

CZU: 616-008.9-056.7:575.1/2

ASPECTE CLINICO-GENETICE ÎN MUCOPOLIZAHARIDOZE

REVENCO NINEL^{1,2}, SPRINCEAN MARIANA^{1,2},
GROSU VICTORIA^{1,2}, CIUNTU ANGELA^{1,2},
HADJIU SVETLANA^{1,2}

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”, ² IMSP Institutul Mamei și
Copilului, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat. Introducere. Mucopolizaharidozele (MPZ) reprezintă un tip de tulburări de stocare lizozomală, caracterizate printr-o acumulare excesivă de glicozaminoglicani, inclusiv sulfat de dermatan, sulfat de heparan, sulfat de keratan, sulfat de condroitină și hialuronan. **Scopul cercetării** constă în cercetarea aspectelor etiologice, genetice, polimorfismului clinic și particularităților de afectare multisistemică în mucopolizaharidoze. **Materiale și metode.** Am utilizat metoda observațională a studiilor oficiale, sinteza și analiza critică a articolelor publicate din anii 2016-2024 pe platformele PubMed, Medscape, NEJM, GeneCards, Lecturio, AMBOSS pentru cele VII tipuri de MPZ (sindroamele: Hurler, Scheie, Hunter, Sanfilippo, Morquio, Maroteaux-Lamy și Sly). **Rezultate.** Datele din literatură sugerează că în toate tipurile de MPZ ca rezultat al acumulării de GAG în lizozomi și în cele din urmă în spațiul extracelular se provoacă boli multisistemice prin mecanisme care sunt încă în proces de cercetare, dar probabil se datorează inducerii inflamației și distrugerii țesuturilor, cum ar fi osul, cartilajul, aorta și componente ale valvei cardiace. Manifestările bolii pot varia în funcție de tipul de MPZ, dar pot include disfuncții neurologice, inclusiv retard mental, mobilitate redusă din cauza bolilor osoase și articulare și boli cardiovasculare datorate valvelor cardiace anormale și dilatarea vaselor de sânge și manifestări renale. **Concluzii.** Afectarea multisistemică în cele 7 tipuri de MPZ includ afectarea sistemelor: nervos central, cardio-vascular, renal, osteo-muscular, etc., iar diagnosticarea aceste afecțiuni necesită o implicare a mai multor specialiști și o abordare interdisciplinară. Datele din literatură sugerează că afectările poliorganice din MPZ sunt determinate de acțiunea mutațiilor genice caracteristice tipurilor de MPZ și aspectelor genetice particulare. **Cuvinte-cheie:** mucopolizaharidoze, boli genetice, afectări multisistemice, aspecte clinico-genetice.

Summary. CLINICAL-GENETIC ASPECTS IN MUCOPOLYSAHARIDOSES. Introduction. Muco-polysaccharidoses (MPS) are a type of lysosomal storage disorders characterized by an excessive accumulation of glycosaminoglycans (GAG), including dermatan sulfate, heparan sulfate, keratan sulfate, chondroitin sulfate, and hyaluronan. **The aim of the research** consists in researching the etiological, genetic aspects, clinical polymorphism and the particularities of multisystemic damage in MPS. **Materials and methods.** We used the observational method of official studies, synthesis and critical analysis of articles published from 2016-2024 on the platforms PubMed, Medscape, NEJM, GeneCards, Lecturio, AMBOSS for the VII types of MPS (syndromes: Hurler, Scheie, Hunter, Sanfilippo, Morquio, Maroteaux-Lamy and Sly). **Results.** Data from the literature suggest that in all types of MPS the accumulation of GAGs in lysosomes and ultimately in the extracellular space causes multisystemic disease by mechanisms that are still under investigation, but probably due to the induction of inflammation and tissue destruction, such as bone, cartilage, aorta and heart valve components. Manifestations of the disease can vary depending on the type of MPS, but can include neurological dysfunction, including mental retardation, reduced mobility due to bone and joint disease, and cardiovascular disease due to abnormal heart valves and blood vessel dilation, and renal manifestations. **Conclusions.** Multisystemic manifestations in the 7 types of MPS include damage to the systems: central nervous, cardio-vascular, renal, osteo-muscular, etc., and the diagnosis of this condition requires the involvement of several specialists and an interdisciplinary approach. Data from the literature suggest that polyorganic lesions in MPS are determined by the action of gene mutations characteristic of MPS types and particular genetic aspects. **Key words:** mucopolysaccharidoses, genetic diseases, multisystemic effects, clinical-genetic aspects.

Резюме. КЛИНИЧЕСКО - ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА. Введение. Мукопо-лисахаридозы (МПС) - это тип лизосомальных нарушений, характеризующихся избыточным накоплением гликозаминогликанов (ГАГ), таких как дерматансульфат, гепарансульфат, кератансульфат, хондроитинсульфат и гиалуронан. **Цель исследования** - изучить этиологический, генетический, клинический полиморфизмы и мультисистемные особенности поражения при

мукополисахаридозе. **Материалы и методы.** Использовался обсервационный метод анализа литературы при помощи обзора, синтеза и критического анализа статей, опубликованных в 2016-2024 гг. на платформах PubMed, Medscape, NEJM, GeneCards, Lecturio, AMBOSS по VII типам МПС (синдромы: Hurler, Scheie, Hunter, Sanfilippo, Morquio, Maroteaux-Lamy и Sly). **Результаты.** Данные литературы свидетельствуют о том, что при всех типах МПС в следствие накопления ГАГ в лизосомах приводят к возникновению мультисистемного заболевания, обусловленного механизмами, которые еще недостаточно изучены, но, вероятно, связаны с инициацией воспаления и разрушением тканей, таких как кости, хрящи, аорта и компоненты клапанов сердца. Клинические проявления заболевания зависят от типа МПС и могут включать неврологические нарушения, в том числе умственную отсталость, снижение подвижности из-за болезни костей и суставов, сердечно-сосудистые заболевания вследствие аномалий клапанов сердца и расширенных кровеносных сосудов, а также почечные проявления. **Выводы.** Мультисистемное поражение при 7 типах МПС включает вовлечение центральной нервной системы, сердечно-сосудистой, почечной, опорно-двигательной и др. систем. Диагностика этих состояний требует вовлечение нескольких специалистов и использование междисциплинарного подхода. Данные литературы свидетельствуют, что полиорганные нарушения при МПС обусловлены действием генных мутаций, характерных для МПС, и обладают определенными генетическими особенностями.

Ключевые слова:

мукополисахаридозы, генетические заболевания, мультисистемные нарушения, клиничко-генетические аспекты.

Introducere. Mucopolizaharidozele (MPZ) sunt considerate un tip de tulburări de stocare lizozomală, caracterizate printr-o acumulare excesivă de glicozaminoglicani (GAG), inclusiv sulfat de dermatan, sulfat de heparan, sulfat de keratan, sulfat de condroitină și hialuronan [1]. În funcție de tipul de GAG acumulat, de enzimă deficitară și de fenotipul clinic, MPZ sunt clasificate în șapte grupe: MPZ I, MPZ II, MPZ III, MPZ IV, MPZ VI, MPZ VII și MPZ IX [2,3,4]. Toate MPZ au un model de moștenire autozomal recesiv, cu excepția MPZ II, care este transmis legat de cromozomul X. Manifestările frecvente includ complicații neurologice progresive și declin motor/cognitiv asociat, tulburări oftalmologice,

pierderea auzului, probleme gastrointestinale și hepatobiliare, probleme cardiorespiratorii, anomalii osoase și articulare, nanism și trăsături faciale grosiere - cu niveluri diferite de severitate [5].

Incidența MPZ variază pentru fiecare tulburare și în diferite populații și grupuri etnice, cu prevalența generală mergând de la 1,2 până la 16,9 peste 100.000 de născuți vii înregistrate în SUA și, respectiv, Arabia Saudită [6]. În Moldova se cunoaște 1 caz de mucopolizaharidoza de tip I la o fetiță în vârstă de 13 ani, o boală cu o incidență de 1 caz la 1 milion de nașteri.

Diagnosticul MPZ pornește în mod normal din suspiciunea clinică, trecând prin analize biochimice, inclusiv analize GAG urinare și teste enzimaticе și este confirmată prin diagnostic molecular [7,8]. După cum se știe, GAG-urile sunt heteropolizaharide, ai căror monomeri pot fi monozaharide, derivații lor amino, acidificați cu acetati, sulfați și acizi uronici. De obicei, acești biopolimeri se leagă de proteine, formând proteoglicani - cele mai importante componente ale substanței principale a țesutului conjunctiv [8]. Încetinirea hidrolizei lor în timp util duce la acumularea acestor compuși, ceea ce provoacă deja în primii trei ani de viață o perturbare a funcționării organelor și țesuturilor corespunzătoare: întârziere de creștere, nanism, dezvoltarea cifozei, scolioză, coaste în formă de paletă, scurtarea oaselor tubulare, rigiditatea articulațiilor, mărirea craniului. Sistemul nervos central suferă: dezvoltarea mentală lentă, convulsii, ataxie, surditate și defecte vizuale apar adesea. Copiii bolnavi se caracterizează prin trăsături faciale grosiere (gargoilism), pot apărea defecte cardiace, hepato- și splenomegalie [9,10].

Varianta clasică a mucopolizaharidozei este sindromul *Pfaundler-Hurler*. La astfel de pacienți, GAG-urile ușor solubile în apă (dermatan-, heparan sulfați) sunt depuse în ficat, splină, cartilaj și alte tipuri de țesut conjunctiv datorită blocului de α -iduronidază. Acumularea unor astfel de heteropolizaharide în pia-mater este deosebit de periculoasă; provoacă dezvoltarea hidrocefaliei. Tabloul clinic: cap mare, nas înfundat, hipertricoză, hipertelorism, dinți spați, limbă mare, buze groase, nas, obraji, gât scurt (gargoilism), înălțime până la 120 cm, deformare osoasă, cifoză, mâini gheare, splahnomegalie, carii, rigiditatea articulațiilor [11,12]. De regulă, copiii mor la vârsta de 10-16 ani din cauza hidrocefaliei și leziunilor cardiace. Datorită concentrației excesive de GAG în substanța interstițială și în celulele stromale, valvele aortice și, mai rar, mitrale ale inimii sunt deformatе, iar îmbătrânirea colagenului în intima vaselor de sânge

crește odată cu o îngustare paralelă a lumenului acestora. *Sindromul Hunter* de tip II este, de asemenea, similar clinic cu mucopolizaharidoza de tip I, dar simptomele sunt mai puțin pronunțate, apar mai târziu, iar speranța de viață este mai lungă. Moștenirea este legată de cromozomul X, recesiv. Activitate redusă a L-iduron sulfatazei, care se caracterizează prin acumularea de heparan și dermatan sulfat găsite în urină. Cursul este relativ benign; semnele clinice pronunțate pot să nu fie observate timp de până la doi ani. La această vârstă sunt caracteristice macrocefalia, herniile inghinale și ombilicale, apar ulterior îngroșarea nărilor, buzelor, limbii, întârzierea creșterii, hipertricoza, contracturile articulare, pielea îngroșată, gâtul scurt, dinții rari, convulsii, pierderea auzului și diaree. Inteligența păstrată. Pacienții mor cel mai adesea din cauza insuficienței cardiovasculare înainte de vârsta de 20 de ani [13]. *Sindromul Sanfilippo* se moștenește în mod autosomal recesiv. Predomină tulburările psihice: agresivitate, tulburări de somn și de vorbire, demență. Modificările somatice sunt ușoare, dar speranța de viață nu depășește 20 de ani. Diagnosticul este confirmat prin detectarea excesului de sulfat de heparan în diferite organe (ficat, splină, creier și pereții arteriali) [14]. *Sindromul Morquio* se caracterizează prin multiple leziuni ale scheletului (cifoscolioză) cu statură disproporționat de mică și deformare în valgus a articulațiilor genunchiului. Hipoplazia tipică a procesului odontoid al celei de-a doua vertebre cervicale, complicată de mielopatia acestei părți a măduvei spinării. Inteligența nu este de obicei afectată, dar pareza și paralizia sunt tipice. Moștenirea este de tip autosomal recesiv. Sulfatul de cheratan se depune în țesuturi. Moartea apare adesea din cauza insuficienței cardiovasculare [15]. Mucopolizaharidoza de tip V (*sindromul Scheie*) este rară, gena defectuoasă este localizată în segmentul 4p16. O caracteristică a cursului este dezvoltarea frecventă a stenozei aortice sau a insuficienței valvei aortice. Inteligența nu suferă în mod semnificativ. Tabloul clinic și morfologic corespunde în principal mucopolizaharidozei tip I [15]. *Sindromul Maroteaus-Lamy* este, de asemenea, fenotipic asemănător mucopolizaharidozei de tip I (statură joasă, cifoscolioză, rigiditate articulară, buze groase), dar inteligența nu este redusă, opacitatea corneei este posibilă [16]. Dermatan sulfatul se acumulează în principal în țesuturi datorită blocului N-acetilgalactozamin-4-sulfat sulfatazei (arilsulfatazei). Întârzierea creșterii începe cu 2-3 ani, complexul complet de simptome Gurler se dezvoltă până la vârsta școlară. Pacienții mor înainte de vârsta de 20 de ani.

Creșterea excreției de dermatan sulfat în urină [17]. **Scopul cercetării** constă în cercetarea aspectelor etiologice, genetice, polimorfismului clinic și particularităților de afectare multisistemică în mucopolizaharidoze.

Materiale și metode. Am utilizat metoda observațională a studiilor oficiale, sinteza și analiza critică a articolelor publicate din anii 2016-2024 pe platformele PubMed, Medscape, NEJM, GeneCards, Lecturio, AMBOSS. Analiza a constat în cercetarea datelor din literatura de specialitate sugestive pentru cele VII tipuri de mucopolizaharidoze (sindromemele: Hurler, Scheie, Hunter, Sanfilippo, Morquio, Maroteaux-Lamy și Sly). Sunt descrise aici numeroasele tipuri de mucopolizaharidoze identificate prin multiple studii preclinice in vitro și in vivo efectuate în ultimii 8-10 ani pentru a analiza patogeneza bolii, eficacitatea tratamentului terapeutic disponibil (terapie de substituție enzimatică), precum și noile terapii aflate în studiu.

Rezultate obținute: Mucopolizaharidoza (MPZ) este o constelație de mai multe boli genetice care se datorează deficienței oricăreia dintre cele 11 enzime care contribuie la degradarea glicozaminoglicanilor (GAG). MPZ I este cunoscut sub numele de sindromul Hurler și, respectiv, sindromul Scheie în formele severe și, respectiv, atenuate și se datorează deficienței de α -L-iduronidază, o enzimă care scindează zahărul cunoscut sub numele de acid iduronic din lanțurile GAG. MPZ II (sindromul Hunter), MPZ III (sindromul Sanfilippo), MPZ IV (sindromul Morquio), MPZ VI (sindromul Maroteaux-Lamy) și MPZ VII (sindromul Sly) se datorează deficienței altor enzime care contribuie la degradarea GAG. Toate aceste boli au ca rezultat acumularea de GAG în lizozom și în cele din urmă în spațiul extracelular și provoacă boli multisistemice prin mecanisme care sunt încă studiate, dar probabil includ inducerea inflamației și distrugerea țesuturilor cum ar fi osul, cartilajul, aorta și componente ale valvei cardiace. Manifestările bolii pot varia în funcție de tipul de MPZ, dar pot include disfuncții neurologice, inclusiv retard mental, mobilitate redusă din cauza bolilor osoase și articulare și boli cardiovasculare datorate valvelor cardiace anormale și dilatarea vaselor de sânge, manifestări renale, etc. [18].

MPZ tip I este o boală monogenică, datorată deficitului unei enzime lizozomale, α - L-iduronidaza, necesară pentru metabolizarea glicozaminoglicanilor (GAG heparan și dermatan sulfati). Lipsa α - funcționale L-iduronidaza are ca

Tabel 1. Tipurile, modul de transmitere, blocul enzimatic, GAG acumulați și afectarea multisistemică în mucopolizaharidoze.

Denumirea	Modul de transmitere		Gena/locus	Blocul enzimatic	Glicozamino glicanii acumulați	Afectări multisistemice
Tipul	Sindr omul (sdr.)					
Tipul I	Sdr. Hurler	Autozomal-recesiv	IDUA (4p16)	Iduronidaza	Dermatan-, heparansulfati	HSM, SNC, DCF, MOC, MC, MR
Tipul II	Sdr. Hunter	X-lincat Recesiv	IDS (Xq28)	L-iduronosulfat-sulfataza	Dermatan-, heparansulfati	HSM, SNC, DM, DCF, MOC, MC, MR
Tipul III	Sdr. Sanfilippo	Autozomal-recesiv	SGSH (17q25) NAGLU (17q21) NAGSNAT (8p11) GNS (12q14)	Variante: a) Heparansulfataza b) Acetil- α -D-glucozaminidaza c) AcetilCoA-glucozaminid-N-acetiltransferaza d) Acetil-glucozaminid-6-sulfatsulfataza	Heparansulfat	SNC, DM (+/-), DCF (+/-)
Tipul IV	Sdr. Morquio	Autozomal-recesiv	-	Variante: a) acetil galactozamin-6-sulfataza b) galactozidaza	Cheratansulfat	DM, MC, MOC (+/-)
Tipul V	Sdr. Scheie	Autozomal-recesiv	-	L-irudonidaza	Dermatan-, heparansulfati	HSM (+/-), MC (+/-)
Tipul VI	Sdr. Maroteaux-Lamy	Autozomal-recesiv	ARSB (5q14)	N-acetil-galactozamin-4-sulfatsulfataza (arilsulfataza B)	Dermatansulfati	HSM, DM, DCF, MOC, MC, MR
Tipul VII	Sdr. Sly	Autozomal-recesiv	GUSB (7q11)	glucuronidaza	Hondroitin-, heparan-, dermatansulfati	HF, HSM, SNC, DM, DCF, MOC, MC
MPZ IX		Autozomal-recesiv	HYAL1 (3p21)	Hyaluronidase	Cazuri unice	MC, DCF, SNC (+/-)

Abrevieri: HSM (hepatosplenomegalie), SNC (sistemul nervos central), DCF (dismorfism cranio-facial), MO (manifestări oculare corneiene), MC (manifestări cardiace), MR (manifestări renale), DM (dizostoze multiple), HF (hidrops fetal).

rezultat acumularea de GAG la nivelul sistemului nervos. În prezența deficitului enzimatic, aceștia se vor acumula în lizozomii celulelor macrofage, determinând o suferință multisistemică: viscerală, osoasă și neurologică [19]. Gena care codifică sinteza α -L-iduronidazei este localizată pe brațul scurt al

cromozomului 4 (4p16.3). Se cunosc peste 100 mutații. Cele mai frecvente (peste 50% din alelele mutante) sunt: două mutații nule (W402X; Q70X) și P533R. Boala se transmite autozomal recesiv, manifestându-se în stare de homozigot sau heterozigot compus; riscul pentru boală într-o familie în care

părinții sunt heterozigoți (purtători) este de 1/4 [19]. Boala are caracter panetnic, cu o incidență aproximată la 1/100.000 nou născuți. Tabloul clinic are caracter multisistemic și se instalează progresiv. În primul semestru de viață, se remarcă prezența herniilor (inghinală, ombilicală) și a rinitei și otitei frecvent recidivante sau cu evoluție cronică. După vârsta de 6 luni, până la 12 ani, tabloul clinic al bolii este aproape complet. Este necesar de menționat, că bolnavii prezintă semne: dismorfismul facial: trăsături infiltrate, macroglosie, frunte proeminentă; - talie mică, cu gâtul și trunchiul scurt; - deformări osoase: cifoasă, cifo-scolioză [18], genu valgum, displazie de șold și contractură în flexie a degetelor; - hepato-splenomegalie; - cardiomiopatie; - infecții respiratorii frecvente, insuficiență respiratorie restrictivă, risc de apnee în somn; - opacități corneene, glaucom; - hipoacuzie; - suferință neurologică: retard marcat în ceea ce privește dezvoltarea psiho-motorie; limbaj sărac; retard mental; compresiune medulară hidrocefalie comunicantă sindrom de tunel carpian [20]. După vârsta de 12 ani, manifestările clinice menționate evoluează progresiv. Se agravează suferința cardiacă, cu apariția unor valvulopatii, a bolii coronariene și a hipertensiunii sistemice și/sau pulmonare. Întrucât diametrul căilor respiratorii superioare este redus, pacienții prezintă un risc vital major în momentul în care sunt supuși anesteziei, necesitând asistență medicală înalt specializată în această patologie. Severitatea tabloului clinic este variabilă, în funcție de aceasta distingându-se trei sindroame: a) Hurler – MPZ IH, cu debut precoce, cel mai sever fenotip și deces de obicei înaintea vârstei de 14 ani; b) Scheie (MPZ IS), cu debut la vârsta de copil sau la pubertate, tablou clinic mai puțin sever, dezvoltare somatică și mentală în limite normale și c) Hurler-Scheie (MPZ IH-S), intermediar între cele două. Examinările nespecifice au ca obiectiv evaluarea suferinței organelor și sistemelor afectate: EKG, ecocardiografie, radiografie toracică, probe funcționale respiratorii, radiografii osoase și osteodensitometrie. Examinarea specifică de elecție constă în determinarea activității α – L–iduronidazei în leucocite sau fibroblaști, aceasta având la pacienți valori situate sub 1% din valoarea normală. Analiza ADN permite precizarea mutațiilor (diagnostic molecular). Corelația genotip-fenotip este imperfectă, cu excepția mutațiilor nule care determină apariția celor mai severe forme de boală [19,20].

Tratamentul specific, încercat inițial a fost transplantul medular, cu rezultate incerte și grevat de un mare risc. În prezent, este disponibil tratamentul de

substituție enzimatică (TSE) cu α –L–iduronidază. Preparatul comercial, se administrează săptămânal în perfuzie i.v., în doză de 100 UI/kg/doză. Tratamentul nespecific (paleativ) vizează diferitele manifestări clinice ale bolii: proteză auditivă, grefă coronară, shunt ventricular peritoneal; decompresiune chirurgicală a nervului mediam, oxigenoterapie, eventual traheostomie pentru riscul de apnee în somn, adeno-amigdalectomie, cura herniilor abdominale, tratament ortopedic. Profilaxia este posibilă prin diagnostic prenatal: diagnostic enzimatic (dozarea activității α – L–iduronidazei în celulele amniotice în săptămâna XVI-a sau în celule obținute prin biopsia corionului vilozitar în săptămâna XII-a de gestație) sau diagnostic molecular, dacă sunt cunoscute mutațiile existente în stare heterozigotă la părinți [21].

Mucopolisaharidoza tip II – sindromul Hunter este o boală monogenică, determinată de deficitul unei enzime lizozomale, iduronidat-2-sulfataza, care este necesară pentru metabolismul a doi glucozaminoglicanil (GAG): dermatan-sulfatul și heparan-sulfatul. Deficitul enzimei duce la acumularea acestora în aproape toate organele interne, țesuturile corpului. Gena care codifică sinteza enzimei este formată din 9 exoni și este localizată pe brațul lung al cromozomului X (Xq.28). Mutațiile constatate sunt: deleții largi și rearanjamente la aproximativ 20% dintre pacienți și mutații punctiforme la majoritatea acestora: R468W; R468Q; R468L; R468G, etc. Boala se exprimă în stare de hemizigot, la sexul masculin, transmiterea fiind gonozomal recesivă. Aceasta înseamnă că într-o familie în care mama este purtătoare (heterozigotă, cu mutație pe unul dintre cei doi cromozomi X), 1/2 dintre băieți vor fi bolnavi și toate fetele vor fi clinic indemne, dar 1/2 dintre acestea vor fi heterozigote (având ca și mama mutația pe unul dintre cromozomii X și putând transmite boala la descendenți). Excepțional de rar, o fată heterozigotă poate prezenta o formă ușoară de boală [22]. Boala are caracter panetnic, cu o incidență de 1/162.000 nou născuți vii. Tablou clinic, asemănător cu al MPZ IH, este progresiv, heterogen și de intensitate variabilă, dependentă în principal de vârsta pacientului în momentul prezentării la medic și a stabilirii diagnosticului. Debutul clinic al bolii are loc de obicei între 2,5 și 4,5 ani. Elementele esențiale ale tabloului clinic sunt: dismorfismul facial (trăsături infiltrate, macroglosie); hepato-splenomegalie; valvulopatie; deformări osoase cu contracturi în flexie; retard important al creșterii [23]. Asociază: hipoacuzie; inserție anormală a dinților, insuficiență respiratorie restrictivă, traheomalacie și posibilă apnee în somn;

existând un risc important în cursul anesteziei. În timp, apare dificultatea de a vorbi (datorată macroglosiei) și reducerea capacității de activitate motorie (prin scăderea mobilității articulare), până la invaliditate, pacienții devenind dependenți de îngrijire din partea unei alte persoane. Acumularea GAG în sistemul nervos central determină instalarea retardului mental (de obicei sever) și a declinului neurologic progresiv, exacerbând adesea de hidrocefalia comunicantă și de hipertensiunea intracraniană. Tabloul clinic prezentat este al formei severe de boală durată de viață în acest caz fiind de 10-15 ani. Unii pacienți prezintă o formă ușoară de boală, cu inteligență normală și cu o durată de viață de până la 50-60 de ani. Examinările de laborator specifice includ: dozarea glicozaminoglicanilor urinari (valori crescute), a iduronat-2-sulfatazei în leucocite (valori net scăzute) și analiza ADN, pentru decelarea mutațiilor. Examinările nespecifice (bio-umorale, radiologice, imagistice) evaluează organele și sistemele afectate. Tratamentul specific, de substituție enzimatică este disponibil de dată recentă, introdus fiind inițial în USA și din acest an și în țările europene. Tratamentul se administrează săptămânal, în perfuzie i.v., în doză de 0,5 mg/kg. Tratamentul nespecific (paleativ) vizează suferința organelor și sistemelor afectate. Evoluția naturală a bolii este nefavorabilă, în special în forma severă, cu deces în a doua decadă de viață. Evoluția sub tratament enzimatic depinde de momentul inițierii acestuia, fiind cu atât mai bună, cu cât a fost inițiat precoce, înainte de a apare modificări ireversibile [24].

Mucopolisaharidoza tip III - Sindrom Sanfilippo este denumită după numele medicului, care l-a descris, în anul 1963 și constă în acumularea unui mucopolizaharid heparan-sulfatul, secundară deficitului a patru enzime: heparan-N-sulfataza; α -N-acetyl-glucozaminidaza; acetyl-coA- α -glucozaminid-X acetyl-transferaza; N-acetyl-glucozamin-6-sulfataza. Deficitul unei enzime determină un anumit subtip de boală, existând așa dar patru subtipuri: A, B, C și D [19]. Genele care codifică sinteza acestor enzime sunt localizate pe brațul lung al cromozomului 17, pentru primele două enzime (17q25.3 și 17q21) și pe brațul lung al cromozomului 12 (12q14) pentru cea de a patra; localizarea genei nu este precizată pentru cea de a treia enzimă menționată. Boala se transmite autozomal recesiv (boala Gaucher). Boala are caracter panetnic, cu o incidență de 1 la 150.000 nou născuți [25]. Deși MPZ tip III este heterogenă din punct de vedere al deficitului enzimatic, tabloul clinic este practic același, nepermițând diferențierea între cele patru subtipuri ale bolii. Caracteristic pentru MPZ tip

III este asocierea unei degenerări neurologice severe, cu modificări somatice minime. Debutul are loc între vârsta de 2 - 6 ani, vârstă până la care copilul se dezvoltă normal. Se instalează: hiperreactivitate; agresivitate, retard în dezvoltare, tulburări de somn; surditate, convulsii; limbajul este sărac, pronunția dificilă iar unii pacienți nu pot învăța să vorbească. Între 6 și 10 ani, survine o demență progresivă. Tomografia computerizată cranio-cerebrală arată prezența unei atrofii cerebrale, care progresează cu vârsta [25]. Suferința somatică este discretă: trăsăturile feței ușor infiltrate, modestă hepatosplenomegalie (îndeosebi la copii), hirsutism; la majoritatea pacienților, pubertatea se instalează precoce. Diagnosticul specific se stabilește prin dozarea activității (în leucocite sau fibroblaști) a enzimelor, care la pacienți are valoare foarte redusă. Tratament specific nu este, dar se derulează studii avansate care dau speranțe pentru utilizarea preparatului. Profilaxia bolii într-o familie în care există un copil cu MPZ tip III este posibilă prin diagnostic prenatal (biopsie de vilozități coriale în săptămâna XII-a sau amniocenteză în săptămâna XVI-a de gestație) [26].

Mucopolisaharidoza tip IV - Sindromul Morquio se datorează acumulării unui mucopolizaharid, keratan-sulfatul, secundară deficitului a două enzime N-acetyl-glucozamina-6-sulfataza și B-galactozidaza, responsabile de cele două subtipuri ale bolii (MPZ IVA și MPZ IVB) [6,9]. MPZ IVA este o tulburare genetică autosomal recesivă cauzată de deficiența enzimei GALNS din cauza mutațiilor genei GALNS. MPZ IVB este o tulburare genetică autosomal recesivă cauzată de deficiența enzimei beta-galactozidazei din cauza mutațiilor genei GLB1 [5]. Ambele duc la o acumulare de keratan sulfat (KS) în celulele și țesuturile corpului. Acumularea de KS în cornee și os duce la reducerea vederii și, respectiv, la deformări ale scheletului. Genele care codifică cele două enzime sunt localizate pe brațul lung al cromozomului 16 (16q24.3) și respectiv pe brațul scurt al cromozomului 3 (3p.21.33). Boala se transmite autozomal recesiv (boala Gaucher) [27]. Boala are caracter panetnic, cu o incidență a subtipului A între 1/76.000-1/216.000 nou născuți, în diferite statistici. Tabloul clinic este asemănător în cele două subtipuri de boală, nepermițând diferențierea acestora. Caracteristic pentru MPZ IV, sunt suferința osoasă, efectele acesteia asupra sistemului nervos central și inteligență normală. Pacienții au un aspect normal la naștere. Debutul bolii are loc între 1 și 4 ani, primele semne clinice fiind: genu valgum; cifoza și încetinirea

ritmului de creștere staturală. În timp, se asociază: alte deformări ale coloanei vertebrale (lordoză, scolioză), retard statural sever cu aspect disarmonic (cu trunchiul scurt), deformare extremităților oaselor lungi, ale oaselor mâinilor, osteoporoză. Modificările vertebrelor cervicale pot duce în formele severe de boală la compresiunea măduvei în regiunea respectivă, determinând suferința acesteia (mielopatia cervicală), cu paralizie [28]. Razele X ale scheletului arată de obicei o aplatizare marcată a vertebrei. Oasele lungi ale brațelor și picioarelor sunt în mod caracteristic mai scurte și mai groase decât în mod normal. Craniul este mare pentru restul corpului. Legătura dintre prima și a doua vertebră a gâtului este slab dezvoltată și această anomalie poate pune viața în pericol. O leziune banală poate face ca cele două vertebre să alunece una pe alta și să comprime măduva spinării. Chirurgia pentru stabilizarea coloanei cervicale superioare, de obicei prin fuziunea coloanei vertebrale, poate salva viața, dar speranța de viață este oarecum redusă în ciuda intervenției chirurgicale. Deformarea toracelui provoacă o tensiune asupra inimii și plămânilor, care poate provoca în cele din urmă insuficiență respiratorie. Modificările osoase toracice determină instalarea insuficienței respiratorii cronice. Pe lângă semnele de suferință osoasă și complicațiile pe care acestea le determină, pacienții pot prezenta: surditate, cu caracter progresiv, opacifierea corneei, hepatomegalie, valvulopatie, anomalii ale smalțului dentar cu carii frecvente și un dismorfism particular (trasături aspre, gura mare) [28]. Diagnosticul specific constă în dozarea activității (în leucocite sau fibroblaști) a celor două enzime, care arată valori mult reduse. Diagnosticul MPZ IV este sugerat de rezultatele anamnezei medicale, examinările fizice, radiografiile scheletice și analiza glicozaminoglicanilor din urină (GAG). Cantități excesive de sulfat de keratan vor fi de obicei prezente în urină [16]. Diagnosticul *MPZ IVA* este confirmat de activitatea scăzută a enzimei GALNS în sângele cultivat sau celulele pielii și/sau teste genetice moleculare pentru a identifica mutațiile genei GALNS [29]. Diagnosticul *MPZ IVB* este confirmat de descoperirea unui deficit de beta-galactozidază în sânge sau celulele pielii și/sau teste genetice moleculare pentru a identifica mutațiile genei GLB1 [29].

Principalele tipuri de mucopolisaharidoze importante în diagnosticul diferențial al MPZ IVA sunt prezentate în tabelul 2. În 2014, s-a aprobat o terapie de substituție enzimatică GALNS umană recombinată (elosulfază alfa sau Vimizim) pentru tratamentul MPZ

IVA [29]. Vimizim este produs de BioMarin Pharmaceutical Inc. Un alt tratament al MPZ IV este simptomatic și de susținere. Intervenția chirurgicală pentru decompresia și fuzionarea oaselor din partea superioară a gâtului cu baza craniului poate preveni destabilizarea vertebrelor cervicale și potențialele leziuni ale măduvei spinării. Managementul persoanelor afectate cu MPZ IV este cel mai bine întreprins de mai mulți specialiști, inclusiv: un kinetoterapeut pentru reabilitare fizică, un psihiatru pentru sprijin psihologic, profesioniști educaționali pentru optimizarea învățării și profesioniști de îngrijire la domiciliu pentru persoanele afectate cu dependență de echipamente medicale. Chirurgii pot juca, de asemenea, un rol crucial în tratarea persoanelor afectate. Plasarea unei bioprotetice sau a unei valve protetice poate fi necesară pentru indivizii afectați cu hipertrofie ventriculară (creștere excesivă). Este posibil ca amigdalele și adenoidele mărite să fie eliminate pentru a ameliora obstrucția căilor aeriene superioare și apneea în somn. În plus, pot fi necesare tuburi de ventilație și aparate auditive pentru persoanele cu pierdere a auzului. Keratoplastia penetrantă (înlocuirea corneei) poate fi necesară pentru a trata opacificarea corneei (cicatrici sau tulburări ale corneei), care cauzează tulburări de vedere [30].

Mucopolisaharidosa tip VI, sau Sindromul Maroteaux-Lamy, este o boală genetică rară, autosomal recesivă, care afectează în principal grupa de vârstă pediatrică. Boala se datorează variantelor patogene ale genei ARSB, care codifică hidrolaza lizozomală N-acetilgalactozamină 4-sulfataza (arilsulfataza B, ASB). Deficitul enzimatic determină o acumulare patologică a glicozaminoglicanilor nedegradați dermatan-sulfat și condroitin-sulfat, substraturi naturale ale activității ASB. Depozitele intracelulare și extracelulare trec progresiv la un scenariu patologic, adesea sever, implicând majoritatea organelor-sisteme și în general pornind de la aparatul osteoarticular. Abilitățile neurocognitive și comportamentale, descrise în mod obișnuit ca fiind menținute, au fost de fapt investigate de puține studii. Boala, descrisă pentru prima dată în 1963, are o prevalență raportată între 0,36 și 1,3 la 100.000 de născuți vii pe toate continentele.

Discuții. În diagnosticul MPZ se efectuează o analiză cantitativă GAG prin test pe bază de DMB, care demonstrează o creștere a GAG-urilor urinare totale sau o analiză calitativă care dezvăluie o creștere a sulfatului de dermatan (DS) [31]. În ceea ce privește analiza calitativă GAG, în ultimii 10 ani s-au

Tabel 2. Tipurile de Mucopolizaharidoze importante în diagnosticul diferențial al MPZ IVA

Tipul	Genele	Tipul de transmitere	Deficitul biochimic	Comentarii
MPZ I	IDUA	AR	α -L-iduronidaza	Semnele și simptomele MPZ Prezintă întreg spectrul de manifestări clinice. MPZ IVA se caracterizează: Inteligență normală Manifestări mai lejere a dismorfismului cranio-facial. Acuitate vizuală mai bună Hipermobilitate articulară (unică pentru MPZ IV)
MPZ II	IDS	XL	Iduronat-2-sulfataza	
MPZ III	MPZ IIIA: SGSH	AR	N-sulphoglucosamin sulphohidrolaza	
	MPZ IIIB: NAGLU		Alpha-N-acetylglucosaminidaza	
	MPZ IIIC: HGSNAT		Heparan-alpha-glucosaminid N-acetyltransferaza	
	MPZ IIID: GNS		N-acetylglucosamine-6-sulfataza	
MPZ VI (OMIM 253200)	ARSB	AR	Galactosamine-4-sulfataza	
MPZ VII	GUSB	AR	β -D-glucuronidaza	

AR = autosomal recesiv; MPZ = mucopolysaccharidosis; XL = X-lincat. *Sursa:* Agnieszka Rozdzynska-Swiatkowska, Agnieszka Jurecka, Zbigniew Zuber, Anna Tylki-Szymanska, 2015.

implementat metode mai specifice bazate pe LC-MS/MS și în mediile de diagnosticare atât pentru fluidele corporale, cât și pentru petele de sânge uscat. Analiza GAG este în general urmată de un test enzimatic care evaluează activitatea enzimatică ASB pe leucocite sau fibroblaste. Terapia eficientă pentru mucopolizaharidoză nu a fost încă dezvoltată; se utilizează tratament simptomatic (hepatoprotectoare, nootropice, medicamente cardiovasculare și antiinflamatoare, vitamine, antioxidanți), proceduri fizioterapeutice (magneticoterapie, puncție cu laser, cursuri de masaj). Un tratament actual este transplantul de celule stem hematopoietice, care este cel mai eficient atunci când este efectuat cât mai devreme posibil în viață și nu este eficient pentru toate tipurile de MPZ; acest tratament a prelungit viața și a îmbunătățit unele aspecte ale bolii, dar nu este total curativ. Terapia de substituție enzimatică (TSE) implică injectarea intravenoasă a enzimei de câte ori o

dată pe săptămână, după care enzima poate difuza în țesuturi și poate fi dusă la lizozom acolo unde este nevoie. TSE nu este încă disponibil pentru unele tipuri de MPZ din cauza costului dezvoltării medicamentelor și/sau a percepției că enzima nu poate ajunge la creier foarte eficient. TSE a redus mai multe aspecte ale bolii, dar această terapie este relativ nouă și nu este clar cât de eficientă va fi pe termen lung. Terapia genică este investigată ca o modalitate de a obține expresia continuă a enzimei în organism și a fost destul de eficientă în mai multe modele animale, dar nu a fost utilizată la oameni cu MPZ.

Dincolo de terapiile simptomatice, în ultimii 10-15 ani, tratamentul acestor tulburări a fost realizat în principal prin suplimentarea cu enzime, așa-numita terapie de substituție enzimatică, disponibilă pentru MPZ I, MPZ II, MPZ IVA și MPZ VI în diferite țări. De asemenea, transplantul de celule stem hematopoietice a fost aplicat cu succes aproape exclusiv în MPZ I, în timp ce este încă dezbătut pentru alte MPZ. Pe lângă faptul că bolnavii cu mucopolizaharidoză de diverse tipuri necesită în mod obișnuit spitalizare săptămânală pentru terapii metabolice, de prevenire a infecțiilor bacteriene, de reechilibrare ionică, terapia de substituție enzimatică este o procedură costisitoare care implică investiții importante din partea Sistemelor Naționale de Sănătate. La noi în țară experiențe vaste în tratament nu avem, nici în terapii de substituție enzimatică. Prin urmare, motive etice și economice impun aplicarea terapiei de substituție enzimatică la pacienții cu diagnostic cert.

Concluzii. MPZ sunt determinate de diverse mutații genetice, transmise cel mai frecvent autozomal-recesiv și sunt asociate cu afectări multisistemice și implicări poliorganice. Afectarea multisistemică în cele 7 tipuri de MPZ includ afectarea sistemului nervos central, sistemului cardio-vascular, sistemului renal, sistemului osteo-muscular, etc., iar diagnosticarea aceste afecțiuni necesită o implicare a mai multor specialiști și o abordare interdisciplinară. Datele din literatură sugerează că afectările poliorganice din MPZ sunt determinate de acțiunea mutațiilor genice caracteristice tipurilor de MPZ și aspectelor genetice particulare.

Bibliografie

1. Platt F.M., d'Azzo A., Davidson B.L., Neufeld E.F., Tiffit C.J. Lysosomal storage diseases. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2018;4:27. doi: 10.1038/s41572-018-0025-4.
2. Parenti G., Medina D.L., Ballabio A. The rapidly evolving view of lysosomal storage diseases. *EMBO*

- Mol. Med.* 2021;13:e12836. doi: 10.15252/emmm.202012836.
3. Giugliani R., Tomatsu S., Lavery C., et al. An Overview of Mucopolysaccharidoses: Diagnosis, Natural History, and Clinical Pictures. In: Tomatsu S., Lavery C., Giugliani R., et al. *Mucopolysaccharidoses Update (Metabolic Diseases—Laboratory and Clinical Research)* 1st ed. Volume 1. Nova Science; New York, NY, USA: 2018;17–19.
4. Celik B., Tomatsu S.C., Tomatsu S., Khan S.A. Epidemiology of mucopolysaccharidoses update. *Diagnostics*. 2021;11:273. doi: 10.3390/diagnostics11020273.
5. Vasilev F., Sukhomyasova A., Otomo T. Mucopolysaccharidosis-Plus Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:421. doi: 10.3390/ijms21020421.
6. Revenco N., Hadjiu S., Holban A., et al. Intervenția timpurie în copilărie. Suport de curs. Chișinău, tipografia Print-Caro, 2019, 296 p. ISBN 978-9975-56-711-4.
7. Dursun A., Yalnizoglu D., Gerdan O.F., et al. A probable new syndrome with the storage disease phenotype caused by the VPS33A gene mutation. A probable new syndrome with the storage disease phenotype caused by the VPS33A gene mutation. *Clin. Dysmorphol.* 2017;26:1–12. doi: 10.1097/MCD.000000000000149.
8. Faraguna M.C., Musto F., Crescitelli V., et al. Mucopolysaccharidosis-Plus Syndrome, a Rapidly Progressive Disease: Favorable Impact of a Very Prolonged Steroid Treatment on the Clinical Course in a Child. *Genes*. 2022;13:442. doi: 10.3390/genes13030442.
9. Pavlova E.V., Shatunov A., Wartosch L., et al. The lysosomal disease caused by mutant VPS33A. *Hum. Mol. Genet.* 2019;28:2514–2530. doi: 10.1093/hmg/ddz077.
10. Meyer-Schwesinger C. Lysosome function in glomerular health and disease. *Cell Tissue Res.* 2021;385:371–392. doi: 10.1007/s00441-020-03375-7.
11. Koga-Kobori S., Sawa N., Kido R., et al. Fabry Disease on Peritoneal Dialysis with Cardiac Involvement. *Intern. Med.* 2021;60:1561–1565. doi: 10.2169/internalmedicine.5992-20.
12. Chasnyk V.G., Burtseva T.E., Dranaeva G.G. *Dynamics of Anthropometric Characteristics and Blood Pressure in Children of Republic of Sakha (Yakutia)* Izdatelstvo Sphera; Moscow, Russia: 2017;56–157.
23. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2017;121(3):227–240. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.05.016.
14. Boelens J, van Hasselt P. Neurodevelopmental outcome after hematopoietic cell transplantation in inborn errors of metabolism: current considerations and future perspectives. *Neuropediatrics*. 2016;47(05):285–292. doi: 10.1055/s-0036-1584602.
15. Zanetti A, D'Avanzo F, Rigon L, et al. Molecular diagnosis of patients affected by mucopolysaccharidosis: a multicenter study. *Eur J Pediatr.* 2019;178:739-53.
16. Peracha H, Sawamoto K, Averill L, et al. Molecular genetics and metabolism, special edition: Diagnosis, diagnosis and prognosis of mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab.* 2018;125:18-37.
17. Bigger, B.W., Begley, D.J., Virgintino, D. Pshezhetsky, A.V. Anatomical changes and pathophysiology of the brain in mucopolysaccharidosis disorders. *Mol. Genet. Metab.* 2018, 125, 322–331.
18. Jiang, Z., Derrick-Roberts, A.L.K. Jackson, M.R., et al. Delayed development of ossification centers in the tibia of prenatal and early postnatal MPS VII mice. *Mol. Genet. Metab.* 2018, 124, 135–142.
19. Chimelo, F.T., Silva, L.A.F., Kim, C.A., Matas, C.G. Audiological characteristics in mucopolysaccharidosis: A systematic literature review. *Rev. Cefac.* 2019, 21, 1–8.
20. Gonzalez, E.A., Visioli, F., Pasqualim, G., et al. Progressive eye pathology in mucopolysaccharidosis type I mice and effects of enzyme replacement therapy. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2020, 48, 334–342.
21. Lin, H.Y., Chan, W.C., Chen, L.J., et al. Ophthalmologic manifestations in Taiwanese patients with mucopolysaccharidoses. *Mol. Genet. Genom. Med.* 2019, 7, 1–14.
22. Polgreen, L.E., Lund, T.C., Braunlin, E., et al. Clinical trial of laronidase in Hurler syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Pediatr. Res.* 2019; 28-30.
23. Viskochil, D., Clarke, L.A., Bay, L., et al. Growth patterns for untreated individuals with MPS I: Report from the international MPS I registry. *Am. J. Med. Genet. Part A* 2019, 179, 2425–2432.
24. Shapiro, E.G., Whitley, C.B., Eisengart, J.B. Beneath the floor: Re-analysis of neurodevelopmental outcomes in untreated Hurler syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.* 2018, 13, 76.

25. Fecarotta, S., Tarallo, A., Damiano, C., et al. Pathogenesis of mucopolysaccharidoses, an update. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 2515.
26. King, K.E.; Rudser, K.D., Nestrasil, I., et al. Attention and corpus callosum volumes in individuals with mucopolysaccharidosis type I. *Neurology* 2019, 92, E2321–E2328.
27. Saville JT, McDermott BK, Fletcher JM, Fuller M. Disease and subtype specific signatures enable precise diagnosis of the mucopolysaccharidoses. *Genet Med.* 2019;21(3):753–57.
28. Harmatz P, Hendriksz CJ, Lampe C, et al. The effect of galsulfase enzyme replacement therapy on the growth of patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Mol Genet Metab.* 2017;122:107–12.
29. Congedi S, Di Pede C, Scarpa M, Rampazzo A, Benini F. The complexity of pain Management in Children Affected by Mucopolysaccharidoses. *Case Rep Pediatr.* 2017;2017:7257230.
30. Oussoren E, Bessems J, Pollet V, et al. A long term follow-up study of the development of hip disease in Mucopolysaccharidosis type VI. *Mol Genet Metab.* 2017;121:241–51.
31. *Pediatrie / Revenco Ninel, Țurea Valentin, Ciuntu Angela, et. al.; sub redacția: Ninel Revenco ; Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”. – Ed. a 2-a. – Chișinău : S. n., 2020 (Tipogr. “Reclama”). – 1064 p. ISBN 978-9975-58-240-7.*
Numele, prenumele; Sprincean Mariana, Poziția, instituția; Dr. hab. med., conf. univ., tel.: 069889800, e-mail: mariana.sprincean@usmf.md

CZU: 613.2:159.9

DETERMINANTELE BIO-PSIHO-SOCIALE ALE COMPORTAMENTULUI ALIMENTAR

INNA VENGER, IULIANA LUPAȘCO,
ELENA BEREZOVSICAIA, DANIELLA
LUPAȘCO, NATALIA TARAN, ELENA
CHIRVAS, TATIANA GHELMICI

*Laborator de cercetare Gastroenterologie,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”*

Rezumat. Alimentația contribuie la menținerea homeostazei, acoperind necesitățile biologice și, odată

cu evoluția speciei umane, capătă valoare comunicativă, trecând la categoria nevoilor psihologice și sociale. Această lucrare reprezintă o sinteză a publicațiilor din literatura științifică relevantă în scopul elucidării și înțelegerii mai bune a comportamentului alimentar (CA) armonios și a devierilor acestuia. Sunt prezentate mecanismele neurobiologice și psihologice care modulează CA, deosebirile și interferențele dintre căile homeostatică și hedonică în reglarea CA. Devierile de CA se pot rezulta în diverse tulburări nutriționale (de la subnutriție până la obezitate și consecințele ei metabolice). Astfel, la nivel practic este importantă depistarea particularităților CA (au fost prezentate instrumentele psihometrice) pentru o posibilitate individualizată a aplicării metodelor psihoterapeutice de corecție comportamentală. **Cuvinte-cheie:** comportament alimentar, alimentație emoțională, calea homeostatică, calea hedonică, axa creier-intestin.

Summary. The biopsychosocial determinants of eating behavior. Food contributes to the maintenance of homeostasis, covering biological needs and, with the evolution of the human species, acquires communicative value, moving to the category of psychological and social needs. This paper represents a synthesis of publications from the relevant scientific literature in order to elucidate and better understand healthy eating behavior (EB) and its deviations. Neurobiological and psychological mechanisms modulating EB, differences and interference between homeostatic and hedonic pathways in CA regulation are presented. EB deviations can result in various nutritional disorders (from undernutrition to obesity and its metabolic consequences). Thus, at a practical level, it is important to detect the particularities of EB (the psychometric instruments were presented) which will serve for an *individualized approach when choosing* psychotherapeutic methods of behavioral correction. **Keywords:** eating behavior, emotional eating, homeostatic pathway, hedonic pathway, brain-gut axis.

Резюме. Биопсихосоциальные детерминанты пищевого поведения. Еда способствует поддержанию гомеостаза, покрывая биологические потребности и по мере эволюции человеческого вида приобретает коммуникативное значение, переходя в категорию психологических и социальных потребностей. Данная статья представляет собой обзор публикаций соответствующей научной литературы с целью выяснения и лучшего понимания здорового