tubal ectopic pregnancy two years after supracervical hysterectomy. *BMC Womens Health.* 2014;14:69.
74. Anis M., Irshad A., Ackerman S. Late occurring ectopic pregnancy in post-hysterectomy patient. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2013; 975196.
75. Yeşilyurt H, Özyer Ş, Uzunlar Ö, Mollamahmutoğlu L. Abdominal pregnancy after hysterectomy: a rare cause of hemoperitoneum. *J Emerg Med.* 2014;47(4):e99-e101.
76. McCool R.A. Successful medical management of ectopic pregnancy after prior hysterectomy: A case report. *Journal of Reproductive Medicine.* 2012;57(11-12):510-512.
77. Rajoria L., Hooja N., Verma A., Jindal A., Mita P., Mulchandani R., Ectopic pregnancy following caesarian hysterectomy - A rare case. *Sch. J. App. Med. Sci.* 2013;1(5):568-569.
78. Saad Aldin E, Saadeh J, Ghulmiyyah L, Hitti E. Review article: late post-hysterectomy ectopic pregnancy. *Emerg Med Australas.* 2012;24(3):239-43.

IULIA COLIBAN, NATALIA UŞURELU, NINEL REVENCO, VICTORIA SACARĂ

DETERMINATION OF DELETION CARRIER OF EXON 7 OF THE SMN1 GENE BY THE QPCR METHOD

Institute of Mother and Child, Chişinău, Republic of Moldova

REZUMAT

DETERMINAREA PURTĂTORULUI DE DELEȚIE AL EXONULUI 7 AL GENEI SMN1 PRIN METODA QPCR

Cuvinte cheie: genetică moleculară, diagnostic, deleție, purtător, screening, SMA.

Introducere. Atrofia musculară spinală (SMA) este o boală neuromusculară progresivă moștenită într-un mod autozomal recesiv. Prevalența SMA în Republica Moldova constituie $8,43 \pm 0,15$: 100000 populație, care este semnificativ mai mare decât datele din Orphanet (2,93) și Rusia (0,31-3,91). Frecvența purtătorilor a fost estimată la 1: 40-1: 60. SMA este cauzată în 95% din cazuri de deleția exonului 7 al genei SMN1. Dacă ambele persoane dintr-un cuplu sunt purtătoare de această deleție, acest cuplu are riscul de 25 % de a avea un copil afectat. Scopul nostru a fost de a dezvolta un sistem pentru a detecta deleția homozigotă și heterozigotă a exonului 7, SMN1 prin metoda PCR în timp real.

Materiale și metode. A fost efectuat diagnosticul molecular-genetic pentru identificarea delețiilor în gena SMN1 la 25 de familii moldovenești: 10 copii afectați și părinții acestora, 20 de persoane din familii cu SMA și alți 30 de pacienți din grupul de planificare familială, fără istoric al SMA. Am stabilit un sistem simplu folosind probe de ADN și tehnica PCR în timp real. Concentrația ADN a fost măsurată prin spectrofotometrie.

Rezultate. Conform curbelor de topire, în familiile cu antecedente de SMA, au fost identificate 9 ADN-uri cu statut heterozigot al exonului 7, SMN1; 7 ADN cu deleție homozigotă a exonului și 12 probe au forma normală. Pentru 22 de persoane din grupul de control al planificării familiale a fost identificată forma normală homozigotă a exonului 7 SMN1, iar pentru 8 persoane s-a determinat statutul heterozigot (5 femei și 3 bărbați). Dintre cei care sunt heterozigoți, 2 persoane formează același cuplu.

Concluzii. Testul elaborat este eficient pentru diagnosticul delețiilor exonului 7, SMN1, fapt confirmat de asocierea cu rezultatele obținute prin standardul de aur PCR-RFLP. Plus el adăugă posibilitatea de a identifica și purtătorii heterozigoți ai delețiilor exonului 7 ai SMN1. În ciuda limitărilor, testul poate fi folosit ca instrument de identificare a celor mai frecvent întâlnite deleții cauzatoare de SMA.

РЕЗЮМЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НОСИТЕЛЯ ДЕЛЕЦИИ 7 ЭКЗОНА ГЕНА SMN1 МЕТОДОМ QPCR

Ключевые слова: молекулярная генетика, диагностика, ПЦР носительство, скрининг, СМА.

Введение. Спинальная мышечная атрофия (СМА) - прогрессирующее нервно-мышечное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Распространенность СМА в Республике Молдова составляет $8,43 \pm 0,15$ на 100 000 населения, что значительно выше данных Orphanet (2,93) и России (0,31–3,91). Частота носительства оценивалась как 1: 40–1: 60. В 95% случаев СМА вызывается делецией 7 экзона гена SMN1. Если оба человека в паре гетерозиготны, риск рождения больного ребенка у этой пары составляет 25%. Нашей целью было разработать систему для обнаружения гомозиготной и гетерозиготной носительство делеции экзона 7, SMN1, с помощью ПЦР в реальном времени.

Материалы и методы. Молекулярно-генетическая диагностика для выявления делеций в гене SMN1 была проведена в 25 молдавских семьях: 10 больных СМА и 20 родителей больных детей и еще 30 пациентов из группы планирования семьи без СМА в анамнезе. Мы создали простую систему, используя технику ПЦР в реальном времени и образцы ДНК. Концентрацию ДНК измеряли спектрофотометрически.

Полученные результаты. Согласно кривым плавления, в семьях с историей SMA было идентифицировано 9 ДНК с гетерозиготным статусом экзона 7, SMN1; 7 ДНК с гомозиготной делецией экзона и 12 образцов имеют нормальную форму. У 22 человек в контрольной группе планирования семьи была идентифицирована нормальная гомозиготная форма экзона 7 SMN1, а у 8 человек определен гетерозиготный статус (5 женщин и 3 мужчины). Из тех, кто является гетерозиготным носителем, 2 человека образуют одну пару.

Выводы. Разработанный тест эффективен для диагностики делеций экзона 7, SMN1, что подтверждается ассоциацией с результатами, полученными с помощью золотого стандарта ПЦР-ПДРФ. Кроме того, он добавляет возможность быстрого выявления гетерозиготных носителей делеций экзона 7 SMN1. Несмотря на ограничения, тест можно использовать как диагностический инструмент для выявления частых делеций, вызывающих SMA.

Keywords: molecular genetics, diagnosis, deletion, qPCR, carrier, screening, SMA.

Introduction. Spinal muscular atrophy (SMA) is a progressive neuromuscular disease inherited in an autosomal recessive way. Spinal muscular atrophy disorder is characterized by degeneration of motor neurons of the spinal cord leading to progressive muscular weakness [1]. SMA cause most common genetic infant mortality with the incidence of 1 in 6,000-10,000 live births [2]. The carrier frequency for the disease was estimated at 1:40-1:60 with some variations among different ethnic groups[3]. The prevalence of SMA in the Republic of Moldova constitutes 8.43 ±0,15:100000 population which is significantly higher than the data from Orphanet (2,93) and Russia (0,31- 3,91)[4]. SMA is linked to the 5q13 locus in 95% of patients, and in at least 98% of them, the SMN1 homozygous deletion is found [11]. If both persons in a couple are carriers, they have a 1-in-4 chance of having a child with disease [1].

SMA is classified into five clinical types (0-IV). Type 0 SMA presents with severe weakness, hypotonia, and respiratory distress at birth [1]. Type I SMA (Werdnig-Hoffmann disease) presents before 6 months of age with profound hypotonia, symmetrical flaccid paralysis, and no control of head movement [5]. Type II SMA presents between 7 and 18 months of age, and although most individuals can initially sit unaided, none can walk. Type III SMA (Kugel-Welander disease) presents after 18 months of age with considerable disease heterogeneity[6]. Type IV SMA presents as minor muscle weakness in the second or third decade of life[7],[8].

SMA is caused by mutations in the SMN1 gene (OMIM 600354) located in the telomeric region of chromosome 5q13[9],[10]. Because SMA is one of the most common lethal genetic disorders, with a carrier frequency of 1/40 to 1/60[15], direct carrier testing has been beneficial to many families with affected children. Currently, only individuals with a family history of SMA are routinely being offered carrier testing. The goal of population based SMA carrier screening is to identify couples at risk for having a child with SMA. Since 2016 new therapies have advanced in clinical trials for treatment of SMA and the Food and Drug Administration (FDA) has approved the only treatment for SMA which is called Spinraza

(Nusinersen). Later in 2019, a second treatment called Zolgensma (based on SMN1-gene therapy) has been approved by regulatory agencies in multiple countries. For an early diagnosis and the initiation of treatment, newborn screening or carrier screening may be useful, and they are feasible because most of the patients lack SMN1 [13],[17],[18].

Aim. Our aim was to develop a system based on real time polymerase chain reaction (qPCR) technique to detect homozygous and heterozygous SMN1 exon 7 deletion.

Materials and methods. The adult patients and parents of all children gave written informed consent to the diagnostic procedures. Molecular testing for deletion in the SMN1 gene was performed in 25 Moldavian families including: 10 affected individuals and their parents, 20 persons, from families with SMA, and 30 other patients from the family planning group, without historic of SMA. We have established a simple system using ADN samples and real-time PCR technique. The DNA concentration was measured by spectrophotometer. Primers were diagnosed to identify exon 7 of the SMN1 gene and primers to identify exon 12 of ALB. Albumin (ALB, a housekeeping gene) was used as an internal control of the presence of the amplification process. Previously, samples from families with SMA history that are included in this study were diagnosed for homozygous deletion of exon 7 SMN1 by PCR-RFLP method.

Results and discussions. For most of DNA samples, amplification occurred for both: exon 12, ALB and exon 7, SMN1, only for 2 probes of DNAs the reaction did not take place. According to the melting curves (Fig. 1), in families with history of SMA, were identified 9 DNAs with heterozygous status of 7 exon, SMN1; 7 DNA with homozygous exon deletion and 12 samples have the wild form of 7 exon of SMN1. For 22 people from family planning control group was identified the exon 7 SMN1 homozygous wild form, and for 8 persons was determined heterozygous status (5 women and 3 men). Among those who are heterozygous, 2 people form the same couple. SMA affects individuals of all ethnicities. The molecular diagnosis of the SMA consists of the detection of the absence of exon 7 of the SMN1 gene. The homozygous absence of detectable SMN1 in SMA patients is being

used as a powerful diagnostic test for SMA[14]. Although the targeted mutation analysis through PCR RFLP has an excellent sensitivity of approximately 95% in identifying affected homozygotes, it cannot detect SMA carriers who have heterozygous deletions of *SMN1*. Preconception carrier screening allows carrier couples to consider the fullest range of reproductive options[16].

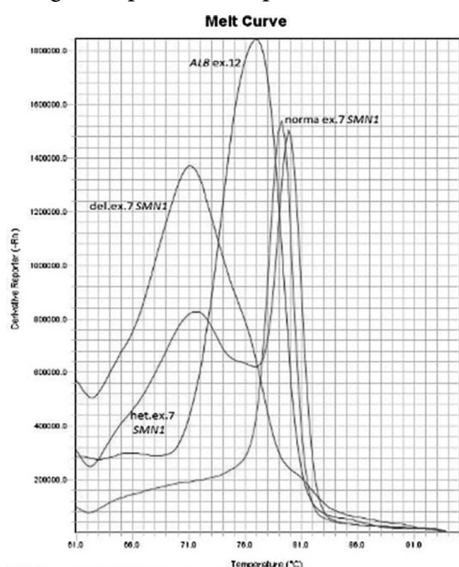


Fig. 1. Melt curve profile for each status of *SMN1* exon, and *ALB 12* exon profile

The choice to have a SMA carrier test should be made by an informed decision[19],[20]. It is important for couples to understand the type and need of testing[21]. Because SMA is the result of a common single deletion event in 95% of the cases, the carrier test is sensitive (~90% detection rate). However, the molecular testing does not identify all carriers and therefore false-negative can occur[12]. Approximately 5% of affected patients are compound heterozygotes, exhibiting a deletion and a point mutation[14],[22]. It is well known that a false-negative result in SMA carriers occurs when the carrier has two *SMN1* genes in cis on the one chromosome 5. Further, approximately 2% of affected individuals have a de novo mutation[23],[24]. The PCR-RFLP test does not detect heterozygous *SMN1* loss and cannot be used for identifying healthy carriers. The test developed by us offers the possibility to determine the deletion carriers of exon 7, *SMN1*. In our study, people from general population group, that form seven couples do not carry a deletion of exon 7, *SMN1*, this assumes that they have 2 copies of the *SMN1* gene. The finding of normal two *SMN1* copy dosage significantly reduces the risk of being a carrier; however, there is still a residual risk of being a carrier and subsequently a small recurrence risk of future affected offspring for individuals with 2 *SMN1* gene copies. One couple with no family history of SMA from this control group was identified as carrier with a 25% risk to have an affected child. Also, other 6 samples were identified to carry a deletion. This people have 95 % of

possibility to have a child without SMA in couples that they form now. Among individuals with a family history of SMA, through PCR-RFLP method was identified that all children have homozygous deletion of exon 7, *SMN1*. Our system, using qPCR, melting curve program, to detect heterozygous *SMN1* exon 7 deletion was established that for approximately 50 % of this families, the cause of disease was carrier parents. It should be noted that the test developed cannot determine the status of carriers of genotype "2 + 0". Thus, of the remaining percentage, some families with affected children could carry this genotype. Another cause of the presence of the sick child in the family, and the parents are determined not to be carrier of exon 7 deletion, may be the de novo mutation in the children, or they inherited in a compound way some point mutations from the parents.

Conclusion. The developed test is effective for the diagnosis of deletions of exon 7, *SMN1*, fact confirmed by the association with the results obtained by the gold standard PCR-RFLP (polymerase chain reaction - restriction fragment length polymorphism). In addition, he added the possibility to identify the heterozygous carriers of deletions of exon 7 of *SMN1*. Despite the limitations, the test can be used as a tool to identify the most common deletions that cause SMA.

Considering the presence of treatment, the diagnosis as soon as possible is needed and QPCR is an effective method for:

- prenatal for families in which the history of SMA is already present,
- for the family planning process (carrier screening),
- for newborns (newborn screening).

BIBLIOGRAPHY

1. T. W. Prior, M. E. Leach, and E. Finanger, "Spinal Muscular Atrophy Summary GeneReview Scope," pp. 1–30, 2020.
2. E. A. Sugarman *et al.*, "Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72 400 specimens," *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 20, no. 1, pp. 27–32, 2012, doi: 10.1038/ejhg.2011.134.
3. S. Ogino, D. G. B. Leonard, H. Rennert, and R. B. Wilson, "Spinal muscular atrophy genetic testing experience at an Academic Medical Center," *J. Mol. Diagnostics*, vol. 4, no. 1, pp. 53–58, 2002, doi: 10.1016/S1525-1578(10)60680-0.
4. V. Sacară "Particularitățile molecular-genetice ale patologiilor neuromusculare frecvent întâlnite în Republica Moldova" *Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe biologice*, Universitatea de stat "Dimitrie Cantemir" C.Z.U: 577.2:611.73(478), Chișinău, 2019.
5. S. Lefebvre *et al.*, "Identification and characterization of a spinal muscular atrophy- determining gene," *Cell*, vol. 80, no. 1, pp. 155–165, 1995.

6. P. Burlet *et al.*, "Large scale deletions of the 5q13 region are specific to Werdnig-Hoffmann disease." *J. Med. Genet.*, vol. 33, no. 4, pp. 281–283, 1996, doi: 10.1136/jmg.33.4.281.
7. S. Syed *et al.*, "Frequency of *SMN1* exon 7 deletion in patients with spinal muscular atrophy in Kashmir," *Meta Gene*, vol. 15, no. December 2017, pp. 27–30, 2018, doi: 10.1016/j.mgene.2017.10.005.
8. B. Wirth, "Spinal Muscular Atrophy: In the Challenge Lies a Solution," *Trends Neurosci.*, vol. 44, no. 4, pp. 306–322, 2021, doi: 10.1016/j.tins.2020.11.009.
9. M. Sangaré *et al.*, "Genetics of low spinal muscular atrophy carrier frequency in sub-Saharan Africa," *Ann. Neurol.*, vol. 75, no. 4, pp. 525–532, 2014, doi: 10.1002/ana.24114.
10. A. Kesari, M. M. Idris, G. R. Chandak, and B. Mittal, "Genotype-phenotype correlation of *SMN* locus genes in spinal muscular atrophy patients from India," *Exp. Mol. Med.*, vol. 37, no. 3, pp. 147–154, 2005, doi: 10.1038/emmm.2005.20.
11. O. Clermont, *et al.*, "Molecular analysis of SMA patients without homozygous *SMN1* deletions using a new strategy for identification of *SMN1* subtle mutations." *Hum Mutat*, vol. 24, pp. 417–427, 2004, doi:10.1002/humu.20092.
12. D. Muzzey *et al.*, "Next-generation sequencing assay accurately determines carrier status for spinal muscular atrophy," *J. Mol. Diagnostics*, vol. 17, no. 6, p. 759, 2015.
13. S. Jablonka and M. Sendtner, "Developmental regulation of *SMN* expression: Pathophysiological implications and perspectives for therapy development in spinal muscular atrophy," *Gene Ther.*, vol. 24, no. 9, pp. 506–513, 2017, doi: 10.1038/gt.2017.46.
14. M. D. Mailman *et al.*, "Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by *SMN2*," *Genet. Med.*, vol. 4, no. 1, pp. 20–26, 2002, doi: 10.1097/00125817-200201000-00004.
15. M. Khaniani, S. Derakhshan, S. Abasalizadeh, "Prenatal diagnosis of spinal muscular atrophy: clinical experience and molecular genetics of *SMN* gene analysis in 36 cases," *J. Pren. Med.*, vol. 7, no.3, pp.32–34, 2013.
16. Y. N. Su *et al.*, "Carrier screening for spinal muscular atrophy (SMA) in 107,611 pregnant women during the period 2005–2009: A prospective population-based cohort study," *PLoS One*, vol. 6, no. 2, pp. 1–7, 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0017067.
17. S. Messina and M. Sframeli, "New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges," *J. Clin. Med.*, vol. 9, no. 7, p. 2222, 2020, doi: 10.3390/jcm9072222.
18. W. D. Arnold, D. Kassari, and J. T. Kissel, "Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era," *Muscle and Nerve*, vol. 51, no. 2, pp. 157–167, 2015, doi: 10.1002/mus.24497.
19. A. Levi, S. Chetty, J. Taylor, N. Aziz, M. Greenberg, and M. Norton, "Uptake of spinal muscular atrophy (SMA) carrier screening: A retrospective chart review" *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 206, no. 1 suppl. 1, pp. S312–S313, 2012,
20. T.W. Prior, N. Nagan, E.A. Sugarman, S.D. Batish, C. Braastad, " Technical standards and guidelines for spinal muscular atrophy testing". *Genet Med.*, vol. 13, no. 7, pp.686–694, 2011, doi:10.1097/GIM.0b013e318220d523.
21. C. Cunniff, J. L. Frias, C. Kaye, J. B. Moeschler, S. R. Panny, and T. L. Trotter, "Molecular genetic testing in pediatric practice: A subject review. Committee on Genetics," *Pediatrics*, vol. 106, no. 6, pp. 1494–7, 2000, doi: 10.1542/peds.106.6.1494.
22. Z. Sheng-Yuan *et al.*, "Molecular characterization of *SMN* copy number derived from carrier screening and from core families with SMA in a Chinese population.," *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 18, no. 9, pp. 978–984, 2010, doi: 10.1038/ejhg.2010.54.
23. A. Carré and C. Empey, "Review of Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Prenatal and Pediatric Genetic Counselors," *Journal of Genetic Counseling*, vol. 25, no. 1. pp. 32–43, 2016, doi: 10.1007/s10897-015-9859-z.
24. V. V. Zabnenkova, E. L. Dadali, S. B. Artemieva, I. V. Sharkova, G. E. Rudenskaya, and A. V. Polyakov, "SMN1 Gene Point Mutations in Type I-IV Proximal Spinal Muscular Atrophy Patients with a Single Copy of *SMN1*," *Genetika*, vol. 51, no. 9, pp. 1075–1082, 2015, doi: 10.1134/S1022795415080128.

VLADIMIR EGOROV¹, NATALIA BARBOVA^{1,2}

RARE DISEASES IN MONITORING OF CONGENITAL ANOMALIES

¹ MSPI Mother and Child Institute, Center of Genetics, Chisinau, Republic of Moldova

² State University of Medicine and Pharmaceutics "N. Testemitsanu"

REZUMAT

ANOMALIILE RARE ÎN MONITORIZAREA MALFORMAȚIILOR CONGENITALE

Cuvinte cheie: anomalii rare, monitorizare, malformații congenitale, registru internațional "EUROCAT", frecvență, structura malformațiilor congenitale.

Introducere: Malformațiile congenitale (MC) sau anomalii congenitale (AC) reprezintă tulburări structurale care apar în perioada intrauterină de dezvoltare a fătului. În Republica Moldova (RM), malformațiile congenitale se situează anual pe locul secund în rândul cauzelor mortalității infantile. MC care au o incidență mai mică de 1:2000 sunt considerate malformații rare. Monitorizarea continuă a MC permite determinarea frecvenței tuturor tipurilor de anomalii și aprecierea lor, ca fiind rare sau nu.

Scopul studiului: Compararea frecvenței, structurii și dinamicii MC rare în populația Republicii Moldova cu indicatorii Registrului Internațional European EUROCAT în baza studiilor genético-epidemiologice (2011-2018).

Materiale și metode: Lucrarea relevă o abordare epidemiologică. Ca instrumente de studiu au fost datele Registrului Național al Republicii Moldova pe perioada anilor 2011-2018 și materialele oficiale ale Biroului Național de Statistică al Republicii Moldova. Pentru compararea datelor statistice, au fost utilizate materiale de pe site-ul oficial al Registrului European EUROCAT. Frecvența malformațiilor congenitale au fost calculate la 1000 de nou-născuți.

Concluzii: În urma analizării structurii MC pe perioada 2011-2018, malformațiile sistemului respirator au fost clasate ca fiind rare cu o frecvență de 0.13:1000 sau 1:7692 de nou-născuți. Conform datelor Registrului EUROCAT malformațiile sistemului respirator se întâlnesc mai des cu 2,6 ori, fiind considerate rare cu o frecvență de 1:2941 de copii. Anencefalie, hidrocefalie, atrezia anusului și esofagului sunt malformațiile congenitale rare care au o incidență mai crescută în RM comparativ cu datele EUROCAT-ului, pe când omfalocele, defecte reducționale, microcefalie și spina bifida au o incidență similară cu indicatorii Registrului European.

РЕЗЮМЕ

РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ В МОНИТОРИНГЕ ВРОЖДЕННЫХ АНОМАЛИЙ

Ключевые слова: редкие аномалии, мониторинг, врождённые аномалии развития, Международный регистр EUROCAT, частота, структура ВА.

Введение. Врождённые аномалии (ВА), или пороки развития, представляют собой структурные нарушения, возникающие в период внутриутробного развития плода. В Республике Молдова среди причин младенческой смертности ВА ежегодно занимают второе место. ВА, имеющие распространённость 1:2000 и реже, относятся к редким. Непрерывный мониторинг ВА позволяет определить частоту отдельных аномалий и оценить, относятся ли они к редким болезням.

Цель исследования: На основе генетико-эпидемиологических исследований (2011-2018 гг.) сравнить частоту, структуру и динамику редких ВА в популяции Республики Молдова с показателями Международного Европейского Регистра EUROCAT.

Материалы и методы исследования. В работе использован эпидемиологический подход. Были использованы данные Национального Регистра ВА РМ, осуществляющего мониторинг ВА, за период 2011-2018 гг. Были использованы официальные материалы Национального бюро статистики РМ. Для сравнения и сопоставления статистических данных были использованы материалы с официального сайта Европейского Регистра EUROCAT. Частоты ВА рассчитывались на 1000 новорождённых.

Результаты исследования. На базе данных мониторинга врожденных пороков развития Республики Молдова – Национального регистра Молдовы, сформированного на базе лаборатории профилактики наследственной патологии при Институте Матери и Ребенка, за период с 2011 по 2018 годы установлена средняя частота ВА на 1000 новорождённых – 17,75, по сравнению с EUROCAT – 20,18:1000 новорождённых. В статье представлены результаты сравнительного анализа частоты, структуры и динамики редких ВА в популяции Республики Молдова с показателями Международного Европейского Регистра EUROCAT.

Выводы. Анализ структуры врожденных аномалий за анализируемый период показал, что аномалии дыхательной системы относятся к редким аномалиям, с частотой 0,13:1000 или 1:7692 новорождённых; в Регистре EUROCAT они встречаются в 2,6 раза чаще, но также относятся к редким аномалиям с частотой 1:2941 детей. К редким заболеваниям с частотой, превышающей соответствующие показатели EUROCAT, относятся следующие врождённые аномалии: анэнцефалия, гидроцефалия, атрезия ануса и атрезия пищевода, частоты других редких ВА – омфалоцеле, редукционных пороков, микроцефалии и spina bifida – сопоставимы с аналогичными показателями Европейского Регистра.

Background. Congenital anomalies (CA) or birth defects are structural disorders which arise during fetal development and can be diagnosed before birth or in later stages of a child's development [1, 2, 3, 4]. Along with perinatal hypoxia, prematurity and infections, CA also contribute significantly to morbidity and mortality in neonatal period [1]. According to the International CA monitoring report, 6% of the annually born children suffers from CA [5]. The share of global neonatal mortality caused by CA increased from 3% in 2008 to 4,4% in 2013 [6, 7]. More than 90% of CA cases have been registered in countries with low or middle income [8]. In the Republic of Moldova (RM) CA is the second leading cause of infant mortality [9].

Although CA are traditionally not considered as rare diseases since, according to current provisions, diseases classified as "rare" if their frequency as low as a 1:2000 and less [10, 11], this frequency is characteristic for the range of CA which, therefore, can be classified as "rare". Continuous and comprehensive CA monitoring can determine the frequency of individual anomalies and appreciate whether they are rare.

CA monitoring in children allow health service workers as on the national as well as on European level to collect and distribute the information which improve knowledge, diagnosis and treatment CA. It is also possible to search for and standardize the collection and exchange of data on CA, which increases the value of each National register and the entire CA registration as a whole [12].

Aim. Based on genetic epidemiological studies carried out in a period from 2011 to 2018 (r.r.) compare the frequency, structure and changes over time the rare CA in the population of Republic of Moldova with the same variables of International European Register EUROCAT.

Materials and methods. The study uses an epidemiological approach. Were used data of the National CA Registry from Republic of Moldova, which carrying out CA monitoring under the Order issued by Ministry of Health from Republic of Moldova Nr. 1606 dated December 31, 2013: "Concerning Approval the National Program of Prevention and Reducing Mortality and Morbidity in Children Caused by Congenital Anomalies and Hereditary Pathology, 2013 – 2017" [13]. CA have been registered in children in the first year of life, as well as using prenatal ultrasonographic diagnosis. Were used official data from the Department of National Bureau of Statistics from Republic of Moldova. To compare and matching statistical data were used materials available online on the European Register EUROCAT official website EUROCAT [12].

The frequencies of congenital anomalies were calculated on 1000 newborns. To make the received data in consistency with variables presented on official EUROCAT website the data grouped for the period from 2011 to 2018.

Results.

Between 2011 and 2018 the mean CA frequency in the population from Republic of Moldova was 17,75 per 1000 newborns, and the same EUROCAT variable was 20,18:1000 newborns, and this variable was subject to fluctuations; so, minimal CA frequency was registered in 2014 (15,38:1000), the maximal value in 2017 (21,84:1000), without the clear trend to increase or decrease (Fig. 1). Thus, during the reviewed period the CA frequencies in the Republic of Moldova and in EUROCAT countries were 1: 56 1:50 newborns, respectively, what suggests high frequency of these anomalies.

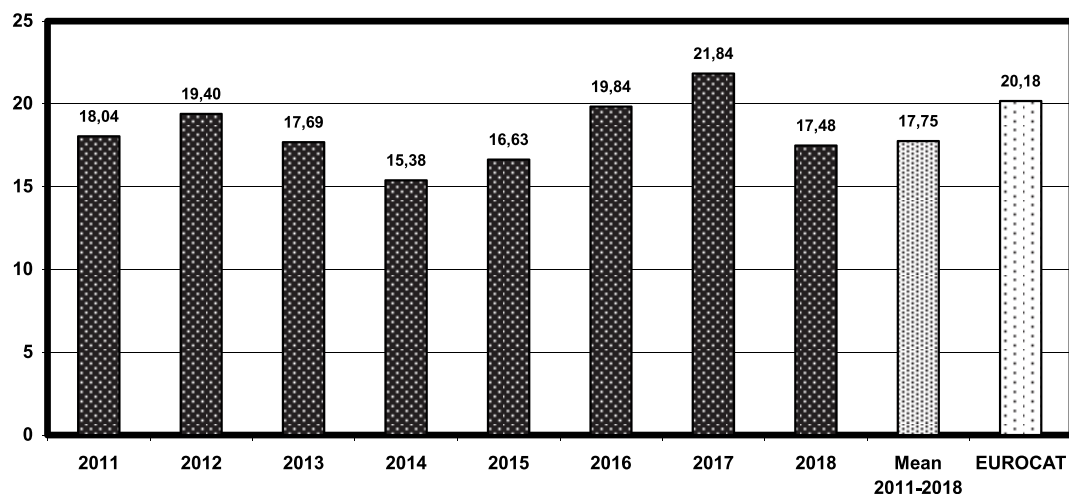


Fig. 1. The frequency of congenital anomalies per 1000 newborns, 2011-2018.

To determine the sharing of CA all registered CA were distributed according to International Classification of Diseases ICD-10 to following groups: CA of nervous system (Q00 – Q07); maxillo facial CA (Q10 – Q18); circulatory CA (Q20 – Q28); respiratory CA (Q30 – Q34);

digestive CA (Q35 – Q45); reproductive CA (Q50 – Q64); osteo muscular CA (Q65 – Q79); multiple anomalies et others (Q86 – Q89), as well as chromosomal aberrations (Q90 – Q99).

Table 1.

Структура врождённых аномалий в Республике Молдова и в EUROCAT, 2011 – 2018 гг.

No	Systems of organs:	Republic of Moldova (per 1000 neonates)	Republic of Moldova CA to neonates	EUROCAT (per 1000 neonates)	EUROCAT CA to neonates
1.	Osteo muscular	3,0	1:333	3,79	1:264
2.	Cardio vascular	4,06	1:246	6,78	1:147
3.	Reproductive	0,87	1:1149	2,04	1:490
4.	Multiple CA	3,39	1:295	1,65	1:606
5.	Maxillo facial	1,01	1:1000	1,27	1:787
6.	Digestive	0,69	1:1449	1,45	1:690
7.	Urinary	1,92	1:521	2,91	1:344
8.	Nervous	1,92	1:521	1,17	1:855
9.	Respiratory	0,13	1:7692	0,34	1:2941

The analysis of the CA structure was carried out using the data from the National Register for the period 2011 – 2018 in comparison with the data of the European Register EUROCAT for the respective period. The analysis was shown a high incidence of cardiovascular abnormalities in both registers. In the Republic of Moldova their frequency was 4,06:1000 newborns or 1 to 246 newborns, and in Europe these CA are 1,7 times more often, i. e., 6,78:1000 or 1:147 newborns, so these CA are not rare (Table 1). This discrepancy in the variables analyzed can be explained by the incomplete registration of cardiovascular CA in our country. The second place in the structure was occupied by multiple CA with a frequency of 3,39:1000, i. e., 1:295 newborns, and in the European Register they are twice as often. Third place occupies musculoskeletal

CA with a frequency of 3,0:1000, i. e., 1:333 newborns, this variable in EUROCAT is higher, i. e., 3,79:1000 or 1:264 newborns. All three types of CA are not rare in both Republic of Moldova and EUROCAT. The smallest part in the structure of CA in our country is accounted for respiratory CA, i. e., 0,13:1000 or 1:7692 newborns, the same trend was shown in the European Register, i. e., 0,34:1000 or 1:2941 newborns. In EUROCAT the frequency of these anomalies is 2,6 times higher than in Republic of Moldova, the fact what partially can be explained by the incomplete registering as well as by the difficulties of diagnosing such CA in the Republic of Moldova. Thus, respiratory CA systems are rare in both Republic of Moldova and Europe (Table 1, Figure 2).

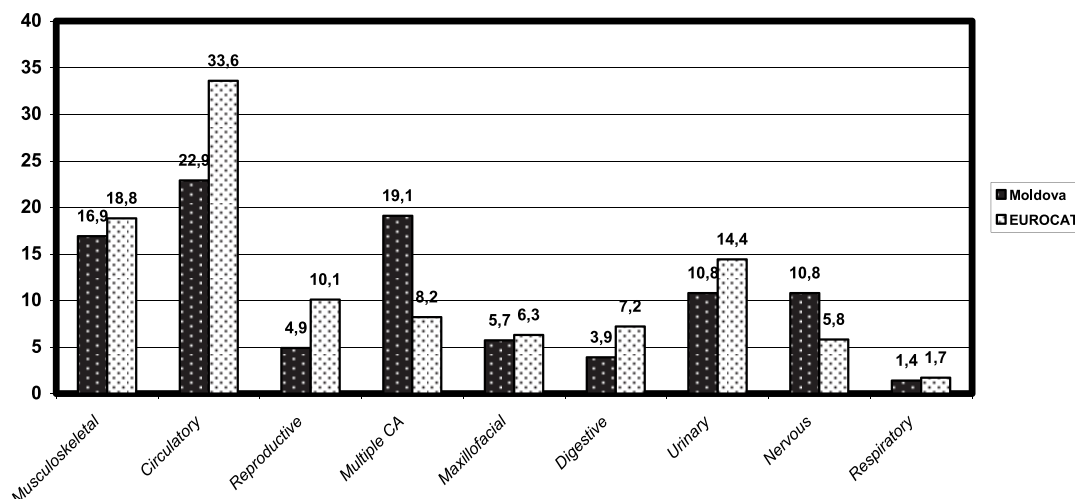


Fig. 2. The structure of congenital anomalies in the Republic of Moldova, 2011 – 2018, compared with the data of EUROCAT (%).

Anomalies of the maxillofacial region were registered in Republic of Moldova and EUROCAT with about the same frequency, i. e., 1,01:1000 and 1,27:1000 newborns, respectively (not rare). Nervous system CA were more frequent in Republic of Moldova than in EUROCAT (1,92:1000 and 1,17:1000, respectively) (not rare). Reproductive CA (0,87:1000 vs. 2,04:1000, respectively), digestive CA (0,69:1000 vs. 1,45:1000, respectively) and urinary CA (1,92:1000 vs. 2,91:1000, respectively) were showed in the structure of CA in EUROCAT almost 2 times more often than in Republic of Moldova. All calculated frequencies of CA were not rare (Table 1).

Among CA special place is occupied by epidemiological indicators of the so-called “sentinel CA” since their importance reflects the state of ecology in the country. Sentinel CA include, among others, spina bifida and anal atresia. The changes of the frequencies of these congenital

anomalies were also studied in the presented study.

A study of the frequency of spina bifida per 1000 newborns (Figure 3) showed the frequency of this CA as 0,33:1000 in 2011, 0,30:1000 in 2012, 0,48:1000 in 2013, 0,32:1000 in 2014, 0,16:1000, followed by an increase to 0,45:1000 in 2016 and a maximum of 0,68:1000 in 2017 with subsequent decline in 2018 to 0,28:1000. Thus, the average birth rate of children with spina bifida was 0,38:1000 (1:2632), which is significantly higher than in EUROCAT, i. e., 0,16:1000 (1:6250). Thus, spina bifida is also a rare CA in the Republic of Moldova, but is much more frequent than in Europe. Keeping in mind what this CA refers to folate-dependent, we suppose the ineffective using of folic acid by pregnant women, i. e., flaws in preconceptional prevention and non-compliance to recommendations for folic acid supplementation in the first trimester of pregnancy.

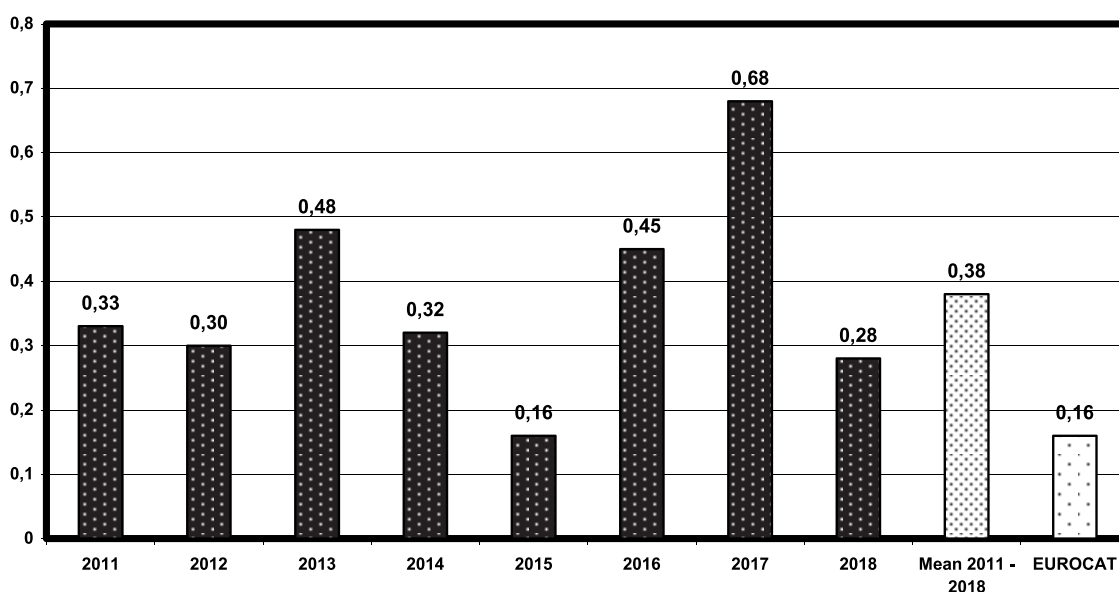


Fig. 3. Changes in the frequency of spina bifida for 1000 newborns in Republic of Moldova, 2011 – 2018.

Taking into account the fact that CA of the central nervous system in live births in the Republic of Moldova are registered almost twice as often as in the EUROCAT (10,8% vs. 6,8%, respectively), the frequency of other

nosological forms of CA of nervous system was analyzed, i.e., hydrocephalus, anencephaly and microcephaly (Figure 4).

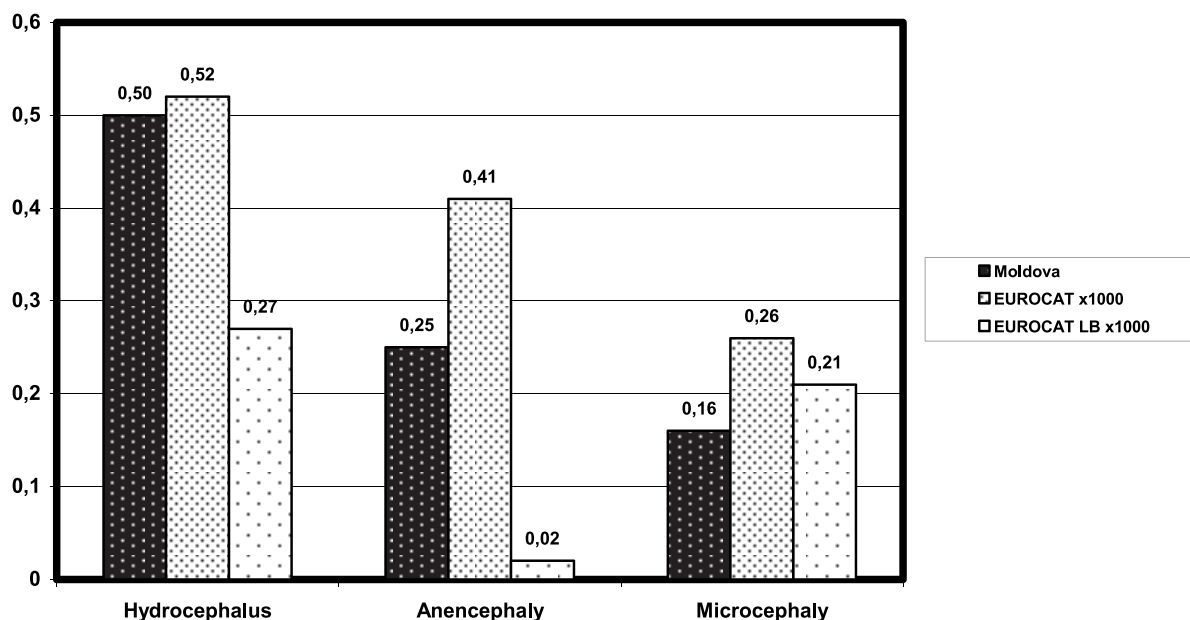


Fig. 4. Comparison of frequencies of central nervous system CA in the Republic of Moldova and EUROCAT, years 2016 – 2018, per 1000 children.

Figure 4 shows the frequency of CA of central nervous system in the Republic of Moldova (column 1), the total frequency of the anomaly in EUROCAT (column 2) and the frequency of this anomaly in live births (column 3). Taking into account the difference between the last two indicators, it is possible to assume the effectiveness of prenatal ultrasound screening, what is especially true in the diagnosis of anencephaly and hydrocephalus. For example, the frequency of anencephaly in Europe is 0,41:1000 fetuses, and the frequency among live births is 0,02:1000 (1:50000). At the same time, in the Republic of Moldova anencephaly is detected at a frequency of 0,25:1000 or 1:4000.

The total frequency of hydrocephalus in Republic of Moldova is very close to the value in EUROCAT, i. e., 0,50:1000 vs. 0,52:1000 fetuses, respectively, but the frequency of this CA per 1000 newborns in EUROCAT is almost twice lower, i. e., 0,27:1000. This indicates effective prenatal diagnosis in Europe. In Republic of Moldova such analysis is complicated by insufficient reliable information about the elimination of fetuses with this pathology. The total incidence of anencephaly is much lower in the Republic of Moldova compared

to EUROCAT, i. e., 0,25:1000 vs. 0,41:1000 fetuses respectively, but the frequency of this anomaly in live birth children in EUROCAT is twice lower, i. e., 0,02:1000. The frequency of microcephaly in Moldova (0,16:1000) is slightly lower than the total frequency of this CA in EUROCAT (0,26:1000 fetuses) and the frequency of this anomaly in EUROCAT among live birth children (0,21:1000).

Taking into account the analysis of the CA of central nervous system we can note that all these anomalies are rare in our country – 1:2000 for hydrocephalus, 1:4000 for anencephaly and 1:6250 for microcephaly.

Study of the frequency of anal atresia to 1000 newborns (Figure 5) showed that the frequency of this CA was 0,28:1000 in 2011, increased in 2012 to 0,40:1000, and since 2013 were registered low frequencies of this CA, i. e., 0,10:1000 in 2013, 0,07:1000 in 2014, 0,10:1000 in 2015, 0,05:1000 in 2016, no cases of this CA were reported in 2017, and the lowest frequency of this CA was registered in 2018, i. e., 0,03:1000. The average frequency of anal atresia was 0,13:1000, which was half from the EUROCAT data of 0,26:1000. Thus, anal atresia is rare in the Republic of Moldova with a frequency of 1:7692.

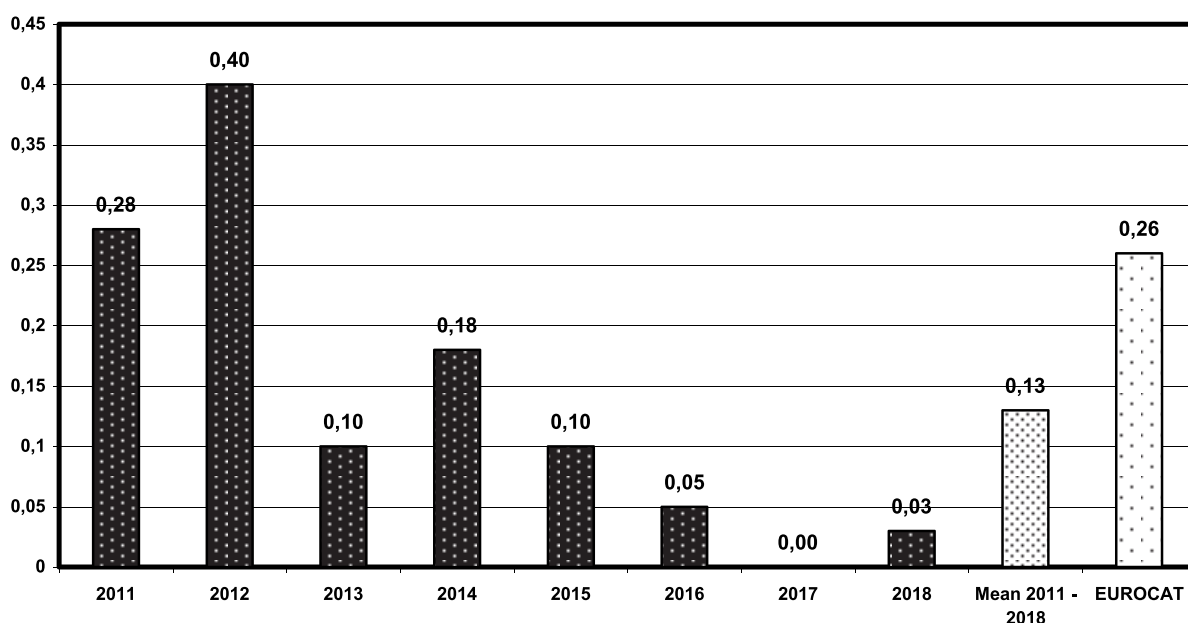


Fig. 5. Changes in the frequency of anal atresia, 2011-2018, per 1000 children.

A comparative analysis of the frequency of sentinel CA in the Republic of Moldova and similar EUROCAT variables from 2011 to 2018 was also carried out for the esophageal atresia, omphalobcele and reduction CA (Table 2).

Table 2.

Frequencies of sentinel congenital anomalies in the Republic of Moldova and EUROCAT, 2011-2018.

	Congenital anomaly type	Data in the Republic of Moldova	Data from the EUROCAT
1.	Anal atresia	1:7692	1:3846
2.	Esophageal atresia	1:8333	1:4167
3.	Omphalocel	1:8333	1:7937
4.	Reduction anomalies	1:2222	1:2994

The data of Table 2 showed that the rare CA in the Republic of Moldova for the studied period are anal atresia with a frequency of 1:7692 newborns, as well as esophageal atresia and omphalocel, which are recorded at the same frequency of 1:8333, and reduction anomalies (1:2222), the fact which coincides with the data of the EUROCAT International Register, in which these congenital anomalies are also rare (Table 2).

Conclusions. Congenital anomalies do not belong to rare diseases, as between 2011 and 2018 their average frequency in Moldova was 17,75 per 1000 newborns, and the same value was determined in EUROCAT Register, i. e., 20,18:1000.

Analysis of the structure of congenital anomalies during the period analyzed showed that respiratory system anomalies are rare, at a frequency of 0,13:1000 or 1:7692 newborns, but the data of EUROCAT International

European Register, in which these anomalies occur 2,6 times more often, but also refer to rare abnormalities with a frequency of 1:2941 children.

Rare diseases in our country with a frequency exceeding the corresponding EUROCAT rates include the following birth defects: anencephaly, hydrocephalus, anal atresia and esophageal atresia; the frequencies of other rare CA, i. e., omphalocel, reduction anomalies, microcephaly and spina bifida are comparable to similar variables of the European Register.

BIBLIOGRAPHY:

1. Akinlabi E. Ajao & Ikeola A. Adeoye. Prevalence, risk factors and outcome of congenital anomalies among neonatal admissions in OGBOMOSO, Nigeria. BMC Pediatrics volume 19, Article number: 88 (2019).
2. Sadler TW. Birth Defects and Prenatal Diagnosis. In: Langman's medical embryology. 13th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. p. 126-40.
3. WHO. WHO Congenital anomalies WHO 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/>. Accessed 7 May 2017.
4. DeSilva M., Munoz F. et al. Congenital anomalies: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine. 2016 Dec 1; 34(49): 6015-6026.
5. Arnold C., Howson CP. March of Dimes global report on birth defects. March of Dimes Birth Defects Foundation White Plains, New York, 2006, 2.
6. Oestergaard MZ, Inoue M, Yoshida S, Mahanani WR, Gore FM, Cousens S, et al. Neonatal mortality levels for 193 countries in 2009 with trends since 1990: a systematic analysis of Progress, projections, and

- priorities. PLoS Med. 2011;8:e1001080.
7. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*. 2015; 385:430–40.
 8. Sitkin NA, Ozgediz D, Donkor P, Farmer DL. Congenital anomalies in low- and middle-income countries: the unborn child of global surgery. *World J Surg*. 2015;39:36–40.
 9. Hotărîre Guvernului Republicii Moldova Nr. 988 „Cu privire la aprobarea Programului național de prevenire și reducere a mortalității și morbidității copiilor prin malformații congenitale și patologii ereditare pentru anii 2013-2017” *Monitorul Oficial* Nr. 291-296 art. 1097. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=103093&lang=ro
 10. Rare Diseases: understanding this public health priority [Electronic resource] / European Organization for Rare Diseases, 2005. – mode of access: http://archive.eurodis.org/article.php3?id_article=918/. Date of access: 06.06.2013.
 11. Gupta, S. Rare diseases: Canada’s “research orphans” / S. Gupta // *Open Med*. – 2012. – Nr. 6(1). – P. 23–27.
 12. European Platform on Rare Disease Registration, https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/_en
 13. https://msmps.gov.md/sites/default/files/legislatie/ord._1606_din_31.12.2013_reducerea_mortalitat.pdf.

© Victoria Hlistun¹, Egor Efremov¹, Daniela Blanita¹, Chiril Boiciuc¹, Munteanu Diana¹, Victoria Lupu¹, Ana Oglinda¹, Ana Casian², Igor Casian², Alina Nicolescu^{3,4}, Calin Deleanu^{3,4}, Natalia Usurelu¹

VICTORIA HLISTUN¹, EGOR EFREMOV¹, DANIELA BLANITA¹, CHIRIL BOICIUC¹, MUNTEANU DIANA¹,
VICTORIA LUPU¹, ANA OGLINDA¹, ANA CASIAN², IGOR CASIAN², ALINA NICOLESCU^{3,4}, CALIN DE-
LEANU^{3,4}, NATALIA USURELU¹

AMINO ACIDS PROFILE IN THE DIAGNOSIS OF INBORN ERRORS OF METABOLISM

¹Institute of Mother and Child, Chisinau, Moldova

²Scientific Center of Medicine of State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Moldova

³“Petru Poni” Institute of Macromolecular Chemistry, Romanian Academy, Iasi, Romania

⁴“C. D. Nenitescu” Centre of Organic Chemistry, Romanian Academy, Bucharest, Romania.

РЕЗУМАТ

PROFILUL AMINOACIZILOR ÎN DIAGNOSTICUL ERORILOR ÎNNĂSCUTE DE METABOLISM

Introducere: Erorile înăscute de metabolism (EIM) reprezintă un grup eterogen fenotipic și genetic de tulburări cauzate de defect într-o cale metabolică cu consecințe defectuoase în funcționarea metabolismului și/sau acumularea de metaboliți intermediari toxici la nivelul organismului. În prezent, sunt descrise în jur de 1015 IEM, în timp ce individual sunt rare, incidență estimată cumulativ este de 1:500-800.

Materiale și metode: Cuantificarea aminoacizilor a fost efectuată în plasma a 2 pacienți suspecți pentru o eroare metabolică. Plasma a fost deproteinizată și analizată în vederea cuantificării aminoacizilor prin cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC) folosind sistemul “Shimadzu LC-20” și “Agilent 1260”.

Rezultate și discuții: În rezultatul analizei cromatogramelor obținute au fost identificate concentrații anormal crescute ale unor aminoacizi sugestiv pentru o EIM. În primul caz, aminoacidul fenilalanina avea valori foarte crescute (1064 μmol/L), iar tirozina și aminoacizii concurenți pentru sistemul de transport LNAA (valină, leucină, izoleucină) erau în cantități joase, pacientul făcându-se suspect pentru maladia fenilcetonurie (PKU), fiind imediat supus dietoterapiei. Concentrația ridicată de alanină (572 μmol/L) și raportul alanină/lizină crescut de 6,8 a completat profilul investigațiilor metabolice ale pacientului următor cu sugestii importante pentru o eroare metabolică cu implicare mitocondrială. Cuantificarea aminoacizilor la pacienții testați au contribuit la stabilirea diagnosticului și inițierea terapiei corespunzătoare cu monitorizarea periodică a valorilor aminoacizilor.

Concluzie: Identificarea biomarkerilor din spectrul aminoacizilor prin Cromatografie lichidă de înaltă performanță oferă posibilitatea obținerii unui spectru larg de metaboliți utili în stabilirea diagnosticului sau monitorizarea atât a pacientului acut bolnav cât și celui supus unei terapii specifice pentru a evalua eficiența tratamentului.

РЕЗЮМЕ

ПРОФИЛЬ АМИНОКИСЛОТ В ДИАГНОСТИКЕ ВРОЖДЁННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Введение: Врождённые заболевания обмена веществ представляют собой гетерогенную группу нарушений, вызванных дефектом метаболического пути с нарушениями метаболизма и/или накоплением токсичных метаболитов в организме. В настоящее время описано около 1015 заболеваний, но кумулятивная частота составляет 1:500-800.

Материалы и методы. Количественный анализ аминокислот проводился в плазме 2 пациентов с подозрением на нарушения метаболизма. Плазму депротенизировали и анализировали для определения аминокислот с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием систем «Shimadzu LC-20» и «Agilent 1260».

Результаты и обсуждение: В результате анализа полученных хроматограмм были выявлены аномально высокие концентрации некоторых аминокислот, наводящие на мысль о наличии врождённых заболеваний обмена веществ. В первом случае была выявлена высокая концентрация фенилаланина (1064 мкмоль/л), а тирозин и конкурирующие аминокислоты для транспортной системы LNAA (валин, лейцин, изолейцин)

были в малых количествах, что заставило заподозрить болезнь фенилкетонурию у пациента. Полученные данные определили начало диетотерапии. Высокая концентрация аланина (572 мкмоль/л) и увеличенное соотношение аланин/лизин до 6,8 дополнили профиль метаболических исследований следующего пациента с подозрением на метаболические нарушения с вовлечением митохондрий. Количественное определение аминокислот у испытуемых пациентов способствовало постановке диагноза и началу соответствующей терапии с периодическим мониторингом значений аминокислот.

Заключение: Идентификация биомаркеров в спектре аминокислот с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии даёт возможность получить широкий спектр метаболитов, полезных для установления диагноза или мониторинга как при тяжёлых формах болезни пациентов, так и у пациентов, проходящих специальную терапию, для оценки эффективности лечения.

Introduction. Inborn errors of metabolism (IEM) are a phenotypically and genetically heterogeneous group of disorders that show a dynamic or progressive clinical course and may be associated with a risk of acute metabolic decompensation [1]. They are typically caused by mutations in genomic or mitochondrial DNA, that lead to partial or complete loss of function of an enzyme, cofactor, or auxiliary protein. Inborn errors of metabolism are monogenic disorders that can be inherited in autosomal recessive manner, mitochondrial or, less frequently, in autosomal dominant or X-linked patterns [2].

Currently, around 1015 well-characterized IEMs, causing alterations in specific metabolic pathways, have been described in the literature [3]. IEMs are rare diseases when taken individually, but collectively these disorders are quite frequent in different populations 500 – 800 [4] [5] [6].

In most IEM, clinical symptoms are nonspecific: vomiting, poor feeding, lethargy, hypotonia, seizure, poor linear growth, and poor weight gain. Hyperammonemia is characteristic primarily for urea cycle disorders and therefore it is another strong indication for plasma amino acids analysis. Additional general biochemical parameters of follow up quantitative amino acids analysis are ketosis (high blood and urine ketones), acidosis (blood pH below 7.35) and lactic acidemia (high lactate excretion), alkalosis (blood pH above 7.45), polyuria, polydipsia, and dehydration [4]. At the same time testing of the amino acids are the basis of the IEM diagnosis, especially of intoxication type like amino-acidopathies, urea cycle disorders, some organic acidurias and mitochondrial disorders. The purpose of testing is to either confirm or exclude the diagnosis of a suspected disorder. Once the diagnosis of a particular disorder is established, specific biomarkers are followed to monitor clinical management of the patient.

Materials and methods. We are reporting on two cases of ill children with clinical manifestations specific for intoxication type of IEM in which the amino acid analysis has been performed.

Peripheral blood was drawn by venous puncture on fasting and collected into 5 mL K3EDTA-coated tubes. Then the blood was centrifuged (4500 rpm for 10 min), and the plasma was transferred to 1.5 mL Eppendorf

tubes and stored at $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ until chromatographic analysis. Before the testing, the protein from plasma were removed by mixing it with acid (trichloroacetic 0,5 mol/L or perchloric 6%). The mix was centrifuged and the extracted supernatant was used for chromatographic analysis. Each probe was filtered through syringe filter, 0,45 μm membrane pore sizes in a 2 ml volume vial or insert and introduced in the amino acid analyzer injector. Plasma amino acids were performed by High Performance Liquid Chromatography within the project «Genomic medicine and metabolomics research in the service of prophylaxis of genetic diseases for healthy generations in the Republic of Moldova» (Acronym: SCREENGEN, Cipher: 20.80009.8007.22) in the Human Molecular Genetic Laboratory (Institute of Mother and Child) by amino acid analyzer - “Shimadzu LC-20” with post-column derivatization with O-phthalaldehyde (OPA) and fluorescence detector and in the laboratory of Scientific Center of Medicine (State University of Medicine and Pharmacy) by amino acid analyzer “Agilent 1260” with UV-VIS detector and automatic injection.

Results and discussion. The chromatograms obtained from the tested patients were suggestive for an inborn error of metabolism in each case.

The first patient, a girl, 5 days old, had a familial history for Phenylketonuria (PKU) of the older brother diagnosed by newborn screening for PKU 4 years ago. Her newborn screening results was abnormal (Phenylalanine $>14\text{ mg/dl}$) (normal $<3\text{ mg/dl}$) being suggestive for disorders of phenylalanine (*Phe*) metabolism. Plasma amino acids analysis was done to confirm abnormal newborn screening results. At the first sight, the obtained chromatogram revealed a great peak, indicating a high concentration of *Phe* (figure 1).

Analyzing the chromatogram, along with high concentration of *Phe* ($1064\text{ }\mu\text{mol/L}$), low level of tyrosine (*Tyr* - $62,7\text{ }\mu\text{mol/L}$) has been identified. The ratio of *Phe/Tyr* = 17 confirmed the disorder of transformation of phenylalanine to tyrosine [7]. Additionally, the levels of the concurrent amino acids for the transport system LNAA (Large Neutral Amino Acids) are in decreased concentrations (valine - $26,6\text{ }\mu\text{mol/L}$; isoleucine - $38\text{ }\mu\text{mol/L}$; leucine - $55,1\text{ }\mu\text{mol/L}$) because of the occupation of the transport way preferentially by increased level of

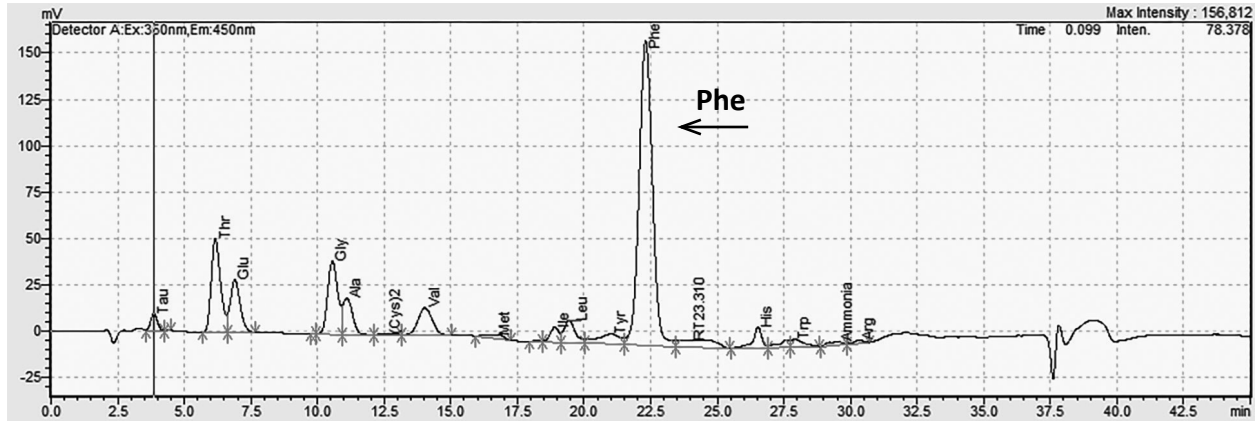


Fig. 1. Plasma amino acid chromatogram of the first patient

Phe. Based on these biochemical results, we suspect PKU which needs confirmation by genetic analysis.

Phenylketonuria is one of the most frequent aminoacidopathies, caused by incapacity of Phenylalanine hydroxylase enzyme to metabolize *Phe* due to mutations in *PAH* gene (around 98% cases) and in rare cases by mutations in genes implicated in biosynthesis of tetrahydrobiopterin.

High level of *Phe* is very toxic for the nervous system development that is why the treatment strategy for PKU consists in reducing the intake of *Phe* from food [8]. The early started diet has a better prognosis for the mental health of the children [9].

In this case, the results from newborn screening confirmed by HPLC analysis were enough to start the diet therapy in order to reduce the probability of mental retardation appearance. The described patient was on low *Phe* diet from the first days of life with systematically monitoring of *Phe* blood level and periodically monitoring of amino acids profile. HPLC analysis was done immediately in order to initiate the therapy as fast as possible.

The second patient was a 2 years old boy. After a free symptoms period of 15 months, the clinical state of the patient got worse, manifested by severe metabolic acidosis crisis with tachypnea, respiratory and feeding

disorders, hypotonia, blepharoptosis, lethargy, fatigue, skin allergies, sialorrhea, and partial alopecia.

In order to establish a diagnosis, there has been done a wide metabolic work-up that included LC-MS/MS of DBS samples, urine organic acids and plasma amino acids.

First line investigation showed a variable pH (7,23-7,43), high lactate level (3,1-5,9 mmol/L), normal ammonia level (34-68 μ M/L). Consequently, blood spot sample analyzed using LC-MS/MS revealed high concentration of Propionil-L-Carnitina (C3=3,504 μ M/L, (normal<2,7 μ M/L), Hidroxiisovaleril-L-Carnitina (C5OH=2,317 μ M/L, (normal<0,65 μ M/L), and high ratio of C5OH/C0 - 0,076 (normal< 0,035), and C5OH/C8 - 75,274 (normal<13). Additionally, by organic acids analysis in urine has been identified high levels of 3-OH-isovalerianic acid, 3-OH-propionic acid and 2-metilcitric acid in the presence of pyruvic and lactic academia. No ketone bodies have been identified in the urine.

Plasma amino acid profile offered important clues for diagnosis. High concentration of alanine (*Ala* - 572 μ mol/L) has been identified and along with the value of the ratio *Ala/Lys* of 6,8 indicated the mitochondrial involvement (figure 2).

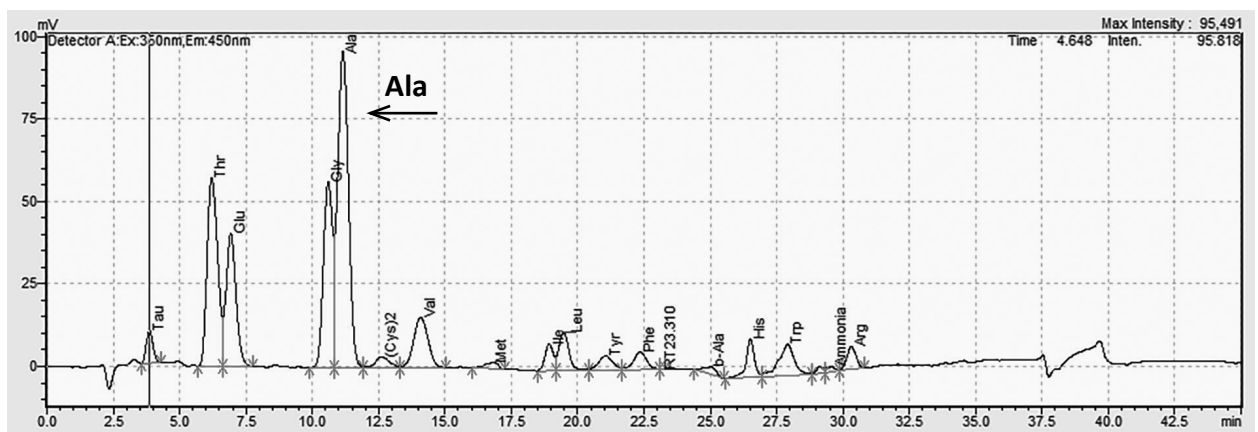


Fig. 2. Plasma amino acid chromatogram of the second patient

Based on clinical manifestation and laboratory data, there is a strong suspicion for a disorder of biotin metabolism - Multiple CoA carboxylase deficiency (MCD). Biotinidase deficiency is an autosomal recessive metabolic disorder in which biotin is not released from proteins in the diet during digestion or from normal protein turnover in the cell. This disorder is well treatable by oral biotin supplementation as a cofactor of carboxylases and treatment should start as soon as the diagnosis is made. In this case, the patient received 20-40 mg biotin per day, without any diet, with evaluation of individual tolerance to the medication by gas analysis and clinical dynamics. The patient was absolutely responsive to the treatment and the clinical state has improved.

Confirmative diagnosis.

It is well known that HPLC analysis of amino acids is an important tool in the IEM diagnosis and it has a large utilisation in advanced specialised laboratory. However, only amino acids profile of the patient can not give complete information for making a correct diagnosis. In order to have a wide view on disease manifestations at the biochemical level, laboratory investigations should be supplemented with data from acylcarnitine profile, urine organic acid profile, mass spectrometry and NMR spectroscopy of body fluids. Confirmation of a suspected diagnosis requires enzymatic assays, biopsy of affected tissues, and genetic tests. Mutational analysis should be done to definitize the diagnosis that allows to patient to start with specific therapies or to have genetic counseling for affected families.

Conclusion.

1. The clinical presentation of metabolic disorders may be non-specific and similar to more common conditions. The initial work-up for metabolic disorders includes quantitative analysis of amino acids that helps to narrow the spectrum of the suspected disorders.
2. The HPLC analysis of plasma amino acids allowed diagnosing the PKU by identification of abnormal levels of *Phe* that was enough to initiate the specific therapy. At the same time plasma amino acids profile fortified the diagnosis of MCD by quantification of high levels of *Ala* amino acid and abnormal value of *Ala/Lys* ratio.
3. Amino acid analysis is an important tool in the diagnostic of different types of IEM and should be used in every uncertain case.
4. Each case should be confirmed by genetic tests.

Acknowledgement

To CytoGenomic Medical Laboratory, Bucharest, Romania for performing liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) from DBS.

REFERENCES

1. N. Uşurelu, "Era Erorilor Înnăscute de Metaabolism în Moldova," *Bul. Perinatol.*, vol. 1(69), pp. 54–58, 2016.
2. G. F. Hoffmann, J. Zschocke, and W. L. Nyhan, "Inherited Metabolic Diseases: A Clinical Approach," *Inherit. Metab. Dis. A Clin. Approach*, pp. 1–605, 2017, doi: 10.1007/978-3-662-49410-3.
3. C. R. Ferreira, C. D. M. Van Karnebeek, J. Vockley, N. Blau, and A. M. Centre, "A proposed nosology of inborn errors of metabolism," vol. 21, no. 1, pp. 102–106, 2019, doi: 10.1038/s41436-018-0022-8.A.
4. Y. Sandler, "Amino Acids Profiling for the Diagnosis of Metabolic Disorders," in *Clinical Biochemistry - Fundamentals of Medical and Laboratory Science*, 2019.
5. M. Wasim, F. R. Awan, H. N. Khan, A. Tawab, M. Iqbal, and H. Ayesha, "Aminoacidopathies: Prevalence, Etiology, Screening, and Treatment Options," *Biochem. Genet.*, vol. 56, no. 1–2, pp. 7–21, 2018, doi: 10.1007/s10528-017-9825-6.
6. C. G. Scaturro G, Sanfilippo C, Piccione M, Piro E, Giuffrè M, "Newborn screening of inherited metabolic disorders by tandem mass spectrometry: past, present and future.," *Pediatr Med Chir.*, vol. 35(3), 2013, doi: 10.4081/pmc.2013.42. PMID: 23947109.
7. R. Sharman, K. Sullivan, R. Young, and J. McGill, "A preliminary investigation of the role of the Phenylalanine:Tyrosine ratio in children with early and continuously treated Phenylketonuria: Toward identification of 'Safe' levels," *Dev. Neuropsychol.*, vol. 35, no. 1, pp. 57–65, 2010, doi: 10.1080/87565640903325725.
8. R. H. Singh *et al.*, "Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency," *Genet. Med.*, vol. 16, no. 2, pp. 121–131, 2014, doi: 10.1038/gim.2013.179.
9. R. Jahja *et al.*, "Mental health and social functioning in early treated Phenylketonuria: The PKU-COBESO study," *Mol. Genet. Metab.*, vol. 110, no. SUPPL., pp. S57–S61, 2013, doi: 10.1016/j.ymgme.2013.10.011.
10. I. T. Ismail, M. R. Showalter, and O. Fiehn, "Inborn errors of metabolism in the era of untargeted metabolomics and lipidomics," *Metabolites*, vol. 9, no. 10, 2019, doi: 10.3390/metabo9100242.
11. P. E. Karam, M. Z. Habbal, M. A. Mikati, G. E. Zaatari, N. K. Cortas, and R. T. Daher, "Diagnostic challenges of aminoacidopathies and organic acidemias in a developing country: A twelve-year experience," *Clin. Biochem.*, vol. 46, no. 18, pp. 1787–1792, 2013, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.08.009.
12. Zschocke J., Hoffmann G.F. *Vademecum Metabolicum*, 3rd Edition, Milupa Metabolics, 2011. ISBN 978- d 3-7945-2816-5. 175 p.

MUNTEANU DIANA^{1,2}, HLISTIN VICTORIA¹, RIZOV CRISTINA², VUDU LORINA², UŞURELU NATALIA¹

THE METABOLIC IMPACT OF PRIMARY CHILDHOOD OBESITY

1-Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova

2- State University of Medicine and Pharmacy, "Nicolae Testemiţanu", Chisinau, Republic of Moldova

REZUMAT

IMPACTUL METABOLIC AL OBEZITĂȚII PRIMARE LA COPIL

Cuvinte cheie: Obezitate, copii, impact metabolic.

Introducere: Obezitatea infantilă este considerată cea mai frecventă patologie cronică la copii și adolescenți, afectând fiecare grupă de vârstă. Constituind o tulburare cronică a stării de nutriție, caracterizată prin creșterea greutății corporale datorată țesutului adipos, obezitatea este însoțită și de dereglarea verigilor evidente ale metabolismului glucidelor, lipidelor și proteinelor și a riscului metabolic și cardiovascular pe termen lung. O abordare terapeutică și o intervenție eficientă și cât mai curând posibil la copiii cu modificări metabolice, previne instalarea complicațiilor ireversibile la vârsta de adult.

Materiale și metode: Materiale și metode. Studiul a inclus 100 de copii, cu vârste cuprinse între 6 - 18 ani, raportul dintre fete: băieți este 1: 2, cu participare liber consimțită. Au fost înregistrate măsurătorile antropometrice și rezultatele examinării. După 10 ore de post alimentar, a fost prelevat sângele pentru evaluarea profilului lipidic, insulinei serice, glicemiei și enzimelor hepatice. Testul oral de toleranță la glucoză s-a făcut cu 1,75 g / kg glucoză. Steatoza hepatică a fost estimată prin evaluarea modificărilor caracteristice la ultrasonografie și nivelul crescut de ALT.

Rezultate și discuții: Au fost studiați 100 de copii. Diverse tulburări cauzate de creșterea în greutate au fost detectate la majoritatea copiilor înscrși în studiu. Toți pacienții au avut CA (circumferința abdomenului) > percentila 98. Conform criteriilor propuse de IDF (Federația Internațională a Diabetului), în 47,5% cazuri a fost confirmat SM (sindrom metabolic) și în 31,6% cazuri cu factori de risc pentru acesta. Steatoza hepatică a fost confirmată în 34%. Profilul lipidic modificat și riscul aterogen crescut. Profilul lipidic a celor 100 de copii examinați a exprimat diferite abateri, astfel încât în 27% există valori crescute ale colesterolului, valori ale LDL > 150.

Concluzii: Obezitatea primară la copii implică un risc metabolic crescut și necesită o abordare terapeutică și intervenție cât mai curând posibil, pentru a preveni instalarea unor complicații ireversibile la vârsta de adult.

РЕЗЮМЕ

МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ПЕРВИЧНОГО ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: ожирение, дети, метаболическое воздействие.

Введение. Детское ожирение считается наиболее частой хронической патологией у детей и подростков, поражающей все возрастные группы. Являясь хроническим нарушением питания, характеризующимся увеличением массы тела из-за жировой ткани, ожирение сопровождается нарушениями очевидных звеньев углеводного, липидного и белкового обмена и долгосрочным метаболическим и сердечно-сосудистым риском. Ранний терапевтический подход и эффективное вмешательство у детей с метаболическими изменениями предотвращают возникновение необратимых осложнений во взрослом возрасте.

Материалы и методы: В исследование были включены 100 детей в возрасте от 6 до 18 лет, соотношение девочек: мальчиков 1:2, при свободном согласии. Фиксировались антропометрические измерения и результаты обследований. После 10 часов голодания был произведен забор крови для оценки липидного профиля, сывороточного инсулина, глюкозы в крови и ферментов печени. Тест на толерантность к глюкозе проводился с 1,75 г / кг глюкозы. Стеатоз печени оценивался путем оценки характерных изменений на УЗИ и повышенных уровней АЛТ.

Результаты и обсуждения: Обследовано 100 детей. У большинства детей, включенных в исследование, были выявлены различные нарушения, вызванные увеличением веса. У всех пациентов был АЖ (окружность живота) > 98 перцентиля. Согласно критериям, предложенным МФД (Международная федерация диабета), в 47,5% случаев был подтвержден РС (метаболический синдром), а в 31,6% случаев - с факторами риска этого заболевания. Стеатоз печени подтвержден у 34%. Изменения липидного профиля и повышенный риск атерогенности. Липидный профиль 100 обследованных детей выражал различные отклонения, так что у 27% наблюдались повышенные значения холестерина, значения ЛПНП > 150.

Выводы. Первичное ожирение у детей связано с повышенным метаболическим риском и требует терапевтического подхода и как можно ранего вмешательства, чтобы предотвратить возникновение необратимых осложнений во взрослом возрасте.

Introduction. Childhood obesity is considered one of the most alarming public health issue. As prevalence of childhood obesity rises, its health implication becomes more evident. Obesity is correlated with significant health problems in children and represent an early risk factor for much of adult morbidity and mortality. Particularly, childhood obesity tends to keep on to adulthood and thus represents an early beginning of a potentially life time pathological process. [1,2]. Most of the metabolic and cardiovascular complications of obesity are caused during childhood and are closely associated to the presence of insulin resistance/hyperinsulinemia, with the most common abnormality associated with obesity. The obesity-related morbidities that appear early in childhood are an alteration in glucose metabolism and fatty infiltration of the liver (nonalcoholic fatty liver disease [NAFLD]). Also an accelerated atherogenic process is present, the clinical manifestations of cardiovascular disease do not emerge during childhood. The difficulty of diagnosis and risk assessment arises because both impaired glucose tolerance (pre-diabetes) and NAFLD are conditions with no clinical manifestations, and their diagnosis depends on the right choice of screening and diagnostic tests.

Metabolic syndrome (MS) is a latest medical problem, considered one of the most important causes of cardiovascular morbidity and mortality. A meta-analysis of large population studies, demonstrate that MS causes a 27-37 % increase in the risk of total mortality and 65-93 % risk of cardiovascular disease. Metabolic syndrome consists of several disorders and is attested if at least 3 of the following are present: hypertension, abdominal obesity, insulin resistance and dyslipidemia. To the described complex can be added: proinflammatory and prothrombotic state, non-alcoholic hepatic steatosis and sleep apnea [4,16].

Unhealthy diet, sedentary lifestyle, urbanization represent the major factors of increasing the number of children with metabolic syndrome. The predisposing factors for the lifestyle that lead to the appearance of metabolic syndrome are found both in the family (most children with metabolic syndrome, having obese relatives

in the family or with metabolic syndrome), and in society (development of fast food networks, increasing time spent in front of the computer or TV, lack of physical activity) [7].

Evidence shows that a combination of dietary interventions, behavioral therapy, and exercise is a significant impact in reducing the number of children with metabolic syndrome. Therapeutic intervention targets all components of metabolic syndrome

Materials and Methods. A prospective observational study was conducted that included 100 overweight children, that were referred to the Endocrine Department of the IMSP Mother and Child Institute, Chisinau, Republic of Moldova. Each child was examined and the findings were recorded. The anthropometric parameters were assessed: height, weight, abdominal circumference, (CA), hip circumference, BMI (weight / height²). Patients were selected based on the following criteria: age of children 6-18 years, children with BMI > 95% percentile, children with AC > 95% percentile, children with primary obesity, lack of mental retardation, agreement to participate in the study. The control group consisted of 100 children of normal weight. Each child completed the questionnaire that provided information about eating habits, physical activity, psycho-social aspects, such as relationships with loved ones, family entourage, self-esteem assessment.

Blood was taken after 10-hour overnight fast for evaluation of lipid profile, serum insulin, blood glucose and liver enzymes AST and ALT. The oral glucose tolerance test was done with 1,75 g/kg glucose to maximum 75 gr. Fatty infiltration of the liver was estimated by evaluation of particular features on ultrasonography. NASH (non-alcoholic steatohepatitis) was defined as fatty infiltration of the liver with high level of ALT.

Weight, height and waist circumference were calculated. The weights and heights of the patients were measured according to standard practice using an electronic weighing scale and a wall mounted stadiometer. The waist circumference, that is an indicator of central obesity, was measured in the horizontal plane midway between the

costal margin and the iliac crest in the mild-axillary line. Fatty infiltration of the liver was assessed using ultrasonography and graded according to ultrasonic appearance of three features: liver echo texture, liver diaphragm differentiation in echo amplitude with the hepatic echo penetration and clarity of liver blood vessels.

Results and discussion. A currently growing number of obese children and the concomitant increase of type 2 diabetes in young people emphasize the importance of acknowledging that pediatric MS is related to greater risks for the development of type 2 diabetes and cardiovascular diseases (CVD) at a later age.

Many of the metabolic and cardiovascular (CV) complications of obesity begin in infancy and are closely linked to the development of insulin resistance, which leads to hyperinsulinemia, the most common biochemical abnormality associated with obesity.

G.M. Reaven first described the concept of MS in 1988, presuming it played a core role in the development of CVD, mainly through insulin resistance of target tissues. NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey), 1988–94 was the first to reveal that 4.2 % of adolescents in general, and almost 30 % of overweight and obese adolescents in the US met the criteria for MS diagnosis. The 1999–2000 NHANES identified a further increase of MS among US adolescents, from 4.2 % (NHANES III, 1988–94) to 6.4 % (NHANES 1999–2000). The incidence of MS was exclusively high among overweight adolescents.

Initially, as far as adults were concerned, MS was defined as the clustering of obesity and associated factors of cardiometabolic risk, this leading plainly to increased risk of type 2 diabetes and CVD. The main factors were abdominal obesity, glucose intolerance, dyslipidemia (elevated triglyceride (TG), reduced high-density lipoprotein (HDL) associated with hypertension). The insulin resistance (IR) was a key pathophysiological mechanism that connected the elements mentioned above.

Insulin resistance, in its broadest sense, refers to a reduction in whole-body glucose absorption in response to physiologic insulin levels, as well as its effects on glucose and insulin metabolism. It is now apparent, though, that not all tissues are similarly insulin resistant. Global metabolic disorder, such as leprechaunism or Rabson-Mendenhall syndrome, would arise from generalized insulin resistance. As a result, obesity-related insulin resistance would quantitatively affect multiple tissues.

There is no universally accepted definition of MS in children and adolescents. To identify risk factors associated with MS, multiple pediatric studies used a variety of variables, parameters, and cut-off points. Most definitions of pediatric MS, on the other hand, disregard changes in the hormonal status that arise during childhood and adolescence, such as the developmentally-related rise in insulin secretion, pubertal changes in fat and fat-free mass, and changes in growth hormone and sex steroid secretion during puberty.

One of the most widely accepted definitions can be found in the International Diabetes Federation (IDF) group's 2007 consensus report. There are three age ranges in this definition: 6 to 10, 10 to 16, and >16 years (adult criteria). Obesity is defined as waist circumference (WC) ≥ 90 th percentile, or adult cut-off if lower, in the IDF consensus report, while all other parameters are expressed in absolute numbers rather than percentiles. Since clinical, biochemical, and hormonal values are highly inconsistent and rely on maturation stages throughout childhood and adolescence, absolute numbers rather than percentiles are used for cut-offs. The absolute cut-offs are as follows: ≥ 150 mg/dL for triglycerides (or specific treatment for triglycerides), < 40 mg/dL for HDL and < 50 mg/dL in females over the age of 16 (or specific treatment for HDL), ≥ 130 mmHg for systolic and ≥ 85 mmHg for diastolic blood pressure (or treatment of previously diagnosed hypertension) and fasting plasma glucose ≥ 100 mg/dL or known type 2 diabetes.

The stability of MS diagnosis during adolescence has been studied in more recent research. Epidemiological studies revealed that, while the clustering of metabolic risk factors was consistent, the categorical diagnosis of MS was not stable during adolescence. The concepts used to support the usefulness of MS diagnosis in the young people may differ by maturation, according to research that examined the accuracy of three alternative models of MS factor structure across three developmental transitions. As a result, they are not suitable for the pediatric population. These studies show a high degree of MS diagnostic variability during puberty, implying that defining MS might not be appropriate for identifying risk in children and adolescents. As a result, physicians should concentrate their attention on promoting a healthier lifestyle and preventing obesity rather than focusing on complex hormonal and biochemical changes.

Table 2

The IDF consensus definition of metabolic syndrome in children and adolescents

Age (years)	Waist circumference (WC)	Blood Pressure (BP)	Glucose (mmol/l)	Triglycerides	HDL-cholesterol
6-<10	≥ percentile 90	Metabolic syndrome cannot be diagnosed, but further measurements should be made if there is a family history of metabolic syndrome, T2DM, dyslipidemia, cardiovascular disease, hypertension and/or obesity			
10-<16	≥ percentile 90	-Systolic ≥130/ diastolic ≥85 mm Hg	≥5.6 mmol/L (100 mg/dL) (If ≥5.6 mmol/L [or known T2DM] recommend an OGTT)	≥1,7 mmol/l	<1,03 mmol/l
>16	<ul style="list-style-type: none"> • Use existing IDF criteria for adults, ie: • Central obesity (defined as waist circumference ≥ 94cm for Europid men and ≥ 80cm for Europid women, with ethnicity specific values for other groups*) • plus any two of the following four factors: <ul style="list-style-type: none"> • raised triglycerides: ≥ 1.7mmol/L • reduced HDL-cholesterol: • Blood pressure Systolic ≥130/ diastolic ≥85 mm Hg • Glucose ≥5.6 mmol/L (100 mg/dL) 				

Biomarkers of Atherosclerosis and CVD

CVD is the leading cause of death in western societies, and well-known risk factors like obesity and related comorbidities have been linked to atherosclerosis progression.

The atherosclerotic phase starts in infancy, but it progresses more quickly in children with obesity and other risk factors. Fatty streaks and fibrous plaques were related to previously measured BMI in pathology studies of children who died from other causes. Newer noninvasive techniques have recently revealed the precursors of CVD in children and adolescents, with endothelial dysfunction, a biomarker of arterial injury, being one of the first abnormalities discovered. The carotid artery's intima-media thickness (IMT) is a reliable tool for predicting CVD. Obese children with MS symptoms such as hypertension, dyslipidemia, or decreased glucose tolerance have been found to have higher IMT. With early vascular changes in obese children with MS, it appears that obesity-related cardiovascular risk factors such as hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance, rather than obesity itself, are linked to elevated IMT. In fact, while obesity is an independent indicator of CVD in adults, there is insufficient evidence to relate obesity to CVD in children.

Other risk factors for CVD in children, such as left ventricular hypertrophy, elevated homocysteine, CRP, and lipoprotein concentrations, have been related to CVD in addition to the conventional risk biomarkers for CVD in children (glucose, insulin, and lipid profile concentrations). Central adiposity has higher levels of circulating high sensitivity (hs) CRP, which is consistent with the proinflammatory condition correlated with visceral adiposity. Furthermore, elevated hsCRP levels could play a role in the development of arterial thrombosis and endothelial injury repair.

New biomarkers linked to the atherosclerotic mechanism or associated decline in heart function have been studied in young people with obesity and MS. Troponin and

B-type natriuretic peptide, for example, have historically been used to diagnose cardiac disorders such as acute coronary syndrome and myocardial infarction. In children and adolescents with MS, circulating high-sensitivity troponin T (hs-TnT), a sensitive biomarker of cardiac dysfunction, is higher than in obese children without MS and children with a typical BMI. Rather than childhood obesity, it is the unfavorable metabolic profile that is related to elevated hs-TnT concentrations. Adults with increased troponin concentrations had underlying CVD or a high-risk phenotype for CVD.

The Hs-TnT and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) are direct markers of functional and structural injury of the cardiovascular system, as well as predictors of myocardial damage. Studies show that NT-proBNP concentrations are lower in obese males than in the normal BMI group and higher in obese hypertensive children than in obese normotensive children, suggesting that NT-proBNP may play a role in obesity-related hypertension. More, a favorable association was established between NT-proBNP and adiponectin concentrations only in female adolescents, this being greater in girls with a BMI-z-score>2.5, meaning that, while obesity does not specifically impact NT-proBNP concentrations in female adolescents, the magnitude of obesity influences the association between NT-proBNP and adiponectin.

Lipid profile. The lipid status of the 100 children examined expressed various deviations, so in 27% there are increased values of cholesterol, LDL values > 150 mg / dl, and HDL <35 mg / dl and 29% with values increased triglycerides > 150mg / dl.

Hepatic Insulin Resistance

The liver is the main goal of insulin action and it plays a significant role in substrate metabolism. Following a glucose load, insulin is released from the β cell and passes directly to the liver through the portal vein, where

it binds to the insulin receptor and triggers two primary gene transcription actions. Firstly, insulin causes FoxO1 to be phosphorylated, preventing it from accessing the nucleus and lowering the expression of gluconeogenic genes such as phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucose 6-phosphatase. Hepatic glucose intake is reduced as a result. Secondly, insulin stimulates the transcription factor sterol regulatory element-binding protein (SREBP)-1c, which increases the transcription of genes involved in fatty acid and triglyceride (TG) biosynthesis, most notably ATP-citrate lyase, acetyl-coenzyme A carboxylase, and fatty acid synthase, all of which are involved in the *de novo* lipogenesis (DNL) process. DNL synthesizes TGs, which are packaged with apolipoprotein B (apoB) into very low-density lipoproteins (VLDL) for storage or utilization through reciprocal activation of lipoprotein lipase (LPL) on the surfaces of endothelial cells in adipose or muscle tissues.

Insulin-resistant individuals usually have “selective” or “dissociated” hepatic insulin tolerance, suggesting they have impaired glucose homeostasis (mediated by the FoxO1 pathway) but elevated insulin-mediated hepatic DNL (mediated by the SREBP-1c pathway). Increases in hepatic glucose production, formation of proinflammatory cytokines, excess triglyceride release by the liver, low HDL cholesterol levels, and a rise in relatively cholesterol-depleted LDL particles occur when free fatty acid (FFA) flux is increased inside the liver, either by DNL or FFA distribution via the portal vein, impairing hepatic insulin action. Intrahepatic aggregation of FFA and lipid is harmful to liver insulin sensitivity since toxic lipid-derived metabolites such as diacylglycerol (DAG), fatty acyl CoA, and ceramides are generated. These contribute to the activation of protein kinase C- ϵ (PKC- ϵ) and the serine/threonine phosphorylation of IRS-1, which inhibits hepatic insulin signaling.

The augmented adipose tissue mass associated to obesity often leads to elevated lipolysis and FFA turnover. Insulin normally prevents adipose tissue lipolysis; but, in insulin-resistant individuals, the mechanism is prolonged, resulting in increased FFA release into the bloodstream. Furthermore, visceral adipocytes are more susceptible to catecholamine-stimulated lipolysis than subcutaneous adipocytes, raising FFA flux even more. Adipocyte hypertrophy and cytokine activation are also aided by macrophage infiltration into adipose tissue. Insulin action in other organs, such as the liver and muscle, is also detected by these circulating cytokines.

NAFLD is most often asymptomatic condition, is a risk factor in decompensation of liver function (high frequency of liver cirrhosis and liver carcinoma), worsening of cardiovascular disorders

In the total group of 100 examined children, in 34% of cases the presence of elevated ALT values ≥ 40 U / L was determined, and at USG an increase in liver size by 7-10%, correlating with increased BMI ≥ 28 kg / m².

Muscle Insulin Resistance

Increased plasma FFA levels interrupt the glucose-fatty acid cycle and insulin-mediated glucose transfer in skeletal muscle downstream of an insulin-resistant liver, simplifying hyperglycemia development. The deposition of intramyocellular lipid in skeletal muscle can also play a direct role in the pathogenesis of insulin resistance and metabolic syndrome by activation of PKC- ϵ and ensuing impairment of insulin signaling.

Lipid Partitioning

The distribution of body fat in different organs and compartments is referred to as lipid partitioning. While the bulk of excess fat is contained in the subcutaneous depot, there are other storage options, such as the intra-abdominal (visceral) fat compartment and insulin-responsive tissues like muscle and liver.

The “portal-visceral” model is one theory for explaining the connection between obesity and insulin resistance. According to this theory, increased adiposity leads to fat accumulation in the visceral depot, which results in increased portal and systemic free fatty acid (FFA) flux. Most age ranges and ethnicities have shown links between visceral adiposity, insulin resistance, and comorbidities.

Insulin resistance is closely linked to subcutaneous fat, which does not drain into the portal system, in both stable obese and diabetic men. Similarly, truncal subcutaneous fat mass has been shown to predict insulin resistance in obese women independently. Visceral and subcutaneous fat have different biologic reactions, with visceral fat being more resistant to insulin and having higher catecholamine sensitivity. Visceral and subcutaneous abdominal fat, probably by various pathways, can lead to insulin resistance. Research in obese adolescents has shown that the ratio of visceral to subcutaneous fat could be the determinant of their metabolic effects rather than their total quantity. Indeed, obese teenagers with a high ratio show a distinctly adverse metabolic profile with severe insulin resistance and changes in glucose and lipid metabolism, while not actually being more obese than others. Furthermore, besides being closely linked to elevated levels of visceral fat, intrahepatic fat is linked to insulin resistance in obese youth, regardless of all other fat depots.

The “ectopic lipid deposition” hypothesis is an alternative theory for explaining the connection between obesity and insulin resistance. This hypothesis is based on the findings of elevated lipid content in liver or muscle in obesity and in T2DM, being a predictor of insulin resistance. Furthermore, due to a shortage of subcutaneous fat tissue in conditions like lipodystrophies, all fat is retained in the liver and muscle, resulting in severe insulin resistance and diabetes. Muscle attenuation on CT is a greater predictor of insulin resistance in obese adults (BMI > 30) compared to visceral fat. Increased IMCL content was shown to be a good determinant of insulin resistance in adults and obese teenagers in studies conducted *in vivo* using

¹H-NMR spectroscopy. In comparison to visceral fat, lipid deposition in hepatocytes to generate intrahepatocellular lipid (IHCL) is a good predictor of insulin resistance. Obesity-related morbidity can begin when subcutaneous fat exceeds its potential for storing excess fat and starts to shunt lipid to ectopic tissues, such as liver and muscle, resulting in peripheral insulin resistance.

A decrease in fat β oxidation, linked to low aerobic capacity, a reduced number or dysfunction of mitochondria, or reduced SNS tone, is another proposed cause of IMCL and IHCL accumulation. The outcome of IMCL or IHCL accumulation on peripheral sensitivity is thought to be due to a change in the insulin signaling pathway in muscle, which is caused by fat derivatives such as long chain fatty acyl-CoA and diacylglycerol within the hepatocyte or myocyte. The derivatives set off the serine/threonine kinase cascade, allowing serine phosphorylation of IRS-1 that inhibits insulin signaling. In the liver, lipid accumulation, especially diacylglycerol, triggers the inflammatory cascade by inducing c-Jun N-terminal kinase (JNK-1).

Conclusion.

In this preliminary study we have found that in the cohort of obese Moldovan children among the most common complications of obesity constantly elevated blood pressure, impaired lipid status, the presence of sleep apnea syndrome, they are associated with increased HOMA-IR indices ≥ 3 and BMI ≥ 28 kg / m. Obese children have high metabolic risk and demand for a therapeutic approach and intervention as early as possible, to prevent the installation of irreversible complications in adulthood. Evidence shows that a combination of dietary interventions, behavioral therapy, and exercise is a significant impact in reducing the number of children with metabolic syndrome.

BIBLIOGRAPHY:

1. Anderson SE, Cohen P, Naumova EN, Must A. Association of depression and anxiety disorders with weight change in a prospective community-based study of children followed up into adulthood. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(3):285–291. [PubMed]
2. Anderson SE, He X, Schoppe-Sullivan S, Must A. Externalizing behavior in early childhood and body mass index from age 2 to 12 years: longitudinal analyses of a prospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2010;10:49. [PMC free article] [PubMed]
3. Atabek ME, Vatansev H, Erkul I. Oxidative stress in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17:1063–8. [PubMed]
4. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Boalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1998;338:1650–6. [PubMed]
5. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:112–119. [PMC free article][PubMed]
6. Beebe DW. Neurobehavioral morbidity associated with disordered breathing during sleep in children: a comprehensive review. *Sleep.* 2006; 1115-1134[PubMed]
7. Bjornelv S, Nordahl HM, Homen TL. Psychological factors and weight problems in adolescents. The role of eating problems, emotional problems and personality traits: the Young-HUNT study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2011;46(5):353–362. [PubMed]
8. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1344–1349. [PubMed]
9. Cortese S, Isnard P, Frelut ML, et al. Association between symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and bulimic behaviors in a clinical sample of severely obese adolescents. *Int J Obes.* 2007;31(2):340–346. [PubMed]
10. Dawson JD, Sonka M, Blecha MB, Lin W, Davis PH. Risk factors associated with aortic and carotid intima-media thickness in adolescents and young adults: The Muscatine Offspring Study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:2273–9. [PMC free article] [PubMed]
11. Dennis M, Styne, Silva A, Arslanian. Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* (2017) 102 (3): 709-757.
12. Duarte CS, Sourander A, Nikolakaros G, et al. Child mental health problems and obesity in early adulthood. *J Pediatr.* 2010;156(1):93–97. [PMC free article] [PubMed]
13. Dubnov-Raz G, Perry A, Berger I. Body mass index of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Neurol.* 2011;26(3):302–308. [PubMed]
14. Franklin J, Denyer G, Steinbeck KS, Caterson ID. Obesity and risk of low self-esteem: a statewide survey of Australian children, *Pediatrics*, 2006, 2481-2487.[PubMed]
15. Flynn MA, McNeil DA, Maloff B., et al. Reducing obesity and related chronic disease risk in children and youth: a synthesis of evidence with ‘best practice’ recommendations, *Obes Rev.* 2006; Suppl. 1:7-66, ISSN 1467-7881
16. Gibson LY, Byrn SM, Blair E, Davies EA, Jakobi P, Zubrick SR. Clusters of psychological symptoms in overweight children. *Aust N Z J Psych.* 2008;42:118–125
17. Guerdjikova AI, McElroy SL, Kotwal R, Stanford K, Keck PE., Jr Psychiatric and metabolic characteristics of childhood versus adult-onset obesity in

- patients seeking weight management. *Eat Behav.* 2007;8(2):266–276. [PubMed]
18. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Obesity and excessive daytime sleepiness in prepubertal children with obstructive sleep apnea. *Pediatric* 2009;123(1) : 13-18[PubMed]
 19. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension.* 2003;41:625–33. [PubMed]
 20. Kalra M, Inge T, Garcia V, et al. Obstructive sleep apnea in extremely overweight adolescents undergoing bariatric surgery, *Obesity Research,* 2005, 13, 1175-1179. [PubMed]
 21. Kim J, Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Khalyfa A, Sans Capdevila O, Tauman R, et al. Insulin sensitivity, serum lipids, and systemic inflammatory markers in school-aged obese and nonobese children. *Int J Pediatr.* 2010;2010:846098. [PMC free article] [PubMed]
 22. Khalife N, Kantomaa M, Glover V, et al. Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms are risk factors for obesity and physical inactivity in adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014;53(4):425–436. [PubMed]
 23. Kotchen TA. Obesity-related hypertension: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am J Hypertens.* 2010;23:1170–8. [PubMed]
 24. Kim J, Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Khalyfa A, Sans Capdevila O, Tauman R, et al. Insulin sensitivity, serum lipids, and systemic inflammatory markers in school-aged obese and nonobese children. *Int J Pediatr.* 2010;2010:846098. [PMC free article] [PubMed]
 25. Lebow J, Sim LA, Kransdorf LN. Prevalence of a history of overweight and obesity in adolescents with restrictive eating disorders. *J Adolesc Health.* 2015;56(1):19–24. [PubMed]
 26. l'Allemand D, Wiegand S, Reinehr T, Müller J, Wabitsch M, Widhalm K, et al. Cardiovascular risk in 26,008 European overweight children as established by a multicenter database. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:1672–9. [PubMed]
 27. Lebow J, Sim LA, Kransdorf LN. Prevalence of a history of overweight and obesity in adolescents with restrictive eating disorders. *J Adolesc Health.* 2015;56(1):19–24. [PubMed]
 28. Marcus CL, Curtis S, Koerner CB, Joffe A, Serwint JR, Loughlin GM, Evaluation of pulmonary function and polysomnography in obese children and adolescents. *Pediatric Pulmonology,* 1996, 176-183. [PubMed]
 29. Polixenia Stancu, Non-Alcoholic Fatty Curr Health Sci J. 2014 Jul-Sep; 40(3): 170–176
 30. Rancourt D, mCullough MB, Overlap in eating disorders and obesity in adolescence. *Curr Diabet Rep,* 2015, 15(10) . [PubMed]
 31. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G, Risk factors for sleep disordered breathing in children; associations with obesity, race, and respiratory problems. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,* 1999; 159(5): 1527-1532. [PubMed]
 32. Sugerman HJ, DeMaria EJ, Felton 3rd WL, et al. Increased intra-abdominal pressure and cardiac filling pressures in obesity-associated pseudotumor cerebri. *Neurology.* 1997;49:507–11.
 33. Tauman R, Gozal D. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease, A perspective and future directions. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2009; 51(5): 434-451[PubMed]
 34. Vaz M, Jennings G, Turner A, Cox H, Lambert G, Esler M. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation.* 1997;96:3423–9. [PubMed].

CĂTĂLIN CAUȘ

DETERMINANTELE MEDICO-SOCIALE ÎN BOALA INFLAMATORIE PELVINĂ ACUTĂ LA FEMEILE DE VÂRSTĂ REPRODUCTIVĂ

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Departamentul de Obstetrică și Ginecologie*

SUMMARY

Key words: PID -Pelvic inflammatory disease, medico-social determinants of PID, women's reproductive health.

Introduction. Pelvic inflammatory disease (PID) refers to infections of the female genital tract that may affect a portion of it (cervicitis, endometritis, salpingitis, oophoritis) or may include several segments of it (pelvic abscesses, appendages) with a tendency to generalize the inflammatory process (pelvioperitonitis, generalized peritonitis, perihepatitis) in the body. The term PID is used to combine several nosologies that are based on the inflammatory damage of different segments of the lower and upper female genital tract.

Disruption and destruction of the natural protective barriers of the female genitals lead to impaired immunity of the host organism under the action of internal or external exposure factors that increase the likelihood of a BIP outbreak. The etiopathogenetic causes of PID are described in many scientific papers and are variously grouped, being attributed to different potential degrees of infection of the female genital tract.

Objective: clinical research has focused on the analysis of the determinants involved in the onset of BIP and the occurrence of this disease. In our research we decided to group the medico-social determinants that can favor the appearance of BIP in: behavioral, social, biological, endogenous, exogenous.

Material and methods. The study of medico-social determinants included 644 patients with PID, during a calendar year within IMSP SCM no. 1 in the septic gynecology department, the only department specialized in this profile in the Republic of Moldova.

Results. According to the ranking, the social determinants, which led to the appearance of acute pelvic inflammatory disease, were: low educational level - 72.67% (I), young age - 68.96% (II), non-essential patients at the family doctor - 59, 16% (III), single women - 59.01% (IV), insufficient financial income - 52.02% (V), lack of permanent residence - 43.63% (VI), lack of medical insurance - 32.45% (VII), work at variable temperatures - 26.39% (VIII), lack of own income or unemployment - 25.93% (IX). The behavioral determinants that trigger BIPA are: more than 2 lifelong sexual partners - 65.07% (I), unprotected sex - 58.36% (II), increased frequency of sexual intercourse - 56.84% (III), onset of sexual life up to 16 years - 52.80% (IV), partners of different ethnicities - 34.63% (V), new sexual partner - 12.26% (VI), multiple sexual partners - 10.09% (VII). The direct medical determinants, which contributed to the appearance of acute pelvic inflammatory disease, were IUD - 20.03% (I), invasive medical interventions - 11.02% (II). Likewise, the indirect medical determinants involved in the development of BIPA were: late hospitalization of patients - 71.89% (I), personal defects - 24.84% (II), lack of local personal hygiene - 23.60% (III), tampons retained in the vagina during periods - 21.11% (IV), the use of intravaginal showers - 17.86% (V).

Conclusions. A society is prosperous when the population has equal opportunities for education, preparation for life and access to quality health services. A high standard of education is the foundation of a safe society. This assures the inheritance of morals that are passed down from generation to generation (grandmother, mother, daughter) like the respect for the traditions of self-care and maintenance of good personal health that is developed and adapted over the years, and the cultivation of self-respect. A society also prospers by providing equal opportunities and rights for girls and women and eradicating domestic violence. Women's reproductive health is a fundamental component in the development of modern society. Social security encourages and benefits women for continuity, thus stimulating an increase in the birth rate.

РЕЗЮМЕ

Ключевые слова: ВЗОМТ-воспалительные заболевания органов малого таза, медико-социальные детерминанты ВЗОМТ, репродуктивное здоровье женщин.

Вступление. Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) относятся к инфекциям женских половых путей, которые способны вовлекать определённую изолированную структуру (цервицит, эндометрит, сальпингит, оофорит) или могут поражать одновременно несколько сегментов (абсцессы таза, придатки) с тенденцией к генерализации воспалительного процесса (пельвиоперитонит, генерализованный перитонит, перигепатит) во всем организме. Термин ВЗОМТ используется для объединения нескольких нозологий, базирующихся на воспалительном поражении различных сегментов нижних и верхних отделов женских половых органов. Повреждение и разрушение естественных защитных барьеров женских половых органов приводит к поражению иммунитета организма-хозяина под действием факторов внутреннего или внешнего воздействия, повышающих вероятность обострения ВЗОМТ. Этиопатогенетические причины ВЗОМТ описаны во многих научных статьях и сгруппированы по-разному, что связано с различной потенциальной степенью инфицирования женских половых путей.

Цель исследования. Клинические исследования были сосредоточены на анализе детерминант, участвующих в возникновении ВЗОМТ и возникновении этого заболевания. В нашем исследовании мы решили сгруппировать медико-социальные детерминанты, которые могут способствовать появлению ВЗОМТ : поведенческие, социальные, биологические, эндогенные, экзогенные.

Материалы и методы: Исследование медико-социальных детерминант включало 644 пациента с ВЗОМТ в течение календарного года в рамках IMSP SCM №1 отделения септической гинекологии, единственного специализированного отделения этого профиля в Республике Молдова.

Результаты исследования. Согласно статистике, социальными детерминантами, которые привели к возникновению острого воспалительного процесса на уровне органов малого таза, были: низкий уровень образования - 72,67% (I), молодой возраст - 68,96% (II), пациенты, не стоящие на учёте у семейного врача - 59 человек, 16% (III), одинокие женщины - 59,01% (IV), недостаточный финансовый доход - 52,02% (V), отсутствие постоянного места жительства - 43,63% (VI), отсутствие медицинской страховки - 32,45% (VII), работа, связанная с нестабильным температурным режимом - 26,39% (VIII), отсутствие собственного дохода или безработица - 25,93% (IX). Поведенческие детерминанты, вызывающие ВЗОМТ : более 2-х половых партнеров на протяжении всей жизни - 65,07% (I), незащищенный секс - 58,36% (II), повышенная частота половых контактов - 56,84% (III), начало половой жизни до 16 лет - 52,80% (IV), партнеры разных национальностей - 34,63% (V), новый половой партнер - 12,26% (VI), несколько половых партнеров - 10,09% (VII). Прямыми медицинскими детерминантами, способствовавшими возникновению острого воспалительного заболевания органов малого таза, были ВМС - 20,03% (I), инвазивные медицинские вмешательства - 11,02% (II). Аналогичным образом - косвенными медицинскими детерминантами, вовлеченными в развитие ВЗОМТ, были: поздняя госпитализация пациентов - 71,89% (I), личные проблемы - 24,84% (II), отсутствие местной личной гигиены - 23,60% (III), тампоны, оставшиеся во влагалище в период менструации - 21,11% (IV), использование интравагинального душа - 17,86% (V)

Выводы. Общество процветает, когда у населения есть равные возможности для образования, подготовки к жизни и доступа к качественным медицинским услугам. Повышенный образовательный уровень - это основа безопасности народа, которая передается от поколения к поколению: бабушка, мать, дочь - с уважением к традициям ухода и поддержанием уровня здоровья, выработанного и адаптированного с годами. Здоровье базируется на моральных принципах и поддерживается уважением к себе, предоставлением равных возможностей и прав девочкам и женщинам путем исключения домашнего насилия в обществе. Репродуктивное здоровье женщин является фундаментальным компонентом развития современного общества, а социальное обеспечение и его преимущества побуждают женщин к преимственности, тем самым стимулируя рост рождаемости.

Introducere.

Boala inflamatorie pelvină (BIP) se referă la infecțiile aparatului genital feminin care poate afecta o porțiune a acestuia (cervicite, endometrite, salpingite, oforite) sau poate include mai multe segmente din el (abcese pelvine, anexite) cu tendință de generalizare a procesului inflamator (pelvioperitonite, peritonite generalizate, perihepatite) în tot corpul[4,12]. Termenul de BIP este folosit pentru a îmbina mai multe nozologii care au la baza afectarea inflamatorie a diferitor segmente a tractului genital inferior și superior feminin[5].

Perturbarea și distrugerea barierelor naturale de protecție ale organelor genitale feminine duc la alterarea imunității organismului-gază sub acțiunea unor factori de expunere interni sau externi ce sporesc probabilitatea de a face un puseu de BIP[3]. Cauzele etiopatogenetice a BIP sunt descrise în multe lucrări științifice și sunt variat grupate, fiindu-le atribuite diferite grade potențiale de infectare a tractului genital feminin[6]. Mecanismele de răspândire și dezvoltare a BIP sunt cunoscute incomplet, însă este clar că există o interacțiune complexă dependentă de numărul sumativ al acestor determinante ce sporește eventualitatea apariției bolii[1,2]. Infecțiile urogenitale stau la baza multor patologii ginecologice și obstetricale cu urmări grave asupra funcțiilor menstruale, sexuale și reproductive[7].

Scopul studiului

Cercetarea clinică a fost orientată spre analiza determinantelor implicate în declanșarea BIP și apariția acestei maladii. În cadrul cercetării noastre am decis să grupăm determinatele medico-sociale ce pot favoriza apariția BIP în: comportamentale, sociale, biologice, endogene, exogene.

Materiale și Metode

Studiul determinantelor medico-sociale a inclus 644 de paciente cu BIP, pe durata unui an calendaristic în cadrul IMSP SCM nr.1 în secția de ginecologie septică, unica secție specializată în acest profil din Republica Moldova.

Rezultatele studiului:

Vârsta pacientelor incluse în studiu a variat de la 18 până la 52 de ani, vârsta medie a pacientelor a constituit $27,4 \pm 0,3$ ani ($p < 0,05$). Repartizarea pacientelor după grupe de vârstă cu pasul 5 ani evocă concentrarea acestora la vârsta de 21-25 de ani – 162 ($25,16 \pm 1,73\%$) de cazuri și la vârsta de 26-30 ani – 117 ($18,17 \pm 1,52\%$) cazuri ce domină distribuția, urmată de cele până la vârsta de 20 ani – 98 ($15,22 \pm 1,41\%$) de cazuri. În aceeași grupare de clase de 5 ani se observă grupele de vârstă de 31-35 ani și de 36-40 ani cu un număr aproape egal de 67 ($10,41 \pm 1,20\%$), respectiv, 70 ($10,87 \pm 1,23\%$) de cazuri, ce se situează pe planul secund în distribuție. Grupele de vârstă de 41-45 de ani au avut 54 ($8,39 \pm 1,09\%$) de cazuri, 46-50 de ani – 44 ($6,84 \pm 0,99\%$) de cazuri, iar mai mult de 51 de ani – doar 32 ($4,97 \pm 0,85\%$) de cazuri. La o distribuție după grupele de vârstă cu pasul de 10 ani, informația expusă

ne permite de a constata că pacientele cu vârsta până la 25 de ani sunt mai frecvent afectate de BIPA, numărul lor constituind 260 ($40,38 \pm 1,93\%$) de cazuri. Se atestă un număr crescut de paciente cu BIPA în grupul de vârstă 26-35 de ani – 184 ($28,58 \pm 1,78\%$), frecvența lor micșorându-se în grupele de vârstă 36-45 de ani, în care se întâlnesc 124 ($19,26 \pm 1,56\%$) de cazuri, cea mai scăzută frecvență de BIPA fiind înregistrată la pacientele după 46 de ani – 76 ($11,81 \pm 1,27\%$) de cazuri. Conform lui Stamatian F. ș.a.[8], incidența maximă a BIPA (70% din cazuri) se depistează la pacientele sub 25 de ani. Autorul ne convinge că vârsta tânără a femeilor reprezintă un factor de risc, acesta fiind de 3 ori mai mare la pacientele până la 25 de ani. În studiul nostru, incidența maximă de 68,96% din cazuri revine pacientelor până la vârsta de 30 de ani. Se știe că vârsta tânără a pacientei este un factor de risc în dezvoltarea BIPA[2], la fel și precocitatea debutului vieții sexuale. Debutul vieții sexuale la pacientele din studiul efectuat a fost prezentat astfel: până la 16 ani – 339 ($52,64 \pm 1,97\%$) de paciente; până la 17-18 ani – 133 ($20,65 \pm 1,59\%$) de paciente; până la 19-20 de ani – 95 ($14,76 \pm 1,39\%$) de paciente; după 21 de ani 15,22 25,16 18,17 10,41 10,87 8,39 6,84 4,9 51 de ani 58 – 77 ($11,96 \pm 1,28\%$) de paciente ($\chi^2 = 10,8$, $gl=3$; $p < 0,05$). Astfel, după cum s-a demonstrat în analiza efectuată, cel mai mare număr de paciente au avut un debut al vieții sexuale până la 16 ani ($52,64 \pm 1,97\%$). Numărul partenerilor sexuali pe parcursul vieții pacientelor cu BIPA: 1 partener indică 168 ($26,09 \pm 1,73\%$) de paciente, doi parteneri – 255 ($39,60 \pm 1,93\%$), 3 parteneri – 91 ($14,13 \pm 1,37\%$), 4 parteneri – 53 ($8,23 \pm 1,08\%$), 5 parteneri – 20 ($3,11 \pm 0,68\%$), nu au răspuns la întrebare 57 ($8,85 \pm 1,12\%$) de femei ($\chi^2 = 15,7$, $gl=5$; $p < 0,01$). La analiza datelor referitor la numărul partenerilor pe durata vieții în cercetarea noastră s-a stabilit că 65,07% dintre paciente au avut doi și mai mulți parteneri sexuali. Paralel s-a apreciat tipul de relații ale pacientelor, unde au declarat că sunt în relații monogame în 408 ($63,36 \pm 1,89\%$) cazuri, poligame – în 65 ($10,1 \pm 1,19\%$), relații la distanță au confirmat 92 ($14,2 \pm 1,38\%$), partener nou – 79 ($12,2 \pm 1,29\%$) de paciente ($\chi^2 = 8,3$, $gl=3$; $p < 0,05$).

Din numărul total de paciente ($n = 664$), au utilizat dispozitiv intrauterin (DIU) – 129 de paciente ($20,03 \pm 1,58\%$), iar durata utilizării DIU de către acestea a fost următoarea: până la 2 luni – 94 ($14,60 \pm 1,39\%$) de cazuri, 3-6 luni – un ($0,16 \pm 0,16\%$) caz, de la 1 an până 4 ani nu s-a înregistrat niciun caz, până la 5-9 ani – 28 ($4,35 \pm 0,80\%$) de paciente, mai mult de 10 ani – 6 ($0,93 \pm 0,38\%$) cazuri ($\chi^2 = 9,5$, $gl=3$; $p < 0,05$). Conform datelor noastre [6], pacientele purtătoare de DIU mai mult de 5 ani au prezentat în 1/3 din cazuri factor de risc explicat prin utilizarea îndelungată a steriletului, iar la 3/4 din cazuri DIU a fost factor declanșator de BIPA, astfel cele 95 de femei au utilizat steriletul mai puțin de 90 de zile. Westrom L. et al. (1996) au demonstrat în lucrările lor că DIU la multipare crește acest risc de 2 ori, iar la nulipare de 7 ori. Se atestă o corelație clară între apariția

BIPA și durata folosirii DIU, care demonstrează că utilizarea îndelungată conduce la apariția formelor grave de BIPA, precum și favorizează prezența florei patogene în vagin la pacientele cu DIU recent inserat.

Autorii Краснополский В. И., Буянова С. Н., Шукина Н. А. [9] explică fiziopatogenia acestui proces prin efectul de „filit” al firelor de la DIU pentru răspândirea de durată a micro-organismelor din vagin spre uter și anexe. Elementul comportamental, care influențează stabilitatea florei vaginale normale și duce frecvent la schimbarea acesteia sunt partenerii noisau multipli, contactele sexuale frecvente, neutilizarea condomului etc. Contacte sexuale frecvente cu ejaculări repetate, datorită pH-ului alcalin al spermei, pot perturba pH-ul vaginal normal (pH acid, cu valori între 3,8- 4,5). Se știe că există agenți declanșatori și determinante ce favorizează apariția bolii. La chestionarea pacientelor, am depistat că raporturile sexuale neprotejate au avut loc în 376 (58,38±1,94%) de cazuri, parteneri noi au indicat în 79 (12,26±1,29%) de cazuri, parteneri multipli în 65 (10,09±1,19%) de cazuri, lipsa unei igiene adecvate s-a determinat la 152 (23,60±1,67%) de femei. Autorii Ness R.B., Trautmann G., ș.a. consideră dușurile vaginale drept factor de risc major în dezvoltarea BIPA, explicat prin faptul că procedura respectivă ar propulsa microorganismele din tractul genital inferior spre cel superior [102]. Numărul pacientelor care practică dușurile vaginale, în cadrul studiului, a fost de 115 (17,86±1,51%) cazuri. Conform unor date noi [10], folosirea îndelungată a tampoanelor vaginale contribuie la crearea unui microclimat patogen de înmulțire bacteriană și favorizează trecerea lor din vagin spre colul uterin și răspândirea spre uter, astfel crescând incidența BIP la aceste femei. Utilizarea prelungită de tampoane vaginale s-a constatat în cercetarea noastră la 136 (21,11±1,61%) de femei. Un alt agent declanșator în apariția BIPA sunt gesturile medicale invazive: au declarat că au efectuat chiuretaje uterine în 11 (1,70±0,51%) cazuri, histeroscopie într-un caz (0,16±0,16%) și histerosalpingografie – în 59 (9,16±1,14%) cazuri. Se relevă o legătură strânsă a determinantelor comportamentale în dezvoltarea BIPA sub influența elementelor predispozante: libertinismul sexual exagerat, grație schimbărilor socioculturale recente, manifestat prin precocitatea raporturilor sexuale, multitudinea partenerilor sexuali, creșterea ratei divorțurilor, abandonul metodelor mecanice de contracepție și utilizarea pe scară largă a dispozitivelor contraceptive intrauterine. Consecința tuturor acestor cauze este creșterea explozivă a BIPA în ultimii ani. În marea lor majoritate infecțiile genitale superioare sunt produse de agenți patogeni transmisibili prin contact sexual, care au ca poartă de intrare mucoasa tractului genital [11].

La divizarea pacientelor după statutul marital, paciente căsătorite au fost în 264 (40,99±1,94%) de cazuri, celibatate în 233 (36,18±1,89%) de cazuri, iar văduve – în 3 (0,47±0,27%) cazuri. Pacientele divorțate au constituit 62

(9,63±1,16%) de cazuri, iar cele aflate în concubinaj – 82 (12,73±1,31%) cazuri. Studiind statutul marital, la rândul nostru, am constatat că rata pacientelor cu BIPA este mult mai mare la cele necăsătorite care au reprezentat 59,01%. Domiciliu permanent au declarat 357 (55,43±1,96%) paciente, iar domiciliu temporar – 287 (44,56±1,96%) de cazuri ($t=3,8988$; $p<0,05$).

Condițiile de muncă nefavorabile și noxe profesionale pot favoriza apariția BIPA. La temperaturi variabile lucrează 170 (26,39±1,74%) de femei, muncă fizică grea îndeplinesc 58 (9,01±1,13%) de paciente, lucru cu substanțe toxice în 26 (4,03±0,77%) de cazuri, fumătoare se întâlnesc în 161 (25,16±1,71%) de cazuri. Analiza sferei de activitate demonstrează că 102 (15,83±1,44%) femei sunt ocupate în agricultură, vânzătoare în piață – 39 (6,05±0,94%) de femei, la ferme de animale lucrează 25 (3,88±0,76%) de femei, la fabrici – 21 (3,26±0,70%) de femei, în sfera salubrității – 16 (2,48±0,62%) femei, în construcție – 14 (2,17±0,58%) femei, vânzătoare în magazine – 13 (2,02±0,55%) femei, în uzine – 4 (0,62±0,30%) femei, în cariera de piatră – 1 (0,16±0,16%) femeie, la grădinițe de copii – 6 (0,93±0,38%) femei, în sfera alimentară – 30 (4,65±0,83%) de femei, croitorese – 3 (0,47±0,27%) femei, cadre didactice – 2 (1,86±0,54%) femei, frizerițe – 11 (1,71±0,51%) femei, la abator – 1 (0,16±0,16%) femeie, poștaș – 2 (0,31±0,22%) femei. E cunoscut faptul că femeile sărace mai frecvent sunt afectate de maladii inflamatorii legate de condițiile de muncă nefavorabile, noxe profesionale, lipsă de domiciliu permanent, salarii mici și subalimentare cronică. Pentru a evidenția grupul social vulnerabil ne-am propus să aflăm care sunt veniturile lunare ale fiecărei paciente. În cercetarea dată, salariu lunar până la 1000 de lei (MDL) au prezentat 230 (35,71±1,89%) de cazuri, 1000-1900 MDL – 37 (5,74±0,91%) de femei, 2000-2900 MDL – 70 (10,87±1,23%) de femei, 3000-3900 MDL – 19 (2,95±0,67%) femei, mai mult de 4000 MDL – 45 (6,98±1,00%) de femei, salariul mediu fiind de 1094,25±254,63 MDL. Sunt întreținute de către parteneri sau de alți membri de familie 141 (21,89±1,63%) femei, venituri instabile au 102 (15,84±1,44%) femei ($\chi^2=15,7$, $gl=5$; $p<0,01$).

Sumând cifrele expuse, am obținut că 79,18% din numărul total de femei sunt sărace, dintre cele cu venituri stabile circa 55,27% au salarii mici, iar ponderea celor care nu au sursă de venit constituie 21,89%. Fără asigurare medicală au fost 209 (32,45±1,85%) femei.

Determinante medico-sociale ce favorizează apariția BIP[1].

Determinante exogene -medicale	Determinante endogeni	Determinante sociale	Determinante comportamentale
Biopsie cervicală	Stări de imunosupresie HIV/SIDA	Venituri insuficiente	Debutul vieții sexuale precoce
Excizia colului uterin	Supresie imunologică cu preparate citostatice, antivirale	Rata înaltă de divorț din țară	Vârsta tânără 15-25 ani
Sondarea colului uterin		Războaie, războaie civile	Partener sexual cu MST
Biopsie uterină	Radioterapie, chimioterapie	Emigrări în masă	Partener sexual nou
Control instrumental al uterului	Boli urinare cronice în acutizare	Condiții socio-economice precare	Parteneri sexuali multipli
Dispozitiv intrauterin DIU	Diabet, leucoze	Muncă la negru, neremunerată	Contacte sexuale în mensis
Avort chirurgical	Hormonal – preparate COC	Epidemii de MST	Raporturi sexuale ocazionale
Puncție prin fornexuri, Exemplu: FIV	Carențe de hormoni trofici	Lipsă de educație sexuală în familie și în societate	Raporturi sexuale cu prostituate
Însămânțare intra uterină cu spermă	Carențe de proteine, vitamine		Rapoarte sexuale netradiționale
Histeroscopie	Anomalii de dezvoltare organelor din bazilul mic	Lucru sezonier peste hotarele țării	Contact sexual neprotejat
Histerosonografie		Părinți ce abandonează copii pentru a merge la muncă în străinătate	Dușuri intravaginale frecvente
Histerosalpingografie	Anomalii de dezvoltare a uterului, vaginului, colului uterin		Narcomania, alcoolismul
Chisturi, polipi vaginali			

Conform clasamentului, determinantele sociale, care au dus la apariția bolii inflamatorii pelvine acute, au fost: nivelul scăzut educațional – 72,67% (I), vârsta tânără – 68,96% (II), paciente nedispensarizate la medicul de familie – 59,16% (III), femei celibatate – 59,01% (IV), venituri financiare insuficiente – 52,02% (V), lipsa domiciliului permanent – 43,63% (VI), lipsa asigurării medicale – 32,45% (VII), muncă la temperaturi variabile – 26,39% (VIII), lipsă de venituri proprii sau șomaj – 25,93% (IX). Determinantele comportamentale care declanșează BIPA sunt: mai mult de 2 parteneri sexuali pe parcursul vieții – 65,07% (I), relații sexuale neprotejate – 58,36% (II), frecvența crescută a raporturilor sexuale – 56,84% (III), debutul vieții sexuale până la 16 ani – 52,80% (IV), parteneri de etnie diferite – 34,63% (V), partener sexual nou – 12,26% (VI), parteneri sexuali multipli – 10,09% (VII). Determinantele medicale directe, ce au contribuit la apariția bolii inflamatorii pelvine acute, au fost DIU – 20,03% (I), intervenții medicale invazive – 11,02% (II). La fel, determinantele medicale indirecte, implicate în dezvoltarea BIPA, au fost: spitalizarea tardivă a pacientelor – 71,89% (I), viciile personale – 24,84% (II), lipsa unei igiene locale personale – 23,60% (III), tampoane reținute în vagin la menstrre – 21,11% (IV), utilizarea dușurilor intravaginale – 17,86% (V).

Concluzie:

O societate este prosperă atunci când populația are șanse egale la educație, pregătire pentru viață și accesul la serviciile calitative de sănătate. Nivelul educațional crescut este temelia de siguranță a unui popor, care se

transmite din generație în generație: bunică, mamă, fiică cu respectarea unor tradiții de îngrijire și menținere a unui nivel sanitar dezvoltat și adaptat peste ani, conturat de moravuri și menținut prin respectul de sine, oferind șanse și drepturi egale pentru fetițe și femei prin excluderea violenței domestice din comunitate. Sănătatea reproductivă a femeii este componenta fundamentală în dezvoltarea societății moderne, iar siguranța socială și beneficiile ei încurajează femeile pentru continuitate, astfel stimulând creșterea ratei natalității.

BIBLIOGRAFIE:

1. Cauș C. Optimizarea conduitei medico-chirurgicale în boala inflamatorie pelvină acută. Teza de dr. în șt. medicale. Chișinău, 2017, 128 p
2. Cauș C., Cauș N., Railean L., Cernetchi O. Contemporary profile of the patient with patient with acute pelvic inflammatory disease. În: Curierul medical. Chișinău, 2016, vol. 59. nr. 6, p. 21-25. ISSN 1857-0666.
3. Cauș C. Optimizarea conduitei medicale în boala inflamatorie pelvină acută. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Chișinău, 2012, nr. 1(33), p. 375-378. ISSN 1857-0011. Categoria B. 3. Cătălin Cauș. Prognozarea evoluției bolii inflamatorii pelvine acute. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2014, nr. 1(42), p. 97-100. ISSN 1857-0011.
4. Cauș C. Boala inflamatorie pelvină și abcesul pelvin.

- În: Anale științifice ale IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Zilele Universității, 19-21 octombrie. Ediția XII. Vol. 5. Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului. Chișinău, 2011, p. 145-149. Categoria C.
5. Caus C. Aspecte imagistice în boala inflamatorie pelvină. În: Anale științifice ale IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Zilele Universității, 19-21 octombrie. Ediția XII. Vol. 5. Probleme actuale ale sănătății mamei și copilului. Chișinău, 2011, p. 149-152.
 6. Cernetchi O., Caus C.; Caus N.; Railean L.; Iliadi Tulbure C. Assessing the severity of acute pelvic inflammatory disease. Proceedings of the 13th National Congress of Urogynecology. Brasov, Romania, 2016, p. 73-77.
 7. Ionescu C.A. Laparoscopia în ginecologie – manual universitar. București: Editura universitară „Carol Davila”, 2016, 302 p
 8. Stamatian F. ș.a. Infecțiile în ginecologie. Cluj: Echinox, 2003, 178 p
 9. Краснопольский В.И., Буюнова С.Н., Шукина Н.А., Попов А.А. Оперативная гинекология, 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2013, 320 с.
 10. United Kingdom National Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease (2019 Interim Update) <https://www.bashhguidelines.org/media/1217/pid-update-2019.pdf>
 11. Pelvic Inflammatory Disease (PID) <https://www.cdc.gov/std/tg2015/pid.htm>
 12. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease 2017 <https://iusti.org/wp-content/uploads/2019/12/IUSTIPIIDGuideline2017.pdf>

CAZ CLINIC

© Sacara Victoria^{1,2}, Dorif Alexandr¹, Natalia Usurelu^{1,2}, Tese Holling³, Christian Kubisch³

SACARA VICTORIA^{1,2}, DORIF ALEXANDR¹, NATALIA USURELU^{1,2},
TESE HOLLING³, CHRISTIAN KUBISCH³

COLLAGEN VI RELATED MUSCLE DISORDER. ULLRICH CONGENITAL MUSCULAR DYSTROPHY. CASE REPORT

¹ Institute of Mother and Child; Moldova, Chisinau

² Centre of Reproductive Health and Medical Genetics; Moldova, Chisinau

³ University Medical Center Hamburg-Eppendorf; Germany, Hamburg

REZUMAT

TULBURARE MUSCULARĂ LEGATĂ DE COLAGEN VI. DISTROFIA MUSCULARĂ CONGENITALĂ ULLRICH. RAPORT DE CAZ

Colagenul tipul VI este un colagen microfibriliar localizat în matrixul extracelular predominant de țesuturi conjunctive. Este compus din 3 lanțuri α codate de trei gene independente. Mutatiile în aceste gene provoacă maladii musculare de un anumit grup care pot fi referite ca miopatii lincate de colagenul VI. Aceste miopatii cuprind un spectru de maladii ce cuprind cazuri de la cele mai severe cazuri precum distrofia musculară congenitală Ullrich (DMCU) urmat de fenotipuri de tranziție severă spre miopatia mai ușoară Bethlem (MB). În aditie, fenotipul contractural, referit drept mioscleroză, este cunoscut și asociat cu mutatia în gena COL6A2. DMCU a fost inițial descris într-o serie de articole din anii 1930 de către Otto Ullrich, care sa referit la condiție drept, distrofia musculară atonică-sclerotica cu progresul contracturilor. MB a fost descrisă în 1976 de către Bethlem și van Wijngaarden drept o condiție autosomal dominantă găsită în 28 de indivizi din cadrul a 3 familii Olandeze, acești indivizi având specific contractii de flexie a degetelor. În acest articol noi descriem un caz a unui pacient Moldovean cu fenotip clinic de DMCU și rolul colagenului VI în patogeniza acestuia.

РЕЗЮМЕ

КОЛЛАГЕНОПАТИЯ VI ТИПА. БОЛЕЗНЬ УЛЬРИХА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.

Коллаген шестого типа представляет собой микрофибрилярный коллаген, локализованный в матриксе большинства соединительных тканей. Он состоит из трёх альфа цепей, кодирующихся тремя отдельными генами. Мутации в этих генах приводят к заболеваниям, известным как миопатии, связанные с коллагеном шестого типа. Эти миопатии включают в себя широкий спектр заболеваний, начиная от самых тяжёлых по типу врождённой мышечной дистрофии Ульриха (ВМДУ) через серию фенотипов переходной тяжести к более лёгкой миопатии Бетлема (МБ). Также известен преимущественно контрактурный фенотип, называемый миосклерозом и связанный с мутациями в гене COL6A2. ВМДУ была впервые описана Отто Ульрихом в серии статей, опубликованной в 1930-х годах, где он называл её «атоническо-склеротической мышечной дистрофией» с прогрессирующими контрактурами. МБ была описана в 1976 году Бетлемом и ван Винджаарденом как аутосомно-доминантно наследуемое заболевание. Описание было составлено на основе анализа 28 больных из трёх голландских семей, имевших гибательные контрактуры пальцев. В этой статье мы описываем клинический случай молдавского пациента с клиническим фенотипом ВМДУ и роль коллагена шестого типа в патогенезе болезни.

Introduction. Collagen type VI is a microfibrillar collagen found in many extracellular matrices including those of muscle, skin, tendon, and vessels. It is composed of three α chains encoded by three independent genes on chromosomes 2 and 21. Mutations in these three genes have been found to underlie a group of muscle disorders that are now referred to as collagen VI-related myopathies. These myopathies encompass a spectrum of disorders ranging from the more severe Ullrich congenital muscular dystrophy (UCMD) through transitional severity phenotypes to the milder Bethlem myopathy (BM). An additional, mostly contractural phenotype, referred to as myosclerosis, has also been delineated and associated with mutations in *COL6A2* [1] *COL6A2*, and *COL6A3*, coding for three α chains of collagen type VI, underlie a spectrum of myopathies, ranging from the severe congenital muscular dystrophy-type Ullrich (UCMD). UCMD was initially described in a series of papers in the 1930s by Otto Ullrich, who referred to the condition as “atonic-sclerotic muscular dystrophy” because of the characteristic occurrence of weakness and striking joint hypermobility (“atony” in the original description) in conjunction with significant and evolving contractures (“sclerotic”). After collagen VI mutations had been identified in BM it was the realization by Enrico Bertini and Mimma Pepe in 2001 in Italy that some of the clinical features in UCMD were reminiscent of BM that led to the first discovery of collagen VI mutations in this condition as well [2] [3]. UCMD is classically described as an autosomal recessive condition. It is a clinically and genetically distinct entity within the congenital muscular dystrophy. Bethlem myopathy was first described in 1976 by Bethlem and van Wijngaarden as an autosomal dominantly inherited mild proximal myopathy with long finger flexion contractures occurring in 28 individuals of three Dutch pedigrees [4]. In this article we present case report of Modavian’s patient with clinical phenotypes of Ullrich congenital muscular dystrophy (UCMD1, MIM254090) and the role of collagen VI in causation.

Case report. Patient A. (P.A.), born at 2017 parents addressed at geneticist in center of reproductive health and medical genetics in Chisinau, Republic of Moldova when child had 2 months of age. Main accusations: weakness and spine deformation. Parents are not consanguineous. Parent’s age: mother – 34 years old, father – 41 years old. Pedigree is not burdened by the maternal and paternal lines, but both parents are above average height.

It was first pregnancy, without pathologies. Was born at 39 weeks gestational age with breech presentation, was born through cesarean section. Weight after birth was 3200 grams. Height - 56 cm. Appgar 8/8. From the birth patient had ankyloglossia, congenital hydrocele, bilateral congenital hip subluxation, muscle weakness. Vaccinated in correspondence with Republic of Moldova national vaccination plan. Feeding is natural. After the first two months added 2686 grams of weight.

At 1 month of age parents addressed to neurologist because of torticollis and at the age of 2 months — at geneticist. At 2 months of age: clear and palid skin, skull is brachycephalic, arachnodactylia, transverse fold of the hand, muscular torticollis at right and severe kyphoscoliosis; neurological state — pronounced hypotonia, more at upper shoulder girdle, distal upper and lower limbs muscles hypotrophy, hyporeflexia. The phenotype was suggestive of a myopathy, particularly of Ullrich Congenital muscular dystrophy (UCMD1, MIM 254090)

Biochemical blood analysis performed at 1 month of age revealed: risen homocysteine - **10** μ M (ref 3.0-6.0), total bilirubine- **58.8** (ref <20.0) μ M, direct bilirubine- **8.44** (N 0.0-3.4) μ M, ionic calcium, iCa^{++} - **1.43** (N 1.13-1.32) μ M, potassium, K - **5.34** (N 3.5-5.3) μ M, AST **118.0** (N 13.0-45.0) U/L; decreased sodium, Na-**132.80** (N 137.0-145.0) μ M, pancreatic alpha(α)-amylase - **5.2** (13.0-53.0) U/L. Total calcium, Ca^{++} - **2.55** (N 2.14-2.57) μ M, chlorine, Cl - **103.20** (N 98.0-107.0) μ M, phosphorous, P- **1.98** (N 1.29-2.26) μ M, ALT- **60** (15.0-60.0) U/L were within reference range for corresponding age. At 2 months remained rise of direct (13.8 μ M) and total bilirubine (37,6 μ M), homocysteine levels risen up to **17,5** μ M. There was insignificant rise of total creatin kinase (CK) **204,0** (ref 0.0-171.0 U/L, CK-MB 27.0 (ref 0.0-25.0) U/L; LDH was within reference range 259,0 (0-430) U/L. There was rise of CK level upto 433,0 and CK-MB up to 74,00 at the age of one year.

USG performed May 2017 (at 2 months) – size and echo structure of liver, pancreas and spleen are within corresponding age reference age. Kidneys are placed in typical place, without echoscopically determined pathologies.

NMR (Magnetom Siemens Essenza 1.5 Tesla) of the cervical, thoracic and lumbar spinal cord (“whole spine” regime, w/o contrast) performed May 2017 discovered a diffuse, fusiform, pseudotumoral formation in right m. Sternocleidomastoideus - characteristic for fibromatosis colli. Cervico-toraco-lombar S-type scoliosis of moderate grade.

Electromyography performed May 2017- electrophysiological indexes within reference range.

At May 2017 was performed search of exons 7 & 8 deletions in *SMN1* gene using PCR-RFLP method (Chisinau, Moldova). No deletions were revealed, spinal muscular atrophy excluded.

PCR-RFLP analysis (performed in Moldova) of folate and methionine cycles genes (*MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *CBS*) revealed heterozygous polymorphisms *MTHFR* C677T, A1298C and *MTR* A2756G, what explains high homocysteine concentration at child.

Whole-exome sequencing and data analysis was performed in University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Germany at June 2019. Coding regions including surrounding intronic sequences (+/-10 bp) were isolated and enriched out of the whole genome from

the three DNAs of the family proband and his parents using in-solution technology *Sure SelectXT Human Al Exon V6* (Agilent). NGS was performed by using the *Illumina HiSeq* platform at CeGaT, Tübingen, Germany. Sequencing data were bioinformatically analyzed via *in-house* pipeline for all inheritance patterns and aligned to the human reference genome (hg19). Has been performed variant validation through PCR amplification of exon 7 of the *COL6A2* gene, exon 33 of the *RYR1* gene, exon 7 of the *SSR4* gene and exons 35 and 36 of the *EIF2AK4* gene as well as adjacent intronic sequences from the three aforementioned DNA samples. Directly sequenced the PCR products have been performed by using an automatic sequencer (Applied Biosystems ABI 3500). The obtained sequenced were evaluated by the Sequence Pilot SeqPatient Software (JSI medical systems GmbH) and compared to the reference sequences in the database (mRNA reference number: *COL6A2*, NM_001849.3; *RYR1*, NM_001204526.1; *EIF2AK4*, NM_001013703.4).

Results of Whole-exome sequencing. To identify the genetic cause of *PA*'s muscular disease, have been analyzed the exomes of the family using a bioinformatics filtering for harboring *de novo* variants, which are potentially pathogenic and have not been described in the general population (dpSNP 138, 1000 Genomes Project, Exome Variant Server, ExAC browser, and gnomAD browser). This analysis led to the identification of a missense variant in *COL6A2* (MIM 010240), the disease gene for Bethlem myopathy (BTHLM1, MIM 158810) and Ullrich congenital muscular dystrophy (UCMD1, MIM 254090). Also, had identified a second missense variant in *RYR1* (MIM 180901), the disease gene for central core disease (CCD, MIM117000), malignant hyperthermia (MIM 145600) and minicore myopathy with external ophthalmoplegia (MMD, MIM 255320). The genetic variants were validated in Alexandu's DNA in the heterozygous state using Sanger sequencing. Neither his mother nor his father carried the variants in the DNA. Therefore, the missense variants in *COL6A2* and *RYR1* occurred *de novo* in *PA*: ***COL6A2*: c.874G>T/p. (Gly292Cys) & *RYR1*: c.4855G.A/p. (Ala1619Thr).**

Also, have been analyzed the exome data based on an autosomal recessive inheritance model with homozygous or compound heterozygous variants and no homozygotes in *PA*. The minor allele frequency of $\leq 0.1\%$ in population databases (dpSNP138, 1000 Genomes Project, Exome variant Server, ExAC Browser and gnomAD Browser). *PA*'s parents are heterozygous carriers of the variants. Have been identified compound heterozygous variants in *EIF2AK4* (MIM 609280), the disease gene for *pulmonary venoocclusive disease 2* (MIM 234810). These variants were validated by Sanger-sequencing and to be in *trans* in the DNA of *PA*. as his mother and father were shown to be heterozygous carriers for one of two variants.

***EIF2AK4*: c.4669C>T/p. (Arg1557*)- paternally inherited**
***EIF2AK4*: c.4646G>A/p. (Arg1549His)- maternally inherited**

Exome data were also analyzed based on an X-chromosomal inheritance model with hemizygous variants in population databases and no hemizygotes in *PA*. and his mother is a heterozygous carrier of the respective X-linked variant in *SSR4* (MIM 300090), the disease gene for congenital disorder of glycosylation (CDG1Y, MIM300934). The variant was validated in the hemizygous state in the DNA of *PA*., and his mother is a heterozygous carrier of the variant.

***SSR4*: c.454A>G/p. (Thr152Ala) - X-linked, maternally inherited**

Discussion. By molecular genetic analysis have been identified the heterozygous *de novo* missense variant c874G.T/p (Gly292Cys) in the gene *COL6A2*, in which heterozygous or biallelic variants cause BTHLM1 and UCMD1. Based on database and literature searches we interpret this variant to be the main genetic cause for the observed muscular disease in *PA*.. The identified *de novo* missense variant c.874G>T/p. (Gly292Cys) is predicted to be damaging by all pathogenicity prediction programs. Heterozygous variants in *COL6A2* are associated with autosomal dominant BTHLM1 autosomal dominant UCMD1. Bethlem and van Wijngaarden (1976) described the phenotype of Bethlem myopathy (BM) as a benign myopathy with an early infancy onset and slow progression. Constant findings in patients are moderate weakness, atrophy of trunk and limb muscles, early flexion contractures of elbows and interphalangeal joints of the last four fingers, and planter flexion contractures of the ankles. In comparison, the hallmarks of UCMD are muscle weakness of early onset with proximal joints contractions and striking hyperelasticity of distal joints and normal intelligence [4]. The observed kyphoscoliosis in *PA*. is found in patients with UCMD1 and has been reported as a typical feature of UCMD1 [5]. *PA*'s phenotype shows overlap with both forms of *COL6A2*-related myopathies.

COL6A2 encodes the $\alpha 2$ chain of collagen VI. Collagen VI consists of three distinct α -chains ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$). All three chains contain a central short triple helical domain of 335 to 336 amino acids with repeating Gly-Xaa-Yaa sequences, flanked by two large N- and C-terminal globular domains made up of motifs of 200 amino acids each, which are homologous to von Willebrand factor (vWF) type A domains 60–64 (Fig. 1). *COL6A1*, which consists of 37 exons (35 coding), contains one promoter 65 and produces a single transcript (NM_001848) encoding a protein of 1021 amino acids (NP_001839) with two C-terminal and one N-terminal vWF type A-like domains [4]. Alteration within Gly-Xaa-Yaa triplets describe the multimerization of collagen VI into microfibrils [6]

Disease-associated amino acid substitutions affecting Gly292 are listed in the HGMD database: c.875G>A/p. (Gly292Asp), c874G>A/p. (Gly292Ser), c.875G>T/p. (Gly292Val). These dominant variants have been associated with intermediate and moderate progressive forms of UCMD1 [6][7][8].

Autosomal dominantly acting missense variant associated with UCMD1 mainly cluster in the T-terminal region of the triple helical domain (TH) (Fig.1). The identified variant p.(Gly292Cys) most likely disrupts one Gly-Xaa-Yaa triplet in the highly conserved TH domain. Heterozygous glycine substitution have been reported in early-severe UCMD phenotypes (c.833G>T/p.Gly278Val; c.850G>A/p.Gly284Arg; c.887G>T/p.Gly296Val) [7], however, clinica; variability ranges from severe UCMD1 and intermediate to mild BTHLM1 phenotypes [4], [6] The identified amino acid substitution p.(Gly292Cys) in *P.A.* is located in triplet 13. Pace et al. have suggested that patients with glycine substitutions in a critical region including Gly-X-Y triplets 10-15 have a more severe disruption of collagen VI assembly and a more severe clinical phenotype [9] because to be of particular importance for microfibril formation. In Butterfield's cohort, patients with mutations inside the critical region tend to a more severe phenotype with 48% ES-UCMD or typical UCMD compared to 23% ES-UCMD or typical UCMD in cases with mutations outside the critical region. Patients with glycine substitutions outside the critical region tended toward a milder phenotype with 40% BM compared to 7% BM in patients with mutations inside the critical region [6]

In addition, have been identified variants of unknown significance (VUS) in two disease genes:

- A de novo missense variant of unknown significance in the disease gene *RYR1*
- And compound heterozygous variants in *EIF2AK4*, one likely pathogenic allele and a second variant which were interpret as VUS

The heterozygous de novo *RYR1* variant c.4855G>A predicts the amino acid substitution p.(Ala1619Thr), and three of six pathogenicity prediction programs (CADD, REVEL, M-CAP, SIFT, Polyphen2 and MutationTaster) predict the variant to be possibly damaging.

Ryanodine receptor gene (*RYR1*) mutations have been associated with are associated with two different neuromuscular disorders: central core disease (CCD) and multimimicore/minicore/multicore disease (MmD), and susceptibility to malignant hyperthermia (MH). *RYR1* encodes the principal sarcoplasmic reticulum calcium release channel and has been implicated in various congenital myopathies [9].

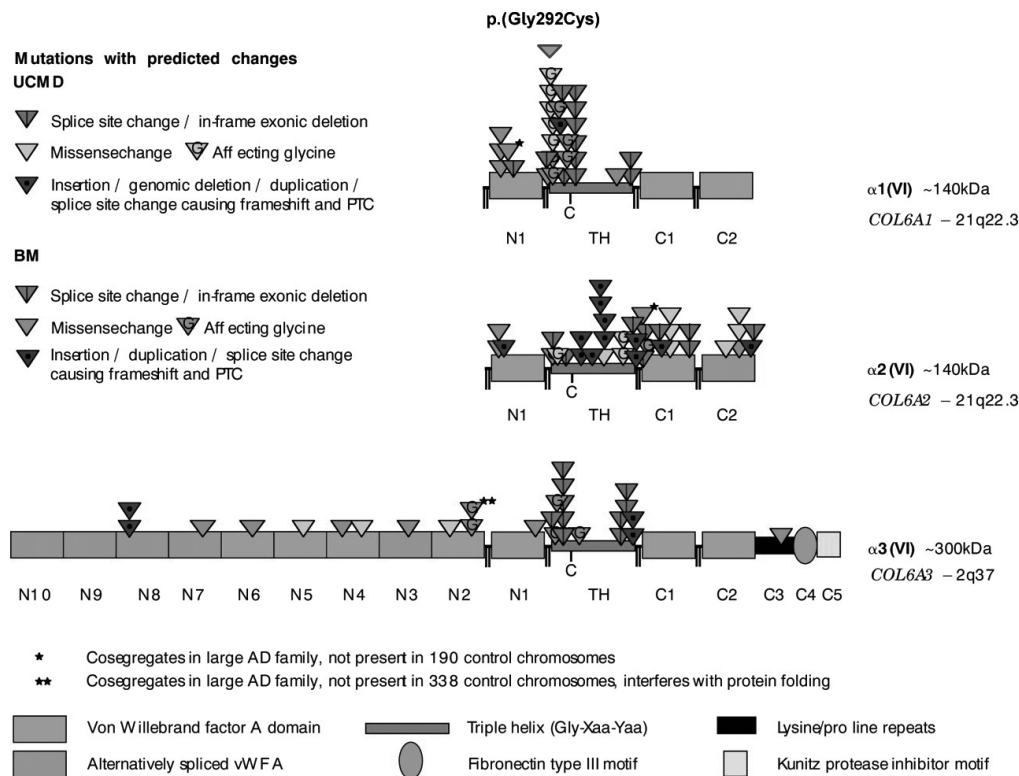


Fig.1. Genomic organisation of collagen VI and localisation of genomic changes reported for BM and UCMD to date; modification from Chu et al. The triple helical domains contain a single cysteine residue (depicted as "C") which is important for dimer assembly. The localisation of the genomic changes reported for BM and UCMD to date is shown stratified by clinical phenotype. The p.(Gly292Cys) change identified in *P.A.* is indicated in orange. Figure adapted from Lampe and Bushby (2005) [4].

CCD is caused by heterozygous or biallelic variant in *RYR1*, while MMD is an autosomal recessive disorder. The disease-associated variants cluster in three mutational hotspot regions of *RYR1* [10] the molecular causes remain unknown for nearly half of the patients, due to genetic heterogeneity and conventional molecular diagnosis based on a gene-by-gene approach. We aimed to test next generation sequencing (NGS) The variant found in *P.A.*'s DNA, c.4855G>A, is located in exon 33, which is outside the three mutation clusters. CCD is a relatively mild congenital myopathy, characterized by developmental delay and mild proximal weakness, most pronounced in the hip-girdle muscular. Orthopedic complications, including dislocation of hips and scoliosis, are common. The Phenotype of *P.A.* shows some overlap with CCD.

Biallelic variants in the eukaryotic initiation factor 2 alpha kinase 4 (*EIF2AK4*) gene cause heritable pulmonary veno-occlusive disease (PVOD)/pulmonary capillary haemangiomas (PCH), a rare cause of pulmonary hypertension [11], that is characterized histologically by widespread fibrous intimal proliferation of septal veins and preseptal venules and is frequently associated with pulmonary dilatation and proliferation. Penetrance is unknown [12]. PVOD/PCH due to *EIF2AK4* mutations can occur from birth to age 50 years (median 26 years (range 0-50.3)) [13]. Multiple disease causing variants have been identified in patients with PVOD. The majority of disease-relevant variants are truncating or insertion/deletion variants which are predicted to disrupt protein function [11].

The paternally inherited nonsense variant c.4669C>T/p.(Arg1557*) has a worldwide allele frequency of 0,000012 (three heterozygous carriers in gnomAD browser). The variant is not listed as a known disease causing variant in the HGMD database or the ClinVar database. Nonetheless, this variant likely represents a loss-of-function variant and therefore a pathogenic allele. The maternally inherited missense variant c.4646G>A predicts the amino acid substitution p.(Arg1549His) and is predicted to be possibly damaging by four of six *in silico* tools (CADD, REVEL, M-CAP, SIFT, PolyPhen2 and MutationTaster). The missense variant has a worldwide allele frequency of 0,000785, which represents 22 heterozygous carriers in gnomAD browser. To rule out an effect on splicing by the missense variant, splice site predictions were performed. The four programs did not predict an alteration of *EIF2AK4* pre-mRNA splicing.

The c.4646G>A variant has been observed in an individual with primary pulmonary arterial hypertension (PAH) in the heterozygous state. However, whether heterozygous *EIF2AK4* variants contribute to the aetiology of PAH is currently unclear [12],[13].

Also, a hemizygous variant c.454A>G in *SSR4* gene identified in *P.A.* could be interpreted as a likely benign variant for the following reasons: This variant predicts the amino acid substitution p.(Thr152Ala). Only one of six pathogenicity prediction programs (CADD,

REVEL, M-CAP, SIFT, PolyPhen2 and Mutation Taster) predicts the variant to be possibly damaging. Variants in *SSR4* are associated with CDG1Y. *SSR4-CDG* is a form of congenital disorders of N-linked glycosylation characterized by neurologic abnormalities (global developmental delay in language, social skills and fine and gross motor development, intellectual disability, hypotonia, microcephaly, seizures/epilepsy), facial dysmorphism (deep set eyes, large ears, hypoplastic vermilion of upper lip, large mouth with widely spaced teeth), feeding problems often due to chewing difficulties and aversion to food with certain textures, failure to thrive, gastrointestinal abnormalities (reflux or vomiting) and strabismus [14]. This phenotype (except hypotonia) does not overlap with the phenotype of *P.A.*.

Conclusion. Have been identified the *de novo* missense variant c.874G>T/p.(Gly292Cys) in *COL6A2* gene. Due to known disease-associated variants in *COL6A2* (affecting the same codon), the reported genotype-phenotype correlation, and *P.A.*'s phenotype this variant most likely underlies his muscular process. In addition, have been identified variants of unknown significance in two additional disease genes. Whether or not these variants contributed to *P.A.*'s current phenotype or will cause other clinical features in the future cannot be predicted to date:

1. The heterozygous *de novo* *RYR1* missense variant c4855G>A/ p.(Ala1619Thr) could not exclude a possible association of this variant with malignant hyperthermia. That is why, we prophylactically recommended to avoid any anesthetic agent known to trigger malignant hyperthermia, which seems to be even more important because of the proven neuromuscular disorder of *P.A.*
2. The likely pathogenic, paternally inherited variant c.4669C.T/p.(Arg1557*) and the maternally inherited variant of unknown significance c.4646G>A/ P.(Arg1549His) in *EIF2AK4* although show a prediction to PVOD, which is currently not proven. But we recommended regular respective clinical investigations in *P.A.* and will perform multiple isoelectric focusing for determination abnormal/normal carbohydrate deficient transferrin profile and electrospray mass spectrometry analyses.

REFERENCE:

1. Bönnemann CG. The collagen VI-related myopathies Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy. *Handb Clin Neurol.* 2011, p. 101:81-96. doi: 10.1016/B978-0-08-045031-5.00005-0. PMID: 21496625; PMCID: PMC5207779..
2. Bönnemann C. G. The collagen VI-related myopathies: Muscle meets its matrix, *Nature Reviews Neurology.* 2011, vol. 7, p. 379–390.
3. Camacho Vanegas O, Bertini E, Zhang RZ, Petrini S, Minosse C, Sabatelli P, Giusti B, Chu ML, Pepe G.

- Ullrich scleroatonic muscular dystrophy is caused by recessive mutations in collagen type VI. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, Jun 19;98(13), p.7516-21
4. Lampe AK, Bushby KM. Collagen VI related muscle disorders. *J Med Genet.*, 2005, Sep;42(9), p. 673-85. doi: 10.1136/jmg.2002.002311. PMID: 16141002; PMCID: PMC1736127.
 5. Kirschner J. Congenital muscular dystrophies, *Handbook of Clinical Neurology*, 2013, Chapter 143.
 6. Butterfield R. J. *et al.*, Position of glycine substitutions in the triple helix of COL6A1, COL6A2, and COL6A3 is correlated with severity and mode of inheritance in collagen vi myopathies, *Hum. Mutat.*, 2013, Nov;34(11), p.1558-67. doi: 10.1002/humu.22429. PMID: 24038877; PMCID: PMC4520221.
 7. Fan Y, Liu A, Wei C, Yang H, Chang X, Wang S, Yuan Y, Bonnemann C, Wu Q, Wu X, Xiong H. Genetic and clinical findings in a Chinese cohort of patients with collagen VI-related myopathies. *Clin Genet.* 2018, Jun;93(6), p.1159-1171. doi: 10.1111/cge.13230. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29419890.
 8. Zhang Y. Z. *et al.*, Novel collagen VI mutations identified in Chinese patients with Ullrich congenital muscular dystrophy, *World J. Pediatr.*, 2014, n. 10, p. 126–132 .
 9. Pace RA, Peat RA, Baker NL, Zamurs L, Morgelin M, Irving M, Adams NE, Bateman JF, Mowat D, Smith NJ. Collagen VI glycine mutations: perturbed assembly and a spectrum of clinical severity. *Ann Neurol.* 2008, vol. 64(3), p.294–303.
 10. Wilmshurst JM, Lillis S, Zhou H, Pillay K, Henderson H, Kress W, Müller CR, Nondo A, Cloke V, Cullup T, Bertini E, Boennemann C, Straub V, Quinlivan R, Dowling JJ, Al-Sarraj S, Treves S, Abbs S, Manzur AY, Sewry CA, Muntoni F, Jungbluth H. RYR1 mutations are a common cause of congenital myopathies with central nuclei. *Ann Neurol.* 2010, vol.68(5), p. 717-26. doi: 10.1002/ana.22119. PMID: 20839240
 11. Best DH, Sumner KL, Smith BP, Damjanovich-Colmenares K, Nakayama I, Brown LM, Ha Y, Paul E, Morris A, Jama MA, Dodson MW, Bayrak-Toydemir P, Elliott CG. EIF2AK4 Mutations in Patients Diagnosed With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest.* 2017, vol. 151(4), p. 821-828. doi: 10.1016/j.chest.2016.11.014. Epub 2016 Nov 22. PMID: 27884767.
 12. Girerd B, Weatherald J, Montani D., and Humbert M., Heritable pulmonary hypertension: From bench to bedside, *European Respiratory Review.* 2017, 26, p. 170037; DOI: 10.1183/16000617.0037-2017.
 13. Montani D, Girerd B, Jaïs X, Levy M, Amar D, Savale L, Dorfmüller P, Seferian A, Lau EM, Eyries M, Le Pavec J, Parent F, Bonnet D, Soubrier F, Fadel E, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. *Lancet Respir Med.* 2017, vol, 5(2), p. 125-134. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30438-6. Epub 2017 Jan 11. PMID: 28087362.
 14. B. G. Ng *et al.*, Expanding the Molecular and Clinical Phenotype of SSR4-CDG. *Hum Mutat.* 2015, vol. 36(11), p. 1048–1051.

MARIA SCURTUL¹, CHIRIL BOICIUC¹, DANIELA BLĂNIȚĂ¹, VICTORIA SACARĂ¹,
ISABELA TARCOMNICU², DANAE STAMBOULI², ALINA NICOLESCU³, CALIN DELEANU^{3,4},
SERGIU GLADUN¹, NATALIA UȘURELU^{1*}

CLASSICAL GALACTOSEMIA- A CASE REPORT

Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova

Cytogenomic Medical Laboratory, Bucharest, Romania

“Petru Poni” Institute of Macromolecular Chemistry of Romanian Academy, Iasi, Romania

“C. D. Nenitescu” Centre of Organic Chemistry of Romanian Academy, Bucharest, Romania

SUMMARY

Key Words: Galactosemia, GALT gene, classical galactosemia, inborn error of metabolism.

Background: Galactosemia is an autosomal recessive metabolic error which is caused by deficiency in four enzymes coded by GALT, GALK, GALE, and GALM genes. Accumulation of galactose and its metabolites causes nervous system injuries, cataracts, kidney and liver damage, etc. The form of galactosemia characterized by the most severe manifestations is classic galactosemia associated with mutations in GALT gene. The current report is based on a case of a 9 month old patient manifesting hepatosplenomegaly, failure to thrive and incipient cataract, suggesting galactosemia, inducing the process of diagnosis.

The aim: Presentation of a galactosemia case and association of the biochemical parameters with the molecular genetics results in order to find a correlation between the genotype and the phenotype.

Material and methods: Quantification of the total blood galactose was performed on dry blood spots at *CytoGenomic* laboratory in Bucharest, Romania. Urine galactose and galactitol levels were determined using NMR spectroscopy of body fluids at the “Petru Poni” Institute of Macromolecular Chemistry Iași, Romania. The DNA was obtained from patient’s whole blood samples using salt- out method. The identification of p.Q188R mutation in GALT gene was done using PCR/RFLP technique with visualization in polyacrylamide and agarose gel. The second mutation, p.K285N, was established using Sanger Sequencing of all GALT gene exons.

Results: The DBS analysis revealed an elevated level of total galactose- 40.34 mg/dL. The further step was NMR Spectroscopy of body fluids revealed high levels of urine galactose- 10255 mmol/mol creatinine on the first day of diagnosis and 25287 mmol/mol creatinine on the second day. The galactitol value on the first day was 9244 mmol/mol creatinine, on the second day- 8777 mmol/mol creatinine, and on the day 62 after the beginning of the treatment- 714 mmol/mol creatinine. The molecular genetics analysis revealed that the patient’s GALT gene genotype is p.Q188R/p.K285N, presenting a classical form of galactosemia.

Conclusion: Galactosemia is a serious inborn error of galactose metabolism that needs fast and efficient biochemical diagnosis through neonatal screening and molecular genetics study for an effective treatment for prevention of the multisystem complications that the disease may cause.

REZUMAT

GALACTOZEMIA CLASICĂ- RAPORT DE CAZ

Cuvinte cheie: Galactozemia, gena GALT, galactozemia clasică, eroare înăscută de metabolism.

Introducere: Galactozemia este o eroare metabolică autozom-recesivă, care este cauzată de deficiența a patru enzime codate de genele GALT, GALK, GALE și GALM. Acumularea galactozei și a metaboliților săi provoacă afecțiuni ale sistemului nervos, cataractă, leziuni ale rinichilor și ficatului, etc. Forma de galactozemie caracterizată prin cele mai severe manifestări este galactozemia clasică asociată cu mutațiile din gena GALT. Raportul actual se bazează pe un caz al unui pacient de 9 luni, cu hepatosplenomegalie, dificultăți de dezvoltare și manifestări incipiente de cataractă, care au sugerat galactozemia, inducând procesul de diagnostic.

Scopul: Prezentarea unui caz de galactozemie și asocierea parametrilor biochimici cu rezultatele geneticii moleculare pentru a elucida o corelație între genotip și fenotip.

Materiale și metode: Cuantificarea galactozei totale din sânge a fost efectuată din DBS la laboratorul *CytoGenomic* din București, România. Nivelurile de galactoză și galactitol în urină au fost determinate utilizând spectroscopia RMN a fluidelor corporale la Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni” Iași, România. ADN-ul a fost obținut din probele de sânge ale pacientului, folosind metoda salt- out. Identificarea mutației p.Q188R în gena GALT s-a realizat folosind tehnica PCR/ RFLP cu vizualizare în poliacrilamidă și gel de agaroză. A doua mutație, p.K285N, a fost stabilită utilizând secvențierea Sanger a tuturor exonilor genei GALT.

Rezultate: Analiza DBS a relevat un nivel crescut de galactoză totală - 40,34 mg/dL. Pasul următor a fost spectroscopia RMN a fluidelor corporale a relevat niveluri ridicate galactoză **în urină**- 10255 mmol / mol creatinină în prima zi de diagnostic și 25287 mmol / mol creatinină în a doua zi. Valoarea galactitolului în prima zi a fost de 9244 mmol/ mol creatinină, în a doua zi - 8777 mmol/mol creatinină și în ziua 62 după începerea tratamentului- 714 mmol/mol creatinină. Analiza molecular - genetică a demonstrat faptul că genotipul genei GALT a pacientului este p.Q188R / p.K285N, prezentând o formă clasică de galactozemie.

Concluzii: Galactozemia este o eroare înăscută gravă a metabolismului galactozei care necesită un diagnostic biochimic rapid și eficient prin screening neonatal și studiu molecular- genetic pentru stabilirea unui tratament eficient și prevenirea complicațiilor multisistemice pe care boala le poate provoca.

РЕЗЮМЕ

КЛАССИЧЕСКАЯ ГАЛАКТОЗЕМИЯ- ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Ключевые слова: Галактоземия, ген GALT, классическая галактоземия, врожденное нарушение метаболизма.

Введение: Галактоземия - это аутосомно-рецессивное нарушение метаболизма, вызванное дефицитом четырех ферментов, кодируемых генами GALT, GALK, GALE и GALM. Накопление галактозы и ее метаболитов вызывает нарушения нервной системы, катаракту, повреждение почек и печени и т. д. Наиболее тяжелой формой галактоземии является классическая галактоземия, вызванная мутациями в гене GALT. Данный отчет основан на случае девятимесячного пациента с галактоземией, у которого была выявлена гепатоспленомегалия, задержка развития и начальная форма катаракты, предполагая галактоземию и повлекая за собой процесс диагностики.

Цель: Презентация случая галактоземии и ассоциация биохимических параметров с результатами молекулярной генетики с целью выявления корреляции между генотипом и фенотипом.

Материалы и методы: Определение общего содержания галактозы в крови проводилось на сухих пятнах крови в лаборатории *CytoGenomic* в Бухаресте, Румыния. Уровни галактозы и галактитола в моче были определены с помощью ЯМР-спектроскопии жидкостей организма в Институте химии высокомолекулярных соединений им. Петру Пони, Яссы, Румыния. ДНК была получена из образцов крови пациента с помощью технологии salt- out. Идентификация мутации p.Q188R в гене GALT была произведена с помощью метода ПЦР/ ПДРФ с визуализацией в полиакриламидном и агарозном геле. Вторая мутация, p.K285N, была установлена с использованием секвенирования всех экзонов гена GALT по Сэнгеру.

Результаты: Анализ DBS выявил повышенный уровень общей галактозы - 40,34 мг/дл. Следующим шагом была ЯМР-спектроскопия биологических жидкостей, которая показала высокий уровень галактозы в моче- 10255 ммоль/моль креатинина в первый день диагностики и 25287 ммоль/моль креатинина на второй день. Показатель галактитола в первый день составил 9244 ммоль/моль креатинина, на второй день - 8777 ммоль/моль креатинина, а на 62-й день после начала лечения- 714 ммоль/моль креатинина. Молекулярно- генетический анализ показал что генотип гена GALT пациента p.Q188R/p.K285N представляет собой классическую форму галактоземии.

Заключение: Галактоземия - серьезное врожденное нарушение метаболизма галактозы, которое требует быстрой и эффективной биохимической диагностики с помощью неонатального скрининга и молекулярно-генетического исследования для эффективного лечения и предотвращения множественных осложнений, которые может вызвать болезнь.

Introduction

Galactosemia is an autosomal- recessive error of galactose metabolism. Galactose is a monosaccharide that together with glucose makes up lactose. In normal metabolism, galactose is processed into glucose-1-phosphate by a series of enzymes, representing Leloir pathway (fig.1).

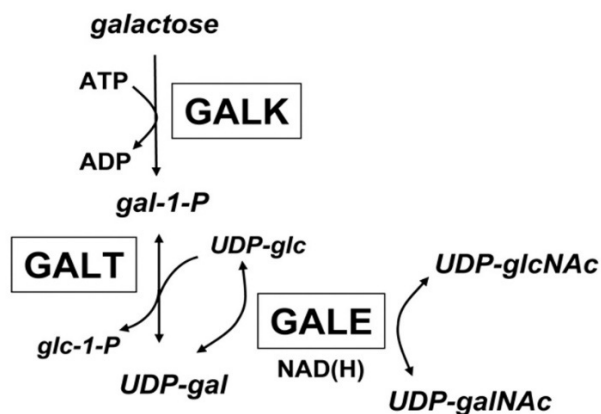


Fig.1 The Leloir pathway of galactose metabolism.
K. Schulpis. 2017

In case of a pathology, metabolic reactions are disrupted on a certain step depending on the responsible enzyme: 1-phosphate uridylyltransferase (GALT), galactokinase (GALK), and UDP-galactose 4'-epimerase (GALE). The disease represents a considerable threat for newborns whose main source of nutrition is breast milk, rich in galactose. The essence is that in galactosemia, the processing of galactose into glucose is not possible, inducing serious consequences of toxic accumulation of galactose and its metabolites¹. Additionally, in cases of galactosemia unrelated to those enzymes, another recently discovered enzyme is inspected- galactose mutarotase (aldose -1-epimerase), encoded by GALM gene that transforms α -D-galactose to β -D-galactose².

Materials and Methods

We report on a 8 months old girl case - the first child, born from the first pregnancy in a non-consanguineous Moldovan couple. She was born at term with body weight of 2,900 grams and Apgar Score 3/5. The child was hospitalized with mild hepatosplenomegaly, elevated transaminases, vomiting, compensated acidosis, and severe hypoglycemic symptoms (3.3-2.9 mmol/L). Because of the liver involvement and metabolic manifestations, metabolic work- up (DBS, urine, plasma, blood serum) have been collected and galactosemia was considered. No abnormalities were identified in amino acids analysis and lactate status. The quantification of total galactose was performed at CytoGenomic laboratory in Bucharest, Romania. The measurement of urine galactose and galactitol were performed using NMR spectroscopy of body fluids at the "Petru Poni" Institute of Macromolecular Chemistry Iași, Romania. Extraction of the DNA from whole blood samples was performed using salt-out method as described in the

practical guide elaborated in the laboratory. The DNA was stored in *TE-Buffer* at -20 degrees Celsius. The PCR method was used for amplification of exon 6 from GALT gene, necessary for identification of the common p.Q188R mutation. The reagents used for this reaction include: dNTPs (0.2 mM each nucleotide), MgCl₂ (20 mM), *DreamTaq Polymerase* (0.6-0.7 U), primer F and R (0.25 μ M), *DreamTaq Buffer*, and genomic DNA 0.5-1 g. Using the amplification program (Denaturation 95 degrees Celsius - 30 sec. Annealing, 62 degrees Celsius - 30 sec, Elongation, 72 degrees Celsius - 30 sec, repeated in 35 cycles) we acquired a fragment of 348 bp of exon 6 and addiacent intron sequence. The obtained fragment (10 μ L of amplicon) was digested using *MspI* enzyme from Thermo Fischer Scientific, USA and *Tango Restriction Buffer*. The electrophoresys analysis in 7.5% PAAG gel was used for separation of DNA fragments and their visualisation. In case of presence of the mutation, the fragment is digested in two parts: 184 bp and 164 bp. In case when PCR/RFLP method did not allow identification of the full pathological genotype, Sanger Sequencing of all exons of GALT gene and their adjacent intronic region (10-20 bp) was performed. The sequencing reaction was made using *BigDye Terminator 3.1* (Applied Biosystems, USA), purification using *BigDye Xterminator* (Applied Biosystems, USA), and capillary electrophoresis was done on Genetic Analyzer 3500 DX (Applied Biosystems, USA). The analysis workflow was performed as described in the practical guide of the laboratory.

Results and Discussions

Clinical Background

At the moment of hospitalization (9 months), the patient already manifested some of the characteristic symptoms such as hepatosplenomegaly, vomiting, and poor growth, but there were no obvious signs of cataract - a common complication in galactosemia that has a irreversible character. It is caused by galactitol accumulation in cells, this respectively provokes hyperosmotic and oxidative stress in eye tissues. Additionally, untreated galactosemia can induce irreversible nervous system issues such as mental retardation, developmental perturbations, learning and speaking disabilities, and memory issues. In addition, those individuals are susceptible to certain psychological disorders such as those from the autistic spectrum, obsessive - compulsive disorder, depression, etc. Not to mention the effect of the disease on female gonads that has a high prevalence in female patients. They experience serious problems such as primary ovarian insufficiency and delayed pubertal development³. The manifestations that the patient presented suggested disorders of galactose metabolism and DBS sample was collected to quantify the total galactose in blood. In the reviewed case, the primary analysis from DBS showed an elevated level of total galactose (Tgal= 40.34 mg/dL) that suggested further monitoring of galactose parameters and other metabolites.

Urine metabolic profile was used in order to confirm the diagnosis, particularly paying attention to galactose and galactitol values. High levels of urine galactose and galactitol are distinct biomarkers of galactose metabolism defects. Galactose is one of the first substances that newborn is exposed to because it is one of the core elements of breast milk that serves as the main source of nutrients for the newborn. As galactose enters the cell, the process of its metabolism begins. First, galactose is processed to galactose-1-phosphate by the enzyme encoded by GALK gene with use of ATP. The following step is performed by GALT enzyme, transforming galactose-1-phosphate into UDP-galactose and UDP-glucose into glucose-1-phosphate. The role of the third enzyme, GALE, is to convert uridine diphosphate N-acetylgalactosamine into uridine diphosphate N-acetylglucosamine³. The process of galactose metabolism is called Leloir pathway and it is the mechanism that offers information about the possible issues in the process of galactose metabolism by separation of each phase accordingly to the responsible enzyme. By pointing out the steps taking place in the Leloir Pathway and alternative galactose metabolism pathways, it is possible to highlight the causes of clinical manifestations of galactosemia, represented mainly by defected enzyme, indicating elevated levels of galactose and other metabolites in patient's urine in comparison with the normal values. In a study it was described that normal levels of urine galactose vary between 0.0- 33.0 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ Crea in infants⁴. In another study, normal levels of galactitol for newborns is 0-30 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ Crea⁵.

There are several forms of galactosemia: type I galactosemia, the most frequent is related to GALT gene (1-phosphate uridylyltransferase), type II galactosemia related to GALK gene (galactokinase), and type III galactosemia, linked to GALE gene (UDP-galactose 4'-epimerase)⁶. The recently discovered type IV of galactosemia, caused by biallelic variants in GALM gene affecting the galactose mutarotase enzyme⁷.

In type I and II galactosemia, high levels of urine galactitol can serve as a biochemical marker. Galactitol is a toxic product of alternative galactose reductive pathway that induces oxidative stress in the affected cells⁸. Another toxic metabolite is galactonate- a product of oxidative pathway of galactose that is detected in abnormally high concentration in urine (>130 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ creatinine)⁹. Thus, the monitoring of galactitol and galactonate concentration are necessary and useful in terms of galactosemia type detection and diet management. A crucial element in prevention of the severe complications of galactosemia is a prompt diagnosis of the disorder in order to proceed to the immediate dietary plan. That said, at the moment, the only solution that may help galactosemia patients is a coordinated low-galactose diet along with regular monitoring of biochemical parameters that indicate the level of galactose and its metabolites in the blood and urine. After the diagnosis, the patient from

the current report proceeded to the diet therapy. The child was treated by lactose free diet and therefore, blood galactose level normalized. Those steps are important because the diet therapy is individual and to understand what is suitable for every individual patient, genetic and biochemical aspects must be taken into account. In addition, complementary target - oriented treatments may be necessary to ameliorate cataracts¹⁰, development delays, hepatomegaly, and any other emerging manifestations of galactosemia on the organism¹¹. It is essential to follow the diet and observe the dynamics of the disease as long as new symptoms may emerge or the present ones are evolving. As a potential treatment for type I galactosemia, pharmacological chaperones are considered. This method lacks research evidence or efficiency, making it a prospective solution for patients with severe forms of galactosemia¹².

GALT deficiency can be stratified in three categories, based on the residual enzyme activity of 1-phosphate uridylyltransferase, The most severe is classic galactosemia with residual enzymatic activity of GALT less than 1%. The clinical variant is characterized by increased enzyme activity (1-10%) in other organs: brain, liver, intestines. Respectively, the biochemical (Duarte) form has values between 10% and 35% of enzyme residual activity and in some cases can be considered as a benign type. The severity of the metabolic disorder directly depends on the activity of 1-phosphate uridylyltransferase enzyme, thus it an important aspect that provides details about the severity of galactosemia the patient has¹³. In the current case, multiple galactose and galactitol quantification analysis were performed that confirmed the malfunction of the metabolic process of breaking down galactose and for the confirmation of the diagnosis, analysis of GALT gene was done (tab.1), assuming that the clear majority of galactosemia cases are caused by GALT deficiency¹⁴.

Tab. 1

Results of NMR Spectroscopy: Galactose and galactitol levels in urine.

Probe number	Date interval	Material	Galactose Value	Galactitol Value	Treatment
1	Day 1 9 months	Urine	10255 mmol/mol creatinine	9244 mmol/ mol creatinine	Before treatment
2	Day 2 9 months	Urine	25287 mmol/mol creatinine	8777 mmol/ mol creatinine	Before treatment
3	Day 64 10 months	Urine	-	714 mmol/ mol creatinine	Long- term lactose- free diet

During long - term treatment, the monitoring of urine galactose and galactitol by NMR spectroscopy revealed that galactose disappeared completely on diet, contrarily to galactitol level which diminished a lot by more than 10 fold times, but did not disappear entirely.

As the first step of molecular genetic testing, PCR/RFLP analysis was performed that confirmed the presence of

the p.R188Q mutation in exon 6 of GALT gene. Given that, for the detection of the second mutation Sanger Sequencing was done. As result, the second mutation was detected- p.K285N that formed a complete picture of the patient's genotype. That said, GALT deficiency was confirmed. The first mutation, p.Q188R induces reduced activity of the enzyme, thus its presence has a serious impact on the protein structure. The second mutation- p.K285N presents lower impact on the functionality of the enzyme¹⁵. The combination of these mutations lead to type I galactosemia, but with a milder phenotype because one of the mutations has a lower coefficient of pathogenicity than the other. As a consequence, there was supposed that the cataract was not present at the moment of diagnosis due to the second milder mutation¹⁰.

Conclusions

In the case described in this report, an efficient combination of clinical biochemical and molecular genetics methods allowed diagnosis of galactosemia. As the main diagnosis tools, high levels of galactose in blood, analyzed in DBS and high levels of galactose and galactitol in urine obtained by NMR spectroscopy were used. Using those tools permits an efficient long - term management of the disease and treatment.

Molecular genetics methods were used to confirm GALT deficiency. The identified mutations (p.Q188R and p.K285N) can help to understand the pathway of clinical manifestations according to genotype - phenotype association.

Galactosemia is a serious inborn error of galactose metabolism that needs fast and efficient biochemical diagnosis through neonatal screening and molecular genetics study for an effective treatment for prevention of the multisystem complications that the disease may cause.

Acknowledgement

Access to research infrastructure developed in the "Petru Poni" Institute of Macromolecular Chemistry through the European Social Fund for Regional Development, Competitiveness Operational Programme Axis 1, Project InoMatPol (ID P_36_570, Contract 142/10.10.2016, cod MySMIS: 107464) is gratefully acknowledged.

BIBLIOGRAPHY

1. Timson DJ. The molecular basis of galactosemia — Past, present and future. *Gene*. 2016;589(2):133-141. doi:10.1016/j.gene.2015.06.077
2. Wada Y, Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, et al. Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. *Genet Med*. 2019;21(6):1286-1294. doi:10.1038/s41436-018-0340-x
3. Demirbas D, Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Berry GT. Hereditary galactosemia. *Metabolism*. 2018;83:188-196. doi:10.1016/j.metabol.2018.01.025
4. (). Geigy Scientific Tables, 8th Rev edition, pp. 130. Edited by C. Lentner, West Cadwell, N.J.: Medical education Div., Ciba-Geigy Corp. Basel, Switzerland c1981-1992.. *Geigy Sci Tables*.
5. Embade N, Cannet C, Diercks T, et al. NMR-based newborn urine screening for optimized detection of inherited errors of metabolism. 2019;(May):1-9. doi:10.1038/s41598-019-49685-x
6. Schulpis KH, Thodi G, Chatzidaki M, Iakovou K, Molou E. Letter to the Editor Rare cases of galactose metabolic disorders : identification of more than two mutations per patient. 2017:6-7.
7. Iwasawa S, Kikuchi A, Wada Y, et al. The prevalence of GALM mutations that cause galactosemia: A database of functionally evaluated variants. *Mol Genet Metab*. 2019;126(4):362-367. doi:10.1016/j.ymgme.2019.01.018
8. Coelho AI, Rubio-go Zalbo ME, Vicente JB, Rivera I. Sweet and sour : an update on classic galactosemia. 2017:325-342. doi:10.1007/s10545-017-0029-3
9. Yager CT, Chen J, Reynolds R, Segal S. Galactitol and galactonate in red blood cells of galactosemic patients. 2003;80:283-289. doi:10.1016/j.ymgme.2003.08.021
10. Cotlier E. *CURRENT j*. 1988;32(5).
11. Rubio-Gozalbo ME, Haskovic M, Bosch AM, et al. The natural history of classic galactosemia: Lessons from the GalNet registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):1-11. doi:10.1186/s13023-019-1047-z
12. Mccorvie TJ, Timson DJ. *Galactosemia : Opportunities for Novel Therapies*. Elsevier Inc.; 2020. doi:10.1016/B978-0-12-819132-3/00011-7
13. Le B, Gt B, Metab JI. *Galactosemia*. 2021;40(October 2019).
14. Ii LJE, Lai K. The molecular biology of galactosemia. 1991.
15. Gene G, Tyfield L, Reichardt J, et al. Classical Galactosemia and Mutations at the Galactose-1-Phosphate Uridyl Transferase. 1999;430(February).

DOINA ȚURCAN, NATALIA UȘURELU, DANIELA BLĂNIȚĂ, VICTORIA SACARĂ

A RARE MITOCHONDRIAL DISORDER: LEIGH SYNDROME – A CASE REPORT

Institute of Mother and Child

REZUMAT

O TULBURARE MITOCHONDRIALĂ RARĂ: SINDROMUL LEIGH – PREZENTARE DE CAZ CLINIC

Cuvinte-cheie: sindromul Leigh; ADN mitocondrial; boală mitocondrială.

Introducere. Maladiile mitocondriale sunt un grup clinic eterogen de tulburări care apar ca urmare a disfuncției lanțului respirator mitocondrial. Sindromul Leigh este o tulburare neurodegenerativă progresivă, care afectează 1 din 40.000 de nou-născuți. Din punct de vedere genetic, modificările sau mutațiile complexului enzimatic respirator mitocondrial sau ale complexului piruvat dehidrogenază sunt responsabile pentru dezvoltarea sindromului Leigh.

Scopul acestui studiu este de a raporta o maladie mitocondrială neurodegenerativă rară la un copil cu convulsii, hipotonie, ataxie și retard psihomotor.

Materiale și metode. Raportăm un caz al unui băiețel de 20 luni, născut la termen la un cuplu sănătos neconsanguin. Pacientul a prezentat convulsii generalizate, hipotonie, tremor, ataxie, slăbiciune generală și oboseală, dificultăți de hrănire și întârziere psihomotorie.

Rezultate. În conformitate cu tabloul clinic al pacientului, a fost suspectată o eroare innăscută de metabolism. Lactatul din sânge, LDH și CK-MB au fost semnificativ crescute. Constatările imagistice au fost sugestive pentru o tulburare neurodegenerativă progresivă, caracteristice pentru encefalopatie mitocondrială. Analiza genetică a relevat mutația m.3243A>G în gena *TL1* a genomului mitocondrial.

Discuții. Caracteristicile sindromului Leigh sunt leziunile simetrice în ganglionii bazali sau la nivelul trunchiului cerebral vizualizate la IRM și o evoluție clinică caracterizată de deteriorarea rapidă a funcțiilor cognitive și motorii.

Concluzii. Apariția semnalelor bilaterale simetrice hiperintense a imaginii IRM în regim T2 care implică mai mulți nuclei/structuri ale trunchiului cerebral la un copil cu probleme neurologice ar trebui să determine clinicianul să ia în considerare sindromul Leigh și să efectueze investigații suplimentare, cum ar fi determinarea lactatului seric și, dacă este posibil, analiza genetică.

SUMMARY

A RARE MITOCHONDRIAL DISORDER: LEIGH SYNDROME – A CASE REPORT

Keywords: Leigh syndrome; mitochondrial DNA; mitochondrial disease.

Introduction. Mitochondrial diseases are a clinically heterogeneous group of disorders that arise as a result of dysfunction of the mitochondrial respiratory chain. Leigh syndrome is a progressive neurodegenerative disorder, affecting 1 in 40,000 live births. Genetically, alterations or mutations of the mitochondrial respiratory enzyme complex or pyruvate dehydrogenase complex are believed to be responsible for the development of Leigh syndrome.

The aim of this study is to report a rare progressive neurodegenerative, mitochondrial disorder in a child with seizures, hypotonia, ataxia and psychomotor delay.

Material and methods. We report on a case of a 20 months old boy, born from non-consanguineous, healthy parents. The patient presented with generalized seizures, hypotonia, tremor, ataxia, general weakness and fatigue, feeding difficulty and psychomotor retardation.

Results. According to the patient's clinical picture, an inborn error of metabolism was suspected. Blood lactate, LDH and CK-MB were markedly elevated. The imaging findings suggested a progressive neurodegenerative disorder with

the possibility of a mitochondrial encephalopathy. Genetic analysis revealed the m.3243A>G mutation in the *TL1* gene of the mitochondrial genome.

Discussions. Hallmarks of Leigh disease are symmetrical lesions in the basal ganglia or brain stem on MRI, and a clinical course with rapid deterioration of cognitive and motor functions.

Conclusions. Bilateral symmetric T2 prolongation involving multiple brainstem nuclei/structures in a child with neurological problems should prompt the clinician to consider Leigh syndrome and conduct further investigations such as measurement of blood lactate, and if possible, genetic analysis.

РЕЗЮМЕ

РЕДКОЕ МИТОХОНДРИАЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ: СИНДРОМ ЛЕЯ – ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Ключевые слова: Синдром Лея; митохондриальная ДНК; митохондриальное заболевание.

Введение: Митохондриальные заболевания – это клинически неоднородная группа нарушений, возникающих в результате дисфункции митохондриальной дыхательной цепи. Синдром Лея – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которым страдает 1 из 40.000 новорожденных. Генетически, изменения или мутации комплекса митохондриальных респираторных ферментов или комплекса пируватдегидрогеназы ответственны за развитие синдрома Лея.

Цель исследования – сообщить о редком прогрессирующем нейродегенеративном митохондриальном нарушении у ребенка с судорогами, гипотонией, атаксией и задержкой психомоторного развития.

Материалы и методы: мы сообщаем о клиническом случае пациента в возрасте 20 месяцев, рожденном в некровнородственном браке здоровых родителей. У пациента жалобы на генерализованные судороги, гипотонию, тремор, атаксию, общую слабость и утомляемость, трудности с кормлением и задержку психомоторного развития.

Результаты: В соответствии с клинической картиной пациента было подозрение на врожденное нарушение обмена веществ. Лактат в крови, ЛДГ и СК-МВ были заметно повышены. Результаты томографии свидетельствуют о прогрессирующем нейродегенеративном заболевании с возможностью митохондриальной энцефалопатии. Генетический анализ выявил мутацию m.3243A>G в гене *TL1* митохондриального генома.

Обсуждения: Признаками болезни Лея являются симметричные поражения базальных ганглиев или ствола мозга на МРТ и клиническое течение с быстрым ухудшением когнитивных и двигательных функций.

Заключение: Двустороннее симметричное повышение интенсивности сигнала на T2 с участием нескольких ядер / структур ствола мозга у ребенка с неврологическими проблемами должно побудить клинициста рассмотреть вопрос о синдроме Лея и провести дальнейшие исследования, такие как измерение концентрации лактата в крови и, если возможно, генетический анализ.

Introduction. Mitochondria are ubiquitous cellular organelles, except in erythrocytes, and are crucial integrators of intermediary metabolism in various cellular metabolic pathways, including oxidative phosphorylation, fatty acid oxidation, Krebs cycle, urea cycle, gluconeogenesis and ketogenesis [1]. Mitochondria also have an important role in other important cellular processes, including (non-shivering) thermogenesis [2], amino acid metabolism, lipid metabolism [3], biosynthesis of haem and iron-sulfur clusters [4], calcium homeostasis [5] and apoptosis [6]. The pathophysiology of mitochondrial diseases is complex and involves genetic mutations in mitochondrial DNA (mtDNA) and nuclear DNA (nDNA). This complex genetics means that mitochondrial diseases can have

any pattern of inheritance, including autosomal and X-linked inheritance for nDNA mutations and maternal inheritance for mtDNA mutations. Rare sporadic cases due to de novo mutations have also been noted. In patients with mtDNA mutations, inheritance and clinical presentation are further complicated by the presence of multiple mtDNA genomes in an individual cell, which can often lead to a mixture of mutated and wild-type genomes, called heteroplasmy [1]. In general, the proportion of mitochondrial genomes that harbor a pathogenic variant directly correlates with disease severity [7]. Many healthy individuals have low levels of pathogenic variants accumulate in some tissues with age, although if a pathogenic variant reaches a certain threshold heteroplasmy level that may vary greatly

by tissue energy demand, phenotypic symptoms may develop over time [8]. Clinical manifestations may range from isolated organ involvement with onset late in life to onset of severe multisystem problems in the newborn period leading to early death [9].

Mitochondrial disease manifestations are notoriously heterogeneous, with involvement of potentially any organ system at any age. The prevalence of all forms of childhood-onset (<16 years of age) mitochondrial diseases has been estimated to range from 5 to 15 cases per 100,000 individuals [1]. In adults, the prevalence of mitochondrial diseases caused by mutations in mtDNA is estimated at 9.6 cases per 100,000 individuals and the prevalence of mitochondrial diseases caused by mutations in nDNA is 2.9 cases per 100,000 individuals [10].

Leigh syndrome (also called Leigh disease or subacute necrotizing encephalomyelopathy) is a rare inherited neurometabolic disorder and affects the central nervous system. Genetically, alterations or mutations of the mitochondrial respiratory enzyme complex or pyruvate dehydrogenase complex are believed to be responsible for the development of Leigh syndrome [11]. This mitochondrial encephalopathy mostly occurs in infancy and early childhood, affecting around 1 per 40,000 newborns [12]. It is characterized by hyperlactacidemia and necrotizing lesions that are symmetrically distributed in the basal ganglia and brain stem and cause a rapid decline in cognitive and motor functions. Affected children usually present with a series of neurological symptoms that include growth retardation, ataxia, dystonia, seizures, hypotonia, vision loss, and in some cases, apnea [13]. Onset of disease is very early and follows a rapidly progressive course with most children succumbing before they reach the age of 3 years [14].

Typical neuroimaging reveals symmetrical hyperintensity in T2-weighted images in magnetic resonance imaging (MRI) in basal ganglia and/or brainstem with a lactate peak in affected areas in spectroscopy. In addition, cerebral white matter, thalamus, spinal cord and cerebellum may be affected as well. The neurons of higher energy demand in dysfunctional stock of ATP trigger a stress cascade culminating in gliosis and vacuolization of neuronal tissue over time [15].

Diagnosis of Leigh syndrome can be challenging. As far as the overall investigation it includes clinical records, family history, physical examination, biochemical evaluation in body fluid samples (lactate, pyruvate, glucose, blood gas profile, amino acids profile in blood/spinal fluid and organic acids in urine), specific muscular tissue analysis (assessment of mitochondrial respiratory chain complexes) and ideally genetic identification of the responsible variant. As biochemical approach is not always elucidative or safe, genetic evaluation has become an eligible initial step in investigation especially if a pattern of signs and/or symptoms is found suggesting a specific condition or complex/complexes deficiency.

The prognosis of LS is reserved and despite ongoing trials

and progress, there is no curative treatment available, only towards supporting symptoms and avoiding metabolic crisis [16]. There is no cure for mitochondrial disease for Leigh syndrome, and a genetic diagnosis is therefore crucial for genetic counselling and recurrence risk calculation, and can impact on the clinical management of affected patients.

The aim of this study is to report a rare progressive neurodegenerative, mitochondrial disorder in a child with seizures, hypotonia, ataxia and psychomotor delay.

Materials and Methods. We report on a case of a 20 months old boy, born at term weighing 3030 g from non-consanguineous, healthy parents. The patient developed normally till 17 months old when he began to present generalized seizures. Initially, the patient responded well to valproate. Two months later the convulsive crises reappeared partially with a tremor, ataxia, general weakness and fatigue, feeding difficulty, psychomotor delay (does not sit, not walk, not speak). At the moment of the evaluation, he presented poor body weight (8 kg), hepatomegaly (+2 cm), macroglossia (hypothyroidism was excluded), short stature and anemia.

He had no family history of any genetic or neurological disorder. Leigh syndrome was suspected based on clinical course and brain images.

Results. According to the patient's clinical picture, an inborn error of metabolism was suspected and the first-line investigations used in this case indicated elevated lactate in blood [2.2-2.4 mmol/L; ref. val. 0,72,1 mmol/L], hyperaminoaciduria, high level of LDH [743 UI; ref. val. 135-225 UI] and CK-MB [38 UI; ref. val. <24 UI]. Amino acid analysis was performed in the blood and urine and a high level of alanine [594 μ mol/L; ref. val. <450 μ mol/L] and deviant Ala/Lys ratio [3.44, abnormal if >3] was determined. CK and serum transaminases levels were within normal range. The EKG showed irregular sinus rhythm.

The secondary line of investigations performed in case of inborn error of metabolism using electroencephalography (EEG) revealed dysfunction in cortical structures and low convulsive threshold. The results of the electromyography (EMG) showed reduced widespread of muscle and peripheral nerves.

Magnetic resonance imaging (MRI) results revealed suggestive signs for a neurodegenerative process. MRI results showed symmetrical foci of cytotoxic edema at the level of thalamus, mesencephalon (substantia nigra), brainstem, medullary tegmentum and cerebellar hemispheres (periventricular) and medulla oblongata (fig. 1).

The cerebral cortex and the white matter of the hemispheres had normal signal characteristics, without pathological changes. Magnetic resonance imaging tractography determined signs of myelin sheath damage to the fibers of the middle cerebellar pedicle, mainly on

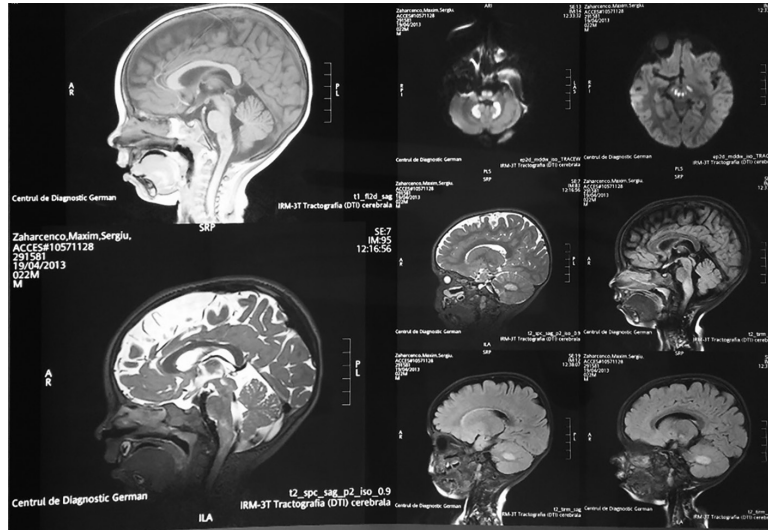


Figure 1. MRI findings of Leigh syndrome – symmetrical hyperintensity in T2-weighted images in thalamus, mesencephalon, brainstem, medullary tegmentum and cerebellar hemispheres (periventricular) and medulla oblongata

the left and at the level of the corticospinal tract in the projection of the mesencephalon.

Genetic analysis was performed using High Resolution Melting (HRM). High resolution melt (HRM) analysis is a technique that measures the disassociation of double-stranded DNA at high temperature resolution, and permits the analysis of genetic variations in PCR

amplicons [17]. HRM experiments generate DNA melt curve profiles that are both specific and sensitive enough to distinguish nucleic acid species based on small sequence differences, enabling mutation scanning. Genetic analysis performed using the HRM technique revealed the presence of point mutation m.3243A>G in the *TL1* gene of the mitochondrial genome (fig. 2).

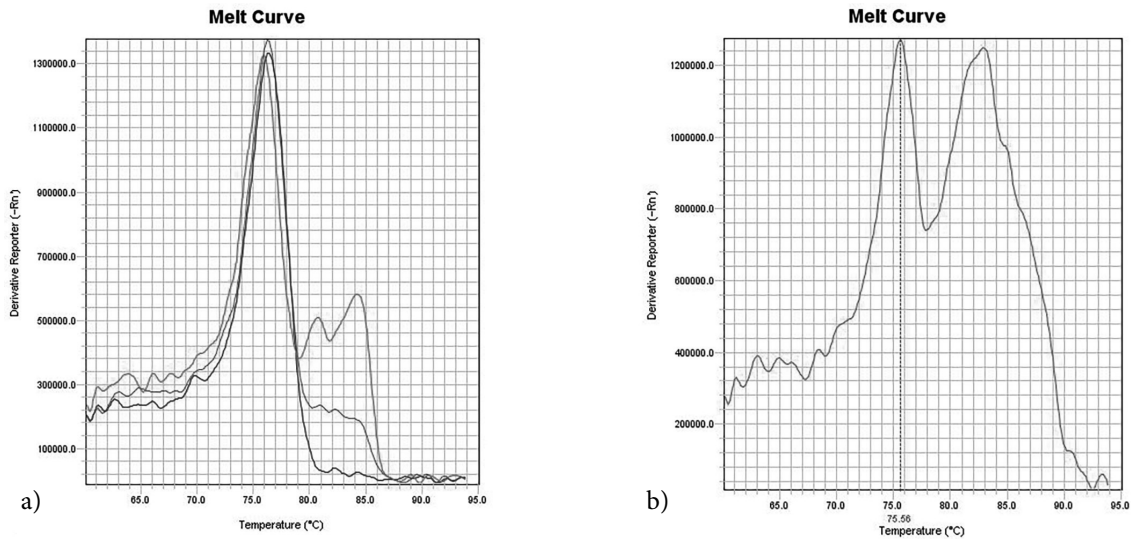


Figure 2. a) Melting curve of amplicon-based controls for m.3243A>G mutation. b) Melting curve of the patient's DNA for m.3243A>G mutation

Discussions. Leigh Syndrome, also termed as subacute necrotizing encephalopathy is a rare, inherited progressive neurodegenerative disorder with characteristic pathological features usually presenting in infancy or early childhood. Clinically, Leigh syndrome is characterized by psychomotor delay or regression, muscular hypotonia, brainstem signs (especially strabismus, nystagmus and swallowing difficulties), ataxia, pyramidal signs, respiratory

insufficiency, lactate acidemia and acute deterioration following common infections. Affected children usually become symptomatic within the first year of life with feeding difficulties, vomiting and failure to thrive. Death usually occurs within a few years after onset of symptoms, typically from progressive respiratory failure [18]. Hallmarks of the disease are symmetrical lesions in the basal ganglia or brain stem on MRI, and a clinical

course with rapid deterioration of cognitive and motor functions. Specific treatment for the Leigh syndrome is not available and available therapeutic options are limited. Symptomatic treatment is usually given to improve the ATP production and to lower the lactate levels.

This child presented to us with seizures, tremor, general weakness and psychomotor retardation. These symptoms pointed towards a neurodegenerative disorder. Examination revealed delayed development, hypotonia and ataxia, all of which are recognized features of Leigh syndrome. Blood lactate, LDH and CK-MB were markedly elevated. The imaging findings suggested a progressive neurodegenerative disorder with the possibility of a mitochondrial encephalopathy. This is consistent with the neuro-radiological findings in previous reports of Leigh Syndrome [19]. Enzymology, histology and functional fibroblast ATP synthesis rate were not performed due to the paucity of facilities and financial constraints.

Conclusions. The diagnosis of Leigh's disease should be considered in appropriate clinical and laboratory settings whenever symmetrical hypodensities are encountered in the putamina and midbrain on CT and further investigated with MRI. Our experience suggested that bilateral symmetric T2 prolongation involving multiple brainstem nuclei/structures in a child with neurological problems should prompt the clinician to consider Leigh syndrome and conduct further investigations such as measurement of blood lactate, and if possible, genetic analysis.

BIBLIOGRAPHY

1. G. S. Gorman *et al.*, "Mitochondrial diseases," *Nat. Rev. Dis. Prim.*, 2016, doi: 10.1038/nrdp.2016.80.
2. S. Gambert and D. Ricquier, "Mitochondrial thermogenesis and obesity," *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2007, doi: 10.1097/MCO.0b013e3282f0b69d.
3. J. A. Mayr, "Lipid metabolism in mitochondrial membranes," *J. Inherit. Metab. Dis.*, 2015, doi: 10.1007/s10545-014-9748-x.
4. J. J. Braymer and R. Lill, "Iron-sulfur cluster biogenesis and trafficking in mitochondria," *Journal of Biological Chemistry*. 2017, doi: 10.1074/jbc.R117.787101.
5. S. Romero-Garcia and H. Prado-Garcia, "Mitochondrial calcium: Transport and modulation of cellular processes in homeostasis and cancer (Review)," *International Journal of Oncology*. 2019, doi: 10.3892/ijo.2019.4696.
6. J. Lopez and S. W. G. Tait, "Mitochondrial apoptosis: Killing cancer using the enemy within," *British Journal of Cancer*. 2015, doi: 10.1038/bjc.2015.85.
7. H. Zhang, S. P. Burr, and P. F. Chinnery, "The mitochondrial DNA genetic bottleneck: Inheritance and beyond," *Essays in Biochemistry*. 2018, doi: 10.1042/EBC20170096.
8. E. M. McCormick, Z. Zolkipli-Cunningham, and M. J. Falk, "Mitochondrial disease genetics update: Recent insights into the molecular diagnosis and expanding phenotype of primary mitochondrial disease," *Current Opinion in Pediatrics*. 2018, doi: 10.1097/MOP.0000000000000686.
9. C. C. Muraresku, E. M. McCormick, and M. J. Falk, "Mitochondrial Disease: Advances in Clinical Diagnosis, Management, Therapeutic Development, and Preventative Strategies," *Curr. Genet. Med. Rep.*, 2018, doi: 10.1007/s40142-018-0138-9.
10. G. S. Gorman *et al.*, "Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease," *Ann. Neurol.*, 2015, doi: 10.1002/ana.24362.
11. X. Chang, Y. Wu, J. Zhou, H. Meng, W. Zhang, and J. Guo, "A meta-analysis and systematic review of Leigh syndrome: clinical manifestations, respiratory chain enzyme complex deficiency, and gene mutations," *Medicine (Baltimore)*, 2020, doi: 10.1097/MD.00000000000018634.
12. N. Darin, A. Oldfors, A. R. Moslemi, E. Holme, and M. Tulinius, "The incidence of mitochondrial encephalomyopathies in childhood: Clinical features and morphological, biochemical, and DNA abnormalities," *Ann. Neurol.*, 2001, doi: 10.1002/ana.75.
13. L. Chen *et al.*, "Management of Leigh syndrome: Current status and new insights," *Clinical Genetics*. 2018, doi: 10.1111/cge.13139.
14. N. J. Lake, M. J. Bird, P. Isohanni, and A. Paetau, "Leigh Syndrome: Neuropathology and Pathogenesis," *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 2015, doi: 10.1097/NEN.0000000000000195.
15. F. Baertling *et al.*, "The many faces of paediatric mitochondrial disease on neuroimaging," *Child's Nervous System*. 2016, doi: 10.1007/s00381-016-3190-3.
16. M. B. Schubert and L. Vilarinho, "Molecular basis of Leigh syndrome: A current look," *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020, doi: 10.1186/s13023-020-1297-9.
17. M. Tamburro and G. Ripabelli, "High resolution melting as a rapid, reliable, accurate and cost-effective emerging tool for genotyping pathogenic bacteria and enhancing molecular epidemiological surveillance: A comprehensive review of the literature," *Ann. di Ig.*, 2017, doi: 10.7416/ai.2017.2153.
18. F. Baertling *et al.*, "A guide to diagnosis and treatment of Leigh syndrome," *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2014, doi: 10.1136/jnnp-2012-304426.
19. M. Gerards, S. C. E. H. Sallevelt, and H. J. M. Smeets, "Leigh syndrome: Resolving the clinical and genetic heterogeneity paves the way for treatment options," *Molecular Genetics and Metabolism*. 2016, doi: 10.1016/j.ymgme.2015.12.004.

DANIELA BLĂNIȚĂ¹, DOINA ȚURCAN¹, GARAEOVA SVETLANA³, POSTOLATI GALINA³,
VICTORIA SACARĂ¹, WEVERS RON², RODENBURG RICHARD², NATALIA UȘURELU¹

MULTISYSTEM AFFECTION IN CHILD: NARP SYNDROME – MITOCHONDRIAL DISEASE (CASE PRESENTATION)

1-Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova

2 - Translational Metabolic Laboratory, Radboudumc, Nijmegen, Netherland

3-Institute of Psychiology and Sancreatology, of Academy of Science, Chisinau, Republic of Moldova

4- State University of Medicine and Pharmacy, "Nicolae Testemițanu", Chisinau, Republic of Moldova

REZUMAT

APECTARE MULTISISTEMICĂ LA COPIL: SINDROMUL NARP – MALADIE MITOCHONDRIALĂ (PREZENTARE DE CAZ)

Cuvinte-cheie: sindromul NARP, afectare multisistemică, maladie mitocondrială.

Introducere. Maladiile mitocondriale fac parte din grupul tulburărilor neurodegenerative cauzate de dereglările ale generării energiei mitocondriale celulare. Sindromul NARP (neuropatie, ataxie și retinită pigmentară) este determinat de mutații punctiforme în gena *MT-ATP6* din cadrul ADN-ului mitocondrial și este caracterizat prin variabilitatea manifestărilor clinice. Transmiterea mutației se realizează pe cale maternă, iar incidența este 1: 12.000 nașterii. Gravitatea manifestărilor clinice este asociată cu gradul de heteroplasmie a mutației ce determină patologia în cauză.

Materiale și metode. Se raportează cazul unei fete, născută la termen, care s-a dezvoltat normal până la vârsta de 3 luni, însă ulterior a dezvoltat hipotonie, deficit ponderal, retard psiho-motor sever, dificultăți de alimentare, convulsii rezistente la terapie anticonvulsivantă, atrofie parțială a nervului optic și hepatomegalie. Investigațiile metabolice de bază, RMN-ul cerebral și analiza molecular-genetică au fost utilizate pentru diagnosticul patologiei mitocondriale.

Rezultate. Luând în considerare afectarea multisistemică și prezența manifestărilor clinice preponderent neurologice, pacientul a fost suspectat pentru o eroare înăscută de metabolism. Inițial, considerând prezența hipotoniei progresive marcate ca simptom clinic cheie, s-a exclus Atrofia musculară spinală. În același timp a fost inițiat work-up-ul metabolic, dezvăluindu-se schimbări relevante pentru o maladie mitocondrială în sânge: hiperlactatacemie [lactat 3.7-7.8 mmol/L, x 3 ori la rând, val. ref. 0.7-2.1 mmol/L], hiperalaninemie Ala [1038, val. ref. < 450 μmol/L], raportul Ala/Lys [11.8, abnormal dacă >3] și în urină: hiperaminoacidurie parțială. RMN cerebral (3,0T) – focare patologice la nivelul nucleilor bazali bilaterali. În urma sumării manifestărilor clinice și paraclinice s-au obținut 8 puncte ca scor specific pentru maladie mitocondrială definită (Criteriile Nijmegen). Nu a fost efectuată biopsia musculară, ca test confirmativ de diagnostic. Copilul a decedat la 9 luni de viață, iar diagnosticul molecular genetic la nivelul ADN-ului mitocondrial a fost efectuat postmortem în RadboudUMC (Nijmegen, Olanda), determinându-se mutația punctiformă m.8993T>G (Leu156Arg), cunoscută ca fiind determinantă în dezvoltarea sindromului NARP. Nu a fost posibilă aprecierea heteroplasmiei.

Discuții. Sindromul NARP se caracterizează printr-o varietate de simptome și semne clinice cu preponderent de afectare neurologică. Diagnosticul acestei patologii deseori reprezintă o provocare pentru clinicieni determinată heterogenitate clinică care se suprapune cu alte maladii genetice. Debutul și evoluția simptomelor clinice depinde de gradul de heteroplasmie a mutației. Algoritmul de diagnosticul include inițierea work-upului metabolic, efectuarea RMN cerebral, biopsia musculară și determinarea mutației la nivel molecular genetic. Managementul terapeutic rămâne a fi simptomatic pentru îmbunătățirea calității vieții pacientului.

Concluzii. Debutul precoce, polimorfismul manifestărilor clinice, cum ar fi afectarea sistemului nervos central, slăbiciunea musculară, retardul psihomotor și convulsii în cazul unui copil ar trebui să determine clinicianul să ia în considerare sindromul NARP cu efectuarea investigațiilor suplimentare, cum ar fi măsurarea acidului lactic în sânge, efectuarea electromiografiei, rezonanței magnetice nucleare și testarea genetică.

SUMMARY

MULTISYSTEMIC AFFECTATION IN CHILD: NARP SYNDROME – MITOCHONDRIAL DISEASE (CASE PRESENTATION)

Keywords: NARP syndrome, multisystemic affection, mitochondrial disease.

Introduction. Mitochondrial diseases are part of the group of neurodegenerative disorders caused by disruptions of cellular mitochondrial energy generation. NARP syndrome (Neurogenic weakness, ataxia, and retinitis pigmentosa) is caused by point mutations in the *MT-ATP6* gene in mitochondrial DNA and is characterized by variability in clinical manifestations. The mutation is transmitted maternally, and the incidence is 1: 12,000 births. The severity of clinical manifestations is associated with the degree of heteroplasmy of the disease-causing mutation.

Material and methods. We report on a case of a girl, born at term, who developed normally until the age of 3 months, but later developed hypotonia, weight deficit, severe psychomotor retardation, eating difficulties, seizures resistant to anticonvulsant therapy, partial atrophy of the optic nerve and hepatomegaly. Basic metabolic investigations, brain MRI and molecular-genetic analysis were used to diagnose mitochondrial pathology.

Results. Considering the multisystemic impairment and the presence of predominantly neurological clinical manifestations, the patient was suspected of an innate metabolic error. Initially, considering the presence of marked progressive hypotonia as a key clinical symptom, spinal muscular atrophy was excluded. At the same time, the metabolic work-up was initiated, revealing relevant changes for a mitochondrial disease in the blood: hyperlactacidemia [lactate 3.7-7.8 mmol/L, x 3 times in a row, ref. val. 0.7-2.1mmol / l], hyperalaninemia *Ala* [1038, ref. val. <450 μmol/L], *Ala/Lys* ratio [11.8, abnormal if >3] and in urine: partial hyperaminoaciduria. Brain MRI (3.0T) – pathological foci in the bilateral basal nuclei. Following the summation of clinical and paraclinical manifestations, 8 points were obtained as a specific score for defined mitochondrial disease (Nijmegen Criteria). No muscle biopsy was performed as a confirmatory diagnostic test. The child died at 9 months of age, and the genetic molecular diagnosis of mitochondrial DNA was performed postmortem in RadboudUMC (Nijmegen, Netherlands), determining the point mutation m.8993T> G (Leu156Arg), known to be decisive in development of NARP syndrome. It was not possible to assess level of heteroplasmy.

Discussions. NARP syndrome is characterized by a variety of symptoms and clinical signs, with predominantly neurological impairment. Diagnosis of this pathology is often a challenge for clinicians due to clinical heterogeneity that overlaps with other genetic diseases. The onset and development of clinical symptoms depends on the degree of heteroplasmic mutation. The diagnostic algorithm includes performing of metabolic work-up, brain MRI, muscle biopsy and genetic analysis. Therapeutic treatment is symptomatic and supportive of improving the patient's quality of life.

Conclusions. Early onset in the presence of complete health, the polymorphism of clinical manifestations, such as a central nervous system lesion, muscle weakness, impaired psychomotor development, and seizures in a child should prompt the clinician to consider NARP syndrome and conduct further investigations such as measurement of blood lactate, performing electromyography, magnetic resonance imaging, and genetic analysis.

РЕЗЮМЕ

МУЛТИСИСТЕМНЫЕ ПОРАЖЕНИЕ У ДЕТЕЙ: СИНДРОМ NARP – МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Ключевые слова: синдром NARP, мультисистемное повреждение, митохондриальное заболевания.

Введение. Митохондриальные заболевания относятся к группе нейродегенеративных заболеваний, вызванных нарушением выработки клеточной митохондриальной энергии. синдром NARP (Невропатия, атаксия, пигментная дегенерация сетчатки) вызывается точечными мутациями в гене *MT-ATP6* в митохондриальной ДНК и характеризуется вариабельностью клинических проявлений. Мутаций передаются от матери, частота встречаемости составляет 1:12 000 рождений. Выраженность клинических проявлений связана со степенью гетероплазмии болезнетворной мутации.

Материалы и методы. Мы сообщаем о клиническом случае доношенной девочке, которая нормально развивалась до 3 месяцев, но позже у нее развилась гипотония, дефицит веса, тяжелая психомоторная отсталость, трудности с питанием, судороги, устойчивые к противосудорожной терапии, частичная атрофия оптических нервов и гепатомегалия. Для диагностики митохондриальной патологии использовались базовые метаболические исследования, МРТ головного мозга и молекулярно-генетический анализ.

Результаты. Учитывая мультисистемное нарушение и наличие преимущественно неврологических клинических проявлений, у пациента заподозрили врожденную метаболическую ошибку. Первоначально, учитывая наличие выраженной прогрессирующей гипотонии как ключевой клинический симптом, спинальная мышечная атрофия была исключена. В то же время, было начато исследование метаболизма, выявившее соответствующие изменения для митохондриального заболевания в крови: гиперлактатацидемия [лактат 3.7-7.8 ммоль/л, x 3 раза подряд, референсные значения 0.7-2.1 ммоль / л], гипераланинемия *Ala* [1038, референсные значения <450 мкмоль/л], соотношение *Ala/Lys* [11.8, норма, если > 3] и в моче: частичная гипераминоацидурия. МРТ головного мозга (3.0T) – патологические очаги в двухсторонних базальных ядрах. После суммирования клинических и параклинических проявлений, было получено 8 баллов в качестве специфической оценки для определенного митохондриального заболевания (Неймегенские критерии). Биопсия мышц в качестве подтверждающего диагностического теста не проводилась. Ребенок умер в возрасте 9 месяцев, и генетическая молекулярная диагностика митохондриальной ДНК была проведена посмертно в RadboudUMC (Неймеген, Нидерланды), определив точечную мутацию m.8993T>G (*Leu156Arg*), которая, как известно, является решающей в развитии синдрома NARP. Оценка уровня гетероплазмы не удалось.

Обсуждения. Синдром NARP характеризуется множеством симптомов и клинических признаков с преимущественно неврологическими нарушениями. Диагностика этой патологии часто представляет собой проблему для клиницистов из-за клинической неоднородности, которая частично совпадает с другими генетическими заболеваниями. Возникновение и развитие клинических симптомов зависит от степени гетероплазмы мутации. Диагностический алгоритм включает в себя начало метаболических исследований, выполнение МРТ головного мозга, биопсию мышц и определение мутации на генетическом молекулярном уровне. Терапевтическое лечение остается симптомом улучшения качества жизни пациента.

Заключение: Ранний дебют на фоне полного здоровья, полиморфизм клинических проявлений: поражение центральной нервной системы, мышечная слабость, нарушение психомоторного развития, судороги у ребенка, должны побуждать клинициста к рассмотрению синдрома NARP и проводить дальнейшие исследования, такие как измерение лактата в крови, выполнение электромиографии, магнитно-резонансной томографии и генетического анализа.

Introduction. Mitochondrial diseases are a group of complex metabolic disorders that are defined by a genetic defect predominantly affecting mitochondrial oxidative phosphorylation [1]. Most of the mitochondrial proteins are encoded by nuclear DNA (nDNA), whereas a very small fraction is encoded by mitochondrial DNA (mtDNA) [2]. The responsible mutations harbor in both the circular 16,569 base pair mt-DNA and the nuclear DNA. The mt-DNA encodes 37 genes including 22 tRNAs and two rRNAs essential for mt-DNA-specific translation of the 13 encoded respiratory chain subunits. In the nuclear DNA over 1,000 mitochondrially localizing proteins are encoded, translated in the cytoplasm, and translocated to the mitochondria by an elaborate protein import machinery [3]. Nuclear DNA mutations are inherited through autosomal recessive, autosomal dominant or X-linked dependent pattern, whereas mitochondrial DNA mutations are transmitted by maternal inheritance [4]. The multicopy nature of mtDNA gives rise to heteroplasmy, a unique aspect of mtDNA-associated genetics that occurs when there is coexistence of a mix of mutant and wild-type mtDNA molecules (heteroplasmy). In contrast, homoplasmy

occurs when all of the mtDNA molecules have the same genotype. Heteroplasmic mutations often have a variable threshold, i.e. a level to which the cell can tolerate defective mtDNA molecules. When the mutation load exceeds this threshold, metabolic dysfunction and associated clinical symptoms occur [5]. In addition to a wide range of cellular perturbations such as aberrant calcium homeostasis, excessive reactive oxygen species (ROS) production, and dysregulated apoptosis, dysfunctional mitochondria are unable to generate sufficient energy to meet the needs of various organs, particularly these with high energy demand, including the nervous system, skeletal and cardiac muscles, kidneys, liver, and endocrine system. Energy deficiency in various organs results in multiorgan dysfunction leading to the variable manifestations observed in mitochondrial diseases including cognitive impairment, epilepsy, cardiac and skeletal myopathies, nephropathies, hepatopathies, and endocrinopathies [6]. The broad and highly variable but commonly progressive phenotypic spectrum ranges from adult-onset, isolated organ system involvement to infantile-onset, multi-systemic, lethal disease [7]. Combined epidemiologic data on childhood and adult mitochondrial disease

suggest that the prevalence is at least 1 in 5,000 (20 per 100,000) [8].

Neurogenic weakness, ataxia, and retinitis pigmentosa, or NARP syndrome, is a mitochondrial disorder most commonly resulting from a point mutation at base pair 8993 of the mitochondrial genome in the *MT-ATP6* gene [9]. The incidence of NARP syndrome in general population is unknown, but is estimated to occur in 1 in 12000 births. [15]. Besides the clinical features encapsulated in the name, the clinical phenotype may also include epileptic seizures, sensorineural hearing loss, cognitive impairment, diabetes mellitus, cardiomyopathy, and lactic acidosis [10]. These signs and symptoms vary among affected individuals. Onset of symptoms, particularly ataxia and learning difficulties, is often in early childhood. Children with this condition are also more prone to delayed development and intellectual disabilities which would greatly impact their functional abilities. In addition to NARP syndrome, mutations at the same position (*MT-ATP6* gene) may also cause fatal infantile subacute necrotizing encephalomyelopathy, a maternally inherited form of Leigh syndrome (MILS) [11].

Materials and Methods. Was reported on a case of a 7 months old girl, born at term, in a non-consanguineous healthy family. No family history for any genetic or neurological disorder. She developed normal until 3 months old, after with some deteriorations as hypotonia, failure to thrive and psychomotor delay. At the moment of first evaluation (5 months old) she presented, hypotonia, general weakness and fatigue, feeding difficulty, psychomotor delay (does not sit, not speak), partial atrophy of the optic nerve, hepatomegaly (+2cm). According to multisystem impairment and clinical manifestations, the child was suspected for an inborn error of metabolism. Was performed metabolic work-up and genetic analysis.

Table 1.

Metabolic work-up: the level of glucose and lactate in the blood

Parameters	Pre-prandial	Postprandial (after 1 h)	Postprandial (after 2 h)
Glucose (mg/dL) (ref. val 74-106mg/dL)	88	100	9.2
Lactate (mmol/L)(ref. val. 1.7-2.1 mmol/l)	7.8	7.3	3.7

Results. For the first due to pronounced hypotonia the SMA was excluded by DNA analysis. First line metabolic investigations at 5 months old showed elevated lactate in blood [2.6-3.2 mmol/l, x 3 times evaluated, ref. val. 0.7-2.1 mmol/l]. Patient ignored the recommendations for any other further investigations were. Then, at 7 months old returned for repeated consultation when she started to present the seizures. Was repeated metabolic work-up, lactate was in more elevated values: [3.7-7.8 mmol/l, x 3 times evaluated] (table 1); in amino acids – in blood: high

level of *Ala* [1038, ref <450 μmol/L], *Val*, *Ile*, *Cys* and *Ala/Lys* ratio [11.8, abnormal if >3] (figure 1) and in urine: partial hyperaminoaciduria; high level of ammonia 73.3 μmol/L [ref. val <30], triglycerides 202 mg/dL, gama-GT 51 U/L, Mg [2.5 mg/dL, ref. val. <2.3], P [6.9 mg/dL, ref. val.<6.2], Cu [134.2 μg/dL, ref. val <121] and low level of total protein - 62 mmol/l. Normal creatinine kinase and transaminases were found. EEG showed epiphenomena predominated in the posterior regions and paroxysms of hypovolted slow activity; and on cerebral MRI was pathological areas in the basal nuclei bilateral. Normal audiogram. When the neurologist started the therapy with valproate, the child showed a reaction to valproates administration with hepatomegaly and precoma, in a few days later she died. Evaluating the clinical criteria for mitochondrial diagnosis there were counted 8 points as scoring for definite mitochondrial disorder [13]. Taking in account that in our country there is no possibility to do muscle biopsy and DNA analysis, in collaboration with research group from Nijmegen, Netherland was performed genetic analysis by screening for mtDNA rearrangements and mismatches using Long Template PCR and the Ion Torrent PGM. This revealed the presence of the 8993 T>G mutation in the *MT-ATP6* mtDNA gene. The identified mutation is associated with Neurogenic weakness, ataxia, and retinitis pigmentosa (NARP) syndrome - a mitochondrial disorder.

<i>Proline</i>		24,9412	2,8715
<i>Glicine</i>		20,7664	1,5589
<i>Alanine</i>	↑3,0	103,3811	9,2102
<i>Citrulline</i>	↑1,7	5,0707	0,8883
<i>Ac.α-aminobutiric</i>	↑3,3	4,9165	0,5070
<i>Valine</i>	High of N	25,9535	3,0405
<i>Cysteine</i>	↑4,7	16,4739	1,9793
<i>Homocysteine</i>		0,3571	0,0483
<i>Methionine</i>	Low of N	0,9517	0,1420
<i>Index Fisher</i>		3,1631	
<i>Index C</i>		3,6439	
<i>Index P</i>	↓1,3	0,9576	
<i>Tyrosine / phenylalanine</i>	↑2,9	2,9340	
<i>Alanine / lizine</i>		11,8347	
<i>Glutamine / ammonia</i>		1,8529	
<i>Braking/excitatory AA</i>	↑1,9	1,9037	

Figure 2. Metabolic work-up: the level of aminoacids in the blood

Discussions. Mitochondrial diseases are a heterogeneous group of disorders affecting energy production in the human body. A multisystem impairment is typical for this group of pathologies. The diagnosis of mitochondrial disorders can be a challenge for clinicians, especially for pediatric cases, which show enormous variation in clinical presentations, as well as biochemical and genetic complexity. Diagnostic criteria for mitochondrial diseases in infants and children are available and identification of pathogenic genetic variants is required to confirm de the diagnosis [14] (figure 1). The identification of specific genetic defects is important as it not only gives insights into the underlying disease mechanism for that particular patient but also may highlight the potential specific treatments that were not considered previously.

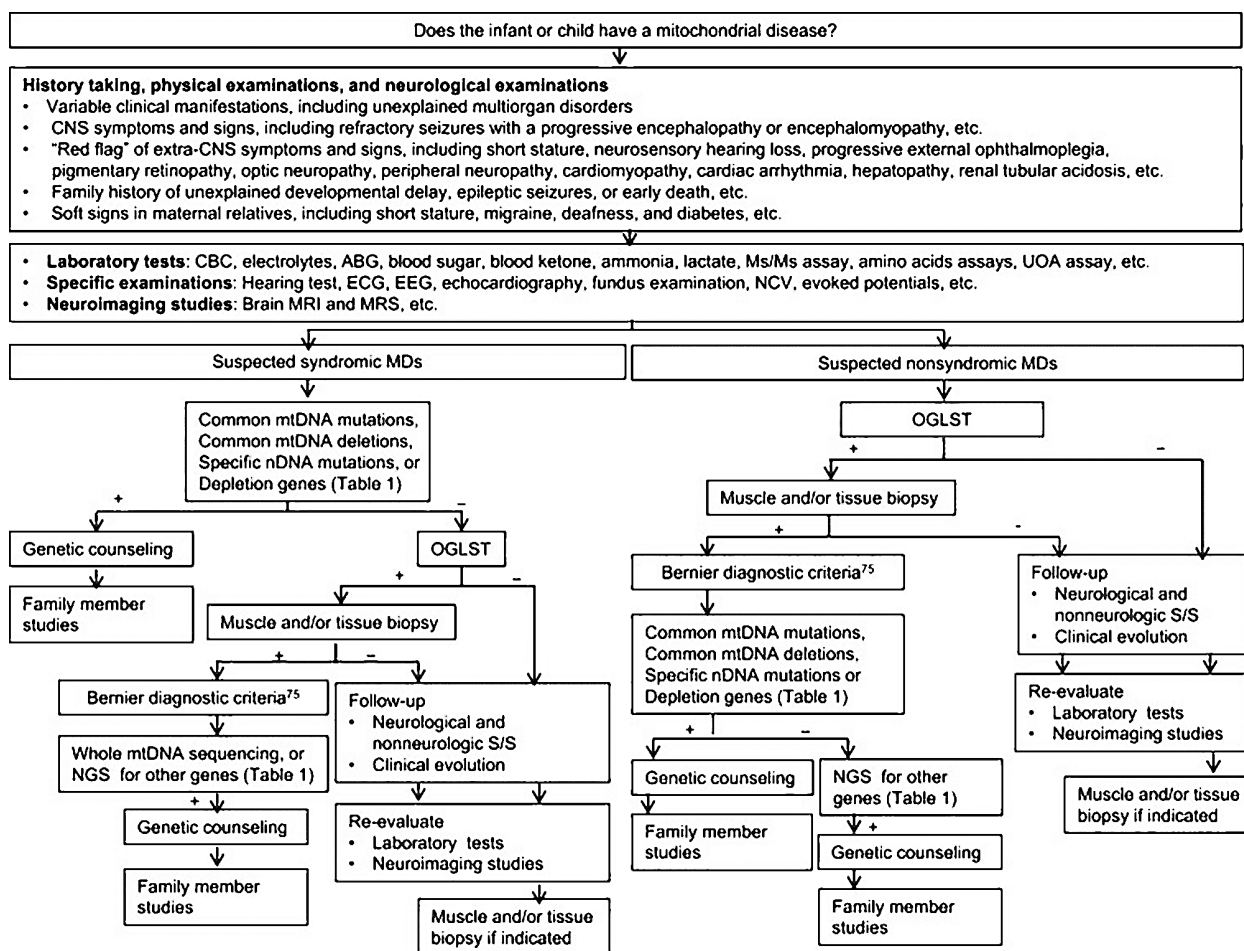


Figure 1. A diagnostic algorithm in infants and children with mitochondrial disease.

ABG = arterial blood gas; CBC = complete blood cell count; CNS = central nervous system; ECG = electrocardiogram; EEG = electroencephalography; MDs = mitochondrial diseases; MRI = magnetic resonance imaging; MRS = magnetic resonance spectroscopy; Ms/Ms = tandem mass spectrometry; mtDNA = mitochondrial DNA; NCV = nerve conduction velocity; nDNA = nuclear DNA; NGS = next generation sequencing; OGLST = oral glucose lactate stimulation test; S/S = symptoms and signs; UOA = urinary organic acids.

NARP syndrome is a mitochondrial cytopathy transmitted by *maternal* inheritance, due to the heteroplasmic m.8993T>G mutation in the *MT-ATP6* mtDNA gene. The NARP syndrome is multisystem affection with variety of clinical manifestations predominantly neurological that needs a thorough differential diagnostic with other metabolic diseases, especially with Congenital Disorders of Glycosylation because some of clinical manifestations overlap. Diagnosis approach of NARP syndrome is made by clinical manifestation, metabolic work-up, and genetic tests. An important tool in diagnostic of NARP syndrome as a mitochondrial disorder is a Clinical Criteria Score for diagnosis of Mitochondrial diseases (Nijmegen, Netherlands). While unique clinical presentations would often indicate the possibility of the condition, only genetic testing would confirm the diagnosis. The m.8993T>G mutation results in substitution of a highly

conserved leucine to arginine (p.Leu156Arg), and it is the most common mutation associated with NARP [12]. There are currently no proven therapies which could directly address NARP. Treatments for NARP syndrome are presently focused on symptomatic management rather than improving the biochemical defect caused by the particular mutation.

Conclusions. Early onset in the presence of complete health, the polymorphism of clinical manifestations, such as a central nervous system lesion, muscle weakness, impaired psychomotor development, and seizures in a child should prompt the clinician to consider NARP syndrome and conduct further investigations such as measurement of blood lactate, performing electromyography, magnetic resonance imaging, and genetic analysis.

BIBLIOGRAPHY

1. O. M. Russell, G. S. Gorman, R. N. Lightowers, and D. M. Turnbull, "Mitochondrial Diseases: Hope for the Future," *Cell*. 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.02.051.
2. M. J. Molnar and G. G. Kovacs, "Mitochondrial diseases," in *Handbook of Clinical Neurology*, 2018.
3. S. L. Stenton and H. Prokisch, "Genetics of mitochondrial diseases: Identifying mutations to help diagnosis," *EBioMedicine*. 2020, doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102784.
4. Y. S. Ng and D. M. Turnbull, "Mitochondrial disease: genetics and management," *J. Neurol.*, 2016, doi: 10.1007/s00415-015-7884-3.
5. C. L. Alston, M. C. Rocha, N. Z. Lax, D. M. Turnbull, and R. W. Taylor, "The genetics and pathology of mitochondrial disease," *Journal of Pathology*. 2017, doi: 10.1002/path.4809.
6. A. W. El-Hattab and F. Scaglia, "Mitochondrial cytopathies," *Cell Calcium*. 2016, doi: 10.1016/j.ceca.2016.03.003.
7. E. M. McCormick, Z. Zolkipli-Cunningham, and M. J. Falk, "Mitochondrial disease genetics update: Recent insights into the molecular diagnosis and expanding phenotype of primary mitochondrial disease," *Current Opinion in Pediatrics*. 2018, doi: 10.1097/MOP.0000000000000686.
8. G. S. Gorman *et al.*, "Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease," *Ann. Neurol.*, 2015, doi: 10.1002/ana.24362.
9. I. J. Holt, A. E. Harding, R. K. H. Petty, and J. A. Morgan-Hughes, "A new mitochondrial disease associated with mitochondrial DNA heteroplasmy," *Am. J. Hum. Genet.*, 1990.
10. M. J. Rawle and A. J. Larner, "NARP syndrome: A 20-year follow-up," *Case Rep. Neurol.*, 2013, doi: 10.1159/000357518.
11. D. R. Thorburn and S. Rahman, "Mitochondrial DNA-Associated Leigh Syndrome and NARP," *GeneReviews*, 2014.
12. M. D'Aurelio, C. Vives-Bauza, M. M. Davidson, and G. Manfredi, "Mitochondrial DNA background modifies the bioenergetics of NARP/MILS ATP6 mutant cells," *Hum. Mol. Genet.*, 2009, doi: 10.1093/hmg/ddp503.
13. Morava E., van del Heuven L., Hol F., et al. Mitochondrial disease criteria: diagnostic application in children. *Neurology* 2006; 67 (10): 1823-6.
14. Ching-Shiang Chi Diagnostic Approach in Infants. Volume 56, issue 1, p7-18, february 01, 2018 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2014.03.009>
15. <https://rarediseases.org/rare-diseases/maternally-inherited-leigh-syndrome-and-narp-syndrome/>

© BLĂNIȚĂ Daniela¹, BOICIUC Chiril¹, ȚURCAN Doina¹, SACARĂ Victoria¹, ȚUREA Valentin⁴, STAMATI Adela⁴, HADJIU Svetlana⁴, LEFEBER Dirk², MORAVA Eva³, UȘURELU Natalia¹

BLĂNIȚĂ DANIELA¹, BOICIUC CHIRIL¹, ȚURCAN DOINA¹, SACARĂ VICTORIA¹, ȚUREA VALENTIN⁴,
STAMATI ADELA⁴, HADJIU SVETLANA⁴, LEFEBER DIRK², MORAVA EVA³, UȘURELU NATALIA¹

THE CHALLENGE IN DIAGNOSIS OF CONGENITAL DISORDERS OF GLYCOSYLATION VERSUS MITOCHONDRIAL DISORDERS: CASE REPORT

1-Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova

2 - Translational Metabolic Laboratory, Radboudumc, Nijmegen, Olanda.

3-Tulane Medical School, New Orleans, LA, SUA.

4- State University of Medicine and Pharmacy, "Nicolae Testemițanu", Chisinau, Republic of Moldova

REZUMAT

PROVOCĂRILE DIAGNOSTICULUI DEREGLĂRILOR CONGENITALE ALE GLICOZILĂRII VERSUS MALADII MITOCONDRIALE: CAZ CLNIC

Cuvinte cheie: CDG, IEFT, MD, secvențiere.

Introducere: Dereglările Congenitale ale Glicozilării (CDG) reprezintă un grup de erori înnăscute de metabolism determinate de defecte în sinteza glicanilor și altor glicoconjugate. Maladiile Mitochondriale (MD) apar ca urmare a perturbării căile metabolice localizate în mitocondrii. Atât mitocondriile cât și procesul de glicozilare sunt aproape în toate celulele din organismul uman. Astfel, ambele grupuri de patologii sunt multisistemice, iar manifestările clinice sunt foarte variate și se suprapun în același timp, ceea ce reprezintă o provocare pentru clinicienii.

Materiale și metode: Se raportează pacientul X, baietelele născut fără particularități patologice, dar care din prima lună de viață prezintă manifestări clinice, predominant de afectare a sistemului nervos central cu hipotonie, spasticitate, episoade de opistotonus, convulsii, atrofia nervului optic și trăsături dismorifice.

Rezultate: Luând în considerație tabloul clinic, s-a suspectat o eroare înnăscută de metabolism, inițindu-se work-up-ul metabolic. Lactat, amoniac, profilul acilcarnitinic, aminoacizi în sânge și urină fără modificări. S-a determinat episoade de hipoglicemie, hipocalcemie și creșterea transaminazelor. EMG, ECG și RMN cerebral-modificări nepecifice. IEFT – profilul transferinei normal. Cariotip normal. Scorul Clinic după Nijmegen al Criteriilor de Diagnostic al Maladiilor Mitochondriale 5puncte – posibil maladie mitocondrială. Analiza molecular-genetică a fost efectuată utilizând metoda High Resolution Melting (HRM), determinându-se prezența mutației punctiforme m.3243A>G în gena *TL1* al genomului mitocondrial.

Discuții: CDG și MD reprezintă un grup de erori înnăscute de metabolism cu afectare multisistemică, predominant neurologică care necesită un algoritm de diagnostic diferențial bine punctat. Manifestările clinice ale acestor grupuri de patologii de cele mai multe ori se suprapun, îngreunând procesul de diagnostic. Standardul de aur pentru diagnosticul CDG este screeningul prin IEFT, iar pentru maladiile mitocondriale – biopsia musculară. Pasul final în diagnosticul acestor maladii este reprezentat de metodele de secvențiere pe panel de gene sau al întregului exom/genom.

Concluzii: CDG și MD reprezintă o provocare pentru clinicieni, mai ales în stadiul precoce al bolii. Variabilitatea de manifestări clinice conduce spre mimarea patologiilor, astfel acestea fiind subdiagnosticate. Pentru stabilirea diagnosticului cât mai precoce este necesar de a implementa în fiecare departament genetic metodele de screening al CDG și de secvențierea pe panel de gene sau chiar al întregului genom/exom.

SUMMARY

THE CHALLENGE IN DIAGNOSIS OF CONGENITAL DISORDERS OF GLYCOSYLATION VERSUS MITOCHONDRIAL DISORDERS: CASE REPORT

Keywords: CDG, Mds, IEFT, sequencing.

Introduction: Congenital Glycosylation Disorders (CDG) are a group of inborn errors of metabolism caused by defects in the synthesis of glycans and other glycoconjugates. Mitochondrial diseases (MD) occur as a result of disruption of metabolic pathways located in the mitochondria. Both mitochondria and the glycosylation process are present in almost every cell in the human body. Thus, both groups are multisystem affection, and the clinical manifestations are very variable and overlap at the same time, which is a challenge for clinicians.

Materials and methods. Was reported, a boy born at term, who from the first month of life presents clinical manifestations, predominantly affecting the central nervous system with hypotonia, spasticity, episodes of opisthotonus, convulsions, optic nerve atrophy and dysmorphic features.

Results. Considering the clinical picture, an inborn error of metabolism was suspected, initiating the metabolic work-up. Lactate, ammonia, acylcarnitine profile, amino acids in the blood and urine without changes. Episodes of hypoglycemia, hypocalcemia and increased transaminases have been reported. EMG, ECG and brain MRI-nonspecific changes. IEFT - normal transferrin profile. Karyotype was normal. Clinical score by Nijmegen of the Diagnostic Criteria for Mitochondrial Diseases 5 points - possibly mitochondrial disorder. Molecular-genetic analysis was performed using High Resolution Melting (HRM) and revealed the presence of point mutation m.3243A>G in the *TL1* gene of the mitochondrial genome

Discussions: CDG and MD represent a group of inborn errors of metabolism with multisystem involvement, predominantly neurological impairment that require a well-targeted differential diagnostic algorithm. The clinical manifestations of these groups of pathologies often overlap, making the diagnostic process difficult. The gold standard for CDG diagnosis is IEFT screening and for mitochondrial diseases - muscle biopsy. The final step in the diagnosis of these diseases is represented by the methods of sequencing on the gene panel or of the whole exome / genome.

Conclusions. The diagnosis of CDG and MDs is a challenge for clinicians, especially in the early stages of the disease. The variability of clinical manifestations leads to the mimicking of pathologies, so they are often underdiagnosed. In order to establish the diagnosis as early as possible, it is necessary to implement in each genetic department the methods of CDG screening and sequencing on the gene panel or even of the entire genome / exome.

РЕЗЮМЕ

ЗАДАЧА ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЁННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ В ОТНОШЕНИИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ключевые слова: Врожденные нарушения гликозилирования, Митохондриальные заболевания, секвенирование, IEFT.

Введение: Врождённые нарушения гликозилирования (CDG) представляют собой группу врождённых нарушений метаболизма, вызванных дефектами синтеза гликанов и других гликоконъюгатов. Митохондриальные заболевания (MDs) возникают в результате нарушения метаболических путей митохондрий. И митохондрии, и процесс гликозилирования присутствуют почти в каждой клетке человеческого тела. Таким образом, обе группы представляют собой мультисистемное поражение, а клинические проявления очень разнообразны и частично совпадают, что является проблемой для клиницистов.

Материалы и методы: Мальчик, рождённый без патологических особенностей, но с клиническими проявлениями с первого месяца жизни, затрагивающими преимущественно центральную нервную систему с гипотонией, спастичностью, эпизодами опистотонуса, судорогами, атрофией зрительного нерва и дисморфизмами.

Результаты: Принимая во внимание клиническую картину, подозревалось врожденное нарушение обмена веществ, что послужило причиной метаболического обследования. Профиль лактата, аммиака, ацилкарнитина, аминокислоты в крови и моче без изменений. Сообщалось об эпизодах гипогликемии, гипокальциемии и повышении уровня трансаминаз. ЭМГ, ЭКГ и МРТ – неспецифические изменения головного мозга. IEFT - нормальный профиль трансферрина. Нормальный кариотип. Клиническая оценка по Неймегену диагностических критериев митохондриальных заболеваний 5 баллов – возможно, митохондриальная патология. Молекулярно-генетический анализ проводили методом High Resolution Melting (HRM), определяя наличие точечной мутации m.3243A>G в гене TL1 митохондриального генома.

Обсуждение: CDG и MD представляют собой группу врожденных ошибок метаболизма с мультисистемным

вовлечением, преимущественно неврологическими нарушениями, которые требуют целенаправленного алгоритма дифференциальной диагностики. Клинические проявления этих групп патологий часто пересекаются, что затрудняет диагностический процесс. Золотым стандартом диагностики CDG является скрининг IEFT, а при митохондриальных заболеваниях - биопсия мышц. Заключительный шаг в диагностике этих заболеваний представлен методами секвенирования панели генов или всего экзома / генома.

Выводы. Диагностика CDG и MD является проблемой для клиницистов, особенно на ранних стадиях заболевания. Разнообразие клинических проявлений является причиной трудности дифференциальной диагностики, поэтому данные патологии часто недооценивают. Чтобы поставить диагноз как можно раньше, необходимо внедрение во всех генетических отделах методов скрининга и секвенирования CDG панели генов или даже всего генома / экзома.

Introduction. Congenital disorders of glycosylation (CDG) are a group of rare disorders caused by defect in the synthesis of the glycans and in the attachment of glycans to other compounds. The prevalence of CDG is between 0.1- 0.5/100000 populations, 70% is corresponding for PMM2-CDG type, with a frequency of 1: 20,000 in European population. According to the latest research, about 150 types of CDG have been established in over 1350 patients reported with a definitive diagnosis at the molecular-genetic level, with a distribution of 94% cases of CDG type I and 6% - respectively CDG type II. As cellular organs such as the Endoplasmic Reticulum and the Golgi Apparatus are present in virtually all human cells, disruption of glycosylation by affecting the structure of glycoproteins and their functionality is resulting in a greatly varied multisystem impairment (> 80% with neurological damage, 22% - hepatic, 20 cardiac, 10% - immunological, etc.). Thus, many types of CDG are mimicked by other pathologies, which serve as the cause of CDG under diagnosis, with important medical and social values[1,2,3,4]. The disease progress gradually sets in, and the predominant nature of neurological impairment is often confused with Infantile Cerebral Palsy (ICP) and mitochondrial disorders. CDG types have been divided in defect of N-glycosylation, O-glycosylation, lipidlinked glycosylation and combined glycosylation pathways[5]. The most frequent type is the group of N-glycosylation defect, namely the subtype PMM2-CDG, which has more than 700 reported individuals and ALG6-CDG, the second most common subtype. The typical clinical manifestation for PMM2-CDG is hypotonia, strabismus, abnormal fat distribution, inverted nipples, dysmorphic features, feeding difficulties, seizures, proximal muscle weakness and ataxia. The "Golden Standard" in the diagnosis of CDG serves the investigation of blood serum by Isoelectrofocusing of Transferrin (IEFT), implemented in 1984[6]. Other diagnostic methods include mass spectrometry, or matrix assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDITOF) glycan analysis. The identification of genetic mutations is the confirmatory diagnosis of all CDG[7].

Mitochondrial disorders (MDs) are a group of genetic disorders caused by disturbance in metabolic pathways localized in the mitochondria. The occurrence of this group, is approximately 1 in 8500 individuals. MDs affect

many organs, in particular those having a highenergy demand, such as brain, heart, muscle, liver and other [8]. The characteristic features are neurological regression, global developmental delay, muscle hypotonia, muscle weakness, seizures, ataxia, dystonia and spasticity. The gastrointestinal system and growth are almost involved in MDs. The most common phenotype is Kearns-Sayre Syndrome (KSS), mitochondrial encephalopathy, lactic acidemia, stroke-like episodes(MELAS) and MERRF. They have a high percentage of heteroplasmy and the phenotypes of the disease depend this. The biochemical abnormality highly suggestive for mitochondrial disfunctions are elevated lactate levels, increased alanine concentration in blood, and urine organic acids showing elevated levels of Krebs cycle intermediates, 3-methylglutaconic acids, ethyl-malonic acid or lactate. Muscle biopsy is a method of MDs diagnosis, but in the last 10 years, the diagnostic approach increased the usage of next-generation sequencing techniques [9].

CDG and MDs are multisystem disorder, that predominantly affect central nervous system and many of their features overlap. For clinicians the diagnosis of this group of inborn errors of metabolism is a challenge, especially in the early stage, that why often are underdiagnosed.

Materials and Methods. We report a boy, first child in a family, gypsy origin (they insist on non-consanguinity), born at term with normal body weight. From the 1st mo of life child manifested pneumonia, after that he became to be irritated with progressive evolution. After that, he developed generalized hypotonia and spasticity of the limbs with episodes of opisthotonus. Periodically patient presented episodes of fever non-correlative with clinical, roentgen and blood manifestations. Other clinical evident findings included dolichocephaly, asymmetry of the face and ear flags, hypotrophy of the distal portions of the lower extremities, minor cutis laxa, congenital stridor, seizures, hepatomegaly, optic atrophy, psiho-motor retardation, congenital crooked legs and diminished osteo-tendinous reflexes. Considering multisystem impairment predominant neurological a metabolic disorder was suspected - CDG or MDs.

A. B.

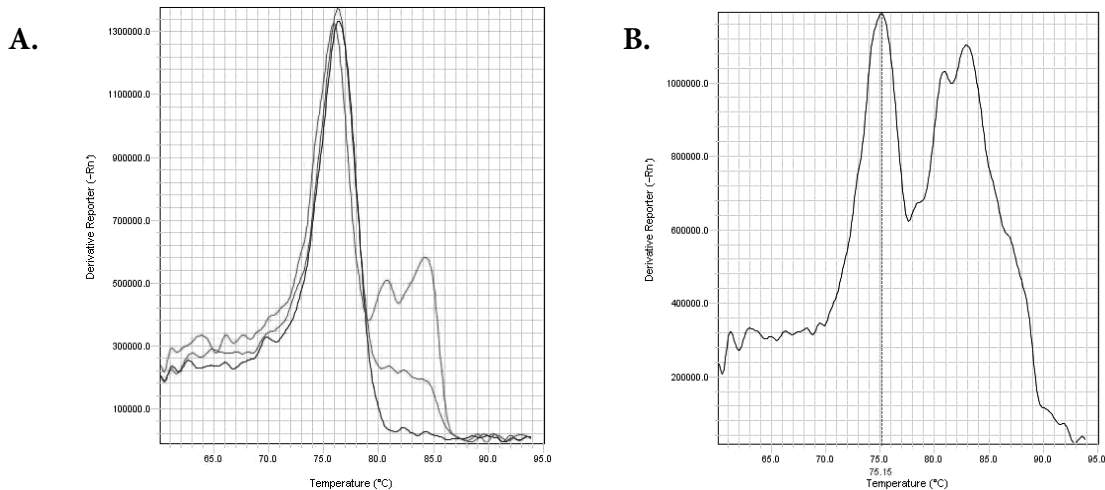


Figure 1. a) Melting curve of amplicon-based controls for m.3243A>G mutation. b) Melting curve of the patient's DNA for m.3243A>G mutation

Results. Considering a suspicion for inborn errors of metabolism was initiated first line metabolic investigations. Laboratory results initially showed episodes of hypoglycemia (2.8-3.0 mmol/l, (ref. val.3.89-5.84mmol/l)), hypocalcemia and increased transaminases, normal lactate, ammonia, amino acids in blood and urine and acylcarnitine profile. ECG showed irregular sinus rhythm, conduction disturbances in the His fascicle, right ventricular hypertrophy. Second line of investigation revealed on EMG peripheral neuropathy. Cerebral MRI showed hypogenesis of corpus callosum and EEG epileptic activity. To exclude other diseases which may occur with the same clinical manifestations was performed karyotype with normal results (46 XY). Spinal Amyotrophy and Krabbe diseases were excluded. Taking into account the multisystem damage, predominant neurological system and many other features which overlap it was necessary a differential diagnosis between MDs and CDG. For diagnosis of CDG was performed gold standard screening by IEFT in the metabolic laboratory from Mayo Clinic USA under Prof. Morava Eva's guidance and the result was negative. Considering a normal profile of transferrin on IEFT, was suspected MDs and accumulated score on Nijmegen Clinical Criteria Score for Mitochondrial disease was 5 point - probable MDs. Taking in account that in our country there is no possibility to perform muscle biopsy, was performed genetic analysis using High Resolution Melting (HRM). High resolution melting analysis of amplicons depends on DNA melting in the presence of saturating DNA binding dyes. As the temperature of the solution is increased, the specific sequence of the amplicon (primarily the GC content and the length) determines the melting behavior. When the fluorescence signal is plotted against the temperature, the fluorescence intensity decreases as the double stranded DNA becomes single stranded and the dye is released.

The melting temperature (T_m) at which 50% of the DNA is in the double stranded state may be approximated by taking the derivative of the melting curve. The unique pattern of the melting curve, the derivative plot, or the difference plot is used for mutation scanning. Genetic analysis performed using the HRM technique revealed the presence of point mutation m.3243A>G in the *TL1* gene of the mitochondrial genome (fig.1).

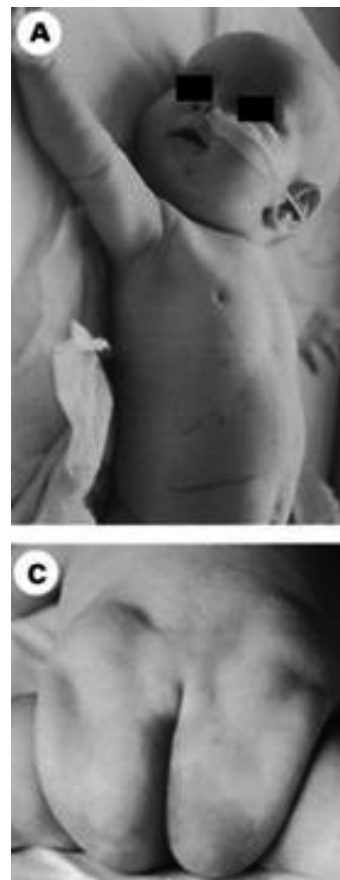


Figure 2. A. Inverted nipples. C. Fat pads in CDG

Dicussions. Congenital disorders of glycosylation (CDG) are a group of rare disorders caused by defect in the synthesis of the glycans and in the attachment of glycans to other compounds. In the last decade with the development of next-generation sequencing methods, the subtypes of CDGs grew rapidly. Considering the presence of glycosylation process everywhere in human body any organ system may be affected, but predominantly the nervous system. The age of onset and severity may range from neonatal lethal to nearly asymptomatic adulthood. The most commonly reported clinical symptoms include developmental delay, failure to thrive, hypotonia, neurologic abnormalities, hypoglycemia, and variable liver, eye, skin, gastrointestinal, immunologic, skeletal, and coagulation abnormalities [10]. A diagnosis of a CDG may be suspected based upon the identification of characteristic symptoms, a detailed patient history and a thorough clinical evaluation. CDG should be considered and ruled out in any unexplained syndrome. The gold method of diagnosis of CDG is screening by IEFIT, and the last step is sequencing methods [4].

Neuromuscular manifestations (Maximum of 2 points)	Central nervous system and other organ involvement (Maximum of 2 points)	Metabolic and imaging studies (Maximum of 4 points)	Tissue morphology (Maximum of 4 points)
a. Progressive external ophthalmoplegia (2 points) b. Ptosis (1 point) c. Exercise intolerance (1 point) d. Muscle weakness (1 point) e. Rhabdomyolysis (1 point) f. Abnormal electromyogram (1 point)	g. Isolated central nervous system involvement (1 point) h. Any other isolated organ system (1 point) i. Two or more organ systems (2 points)	j. Elevated blood lactate on three occasions (2 points) k. Elevated cerebrospinal fluid lactate (2 points) l. Elevated blood alanine (2 points) m. Elevated cerebrospinal fluid alanine (2 points) n. Elevated urine tricarboxylic acid (Kreb) cycle intermediates (2 points) o. Elevated urine ethylmalonic, 3-methylglutaconic, or dicarboxylic acids (1 point) p. Abnormal 31P-MRS (magnetic resonance spectroscopy) in muscle with reduced Phosphocreatine/PI ratio (2 points) q. Abnormal T2 signal in basal ganglia on brain MRI (2 points) r. Decreased resting metabolic rate or abnormal exercise studies (cycle ergometry protocol) (2 points)	s. Ragged red fibers on muscle biopsy (2 points if present, 4 points if >2%) t. Diffuse reduction in cytochrome c oxidase histochemical reaction or scattered COX deficient fibres (4 points) u. Strongly succinate dehydrogenase positive vessels by histochemistry (1 point)

Figure 3. Nijmegen Clinical Criteria for diagnosis of Mds.

Mitochondrial diseases (MDs) are the most frequent group of metabolic disorders characterized by dysfunction of functional mitochondria. The prevalence of this group of disorders is about 1 in 4300 cases [11]. The MDs is a multisystem affection with clinical heterogeneity which is most likely due to the heteroplasmy level of mtDNA molecules in cells and the threshold effect: mtDNA molecules are distributed in multiples copies in each cell (polyplasm) but most pathogenic mutations do not usually affect all mtDNA copies (heteroplasmy) [12]. The most children affected with mitochondrial disease do not have in early stage of disease a classical manifestation

which determines the underdiagnosis of MDs. In this group of disorders, the most affected cells are those who require more energy for development such as neurons, skeletal and cardiac muscle, that is why encephalopathy and myopathy are often prominent features in the various type of MDs [13]. Other symptoms as short stature, neurosensory hearing loss, progressive external ophthalmoplegia, axonal neuropathy, diabetes mellitus, and renal tubular acidosis are relevant for respiratory chain dysfunctions [4]. The diagnosis of MDs is based on clinical and biochemical features. An important tool in diagnosis of MDs is Nijmegen Clinical Criteria Score for Mitochondrial disease that (fig. 3) has a high specificity to distinguish between mitochondrial and other multisystem disorders [15]. The CDG may be underdiagnosed when mimic MDs, because both are multisystem disorders with clinical characteristics that may overlap. One of the common features of CDG and MDs who needs a very detailed differential diagnosis is myopathy, which is found almost in all types of diseases. In the most common type of CDG (PMM2-CDG), the myopathy is accompanied with failure to thrive, coagulopathy, mental retardation, hypogonadism and inverted nipples, fat pads which are key signs of CDG disorder suspicion (fig 2). In MDs the myopathy is followed by sensorineural hearing loss, diabetes mellitus, ptosis and progressive external ophthalmoplegia.

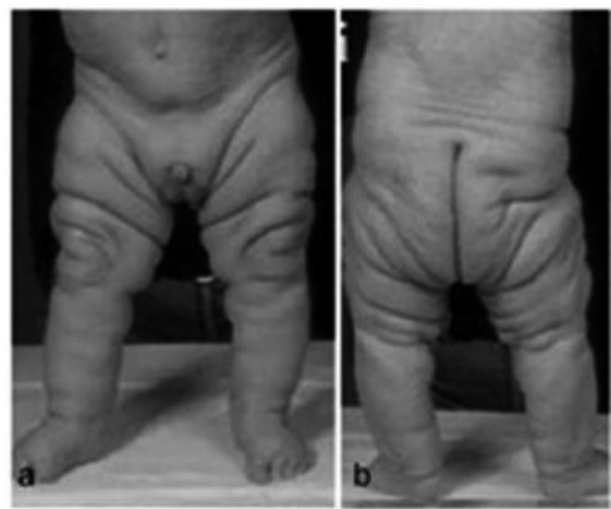


Figure 4. Cutis laxa

Cutis laxa (fig.4) is a condition who first was described as a congenital anomaly syndrome and recently redefined as a CDG. This clinical manifestation can be found in some type of CDG as ATP6V0A2-CDG, COG7-CDG, ATP6V1A-CDG, ATP6V1E1-CDG followed by short stature, joint laxity, muscle weakness, developmental delay, dwarfism, failure to thrive and adducted thumbs [5]. At the same time, the cutis laxa is described in individuals with mitochondrial pathogenic variations PYCR1 and can fully imitate those of ATP6V0A2-CDG including generalized skin involvement, growth and developmental delay, joint dislocations and intellectual

disability. Transferrin isoform analysis (eg, TIEF) is the recommended diagnostic approach to make difference between the two conditions and as the last step, sequence analysis confirms the diagnosis [4]. More than 90% of children develop epilepsy, unspecific clinical features and could fit glycosylation disorders but also with many mitochondrial diseases. In ALG6-CDG the epilepsy is accompanied by ataxia, proximal weakness, developmental delay, cyclic behavioral changes and autistic features. MELAS, MERFF, KSS and MNGIE have been described with very similar phenotype and the lactic acid levels are frequently unreliable, that is why the differential diagnosis is a challenge for clinicians [4]. Liver involvement is characteristic for both groups of inborn errors of metabolism. In mitochondrial disorders hepatopathies mostly present as neonatal acute liver failure or cholestasis, but in CDG one-quarter liver involvement can be progressive and even life-threatening [15]. In CDG was described types with isolated liver affection (MPI-CDG, TMEM-CDG, CCDC115-CDG, ATP6A1-CDG) and predominant liver impairment in a multisystem affection (ALG1-CDG, ALG3-CDG, ALG8-CDG, COG-CDG, PGM1-CDG) [16,17,18,19]. In some type of CDG, hepatopathies with additional abnormalities as hypercholesterolemia, high alkaline phosphatase levels or decreased ceruloplasmin can facilitate early recognition of CDG. For mitochondrial diseases liver affection is usually progressively associated with neuromuscular symptoms and lactic acidemia. Diagnosis on liver impairment includes screening for CDG by IEFT, lactic acidemia and alanine measurement for MDs, in finally sequencing [20,21,22]. The cardiomyopathy is another symptom that is described in both pathologies, in special in MDs. Hypertrophic cardiomyopathy is reported in almost 20% of patients with mitochondrial affection [23]. Dilated cardiomyopathy with short stature and normal intelligence is described in children with DOLK-CDG and DK1-CDG [24]. In individual with dilated cardiomyopathy and normal intelligence, the clinician should screen for glycosylation abnormalities (IEFT), measure lactate and ammonia, and screen for 3-methylglutaconic aciduria by urine organic acid analysis. Congenital cerebellar vermis hypoplasia is the common symptom of CDG, also may be associated with cerebellar and cortical atrophy, clinical manifestations that can be found in MDs in the same time. SRD5A3-CDG present ponto-cerebellar hypoplasia associated with eyes malformations (coloboma, cataract and glaucoma). Several MDs are known with similar phenotype but relatively spread compared with CDG. In individuals with ponto-cerebellar hypoplasia for differential diagnosis should be recommended a detailed eye examination; followed by IEFT; lactate measurements in blood and CSF. In some cases, IEFT can be false negative, therefore gene panel sequencing is recommended. Stroke-like episodes are considered highly suggestive for MDs, however it is reported as a relatively frequent complication in PMM2-

CDG. For each disease the path mechanism seems to be different, but the symptoms and MRI picture can be indistinguishable. For establish the diagnosis as quickly and accurately as possible, it is necessary to follow a correct differential diagnostic algorithm [4]. When it suspected a MDs or CDG, it should be initiated first and second line metabolic investigation (acid-base status, electrolytes, glucose, transaminases, ammonia, lactate, amino acids, organic acids, acylcarnitine profile). Then the clinician must make a correlation between a phenotype of patient and lab results and to decide to screen the unclear patient by IEFT for CDG. In dependence of modification of transferrin profile, will start gene panel sequencing, for last step of diagnosis.

Conclusion. The CDG and MDs are group of inborn errors of metabolism with features that usually overlap. The heterogeneity of clinical manifestations determines misdiagnosis of the disease, that is why need a thorough diagnostic approach. Is necessary to implement a screening methods for CDG and next generation sequencing in each genetic department.

BIBLIOGRAPHY:

1. Darin N, Oldfors A, Moslemi AR, Holme E, Tulinius M. The incidence of mitochondrial encephalomyopathies in childhood: clinical features and morphological, biochemical, and DNA abnormalities. *Ann Neurol*. 2001;49:377–383. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
2. Huchtagowder V, Morava E, Kornak U, et al. Loss-of-function mutations in ATP6V0A2 impair vesicular trafficking, tropoelastin secretion and cell survival. *Hum Mol Genet* 2009;18(12):2149–65.
3. Dimopoulou A, Fischer B, Gardeitchik T, et al. Genotype-phenotype spectrum of PYCR1-related autosomal recessive cutis laxa. *Mol Genet Metab* 2013;110(3): 352–61.
4. Gardeitchik T, Wyckmans J, Morava E. Complex Phenotypes in Inborn Errors of Metabolism Overlapping Presentations in Congenital Disorders of Glycosylation and Mitochondrial Disorders. *Pediatr Clin N Am* 65 (2018) 375–388 <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.11.012> 0031-3955/18/a 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.
5. Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1214:190–8.
6. Jansen JC, Timal S, van Scherpenzeel M, et al. TMEM199 deficiency is a disorder of golgi homeostasis characterized by elevated aminotransferases, alkaline phosphatase, and cholesterol and abnormal glycosylation. *Am J Hum Genet* 2016;98(2):322–30.
7. van Scherpenzeel M, Steenbergen G, Morava E, et al. High-resolution mass spectrometry glycoprofiling of intact transferrin for diagnosis and subtype identification in the congenital disorders of glycosylation. *Transl Res* 2015;166(6): 639–49.e1.

8. Morava E, van den Heuvel L, Hol F, et al. Mitochondrial disease criteria: diagnostic applications in children. *Neurology* 2006;67(10):1823–6.
9. Morava E, Wong S, Lefeber D. Disease severity and clinical outcome in phosphoglucomutase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2015;38(2):207–9.
10. Ryman D, Jaeken J. Skin manifestations in CDG. *J Inherit Metab Dis* 2014;37:699–708. 10.1007/s10545-014-9678-7 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Gorman, G.S.; Schaefer, A.M.; Gomez, N.; Blakely, E.L.; Alston, C.L.; Feeney, C.; Horvath, R.; Yu-Wai-Man, P.; Chinnery, P.F.; et al. Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease. *Ann. Neuro.* 2015, 77, 753–759.
12. Stewart, J.B.; Chinnery, P.F. The dynamics of mitochondrial DNA heteroplasmy; Implication for human healthy and disease. *Nat. Rev. Gene* 2015, 16, 530–542.
13. Kisler JE, Whittaker RG, McFarland R. Mitochondrial diseases in childhood: a clinical approach to investigation and management. *Dev Med Child Neurol.* 2010; 52:422–433. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
14. Morava E., L. Heuve, van den I, Hol F, et al. Mitochondrial disease criteria: Diagnostic applications in children *Neurology* 2006;67:1823–1826 DOI 10.1212/01.wnl.0000244435.27645.54
15. Marques-da-Silva D, Dos Reis Ferreira V, Monticelli M, et al. Liver involvement in congenital disorders of glycosylation (CDG). A systematic review of the literature. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(2):195–207.
16. Jansen JC, Timal S, van Scherpenzeel M, et al. TMEM199 deficiency is a disorder of golgi homeostasis characterized by elevated aminotransferases, alkaline phosphatase, and cholesterol and abnormal glycosylation. *Am J Hum Genet* 2016;98(2):322–30.
17. Jansen JC, Cirak S, van Scherpenzeel M, et al. CCDC115 Deficiency causes a disorder of golgi homeostasis with abnormal protein glycosylation. *Am J Hum Genet* 2016;98(2):310–21.
18. Jansen EJ, Timal S, Ryan M, et al. ATP6AP1 deficiency causes an immunodeficiency with hepatopathy, cognitive impairment and abnormal protein glycosylation. *Nat Commun* 2016;7:11600.
19. Janssen MC, de Kleine RH, van den Berg AP, et al. Successful liver transplantation and longterm follow-up in a patient with MPI-CDG. *Pediatrics* 2014;134(1): e279–83.
20. Jansen EJ, Timal S, Ryan M, et al. ATP6AP1 deficiency causes an immunodeficiency with hepatopathy, cognitive impairment and abnormal protein glycosylation. *Nat Commun* 2016;7:11600.
21. Janssen MC, de Kleine RH, van den Berg AP, et al. Successful liver transplantation and long-term follow-up in a patient with MPI-CDG. *Pediatrics* 2014;134(1): e279–83.
22. Tegtmeier LC, Rust S, van Scherpenzeel M, et al. Multiple phenotypes in phosphoglucomutase 1 deficiency. *N Engl J Med* 2014;370(6):533–42.
23. El-Hattab AW, Scaglia F. Mitochondrial cardiomyopathies. *Front Cardiovasc Med* 2016;3:25.
24. Kapusta L, Zucker N, Frenckel G, et al. From discrete dilated cardiomyopathy to successful cardiac transplantation in congenital disorders of glycosylation due to dolichol kinase deficiency (DK1-CDG). *Heart Fail Rev* 2013;18(2):187–96.

BLĂNIȚĂ DANIELA¹, SACARĂ VICTORIA¹, RAILEAN GHEORGHE¹, STAMATI ADELA⁴,
GARAIEVA SVETLANA⁵, POSTOLACHI GALINA⁵, HOFFMANN GEORGE FRANZ³,
STEINFELD ROBERT², UȘURELU NATALIA.¹

X-LINKED ADRENOLEUKODYSTROPHY IN REPUBLIC OF MOLDOVA: CASE REPORT

1 – Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova;

2 – University Pediatric Department from Göttingen, Germany;

3- University Children's Hospital, Department of General Pediatrics, Heidelberg, Germany;

4- Pediatric Department of University of Medicine and Pharmacy "N. Testemițanu", Chișinău, Moldova;

5- Institute of Physiology and Sancreatology of Academy of Science, Chisinau, Republic of Moldova.

REZUMAT

Cuvinte cheie: X-ALD, VLCFA, maladie metabolică, insuficiență adrenocorticală.

Introducere: Adrenoleucodistrofia tip X-linkată (X-ADL) reprezintă o maladie metabolică peroxisomală cu afectare sistemică și evoluție progresivă. X-ADL este determinată de dereglarea beta-oxidării peroxisomale a acizilor grași cu catenă foarte lungă. Ca consecință, are loc acumularea VLCFA în plasmă și în toate țesuturile, inclusiv substanța albă a creierului, măduva osoasă și cortexul adrenal.

Materiale și metode: Se raportează cazul unui baiat de 13 ani diagnosticat cu X-ADL care manifesta cefalee, stângăcie, episoade de vomă, hipoacuzie, ticuri ale ochiului drept, hiperpigmentarea pielii, crize hipotensive și mers ataxic progredient. S-a inițiat work-upul metabolic și RMN cerebral.

Rezultate: Investigațiile metabolice de prima linie nu au relevat modificări patologice semnificative. RMN cerebral (3T,0) a demonstrat schimbări demielinizante ale creierului foarte caracteristice pentru X-ADL. În urma evaluării concentrației VLCFA în sânge s-a determinat un nivel crescut al Acidului Cerotinic (C26:0) 2.30 μmol/L (ref.val.<1.6) și a ambelor rapoarte C24:0/C22:0 – 2.048 μmol/L (ref.va.l<1.05) și C26:0/C22:0 – 0.90 μmol/L (ref.val.<0.029), modificări specifice pentru stabilirea diagnosticului de X-ADL. În același timp, instalarea insuficienței adrenocorticală a fost relevată prin determinarea valorilor ridicate ale ACTH în sânge 109.7ng/dl (ref. val.4.7-48.8) și scăderea DHEAS 13,59 μg/dL (ref. Val. 24-209).

Discuții: X-ADL este una din cele mai progresive maladii peroxisomale cu un prognostic nefavorabil dacă nu este stabilit diagnosticul în stadiul preclinic. Expresia fenotipică a patologiei și pronosticul celor afectați este variabilă și impredictibilă. Forma cerebrală a X-ADL este una din cele mai severe fenotipuri. Creșterea concentrației VLCFA în sânge și modificările la RMN cerebral relevă elementele cheie în stabilirea diagnosticului de X-ADL. Transplantul de celule stem hematopoietice (HSTC) este raportată ca unica opțiune de tratament în perioada preclinică a patologiei. În cazul apariției modificărilor la RMN cerebral, inițierea HSTC nu este argumentată, iar eficiența procedurii este rezervată.

Concluzii: X-ADL reprezintă o patologie neurodegenerativă rapid progresivă asociată cu o morbiditate severă. Implementarea unor programe de screening neonatal pentru diagnosticul cât mai precoce al X-ADL, ar permite inițierea tratamentului în stare preclinică cu scăderea morbidității și mortalității infantile.

SUMMARY

X-LINKED ADRENOLEUKODYSTROPHY IN REPUBLIC OF MOLDOVA: CASE REPORT

Keywords: X-ALD, VLCFA, metabolic disease, adrenals insufficiency.

Introduction: X-Linked Adrenoleukodystrophy (X-ALD) is the most common metabolic peroxisomal disorder with systemic involvement and progressive evolution. VLCFA are accumulated in plasma and in all the tissues, including the white substance of the brain, in the spinal cord and adrenal cortex. It is caused by the mutation in ABCD1 gene localized on X chromosome.

Materials and methods: We report on a clinical case of a 10 years old boy hospitalized in the Institute of Mother and Child with X-ALD. Cerebral MRI and metabolic work-up investigations were used for diagnosis.

Results: The patient presents the following clinical manifestations: headaches during last 3 months, sometimes nausea, deafness, right eye tics, hyperpigmentation of the skin, progredient ataxic gait, hypotensive crisis "like lipothymia". MRI (3,0T) showed demyelinating changes of the brain very commune for X-ALD. The specific metabolic investigations for VLCFA showed a high level of Cerotinic acid (C26:0) 2.30 $\mu\text{mol/L}$ (*ref.val.<1.6*) and both fractions C24:0/C22:0 – 2.048 $\mu\text{mol/L}$ (*ref.va.<1.05*) and C26:0/C22:0 – 0.90 $\mu\text{mol/L}$ (*ref.val.<0.029*), the main parameters for X-ALD diagnosis. Endocrinological status showed a high level of blood ACTH 109.7 ng/l (*ref. val.4.7-48.8*) and low DHEAS 13,59 $\mu\text{g/dL}$ (*ref. Val. 24-209*).

Discussions: X-ALD is one of the most progressive peroxisomal disorders with unfavorable prognosis if, the diagnosis is not established in the preclinical stage. The phenotypical expression and the prognosis of affected people is different and unforeseeable. The only option in the treatment of X-ALD cerebral form is the hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), which is recomnded to be done only in the preclinical stage. In case of reported patient the HSCT it was not possible to perform because the clinical manifestations have already occurred.

Conclusion: X-ALD is a rapidly progressive neurodegenerative disorder that is associated with severe morbidity in the majority of affected patients. For an early diagnosis and a quickly intervention in treatment of X-ALD patients, it is necessary the implementation of program for neonatal screening of this pathology.

РЕЗЮМЕ

Х-СЦЕПЛЕННАЯ АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ключевые слова: X-ALD, VLCFA, метаболическое заболевание, аденокортикальной недостаточности

Введение: X- сцепленная аденолейкодистрофия (X-ALD) - это пероксисомалиная метаболическое заболевание с системным повреждением и прогрессирующим развитием. X-ALD вызывается нарушением пероксисомного бета-окисления жирных кислот с очень длинной цепью. В результате VLCFA накапливаются в плазме и во всех тканях, включая белое вещество головного мозга, костный мозг и кору надпочечников.

Материалы и методы. Сообщается о случае 13-летнего мальчика с диагнозом X-ALD, сообщающего о головной боли, неуклюжести, эпизодах рвоты, потере слуха, тиках в правом глазу, гиперпигментации кожи, приступах гипотонии и прогрессирующей атаксической походке. Было начато метаболическое обследование и МРТ головного мозга.

Результаты. Метаболические исследования первой линии не выявили значимых патологических изменений. МРТ головного мозга (3Т, 0) продемонстрировала демиелинизирующие изменения мозга, очень характерные для X-ALD. После оценки концентрации VLCFA в крови повышенный уровень церотиновой кислоты (C26: 0) был определен на уровне 2,30 мкмоль / л (справочная величина <1,6), и оба отношения C24: 0 / C22: 0 - 2048 мкмоль / л (справочный <1,05) и C26: 0 / C22: 0 - 0,90 мкмоль / л (справочное значение <0,029), специфические изменения для установления диагноза X-ALD. В то же время установка аденокортикальной недостаточности была выявлена путем определения высоких значений АКТГ в крови 109,7 нг / дл (ссылка Val 4.7-48.8) и снижения DHEAS на 13,59 мкг / дл (ссылка Val 24-209).

Обсуждение: X-ALD-одно из наиболее прогрессирующих пероксисомальных заболеваний с неблагоприятным прогнозом, если диагноз не установлен на доклинической стадии. Фенотипическое проявление патологии и прогноз больных изменчив и непредсказуем. Мозговая форма X-ALD-один из самых тяжелых фенотипов. Повышенные уровни VLCFA в крови и изменения на МРТ головного мозга выявляют ключевые элементы в постановке диагноза X-ALD. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (HSTC) рассматривается как единственный вариант лечения в доклинический период патологии. В случае изменений на МРТ головного мозга начало HSTC не оправдано, а эффективность процедуры сохраняется.

Выводы: X-ALD-это быстро прогрессирующая нейродегенеративная патология, связанная с тяжелой заболеваемостью. Внедрение программ неонатального скрининга для как можно более ранней диагностики X-ALD позволит начать доклиническое лечение со снижением детской заболеваемости и смертности.

Introduction: X-Linked Adrenoleukodystrophy (X-ALD) is the most common metabolic peroxisomal disorder with systemic involvement and progressive evolution. X-ALD is determined by impaired peroxisomal beta-oxidation of very long-chain fatty acids (VLCFA), decreased with 30 % of the normal level [2,3]. Therefore, VLCFA are accumulated in plasma and in all the tissues, including the white substance of the brain, in the spinal cord and adrenal cortex [4]. It is caused by the mutation in ABCD1 gene localized on X chromosome [1]. The inheritance is X-linked in 95% of the cases and in 4,1% is a novo mutation. The X-ALD incidence is 1 per 17.000 new-born, it depend of the geographical situation [5].

Materials and methods. We report on a clinical case of a 10 years old boy hospitalized in the Institute of Mother and Child with X-ALD. Cerebral MRI and metabolic work-up investigations were used for diagnosis.

Results. The patient is the second child in a nonconsanguinous couple. The elder brother is healthy. Eredocolateral history: an uncle – a mother's brother died at 7 years old from unknown reason, having speaking problems. The patient presents the following clinical manifestations: headaches during last 3 months, sometimes nausea, deafness, right eye tics, hyperpigmentation of the skin, progredient ataxic gait, hypotensive crisis "like lipothymia". At the beginning the child was consulted by a neurosurgeon being suspected a volume intracerebral process which was excluded by the cerebral MRI (1,5T) with leukodystrophy suggestions. There a metabolic work-up has been done which included: amino acids in blood and urine with nonsuggestive modifications for amminoacidopathies (Institute of Physiology and Sancreatology of Academy of Science, Chisinau, Republic of Moldova), with normal lactate status, acylcarnitinic profile (Cytogenomic Lab, Bucharest, Romania). The biochemistry was without significant changes and anion gap 16,5 mmol/L (n=7-16). Repeated MRI (3,0T) showed demyelinating changes of the brain very commune for X-ALD, dilatation of Galen vena, supracerebral arachnoid chyst 24*17 mm and otomastoiditis (fig. 1). The audiometry showed mild deafness transmission type like "word deafness", representing the difficulty perception of spoken language. The specific metabolic investigations as VLCFA has been done in Germany. The blood test for VLCFA done in the Metabolic Center from Heidelberg, Germany showed a high level of Cerotinic acid (C26:0) 2.30 µmol/L (ref. val.<1.6) and both fractions C24:0/C22:0 – 2.048 µmol/L

(ref.val.<1.05) and C26:0/C22:0 – 0.90 µmol/L (ref. val.<0.029), the main parameters for X-ALD diagnosis. Considering the adrenocortical insufficiency (hypotensive crisis, hyperpigmentation of the skin) was examined by endocrinologist and there were made tests that showed a high level of blood ACTH 109.7 ng/l (ref. val.4.7-48.8) and low DHEAS 13,59 µg/dL (ref. Val. 24-209). With the purpose of excluding X-ALD to the elder brother were evaluated VLCFA, they were in normal value (table 1). We initiated a symptomatic treatment with Hydrocortizol and Lorenzo oil. At the moment, the patient is 13 years old, the disease is progressing and during the year the general state became worse, he lost hearing, eyesight, speaking, locomotion and sitting abilities. As the demyelinating areas expended, appeared trigeminal pain resistant to opioid namely to Promedolum. Now, the child is in pre-coma, takes a symptomatic treatment, eats through the nasogastric tube and benefits of palliative care.

Table1.

Values VLCFA of the patient and healthy elder brother

VLCFA	Normal values nmol/L	Patient	Healthy elder brother
C24:0/C22:0	0.55-1.05	2.048	0.9
C26:0/C22:0	0.005-0.029	0.90	0.012
C26:0	0.2-1.6	2,30	0.45

Discussion: X-ALD is one of the most progressive peroxisomal disorders with unfavorable prognosis if, the diagnosis is not established in the preclinical stage. Clinical is characterized by some phenotype (tab. 2):

- **Addison phenotype** characterized by adrenal cortex insufficiency manifested at boys between 2 years old and teens period, more frequent at the age of 7,5. X-ALD is the reason of Addison disorder at boys and men. [6,7] that's why it is important to analyze X-ALD to each male that has Addison disorder. In early stages it affects the adrenals glucocorticoids function and then mineralocorticoids function [6].
- **Cerebral phenotype (CALD)** it is the most sever phenotype with progressive evolution, manifested between 4 and 8 years old. Initially appear clinical manifestation like deficit of attention, hyperactivity, after following the affection of cognition, blindness, auditory impairment ("word deafness" reflecting impairment in acoustic analysis of sounds), affection of motility, requiring full-time nursing and the total decline in 1-2 years. CALD can appear in the teens and adults period, but it is less possible.

Table 2.

X-ALD phenotypes and their frequency.

Phenotype	CALD childhood period	CALD teen period	CALD adult period	phenotype AMN		phenotype Addison
				without cerebral affection	with cerebral affection	
Frequency (%)	31-35	4-7	2-5	40-46	20	diminution with the age
Debut period (age)	2,5-10	10-21	>21	>18	>18	>2
Progression	fast	fast	fast	slow	fast	-

- **Adrenomieloneuropathy (AMN)** appears after 20 years old with progressive paraparesis, sphincters and sexual dysfunction, affection of adrenocortical function. All symptoms are progressive during the one decade.

About 20 % of women carrying mutation in ABCD1 gene present the same clinical neurological manifestation as the adrenomieloneuropathy phenotype, but after 35 years old in a milder form as the men [8]. The phenotypically

expression and the prognosis of affected people is different and unforeseeable. Cerebral X-ALD form is one of the most severe phenotype. A new-born male has the risk in 35- 40 % cases to develop the disease if the mutation of ABCD1 gene occurs. There is a correlation between the debut of cerebral form and the pathology prognosis: as the debut of the early cerebral demyelination, the disorder progresses. The patients are neurological unaffected until cerebral MRI modifications don't appear.

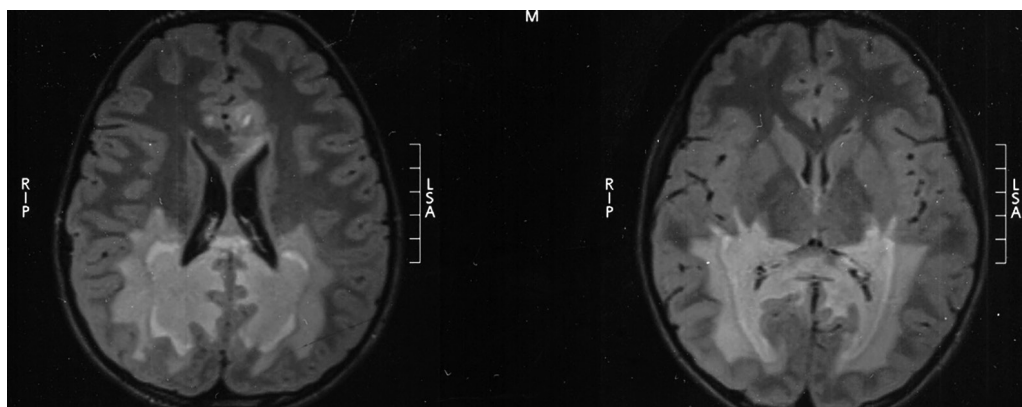


Fig.1 *In the presented clinical case of the patient cerebral modifications of cerebral MRI were characteristic for X-ALD*

The patient benefited of complex diagnosis tests that helped to confirm the diagnosis and the consequences appeared during the evolution of the disorder. The state of the patient was evaluated by a large clinical evaluation and metabolic work-up. To confirm the diagnosis there were used modern methods like: cerebral MRI (3,0T) and determination of a high concentration of VLCFA in plasma through ionized Mass-spectrometry electrospray (ESI-MS) in neuropediatric section of “Medical clinic for children and teens from Gottingen”, Germany. A team that includes a geneticist, pediatrician, neurologist, endocrinologist, cardiologist and rehabilitologist that supports the family and supervises the patient. There was initiated a treatment with Hydrocortisone 15mg/ per day, Diazepam rectal tub, Novalgine 100mg, Lorenzo oil, Promedol, fenobarbital, but without any results. The only option in the treatment of X-ALD cerebral form is the hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The result of this procedure is poor (with 5 years in 60 % with considerable neurological manifestations), but 5 years survive 90 % only if is made at early stages of cerebral form with minor lesions showed by MRI and a good clinical condition (there are not severe hotbeds and an IQ 80) [13,15,16]. In some publications is mentioned about 5-10 % of mortality after the HSCT and it depends on different factors [13]. In preliminary researches from Germany and France, the HSCT is more effective for adults with cerebral form than for the children with the same form because the post-transplant death is higher [17]. The transplant done in the childhood prevents the debut of the peripheral myelopathy and neuropathy in the adult period because

HSCT removes the inflammatory component of the X-ALD cerebral form but not changes the biochemical effects that are toxic for the target tissues [18]. In the case of the reported patient there was used the Lorenzo oil considered one of the options of dietetic treatment. The Lorenzo oil was taken orally and had as components oleic acid (C18:1) and erucic (C22:1) both with triglyceride and have normalized the concentration of C26:0 during a month of a majority of patients diagnosed with X-ALD [19, 20]. Unfortunately, usually this treatment does not reduce the C 26:0 level in the central nervous system, but only in plasma [21]. Other option of treatment can be Lovastatin, in the case of our patient was not possible to be administered. This substance reduces VLCFA, but a clinical research showed that it has no influence on the C26:0 fraction [28]. Experimental evidence suggests that the debut of neurological manifestations of mutations in ABCD1/ABCD2 can be prevented by an antioxidant cocktail (N-acetyl-cysteine, α -lipoid and E vitamin) [22]. At the moment, a clinical research in Spain with a mixture made of N-acetyl-cysteine, α -lipoid and E vitamin has been started [23].

The families that have at least one boy with X-ALD diagnosis, men with X-ALD and carrying women need a genetic consultation for finding the carrying people who can benefit of a prenatal diagnosis, asymptomatic and presymptomatic therapeutically intervention. Regular follow-up of presymptomatic boys can prevent death and morbidity. Prenatal diagnosis can be made at 11- 12 weeks of pregnancy from chorionic villus or at 15- 18 weeks of gestation from amniotic cells. In some countries, it is

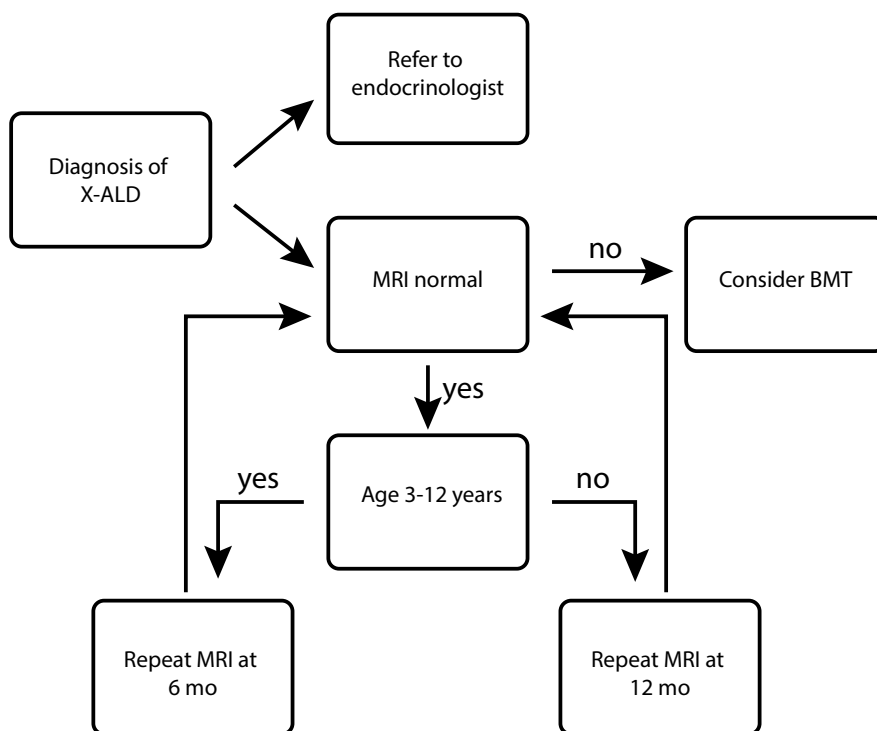


Fig 2. The surveillance algorithm of X-ALD

possible the prenatal preimplantation diagnosis. If the fetus is a female, the prenatal diagnosis is not necessary because of variable expression of the disorder at women. In February 2016, X-ALD was recorded in the uniform Panel of screening recommended by USA that is the list of all genetic disorders recommended for the program of neonatal screening [24, 25]. The early diagnosis of X-ALD for boys is important for two reasons: the diagnosis of the adrenal insufficiency for initiate a substitution therapy with mineralocorticoids and the precocious diagnosis of the X-ALD cerebral form for a HSCT. Patients diagnosed with X-ALD need a permanent medical supervision. There is recommended to supervise the boys and the men diagnosed with X-ALD according the algorithm (fig.2). Due to the presence of the adrenal insufficiency in X-ALD, it is recommend to make a differential diagnosis with Addison disorder. The endocrinologists should perform the accumulation tests of VLCFA to boys and men whose test of antibodies of adrenal cortex are negative or when there are present the myelopathy signs. The confirmation of the diagnosis in our case was limited by the absence of diagnosis tests in our institute and the necessity of making the investigations in other medical clinics abroad.

Conclusion. X-ALD is a rapidly progressive neurodegenerative disorder that is associated with severe morbidity in the majority of affected patients. For an early diagnosis and a quickly intervention in treatment of X-ALD patients, it is necessary the implementation of program for neonatal screening of this pathology.

BIBLIOGRAPHY:

1. Mosser J, Douar AM, Sarde CO, Kioschis P, Feil R, Moser H, et al: Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. *Nature* 1993, 361:726–730
2. Singh I, Moser AE, Moser HW, Kishimoto Y: Adrenoleukodystrophy: impaired oxidation of very long chain fatty acids in white blood cells, cultured skin fibroblasts, and amniocytes. *Pediatr Res* 1984, 18:286–290.
3. Kemp S, Valianpour F, Mooyer PA, Kulik W, Wanders RJ: Method for measurement of peroxisomal very-long-chain fatty acid {beta}-oxidation in human skin fibroblasts using stable-isotope-labeled tetracosanoic acid. *Clin Chem* 2004, 50:1824–1826.
4. Moser HW, Moser AB, Frayer KK, Chen W, Schulman JD, O'Neill BP, et al: Adrenoleukodystrophy: increased plasma content of saturated very long chain fatty acids. *Neurology* 1981, 31:1241–1249.
5. Bezman L, Moser HW: Incidence of X-linked adrenoleukodystrophy and the relative frequency of its phenotypes. *Am J Med Genet* 1998, 76:415–419.
6. Laureti S, Casucci G, Santeusano F, Angeletti G, Aubourg P, Brunetti P: X-linked adrenoleukodystrophy is a frequent cause of idiopathic Addison's disease in young adult male patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81:470–474.
7. Hsieh S, White PC: Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96:E925–E928.

8. Christoph W., Florian S E., and Johannes B. The genetic landscape of X-linked adrenoleukodystrophy: inheritance, mutations, modifier genes, and diagnosis. *Appl Clin Genet.* 2015; 8: 109–121.
9. P. Aubourg, X-linked adrenoleukodystrophy, in: P.J. Vinken, C.W. Bruyn, H.W. Moser (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 66, Elsevier, Amsterdam, 1996, pp. 447–483.
10. D.J. Loes, S. Hite, H. Moser, A.E. Stillman, E. Shapiro, L. Lockman, R.E. Latchaw, W. Krivit, Adrenoleukodystrophy: a scoring method for brain MR observations, *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 15 (1994) 1761–1766.
11. E.R. Melhem, P.B. Barker, G.V. Raymond, H.W. Moser, X-linked adrenoleukodystrophy in children: review of genetic, clinical, and MR imaging characteristics, *AJR Am. J. Roentgenol.* 173 (1999) 1575–1581
12. M. Barbier, A. Sabbagh, E. Kasper, M. Asheuer, O. Ahouansou, I. Pribill, S. Forss-Petter, M. Vidaud, J. Berger, P. Aubourg, CD1 gene polymorphisms and phenotypic variability in X-linked adrenoleukodystrophy, *PLoS One* 7 (2012) e29872.
13. Shapiro, E. et al. Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral Xlinked adrenoleukodystrophy. *Lancet* 356, 2000. 713–718.
14. Miller, W. P. et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood* 118, 2011. 1971–1978.
15. Aubourg, P. et al. Reversal of early neurologic and neuroradiologic manifestations of Xlinked adrenoleukodystrophy by bone marrow transplantation. *N. Engl. J. Med.* 322, 1990. 1860–1866.
16. Peters, C. et al. Cerebral Xlinked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood* 2004. 104, 881–888.
17. Köhler, W. & Köhl, J. S. Hematopoietic stem cell transplantation for adult cerebral Xlinked adrenoleukodystrophy (P5.174). *Neurology* 82(Suppl.), 2014.10.
18. van Geel, B. M. et al. Hematopoietic cell transplantation does not prevent myelopathy in Xlinked adrenoleukodystrophy: a retrospective study. *J. Inherit. Metab. Dis.* 38, 2015. 359–361.
19. Moser, A. B. et al. A new dietary therapy for adrenoleukodystrophy: biochemical and preliminary clinical results in 36 patients. *Ann. Neurol.* 21, 1987. 240–249.
20. Rizzo, W. B. et al. Adrenoleukodystrophy: dietary oleic acid lowers hexacosanoate levels. *Ann. Neurol.* 21, 1987. 232–239.
21. Rasmussen, M., Moser, A. B., Borel, J., Khangoora, S. & Moser, H. W. Brain, liver, and adipose tissue erucic and very long chain fatty acid levels in adrenoleukodystrophy patients treated with glyceryl trierucate and trioleate oils (Lorenzo's oil). *Neurochem. Res.* 19, 1994, 1073–1082.
22. Lopez-Erauskin, J. et al. Antioxidants halt axonal degeneration in a mouse model of Xadrenoleukodystrophy. *Ann. Neurol.* 70 2011, 84–92.
23. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01495260> (2014)
24. Vogel, B. H. et al. Newborn screening for Xlinked adrenoleukodystrophy in New York State: diagnostic protocol, surveillance protocol and treatment guidelines. *Mol. Genet. Metab.* 2015 114, 599–603.
25. Turgeon, C. T. et al. Streamlined determination of lysophosphatidylcholines in dried blood spots for newborn screening of Xlinked adrenoleukodystrophy. *Mol. Genet. Metab.* 2015 114, 46–50.
26. Engelen M, Ofman R, Dijkgraaf MGW, Hijzen M, van der Wardt LA, van Geel (XALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, followup and management. *Orphanet J. Rare Dis.* 2012, 7, 51.
27. Horn, M. A. et al. Screening for Xlinked adrenoleukodystrophy among adult men with Addison's disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2013 .79, 316–320 (2013).
28. BM, et al: Lovastatin in X-linked adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med* 2010, 362:276–277.

REVIUL LITERATURII

© CĂTĂLIN CAUȘ, NATALIA CAUȘ

CĂTĂLIN CAUȘ, NATALIA CAUȘ

CLASIFICAREA INFERTILITĂȚII MASCULINE.

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Departamentul de Obstetrică și Ginecologie*

SUMMARY

Keywords: infertile couple, male infertility, female infertility, reproductive health, semen analysis-spermiogram.

Introduction. Male infertility can be caused by a number of harmful factors: environmental, lifestyle, harmful and dangerous working conditions, personal addictions, poor nutrition and physical activity, dangerous sexual activity, medical problems, poor social conditions and other iatrogenic surgical factors, personal medical history and hereditary family disease. During the consultation of an infertile couple, the male evaluation will not be limited to the semen analysis, but will be completed by an andrological consultation followed by correctly interpreted biological, imaging and clinical examinations. The approach to male infertility must be a rigorous one, which calls for a multidisciplinary team.

Objective: This research article aims to systematize and point out the diagnostic steps of male infertility in a couple. At the same time, reference is made to the most common causes of male infertility, which can be detected in the spermiogram, in hormonal and genetic examinations.

Conclusions: The causes of male infertility are diverse and it is not possible to group them ideally and completely classify them all. The mysteries of infertility can only be revealed only if doctors will know their patients, through a medical history and complete clinical examination. Awareness of the situation regarding the problem presented by the couple and oriented in several directions with multidisciplinary appreciation (andrologist, gynaecologist, sex pathologist, psychologist, psychiatrist, endocrinologist, geneticist, nutritionist, etc.) can solve their dilemmas and get closer to the real cause of infertility. In order to solve the couple's infertility, needs interest and participation, time, patience, theoretical knowledge and practical skills are required.

РЕЗЮМЕ

Ключевые слова: бесплодная пара, мужское бесплодие, женское бесплодие, репродуктивное здоровье, спермограмма.

Введение. Мужское бесплодие может быть вызвано множественными вредными факторами: окружающая среда, образ жизни, вредные и опасные условия работы, личные вредные пристрастия, плохим питанием и отсутствием физической активности, рискованные половые отношения, медицинские проблемы, плохие социальные условия и другие ятрогенные хирургические факторы, личным анамнезом и наследственных заболеваний. Во время консультации бесплодной пары, мужское обследование не ограничивается только анализом спермограммы, а дополнена биологическим, параклиническим и клиническим обследования андролога. Подход к мужскому бесплодию должен быть полным и обширным и поэтому потребуются многопрофильная команда.

Цель данной статьи - систематизировать и указать этапы диагностики мужского бесплодия. При этом упоминаются наиболее частые причины мужского бесплодия, которые могут быть выявлены в спермограмме, в гормональных и генетических обследованиях.

Выводы. Причины мужского бесплодия могут быть разные, и по этому невозможно их всех идеально сгруппировать или полностью классифицировать. Тайны бесплодия могут быть раскрыты только в том случае, если врачи будут знать своих пациентов, через анамнез и при полном клиническом обследовании. Осведомленность относительно проблемы бесплодия, с мультидисциплинарной оценкой (андролога, гинеколога, сексопатолога, психолога, психиатра, эндокринолога, генетика, диетолога и т. д.) разрешить

дилемму и приблизит к настоящей причины бесплодия. Чтобы решить проблему бесплодия, требуются участие, время, терпения, теоретические знания и практические навыки.

SUMARUL

Cuvinte cheie: cuplu infertil, infertilitate masculină, infertilitate feminină, sănătate reproductivă, spermogramă

Introducere Infertilitatea masculină poate fi cauzată de un șir de factori nocivi: ai mediului, modului de viață, activitatea profesională periculoasă, vicii personale, alimentație și activitate fizică necorespunzătoare, relații sexuale riscante, probleme medicale, situații sociale precare cât și alți factori iatrogeni chirurgicali, antecedente personale și testament genetic familial. În timpul consultului unui cuplu infertil, evaluarea masculină nu se va rezuma doar la analiza de spermograma, dar va fi completată de un consult andrologic urmat de examinări biologice, imagistice și clinice interpretate corect. Abordarea infertilității masculine trebuie să fie una riguroasă, ce face apel la o echipă pluridisciplinară.

Obiectiv: Această lucrare își propune să sistematizeze și să puncteze pașii de diagnostic al infertilității unui cuplu de cauză masculină. În același timp, sunt menționate cele mai frecvente cauze ale infertilității masculine, care pot fi detectate în spermogramă, cât și la examinările hormonale și genetice.

Concluzie: Cauzele de infertilitate masculină sunt diverse și nu este posibil de a le grupa ideal și clasifica complet pe toate. Misterele infertilității pot fi descoperite doar dacă medicii tind să-și cunoască pacienții prin anamneză și examinare clinică completă. Conștientizarea situației cu privire la problema prezentată de cuplu și orientat în mai multe direcții cu apreciere multi-disciplinară (androlog, ginecolog, sexopatolog, psiholog, psihiatru, endocrinolog, genetician, nutriționist, etc) poate descurca dilemele lor și să se apropie de adevărată cauză a infertilității. Pentru a soluționa infertilitatea cuplului este necesară implicare, timp, răbdare, cunoștințe teoretice și abilități practice.

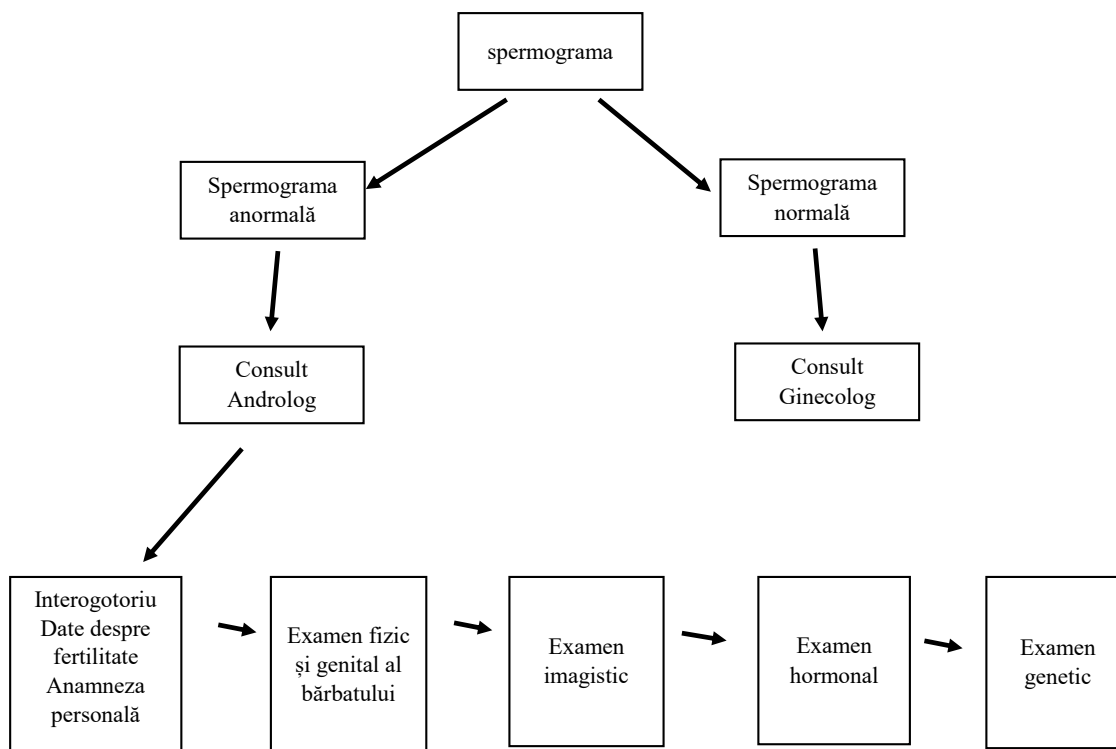
Infertilitatea este o problemă a societății moderne, ce afectează 13%-15% [1,2,3,5,7] din cuplurile din întreaga lume. Prevalența variază pe scară largă pe globul pământesc, fiind mai puțin în țările dezvoltate și mai mult în țări în curs de dezvoltare în care sunt disponibile resurse limitate pentru investigație și tratament. În Marea Britanie se estimează că unul din șase cupluri ar face-o plângere de infertilitate. În plus, infertilitatea este considerată și o problemă publică. Nu afectează doar viața cuplurilor, ci și afectează serviciile medicale și mediul social [4].

Capacitatea normală de reproducere masculină presupune producția, transportul și ejacularea unui număr adecvat de spermatozoizi normali funcționali pentru fertilizarea ovocitului[5]. În unele cazuri când există femei cu fertilitate crescută ca rezultat poate compensa dereglările de fertilitate a partenerului[9]. Evaluarea partenerului masculin al cuplului trebuie să înceapă o dată cu evaluarea celui feminin sau chiar să o preceadă atunci când există suspiciunea unui factor masculin de infertilitate. Ca regulă generală, atunci când există o patologie masculină implicată în infertilitatea cuplului, aceasta se va reflecta aproape întotdeauna într-o spermogramă anormală [5]. Spermograma este examen de primă intenție din cadrul unui bilanț de infertilitate de cuplu[7], fiind un test de rutină noninvaziv, cost-eficient și poate fi realizat ușor în multe laboratoare[2]. Factorii care deteremină fertilitatea masculină: Spermatoogeneza normală: cantitatea, motilitatea, structura biologică și funcție. Posibilitatea normală de a transmite spermatozoizii în vaginul femeii prin contact sexual adecvat: posibilitatea de a menține

erecția, posibilitatea de a ejacula spermă, posibilitatea de a efectua un coitus și de a plasa ejaculatul în vagin[2].

Infertilitatea masculină poate fi de 2 tipuri: infertilitatea masculină primară –când nu a apărut niciodată o sarcină și infertilitate secundară- când pacientul are copii sau din relația sa cu partenera actuală (sau altele) au rezultat avorturi. Bărbații cu infertilitate secundară au în general, un pronostic mai bun al infertilității viitoare. În cazul unei infertilități secundare, trebuie notat numărul de luni (ani) de la conceperea anterioară[3]. Infertilitatea masculină este definită ca incapacitatea unui corp masculin matur de a procrea (fertiliza). Se întâmplă din cauza a două grupuri de motive majore, adică secretorii și excretorii. Infertilitatea secretorie se întâmplă din cauza spermatogenezei afectate. Infertilitatea excretorie apare din problemele de excreție a spermei.

Ponderea infertilității masculine constituie 50% și nu are tendință de scădere. Actualmente se consideră că cel puțin 1/6 dintre cupluri nu sunt în stare să conceapă. Factorul masculin de sine stător este responsabil de cel puțin 20% din cazuri de infertilitate și conduce la infertilitate de cuplu în alte 30-40%. Prin urmare, factorul masculin este implicat în circa 50% din infertilitatea de cuplu[1]. Fertilitatea masculină poate fi influențată de mai mulți factori. Iar pentru a identifica cauzele infertilității masculine necesită implicare, timp, răbdare și cunoștințe teoretice și abilități practice. Mai mulți autori recomandă ca examinarea unui cuplu să înceapă cu spermograma pentru a determina cauza infertilității pentru a lua o primă direcție de investigare[8].



Schema 1: pași de diagnostic în infertilitatea cuplului a partenerului masculin

Primul pas în diagnosticul infertilității unui cuplu se pune după analiza spermie-spermograma.

Spermograma permite evaluare macroscopică și microscopică a spermei și cuprinde un set de măsuratori descriptive a parametrilor spermatozoidilor și lichidului seminal care ajută la estimarea calității ejaculatului. Parametrii spermatici normali s-au modificat în ultimii 3 decenii, ultima modificare a fost în 2010 de către organizația mondială a sănătății. Limita inferioară acceptată este la a cincea percentilă obținută la bărbații fertili[9].

Parametrii spermatici studiați în cadrul spermogramei sunt volumul ejaculatului, concentrația spermatică, numărul spermatozoidilor, viabilitate, mobilitatea și morfologia populației spermaticice. Componentul major al volumului ejaculatului este dat de secrețiile din glandele accesorii (vezicule seminale, prostata și epididem). În consecință, volumul ejaculatului nu este direct legat de spermatogeneză, iar concentrația spermatică (spermatozoizi /ml) variază în funcție de volumul ejaculatului. Volumul normal variază între 1,5-6,0 ml. Volumul scăzut (\downarrow 1,5 ml) al ejaculatului reflectă afectarea funcției glandelor accesorii, frecvent asociate cu inflamația cronică. Hipospermia definește un volum diminuat pentru care cauza poate fi o recoltare incompletă, o problemă de ejaculare, o ejaculare retrogradă, sau o afecțiune a canalelor deferente sau a veziculelor seminale. Hiperspermia definește o creștere a volumului des asociată cu inflamația. Numărul total de spermatozoizi din ejaculat reflectă spermatogeneza și este corelat cu durata perioadei de abstenență dinaintea

colectării. pH normal 7,2- 7,8; reducerea pH-ului este, de obicei, semn al inflamației tractului genital, ca rezultat reduce motilitatea spermatozoidilor. Mobilitatea spermatozoidilor poate fi examinată clasic de către om sau automatizat folosind computerul pentru analiza lor. Mobilitatea este evaluată pe un eșantion de spermă între lamă și lamelă. Trei tipuri de spermatozoizi sunt examinați: mobili progresivi, mobili non progresivi și immobili. Procentajul de spermatozoizi mobili progresivi trebuie să fie egal sau superior de 40%. Numărul total de spermatozoizi din ejaculat în normă este superior de 39 milioane /ejaculat. Concentrația spermatozoidilor pe un mililitru de spermă se situează între 15-200 milioane/ml. Evaluarea morfologiei spermaticice este un alt parametru a spermogramei unde se determină procentajul de spermatozoizi normali versus defecte de cap, gât sau coadă a spermatozoidilor. În funcție de tipul de mișcare, apar următoarele tipuri de spermatozoizi: tip A: mobilitate rapidă, cu bătaii ale cozii în fascicul strâmt, mișcări laterale ale capului. Au o progresie în linie dreaptă; tip B: mișcări ale cozii, dar fără mișcări ale capului, fără deplasare în linie dreaptă sau cu deplasare linie dreaptă, dar lentă; tip C: vibrații frenetice și anarhice, care permit doar mișcări pe loc; tip "D": spermatozoizi immobili, deseori sunt confundați cu cei morți. Spermatozoidii normali sunt capabili să se deplaseze rapid, pe o linie dreaptă, prin mișcări ondulatorii ale cozii. În fertilizare participă, exclusiv, spermatozoidii cu mișcare liniară activă. Morfologia normală a spermatozoidilor trebuie să predomină. Procentul de spermatozoizi cu mobilitate progresivă trebuie să fie de cel puțin 32%. Procentul

de spermatozoizi viabili: 58 % . Prezența leucocitelor în spermă denotă un proces inflamator, iar identificarea anticorpilor antispermali în spermă explică infertilitatea de cauză imună, etc

Tabel 1.

Clasificarea infertilității masculine după spermogramă[3]

Categorii diagnostice	Descriere
Normospermie	Când toți parametri spermatici sunt normali, lichid seminal normal și nu există aglutinări
Oligozoospermie	Concetrația spermatică sub 15x10 milioane/ml sau un număr mai mic de 39 milioane/ejaculat
Astenozoospermie	Mai puțin de 50% spermatozoizi cu mișcări de înaintare sau mai puțin de 25% spermatozoizi cu progresie liniară rapidă
Teratozoospermie	Mai puțin de 50% spermatozoizi cu morfologie normală
Oligoastenoteratozoospermie	Semnifică modificarea tuturor celor 3 variabile
Azoospermie	Nu există spermatozoizi în ejaculat
Aspermie	Nu există ejaculat

Pasul doi

Diagnosticul factorilor masculini ai infertilității trebuie să fie complet și obiectul unei consultații urologice și/ sau adrologice. Principalul motiv pentru colectarea anemnezei de la pacient infertil constă prin faptul că contribuie la diagnosticul în ¼ din cazuri[3], vârsta, ocupația, grup etnic, alte date fiind relevante pentru stabilirea cauzei infertilității. Bolile cronice și infecțioase pot afecta direct sau indirect fertilitatea masculină. Intervențiile chirurgicale pe organele genitale masculine pot fi urmate de scăderea parțială sau totală a funcției fertile și manifestându-se prin perturbări de concepere spontană a unui urmaș.

Tabel 2.

Interogatoriul unui subiect de infertilitate

Date despre fertilitate	Grup etnic, infertilitate primară sau secundară, durata infertilității, căsătorii sau relații anterioare și finalizare lor cu sarcini, copii, etc
Antecedente chirurgicale	Vasectomie, orhiectomie, detorsiune testiculară, varicoceleomie, hidroceleomie, hernie inghinală operată, orhiopexie, etc
Afectare directă a organelor genitale masculine	Torsiune testiculară, criptorhidie, detorsiune testiculară, pubertate precoce, pubertate tardivă
Factorii ce afectează fertilitatea	Droguri, fumat, alcool, sauna, băi fierbinți, pataloni și chiloții strâmți, expunerea la frig, expunerea la temperaturi ridicate, expunerea la factori ocupaționali, sport de performanță, regim alimentar necorespunzător, vibrații,
Medicație	Anabolizante, antihistaminice, tratament împotriva calviției, chimio și radioterapiile,
Habitusul sexual	Date despre orgasm, libidou, erecție, ejaculare, frecvența contactelor sexuale; necunoașterea perioadei optime pentru concepere, lipsa de educație sexuală, lipsa de informare despre raport sexual și despre igiena organelor genitale, etc

Anamneza infertilității	Boli genetice- în familie, în cuplu; avorturi spontane, nașteri premature-la partenerene, în familie, la rude; infertilitate -la rude, în familie, în cuplu, în alte relații, etc
Istoric infecțios/ MST	Orhită- orion, HIV, Chlamydia trachomatis, sifilis, gonoree, alte MST, tuberculoză, etc- uretrite, prostatite, veziculite, etc
Boli cronice	Fibroza chistică, diabet zaharat, infecții cronice la rinichi, ficat, plămâni, alergii, neurologice, psihiatrice, etc

Pasul trei- examenul fizic general este partea integrantă a evaluării infertilității masculine, trebuie acordată atenție specială examinării organelor genitale. Examinarea penisului, inclusiv localizarea meatului uretral, a exclude hipospadia, fimoză (imposibilitatea decalotării glandului penisului), micropenis. Morfotip masculin trebuie examinat în picioare[7]. Se vor aprecia la examenul penisului integritatea tegumentului- dacă este circumcis, sau dacă se decalotează glandul. Palparea penisului include evaluarea corpilor cavernoși, palparea uretrei la nivelul penisului, scotului și perineal[1]. Aprecierea mărimii penisului fiind importantă la evaluarea cauzei infertilității cuplului. Palparea testiculelor și măsurarea dimensiunea acestora și aprecierea consistenței. Testicolul normal are formă ovoidă, dimensiuni medii 6x4 cm, are suprafață netedă, consistență fermă și nedureros la palpare[1]. Evaluarea caracterelor secundare: constituția mușchilor, distribuția părului (piloziității) și grăsimii, aprecierea dezvoltării sânilor, căutarea unei ginecomastii[1,7]. A cerceta prezența, poziția și consistența canalelor deferente, a căuta antecedente de chirurgie inghinală în copilărie: o criptoorhidie uni sau bilaterală, varococel, hidrocel, orhidopexie, coborârea gonadelor, etc- vârsta la care a fost luată la evidență și când a fost efectuată intervenția cu documente medicale aferente. Trebuie studiate antecedentele reproductive și situații de infertilitate în familie, durata infertilității cuplului și fertilitatea anterioară, patologii de dezvoltare pubertară, antecedente infecțioase ca orhită, prostatite, uretrite ce pot determina atrofii testiculare cât și stenoze ale căilor seminale.

Tabel 3.

Factorii care influențează apariția infertilității la bărbați

Patologie obstructivă post intervenții chirurgicale	Operații: ale canalului deferent, epididimului, prostatei, vezicii urinare, orhipaxia, hernie inghinală, etc
Astenozoospermie post medicamentosă, toxică	Diazepam, aneestezice locale, metoclopramid, propanolol, fentolamină, clorpromazin, atropină, antidepressiv, cadmiu, cupru, argint, mercur, etc
Hiperprolactinemie	Morfina, estrogeni, butirufenone, amitriptilina, antidepressiv, amfetamine, cimitidina, imipramina, metadonă, metildopa, metoclopramid, pimozid, fenotiazine, rezerpina, sulpirid, tioxantina, etc
Hipogonadism hipogonadotrop	Heroină, pesticide, mercur, disulfid de carbon, androgeni, ciproteron, gaze aneestezice, spiro-nolactona, citostatice, cadmiu

Pasul patru Din metodele imagistice de primă intenție în diagnosticul infertilității masculine este ecografia. Având o serie de avantaje, ecografia este disponibil în fiecare instituție medicală, fiind inofensivă, furnizează date despre întreg aparat urinar (dimensiuni și aspect al rinichilor, starea vezicii urinare, prostată, penisului, uretrei și testiculelor, etc)[1]. Evaluarea imagistică a penisului se efectuează cu transductor de înaltă frecvență suplinit de examen Doppler color în caz de suspiciuni de tumori, stricturi, cicatrici. Examinarea imagistică a prostatei, scrotului și conținutului acestuia pot răspunde la întrebările de infertilitate de cauză masculină sau pot orienta diagnosticul ulterior.

Pasul cinci

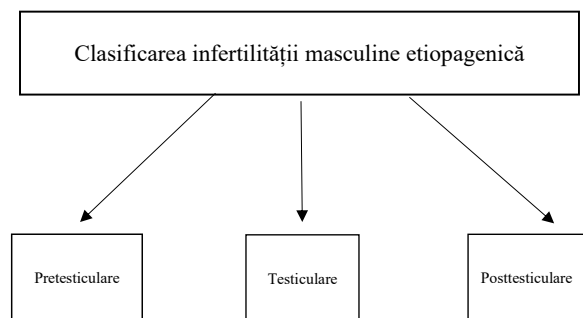
Evaluarea hormonală este una reperul de bază și poate stabili diagnosticul etiologic al infertilității masculine. Control hormonal la bărbați va include evaluarea: FSH (hormonul foliculostimulant), LH (hormonul luteinizant), testosteron, prolactina[1.2], inhibina B, AMH (hormonul Antimullerian), SHBG (globulina de legare a hormonilor sexuali), estradiolul total, hormonii tiroidieni, etc.

Tabel 4.

Valori hormonale în diverse stări de infertilitate masculină[1.5].

Diagnostic clinic	FSH	LH	Testosterone	Prolactina
Spermograma normală	norma	norma	norma	norma
Deregări obstructive	norma	norma	norma	norma
Hipogonadism hipogonadotrop	↓	↓	↓	norma
Hipogonadism hipogonadotrop	↑	↑	↓	norma
Spermatogeneză compromisă	↑	norma	norma	norma
Insuficiența testiculară	↑	↑	↓/ norma	norma
Tumora hipofizară	↓/ norma	↓/ norma	↓	↑

Etiopatogenia infertilității masculine poate fi delimitată în cauze de origine : pretesticulare, testiculare și post testiculare[1,2,5], însă evident că nu poate fi sistematizat toate cauzele infertilității doar astfel de clasificare.



Schema 2. Clasificare infertilității masculine etiopatogenice

Cauzele pretesticulare ale infertilității masculine aparțin patologiilor cu impact asupra activității de reglare testiculară hipotalamo-hipofizară. Acești factori pot fi atât genetici, cât și dobândiți. Hipogonadismul hipogonadotrop se caracterizează prin secreția deficitară de gonadotropine (FSH, LH), astfel apare deficitul steroidian din cauza absenței stimulării de către LH a celulelor Leydig și compromiterea spermatogenezei în absența stimulării celulelor Sertoli de către FSH. Patologia hipotalamusului. Hipogonadismul congenital hipogonadotrop este o afecțiune genetică foarte rară ce rezultă din secreția deficitară a GnRH fenotipizat prin perturbare absentă și infertilitate. Patologia hipofizei deficitul izolat de LH (sindromul de eunuc fertil) o tulburare rară, caracterizată prin secreție normală de FSH care stimulează spermatogeneza, dar testosteronul insuficient, fapt ce duce la absența virilizării și la un fenotip specific eunucoid. Tumori producătoare de prolactină sunt cele mai frecvente tumori ale glandei hipofize. Din cauza compresiei hipofizare se inhibă secreția gonadotropinei, iar pacienții se adresează cel mai frecvent pentru disfuncții erectile. Traumatismele bazei craniului pot duce la scăderea secreției de hormoni hipofizari. Acest fapt duce la neglijarea sau subestimarea importanței traumatismului cerebral suportat în antecedente ca factor etiologic în patologia hipofizară. Scăderea mai pronunțată a nivelului FSH-ului versus LH este raportat în majoritatea cazurilor hipopituitarism posttraumatic sau post intervenții la baza craniului[1].

Cauzele testiculare reprezintă cel mai voluminos compartiment al infertilității masculine. Acestea pot fi atât genetice, cât și dobândite pe parcursul vieții bărbatului. Infertilitatea de cauză testiculară sunt divizate în primare și secundare cu impact asupra funcției testiculare. Patologii cu afectare testiculară directă (varicocele, criptorhidia, Sindromul Klinefelter, microdileția cromozomului Y, Sindromul 46mXX, masculin, Sindromul 47XYY, leziuni testiculare, traumele testiculare, torsiunea de testicol, etc). Patologii extratesticulare cu impact asupra funcției testiculare (orhita urliană, HIV, patologii oncologice, insuficiența renală, insuficiența hepatică, boli hematologice, etc). Aplazia celulelor germinale (Sindromul celulelor Sertoli –sindromul de arest meiotic, expunerea la substanțe gonadotoxice). Lista poate fi completată cu multiple alte patologii cu impact direct sau indirect asupra funcției testiculare.

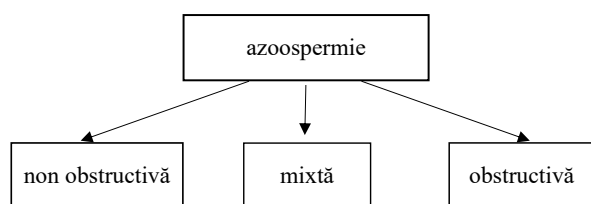
Cauzele posttesticulare de infertilitate masculină se referă la patologiile care perturbă procesul de transportare a spermatozoidilor din testicule în tractul genital feminin inclusiv motilitatea postejulatorie a spermatozoidilor. Aceste cauze pot fi clasificate în câteva categorii: Obstructive cu determinare genetică (absența bilaterală congenitală a ductelor deferente, absența unilaterală congenitală a ductelor deferente, fibroza chistică,

obstrucția congenitală a ductelor deferente, sindromul Young, obstrucția epididimală idiopatică, obstrucția uni sau bilaterală a ductului ejaculator, polichistoza renală, etc). Obstrucția dobândită (infecțiile tractului urogenital, post- vasectomie, traumatismul iatrogen după intervenții chirurgicale pe abdomen și bazin mic în special zona inghinală- hernii inghinale, apendicită, transplant renal, hidrocel, etc). Dereglări coitale (hipospadia, dereglări de libidou, disfuncție erectilă, disfuncții ejaculatorii: ejaculare retrogradă, anejaculare). Alterarea motilității și a funcției spermatozoizilor(sindromul de dischenezie ciliară primară, sindromul Kartagener, defecte de maturare a spermatozoizilor, infertilitate imunologică, infecțiile ale tractului urogenital)[1].

Pasul șase

Evaluarea genetică a infertilității masculine va include: cariotip constitucional (sexual), microdeleții cromozomului Y –AZF (factorul de azospermie), cromatină sexuală, trisomia XXY și tipurile sale. Teste funcționale ale spermatozoizilor: testul postcoital, teste de evaluare a capacității de fertilizare a ovocitelor de către spermatozoizi, fragmentarea ADN-ul spermal, stresul oxidativ, anticorpi antispermali tot sunt importante de a fi evaluate la cuplul infertil.

Odată ce s-a pus diagnosticul de azospermie trebuie clasificat tipul acesteia: obstructivă, non obstructivă (secretorie), sau mixtă[6].



Schema 3. Clasificarea infertilității masculine după rezultatul spermogramei de azospermiei:

Astfel în dependență de tipul azospermie, probabilitatea de a găsi spermatozoizi prin extragere chirurgicală diferă. Metode instrumental-invazive de diagnostic a infertilității masculine sunt: puncție testiculară, biopsie testiculară cu excluderea ejaculării retrograde.

Teste de predicție a puncției testiculară la pacienții cu azospermie s-a elaborat în ultima perioada scopul lor de a prezice rezultatul biopsie. S-a creat un scor de probabilitatea a găsirii spermatozoizilor la extracție chirurgicală în baza volumului testicular, nivelul de FHS și nivelul inhibina B. Scorul = $(915 \times \text{valoarea FSH}) / (\text{volum testicular total} \times \text{valoarea inhibina B})$. Înafara de acest scor, în principal stabilirea originii non obstructive a azospermiei care va prezice rezultatul puncției testiculare. Frecvența anomaliilor genetice la pacienții care prezintă o infertilitate variază de la 4,3% la pacienți cu oligoastenoteratospermie la 20,6% la pacienți cu azospermie. Anomaliile cromozomiale în această categorie de populație este mai frecventă ca în populația generală.

Tabel 5.

Probabilitatea prezenței de spermatozoizilor în dependență de patologiei[7]

Factori prognostici	Probabilitatea
Oprirea parțială a spermatogenezei (AZFc del)	75%
Criptorhidie	74%
Hipogonadism hipogonadotrop	73%
Klinefelter	57%
Tumora testiculară	45%
După tratament gonadotoxic	45%
Testicole mici și FSH crescut	29%
Oprirea spermatogenezei (AZF a și B del)	0%

Anomaliile de cariotip sunt prezente la 7% din bărbații infertili, iar frecvența anomaliilor este invers proporțională cu numărul de spermatozoizi: 10-15% în caz de azospermie, 5% în caz de oligozoospermie, 1% în caz de normospermie. Cariotipul partenerului trebuie recomandat în caz de anomalie masculină înainte de consultația genetică. Anomaliile numărului de cromozomi sexuali reprezintă două treimi din anomaliile descoperite la bărbații infertili (aneplidii gonosomiale). Sindromul Klinefelter (47XXY) este cea mai frecventă anomalie numerică cromozomială, cu o frecvență de aproximativ 1 pacient la 600. Cromozomul X suplimentar este derivat de la unul din părinți prin non disjunctie meiotică. La pacienții purtători de azospermie non obstructivă, 14% au Sindrom Klinefelter cu caracteristici clinice variabile: talie înaltă, repartiție de tip ginoid a țesutului adipos, testicole mici, nivel FSH crescut, nivel scăzut de testosteron[7].

Concluzie. Cauzele de infertilitate masculină sunt diverse și nu este posibil de a le grupa ideal și clasifica complet pe toate. Misterele infertilității pot fi descoperite doar dacă medicii tind să- și cunoască pacienții prin anamneză și examinare clinică completă. Conștientizarea situației cu privire la problema prezentată de cuplu și orientat în mai multe direcții cu apreciere multi-disciplinară (androlog, ginecolog, sexopatolog, psiholog, psihiatru, endocrinolog, genetician, nutriționist, etc) poate descurca dilemele lor și să se apropie de adevărată cauză a infertilității. Pentru a soluționa infertilitatea cuplului este necesară implicare, timp, răbdare, cunoștințe teoretice și abilități practice.

BIBLIOGRAFIE:

1. Ceban E și coautori. Urologie.Andrologie. Nefrologie chirurgicală- Chișinău: Universul, 2020-368p. ISBN: 978-9975-47-185-5
2. Friptu V și coautori. Obstetrică și Ginecologie:Suport de curs-Chișinău: Medicina, 2018-387p. ISBN: 978-9975-82-099-8
3. Horga M., Ludicke F, Campana A. Manual de planificare familială. Institutul Est European de Sănătate a Reproducerii. 2002. ISBN 9975-9613-2-0

4. Kamel Remah M. Management of the infertile couple: an evidencebased protocol. <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7827-8-21>.
5. Moșin V. Ginecologie reproductivă. Chișinău: Nova-prim, 2010-856p. ISBN: 978-9975-4131-6-9
6. Oliiviennes F, Hazout A., Frydman R. Assistance medicale a la procreation. Paris: Masson, 2006-222p. ISBN: 2-294-01986-5
7. Socolov R, Frydman R. Infertilitatea: abordări globale și terapeutice-București: Editura Hipocrate, 2019-328p.
8. Подзолкова Н. М., Колода Ю. А., Скворцова М. Ю., Шамугия Н.Л. Бесплодие. Диагностика, современные методы лечения Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018-140p ISBN: 978-5-9704-4476-4
9. Радзинский В. Е. Бесплодный брак. Версии и контраверсии. Издательство- Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018-440p. ISBN: 978-5-9704-4602-7

ÎN AJUTORUL MEDICULUI PRACTICIAN

CZU 343.621

CARENȚE LEGISLATIVE PRIVIND INCRIMINAREA AVORTULUI ILEGAL ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Alexandru CICALA,

doctor în drept, conferențiar universitar la Academia „Ștefan cel Mare”
a Ministerului afacerilor interne al Republicii Moldova

Igor SOROCEANU,

masterand la Academia „Ștefan cel Mare” a Ministerului afacerilor interne al Republicii Moldova

REZUMAT

Cuvinte-cheie: infracțiune, provocare ilegală a avortului, răspunderea penală, sănătatea reproductivă, sarcină, întrerupere a cursului sarcinii.

În cele ce urmează vom prezenta unele aspecte juridico-normative a infracțiunii de provocare ilegală a avortului așa cum este incriminată în legislația penală în vigoare a Republicii Moldova, la art.159 din Codul penal.

Provocarea ilegală a avortului este, incontestabil, una dintre puținele infracțiuni contra vieții și sănătății persoanei care a cunoscut de-a lungul existenței umane o abordare inedit de diferită: de la instituirea celor mai severe pedepse până la dezincriminarea acesteia.

SUMMARY

Keywords: misdemeanor, illegal performance of the abortion, criminal liability, reproductive health, pregnancy, termination of pregnancy.

In the following, we present some aspects of criminal law of the illegal performance of abortion misdemeanor as it is criminalized in the criminal law in force of the Republic of Moldova (RM) under art.159 of the Criminal Code (CC). The illegal performance of abortion is undoubtedly one of the few crimes against the life and health of a person that has experienced a different approach during the whole human existence: from the most severe punishment to decriminalization.

РЕЗЮМЕ

Ключевые слова: преступление, незаконное провокация аборта, уголовная ответственность, репродуктивное здоровье, беременность, прерывание беременности.

Ниже мы представим некоторые нормативно-правовые аспекты преступления незаконной провокации аборта, инкриминируемого действующим уголовным законодательством Республики Молдова в статье 159 Уголовного кодекса.

Нелегальная провокация аборта, бесспорно, один из немногих преступлений против жизни и здоровья человека, который во время своего известного человеческого существования необычно иной подход: от введения самых суровых наказаний к его декриминализации.

Introducere. Sediul incriminator, cu denumirea marginală de *Provocare ilegală a avortului*, este dislocat la art.159 C.pen. al R. Moldova, varianta tipică a infracțiunii presupunând întreruperea cursului sarcinii, prin orice mijloace, săvârșită: a) în afara instituțiilor medicale sau cabinetelor medicale autorizate în acest scop; b) de către o persoană care nu are studii medicale superioare speciale; c) în cazul sarcinii ce depășește 12 săptămâni, în lipsa

indicațiilor medicale, stabilite de Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale; d) în cazul contraindicațiilor medicale pentru efectuarea unei asemenea operații; e) în condiții antisaniare [3].

La art.159 alin.(2) C. pen. al R. Moldova sunt prevăzute următoarele forme agravate ale infracțiunii:

1. care a cauzat din imprudență o vătămare gravă ori medie a integrității corporale sau a sănătății;

2. care a provocat din imprudență decesul victimei[3].

O primă problemă la care dorim să ne referim ține de titlul art.159 C. pen. al R. Moldova. În denumirea marginală a acestuia legiuitorul utilizează expresia de „Provocare ilegală a avortului”, iar în dispoziția textului incriminator lexemul „Înteruperea cursului sarcinii”.

Rezultatele obținute și discuții. În literatura de specialitate medicală, prin avort se are în vedere expulsia spontană sau provocată a produsului de concepție înainte de săptămâna a 28-a sub greutatea de 1.000 g (după OMS). Se mai susține că avortul constituie întreruperea cursului sarcinii înainte de 180 de zile sau expulsia prematură a unui făt neviabil [6, p.26].

În știința medicală sarcina reprezintă denumirea gestației la femei; durata calculată din prima zi a ultimei menstruații normale este de 280 de zile, cu o variație normală de la 259 de zile (37 săptămâni) la 287 de zile (41 de săptămâni); copilul născut înainte de 37 de săptămâni este considerat prematur, iar peste 41 de săptămâni, postmatur [10, p.827].

Sarcina mai este definită ca fiind stare și perioadă a femeii, în al cărei uter se dezvoltă produsul de concepție, din momentul fecundației și până la naștere; termenul este echivalent al însuși produsului de concepție [11, p.512]; perioada la femeie ce cuprinde timpul între fecundație până la naștere, care în mod normal durează aproximativ 280 de zile [6, p.160].

Analizând aceste disensiuni, autoarea A. Plop concluzionează că pornind de la prevederea art.159 C.pen., în sens juridico-penal, conceptul „avort”, pe de o parte, este mai îngust decât în sens medical, întrucât nu se referă la întreruperea spontană a cursului sarcinii (denumit și avort patologic), determinat exclusiv și întotdeauna de existența unor factori și condiții patologice; iar pe de altă parte, este mai larg, deoarece se răsfrânge la întregul termen de gestație [7, p.81].

În viziunea noastră, reglementările juridico-penale nu pot crea noțiuni care ar avea alte sensuri decât cele pe care le oferă domeniile de specialitate. Reieșindu-se din prevederile art.2 alin.(2) C. pen. al R. Moldova, potrivit căruia: „Legea penală apără, împotriva infracțiunilor, persoana, drepturile și libertățile acesteia, proprietatea, mediul înconjurător etc. ...”, scopul legii penale nu este de a crea valori și relații sociale, ci de a le proteja în forma în care ele sunt deja în cadrul societății. Prin urmare, noțiunea de avort nu poate avea o accepțiune juridico-penală diferită de cea pe care conceptului i se atribuie de către știința medicală.

La o examinare mai atentă a conceptului, putem remarca că semnificația juridico-penală a avortului, avută în vedere în titlul art.159 C.pen. al R. Moldova, este identică cu cea oferită de știința medico-legală.

Astfel, definiția medico-legală presupune întreruperea cursului normal al sarcinii pe toată perioada acesteia, inclusiv dacă are loc chiar în timpul declanșării travaliului sau pe parcursul acestuia [1, p.356].

Totodată, susținem pe deplin poziția autoarei A. Plop, potrivit căreia denumirea marginală a art.159 C. pen. ar trebui schimbată din „Provocarea ilegală a avortului” în „Înteruperea ilegală a cursului sarcinii”.

O asemenea poziție poate fi justificată din mai multe puncte de vedere:

1. Reglementările juridico-penale nu pot crea noțiuni care ar avea alte sensuri decât cele pe care le oferă științele din alte domenii. Reieșindu-se din prevederile art.2 alin.(2) C. pen. al R. Moldova, potrivit căruia: „Legea penală apără, împotriva infracțiunilor, persoana, drepturile și libertățile acesteia, proprietatea, mediul înconjurător ...”, scopul legii penale nu este de a crea valori și relații sociale, ci de a le proteja în forma în care ele există deja în cadrul societății. Drept urmare, noțiunea de avort nu poate avea o accepțiune juridico-penală diferită de cea atribuită de știința medicală. Prin urmare, până în momentul în care fătul nu are viabilitatea necesară de a duce o viață extrauterină proprie întreruperea voluntară a cursului sarcinii se numește avort, iar după – se numește naștere. Respectiv, între noțiunea de avort și întreruperea cursului sarcinii există o legătură de parte-întreg.
2. Tehnica legislativă și modul de formulare a normelor penale trebuie să corespundă cerințelor de accesibilitate, previzibilitate și claritate. În conformitate cu Hotărârea CC a R. Moldova asupra excepției de neconstituționalitate a prevederilor alin.(6) art.63 din Codul de procedură penală nr.26 din 23.11.2010: „Pentru a corespunde celor trei criterii de calitate – accesibilitate, previzibilitate și claritate – norma de drept trebuie să fie formulată cu suficientă precizie, astfel încât să permită persoanei să decidă asupra conduitei sale și să prevadă, în mod rezonabil, în funcție de circumstanțele cauzei, consecințele acestei conduite. În caz contrar, cu toate că legea conține o normă de drept care aparent descrie conduita persoanei în situația dată, persoana poate pretinde că nu-și cunoaște drepturile și obligațiile. Într-o astfel de interpretare, norma ce nu corespunde criteriilor clarității este contrară art. 23 din Constituție” [5].

O altă problemă care necesită a fi abordată în prezentul studiu ține de obiectul juridic al infracțiunii de provocare ilegală avortului.

Incrimnarea statuată la art.159 C. pen. al R. Moldova este dislocată în Capitolul II din Partea specială cu denumirea marginală de „Infracțiuni contra vieții și sănătății persoanei”.

Utilizarea în denumirea Capitolului II din Partea specială a termenului *persoană* ne duce la concluzia că prin instituirea răspunderii penale pentru provocarea ilegală a avortului, legiuitorul protejează viața și sănătatea femeii însărcinate, și nu integritatea sau viața fătului sau a conceptului nașterii [2, p.104].

Fătul aflat în uterul femeii însărcinate nu poate avea calitatea de persoană. O asemenea soluție derivă, în primul rând, din jurisprudența CtEDO, potrivit căreia viața fătului intrauterin este indispensabil legată de viața femeii și nu poate fi considerată ca una independentă: „dacă s-ar considera că art. 2 din Convenție urmează a fi extins și la apărarea fătului intrauterin, atunci ar rezulta că întreruperea cursului sarcinii este interzisă și în cazurile în care aceasta pune în pericol și viața femeii” [14 p.104-105].

În acest sens, nu acceptăm punctul de vedere exprimat de către A. Popov, potrivit căruia, fapta deucidere intenționată a fătului care se găsește în uterul mamei la un termen de gestație mai mare de 22 de săptămâni urmează a fi calificată de fiecare dată ca infracțiune de omor [15, p.30].

Întru argumentarea acestei soluții, putem invoca inexistența în legislația penală autohtonă a unei norme de incriminare care ar stabili răspunderea penală pentru fapta de vătămare sau ucidere a fătului intrauterin, după cum procedează legislațiile penale ale altor state. Astfel, în Codul penal spaniol, într-o secțiune distinctă (*De las lesiones al feto*), se incriminează fapta de leziune a fătului (art.157) săvârșită fie cu intenție, fie din culpă (pe lângă infracțiunea de avort prevăzută în art.144 și 145 și după infracțiunea de omor prevăzută în art.138-143) [13, p.120].

Prin incriminarea și modul de formulare a infracțiunii de provocare ilegală a avortului în legislația penală națională, nu s-a urmărit ocrotirea conceptului nașterii sau a fătului intrauterin, ci a femeii gravide împotriva săvârșirii faptelor orientate spre întreruperea cursului sarcinii în condiții de ilegalitate, care i-ar periclita în mod grav viața sau sănătatea. Prin urmare, în calitate de victimă a acestei infracțiuni poate figura doar femeia însărcinată, asupra căreia se exercită manopere abortive de întrerupere a cursului sarcinii. Această soluție derivă și din faptul că subiectul infracțiunii analizate poate fi o altă persoană decât femeia gravidă [4, p.98].

Prin urmare, ne solidarizăm opiniei autorilor S. Tarasov și A. Șumilov care consideră că în cazul provocării ilegale a avortului obiectul nemijlocit al infracțiunii îl formează relațiile sociale condiționate de apărarea sănătății și vieții femeii gravide [16, p.67].

În urma celor enunțate, putem concluziona că *obiectul juridic special al infracțiunii de provocare ilegală a avortului îl constituie relațiile sociale privitoare la protejarea vieții și sănătății femeii însărcinate, a căror existență și desfășurare normală este condiționată de întreruperea cursului sarcinii în condiții de siguranță prin respectarea procedurilor legale instituite.*

O altă problemă la care ținem să ne oprim este dacă perioada de gestație până la care poate fi efectuată întreruperea cursului sarcinii are vreo importanță pentru încadrarea juridică a infracțiunii descrise la art.159 C. pen.

În conformitate cu pct.37 al Regulamentului privind

efectuarea întreruperii voluntare a cursului sarcinii, aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al R. Moldova din 12.09.2010, întreruperea voluntară a cursului sarcinii după primele 12 săptămâni și până la sfârșitul săptămânii a 21-a de sarcină se efectuează la indicații medicale (Anexa nr.1 la Regulament) și sociale (Anexa nr.2 la Regulament).

Astfel, în funcție de termenul de gestație, avortul ilegal se clasifică după cum urmează:

- întreruperea cursului sarcinii până la 12 săptămâni prin încălcarea condițiilor prevăzute în Secțiunea a 2-a a Regulamentului privind efectuarea întreruperii voluntare a cursului sarcinii, intitulată **Întreruperea voluntară a cursului sarcinii în perioada primelor 12 săptămâni de sarcină;**
- întreruperea cursului sarcinii de la 12 până la 21 de săptămâni prin încălcarea condițiilor prevăzute în Secțiunea a 3-a a Regulamentului privind efectuarea întreruperii voluntare a cursului sarcinii, intitulată **Întreruperea voluntară a cursului sarcinii după primele 12 săptămâni de sarcină;**
- întreruperea cursului sarcinii care depășește 21 de săptămâni. Întreruperea cursului sarcinii care depășește 21 de săptămâni nu este reglementată în Regulamentul sus-menționat. În legătură cu acest aspect, autoarea A. Plop susține că fapta prejudiciabilă incriminată la art.159 C. pen. manifestată în întreruperea cursului sarcinii poate să se realizeze în orice fază a gestației, până în momentul începerii procesului fiziologic al nașterii naturale. Din aceste rațiuni, orice întrerupere a cursului sarcinii cu consimțământul femeii însărcinate, realizată după săptămâna a 21-a de sarcină, chiar și în prezența indicațiilor medicale, indiferent dacă este săvârșită de către un medic obstetrician-ginecolog sau nu, va alcătui elementele componenței infracțiunii de provocare ilegală a avortului (art.159 CP RM) [7, p.74].

Acceptăm această opinie, însă cu unele rezerve. Nu poate fi absolutizată teza potrivit căreia orice întrerupere a cursului sarcinii după a 21-a săptămână constituie provocare ilegală a avortului.

După părerea noastră, pentru o individualizare legală mai echitabilă și pentru dozarea clarității textului de lege, propunem introducerea unei noi forme agravate, prin suplینirea textului de lege cu alin. (1)¹, cu următoarea formulare legislativă:

(1)¹ Aceeași acțiune săvârșită:

a) după expirarea a 21 de săptămâni de gestație.

O altă problemă ce necesită de a fi abordată este termenul și condițiile de întrerupere a cursului sarcinii în condiții de legalitate. Astfel, instituțiile unde întreruperea voluntară a cursului sarcinii după primele 12 săptămâni de sarcină se efectuează doar în instituțiile medico-sanitare publice. Întreruperea voluntară a cursului sarcinii după primele 12 săptămâni și până la sfârșitul săptămânii a 21-a de sarcină se efectuează la indicații medicale și sociale.

Potrivit Anexei nr.1 al *Regulamentului pentru efectuarea întreruperii voluntare a cursului sarcinii* sunt prevăzute indicațiile medicale pentru întreruperea voluntară a cursului sarcinii după 12 săptămâni și până la sfârșitul săptămânii 21 de sarcină:

- malformațiile fetale incompatibile cu viața/incurabile;
- stările în urma tratamentului chirurgical cu înlăturarea unui organ vital important;
- maladiile sau stările patologice care pun în pericol sănătatea și viața femeii gravide.

În continuare, este prevăzută lista exhaustivă a maladiilor sau a stărilor patologice care pot întemeia recurgerea la avortul medical [9].

Comparând prevederile *Regulamentului pentru efectuarea întreruperii voluntare a cursului sarcinii*, se poate și modalitatea normativă de comitere a provocării ilegale a avortului de la lit. c) a art. 159 C.pen., poate fi observată o coliziune a normelor de drept în sensul că normele juridice ce aparțin diferitelor ramuri de drept rezolvă în mod diferit una și aceeași situație juridică. Astfel, *Regulamentului pentru efectuarea întreruperii voluntare a cursului sarcinii* permite întreruperea cursului sarcinii de la 12 până la 21 de săptămâni în baza indicațiilor sociale [9], pe când prevederile imperative ale art.159 C.pen. interzic asemenea manopere. Respectiv, apare întrebarea: căror prevederi urmează să dea prioritate cel care interpretează legea penală? Prevederilor *Regulamentului pentru efectuarea întreruperii voluntare a cursului sarcinii* sau art.159 lit.c) C.pen. al R. Moldova.

Este bine știut că reieșind din ierarhizarea actelor normative Codul penal, comparativ cu *Regulamentul pentru efectuarea întreruperii voluntare a cursului sarcinii*, are prioritate netă de aplicare. Însă din moment ce actele normative din domeniul medicinei recunosc dreptul la avort al femeii de la 12 la 21 de săptămâni din rațiuni sociale, cât de corect ar fi ca C.pen. să interzică o asemenea intervenție.

În accepțiunea noastră, prevederile juridico-penale nu au menirea de a stabili standarde în domeniul medicinei, ci de a proteja standardele stabilite în domeniile de specialitate, precum este și știința medicală.

Totodată, precizăm că procedura de întrerupere a cursului sarcinii în condiții sociale se efectuează pe larg în instituțiile medico-sanitare publice din țară. Astfel, în urma studierii informațiilor statistice oferite de către Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova, privind numărul de cazuri de întrerupere a cursului sarcinii după 13 săptămâni în baza indicațiilor sociale, atestăm că pe parcursul anului 2013 au fost înregistrate 59 de cazuri, 2014 – 54 de cazuri, 2015 – 34 de cazuri, 2016 – 22 de cazuri, 2017 – 26 de cazuri [12].

Prin urmare, propunem reformularea art.59 lit.c) C.pen. prin suplinirea și extinderea dispoziției incriminatorii și la avortul social. Astfel, modalitatea descrisă va avea următorul conținut normativ: *întreruperea cursului sarcinii ce depășește 12 săptămâni, în lipsa indicațiilor medicale sau sociale.*

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE:

1. Beliș V., *Tratat de medicină legală. Volumul 2.* București: Ed. Medicală, 1995;
2. Cicala Alexandru, Gherman Marian, *Obiectul infracțiunii de provocare ilegală a avortului*, În: *iScience Modern scientific challenges and trends*, Warsaw, Poland, 2018, nr.9, p.104-117;
3. Codul penal al Republicii Moldova nr.985-XV din 18.04.2002. Republicat: Monitorul Oficial al R.Moldova nr.72-74/195 din 14.04.2009. Monitorul Oficial al R.Moldova nr.128-129/1012 din 13.09.2002;
4. Cojocaru R., *Studiu de drept penal și investigarea judiciară a infracțiunii de pruncucidere*. Chișinău: teză de doctor, 2007;
5. Hotărârea CC a R. Moldova asupra excepției de neconstituționalitate a prevederilor alin.(6) art.63 din Codul de procedură penală, nr.26 din 23.11.2010. În: Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 2010, nr.235-240;
6. Pană S., Pană S. Jr. *Dicționar de obstetrică și ginecologie*. București: Univers enciclopedic;
7. Plop A. *Influența termenului de gestație asupra încadrării faptei potrivit art.159 CP RM*. În: *Revista Națională de Drept*, nr.8, 2014;
8. Plop A., *Răspunderea penală pentru provocarea ilegală a avortului*. Teză de doctor în drept. Chișinău: 2015;
9. *Regulamentul privind efectuarea întreruperii voluntare a cursului sarcinii*, aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății cu privire la efectuarea întreruperii voluntare a cursului sarcinii în condiții de siguranță nr.647 din 21.09.2010. În: Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 2010, nr.241-246;
10. Rusu V. *Dicționar medical*. București: Ediția medicală, 2001;
11. Simic P. *Dicționar medical*. București: Ed. Medicală, 1969;
12. *Statistica întreruperii cursului sarcinii* <http://statbank.statistica.md/pxweb/pxweb/ro/?rxid=9a62a0d7-86c4-45da-b7e4-fecc26003802> (vizitat 20.08.2020);
13. Todan A., *Pruncucidere. Controverse*, în *Nota redacției semnată de G.Antoniu, R.D.P. nr.3, 1999*;
14. Микеле де Сальвия. *Прецеденты европейского суда по правам человека*, Санкт-Петербург: Юридический центр Пресс, 2004;
15. Попов А.Н. *Преступления против личности при смягчающих обстоятельствах*. Санкт-Петербург: Юридический Центр Пресс, 2001;
16. Тарасов С., Шумилов А., *Искусственное прерывание беременности (аборт). Уголовно-правовые аспекты* În: *Уголовное право*, 2004.

RECENZII

RECENZIE

la monografia „Aspecte medico-sociale și psihologice ale migrației de muncă în Republica Moldova”, autor Galina Gorbunov, doctor în medicină, conferențiar universitar USMF „Nicolae Testemițanu”.

Monografia Doamnei Galina Gorbunov reprezintă o lucrare științifică care se remarcă prin actualitate și importanță odată cu abordarea multilaterală a impactului migrației de muncă a populației Republicii Moldova peste hotarele țării.

Depopularea și pierderea capitalului uman activ ca urmare a migrației este o problemă extrem de actuală pentru țară și complexă prin profunzimea impactului pe care-l are asupra celor rămași, în special copiilor, dar și a celor care pleacă. Lucrarea prezintă în sine o reflecție analitică asupra fenomenului migrației de muncă, autoarea reușind să prezinte detaliat particularitățile medico-sociale și psihologice ale acestuia.

Printr-o abordare documentată statistic și completată cu rezultatele empirice ale studiilor tematice din domeniu, în lucrare este prezentată amploarea migrației forței de muncă în context global, sunt evaluate tendințele și fluxurile migraționale ale cetățenilor Republicii Moldova în afara țării, este determinat cumulul de factori ce alimentează migrația și impactul socio-economic pe care-l are asupra sferelor vieții sociale, cu o abordare mai profundă asupra sistemului de ocrotire a sănătății. În trei capitole ale lucrării autoarea scoate în evidență impactul

pe care îl are migrația asupra copiilor, capitalului uman în formare, reflectând argumentat asupra efectelor migrației de muncă a părinților și problemele de sănătate, psihologice și de comportament care intervin în procesul de dezvoltare a copiilor rămași fără supravegherea părinților, ca urmare a migrației.

Constatăm prezența unui material factologic amplu în monografie și utilizarea cu îndemânare, de către autoare, a bazei statistice informaționale naționale, a diferitor instituții de profil specializate, precum și viziunea critică și reflexiile multiaspectuale asupra situației actuale a problemei abordate, or fenomenul migrației de muncă raportat la cumulul de aspecte medico-sociale și psihologice pe care le are asupra vieții cotidiene nu a fost supus unor investigații ample, speciale la noi în țară.

Monografia prezintă un interes științifico-practic și poate servi drept sursă de referință pentru reprezentanții instituțiilor de resort (Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale, Ministerul Educației, Culturii și Cercetării, Ministerul Economiei și Infrastructurii ș.a.), administrației publice locale, instituțiilor sociale și medicale ș.a., precum și material informativ pentru cadre didactice, rezidenți, studenți și persoanele interesate.

Doctor în sociologie, conferențiar
universitar, Institutul Național de
Cercetari Economice al AȘM, Centrul
de Cercetări Demografice.

Mariana Buciuceanu-Vrabii

14.09.2018



24+4
DIMIA[®]

0,02 mg etinilestradiol, 3 mg drospirenon

**Scade fluctuațiile
hormonale***

Combinăția optimă pentru contracepția planică la femeile tinere

- 0,02 mg etinilestradiol
- 3 mg drospirenon
- Regim 24+4

DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI: Dimia 3 mg/0,02 mg comprimate filmate. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Fiecare comprimat filmat conține etinilestradiol 0,02 mg și drospirenonă 3 mg. 4 comprimate filmate placebo (inactive) verzi. **FORMA FARMACEUTICĂ:** Comprimate filmate. **Indicații terapeutice:** Contracepție orală. **Doze și mod de administrare:** Administrare orală. Comprimatele trebuie luate zilnic, aproximativ la aceeași oră, cu puțin lichid dacă este necesar, în ordinea indicată pe blister. Utilizarea comprimatelor este continuă. Se ia câte un comprimat pe zi, 28 de zile consecutiv. Fiecare cutie ulterioară se va începe în prima zi după administrarea ultimului comprimat din cutia anterioară. Sângerarea de întrerupere începe, de regulă, după a 2-a sau a 3-a zi de la începerea administrării comprimatelor verzi placebo (ultimul rând de comprimate) și este posibil să nu se oprească înaintea începerii următoarei cutii. **Contraindicații:** Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate dacă există una dintre afecțiunile sau situațiile de mai jos. Dacă vreuna dintre afecțiunile de mai jos apare pentru prima dată în timpul administrării CHC, administrarea acestora trebuie oprită imediat. **Hipersensibilitate** la substanțele active sau la oricare dintre excipienți. **Hipersensibilitate** la arahide sau soia. Prezența sau riscul de tromboembolism venos (TEV). Prezența sau riscul de tromboembolism arterial (TEA). Prezența sau antecedente de afecțiuni hepatice severe atât timp cât funcția hepatică nu a revenit la normal. Insuficiență renală severă sau acută. Prezența sau antecedente de tumori hepatice (benigne sau maligne). Existența sau suspectarea malignității dependente de hormonii sexuali (de exemplu la nivelul organelor genitale sau sânilor). Sângerări vaginale de etiologie necunoscută. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** **Riscul de tromboembolism venos (TEV):** Riscul de tromboembolism arterial (TEA): Studiile epidemiologice au evidențiat, de asemenea, asocierea utilizării CHC cu un risc crescut de tromboembolism arterial (infarct miocardic) sau accident cerebrovascular (de exemplu, atac ischemic tranzitoriu, accident vascular cerebral). Evenimentele tromboembolice arteriale pot fi letale. **Tumori:** În unele studii epidemiologice s-a raportat un risc crescut de neoplasm de col uterin la femeile care utilizează o perioadă lungă de timp COC (>5 ani), dar încă există controverse privind măsura în care acest risc poate fi influențat de către comportamentul sexual și de alți factori cum ar fi virusul papiloma uman (HPV). **Alte afecțiuni:** Femeile cu hipertrigliceridemie sau antecedente heredoaterale de hipertrigliceridemie pot prezenta un risc crescut de apariție a pancreatitei în cazul utilizării COC. A fost raportată apariția sau agravarea următoarelor afecțiuni atât în timpul sarcinii cât și al utilizării COC, dar dovezile asocierii cu utilizarea COC nu sunt concludente: icter și/sau prurit colestatic; litiază biliară; porfirie; lupus eritematos sistemic; sindrom hemolitic uremic; coree Sydenham; herpes gestațional; pierderea auzului legată de otoscleroză. La femeile cu angioedem

ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau agrava simptomele angioedemului. Tulburările acute sau cronice ale funcției hepatice pot necesita întreruperea utilizării COC până când markerii funcției hepatice revin la normal. Repariția icterului colestatic și/sau a pruritului determinat de colestază, apărute anterior în timpul sarcinii sau al utilizării anterioare de steroizi sexuali necesită întreruperea COC. Agravarea depresiei endogene sau epilepsiei, a bolii Crohn și a colitei ulcerose au fost raportate în cursul administrării de COC. Femeile predispuse la doasmă trebuie să evite expunerea la soare sau la radiații ultraviolete în timpul utilizării COC. Comprimatele filmate active conțin lactoză monohidrat 48,53 mg iar cele inactive conțin lactoză anhidră 37,26 mg per comprimat filmat. Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficitul de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, care urmează o dietă fără lactoză trebuie să ia în considerare această cantitate. Comprimatele filmate placebo conține agentul de colorare „galben amarg” care poate cauza reacții alergice. Acest medicament conține lecitină din soia 0,07 mg per comprimat. Pacientele cu hipersensibilitate la arahide sau soia nu trebuie să utilizeze acest medicament. **Reacții adverse:** S-a observat un risc crescut de evenimente trombotice și tromboembolice arteriale și venoase, inclusiv infarct miocardic, accident vascular cerebral, atacuri ischemice tranzitorii, tromboză venoasă și embolie pulmonară la femeile care utilizează CHC. La utilizatoarele de COC au fost raportate următoarele evenimente adverse grave: afecțiuni tromboembolice venoase; afecțiuni tromboembolice arteriale; hipertensiune arterială; tumori hepatice; apariția sau agravarea unor afecțiuni pentru care nu este concludentă legătura cu administrarea de COC: boală Crohn, colită ulcerativă, epilepsie, miom uterin, porfirie, lupus eritematos sistemic, herpes gestațional, coree Sydenham, sindrom hemolitic uremic, icter colestatic; doasmă; tulburări acute sau cronice ale funcțiilor hepatice ce pot necesita întreruperea utilizării COC până când parametrii funcțiilor hepatice revin la valori normale; la femeile cu angioedem ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau agrava simptomele angioedemului. **NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE:** 23703. **DATA AUTORIZĂRII:** 13.07.2017. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** Iulie 2017. **Statutul legal:** Cu prescripție medicală.

„Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente”.
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției <http://nomenclator.amed.md/>

*Dimia[®] RCP.



Midiana®

3 mg drospirenon + 0,03 mg etinilestradiol

contraceptiv microdozat oral combinat
cu drospirenon



Planifică
imprevizibilul

DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI : Midiana 3 mg/0,03 mg comprimate filmate. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Fiecare comprimat conține drospirenonă 3 mg și etinilestradiol 0,03 mg. Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 48,17 mg și lecitină de soia 0,070 mg. **FORMA FARMACEUTICĂ:** Comprimate filmate. **Indicații terapeutice:** Contracepție orală. **Doze și mod de administrare:** Comprimatele trebuie administrate în fiecare zi, la aproximativ aceeași oră, cu puțin lichid, în ordinea indicată pe blister. Se administrează câte un comprimat zilnic, timp de 21 zile consecutiv. Administrarea fiecărui blister ulterior se începe după un interval de 7 zile libere, interval în care, de regulă, apare sângerarea de întrerupere. De obicei, aceasta începe în a doua sau a treia zi de la administrarea ultimului comprimat și este posibil să nu se oprească înainte de începerea următorului blister. **Calea de administrare:** Utilizare orală. **Contraindicații:** Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate în următoarele condiții: Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții acestuia. Hipersensibilitate la arahide sau soia. Prezența sau riscul de tromboembolism venos (TEV). Afecțiuni hepatice severe prezente sau în antecedente, atât timp cât funcția hepatică nu a revenit în limita valorilor normale. Insuficiență renală severă sau insuficiență renală acută. Tumori hepatice (benigne sau maligne) prezente sau în antecedente. Tumori maligne dependente de hormoni sexuali cunoscuți sau suspecțate (de exemplu, la nivelul aparatului genital sau sânilor). Sângerări vaginale de etiologie necunoscută. **Atenționări și precauții speciale:** **Atenționări:** **Tulburări circulatorii: Riscul de tromboembolism venos (TEV).** Extrem de rar s-a raportat apariția trombozei la nivelul altor vase de sânge, de exemplu venele și arterele hepatice, mezenterice, renale sau retiniene, la utilizatoarele de CHC. **Riscul de tromboembolism arterial (TEA):** Studiile epidemiologice au evidențiat, de asemenea, asocierea utilizării CHC cu un risc crescut de tromboembolism arterial (infarct miocardic) sau accident cerebrovascular (de exemplu, atac ischemic tranzitor, accident vascular cerebral). Evenimentele tromboembolice arteriale pot fi letale. **Tumori:** Cel mai important factor de risc pentru cancerul de col uterin este prezența virusului papiloma uman (HPV). În unele studii epidemiologice s-a raportat un risc crescut de neoplasm de col uterin la femeile care utilizează o perioadă îndelungată COC (> 5 ani), dar persistă o controversă în ceea ce privește gradul în care această constatare este atribuibilă efectelor de confuzie ale comportamentului sexual și altor factori. **Alte afecțiuni:** Femeile cu hipertrigliceridemie sau antecedente heredocolaterale de hipertrigliceridemie pot prezenta un risc crescut de pancreatită în cazul în care utilizează COC. Următoarele afecțiuni au fost raportate că pot să apară sau se pot agrava atât

o dată cu sarcina, cât și cu utilizarea COC, dar dovada unei asocieri cu utilizarea COC este neconcludentă: icter și/sau prurit asociate cu coleastăz, litiază biliară, porfirie, lupus eritematos sistemic, sindrom hemolitic uremic, coree Sydenham, herpes gestațional, pierdere a auzului legată de otoscleroză. La femeile cu angioedem ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau exacerba simptomele angioedemului. Tulburările acute sau cronice ale funcției hepatice pot necesita întreruperea utilizării COC, până când testele funcției hepatice revin la valorile normale. Recurența icterului colestaic și/sau pruritului asociat cu coleastăz, care au apărut anterior în timpul sarcinii sau utilizării anterioare a steroizilor sexuali, necesită întreruperea COC. În timpul utilizării COC au fost raportate agravarea depresiei, epilepsiei, bolii Crohn și colitei ulcerose. Ocazional, poate să apară cloasmă, mai ales la femeile cu antecedente de cloasmă gravidică. Femeile cu predispoziție la cloasmă trebuie să evite expunerea la soare sau radiații ultraviolete în timpul utilizării COC. Acest medicament conține lactoză monohidrat 48,17 mg per comprimat. Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Acest medicament conține lecitină de soia 0,070 mg per comprimat. Pacientele cu hipersensibilitate la alune sau soia nu trebuie să utilizeze acest medicament. **Reacții adverse:** La femeile care utilizează COC au fost raportate următoarele evenimente adverse grave: Hipertensiune arterială; Tumori hepatice; Apariția sau agravarea unor afecțiuni, pentru care asocierea cu administrarea COC nu este concludentă: boala Crohn, colită ulcerativă, epilepsie, migrenă, miom uterin, porfirie, lupus eritematos sistemic, herpes gestațional, coree Sydenham, sindrom hemolitic- uremic, icter colestaic; Cloasmă; Tulburări acute sau cronice ale funcției hepatice, care pot necesita întreruperea tratamentului cu COC, până când valorile testelor funcțiilor hepatice revin la limita valorilor normale; la femeile cu angioedem ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau exacerba simptomele angioedemului. **Numărul certificatului de înregistrare:** 22194 **Data autorizării:** 21.12.2015 **DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** Decembrie 2015. **STATUTUL LEGAL:** Cu prescripție medicală.

„Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente”.
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției <http://nomenclator.amed.md/>



DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI: Belara 2 mg/0,03 mg, comprimate filmate. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI

CANTITATIVĂ: Un comprimat filmat conține acetat de clormadinonă 2 mg (echivalent cu 1,71 mg clormadinonă) și etinilestradiol 0,030 mg. **FORMA FARMACEUTICĂ:** Comprimate filmate. **Indicații terapeutice:** Contracepție hormonală. **Doze și mod de**

administrare: Un comprimat filmat trebuie administrat zilnic, la aceeași oră (de preferință seara), timp de 21 zile consecutive, urmate de o pauză de 7 zile în care nu se vor administra comprimate filmate; după două până la cel mult patru zile de la administrarea ultimului comprimat filmat, trebuie să apară o sângerare de întrerupere, similară sângerării menstruale. După intervalul de șapte zile în care nu se administrează medicamentul, tratamentul trebuie continuat cu următoarea cutie de Belara, indiferent dacă sângerarea s-a oprit sau nu. Comprimatele filmate trebuie scoase din blister prin apăsare, la poziția marcată cu ziua corespunzătoare din săptămână și trebuie înghițite întregi, eventual cu puțin lichid, dacă este necesar. Comprimatele filmate trebuie administrate zilnic, urmând direcția indicată de săgeată.

Contraindicații: Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate în următoarele condiții. Dacă una dintre afecțiunile prezentate apare pentru prima dată pe perioada folosirii CHC, administrarea medicamentului trebuie întreruptă imediat: Diabet zaharat necontrolat terapeutic; Hipertensiune arterială necontrolată terapeutic sau creșterea semnificativă a tensiunii arteriale (valori care depășesc în mod constant 140/90 mm Hg); Prezența sau riscul de tromboembolism venos (TEV); Prezența sau riscul de tromboembolism arterial (TEA); Hepatită, icter, tulburări ale funcției hepatice până la normalizarea valorilor funcției hepatice; Prurit generalizat, colestază, în special manifestate în timpul unei sarcini precedente sau al terapiei estrogenice; Sindrom Dubin-Johnson, sindrom Rotor, tulburări ale fluxului biliar; Antecedente de tumori hepatice sau tumori hepatice actuale; Durere epigastrică severă, hepatomegalie sau simptome de hemoragie intra-abdominală; Prima manifestare sau recurența porfiriei (toate cele trei forme de porfirie, dar în special porfria dobândită); Existența sau suspectarea de malignități dependente de hormonii sexuali (de exemplu al organelor genitale sau al sânilor); Tulburări severe ale metabolismului lipidic; Pancreatită prezentă sau în antecedente, dacă este asociată cu hipertrigliceridemie severă; Simptome de cefalee migrenosă manifestate pentru prima dată sau apariția mai frecventă a cefaleei neobișnuit de severă; Tulburări senzoriale acute, de exemplu tulburări vizuale sau acustice; Tulburări motorii (în special pareze); Creșterea frecvenței crizelor epileptice; Depresie severă; Otoscleroză agravată în timpul sarcinilor anterioare; Amenoree inexplicabilă; Hiperplazie endometrială; Sângerări vaginale de etiologie necunoscută; Hipersensibilitate la acetat de clormadinonă, etinilestradiol sau la oricare dintre excipienții.

Atenționări și precauții speciale: Fumatul crește riscul reacțiilor adverse severe cardiovasculare în cazul utilizării contraceptivelor hormonale combinate (CHC). Acest risc crește odată cu înaintarea în vârstă și cu consumul de țigări și este foarte pronunțat la femei cu vârste de peste 35 ani. Femeile fumătoare cu vârsta peste 35 ani trebuie să utilizeze alte metode contraceptive. Administrarea CHC este asociată cu un risc crescut de producere a unor afecțiuni grave, cum sunt infarct miocardic, tromboembolie, accident vascular cerebral sau tumori hepatice. Riscul morbidității și mortalității crește semnificativ în prezența altor factori de risc, cum sunt hipertensiunea arterială, hiperlipidemia, obezitatea și diabetul zaharat. **Tromboembolism și alte afecțiuni vasculare:** Rezultatele studiilor epidemiologice arată, că există o conexiune dintre administrarea contraceptivelor hormonale și apariția riscului afecțiunilor tromboembolismului venos sau arterial, de ex. infarct miocardic, apoplexie, tromboza venoasă profundă și embolie pulmonară. Aceste evenimente sunt rare. Extrem de rar s-a raportat apariția trombozei la nivelul altor vase de sânge, de exemplu venele și arterele hepatice, mezenterice, renale sau retiniene, la utilizatoarele de CHC. **Tumori:** În unele studii epidemiologice s-a observat că utilizarea CHC timp îndelungat poate duce la creșterea riscului de cancer de col uterin, dar persistă o controversă privind gradul în care această constatare este atribuită unor factori asociați, de

Belara®

0,03 mg etinilestradiol și 2 mg acetat de clormadinonă

...pur și simplu feminin!

exemplu comportamentului sexual sau infecția cu virusul papilomului uman (HPV). **Alte afecțiuni:** Următoarele afecțiuni au fost raportate că apar sau se agravează atât o dată cu sarcina, cât și cu utilizarea CHC, dar doada unei asocieri cu utilizarea CHC nu este clară: icter și/sau prurit legate de colestază; litiază biliară; porfirie; lupus eritematos sistemic; sindromul hemolitic uremic; coreea Sydenham; herpes gestațional; pierderea auzului legată de otoscleroză. **Precauții:** Administrarea de estrogeni sau asocieri de estrogen/progesteron poate avea efecte negative asupra anumitor afecțiuni/situații patologice. Este necesar consult medical de specialitate în următoarele cazuri: epilepsie; scleroză multiplă; tetanie; migrenă; astm bronșic; insuficiență cardiacă sau renală; choree minoră; diabet zaharat; afecțiuni hepatice; dislipoproteinemie; boli autoimune (incluzând lupus eritematos sistemic); obezitate; hipertensiune arterială; endometrioză; boală venoasă varicoasă, flebită; coagulopatii; mastopatie; fibrom (miom) uterin; herpes gestațional; depresie; boală intestinală inflamatorie cronică (boala Crohn, colita ulcerativă). **Reacții adverse:** a) Studiile clinice cu Belara au arătat că cele mai frecvente reacții adverse (> 20%) au fost: sângerări intermenstruale neregulate, microhemoragii, cefalee și mastalgii. Într-un studiu clinic care a cuprins 1629 femei cărora li s-a administrat Belara, s-au raportat următoarele reacții adverse. **Descrierea reacțiilor adverse selectate:** S-au raportat de asemenea următoarele reacții adverse în cazul administrării asociate de contraceptive hormonale combinate inclusiv etinilestradiol 0,030 mg și acetat de clormadinonă 2 mg: S-a observat un risc crescut de evenimente trombotice și tromboembolice arteriale și venoase, inclusiv infarct miocardic, accident vascular cerebral, atacuri ischemice tranzitorii, tromboză venoasă și embolie pulmonară la femeile care utilizează CHC. În unele studii s-a raportat un risc crescut de afecțiuni ale tractului biliar în cazul administrării prelungite a COC. Există controverse cu privire la posibilitatea formării unor calculi biliari în timpul tratamentului cu medicamente care conțin estrogen. În cazuri rare s-au observat tumori hepatice benigne iar în cazuri foarte rare, s-au observat tumori hepatice maligne după administrarea contraceptivelor hormonale orale; în cazuri izolate s-au produs hemoragii intra-abdominale cu risc vital. Aggravarea bolii intestinale inflamatorii cronice (boala Crohn, colită ulcerativă). **Numărul certificatului fe înregistrare:** 21597. **Data autorizării:** 20.03.2015. **DATA REVIZIRII TEXTULUI:** Noiembrie 2015. **Statutul legal:** Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală.

„Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente”. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției <http://nomenclator.amed.md/>

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU
ISSN 1810-5289