



**Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al  
Republicii Moldova**

# **Sindromul X-fragil**

**Protocol clinic național**

**PCN-366**

Chișinău, 2020

**Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale a Republicii Moldova din 18.12.2019, proces verbal nr. 4**  
**Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale a Republicii Moldova nr. 140 din 12.02.2020 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Sindromul X-fragil”**

**Elaborat de colectivul de autori:**

<b>Ninel Revenco</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Ina Palii</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Svetlana Hadjiu</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Jana Chihai</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Mariana Sprâncean</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Rodica Eremciuc</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Smaranda Diaconescu</b>	Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași, România
<b>Aliona Dumitraș-Gorincioi</b>	Asociația Obștească «SOS AUTISM»

**Recenzenți oficiali:**

<b>Nicolae Bacinschi</b>	Catedra Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”;
<b>Valentin Gudumac</b>	Catedra Medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”;
<b>Ghenadie Curocichin</b>	Catedra Medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
<b>Iurie Osoianu</b>	Compania Națională de Asigurări în Medicină;
<b>Silvia Cibotari</b>	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale;
<b>Petru Martalog</b>	Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Adrian Rotari</b>	Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

## CUPRINS

<b>ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT</b> .....	<b>4</b>
<b>PREFAȚĂ</b> .....	<b>4</b>
<b>A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ</b> .....	<b>5</b>
A.1. Diagnosticul: .....	5
A.2. Codul bolii (CIM 10):.....	5
A.3. Utilizatorii: .....	5
A.4. Scopul protocolului: .....	5
A.5. Elaborat:.....	5
A.6. Revizuire .....	5
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborare. ...	5
A.8. Definițiile folosite în document .....	6
A.9. Informația epidemiologică: .....	6
<b>B.PARTEA GENERALĂ</b> .....	<b>8</b>
B.1 Nivelul de asistență medicală primară .....	8
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator .....	9
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească.....	100
<b>C 1. ALGORITM DE CONDUITĂ</b> .....	<b>122</b>
<b>C 1.1. Algoritmul de conduită care trebuie urmat în caz de suspiciune a SXF la copii</b> .....	<b>122</b>
<b>C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR</b> .....	<b>123</b>
C.2.1. Cauzele SXF.....	133
C 2.2. Caracteristica clinică a SXF .....	144
C 2.3. Manifestări clinice ale SXF .....	144
C 2.4. Factorii de risc .....	155
C 2.5. Evaluarea SXF.....	155
C 2.6. Evaluarea funcției cognitive .....	166
C 2.7. Evaluarea limbajului și vorbirii .....	166
C 2.8. Teste de diagnosticare al SXF la copii.....	166
C.2.9. Diagnosticul prenatal .....	17
C 2.10. Diagnostic imagistic la pacienții cu SXF .....	17
C 2.11. Diagnosticul diferențial al SXF .....	18
C 2.12. Recomandările terapeutice în SXF .....	19
C.2.13. Monitorizare și supraveghere .....	200
<b>D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI</b> .....	<b>222</b>
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară.....	222
D.2. Instituțiile/ secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu .....	222
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească .....	222
<b>E.INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI CONFORM SCOPURILOR</b> .....	<b>233</b>
<b>ANEXE</b> .....	<b>244</b>
<i>Anexa1. Fișa standardizată de audit medical</i> .....	<b>244</b>
<i>Anexa 2. Informații pentru părinți</i> .....	<b>255</b>
<b>BIBLIOGRAFIE:</b> .....	<b>26</b>

## ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

<b>ADHD</b>	Tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție
<b>ADN</b>	Acid dezoxiribonucleic
<b>AVCI</b>	Accident vascular cerebral ischemic
<b>CT</b>	Computer tomografia
<b>DI</b>	Dizabilitatea intelectuală
<b>ECG</b>	Electrocardiografia
<b>EchoCG</b>	Ecocardiografia
<b>EEG</b>	Electroencefalografia
<b>FSH</b>	Hormon foliculo-stimulant
<b>FXTAS</b>	Sindromul x fragil tremor /ataxia
<b>i.m.</b>	Intramuscular (administrare intramusculară)
<b>i.r.</b>	Intrarectal (administrare intrarectală)
<b>i.v.</b>	Intravenos (administrare intravenoasă)
<b>IMȘC</b>	Institutul Mamei și Copilului
<b>IQ</b>	Coeficientul intelectual
<b>LCR</b>	Lichid cefalo-rahidian
<b>MRA</b>	Rezonanța magnetică în regim angiografic
<b>MRV</b>	Rezonanța magnetică în regim venografic
<b>MSMPS RM</b>	Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale a Republicii Moldova
<b>NSG</b>	Neurosonografia
<b>ORL</b>	Otorinolaringolog
<b>POF</b>	Insuficiența ovariană prematură
<b>RGD</b>	Retard global în dezvoltare
<b>SA</b>	Sindromul Asperger
<b>SATI</b>	Secția anestezie și terapie intensivă
<b>SNC</b>	Sistem nervos central
<b>SXF</b>	Sindromul X-fragil
<b>TORCH</b>	Grup de infecții intrauterine (Toxoplasmoza, rubeola, herpes, citomegalovirus, și altele)
<b>TVC</b>	Tromboză vasculară cerebrală
<b>TSV</b>	Tromboza sinusului venos
<b>UPU</b>	Unitatea de primire urgente
<b>USMF</b>	Universității de Stat de Medicină și Farmacie

## PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale a Republicii Moldova (MSMPS RM), constituit din specialiștii Departamentului Pediatrie, inclusiv Clinica Neurologie Pediatrică a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind Sindromul sindromul X-fragil (SXF) la copil și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții în anul curent. La recomandarea MSMPS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

Protocolul este elaborat pentru profesioniștii din domeniul sănătății, oferă recomandări, informații și îndrumări pentru a sprijini luarea de decizii clinice privind gestionarea copiilor cu SXF. Ghidul a fost pregătit pentru MSMPS al RM de către un grup de experți clinici de referință și vizează obținerea unei bune îngrijiri pediatrice posibile în acest domeniu.

## A. PARTEA INTRODUCATIVĂ

### A.1. Diagnosticul:

Sindromul X-fragil (Martin-Bell)

Exemple de diagnostice clinice:

1. Sindromul X-fragil (Martin-Bell). Retard mental moderat.
2. Deficiența mentală X-lincată dominantă. Tulburări cognitiv-verbale. Tulburări de comportament.

### A.2. Codul bolii (CIM 10):

Q99.2 Sindromul X-fragil

### A.3. Utilizatorii:

- Prestatorii de servicii medicale la nivel de AMP;
- Prestatori de servicii specializate de ambulatoriu (medici neuropediatri, pediatri);
- Serviciile de asistență medicală prespitalicească (echipele UPU specializate și profil general);
- Secțiile neuropediatrie, de reanimare și terapie intensivă ale spitalelor raionale, municipale și republicane (medici neuropediatri, pediatri, reanimatologi).
- Profesioniștii din domeniul sănătății care activează în pediatrie, neurologie pediatrică la nivel terțiar, neurochirurgie și terapie intensivă.
- Administratorii, finanțatorii și organele de decizie care gestionează și furnizează îngrijiri pentru copiii cu SXF.

### A.4. Scopul protocolului:

Asigurarea corectitudinii abordării diagnosticului de SXF și gestionarea SXF la copil (cu vârsta cuprinsă între 0 zile și 18 ani) pentru sporirea diagnosticării și examinării clinice și paraclinice a pacienților, îmbunătățirea calității tratamentului, ameliorarea profilaxiei complicațiilor și micșorarea numărului cazurilor de deces prin SXF.

**Obiectivele protocolului:** Prezentarea datelor și recomandărilor bazate pe consensul experților privind diagnosticul și gestionarea SXF la copil, pentru:

- Sporirea calității asistenței de reabilitare medicală a copiilor cu sindromul X-fragil (SXF);
- Reducerea ratei de retard cognitiv-verbal și mental la copiii cu SXF;
- Scăderea ratei tulburărilor de comportament la copiii cu SXF;
- Creșterea independenței sociale a copiilor cu SXF ;

**A.5. Elaborat:** 2020

**A.6. Revizuire:** 2025

**A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborare.**

Numele	Funcția deținută
Ninel Revenco	d.h.ș.m., profesor universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Ina Palii	d.h.ș.m., profesor universitar, IMSP Institutul Mamei și Copilului
Svetlana Hadjiu	d.h.ș.m., profesor universitar Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Jana Chihai	doctor în științe psihologice, conferențiar universitar Catedra Psihiatrie, Narcologie și Psihologie Medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”
Mariana Sprîncean	doctor în științe psihologice, conferențiar universitar Catedra Biologie Moleculară și Genetică Umană, USMF „Nicolae Testemițanu”
Rodica Eremciuc	asistent universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Smaranda Diaconescu	Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T.Popa”, Iași, România
Aliona Dumitraș-Gorincioi	Asociația Obștească «SOS AUTISM»

## Protocolul a fost discutat, avizat și aprobat

Denumirea	Persoana responsabilă – semnătura
Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”	Ninel Revenco
Comisia Științifico-Metodică de profil „Pediatrie și neonatologie”	Ion Mișu
Agencia Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	Silvia Cibotari
Consiliul de experți al MSMPS RM	Aurel Grosu
Compania Națională de Asigurări în Medicină	Iurie Osoianu

### A.8. Definițiile folosite în document

**Sindromul X-fragil** (sinonime: sindromul Martin-Bell, deficiența mentală X-lincată dominantă) reprezintă o afecțiune ereditară monogenică, transmisă, cel mai frecvent, X-lincată dominant, însoțită de diferit grad de retard intelectual și tulburări de comportament.

**Retard mental:** Coeficient intelectual semnificativ sub medie (IQ <70) cu asocierea a doua sau mai multe din următoarele limitări: integrare în comunitate, autoingrijire, comunicare, activitate la domiciliu, abilitati sociale, siguranța, sănătate, funcția de școlarizare, timp liber și muncă. Clasificarea retardului mental (deficitul mental) se poate realiza pe baza IQ (coeficientul intelectual): deficit ușor (IQ 50-70); deficit intelectual moderat (IQ 20-50) și sever (IQ < 20).

**Dizabilitatea intelectuală (DI):** reprezintă o stare caracterizată prin afectare generalizată a capacităților mentale cu impact asupra funcționării în domeniul conceptual, domeniul social și domeniul practic; este o stare permanentă, prezentă de la naștere, sau care debutează în perioada dezvoltării neuro-motorii a copilului (0-18 ani). DI afectează aproximativ 1-3% din populație.

**Retard global în dezvoltare (RGD):** este termenul folosit pentru descrierea copiilor cu vârsta de până la 5 ani, cu întâzieri semnificative în două sau mai multe sfere de dezvoltare. Deși aceste întâzieri pot fi tranzitorii, se estimează că aproximativ două treimi dintre copiii diagnosticați cu RGD în cele din urmă vor fi diagnosticați cu DI după vârsta de 5 ani.

**Reabilitarea:** utilizarea tuturor mijloacelor de reducere a impactului condițiilor dizabilitante și handicapante și oferirea posibilității integrării sociale optime a persoanelor cu dizabilități.

**Kinetoterapie:** reprezintă totalitatea măsurilor și mijloacelor necesare pentru prevenirea, tratamentul și recuperarea medicală, utilizând ca mijloc fundamental exercițiul fizic, mișcarea.

**Terapie ocupațională:** formă de tratament care folosește activități și metode specifice pentru a dezvolta, ameliora sau reface capacitatea de a desfășura activitățile necesare vieții individului, de a compensa disfuncții și de a diminua deficiențele fizice.

**Logopedie:** este știința despre fiziologia și patologia procesului de înțelegere, de comunicare, despre prevenirea și tratamentul pedagogic-colectiv al defectelor în domeniul înțelegerii și comunicării.

**Dizartria:** forma de perturbare a limbajului prin modificarea debutului, melodiei, ritmului, tonului vocii, timbrului.

### A.9. Informația epidemiologică:

Deficiența mentală cu manifestări clinice nespecifice sau sindromul X-fragil a fost pentru prima dată descrisă de J. Martin și J. Bell în anul 1943. Asocierea dintre sistemul fragil de pe crs X-FRAXA și handicapul mental a fost efectuată de H. Lubs, în anul 1969. În urma unor cercetări citogenetice ale unei familii cu deficiență mentală diagnosticată la mai multe generații, H. Lubs a constatat în culturile de celule a 4 bărbați afectați, pe brațul lung al cromozomului X în poziția Xq 27.3 [fra (X)(q27.3)], o genă mutantă, răspunzătoare de producerea anomaliilor fenotipice care definesc sindromul X-fragil.

Rata prevalenței sindromului X-fragil a fost apreciată prin screening-ul citogenetic și analiza moleculară 0,4-0,8% pentru bărbați și 0,2-0,6% pentru femei.

Este cea mai frecventă cauză a deficienței mentale ereditari. În ansamblul cauzelor retardului mental, sindromul X-fragil ocupă locul doi, după sindromul Down.

**Incidența.** Sindromul X Fragil este una din cele mai frecvente forme de retard mental transmisă genetic. Incidența este de aproximativ 1 din 4000 bărbați și 1 din 4000-8000 femei. Denumirea afecțiunii reflectă anomalia citogenetică determinată de un punct fragil sau un punct de ruptură situat pe cromozomul X. Principalele semne clinice asociate cu sindromul X fragil sunt retardul mental, întâzieri în dezvoltarea motorie și a vorbirii, macroorhidie, față alungită, barbă și frunte proeminente, urechi mari și comportament anormal caracteristic (hiperactivitate, stereotipii în vorbire și ocazional autism).

Sindromul este determinat de expansiunea unei secvențe repetitive trinucleotidice CGG a genei FMR1, localizată pe cromozomul X. În populația generală numărul secvențelor repetitive variază între 5 și 44. Aceste alele normale sunt transmise din generație în generație cu menținerea constantă a numărului de repetiții. Premutațiile caracterizate prin secvențe repetitive care variază între 59 și 200, nu determină apariția caracteristicilor sindromului X fragil, dar pot determina apariția altor afecțiuni legate de mutații ale genei FMR1 - precum sindromul fragil x tremor /ataxia (FXTAS) și insuficiența ovariană prematură (POF). Mutațiile complete constau în secvențe repetitive de peste 200.000 de baze CGC, determinând metilarea anormală a regiunii adiacente genei FMR1 și expresia anormală a genei FMR1.

## B.PARTEA GENERALĂ

### B.1 Nivelul de asistență medicală primară

Descrierea măsurilor	Motivele	Pașii
<b>1.1. Profilaxia</b> <i>C.2.4; C.2.9</i>	Este necesar să se suspecte SXF la vârstele mici și să se facă profilaxia complicațiilor acestei boli. Nu există dovezi și niveluri de evidență conform GRADE.	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Supravegherea copiilor cu risc pentru SXF în conformitate cu criteriile existente pentru SXF (caseta 19)</li> <li>Efectuarea măsurilor de prevenire (caseta 4) și de tratament (caseta 16) a complicațiilor SXF în caz de convulsii, tulburări respiratorii (A, B, C, D sau conform GRADE).</li> </ul>
<b>1.2. Diagnosticul</b>		
<b>1.2.1. Suspectarea diagnosticului de SXF și evaluarea gradului de afectare al SNC</b> <i>C.2.2.– C.2.10.</i>	1. Anamneza este concludentă pentru SXF 2. Manifestările clinice sunt specifice SXF	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza (caseta 5)</li> <li>Caracteristicile clinice ale SR (caseta 3)</li> <li>Prezentarea clinică (caseta 2)</li> <li>Criteriile de diagnostic (caseta 8)</li> <li>Teste de diagnostic (caseta 9)</li> <li>Teste molecular-genetice (caseta 15)</li> <li>Consultația specialiștilor (caseta 19)</li> <li>Internarea în staționar (caseta 16)</li> </ul> <b>Recomandabil:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Consultația altor specialiști (caseta 20)</li> </ul>
<b>1.3. Măsurile terapeutice</b>		
<b>1.3.1. Tratamentul nemidecamentos la domiciliu</b> <i>C.2.12</i>	Formele ușoare ale SXF, fără boli concomitente pot fi tratate cu succes la domiciliu conform indicațiilor specialiștilor.	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Regim de protecție (de preîntâmpinat traumatismul)</li> <li>Consumarea fluidelor pentru menținerea unui debit urinar adecvat</li> <li>Regim alimentar: consum de alimente bogate în vitamine, ușor asimilabile și cu potențial alergizant redus, cu limitarea condimentelor și produselor iritante, la necesitate cu includerea suplimentelor de „fibre” și laxative (caseta 16-18)</li> </ul>



<b>1.3.2. Tratamentul medicamentos la domiciliu C.2.12.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supravegherea și monitorizarea tratamentului indicat de către specialiști, recomandări pentru tratamentul de recuperare.</li> <li>• Este necesar de a ține sub control convulsiile în scopul prevenirii complicațiilor din partea SNC.</li> <li>• Nu sunt dovezi că tratamentul convulsiilor îmbunătățesc pronosticul bolii.</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratament anticonvulsivant imediat în caz de convulsii acute sau status epileptic (<i>caseta 18</i>)</li> <li>• Tratament de susținere după stoparea convulsiilor (<i>casetele 18</i>)</li> <li>• Tratament individual, în funcție de tipul convulsiilor (<i>caseta 18</i>)</li> <li>• Terapie simptomatică (<i>caseta 17</i>)</li> </ul> <b>Recomandabil:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluarea eficacității tratamentului simptomatic (<i>casetele 19-20</i>)</li> </ul>
<b>1.3.3. Supravegherea C.2.13.</b>	Se va efectua de comun în echipă cu alți specialiști	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Conform indicațiilor specialiștilor implicați (<i>caseta 20</i>)</li> </ul>
<b>1.3.4. Recuperarea C.2.13.</b>		

<b>B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator</b>		
<b>Descriere</b>	<b>Motivele</b>	<b>Pașii</b>
<b>2.1. Profilaxia C.2.4; C.2.9</b>	Este necesar să se recunoască SXF la vârstele mici și să se facă profilaxia complicațiilor acestei boli. Nu există dovezi și niveluri de evidență conform GRADE.	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informarea medicilor de familie și a altor specialiști despre manifestările clinice, factorii de risc, măsurile profilactice și metodele de prevenire ale complicațiilor grave din partea SNC în caz de SXF, convulsii și vaccinarea copiilor cu SXF (<i>casetele 3,4,16,19</i>)</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.2. Recunoașterea și confirmarea diagnosticului SXF și evaluarea gradului de afectare al SNC <b>C.2.2.– C.2.10.</b>	Anamneza perinatală neafectată este concludentă pentru suspectarea SXF la majoritatea pacienților. Prezența regresului în dezvoltare (oprirea parțială sau completă a dezvoltării) în jurul vârstei de 6 luni și deseori prezența sindromului convulsiv. Confirmarea diagnosticului SXF necesită investigații EEG, imagistice și molecular genetice.	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (<i>casetele 2-5</i>)</li> <li>• Examenul fizic (clinic general și neurologic) (<i>caseta 3</i>)</li> <li>• Examenul paraclinic obligatoriu (<i>casetele 8,9,10,14</i>)</li> <li>• Examenul molecular-genetic (<i>caseta 11</i>)</li> <li>• Diagnosticul diferențial (<i>caseta 15</i>)</li> </ul> <b>Recomandabil:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Examenul paraclinic recomandabil (<i>caseta 10</i>)</li> <li>• Consultația unor specialiști (<i>caseta 20</i>)</li> </ul>
2.3. Deciderea necesității spitalizării și/sau consultul specialiștilor <b>C.2.2.– C.2.13.</b>		<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• În caz de urgență pacientul va fi spitalizat urgent în SATI (<i>casetele 16, 19</i>).</li> <li>• Evaluarea criteriilor de spitalizare (<i>caseta 16</i>).</li> </ul>

<b>3. Tratamentul</b>		
<b>3.1. Tratamentul nemedicamentos la domiciliu</b> <b>C.2.12.</b>	Formele ușoare ale SXF, fără boli concomitente pot fi tratate cu succes la domiciliu conform indicațiilor specialiștilor.	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Regim de protecție (evitarea traumelor craniocerebrale și de alte tipuri)</li> <li>Consumarea fluidelor pentru menținerea unui debit urinar adecvat</li> <li>Regim alimentar: consum de alimente bogate în vitamine, ușor asimilabile și cu potențial alergizant redus, cu limitarea condimentelor și produselor iritante, la necesitate cu includerea suplimentelor de „fibre” și laxative (<i>caseta 17</i>)</li> </ul>
<b>3.2. Tratamentul medicamentos la domiciliu</b> <b>C.2.4.7</b>	Administrarea, supravegherea și monitorizarea tratamentului indicat, recomandări pentru tratamentul de recuperare Efectul clinic adecvat la pacienții cu SXF poate fi obținut prin individualizarea tratamentului Este necesar de a ține sub control convulsiile în scopul prevenirii complicațiilor din partea SNC Nu sunt dovezi că tratamentul convulsiilor îmbunătățesc pronosticul bolii.	<b>Obligatoriu:</b> ( <i>prescrierea, monitorizarea și corecția</i> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>Tratament anticonvulsivant imediat în caz de convulsii acute sau status epileptic (<i>casetele 17, 18</i>)</li> <li>Tratament de susținere după stoparea convulsiilor (<i>casetele 17, 18</i>)</li> <li>Tratament individual, în funcție de tipul convulsiilor (<i>caseta 18</i>)</li> <li>Terapie simptomatică: tratamentul anomaliilor de tonus și postură, terapia de ameliorare a comunicării (<i>caseta 17</i>)</li> </ul> <b>Recomandabil:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluarea eficacității tratamentului simptomatic (<i>casetele 19-20</i>)</li> </ul>
<b>4. Supravegherea permanentă</b> <b>C.2.4.9</b>	Supravegherea permanentă de către medicul neuropediatru și alți specialiști în funcție de manifestările clinice prezente este indicată pacienților cu SXF pentru evaluarea achizițiilor neuropsihomotorii și corecția deficiențelor copilului.	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reevaluarea periodică a criteriilor de spitalizare (în caz de necesitate a tratamentului spitalicesc);</li> <li>Consultul după examinarea clinică și paraclinică (<i>caseta 20</i>)</li> </ul>

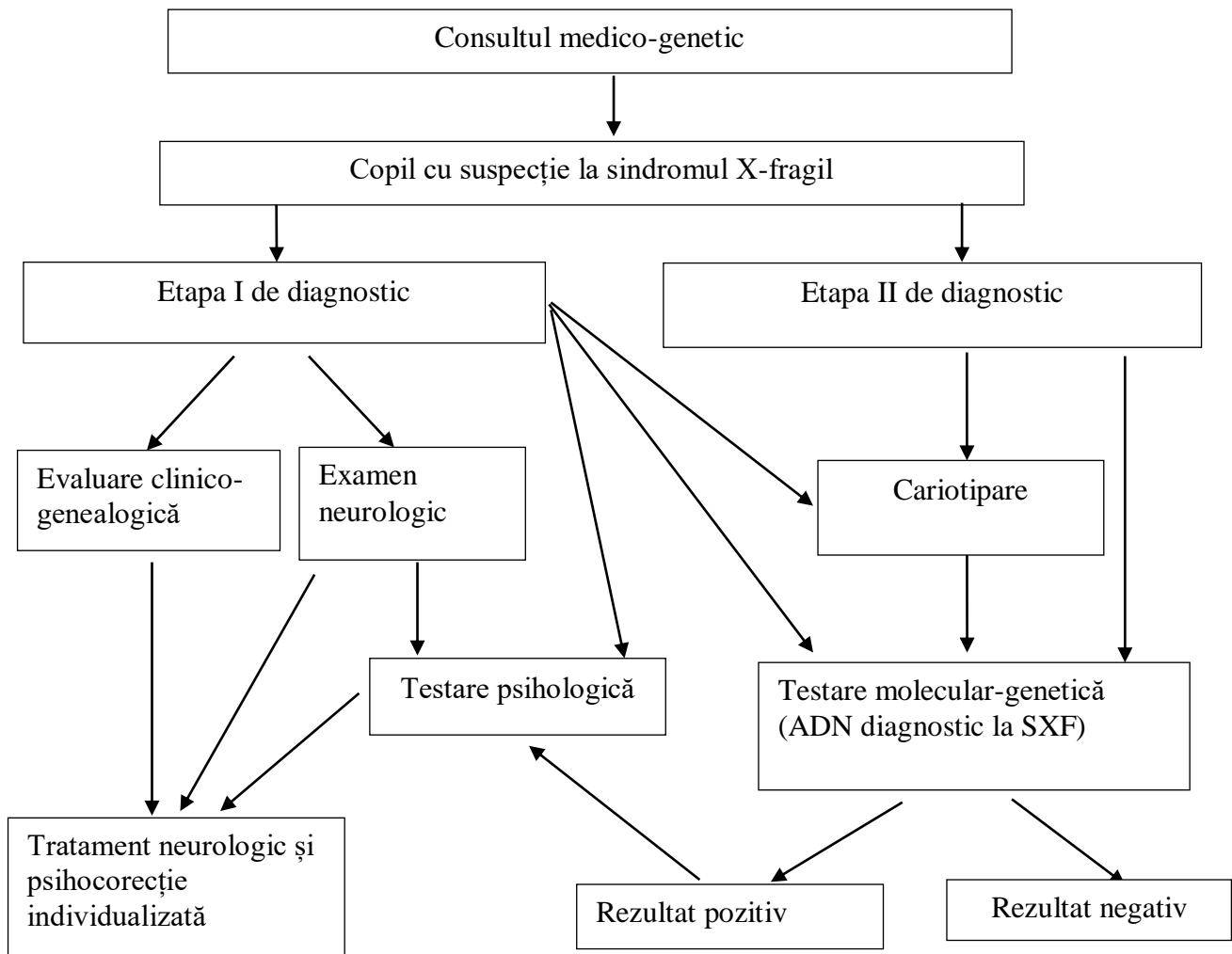
### B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească

Descriere	Motivele	Pași
<b>1. Spitalizare</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doar formele ușoare de SXF fără complicații severe pot fi tratate cu succes la domiciliu [9]</li> <li>Vor fi spitalizate persoanele care prezintă cel puțin un criteriu de spitalizare [1, 9]</li> <li>Persoanele care necesită spitalizare planică în secțiile de neurologie, pentru reevaluare [9]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Criterii de spitalizare <i>secției cu profil neuropediatric (spitale raionale și municipale)</i> (<i>casetele 16, 17</i>)</li> <li>Criterii de spitalizare <i>secției neuropediatric, neurorecuperare (spitale republicane)</i>: cazurile în care nu este posibilă stabilirea diagnosticului și/sau tratamentul la nivel raional (municipal)</li> </ul>

<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1 Confirmarea diagnosticului de SXF 2.2 Evaluarea gradului de suferință <b>C.2.4.1 – C.2.4.5.</b>	Tactica de diagnostic și conduită tratamentului pacientului cu SXF depind de gradul de afectare al SNC și complicațiile bolii, de factorii de risc (vârstă, stare socio-economică, tipul complicațiilor și bolile concomitente), aprecierea cărora în unele cazuri este posibilă numai în condiții de staționar [1, 3, 5, 6, 9]	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (<i>casetele 2-5</i>)</li> <li>• Examenul fizic (<i>caseta 3</i>)</li> <li>• Examine de laborator și imagistice obligatoriu (<i>casetele 8,9,10,14</i>)</li> <li>• Diagnosticul diferențial (<i>caseta 15</i>)</li> </ul> <b>Recomandabil:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aplicarea testelor screening (<i>casetele 11,12</i>)</li> <li>• Examine de laborator și imagistice recomandabil (<i>caseta 10</i>)</li> <li>• Consultația altor specialiști (<i>caseta 20</i>)</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
<b>3.1 Tratamentul nemedicamentos SR</b> <b>C.2.4.7.</b>		<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Regim de protecție (<i>caseta 19</i>)</li> <li>• Consumarea fluidelor pentru menținerea unui debit urinar adecvat</li> <li>• Regim alimentar: consum de alimente bogate în vitamine, ușor asimilabile și cu potențial alergizant redus, cu limitarea condimentelor și produselor iritante, la necesitate cu includerea suplimentelor de „fibre” și laxative (<i>caseta 16</i>)</li> </ul>
<b>3.2. Tratamentul medicamentos</b>		
<b>3.2. Tratamentul medicamentos simptomatic al SXF</b> <b>C.2.4.7.</b>	Tratamentul neurometabolic, anticonvulsivant, reborant a SNC, trofice musculare, combaterea și prevenirea malnutriției, combaterea hipersalivației, medicația antireflux gastroesofagian, prevenirea și tratamentul constipației, tratamentul deficitelor senzoriale. Tratamentul anticonvulsivant de susținere continuu sub controlul EEG [3, 9, 11, 13]	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratament anticonvulsivant: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Diazepam i.m., i.v. sau i.r. apoi per os pe toată durata accesului (<i>caseta 18</i>)</li> </ul> </li> <li>• Tratament de susținere după stoparea convulsiilor: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Individual, în funcție de tipul de convulsii (<i>caseta 18</i>)</li> </ul> </li> <li>• Terapia simptomatică (tratamentul anomaliilor de tonus și postură), terapia de ameliorare a comunicării: ședințe logopedice, psihoterapeutice; terapia ocupațională (<i>caseta 17</i>) <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Evaluarea eficacității tratamentului simptomatic și a handicapului (<i>casetele 19-20</i>)</li> </ul> </li> </ul>
<b>4. Externarea</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La pacientul cu SXF fără boli concomitente, pe fondalul tratamentului adecvat survine stabilizarea clinică;</li> <li>• Deseori SXF are o evoluție cronică; Externarea pacientului se recomandă după ameliorarea convulsiilor și altor manifestări clinice [1, 9].</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluarea criteriilor de externare, (<i>caseta 20</i>)</li> <li>• Eliberarea extrasului din foia de observație care va conține obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ diagnosticul precizat desfășurat</li> <li>✓ rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat</li> </ul> </li> </ul> recomandări explicite pentru părinți și medici ( <i>anexa 2</i> )

## C 1. ALGORITM DE CONDUITĂ

### C 1.1. Algoritm de conduită care trebuie urmat în caz de suspiciune a SXF la copii



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

### C.2.1. Cauzele SXF

#### Caseta 1. Cauzele SXF

**Tipul de transmitere:** X- lincat dominant.

**Genetică.** Mutația genei FMR 1, localizată pe comozomul Xq27.3, se caracterizează prin amplificarea unei secvențe trinucleotidice CGG, existentă în regiunea netranslată a genei. În mod normal există mai puțin de 60 de repetiții CGG; în cursul ovogenezei, printr-o aliniere eronată a secvențelor CGG, se poate produce creșterea numărului de repetiții la mai mult de 200 de secvențe, cu apariția bolii la descendenți.

**Alela normală** → **premutație** → **mutație completă**

Fără semne clinice      Se manifestă clinic de boală

**Figura 1. Corelația mutațiilor genetice cu manifestările clinice în sindromul X-fragil**

Riscul de recurență depinde de sexul părintelui transmițător și de dimensiunile alelei premutaționale. Crește penetranța în succesiunea generațiilor. Un factor important în determinarea magnitudinii riscului de apariție X-fragil este sexul copilului. Copiii cu mutații complete sunt, mai frecvent, băieții.

În mod normal, gena FMR1 conține în porțiunea 5'UTR a exonului 1 între 6 și 54 de repetiții ale codonului CGG. Expansiunea (mutația completă) numărului de repetiții peste 200 determină metilarea ADN și blocarea expresiei proteinei FMRP care are rol important în dezvoltarea neuronală. Metilarea locusului FMR1 în banda Xq27.3 produce o construcție a cromatidelor care se observă la microscop ca un situs fragil.

#### **Mutația completă**

Dacă expansiunea este mare (mutație completă, 200-2000 CGG), va produce sindromul X fragil ale cărui manifestări tipice sunt: retard mental, facies alungit, urechi mari/proeminente și macroorhidism. Totuși, 15% dintre femei și 70% din bărbați au IQ peste 70 și manifestă doar dificultăți de învățare sau au probleme emoționale. Frecvența alelei mutante este 1 la 2500.

#### **Premutația**

Dacă expansiunea este mică (premutație, 55-200 de repetiții CGG) nu apare deficit cognitiv dar, uneori, la mai mult de 100 de repetiții, se poate asocia cu ADHD și probleme de comportament în copilărie iar la adulți poate determina insuficiență ovariană primară și sindromul X fragil asociat cu ataxie și tremor (FXTAS). Incidența premutației în populația generală este mai mare la femei (1 la 130-259 ) decât la bărbați (1 la 250-813).

#### **Patogenie:**

- în cazul penetranței unei amplificări trinucleotidice de 60-200, persoana are o premutație, existând un risc crescut de a avea descendenți anormali;
- prezența a mai mult de 200 de repetiții trinucleotidice determină hipermetilarea citozinei la nivelul regiunii promotor a genei, ceea ce duce la pierderea funcției genei;
- hipermetilarea citozinei modifică replicarea regiunii respective și condensarea cromatinei, ceea ce este corelat cu apariția situsului fragil caracteristic, evidențiat prin cultivarea limfocitelor în mediu sărac în acid folic sau prin introducerea în mediu de cultură a metotrexatului;
- este prezent fenomenul de anticipație, corelat cu creșterea numărului de repetiții CGG în cursul ovogenezei.

Investigarea prin metodele Southern blot și PCR a unor loturi de subiecți normali a permis estimarea frecvenței în populație a premutațiilor la locusul FRAXA. Pierderea stabilității alelei – 1:510 crs X, adică 1 bărbat:510 și 1 femeie:255 sunt grevați de riscul de a avea descendenți purtători ai mutației complete – afectați de sindromul *X-fragil*.

## C 2.2. Caracteristica clinică a SXF

<b>Caseta 2. Manifestările clinice în dependență de vârstă și sex</b>		
<b>Caracteristici</b>	<b>Fenotipul mutației complete</b>	<b>Fenotipul premutației</b>
<b>Copiii</b>	prezintă manifestări nespecifice, de obicei cu întârziere marcată în dezvoltarea limbajului comparativ cu dezvoltarea motorie care e relativ normală, ADHD, comportament autist.	Majoritatea copiilor cu premutație au intelect normal.
<b>Bărbații</b>	prezintă triada: dismorfism facial, macroorhidism și retard mental moderat cu note autiste. Dismorfismul facial constă în: față alungită cu fruntea înaltă, urechi mari/proeminente și prognatism iar macroorhidismul devine evident postpubertar. Majoritatea asociază și anomalii de țesut conjunctiv (tegumente catifelate, hipermobilitatea articulațiilor degetelor, subluxația policelui, picior plat, prolaps de valvă mitrală.	sunt predispuși la probleme de atenție, disfuncții executive, deficite sociale și comportament obsesiv compulsiv.
<b>Femeile</b>	vor fi mult mai puțin afectate decât bărbații. Au intelect normal/liminar și risc crescut pentru tulburări de învățare și/sau de personalitate.	au inteligență normală/borderline. Prezintă frecvent depresie, gravitatea afectării fiind în funcție de numărul repetițiilor dar este discutabil dacă există bază neurologică intrinsecă sau este consecința insuficienței ovariene. De asemenea, migrena este un simptom obișnuit. Circa 20% din femeile purtătoare de premutație prezintă menopauză precoce. Femeile cu premutație au niveluri crescute de FSH iar cele cu CGG>70 au niveluri scăzute de hormon anti-mullerian. Penetrația și vârsta de debut a insuficienței ovariene primare ca și creșterea nivelurilor de FSH se corelează invers proporțional cu lungimea repetiției CGG.

## C 2.3. Manifestări clinice ale SXF

<b>Caseta 3. Trăsăturile clinice caracteristice ale SXF:</b>
<p>1) Manifestări cranio-faciale: dismorfism facial, cap mare cu fruntea înaltă și lată, urechi mari și clăpăuge, ovalul feței alungit cu mandibula mare, proeminentă. Nasul, de obicei, are o bază lată și vârful în formă de gheară. Deseori irisul este de culoare deschisă.</p> <p>2) Mâinile și picioarele sunt mari, falangele distale ale degetelor – late.</p> <p>3) Modificările din partea țesutului conjunctiv întâlnite la 49% dintre copii se manifestă prin:</p>

piele hiperplastică, însoțită de vergeturi, ligamente și articulații hipermobile. Dintre malformațiile congenitale de cord mai frecvent se întâlnește prolapsul de valvă mitrală (28% din cazuri).

4) Simptomatologia neurologică este nespecifică și cel mai des este similară celei întâlnite la majoritatea copiilor cu retard mental: hipotonie musculară slab exprimată (47% din cazuri), tulburări de coordonare (34% din cazuri), reflexe osteo-tendinoase ușor majorate (22% din cazuri), mai rar (15% din cazuri) se constată hiperchineze extrapiramidale manifestate prin grimase stereotipe – încruntarea frunții, sprâncenelor, atetoză etc. Sindromul convulsiv se întâlnește la 8-10% din cazuri.

5) Retardul mental moderat prezent la băieții afectați în 35% din cazuri. Cel mai des subiecții cu sindromul X-fragil prezintă o deficiență mentală ușoară și moderată, mult mai rar – un intelect liminar și retard mental sever. Imaturitatea psihică în 85% din cazuri este însoțită de sindromul de hiperactivitate motorie și de un grad accentuat de labilitate afectivă – 94% din cazuri. De asemenea, 86 % dintre copiii cu s. X-fragil au așa manifestări precum: izolare, timiditate, frică, indiferență, negativism față de anturaj.

6) Tulburările de limbaj sunt întâlnite practic la toți copiii (99% din cazuri) cu s. X-fragil, 38% din cazurile printre copiii de vârstă fragedă se caracterizează printr-un ritm majorat însoțit de numeroase perseverențe, care apar sub aspectul unor fraze sau ale unor cuvinte ce se repetă.

#### C 2.4. Factorii de risc

<b>Caseta 4. Factorii de risc ai SXF</b>	
Factori de risc	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nemodificabili</li> <li>• Factorii de risc modificabili, bine documentați</li> </ul>
<i>A. Nemodificabili:</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Vârsta</li> <li>✓ Rasă</li> <li>✓ Sex</li> <li>✓ Greutatea ponderală mică la naștere</li> <li>✓ Anamnestical familial de SXF</li> </ul>
<i>B. Factorii de risc modificabili, bine documentați:</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ (Defecte la naștere</li> <li>✓ Boli ale placentei</li> <li>✓ TORCH infecții,</li> <li>✓ Hipertensiune arterială</li> </ul>

#### C 2.5. Evaluarea SXF

<b>Caseta 5. Principiile de examinare a pacienților cu SXF</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• În procesul de recuperare a pacienților cu SXF se recomandă utilizarea sceler standardizate pentru documentarea deficiențelor neurologice, nivelului de dizabilitate, independenței funcționale, suportului pentru familie, calității vieții, precum și progresului reabilitării.</li> <li>• Copiii cu SXF trebuie testați pentru deficiențe mentale, senzitive, cognitive, de comunicare, de deglutiție de către clinicieni cu instruire specială.</li> <li>• Se recomandă ca evaluarea inițială să includă istoricul complet al bolii și examinarea fizică, în special, focalizată pe următoarele: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Factorii de risc pentru SXF;</li> <li>- Testarea mutațiilor și premutațiilor</li> <li>- Comorbiditățile medicale;</li> <li>- Riscul dezvoltării tulburărilor comportamentale;</li> <li>- Istoricul de administrare a antipsihoticelor (cazuri rare);</li> <li>- Consiliere genetică pentru familie și îngrijitori.</li> </ul> </li> </ul>

## C 2.6. Evaluarea funcției cognitive

### Caseta 6. Evaluarea cognitivă la pacienții cu SXF

- Evaluarea cognitivă vizează determinarea capacităților și limitelor copilului cu SXF în vederea exprimării dorințelor, necesităților și înțelegerii, precum și capacității lor de a contribui la planul de tratament (inclusiv aprobarea formelor și directivelor avansate) și capacității de a înțelege instrucțiunile care influențează succesul procesului de reabilitare (deseori aceste momente vizează părinții copilului).
- Se recomandă ca evaluarea cognitivă să fie adresată următoarelor domenii: tulburărilor de atenție, memorie, gândire, socializare.
- Se recomandă ca evaluarea abilităților de comunicare să fie adresată următoarelor arii: neglijare spațială, limbajul, cititul, scrisul și praxie.

## C 2.7. Evaluarea limbajului și vorbirii

### Caseta 7. Evaluarea limbajului și vorbirii

Aplicarea testului screening pentru determinarea prezenței și gradului de expresie a limbajului

## C 2.8. Teste de diagnosticare al SXF la copii

### Caseta 8. Teste de diagnostic în SXF la nou-născut

1. NSG (este non-invazivă și ușor disponibilă, poate fi utilă doar în leziuni superficiale sau evolutive)
2. CT cerebrală (rapid și ușor disponibil, poate identifica leziuni superficiale, însă poți rata TVC și AVCI acut, risc de radiații)
3. RMN cerebrală (identifică TSV și AVCI, pacientul poate necesita sedare, MRA / MRV poate demonstra patologia vaselor, Spectroscopia MR poate fi utilă în diagnosticarea tulburărilor metabolice)
4. EEG (poate completa examenul în cazul în care există activitate convulsivă asociată sau suspectată)
5. Examenul general de sânge, urină, LCR (pot fi indicate)
6. Examenul placentei (poate fi indicat conform recomandărilor specialiștilor)
7. ECG, EchoCG (poate fi indicată pentru a evalua cauzele cardiace)
8. Teste molecular genetice
9. Oftalmoscopia

### Caseta 9. Teste de rutină în SXF la copil

1. RMN cerebrală
2. CT cerebrală
3. Ecoul Doppler
4. EEG
5. Echocardiografia
6. Teste molecular genetice
7. Audiologia
8. Oftalmoscopia

### Caseta 10. Teste complementare în SXF la copil

1. Hemograma și rata de sedimentare (hemoglobina serică și fierul) \*
  2. Biochimie sanguină cu profil hepatic și renal
  3. Studiu cardiologic cu ultrasunete (evaluarea transesofagiană) și ECG
  4. Examenul general de urină și toxice în urină
  5. Studiu LCR, dacă se suspectează o infecție
  6. Teste de depistare a infecțiilor intrauterine
  7. Aminoacizii serici
- \* Recomandare puternică.



### C.2.9. Diagnosticul prenatal

#### Caseta 11. Diagnosticul prenatal în SXF

- Persoanele care au un istoric familial agravat cu cazuri de retard mental sau care sunt cunoscuți a fi purtători ai mutației genei FMR1, pot efectua diagnosticul prenatal inclusiv biopsia de vilozități corionice (CVS) sau amniocenteza cu studiul molecular-genetic.
- Analiza mutației genei FMR1 ar trebui să aibă loc cu tehnicile moleculare adecvate, care demonstrează amplificarea CGG în cadrul genei FMR1.
- Consilierea genetică este esențială pentru interpretarea investigațiilor de diagnostic ADN pentru familie și asigurarea suportului în timpul și după procesul de luare a deciziilor.

#### Caseta 12. Screeningul statutului de purtător la femeile de vârstă reproductivă

- Prevenția primară presupune detectarea unei femei purtătoare înainte de a avea o sarcină cu FXS.
- Prevenția secundară înseamnă prevenirea nașterii unui copil cu FXS într-o familie în care există deja un copil diagnosticat cu FXS.
- Diagnosticul prenatal se face prin testul PCR care amplifică fragmentele cu repetiții. Statusul metilării ADN din vilozități poate conduce la interpretări greșite deoarece un status non metilat al vilozităților se poate asocia cu un status metilat în țesuturile fetale.
- Nu se recomandă amniocenteza deoarece se face mai târziu decât biopsia de vilozități coriale și necesită un timp mai mare pentru cultură care să furnizeze suficient ADN.
- Se preferă recoltarea probei din vilozități coriale.

#### Caseta 13. Consilierea genetică

- Toți bărbații cu mutație completă vor avea FXS și, deși severitatea afectării nu poate fi prezisă de mărimea mutației, totuși, prezența concomitentă și a unei premutații sau lipsa metilării în majoritatea moleculelor din mutația completă vor determina un fenotip mai puțin sever.
- Femeile cu mutație completă prezintă un spectru larg de fenotipuri, de la absența oricărei manifestări până la dificultăți medii de învățare și chiar afectare la fel de severă ca în cazul bărbaților cu mutație completă. Gradul de severitate nu este predictibil în funcție de mărimea mutației și nici de paternul inactivării cromozomului X.
- Femeile cu premutație prezintă risc de disfuncție ovariană și probabil infertilitate.
- Bărbații vârstnici cu premutație și, mai rar, femeile vârstnice cu premutație prezintă risc de FXTAS manifestat prin: tremor intențional și ataxie asociate adesea cu deteriorare cognitivă și comportamentală progresivă.
- Majoritatea bărbaților afectați și marea majoritate a femeilor afectate moștenesc mutația de la mamă care este purtătoare de premutație sau mutație completă.
- Femeile purtătoare de mutație completă au 50% șanse la fiecare sarcină de a o transmite.
- Femeile cu premutație au 50% șanse la fiecare sarcină de a transmite o mutație completă, în funcție de mărimea repetițiilor (3% pentru alelele ce conțin 55-59 repetiții până la 100% peste 90 CGG).
- Bărbații cu premutație o transmit tuturor fiicelor dar nici unul dintre fii nu va fi afectat. Există posibilitatea ca un bărbat cu premutație, deci neafectat, să aibă fete afectate, datorită unui mosaicism gonadal pentru mutația completă.
- Fii bărbaților cu premutație nu vor dezvolta FXS și nici FXTAS.

### C 2.10. Diagnostic imagistic la pacienții cu SXF

#### Caseta 14. Unele anomalii posibile în SXF la copii

<i>Examinarea</i>	<i>Modificări posibile</i>
A. EEG	1. Traseu lent și monomorf în stare de veghe (la 18 luni) 2. Bufeuri de unde lente intermitente și ritmice se supraadaugă ritmului de fond (între 3 și 8 ani) 3. Anomalii paroxistice, cel mai bine evidențiate în cursul somnului, sub forma

	de focare de vârfuri sau de vârfuri bilaterale 4. „Sărăcire“ a ritmului de bază și prezența în cursul somnului de bufeuri de vârfuri-undă generalizate cu o puternică activare a vârfurilor multifocale 5. Anomalii apropiate hipoaritmiei și sindromului Lennox-Gastaut 6. Crize focale, absențe, status-absență, mioclonii, status mioclonic
B. CT și / sau RMN cerebrală	1. Atrofie cerebrală nespecifică
C. Testul molecular-genetic	1. Analiză ADN pentru a confirma diagnosticul 2. Testarea pentru mutația genei FRAXA

### C 2.11. Diagnosticul diferențial al SXF

<b>Caseta 15. Diagnosticul diferențial cu alte boli genetice însoțite de retard mental și tulburări de comportament:</b>	
Sindromul Angelman,	include de asemenea o deleție în 15q11-q13 (zona maternă a genei). Genele-candidate din zona critică a SA conțin genele UBE3A, un produs proteic care este important pentru modificarea proteinei prin intermediul GABRA3 și receptorului GABA <sub>A</sub> . În tablou clinic predomină: lipsa vorbirii, microcefalie, convulsii, mișcări ataxice de marionetă, râset inadecvat și dismorfism facial
Sindromul Prader-Willi,	are o deleție în cromozomul 15q11-q13 obținut de la tată sau o disomie (UPD) a cromozomului 15 obținută de la mamă. Genomul-candidat pentru SPW este SNRPN, care codifică ribonucleoproteina implicată în sinteză mPHK. Particularitățile clinice clasice includ: hipotonia nou-născuților, probleme de alimentare în pruncia timpurie, creștere excesivă în greutate cu hiperfagie la vârsta de la 12 luni până la 6 ani, compulsii alimentare, hipogonadism, întârziere în dezvoltarea globală, ochi de migdală, buza superioară subțire și colțuri coborâte ale gurii
Sindromul Rett,	se caracterizează prin stagnarea, apoi prin regresia dezvoltării. Se remarcă cel mai des la pacienții de sex feminin. Este o stare dominantă legată de cromozomul X, cu mortalitate estimată pentru bărbații afectați. Patologia este cauzată de mutații în MeCP2, un represor transcripțional (Xq28). Sunt caracteristice: microcefalie progresivă, convulsii, ataxie și comportament autist.
Sindromul Asperger	o stare caracterizată prin: deteriorarea interacțiunilor sociale, modele repetitive de comportament și interese limitate. Cândva, SA era considerat o boală independentă, în prezent, în conformitate cu DSM-5, este clasificat ca TSA. Sindromul Asperger apare de obicei la copii cu vârsta peste 3 ani, cel mai des la bărbați. Persoanele cu sindromul Asperger pot avea: probleme de comunicare, comunicare non-verbală slabă, multe dintre ele au abilități cognitive și lingvistice bune, întârzieri motrice în copilăria timpurie, neîndemânare, abilități motorii fine patologice, anomalii ale mersului și mișcări ciudate.

Sindromul Marfan	este o boală ereditară a țesutului conjunctiv care se transmite într-un mod autozomal dominant. Sindromul afectează: sistemul vizual, cardiovascular și osos. SM clasic (tipul 1, MFS1) este o afecțiune cauzată de deficiența proteinei structurale fibrilina-1 și dereglarea transmiterii semnalelor factorului de creștere și transformare a citokinelor beta (TGFβ). Pacienții care prezintă manifestări clinice ale MFS, precum și variante genetice ale genei factorului de creștere și transformare beta a receptorului-1 (TGFβR1) și genei factorului de creștere și transformare beta a receptorului-2 (TGFβR2) sunt desemnate ca tipul 2 al MFS (MFS2).
Tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție (ADHD)	este o stare de neatenție și distractibilitate, cu sau fără hiperactivitate. Conform DSM-5, sunt caracteristice 3 tipuri de sindrom de deficit de atenție / hiperactivitate: tulburare de atenție predominantă, hiperactivitate predominantă / impulsivitate și stare mixtă. Boala se dezvoltă nu mai târziu de vârsta de 12 ani. Simptomele se pot manifesta atât la școală, cât și la domiciliu. Tulburarea nu este asociată cu schizofrenia sau cu un alt episod psihotic, cu starea de dispoziție, anxietatea, disocierea, tulburarea de personalitate sau cu substanțe psihoactive.
Alte anomalii cromozomiale structurale însoțite de retard mental și tulburări de comportament	

## C 2.12. Recomandările terapeutice în SXF

<b>Caseta 16. Principiile de tratament</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ <b>Tratamentul</b> este simptomatic, neurologic, psihocorecție individualizată.</li> <li>❖ Un tratament specific care să rezolve cauza bolii, adică să încerce să oprească sau să reverseze calea aberantă patofiziologică ce necesită o cunoaștere mai bună a modului în care lipsa proteinei FMRP determină disfuncție neuronală.</li> <li>❖ Pentru copiii cu reflux gastroesofagian sever este indicată o dieta specială.</li> <li>❖ Fenobam și minociclina sunt două din medicamentele supuse trialurilor clinice. Cu toate acestea este puțin probabil să fie identificată o moleculă care să vindece boala.</li> <li>❖ În cazul unora dintre copii medicamentele ameliorează simptomele comportamentale astfel încât acestia vor putea avea abilitatea de a învăța.</li> <li>❖ <b>Intervenția timpurie</b> este foarte importantă pentru ca un copil care suferă de SXF să aibă cel mai bun start posibil și pentru a avea șansa de a beneficia de cât mai multe abilități individuale.</li> </ul>

<b>Caseta 17. Metodele terapeutice și efectele scontate</b>	
<b>Metode terapeutice</b>	<b>Efecte obținute</b>
<b>1. Măsurile generale / Asistență medicală periodică:</b>	1. Gestionarea simptomelor și a problemelor de sănătate poate necesita o echipă multidisciplinară 2. Este necesară monitorizarea periodică a modificărilor fizice, cum ar fi scolioza și afecțiunile gastro-intestinale și cardiace
<b>2. Terapia nutrițională:</b>	1. Dietă bogată în calorii, cu conținut ridicat de grăsimi, care să-i asigure o creștere normală și o îmbunătățire a abilităților mentale 2. Suplimente de calciu și minerale pentru a întări oasele și scolioza 3. În unele cazuri este necesară hrănirea prin introducerea unui tub nasogastric sau direct în stomac prin gastrostomie
<b>3. Terapie fizică /</b>	1. Îmbunătățește sau menține mobilitatea și echilibrul

<b>Hidroterapie:</b>	2. Reduce încordarea spatelui și membrelor 3. Oferă cursuri de antrenare pentru pacienții cu scolioză (crearea unei poziții adecvate de ședere și la îmbunătățirea abilităților de mers pe jos, a echilibrului și a flexibilității)
<b>4. Ergoterapie / terapie ocupațională:</b>	1. Îmbunătățește sau menține utilizarea mâinilor 2. Reduce mișcările stereotipice ale mâinii, cum ar fi răsucirea, spălarea, aplatizarea, frecarea sau atingerea 3. Predă activități auto-direcționate cum ar fi îmbrăcarea și hrănirea
<b>5. Logopedia:</b>	1. Oferă comunicare nonverbală 2. Îmbunătățește interacțiunea socială
<b>6. Intervenția comportamentală</b>	1. Practica și dezvoltarea unor obiceiuri bune de somn pot fi utile pentru tulburările de somn
<b>7. Asistență fizică:</b>	1. Bretele sau intervenții chirurgicale pentru a corecta scolioza 2. Splinte pentru a ajusta mișcările mâinilor
<b>8. Medicație:</b>	1. Pentru a reduce problemele de respirație 2. Pentru a elimina problemele de ritm cardiac anormal 3. Pentru ameliorarea indigestiei și a constipatiei 4. Pentru a controla convulsiile 5. Controlul rigidității 6. Controlul somnului
<b>9. Servicii de suport</b>	1. Serviciile academice, sociale și de formare profesională pot contribui la integrarea în școală, muncă și activități sociale 2. Modificările speciale pot face posibilă participarea.

<b>Caseta 18. Remediile medicamentoase ce pot fi indicate la pacienții cu SXF</b>	
<b>1. Antiepileptice:</b>	1) Acidum valproicum 2) Carbamazepinum 3) Fenobarbitalumum 4) Leviteracetamum 5) Lamotriginum 6) Topiramatum 7) Diazepamumum 8) Dieta ketogenică
<b>2. Antidepresive:</b>	1) Trazodonum 2) Bupropionum 3) Antidepresantele triciclice
<b>3. Medicamente pentru tratarea tulburărilor de hiperactivitate și atenție:</b>	1) Atomoxetinum
<b>4. Antipsihotice</b>	1) Olanzapinum, 2) Risperidonum

### C.2.13. Monitorizare și supraveghere

<b>Caseta 19. Complicații posibile</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• reflux gastroesofagian</li> <li>• sinuzită</li> <li>• otită medie</li> </ul> <p>Sunt posibile:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• luxația șoldului, hernie, hipotonie</li> </ul>

#### **Casetă 20. Monitorizarea pacienților cu SXF**

- ❖ Totuși, cu ajutorul unui plan de tratament individualizat care va fi aplicat în anii preșcolari, copiii afectați pot atinge potențialul maxim. Cei mai mulți dintre copii cu sindromul X-fragil ar trebui să beneficieze de sprijinul unei echipe de medici și educatori specializați.
- ❖ Echipa multidisciplinară ar putea să includă un neuropediatru, genetician, logoped, fizioterapeut, educatori speciali, psihologi dar și medici psihiatri.
- ❖ De asemenea, în caz de necesitate, se va consulta:
  - Medicul genetician (planificarea familiei și decizii referitoare la reproducere)
  - Logopedul
  - Fizioterapeutul
  - Psihoterapeutul (terapie comportamentală pentru abordarea problemelor legate de contactul social, vizual, tehnici de reducere a stresului, funcționării cognitive, simptomelor ADHD și agresivității, precum și terapie de integrare senzorială, în caz de probleme comportamentale)
  - Psihologul
  - Neuropatologul: rezolvarea problemelor legate de activitatea convulsivă
  - Cardiologul (prolapsul valvei mitrale)
  - Otorinolaringologul
  - Oftalmologul: abordarea problemelor de strabism
  - Gastroenterologul
  - Chirurgul-ortoped
  - Nutriționistul: pentru pacienții cu fenotipul sindromului Prader-Willi.

## D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<p><b>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic de familie certificat;</li> <li>• asistenta medicală.</li> </ul> <p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cântar;</li> <li>• panglica–centimetru;</li> <li>• taliometru;</li> <li>• fonendoscop;</li> <li>• tonometru;</li> <li>• electrocardiograf;</li> <li>• laborator clinic standard</li> </ul>
<p><b>D.2. Instituțiile/ secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu</b></p>	<p><b>Personal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pediatru, neuropediatru, psiholog.</li> <li>• asistente medicale;</li> <li>• asistente sociale</li> <li>• medic de laborator.</li> </ul> <p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cântar;</li> <li>• panglica–centimetru;</li> <li>• taliometru;</li> <li>• fonendoscop;</li> <li>• tonometru;</li> <li>• ciocan neurologic</li> <li>• electrocardiograf;</li> <li>• cabinet de diagnostic funcțional;</li> <li>• cabinet radiologic;</li> <li>• laborator clinic standard</li> </ul>
<p><b>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pediatru, neuropediatru, genetician, logoped, psiholog, kinetoterapeut, asistent social.</li> <li>• asistente medicale;</li> </ul> <p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cântar;</li> <li>• panglica–centimetru;</li> <li>• taliometru;</li> <li>• fonendoscop;</li> <li>• tonometru;</li> <li>• ciocan neurologic;</li> <li>• electrocardiograf;</li> <li>• cabinet de diagnostic funcțional;</li> <li>• cabinet radiologic;</li> <li>• laborator clinic standard</li> </ul>

### E.INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI CONFORM SCOPURILOR

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Sporirea numărului de pacienți, cărora li s-a stabilit în primii ani de viață diagnosticul de <i>Sindrom X-fragil</i>	Ponderea pacienților cu diagnosticul de <i>Sindrom X-fragil</i> , în vîrstă de pînă la 18 ani, cărora li s-a stabilit diagnosticul în primii 3 ani de viață (în %)	Numărul de pacienți cu diagnosticul de <i>Sindrom X-fragil</i> , în vîrstă de pînă la 18 ani, cărora li s-a stabilit diagnosticul în primii 3 ani de viață, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de <i>Sindrom X-fragil</i> , în vîrstă de pînă la 18 ani, care se află la supravegherea medicului de familie, pe parcursul ultimului an
2.	Îmbunătățirea calității în examinările clinice și paraclinice ale pacienților cu <i>Sindrom X-fragil</i>	Ponderea pacienților cu diagnosticul de <i>Sindrom X-fragil</i> , în vîrstă de pînă la 18 ani, cărora li s-a efectuat examenele clinice și paraclinice obligatoriu, conform recomandărilor din PCN <i>Sindrom X-fragil</i> (în %)	Numărul de pacienți cu diagnosticul de <i>Sindrom X-fragil</i> , în vîrstă de pînă la 18 ani, cărora li s-a efectuat examenele clinice și paraclinice obligatoriu, conform recomandărilor din PCN <i>Sindrom X-fragil</i> , pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de <i>Sindrom X-fragil</i> , în vîrstă de pînă la 18 ani, care s-au aflat la tratament de staționar în secțiile specializate, pe parcursul ultimului an
3.	Ameliorarea calității tratamentului la pacienții cu <i>Sindrom X-fragil</i>	Ponderea pacienților cu diagnosticul de <i>Sindrom X-fragil</i> , în vîrstă de pînă la 18 ani, cărora li s-a indicat tratament conform recomandărilor din PCN <i>Sindrom X-fragil</i> (în %)	Numărul de pacienți cu diagnosticul de <i>Sindrom X-fragil</i> , în vîrstă de pînă la 18 ani, cărora li s-a indicat tratament conform recomandărilor din PCN <i>Sindrom X-fragil</i> pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de <i>Sindrom X-fragil</i> , în vîrstă de pînă la 18 ani, care s-au aflat la tratament de staționar în secțiile specializate, pe parcursul ultimului an

**ANEXE**

**Anexa1. Fișa standardizată de audit medical**

<b>FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PCN SINDROMUL X-FRAGIL LA COPIL"</b>		
	<b>Domeniul Prompt</b>	<b>Definiții și note</b>
1	Denumirea IMSP evaluată prin audit	
2	Persoana responsabilă de completarea fișei	Nume, prenume, telefon de contact
3	Nr de înregistrare a pacientului din "Registrul de evidență a bolilor infecțioase f.060/e"	
4	Nr fișei medicale a bolnavului staționar f.300/e	
5	Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
6	Mediul de reședință	0=urban; 1=rural; 9=nu știu.
7	Genul/sexul pacientului	0 = masculin; 1 = feminin; 9 = nu este specificat.
9	Numele medicului curant	
10	Categoria Sindromul X-Fragil	
<b>INTERNAREA</b>		
11	Data debutului simptomelor	Data (DD: MM: AAAA) sau 9 = necunoscută
12	Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
13	Timpul/ora internării la spital	Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut
14	Secția de internare	Secția de profil terapeutic = 0; Secția de profil chirurgical = 1; Secția de terapie intensivă = 2;
15	Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea stării generale a copilului	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>DIAGNOSTICUL</b>		
16	Evaluarea semnelor critice clinice	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
17	Anamneza	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
18	Examenul fizic , incluzând evaluarea statutului funcțional	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
19	Investigații paraclinice	Au fost efectuate: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
21	Aprecierea factorilor de risc	Au fost estimați după internare: nu = 0; da = 1
<b>ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR (pentru HCAP)</b>		
22	Pacienții internați de urgență în staționar	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
23	Pacienții internați programat cu îndreptare de la medicul de familie	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>TRATAMENTUL</b>		
24	Tratament cu hormone de creștere	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
25	Tratament cu preparate de calciu, vitamina D	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
26	Tratament simptomatic	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA</b>		
27	Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital, precum și data decesului.
<b>DECESUL PACIENTULUI LA 30 DE ZILE DE LA INTERNARE</b>		
29	Decesul în spital	Nu = 0; Deces al persoanei cu VS = 1; Deces favorizat de VS= 2; Alte cauze de deces = 3; nu se știe = 9



## **Anexa 2. Informații pentru părinți**

### **SINDROMUL X-FRAGIL – INFORMAȚII PENTRU PĂRINȚI**

Sindromul X fragil (sau Sindromul Martin-Bell) este o afecțiune genetică, determinată de o modificare genetică al cromozomului X, această afecțiune fiind considerată a doua cauza de deficiență mentală din lume, după Sindromul Down. Boala poate afecta ambele sexe, predominând uneori în cazul bărbaților.

Afecțiunile cromozomiale pot fi moștenite sau nou dobândite ale materialului genetic, modalitatea de transmitere este uneori dominantă, fiind suficientă existența unui singur cromozom „defect” pentru a se activa boala. În cazul Sindromului X fragil, defectele unei gene de pe acest cromozom, previn producția unei proteine importante (PKU fenilcetonurie) pentru sistemul nervos, afectând astfel transmiterea de impuls nervos.

Principala cauză apare în urma unor mutații ale grupului de gene FMR1, aceasta suferă modificări atipice cum ar fi repetiția anormală a cordonului CGG (numărul de repetări determină gradul de gravitate al bolii, peste aproximativ 200 de repetări stabilește diagnosticul de Sindrom X fragil).

Sindromul X fragil este moștenit la copii de la părinți. Orice persoană care are o anomalie a genei FMR1 o poate transmite copiilor săi.

Caracteristicile bolii din punct de vedere fizic, sunt următoarele:

- urechi mari
- față lungă
- platfus
- testicule mari la bărbați după pubertate

Printre simptomele care mai pot fi întâlnite la pacienții cu sindromul X fragil, se găsesc: convulsii, infecțiile de tip ORL, reflux gastroesofagian, probleme ale vederii, hernie inghinală și chiar afecțiuni cardiace.

Sindromul hiperkinetic (deficit de atenție) este întâlnit cu predominanță la bărbați și la 30 % din femei, ceea ce îl face cel mai comun diagnostic psihiatric la cei cu Sindromul X fragil.

Simptomele variază în funcție de pacient, dar unele pot fi întâlnite în toate cauzele.

În general se manifesta astfel:

- dificultăți de funcționare intelectuală, mulți dintre bolnavi sunt diagnosticați cu tulburări de atenție, hiperactivitate, anxietate.
- copii cu Sindrom X fragil au dificultăți în mulțimile mari din cauza zgomotelor și acest lucru poate duce la accese de furie din cauza hiperexcitabilității.
- printre problemele mentale s-ar mai putea număra și comportamentele de tip autist. Fetele vor avea mai puține semne fizice ale bolii comparativ cu băieții. Cei mai mulți dintre băieții cu Sindromul X fragil au tulburări de vorbire și limbaj. Aceștia pot întâmpina dificultăți în a vorbi clar.

Autismul sau bolile asociate cu acesta sunt frecvente la acești pacienți.

Sindromul X fragil se caracterizează prin anxietate socială, anxietatea fiind caracteristica principală în acest caz de boală cu o proporție de 75% .

Sindromul X fragil, poate fi diagnosticat cu ajutorul unor analize speciale de sânge, majoritatea băieților fiind diagnosticați în jurul vârstei de trei ani, perioadă în care manifestările bolii devin cu mult mai evidente. Cariotiparea poate dezvălui anomaliile cromozomiale.

Istoricul personal al pacientului poate arăta întârzierea psiho- motorie încă din perioada de sugar cât și în vorbirea cu dificultate. Testarea coeficientului de inteligență este un mare plus în diagnosticare. Pentru diagnosticare se vor face analize de sânge, dar și de evaluarea medicului pediatru, neurolog și genetician. În prezent diagnosticarea Sindromului X fragil se realizează cu ajutorul tehnicii PCR (polymerase chain reaction).

Pentru pacienții cu Sindrom X fragil, tratamentul este paliativ. Totuși, pentru aceștia un plan de tratament individualizat care va fi aplicat încă din anii preșcolari, copiii afectați pot atinge potențialul maxim de abilități cu ajutorul logopedului, fizioterapeutului, psihiatrului sau în diferitele centre specializate pentru astfel de afecțiuni.

Se pot administra tratament medicamentos cu antidepresive, anticonvulsive și antipsihotice.

## BIBLIOGRAFIE:

1. Alanay Y, Unal F, Turanli G, et al. A multidisciplinary approach to the management of individuals with fragile X syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2007;51(Pt 2):151–161
2. Bagni C, Tassone F, Neri G, Hagerman R. Fragile X syndrome: Causes, diagnosis, mechanisms, and therapeutics. *J Clin Invest.* 2012; 122(12): 4314–22.
3. Berry-Kravis E. Epilepsy in fragile X syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44(11):724–728
4. Berry-Kravis E, Abrams L, Coffey SM, Hall DA, Greco C, Gane LW, et al. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: clinical features, genetics, and testing guidelines. *Mov Disord.* 2007; 22(14): 2018–2030.
5. Coffee B, Keith K, Albizua I, Malone T, Mowrey J et al. Incidence of fragile X syndrome by newborn screening for methylated FMR1 DNA. *Am J Hum Genet* 2009;85:503–14. 6
6. Coffee B, Keith K, Albizua I, Malone T, Mowrey J, Sherman SL, et al. Incidence of Fragile X syndrome by newborn screening for methylated FMR1 DNA. *Am J Hum Genet.* 2009; 85: 503–14.
7. Dew-Hughes D. *Educating children with fragile X syndrome.* Florence: Routledge; 2003.
8. Dyer-Friedman J, Glaser B, Hessel D, Johnston C, Huffman LC, Taylor A, et al. Genetic and environmental influences on the cognitive outcomes of children with fragile X syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002; 41(3): 237–44.
9. Garcia-Nonell C, Ratera ER, Harris S, et al. Secondary medical diagnosis in fragile X syndrome with and without autism spectrum disorder. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(15):1911–1916. doi:1910.1002/ajmg.a.32290
10. Gauthey M, Poloni CB, Ramelli GP, Roulet-Perez E, Korff CM. Status epilepticus in fragile X syndrome. *Epilepsia.* 2010;51(12):2470–2473. doi:2410.1111/j.1528-1167.2010.02761.
11. Hagerman R, Hagerman P. Advances in clinical and molecular understanding of the FMR1 premutation and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Lancet Neurol.* 2013; 12(8): 786–98.
12. Hagerman RJ, Hagerman HP. *Fragile X Syndrome Diagnosis, Treatment, and Research.* 3rd ed. Baltimore, MD: John Hopkins University Press; 2002
13. Hall D, Tassone F, Klepitskaya O, Leehey M. Fragile X associated tremor ataxia syndrome in FMR1 gray zone allele carriers. *Mov Disord.* 2012; 27(2): 296–300.
14. McLennan Y, Polussa J, Tassone F, Hagerman R. Fragile X syndrome. *Curr Genomics.* 2011; 12(3):216–224
15. Moskowitz LJ, Carr EG, Durand VM. Behavioral intervention for problem behavior in children with fragile X syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2011; 116(6): 457–8.
16. Talisa VB, Boyle L, Crafa D, Kaufmann WE. Autism and anxiety in males with fragile X syndrome: an exploratory analysis of neurobehavioral profiles from a parent survey. *Am J Med Genet A.* 2014;164(5):1198–1203. doi: 1110.1002/ajmg.a.36468
17. Turk J. Fragile X syndrome: lifespan developmental implications for those without as well as with intellectual disability. *Curr Opin Psychiatry.* 2011; 24(5): 387–97.