

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

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

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

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

#### Bibliografie

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

2. ACOG Committee on Practice Bulletins / ACOG

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Recepționat 05.10.2012

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

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

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

#### SUMMARY

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

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

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

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

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

unexplained liver disease along with neurological or neuropsychiatric disorder, presenting of Kayser-Fleischer ring, low serum ceruloplasmin level, the amount of copper excreted in the urine in a 24-hour period.

**Results:** At 13 (32,5 %) of patients the mutation was not found, but ceruloplasmin level was low. At three patients from this group the main clinical neurological manifestations was tremor and bradykinesia, at other 10 patients the main and initial neurological symptoms was tremor. Three patients was with KF ring and low serum ceruloplasmin level.

**Conclusions:** The presence of neurological symptoms characteristics for WD and decreased serum CP is not sufficient for diagnosis of WD. Hypoceruloplasminemia-related movement disorder without KF rings, which exhibits mild low serum CP, a long-term stability of disease course, and no hepatic lesion is characteristic for our patients.

## РЕЗЮМЕ

### ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ГИПОЦЕРУЛОПЛАЗМИНЕМИЕЙ И МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ АТР7В.

**Ключевые слова:** БВ - болезнь Вильсона, ген АТР7В, церулоплазмин.

Церулоплазмин участвует в гомеостазе меди и железа в организме. При генетически обусловленном дефекте АТР7В, медь-транспортной АТР-азы в результате нарушений обмена меди в печени, связанных со снижением синтеза ферментативно активного церулоплазмينا и выведения меди с желчью развивается болезнь Вильсона (БВ), которая представляет собой редкое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, проявляющееся преимущественно в молодом возрасте и характеризующееся избыточным накоплением меди в организме.

**Цель** данного исследования - определение взаимосвязи между гипоцерулоплазминемией клинически схожей с БВ и мутациями в гене АТР7В.

**Материал и методы:** Обследовано 40 пациентов с болезнью Вильсона. Диагностика заболевания основывалась на клиническом осмотре, биохимических исследованиях, генетическом тестировании. Диагноз был установлен всем пациентам с необъяснимым поражением печени наряду с неврологической симптоматикой и нейropsychическими нарушениями, присутствием кольца Кайзера-Флейшера, низким уровнем сывороточного церулоплазмينا, повышенным уровнем экскреции меди с мочой в течение 24 часов. Было проведено прямое секвенирование 21 экзона гена АТР7В.

**Результаты:** У 13 (32,5 %) пациентов, которые клинически были схожи с БВ и в лабораторных показателях присутствовал низкий уровень церулоплазмينا, мутации не было обнаружено. При этом у троих из них было найдено кольцо Кайзера-Флейшера. В клинике у всех пациентов основной клинический симптом был тремор.

**Выводы:** Нами было замечено, что низкий уровень церулоплазмينا и присутствие симптоматики схожей с БВ при отсутствии мутаций не всегда подтверждает наличие болезни, при этом отсутствие мутаций не исключает БВ. При этом гипоцерулоплазминемия, как временная, отдельно предложенная нозология [18] протекающая клинически как БВ, характеризующаяся длительным стабильным течением заболевания и отсутствием печеночных изменений имеет место быть у наших пациентов.

## Introducere

Ceruloplasmina (CP) participă în schimbul cuprului și fierului în organism. Activitatea funcțională a ceruloplasminei se determină prin prezența ionilor de cupru, care pătrund în molecula lui în procesul biosintezei în rețeaua trans-Goldji a hepatocitelor în prezența АТР-azei transportătoare de cupru, АТР7В [1, 2]. La dereglarea totală sau parțială a funcției АТР7В, care este legată cu mutația sau deleția în gena АТР7В pe ambii cromozomi se dezvoltă BW. În procesul dat se dereglează eliminarea cuprului cu bila cu participarea АТР7В și ceruloplasminei [3-5], ca urmare acest microelement se acumulează în cantități considerabile în ficat și în zonele specifice ale creierului. Bolile neurologice cunoscute asociate cu descreșterea ceruloplasminei includ boala Wilson (BW), aceruloplasminemia ereditară (AE), boala Menkes (BM), mielopatia cuprum deficitară (MCD) [6-10]. AE este o patologie rară legată cu mutația genei ce codează apoceruloplasmina și e situată pe cromozomul 3q23-q25 [11, 12].

Se diagnostichează prin lipsa CP serice, iar manifestările clinice sunt neurodegenerarea, degenerarea retinei și diabetul zaharat [12]. BM este o boală asociată cu deficiența cuprului legată cu mutația în gena АТР7А ce împiedică participarea cuprului în calitate de cofactor al enzimelor, așa ca citocromoxidaza mitocondrială, superoxid dismutaza, dopamin beta-hidroxi-laza și tirozinaza [13-14]. BM afectează nou-născuți și sugari și se diagnostichează datorită dereglărilor clinice așa ca părul creț, anemia severă, ataxia, retardul mental, crize convulsive [14]. MCD este o boală neurologică asociată cu deficiența secundară a cuprului, clinic, se manifestă prin ataxia senzorială, spasticitatea membrilor inferioare și parestezia sacrală [10].

Mulți cercetători raportează că este foarte ușor de stabilit diagnosticul BW cu simptomatologia neurologică, nivelul jos al CP serice, cu prezența inelului corneal Kayser-Fleischer (inelul KF). Într-adevăr lipsa inelului KF complică stabilirea diagnosticului BW [15-17]. Lirong și colab. [18] au descris altă stare, pe

care au numit-o hipoceruloplasminemie-dereglarea motilității fără prezența inelului KF, asociată cu nivelul jos al CP serice. Decurgerea bolii a fost stabilă și de lungă durată.

**Scopul** lucrării noastre a fost cercetarea legăturii între hipoceruloplasminemia clinic asemănătoare cu BW cu mutațiile în gena ATP7B.

**Material și metode:** Studiul a inclus 40 de pacienți, care au fost urmăriți pentru o perioadă medie de timp  $68,9 \pm 5,6$  luni, din 39 familii independente și au fost supravegheați la Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală (CNSRGM) în perioada 2004-2011 (7 ani).

Studiul a fost aprobat de Comitetul Etic al CNSRGM și Comitetului Republican Etic (Ministerul Sănătății) și Consimțământul informat pentru includerea în studiu a fost obținut de la toți pacienții sau părinții lor.

Pentru fiecare familie a fost colectat istoricul medical și genealogic complet cu analiza tuturor membrilor, inclusiv cei bolnavi.

Screeningul membrilor familiei suspectați de BW a fost interpretat luând în considerare anamnestical clinic-genealogic, examenul neurologic, nivelul ceruloplasminei în ser, testele funcționale hepatice, examinarea în lampa de lumină pentru depistarea inelului Kayser-Fleischer (KF), ultrasonografia abdominală și rezonanța magnetică nucleară (RMN).

Diagnosticul de BW a fost stabilit în prezența următoarelor criterii: 1. prezența manifestărilor neurologice sau hepatice: boală hepatică inexplicabilă împreună cu tulburări neurologice sau neuropsihiatrice; 2. prezența inelului Kayser-Fleischer (KF); 3. nivelul scăzut al ceruloplasminei serice ( $< 20$  mg %), 4. mărirea excreției cuprului în urină într-o perioadă de 24 de ore (mai mult de  $100 \mu\text{g}/24$  ore sau mai mult de  $1600 \mu\text{g}/24$  ore după testul de provocare cu D-PCA) și anemie hemolitică Coomb's negativă este considerată ca un criteriu suplimentar (conform lui Roberts și Schilsky, 2008) [21]. Din păcate, biopsie hepatică în acest studiu nu a fost efectuată.

Implicarea hepatică s-a constatat pe baza evaluării clinice, testelor funcționale hepatice, ultrasonografiei. Implicarea neuropsihiatrică s-a bazat pe evaluarea clinică și RMN în cazuri individuale.

ADN-ul genomic a fost extras din sângele venos colectat în etilendiamintetraacetat (EDTA), folosind metodele standard. Secvențierea directă a produselor reacției de polimerizare în lanț (PCR) s-a efectuat folosind secvențierea în ciclu cu vopsea fluorescentă într-un secvențiator automat (Applied Biosystems, Germania). ADN la 100 persoane sănătoase a fost folosită ca grupa de control.

La o grupă de pacienți (13 persoane) cu istorie medicală de BW și nivelul jos al ceruloplasminei serice, la care mutațiile în gena ATP7B nu au fost depistate, au fost detaliat studiate rezultatele analizelor de la-

borator, examinării cu lampa de lumină, rezultatele ultrasonografiei organelor abdominale și tomografiei computerizate (TC) sau rezonanței magnetice nucleare (RMN).

**Rezultate:** Noi am analizat repartizarea pacienților cu BW în funcție de vârsta de debut, grup etnic, sex, manifestări clinice, prezența inelului Kayser-Fleischer și tipul de mutație (tabelul 1). Un interes major au prezentat pacienții la care mutația nu a fost depistată.

Nivelul CP serice a fost  $< 20$  mg/dl ( $M=13,8 \pm 1,4$  mg/dl) la 34 pacienți (85%). Excreția majorată a cuprului cu urina a fost prezentă la 28/40 de pacienți (70%) ( $M=242,89 \pm 14,7$  mg/24h), inelul KF a fost detectat în 17 (42,5%) cazuri.

La 13 (32,5 %) pacienți din numărul total mutația nu a fost depistată. Dintre ei au fost 4 (30,8%) femei și 9 (69,2%) bărbați. Vârsta medie 17,1 ani (9-34 ani). Durata bolii de la 1 an până la 6 ani. La trei pacienți din grupa dată manifestările clinice neurologice principale au fost bradikinezia și tremorul, la restul 10 simptomul principal și inițial al bolii a fost tremorul. Un interes major prezintă pacienții la care a fost depistat inelul KF-3 persoane și nivelul CP a fost scăzut considerabil.

Un bărbat cu vârsta 32 de ani a avut următoarele semne clinice ale bolii: *sindrom neurologic* cu tremor al membrelor inferioare, tremor al capului, care se intensifica după un efort fizic moderat, vorbire lentă și sacadată, afectarea scrisului, mers dificil și lent, periodic hipersalivație, ce alternează cu uscăciune în cavitatea bucală și cefalee difuză; *sindrom asteno-vegetativ* cu slăbiciune generală moderată, vertije; sindrom dispeptic cu inapetență, meteorism postprandial, scădere ponderală (15 kg în 4 ani), senzația de greutate în hipocondrul drept; *sindrom hemoragic* gingivoragii periodice, epistaxis; *sindrom dolor* cu senzația de greutate în hipocondrul drept.

Pacientul dat a avut ciroză hepatică, forma activă. Hipertensiune portală. Stare după înlăturarea splinei. Insuficiență hepato-celulară. Colecistită cronică calculoasă. Pielonefrită cronică. Analizele generale au arătat anemie ușoară (Hb 116 g/l) cu VSH 24 mm/oră. Biochimic: se determină creșterea transaminazelor: ALAT-51,5 u/l, ASAT-66 u/l; bilirubinei directe-7,9 mkmol/l; proba cu timol-14,2 un.; majorarea a-amilazei-49,7 u/l, lipazei-270 u/l; creșterea fosfatazei alcaline-361 u/l. Dozările ceruloplasminei, Cu seric și Cu în urină sunt prezentate în tabelul 2.

La ultrasonografia organelor interne în dinamică: din 1998 hepatomegalie cu ecogenitate sporită. Hipertensiune portală gr. II (dilatarea venei portă-1,4 cm; dilatarea venei splenice-1,0 cm). Prezența calculilor biliari mobili cu dimensiunea de 0,8 cm, care la USG din 30.07.2004 și 22.01.2005 nu se vizualizează. La USG din 30.07.2004 – prezența lichidului liber în abdomen în cantități mari și de la 22.01.2005-în cantități

**Manifestarea clinică și identificarea mutațiilor**

No	Sex	Vârsta de debut	Naționalitatea	Manifestările clinice	Inelul Kayzer-Fleischer	Prima mutație	A doua mutație
1	M	20	găgăuz	N	-	NI	NI
2	M	25	moldovan	H+N	+	NI	NI
3	F	13	moldovan	H+N	-	NI	NI
4	M	12	moldovan	H+N	+	NI	NI
5	M	16	moldovan	N	-	NI	NI
6	M	12	moldovan	N	-	NI	NI
7	F	9	moldovan	H+N	-	NI	NI
8	F	15	moldovan	H+N	-	NI	NI
9	M	34	moldovan	N	+	NI	NI
10	F	24	moldovan	N	-	NI	NI
11	M	16	moldovan	H+N	-	NI	NI
12	M	17	moldovan	H+N	-	NI	NI
13	M	9	moldovan	H+N	-	NI	NI

Abrevieri: H-hepatică, N-neurologică, H+N-hepatică+neurologică, NI-neidentificată;

moderate. Scintigrafia ficatului (09.12.1996): hepatosplenomegalie cu hipersplenism; Scintigrafia ficatului (22.03.2003): Imaginea ficatului cu formă modificată, contururi neregulate. Lobul drept micșorat în dimensiuni. Acumularea RF în lobul drept moderat intensivă, în lobul stâng – intensivă. RMN – cerebral (13.10.1999) atestă întărirea semnaltății RM a nucleilor bazali, n. Caudatus, n. Lenticularis și a talamusului, prezentând granulozitatea imaginilor acestor structuri.

Tabelul 2.

**Ceruloplasmina, Cu seric și Cu în urină în dinamică**

Data	Ceruloplasmina (Normal 300-380 mg/l)	Cu seric (Normal 11-22 mcmol/l)	Cu în urină (Normal 0,24-0,98 mcmol/l)
Ianuarie 2000	170,6 mg/l	27,0 mcmol/l	5,4 mcmol/l
Noiembrie 2002	125,4 mg/l	17,4 mcmol/l	6,7 mcmol/l
Martie 2003	149,4 mg/l	2,41 mcmol/l	5,6 mcmol/l
Aprilie 2003	164,1 mg/l	4,32 mcmol/l	2,68 mcmol/l
Ianuarie 2005	156,7 mg/l	5,37 mcmol/l	2,35 mcmol/l

După consultația oftalmologului: spasm al acomodației, îngustarea corneei și prezența inelului KF.

La un bărbat în vîrsta de 37 de ani pentru prima dată a fost diagnosticată BW. Diagnosticul a fost stabilit pe baza semnelor clinice, schimbărilor specifice de laborator, inclusiv prezența inelului KF. Al treilea pacient cu schimbări asemănătoare a fost un bărbat în vîrsta de 22 de ani, la care în afară de cele enumerate mai sus au fost prezente crize epileptice secundare (posttraumatice) tonico-clonice generalizate de frecvență moderată. La toți acești pacienți noi am stabilit

diagnosticul BW în concordanță cu criteriile (conform lui Roberts și Schilsky, 2008) [21] fără prezența mutațiilor.

La restul 10 pacienți, la care mutația nu a fost depistată, în clinică predominau schimbările neurologice: tremor, dizartria, distonia, mai puțin frecvent parkinsonism. Alte schimbări neurologice, cum sunt koreea, atetoză, mioclonus, ataxia, semne piramidale, hipersalivație și diferite dereglări motorii au apărut pe parcursul bolii. Schimbările hepatice au variat de la modificările neînsemnate ale probelor hepatice (4 pacienți), până la hepatomegalie moderată și schimbarea ecogenității și omogenității structurii ficatului (6 pacienți). Absolut la toți pacienți a fost depistat nivelul scăzut al CP în sânge, lipsa inelului KF și după tratamentul de probă cu D-penicilamină a fost observată majorarea eliminării cuprului cu urina. Luând în considerare că acest grup nu a întrunit criteriile suficiente pentru stabilirea diagnosticului de BW, noi am repartizat acești pacienți în grupul de suspecți. Dar la tratamentul de probă cu D-penicilamină a fost observată majorarea eliminării cuprului cu urina și ameliorarea tabloului clinic.

**Discuții:** Manifestările clinice ale BW sunt foarte variabile și stabilirea diagnosticului în copilărie este foarte dificilă [19,20]. Stabilirea diagnosticului corect și la timp reprezintă problema principală pentru clinicieni.

Conform lui Roberts și Schilsky, 2008 [21] pentru stabilirea diagnosticului de BW sunt necesare următoarele criterii: 1. prezența manifestărilor neurologice sau hepatice: boală hepatică inexplicabilă împreună cu tulburări neurologice sau neuropsihiatrice; 2. prezența inelului Kayser-Fleischer (KF); 3. nivelul scăzut al ceruloplasminei serice (< 20 mg %), 4. mărirea excreției cuprului în urină într-o perioadă de 24

de ore (mai mult de 100 µg/24 ore sau mai mult de 1600 µg/24 ore după testul de provocare cu D-PCA) și anemia hemolitică Coomb's negativă este considerată ca un criteriu suplimentar. Datele noastre au arătat că la 32,5% pacienți, la care diagnosticul molecular-genetic nu a evidențiat nici o mutație au fost prezente schimbările clinice, caracteristice pentru BW, nivelul jos al CP serice, excreția majorată a cuprului în urină, dar la 3 din ei a fost prezent și inelul KF, ce ne permite stabilirea diagnosticului și fără depistarea mutațiilor.

Schimbările considerabile ale CP sunt caracteristice pentru toate formele BW. Dar ele sunt caracteristice și pentru oameni sănătoși și pentru cei bolnavi cu diferite alte patologii neurologice. Încercări de a folosi indicii schimbului cuprului, mai ales CP, pentru aprecierea bazei genetice a polimorfismului clinic al BW au fost făcute de mai multe ori. Analiza particularităților clinice, originii etnice a părinților bolnavilor cu BW și concentrației CP serice la heterozigoți a permis lui Cox și colab. [22] se evidențiază trei tipuri genetice ale bolii, determinate de diferite alele ale BW; unul din tipurile date (cu debutul în timpul pubertății și dinamica gravă) s-a caracterizat prin deficitul sever al CP la bolnavi în timp ce la unul din părinți nivelul proteinei a fost scăzut moderat. S-a lansat ipoteza despre legătura între insuficiența funcțională probabilă a CP la bolnavi legată de schimbarea structurii lui primare și a formei decurgerii clinice a bolii. Noi nu am reușit să constatăm o corelație directă între forma clinică a bolii și nivelul CP serice, și n-am depistat mutații. În cazul dat probabil este necesar de menționat mai multe forme clinice ale maladiei. Konovalov a considerat că evidențierea tipurilor neurologice ale bolii este convențională, dar au importanța clinică, din motivul că fiecare tip anatomo-clinic își are particularitățile decurgerii bolii și evident prognosticului [24]. Mulți ani la rând au fost depuse eforturi pentru a descrie situația dată, dar fără un rezultat evident. Ultima cercetare savanților din China [18] a încercat să evalueze mai detaliat acest grup de pacienți.

Lirong [18] a prezentat 24 cazuri de pacienți cu simptomele neurologice specifice și descreșterea CP serice nu au fost diagnosticate ca BW. În supravegherea lor s-au aflat pacienți cu dereglări motorii, care au fost acompaniate cu descreșterea CP, descreșterea cuprului total în ser, creșterea cuprului liber și creșterea cuprului în urină. Acești pacienți nu au avut inelul KF, disfuncție hepatică și renală. Ei au numit așa o stare hipoceruloplasminemie – dereglări motorii specifice fără inelul KF și mutații în gena ATP7B. Dar hipoceruloplasminemia a fost tratată ca dereglarea motorie fără prezența inelului KF cu nivelul scăzut al CP serice și decurgerea bolii a fost stabilă și de lungă durată. Această cohortă de pacienți nu a corespuns după criteriile diagnostice nici diagnosticului de AE, BM, MCD, BW. Noi am comparat rezultatele noastre cu alte investigații din China, care au arătat că la 8,1% de

pacienți cu dereglări motorii idiopatice cu nivelul scăzut al CP serice a fost stabilit diagnosticul de Hipoceruloplasminemie cu dereglări motorii. În acest studiu la toți pacienții care au unit următoarele criterii a fost stabilit diagnosticul dat: (i) lipsa inelului KF; (ii) investigațiile de laborator au exclus disfuncția hepatică, dereglările renale, patologia glandei tiroide și paratiroide, anemia, malnutriția severă și hipoproteinemia; (iii) RMN cerebrală nu a arătat schimbări evidente în ganglionii bazali și cerebel; (iv) la toți pacienții a fost exclusă BM, AE, MCD [18].

Pentru stabiliți este sau nu această patologie BW sau o altă patologie genetic heterogenă cu dereglarea schimbului de cupru, acești pacienți necesită biopsia ficatului. La 13 pacienți (32,5%) noi nu am depistat mutația. La 3 din ei au fost prezente schimbările hepatice pronunțate și deficitul neurologic sever, excreția majorată a cuprului cu urina și nivelul jos al CP serice și prezența inelului KF. Șapte pacienți au prezentat dereglări motorii fără inelul KF, disfuncție hepatică, dereglări renale, și au fost acompaniate cu descreșterea CP în ser, cuprului total în ser, creșterea cuprului în urină și stabilitatea de lungă durată în decurgerea bolii.

#### **Concluzii:**

Analizând rezultatele noastre comparativ cu alte cercetări în domeniu, noi putem să facem următoarele concluzii: Prezența la pacienți a manifestărilor clinice specifice BW și nivelului scăzut de CP în serum sanguin nu reprezintă argumente suficiente pentru stabilirea diagnosticului de BW. Însă, lipsa mutațiilor în gena ATP7B la pacienții cu simptome clinice specifice, prezența inelului KF și cantitatea joasă a CP serice nu exclud prezența BW.

#### **Bibliografie**

- 1. Tanzi R. E., Petrukhin K., Chernov I.** Et al. // *Nature Genetics*. 1993. V. 5 P.344-350.
- 2. Chowrimootoo G. F. E., Ahmed H. A., Sezmour C. A.** // *Biochem. J*. 1996. V. 315. P. 851-855.
- 3. Davis W., Chowrimootoo G. F. E., Sezmour C. A.** // *Eur. J. Clin Invest*. 1996. V. 26. P. 893-901.
- 4. Izengar V., Brewer G. J., Dick R. D., Chung O. Z.** // *J. Lab. Clin. Med*. 1988. V. III. P. 267-274.
- 5. Gordon R. Thomas, John R. Forbes, Eve A. Roberts, John M. Walshe and Diane W. Cox:** The Wilson disease gene: spectrum of mutations and their consequences. *Nature Genetics*. Volume 9,1995;210-217. *Bull P.C.*, Thomas G. R., Rommens J. M. et al.// *Nature Genetics*. 1993. V. 5. P. 327-337.
- 6. Scheinberg IH, Gitlin D.** Deficiency of ceruloplasmin in patients with hepatolenticular degeneration. *Science* 1952; 116: 484-485.
- 7. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM,** et al. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993; 5: 327-337.

8. Logan JI, Harveyson KB, Wisdom GB, et al. Hereditary ceruloplasmin deficiency, dementia and diabetes mellitus. *QJ Med* 1994; 87: 663-670.
9. Schmidt CJ, Hamer DH, McBride OW. Chromosomal location of human metallothionein genes: implications for Menkes' disease. *Science* 1984; 224: 1104-1106.
10. Kumar N, Gross JB, Ahlskog JE. Copper deficiency myelopathy produces a clinical picture like subacute combined degeneration. *Neurology* 2004; 63: 33-39.
11. Xu X, Pin S, Gathinji M, et al. Aceruloplasminemia: an inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1012: 299-305.
12. Harris ZL, Klomp LWJ, Gitlin JD. Aceruloplasminemia: an inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr* 1998; 67 (suppl): 972S-977S.
13. Barnes N, Tsivkovskii R, Tsivkovskaia N, et al. The copper-transporting ATPases, Menkes and Wilson disease proteins, have distinct roles in adult and developing cerebellum. *J Biol Chem* 2005; 280: 9640-9645.
14. Schlieff ML, West T, Craig AM, et al. Role of the Menkes copper-transporting ATPase in NMDA receptor-mediated neuronal toxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 14919-14924.
15. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V. Wilson's disease. *Medicine* 1992; 71:139-164.
16. Ala AP, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet* 2007; 369:397-408.
17. Walshe, J.M. and M. Yealland. 1992. Wilson's disease: the problem of delayed diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 55:692-696.
18. J. Lirong, J. Jianjun, Z. Hua, F. Guoqiang, Z. Zuhao et al. Hipoceruloplasminemia-related movement disorder without Kayser-Fleischer rings is different from Wilson disease and not involved in ATP7B mutation. *European Journal of Neurology* 2009, 16: 1130-1137.
19. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mielivergani G: Wilson's disease in children: 37-year experience and revised king's score for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005, 11:441-448.
20. Gustincich S, Manfioletti G, Del Sal G, Schneider C, Carninci P. A last method for high-quality genomic DNA extraction from whole human blood. *Biotechniques* 1991; 11:298-300, 302.
21. Eve A. Roberts and Michael L. Schilsky. Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: An Update. *AASLD Practice guidelines. Hepatol* 2008, Vol. 47, No. 6: 20082089-2111.
22. Cox D. W., Fraser F. C., Sass-Kortsak A // *Am. J. Hum. Genet.* 1972. V. 24. P. 646-666.
23. Коновалов Н. В. Гепатоцеребральная дистрофия. М.: Медгиз, 1960.

Recepționat 29.08.2012

© Mariana Sprincean, Natalia Barbova, Elena Halabudenco, Ana Mișina, Tatiana Samoilenco

Mariana Sprincean<sup>1,2</sup>, Natalia Barbova<sup>1,2</sup>, Elena Halabudenco<sup>1</sup>, Ana Mișina<sup>1</sup>, Tatiana Samoilenco<sup>1</sup>

**PARTICULARITĂȚILE POLIMORFISMULUI CLINIC ȘI  
CITOGENETIC ÎN SINDROMUL TURNER**

<sup>1</sup> Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală  
<sup>1,2</sup> Curs Genetică Medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”

**SUMMARY**

**PECULARITIES OF CLINICAL AND CYTOGENETIC POLYMORPHISM IN TURNER SYNDROME**

**Keywords:** Turner syndrome, medical genetic counseling, diagnosis, karyotype.

**Background:** *In the study are analyzed peculiarities of clinical manifestations and cytogenetic features in Turner syndrome, which is a sex chromosomal abnormality, characterized by loss of gonosome (total or partial) with or without mosaics.*

**Material and methods:** *A group of 68 children with Turner syndrome was investigated during medical genetic counseling in the National Center for Reproductive Health and Medical Genetics.*