

BULETIN DE
PERINATOLOGIE

PERINATOLOGY
BULLETIN

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

JOURNAL OF RESEARCH AND PRACTICE

FONDATĂ, ÎN 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289

CUPRINS

CONTENTS

ARTICOLE ORIGINAL

ORIGINAL ARTICLES

- Daniela Blăniță, Chiril Boiciuc, Alina Nicolescu, Sacara Victoria, Natalia Ușurelu.
ABORDAREA TULBURĂRILOR CONGENITALE ALE GLICOZILĂRII ÎN ASISTENȚA PACIENȚILOR AFECTAȚI MULTISISTEMIC.
- Ninel Revenco, Adela Horodișteanu-Banuh, Olga Cîrstea, Dina Bujor, Olessea Grin.
REZULTATELE STUDIULUI DE EVALUARE A STANDARDELOR DE SUPRAVEGHERE A CREȘTERII ȘI DEZVOLTĂRII COPIILOR DE 0-18 ANI ÎN CONDIȚII DE AMBULATORIU.
- Ninel Revenco, Adela Horodișteanu Banuh, Olga Cîrstea, Elena Dolapciu, Dina Bujor, Olessea Grin, Victoria Cepraga.
CADRUL LEGISLATIV NAȚIONAL PRIVIND MONITORIZAREA CREȘTERII ȘI DEZVOLTĂRII COPIILOR DE VÂRSTĂ MICĂ.
- Cepraga Victoria, Dolapciu Elena, Eremciuc Rodica, Bujor Dina, Horodișteanu-Banuh Adela, Cîrstea Olga, Revenco Ninel.
ROLUL FACTORILOR DE RISC PRENATALI ÎN APARIȚIA TULBURĂRILOR DE DEZVOLTARE LA COPII.
- Elena Golubenco, Elena Dolapciu, Dina Bujor, Olessea Grin, Silvia Foca, Vladimir Iacomî, Adela Horodisteanu-Banuh, Ninel Revenco.
ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ ȘI TULBURĂRILE DE DEZVOLTARE LA COPIII SUB 5 ANI.
- Natalia Barbova, Vladimir Egorov, Elena Halabudenco, Igor Opalco.
ANALIZA COMPARATIVĂ A REZULTATELOR MONITORIZĂRII MALFORMAȚIILOR CONGENITALE ÎN REPUBLICA MOLDOVA CU DATELE EUROCAT.
- Victoria Ciubotaru
EVOLUȚIA COMPORTAMENTULUI CONTRACEPTIV ȘI A AUTONOMIEI DECIZIONALE ÎN SĂNĂTATEA SEXUALĂ ȘI REPRODUCTIVĂ A FEMEILOR DIN REPUBLICA MOLDOVA (2020, 2024): ANALIZĂ COMPARATIVĂ PE BAZA STUDIULUI GENERAȚII ȘI GEN.

- 4 Daniela Blăniță, Chiril Boiciuc, Alina Nicolescu, Sacara Victoria, Natalia Ușurelu.
APPROACH TO CONGENITAL DISORDERS OF GLYCOSYLATION IN THE CARE OF PATIENTS WITH MULTISYSTEM INVOLVEMENT.
- 10 Ninel Revenco, Adela Horodișteanu-Banuh, Olga Cîrstea, Dina Bujor, Olessea Grin.
RESULTS OF THE STUDY TO EVALUATE STANDARDS FOR SUPERVISION OF THE GROWTH AND DEVELOPMENT OF CHILDREN 0-18 YEARS OLD IN OUTPATIENT CONDITIONS.
- 18 Ninel Revenco, Adela Horodișteanu Banuh, Olga Cîrstea, Elena Dolapciu, Dina Bujor, Olessea Grin, Victoria Cepraga.
NATIONAL LEGISLATIVE FRAMEWORK REGARDING MONITORING THE GROWTH AND DEVELOPMENT OF YOUNG CHILDREN.
- 25 Cepraga Victoria, Dolapciu Elena, Eremciuc Rodica, Bujor Dina, Horodișteanu-Banuh Adela, Cîrstea Olga, Revenco Ninel.
ROLUL FACTORILOR DE RISC PRENATALI ÎN APARIȚIA TULBURĂRILOR DE DEZVOLTARE LA COPII.
- 36 Elena Golubenco, Elena Dolapciu, Dina Bujor, Olessea Grin, Silvia Foca, Vladimir Iacomî, Adela Horodisteanu-Banuh, Ninel Revenco.
JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS AND DEVELOPMENTAL DISORDERS IN CHILDREN UNDER 5 YEARS OF AGE.
- 43 Natalia Barbova, Vladimir Egorov, Elena Halabudenco, Igor Opalco.
COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF CONGENITAL ANOMALIES MONITORING IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA WITH EUROCAT DATA.
- 50 Victoria Ciubotaru
THE EVOLUTION OF CONTRACEPTIVE BEHAVIOR AND DECISION-MAKING AUTONOMY IN WOMEN'S SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA (2020, 2024): A COMPARATIVE ANALYSIS BASED ON THE GENERATIONS AND GENDER SURVEY.

REVIUL LITERATURII

LITERATURE REVIEW

- Florin Grin, Veniamin Golub, Ion Sîrbu, Viorel Nacu.
TUMORILE OSOASE BENIGNE LA COPII, REVIEW-UL LITERATURII.

- 60 Florin Grin, Veniamin Golub, Ion Sîrbu, Viorel Nacu.
BENIGN BONE TUMORS IN CHILDREN, LITERATURE REVIEW.

TEZE

THESES

- Alisa Bauchina, Egor Porosencov, Elena Dolapciu, Tatyana Tutueva, Victoria Sacara.**
SIMPTOMELE SINDROMULUI PAPILLON-LEFÈVRE (PLS) LA UN COPIL DE ȘASE ANI: RAPORT DE CAZ.
- Sacară Victoria, Coliban Iulia, Secu Doina, Dorif Al., Boiciuc K., Egorov V.**
DIAGNOSTICARE MOLECULARĂ: CHEIA VIITORULUI MEDICAL ÎN REPUBLICA MOLDOVA.
- Doina Secu, Daniela Blăniță, Natalia Ușurelu, Victoria Sacară.**
EVALUARE GENETICĂ ȘI BIOCHIMICĂ LA PACIENȚII CU SUSPECȚIE DE BOALĂ MITOCHONDRIALĂ.
- Iulia Coliban, Sacară Victoria.**
CORELAREA GENOTIPURILOR SMA CU VÂRSTA LA TESTAREA MOLECULAR-GENETICĂ ȘI ISTORICUL FAMILIAL.
- Dorif Alexandr, Sacară Victoria.**
STUDIILE POPULAȚIONALE ALE BOLILOR DE EXPANSIE A REPETĂRIILOR SCURTE.
- Boiciuc Chiril, Blanita Daniela, Huijben Karin, Lefeber Dirk, Ușurelu Natalia.**
SCREENING-UL SELECTIV AL DEREGLĂRIILOR CONGENITALE ALE GLICOZILĂRII, BAZAT PE ANALIZA IEF A TRANSFERINEI SERICE.
- Veronica Cumpătă, Victoria Sacară, Adela Țurcanu.**
SCREENING-UL FAMILIAL LA PACIENȚII CU BOALA WILSON DIN REPUBLICA MOLDOVA.
- Condrea Alexandra, Railean Gh., Sacară Victoria.**
ABORDARE INTEGRATĂ ÎN DIAGNOSTICUL MALADIILOR NEURODEGENERATIVE PEDIATRICE: CAZ CLINIC.
- Iulia Rodoman, Alexandr Dorif, Ina Palii, Victoria Sacara.**
MICROARN-URILE: NOI PERSPECTIVE ÎN DISTROFIA MUSCULARĂ DUCHENNE.
- Machedonschii Artiom, Victoria Sacară, Alexandr Machedonschii, Galina Machedonschii.**
CANALOPATIILE ȘI HIPEREKPLEXIILE: BOLI EREDITARE RARE ȘI DIAGNOSTICUL LOR MOLECULAR.
- Plingau E., Miță V., Lozan O., Sacară V.**
ACCESIBILITATEA INVESTIGAȚIILOR MOLECULAR-GENETICE PENTRU FEMEII CU PIERDERI DE SARCINI RECURENTE.
- Dan-Cristian Ușurelu, Ecaterina Pavlovski, Chiril Boiciuc, Daniela Blăniță, Natalia Ușurelu.**
VARIABILITATEA CLINICĂ ȘI MOLECULAR-GENETICĂ ÎN FENILKETONURIE
- Natalia Ușurelu.**
ECHITATE ÎN BOLILE RARE ÎN PERSPECTIVA PROGRAMULUI NAȚIONAL.
- Daniela Palega, Olga Ciuhrii, Iulia Rodoman, Veronica Eșanu, Lucia Pîrțu, Palii Ina.**
HIPERTENSIUNE PULMONARĂ LA COPII: REALIZĂRI ȘI PERSPECTIVE.
- 69 Alisa Bauchina, Egor Porosencov, Elena Dolapciu, Tatyana Tutueva, Victoria Sacara.**
THE PLS SYMPTOMS IN A SIX-YEAR-OLD CHILD: A CASE REPORT.
- 71 Sacară Victoria, Coliban Iulia, Secu Doina, Dorif Al., Boiciuc K., Egorov V.**
MOLECULAR DIAGNOSIS: THE KEY TO MEDICAL FUTURE IN REPUBLIC OF MOLDOVA.
- 73 Doina Secu, Daniela Blăniță, Natalia Ușurelu, Victoria Sacară.**
GENOTYPIC AND BIOCHEMICAL INSIGHTS IN PATIENTS WITH SUSPECTED MITOCHONDRIAL DISEASE.
- 75 Iulia Coliban, Sacară Victoria.**
CORRELATION OF SMA GENOTYPES WITH AGE AT MOLECULAR-GENETIC TESTING AND FAMILY HISTORY.
- 77 Dorif Alexandr, Sacară Victoria.**
POPULATION STUDIES OF SHORT TANDEM REPEAT EXPANSION DISEASES.
- 78 Boiciuc Chiril, Blanita Daniela, Huijben Karin, Lefeber Dirk, Ușurelu Natalia.**
SELECTIVE SCREENING OF CONGENITAL DISORDERS OF GLYCOSYLATION BASED ON IEF ANALYSIS OF SERUM TRANSFERRIN.
- 80 Veronica Cumpătă, Victoria Sacară, Adela Țurcanu.**
FAMILY SCREENING IN PATIENTS WITH WILSON'S DISEASE IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA.
- 82 Condrea Alexandra, Railean Gh., Sacară Victoria.**
INTEGRATED APPROACH IN THE DIAGNOSIS OF PEDIATRIC NEURODEGENERATIVE DISORDERS: CASE REPORT.
- 84 Iulia Rodoman, Alexandr Dorif, Ina Palii, Victoria Sacara.**
MICROARN: NEW PERSPECTIVE IN DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY.
- 86 Machedonschii Artiom, Victoria Sacară, Alexandr Machedonschii, Galina Machedonschii.**
CHANNELOPATHIES AND HYPEREKPLEXIA: RARE HEREDITARY DISEASES AND THEIR MOLECULAR DIAGNOSIS.
- 87 Plingau E., Miță V., Lozan O., Sacară V.**
ACCESSIBILITY OF MOLECULAR-GENETIC INVESTIGATIONS FOR WOMEN WITH RECURRENT PREGNANCY LOSSES.
- 89 Dan-Cristian Ușurelu, Ecaterina Pavlovski, Chiril Boiciuc, Daniela Blăniță, Natalia Ușurelu.**
CLINICAL AND MOLECULAR-GENETIC VARIABILITY IN PHENYLKETONURIA.
- 91 Natalia Ușurelu.**
EQUITY IN RARE DISEASES FROM THE PERSPECTIVE OF THE NATIONAL PROGRAM.
- 93 Daniela Palega, Olga Ciuhrii, Iulia Rodoman, Veronica Eșanu, Lucia Pîrțu, Palii Ina.**
PULMONARY HYPERTENSION IN CHILDREN: ACHIEVEMENTS AND PERSPECTIVES

- Adela Țurcanu, Ninel Revenco, Veronica Cumpătă.**
TRANZIȚIA ÎNGRIJIRII MEDICALE DE LA COPIL
LA ADULT ÎN BOLILE HEPATICE RARE.
- Svetlana Șciuca, Cristina Tomacinschii.**
FIBROZA CHISTICĂ – POLIMORFISMUL CLINIC
ÎN CEA MAI FRECVENTĂ BOALĂ EREDITARĂ.
- Răilean Gheorghe.**
PROBLEME RESTANȚE CU PRIORITATE SUPERIOARĂ
A MALADIILOR NEUROLOGICE RARE LA COPIII DE
VÂRSTA ȘCOLARĂ ȘI ADOLESCENȚĂ DIN REPUBLICA
MOLDOVA ÎN PERIOADA ANILOR 2020-2024.
- Cabac-Pogorevici Irina, Creangă Iuliana, Revenco Valeriu.**
POVESTEA UNEI INIMI: CARDIOMIOPATIA
HIPERTROFICĂ ÎN OGLINDA UNEI FAMILII.
- Adela Stamati, Natalia Ușurelu.**
RELAȚII GENOTIP-FENOTIP ÎN ABORDAREA
COPILOR CU CARDIOMIOPATIE DILATATIVĂ.
- Petrov Victor, Bursacovscaia Natalia, Castraveț Irina.**
CONDUITA SARCINII ȘI NAȘTERII LA PACIENTELE
CU BOALA WILSON.
- Natalia Barbova, Vladimir Egorov, Elena Halabudenco,
Igor Opalco.**
PATOLOGII RARE ÎN MONITORINGUL
MALFORMAȚIILOR CONGENITALE
ÎN REPUBLICA MOLDOVA.
- Bernic Jana, Pisarenco Aliona, Litovcenco Anatolii,
Petrovici Vergil, Bajurea Ala, Gudumac Eva.**
MULTICISTOZA RENALĂ - RISC AL ANOMALIILOR
ASOCIATE.
- Railean Silvia, Poștaru Cristina, Ursu Danis,
Rusu-Radzichevici Natalia.**
TRATAMENTUL CHIRURGICAL ORTOPEDIC
AL COPILOR CU DESPICĂTURI
LABIO-MAXILO-PALATINE.
- Utchina O, Draganel A., Boian V.**
DISFUNȚII COLONICE NEUROGENE ÎN
MALFORMAȚIILE ANORECTALE.
- Cabac-Pogorevici Irina, Cheibaș Dorina, Revenco Valeriu.**
FRAGILITATEA PIELII ȘI A INIMII: IMPLICAȚIILE
CARDIOVASCULARE ALE EPIDERMOLIZEI BULOASE.
CAZ CLINIC.
- 95 Adela Țurcanu, Ninel Revenco, Veronica Cumpătă.**
TRANSITION OF MEDICAL CARE FROM CHILD
TO ADULT IN RARE LIVER DISEASES.
- 97 Svetlana Șciuca, Cristina Tomacinschii.**
CYSTIC FIBROSIS – CLINICAL POLYMORPHISM
IN THE MOST COMMON HEREDITARY DISEASE.
- 99 Răilean Gheorghe.**
CHALLENGES REGARDING THE PRIORITY OF RARE
NEUROLOGICAL DISEASES IN SCHOOL-AGED
CHILDREN AND ADOLESCENTS IN THE REPUBLIC
OF MOLDOVA DURING THE YEARS 2020-2024.
- 101 Cabac-Pogorevici Irina, Creangă Iuliana, Revenco Valeriu.**
THE STORY OF A HEART: HYPERTROPHIC
CARDIOMYOPATHY THROUGH THE LENS OF A FAMILY.
- 103 Adela Stamati, Natalia Ușurelu.**
GENOTYPE-PHENOTYPE RELATIONSHIPS IN THE
MANAGEMENT OF CHILDREN WITH DILATED
CARDIOMYOPATHY.
- 105 Petrov Victor, Bursacovscaia Natalia, Castraveț Irina.**
PREGNANCY AND CHILDBIRTH MANAGEMENT
IN PATIENTS WITH WILSON'S DISEASE.
- 107 Natalia Barbova, Vladimir Egorov, Elena Halabudenco,
Igor Opalco.**
RARE PATHOLOGIES IN THE MONITORING
OF CONGENITAL ANOMALIES
IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA.
- 109 Bernic Jana, Pisarenco Aliona, Litovcenco Anatolii,
Petrovici Vergil, Bajurea Ala, Gudumac Eva.**
RENAL MULTICYSTOSIS – RISK OF ASSOCIATED
ANOMALIES.
- 111 Railean Silvia, Poștaru Cristina, Ursu Danis,
Rusu-Radzichevici Natalia.**
ORTHOPEDIC SURGICAL TREATMENT
OF CHILDREN WITH CLEFT LIP, MAXILLA,
AND PALATE DEFORMITIES.
- 113 Utchina O, Draganel A., Boian V.**
NEUROGENIC COLONIC DYSFUNCTION
IN ANORECTAL MALFORMATIONS.
- 115 Cabac-Pogorevici Irina, Cheibaș Dorina, Revenco Valeriu.**
SKIN AND HEART FRAGILITY:
THE CARDIOVASCULAR IMPLICATIONS
OF EPIDERMOLYSIS BULLOSA. CASE REPORT.

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

EDITORIAL BOARD

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

MEMBERS PROFESSOR

Gladun Sergiu, Revenco Ninel, Ețco Ludmila, Gudumac Eva, Rotaru
Marin, Cernetchi Olga, Mustea Alexandru, Spataru Radu, Mitiș
Valeriu, Curteanu Ala, Secară Victoria, Babuci Veaceslav, Palii Ina,
Bernic Jana, Mișina Ana, Hadjiu Svetlana, Fotea Silvia, Margineanu
Otilia, Lupu Vasile-Valeriu, Caraus Iurie, Godovaneț Iulia, Gorbatiuc
Oleg, Diaconescu Smaranda.

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

Revista a fost înregistrată la Ministerul de Justiție al Republicii Moldova – 03.06.1998
Certificat de înregistrare nr. 48
Tiparul a fost executat la ÎS FEP „Tipografia Centrală” sub com. 2402, tiraj: 500 ex.
mun. Chișinău, str. Florilor, 1.

ARTICOLE ORIGINALE

© Daniela Blăniță, Chiril Boiciuc, Alina Nicolescu, Sacara Victoria, Natalia Ușurelu

DANIELA BLĂNIȚĂ¹, CHIRIL BOICIUC¹, ALINA NICOLESCU², SACARA VICTORIA¹,
NATALIA UȘURELU¹

ABORDAREA TULBURĂRILOR CONGENITALE ALE GLICOZILĂRII ÎN ASISTENȚA PACIENȚILOR AFECTAȚI MULTISISTEMIC

¹ Institutul Mamei și Copilului, Laboratorul de Profilaxie a Patologiilor Ereditare, Chișinău, Republica Moldova;

² Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni”, Iași, România;

³ Institutul Mamei și Copilului, Laboratorul de Genetică Molecular-Umană, Chișinău, Republica Moldova.

SUMMARY

APPROACH TO CONGENITAL DISORDERS OF GLYCOSYLATION IN THE CARE OF PATIENTS WITH MULTISYSTEM INVOLVEMENT.

Introduction: Congenital Disorders of Glycosylation (CDG) represent a heterogeneous group of rare genetic conditions characterized by multisystem involvement and an expanding spectrum of clinical variability. These disorders result from defects in glycosylation, a critical biochemical essential process for the functionality and stability of proteins and lipids, and are frequently associated with clinical phenotypes that can mimic other genetic diseases.

Objective: The aims of the study was to diagnose CDG using the Isoelectric Focusing of Transferrin (IEFT) method and to identify diseases that mimic CDG.

Materials and Methods: The study included 320 patients with clinical suspicion of CDG, following genetic consultations conducted at the Institute of Mother and Child. Clinical data were documented using a standardized questionnaire. After obtaining informed consent, biological samples were collected for specific analysis using the IEFT method. In cases with negative IEFT results, differential diagnosis was expanded by performing selective molecular genetic tests, including MLPA, CGH-array, and whole-exome or -genome sequencing (WES/WGS).

Results: Clinical and paraclinical analysis revealed multisystem involvement in 99.1% of the investigated patients, with predominant involvement of the central nervous and muscular systems, each reported in over 95% of cases. Using the IEFT method, three positive cases of CDG were identified. Molecular genetic tests confirmed two additional cases of CDG and facilitated the diagnosis of 30 rare genetic disorders.

Conclusions: The high frequency of multisystem involvement and the predominance of neuromuscular impairment underline the complexity of phenotypes associated with CDG, highlighting the need for a multidisciplinary approach in the management of these patients.

Keywords: CDG, IEFT, multisystem involvement, mimicking other genetic disorders.

REZUMAT

ABORDAREA TULBURĂRILOR CONGENITALE ALE GLICOZILĂRII ÎN ASISTENȚA PACIENȚILOR AFECTAȚI MULTISISTEMIC

Introducere: Tulburările congenitale ale glicozilării (CDG) constituie un grup heterogen de afecțiuni genetice rare, caracterizate prin afectare multisistemică și variabilitate clinică în continuă extindere. Aceste patologii rezultă din defecte ale procesului de glicozilare, o etapă biochimică esențială pentru asigurarea funcționalității și stabilității proteinelor și lipidelor, fiind asociate frecvent cu fenotipuri clinice care pot mima alte boli genetice.

Obiectiv: Scopul studiului este diagnosticarea CDG prin metoda Focusării Izoelectrice a Transferinei (IEFT) și identificarea bolilor care mimează CDG.

Material și metode: În cadrul studiului, au fost recrutați 320 pacienți cu suspiciune clinică de CDG, în urma consultațiilor genetico-medicale desfășurate în Institutul Mamei și Copilului. Informațiile anamnestice, clinice și paraclinice au fost documentate utilizând un chestionar standardizat. După obținerea consimțământului informat, s-au colectat probele biologice necesare pentru analiza specifică prin metoda IEFT. În cazurile IEFT negative, diagnosticul diferențial a fost extins prin efectuarea unor teste genetice moleculare selective, inclusiv MLPA, CGH-array și secvențiere genomică completă (WES/WGS).

Rezultate: Analiza clinică și paraclinică a relevat afectare multisistemică în 99,1% dintre pacienții investigați, cu implicarea predominantă a sistemului neuro-muscular, fiecare raportând o frecvență de peste 95%. Prin metoda IEFT, au fost identificate trei cazuri pozitive de CDG. Testele genetice moleculare au confirmat alte două cazuri de CDG și au permis diagnosticul a 30 de afecțiuni genetice rare care prezintă manifestări clinice similare CDG.

Concluzii: Frecvența crescută a implicării multisistemice și predominanța afectării sistemului neuromuscular subliniază complexitatea fenotipurilor asociate CDG-ului, evidențiind necesitatea unei abordări multidisciplinare în managementul acestor pacienți.

Cuvinte cheie: CDG, IEFT, afectare multisistemică, mimarea altor patologii genetice.

Introducere: Tulburările congenitale ale glicozilării (CDG) reprezintă un grup de boli metabolice rare, caracterizate prin afectare multisistemică, rezultate din perturbarea glicozilării proteinelor și lipidelor. Primul caz a fost raportat în 1980 de către Jaeken și colab. [1]. Datorită dezvoltării recente a metodelor de secvențiere de nouă generație, determinarea tipurilor de CDG a căpătat un caracter exponențial, fiind identificate în prezent aproximativ 200 de tipuri asociate cu 189 de fenotipuri [2]. Pe baza mecanismului de acțiune, CDG este clasificat în 8 categorii:

- Tulburări ale sintezei și interconversiei monozaharidelor,
- Tulburări ale sintezei și transportului nucleotidelor zaharidice,
- Tulburări ale glicozilării proteinelor N-legate,
- Tulburări ale glicozilării proteinelor O-legate,
- Tulburări ale glicozilării lipidelor,
- Tulburări ale traficului vezicular,
- Tulburări ale mai multor căi de glicozilare,
- Tulburări ale degradării glicoproteinelor/glicanilor [2].

Suspiciunea de CDG se bazează pe prezența unui spectru larg de manifestări clinice multisistemice și variabile, adesea în combinație cu trăsături dismorfe și evoluție

clinică particulară. Având în vedere că CDG reprezintă un grup de patologii cu afectare multisistemică, au fost descrise 19 sisteme de organe implicate. Cel mai frecvent afectat este sistemul nervos (81%), urmat de sistemul ocular (46%) și muscular (53%). Trăsăturile dismorfe au fost identificate în 56% dintre cazuri [2]. Complexitatea și variabilitatea prezentării clinice impun un diagnostic diferențial extins, bazat pe corelarea semnelor clinice cu investigațiile biochimice și genetice.

Focusarea izoelectrică a transferinei (IEFT) rămâne metoda de referință pentru diagnosticul CDG, permițând identificarea anomaliilor în procesul de glicozilare. Totodată, utilizarea tehnologiilor moderne, cum ar fi spectrometria de masă și secvențierea exomului sau genomului, a îmbunătățit semnificativ capacitatea de diagnostic și de identificare a noilor subtipuri.

Având în vedere implicarea multisistemică și dificultatea unui diagnostic precoce, CDG necesită o abordare multidisciplinară, care să includă geneticieni, neurologi, pediatri, oftalmologi și alți specialiști, pentru a optimiza atât managementul clinic, cât și calitatea vieții pacienților.

Scopul studiului este diagnosticarea CDG prin metoda Focusării Izoelectrice a Transferinei (IEFT) și identificarea bolilor care mimează CDG.

Materiale și metode. Studiul a fost realizat în cadrul Institutului Mamei și Copilului, Laboratorul de Profilaxie a Patologiilor Ereditare și Genetică Molecular-Umană. Au fost incluși în studiu un număr total de 320 pacienți cu suspiciune de CDG, selectați în urma consultațiilor medico-genetice desfășurate la Institutul Mamei și Copilului din Republica Moldova. Au fost colectate probe biologice, inclusiv ser, plasmă, urină, ADN și DBS. Screeningul pacienților a fost efectuat utilizând metoda IEFT. Pentru diagnosticul diferențial al altor boli care mimează CDG, s-au realizat investigații metabolice și teste genetice selective, inclusiv MLPA, CGH-array și secvențierea exomului/genomului complet (WES/WGS). Acest studiu a fost aprobat de Comitetul de Etică în Cercetare al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (Act nr. 45, din 3 iulie 2019).

Rezultate. În studiu au fost incluși 320 de indivizi în perioada octombrie 2018 - aprilie 2024. Dintre aceștia, 142 (44,4%) au fost de sex feminin, iar 178 (55,6%) de sex masculin. Vârsta de debut a variat între 0 și 180 luni. Heterogenitatea clinică a determinat implicarea a 13 sisteme afectate, locul principal fiind ocupat de sis-

temul neuro-muscular, cu o frecvență de peste 95%, urmat de sistemul hematologic (55,6%), cardiovascular (40,6%), oftalmologic (38,8%), gastrointestinal (29,4%), osos (22,5%), hepatic (20,9%), endocrin (18,4%), renal (10,9%), urologic (6,3%), auditiv (5,9%), pulmonar (3,8%) și imunologic (3,1%) (fig. 1). Având în vedere implicarea multisistemică, tabloul clinic al pacienților incluși în cercetare prezintă o variabilitate a manifestărilor clinice (tab.1). Principalele plângeri ale grupului de studiu au avut următoarele incidențe: oboseală (87,5%), atenție scăzută (78,1%), tulburări de concentrare (76,9%), întârziere verbală (69,7%), eșec în creștere (47,2%), deshidratare (20,3%) și altele. Referindu-ne la criteriile de includere în studiu, 50,3% dintre pacienți au prezentat convulsii, 85,9% retard psihomotor, 62,2% eșec în creștere, 96,9% tulburări ale tonusului muscular, 9,7% au avut trăsături dismorfice, iar 99,1% au prezentat afectare multisistemică.

Toate cazurile cu suspiciune pentru CDG au fost supuse screeningului prin metoda IEFT. S-au identificat trei cazuri IEFT pozitive, iar investigațiile metabolice și studiile genetice moleculare au fost realizate pentru confirmarea diagnosticului. În urma evaluării metaboli-

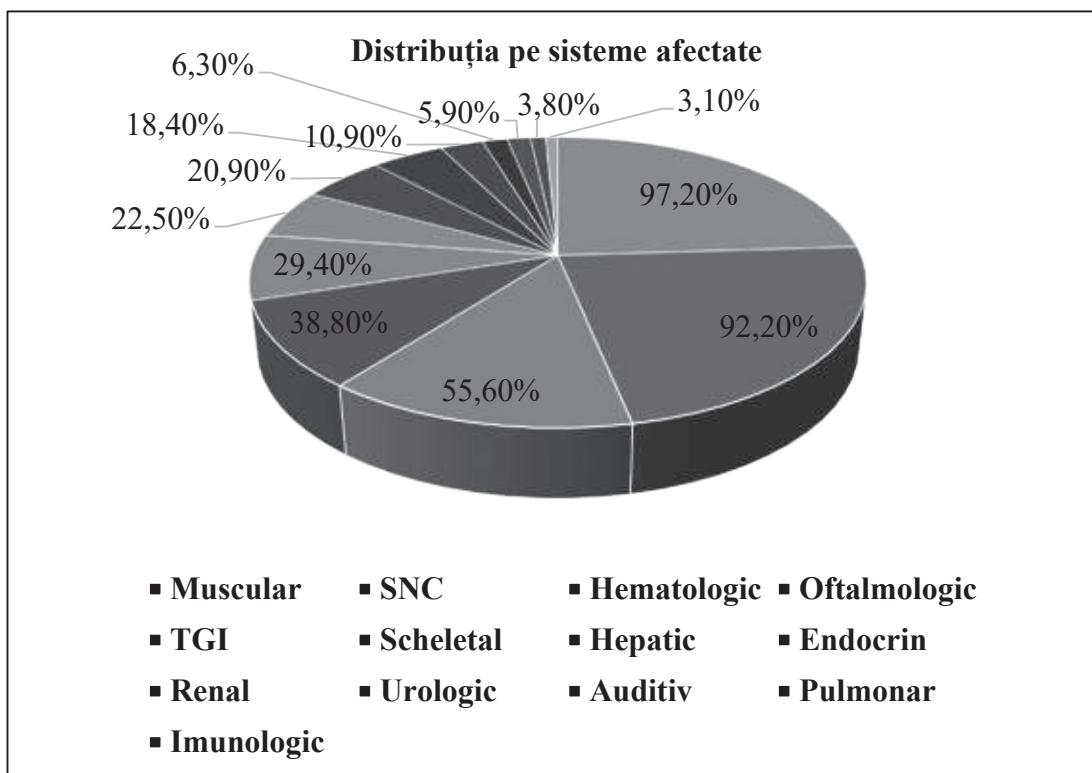


Figura 1. Afectarea multisistemică în grupul nostru de cercetare

Tabel 1. Tipurile de Tulburări Congenitale ale Glicozilării (CDG) diagnosticate în Republica Moldova

Pacient	IEFT	Gena	Maladii (codul ORPHA)
P1	Pozitiv	ALDO B	Intoleranță ereditară la fructoză (ORPHA:469)
P2	Pozitiv	GALT	Galactozemia (ORPHA:352)
P3	Pozitiv	ALDO B	Intoleranță ereditară la fructoză (ORPHA:469)
P4	Negativ	GNE	Miopia GNE (ORPHA:602)
P5	Negativ	GNE	Miopia GNE (ORPHA:602)

ce, într-unul din cazurile pozitive s-au detectat niveluri semnificative de galactoză în plasmă, precum și galactitol în urină. Alte două cazuri nu au relevat metaboliți specifici. Ulterior, s-au efectuat teste molecular- genetice care au evidențiat mutații în gena ALDO B și GALT, cazuri IEFT pozitive, validând diagnosticul de Galactozemie și Intoleranță ereditară la fructoză. În două cazuri IEFT negativ, s-a determinat mutații în gena GNE, confirmând miopia GNE.

Pentru 30 de cazuri cu IEFT negativ, testele complementare au permis excluderea diagnosticului de CDG și confirmarea altor afecțiuni.

Discuții. Tulburările Congenitale ale Glicozilării (CDG) reprezintă un grup de afecțiuni patologice ereditare multisistemice caracterizate prin disfuncții ale procesului de glicozilare în Reticulul Endoplasmatic (ER) și Aparatul Golgi (AG) celular. Aceste disfuncții afectează biosinteza glicoproteinelor și a altor glicoconjugăți, influențând semnificativ funcționalitatea acestora. Progresele științifice din domeniul geneticii au facilitat utilizarea pe scară largă a metodelor de secvențiere de nouă generație, permițând identificarea etiologiilor moleculare ale CDG și creșterea frecvenței diagnosticului, începând cu primele identificări din anii 1980[3]. În ciuda progreselor tehnologice în domeniu, incidența și prevalența tuturor tipurilor de CDG nu au fost încă stabilite cu precizie. Cercetările din acest domeniu au generat opinii contradictorii între grupurile științifice. Până de curând, Intoleranța Ereditară la Fructoză și Galactozemia erau considerate anomalii secundare ale procesului de glicozilare, fiind excluse din lista CDG [4]. Totuși, în mai 2024, aceste condiții au fost reclassificate ca tulburări din spectrul CDG, fiind atribuite dereglărilor în sinteza și interconversia monozaharidelor [2].

În tipurile raportate de CDG de către comunitatea științifică din domeniu, cele mai frecvente simptome au fost cele neurologice (80,5%), urmate de dismorfisme (55,6%), anomalii scheletice (52,7%), probleme oculare (46,3%), tulburări digestive (34,1%), anomalii cardiovasculare (22,0%), probleme musculare (11,7%), afecțiuni respiratorii (10,2%), probleme genitourinare (9,8%), simptome psihiatrice (9,8%), complicații renale (8,3%), probleme legate de păr (6,8%) și probleme dentare (4,4%)[2]. În cohorta noastră de pacienți cu suspiciune de CDG, cele mai frecvent afectate sisteme au fost cel neuro-muscular, urmate de sistemele hematologic, cardiovascular, oftalmologic, gastrointestinal, osos, hepatic, endocrin, renal, urologic, auditiv, pulmonar și imunologic. Simptomele dentare, legate de păr, psihiatrice și dermatologice nu au fost descrise.

Având în vedere că CDG reprezintă un grup de patologii ultra-rare cu afectare multisistemică, care adesea mimează alte boli genetice, acestea sunt frecvent subdiagnosticate. În procesul de diagnostic, este necesară respectarea unui algoritm de diagnostic etapizat, care impune efectuarea unui diagnostic diferențial cât mai riguros posibil. Cele mai comune grupuri de patologii care merită excluse sunt bolile mitocondriale și tulburările sintezei fosfolipidelor [6].

De asemenea, trăsăturile dismorfice, prezente cu o frecvență de 55,6% în CDG, pot fi întâlnite frecvent și în alte patologii. Prezența depozitelor adipoase subcutanate este cel mai frecvent observată în PMM2-CDG, dar a fost raportată și în sindromul Wiedemann-Rautenstrauch (progeria neonatală). Totodată, prezența mameloanelor inversate poate fi determinată ocazional și în alte boli genetice decât CDG, precum sindroamele Turner, Smith-Lemli-Opitz, Weaver și Robinow. Ochii în formă de migdală sunt frecvent întâlniți în sindromul Prader-Willi, care este asociat cu hipotonie și probleme de alimentație în copilărie, simptome ce pot fi, de asemenea, observate în CDG [6]. Printre formele de CDG care implică leziuni hepatice, algoritmul de diagnostic diferențial include alte diverse boli genetice și erori înnăscute ale metabolismului, cum ar fi: poliodistrofia infantilă progresivă Alpers, deficitul de alfa-1 antitripsină, fibroza chistică, boala Gaucher, tulburarea de stocare a glicogenului de tip IV, glicerol dehidrogenaza. -1-deficit-3-fosfat, hemocromatoză, Deficit de 3-hidroxiacil-CoA de-

Tabel 2. Maladiile rare determinate în cohorta noastră care imită CDG

Gene	Maladii ce mimează CDG	Codul OMIM/ORPHA	Cazuri
PPP2R5D	Sindromul Jordan	OMIM 616355/ORPHA 457279	1
ALDH7A1	Epilepsie Piridoxin-dependentă	OMIM 1617290 /ORPHA3006	1
TSEN54	Hiperplazia Pontocerebelară tip 2A	OMIM 277470/ORPHA 2524	2
SOX11	Sindromul Coffin-Sirris	OMIM 615866/ORPHA 1465	1
AR	Atrofie musculară Kenedy	OMIM 313200/ORPHA 481	1
FOXG1	Sindromul Rett Congenital	OMIM 613454/ORPHA	1
PEX1	Sindromul Zelweger	OMIM 214100/ORPHA 912	1
WHSC1	Sindromul Wolf-Hirschhorn	OMIM 194190/ORPHA 280	1
ELN	Sindromul Wiliams	OMIM 194050/ORPHA 904	1
LAMA2	Pierdere musculară congenitală cu deficit de miozină	OMIM 607855/1ORPHA 258	1
OPA1	Sindromul de depleție a DNA mitocondrial	OMIM 616896/ORPHA 369897	1
MTATP6	Sindromul Leigh	OMIM 256000/2ORPHA 506	2
SCN2A	Encefalopatia epileptică tip 11	OMIM 613721/ORPHA	2
ANO5	Distrofia musculară autosomal recesivă a membrelor	OMIM 611307	1
SMARCAL1	Sindromul Schimke	OMIM 242900/ORPHA 1830	1
Deletion of the 15q11 region	Sindromul Angelman	OMIM 105830/ ORPHA 72	1
Deletion 15q11-q13	Sindromul Prader-Willi	OMIM 176270/ORPHA 739	2
GBA	Maladia Gaucher tip 2	OMIM 230900 /ORPHA 77260	1
SMN1	Atrofie musculară spinală	OMIM 253300/ORPHA 253300	2
RALA	Sindormul Hiatt-Neu-Cooper	OMIM 619311/ORPHA 528084	1
PAH	Fenilcetonuria	OMIM 261600/ORPHA 79254	3
ATP7B	Wilson disease	OMIM 277900/ORPHA 509	1
SCN8A	Cognitive impairment with or without cerebellar ataxia	OMIM 614306	2
HFE	Hemochromatosis	OMIM 465508/ORPHA235200	1
TWNK	Progressive external ophthalmoplegia with mitochondrial DNA deletions	OMIM 609286/ORPHA254892	1
SCNA1	Epileptic encephalopathy, type 6	OMIM619317/ORPHA36387	
NSD1	SOTOS syndrome	OMIM617169/ORPHA 821	1
TGFBR1	LOEYS-DIETZ syndrome	OMIM613795 /ORPHA60030	1
mtTL1	MELAS	OMIM 540000 /ORPHA 550	1
SLC9A3R1	Nephrolithiasis/Hypophosphatemic osteoporosis type 2	OMIM612286/ORPHA 244305	1

hidrogenază, deficit de lipază acidă lizozomală, boala Niemann-Pick tip A, B, C, boli peroxizomale, deficit de S-adenozin homocistein hidroxilază, tirozinemia tip I și boala Wilson [7]. Enteropatia proteino-lipidică, descrisă în special în MPI-CDG, poate fi întâlnită și în boala celiacă severă, boli intestinale congenitale și în diverse boli genetice (boala Noon, boala Turner, displazia scheletică FGFR3). Când avem leziuni endocrine, predominând hipoglicemia, este necesar să se efectueze diagnosticul diferențial între defecte de beta-oxidare a acizilor

grași, tulburări de stocare a glicogenului, forma medie a sindromului Beckwith-Wiedemann, hipopituitarism congenital și hiperplazia suprarenală congenitală [7]. În prezența leziunilor renale, se recomandă excluderea tubulopatiilor de cauză metabolică, a bolilor cu deficit energetic și a tulburărilor metabolice ale tipului de stocare a moleculelor complexe, precum și a altor sindroame genetice însoțite de boală polichistică a rinichilor și sindrom nefrotic [6]. Unul dintre obiectivele studiului nostru a fost identificarea patologiilor care pot imita

manifestările CDG. În cohorta analizată, bolile mitocondriale au fost diagnosticate în 6 cazuri, reprezentând un procent semnificativ din patologiiile confundate cu CDG. Sindromul Prader-Willi a fost identificat în 2 cazuri, iar sindromul Angelman, sindromul Zellweger și boala Wilson au fost diagnosticate fiecare într-un caz. Alte boli neurologice care imită CDG au fost determinate prin secvențierea de generație următoare (tab. 2). Aceste patologii genetice, deși au manifestări clinice asemănătoare CDG, prezintă mecanisme patogenetice distincte, subliniind importanța unei evaluări diagnostice riguroase și diferențiale în managementul acestor afecțiuni complexe.

Concluzii. Studiul nostru a relevat o diversitate clinică semnificativă în rândul pacienților cu Tulburări congenitale de glicozilare (CDG), predominând implicarea multisistemică și neuro-musculară. În ciuda frecvenței mari a simptomelor asociate cu CDG, doar trei cazuri au fost confirmate prin IEFT și testări genetice, cu diagnostice finale de Galactozemie și Intoleranță ereditară la fructoză. În plus, două cazuri au fost diagnosticate cu miopatie GNE. În 30 de cazuri cu IEFT negativ, testele complementare au permis excluderea CDG și stabilirea altor diagnostice. Acest lucru subliniază complexitatea diagnosticării CDG și necesitatea unui protocol de diagnostic riguros, care să includă teste metabolice și genetice avansate.

Cercetarea a fost sprijinită prin grantul Ministerului Cercetării, Inovării și Digitalizării, CNCS-UEFISCDI, proiect PN-IV-P8-8.3-ROMD-2023-0249 (DiMoMeD), în cadrul PNCDI IV (România).

ORCID ID

Daniela Blăniță - <https://orcid.org/0000-0001-7736-3406>

Chiril Boiciuc - <https://orcid.org/0000-0002-7273-2492>

Victoria Sacara - <https://orcid.org/0000-0001-9200-0494>

Alina Nicolescu - <https://orcid.org/0000-0001-7022-8893>

Natalia Ușurelu - <https://orcid.org/0000-0001-8685-3933>

Bibliografie

1. Jaeken J, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Casaer P, Snoeck L, Corbeel L, Eggermont E, et al. Familial psychomotor retardation with markedly fluctuating serum prolactin, FSH and GH levels, partial TBG-deficiency, increased serum arylsulphatase A and increased CSF protein: a new syndrome?: 90. *Pediatr Res.* 1980;14(2):179.
2. Bobby G. Ng, Hudson H. Freeze, Nastassja Himmler, Nenad Blau, Carlos R. Ferreira. Clinical and biochemical footprints of congenital disorders of glycosylation: Proposed nosology. *Molecular Genetics and Metabolism*, Volume 142, Issue 1, 2024, 108476, ISSN 1096-7192.
3. Jaeken J, Carchon H. The carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes: an overview. *J Inher Metab Dis.* 1993;16:813-20.
4. Quintana E, Sturiale L, Montero R, Andrade F, Fernandez C, Couce ML, Barone R, Aldamiz-Echevarria L, Ribes A, Artuch R, Briones P. Secondary disorders of glycosylation in inborn errors of fructose metabolism. *J Inher Metab Dis.* 2009 Dec;32 Suppl 1:S273-8. doi: 10.1007/s10545-009-1219-4. Epub 2009 Sep 20. PMID: 19768653.
5. Maratha A, Colhoun HO, Knerr I, Coss KP, Doran P, Treacy EP. Classical Galactosaemia and CDG, the N-Glycosylation Interface. A Review. *JIMD Rep.* 2017;34:33-42. doi: 10.1007/8904_2016_5. Epub 2016 Aug 9. PMID: 27502837; PMCID: PMC5509556.
6. Altassan R, Péanne R, Jaeken J, Barone R, Bidet M, Borgel D, et al. International clinical guidelines for the management of phosphomannomutase 2-congenital disorders of glycosylation: Diagnosis, treatment and follow up. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2019 p. 5–28.
7. Cechova A, et al. Consensus guideline for the diagnosis and management of mannose phosphate isomerase-congenital disorder of glycosylation. *J Inher Metab Dis.* 2020;43:671–693. DOI:10.1002/jimd.12241.

NINEL REVENCO^{1,2}, ADELA HORODIȘTEANU-BANUH², OLGA CÎRSTEA^{1,2},
DINA BUJOR^{1,2}, OLESEA GRIN^{1,2}

REZULTATELE STUDIULUI DE EVALUARE A STANDARDELOR DE SUPRAVEGHERE A CREȘTERII ȘI DEZVOLTĂRII COPILOR DE 0-18 ANI ÎN CONDIȚII DE AMBULATORIU

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, Departamentul Pediatrie

² IMSP Institutul Mamei și Copilului.

SUMMARY

RESULTS OF THE STUDY TO EVALUATE STANDARDS FOR SUPERVISION OF THE GROWTH AND DEVELOPMENT OF CHILDREN 0-18 YEARS OLD IN OUTPATIENT CONDITIONS.

According to the provision of the Ministry of Health, the collaborators of the Pediatric Scientific Laboratory of the PHI Mother and Child Institute, with the support of UNICEF Moldova, in order to improve the access and quality of health services offered to children, carried out the Assessment Study of compliance with the Standards for the supervision of children aged 0-18 years in outpatient conditions in the Republic of Moldova.

As part of the study, the interviewing of medical workers from primary health care and parents/caregivers of children aged 0-18 years was carried out; the children's medical documentation was researched and the prophylactic or illness-related consultations of children 0-18 years old carried out by family doctors in the primary healthcare centers were observed.

The study material included: 515 primary health care workers, 306 parents/caregivers of children aged 0-18 years, 306 forms 112/e and 112/e/2 and 100 medical consultations of children performed by family doctors. A specially developed questionnaire was applied for each study unit. Numerous opinions, proposals and objections of medical workers in the primary health care services were collected regarding the quality of the functioning of the Standards for the supervision of children aged 0-18 years in outpatient conditions in the Republic of Moldova and ways to optimize them.

The analysis of the obtained data served as the basis for the elaboration of the report regarding the compliance with the Standards for the supervision of the growth and development of children 0-18 years old in outpatient conditions in primary health care institutions in the Republic of Moldova.

REZUMAT

REZULTATELE STUDIULUI DE EVALUARE A STANDARDELOR DE SUPRAVEGHERE A CREȘTERII ȘI DEZVOLTĂRII COPILOR DE 0-18 ANI ÎN CONDIȚII DE AMBULATORIU

Conform dispoziției Ministerului Sănătății, colaboratorii Laboratorului Științific de Pediatrie al IMSP Institutul Mamei și Copilului, cu suportul UNICEF Moldova, în scopul îmbunătățirii accesului și calității serviciilor de sănătate oferite copiilor, au desfășurat Studiul de evaluare a respectării Standardelor de supraveghere a copiilor de 0-18 ani în condiții de ambulatoriu în Republica Moldova.

În cadrul studiului a fost efectuată interviuarea lucrătorilor medicali din cadrul asistenței medicale primare și a părinților/îngrijitorilor copiilor de 0-18 ani; a fost cercetată documentația statistică medicală a copiilor și au fost observate consulturile profilactice sau pe motiv de boală ale copiilor de 0-18 ani, efectuate de către medicii de familie în cadrul IMSP de asistență medicală primară.

Materialul de studiu a inclus: 515 lucrători medicali din cadrul asistenței medicale primare, 306 părinți/îndrijitori

ai copiilor de 0-18 ani, 306 formulare 112/e și 112/e/2 și 100 de consulturi medicale ale copiilor efectuate de către medicii de familie. Pentru fiecare unitate de studiu a fost aplicat un chestionar special elaborat. Au fost colectate numeroase opinii, propuneri și obiecții ale lucrătorilor medicali din cadrul asistenței medicale primare referitor la calitatea funcționării Standardelor de supraveghere a copiilor de 0-18 ani în condiții de ambulatoriu în RM și modalitățile de optimizare a acestora.

Analiza datelor obținute a servit drept bază pentru elaborarea raportului referitor la respectarea Standardelor de supraveghere a creșterii și dezvoltării copiilor 0-18 ani în condiții de ambulator în instituțiile medico-sanitare de asistență medicală primară în RM.

Introducere. Activitățile de supraveghere activă a creșterii, dezvoltării și stării de sănătate a copiilor se racordează la principiile strategiei globale, lansate de Organizația Națiunilor Unite, cu privire la sănătatea femeilor, copiilor și adolescenților: acțiuni preventive cu efect multiplu și de durată, cu accent pe identificarea timpurie, sprijin parental, abordare echitabilă prin ajutarea celor mai vulnerabile categorii, fortificarea rolului asistentei medicale în promovarea sănătății copiilor în primii ani de viață [1, 2]. Monitorizarea creșterii copilului contribuie la confirmarea unei dezvoltări normale, dar și la identificarea timpurie a unor potențiale probleme nutriționale sau de sănătate [4, 6, 9, 10].

Asigurarea unui start optimal al creșterii și dezvoltării copiilor și fortificarea stării de sănătate a acestora sunt unele din sarcinile prioritare ale sistemului de sănătate. Serviciile oferite în cadrul instituțiilor de asistență medicală primară și în comunitate stau la baza promovării sănătății și prevenirii îmbolnăvirilor [1, 3]. Cadrele medicale sunt profesioniștii care au rolul primordial în identificarea timpurie a problemelor de creștere și dezvoltare a copiilor, pentru a asigura intervențiile în timp util și cu rezultate optime [3, 5, 7].

Statusul de creștere și dezvoltare a copilului este considerat cel mai bun indicator al stării de bine a copilului, fiind condiționat de nivelul socio-economic și de starea de sănătate a unei populații. Asigurarea unui start sănătos pentru dezvoltarea copilului și fortificarea sănătății materne este una dintre sarcinile prioritare ale sistemului de sănătate, iar identificarea timpurie a problemelor de creștere și dezvoltare a copilului reprezintă oportunitatea primară și universală pentru intervenția în timp util și cu rezultate optime [3, 4, 5].

Contactele lucrătorilor medicali cu familiile cu copii în instituție și în comunitate creează numeroase prilejuri

de realizare a serviciilor de promovare a sănătății și prevenire a îmbolnăvirilor.

Iar îngrijirea preventivă continuă, începând cu perioada sarcinii și până la vârsta de adult de către serviciile medicale primare, este de o importanță majoră.

Materiale și metode: Conform Dispoziției Ministerului Sănătății nr. 321 din 27 iunie 2023 „Cu privire la organizarea procesului de evaluare a respectării Standardelor de supraveghere a creșterii și dezvoltării copiilor în condiții de ambulatoriu”, colaboratorii Laboratorului Științific de Pediatrie al IMSP Institutul Mamei și Copilului, în perioada 3 iulie – 30 septembrie 2023, au desfășurat un studiu de evaluare a respectării Standardelor de supraveghere a copiilor de 0-18 ani în condiții de ambulatoriu, care a avut ca scop îmbunătățirea accesibilității și calității serviciilor de sănătate oferite copiilor în cadrul asistenței medicale primare.

Studiul de evaluare a respectării STANDARDELOR a fost realizat prin aplicarea unor chestionare special elaborate, inclusiv:

- chestionar de evaluare a opiniei medicilor de familie referitor la funcționarea Standardelor de supraveghere a copiilor de 0-18 ani în condiții de ambulatoriu în RM;
- chestionar de evaluare a cunoștințelor asistentelor medicale de familie despre supravegherea creșterii și dezvoltării copilului în primii ani de viață;
- chestionar de evaluare a cunoștințelor părinților/îngrijitorilor referitor la creșterea și dezvoltarea copiilor;
- chestionar de evaluare a completării Carnetului de dezvoltare a copilului (Formularul 112/e) și a Formularului de monitorizare la domiciliu a copilului sănătos de 0-3 ani (Formularul 112/e/2);
- chestionar de evaluare a calității consultului pedia-

tric efectuat de către medicul de familie – observare directă în cadrul vizitelor profilactice și pe motiv de boală a copiilor în instituția medicală.

Studiul a fost desfășurat în municipiile Chișinău și Bălți și în 4 raioane ale republicii: Cahul, Rezina, Strășeni și Ungheni. Totodată, în fiecare raion evaluarea s-a desfășurat în centrul raional, precum și în câte 2 localități rurale, fiind selectate centre de sănătate autonome etc. Eșantioanele de studiu au fost calculate statistic pentru a obține rezultate concludente. În fiecare regiune au fost chestionați lucrătorii medicali din cadrul asistenței medicale primare (medici de familie, asistenți ai medicilor de familie) și părinții/îngrijitorii copiilor de 0-5 ani. Chestionarea a fost anonimă și a inclus întrebări despre serviciile de sănătate prestate copiilor în cadrul asistenței medicale primare. De asemenea, a fost cercetată documentația statistică medicală (Formulare 112/e și 112/e/2) a copiilor aflați în supravegherea medicinei primare și au fost analizate consulturile profilactice sau pe motiv de boală ale copiilor de 0-18 ani, efectuate de către medicii de familie în cadrul IMSP de asistență medicală primară.

Astfel, lotul sumar de studiu a cuprins: 527 de lucrători medicali din medicina primară, inclusiv 215 medici de familie și 312 asistenți ai medicilor de familie; 500 de Formulare 112/e cercetate ale copiilor de 0-18 ani, aflați în supravegherea medicinei primare; 306 părinți/îngrijitori ai copiilor de 0-18 ani și 100 vizite observate la medicul de familie ale copiilor atât cu scop profilactic, cât și pe motiv de boală.

Rezultatele studiului efectuat relevă că lucrătorii medicali din cadrul instituțiilor de AMP la general au opinii pozitive despre funcționarea STANDARDELOR de supraveghere a creșterii și dezvoltării copiilor de 0-18 ani în condiții de ambulator. Astfel, majoritatea lucrătorilor medicali intervievați apreciază pozitiv STANDARDELE în vigoare (95,3%). Totuși, jumătate din intervievați (29,4%) sunt destul de rezervați în aprecieri, alegând calificativul „satisfăcătoare”; 36,6% apreciază prin „bune”; 25,2% prin „foarte bune”; 4,2% prin „excelente”; 4,7% din lucrătorii medicali consideră că STANDARDELE actuale nu corespund cerințelor timpului și situației actuale. Opiniile lucrătorilor medicali variază și de tipul instituției unde activează. Astfel, medicii de familie care

activează în Centrele de sănătate rurale și cele private, respectiv în 10,2% și 18,2% cazuri, apreciază STANDARDELE actuale ca „necorespunzătoare”, comparativ cu doar 0,9% și, respectiv, 5,3% în municipii și centrele raionale.

La fel, majoritatea medicilor de familie (85-95%) consideră suficient numărul existent de vizite profilactice în instituția medicală ale copilului sănătos, vizite ale asistentelor medicale de familie la domiciliu, a examenelor profilactice ale copilului la specialiștii de profil și planul existent de examinări profilactice paraclinice. Totodată, în medie 51,7% din medicii intervievați și 39,9% asistente medicale de familie recunosc că nu reușesc să îndeplinească prevederile prevăzute de STANDARDE în volum deplin. Motivele invocate au inclus lipsa specialiștilor antrenați în examinarea copiilor, volum prea mare de sarcini de lucru și lipsa timpului suficient. Astfel, în studiul efectuat în anul 2023, comparativ cu cel efectuat în anul 2017, se observă un declin al respectării STANDARDELOR referitor la examenele profilactice ale specialiștilor și a investigațiilor de rutină, principalele motive de nerespectare a STANDARDELOR ce țin de supravegherea stării de sănătate a copiilor de până la 5 ani, fiind măsurile restrictive din timpul pandemiei, dar și lipsa cadrelor medicale, în special a medicilor specialiști. Rezultatele studiului relevă că și posibilitățile de supraveghere calitativă a stării de sănătate a copiilor sunt diferite în funcție de locul de trai și, respectiv, de nivelul de asistență medicală acordată. Astfel, dacă comparăm răspunsurile la întrebarea referitor cauzelor care nu permit îndeplinirea strictă a prevederilor actualelor STANDARDE - cei din municipii și centre raionale mai frecvent indică lipsa timpului (95,3% și respectiv 60,9%), iar cei din sate - lipsa specialiștilor (54,2%), lipsa timpului (54,2%) și lipsa conlucrării cu familia – 25% cazuri. Paradoxal, dar și medicii din instituțiile private indică, ca probleme – lipsa specialiștilor (57,1%). Frecvent probleme de „conlucrare cu familia”, menționează și medicii de familie din centrele raionale (39,1%), care susțin că mulți dintre părinți, în special cei din grupuri vulnerabile sunt iresponsabili, nu respectă cerințele lucrătorilor medicali vis-a-vis de necesitatea vizitelor la medicul de familie la vârstele cheie și menționează inexistența unor părgghii de disciplinare/responsabilizare a acestora.

Astfel, deși majoritatea lucrătorilor medicali realizează importanța examenelor profilactice ale specialiștilor de profil pentru depistarea stărilor premorbide, maladiilor cu evoluție subclinică și celor cronice etc., practic toți susțin ca este foarte dificil de respectat STANDARDUL în vigoare din motivul că în multe dintre instituții există posturi vacante, specialiștii sunt supraîncărcați cu consultații curente ale maturilor și nu reușesc să-și îndeplinească sarcina.

Majoritatea lucrătorilor medicali – 87,1% din cei care au răspuns la întrebările din chestionar - agreează planul de examinări profilactice de laborator prevăzut de STANDARDE. Doar 12,9% ar modifica STANDARDELE la acest capitol ($\chi^2=8,50$; $p=0,037$) inclusiv, 10,9% din medicii de familie propun efectuarea examenului sumar al sângelui la vârsta de 2-3 luni a copilului, iar 8% din medici optează pentru efectuarea analizei generale a urinei la aceeași vârstă. Totodată, medicii de familie au menționat lipsa în teritoriu a specialiștilor ecografiști cu specializare în efectuarea examenului ecografic complex la copii, care conform prevederilor STANDARDELOR actuale necesită a fi efectuat la vârsta de 1 an al copilului. Un alt obiectiv al evaluării a ținut să aprecieze funcționalitatea documentației medicale – Carnetului de dezvoltare a copilului (F 112/e). În medie, 48% din lucrătorii medicali consideră calitatea F 112/e drept „medie” sau „joasă”, ceea ce induce posibil necesitatea optimizării acestui formular statistic. În cadrul studiului au fost colectate numeroasele opinii, obiecții și propuneri referitor la îmbunătățirea structurii și conținutului F 112/e. La fel, majoritatea medicilor de familie intervievați optează pentru elaborarea formularului 112/e electronic cu includerea acestuia în SIA AMP.

Evaluarea **cunoașterii și gradului de respectare a Standardelor de supraveghere a copilului sănătos în condiții de ambulatoriu**, a relevat o cunoaștere variabilă și cu carențe a compartimentului ce ține de vizitele profilactice la domiciliu de către asistentul medical de familie (AMF), fapt observat și în cadrul evaluării similare din 2017. Estimarea de ansamblu a răspunsurilor lucrătorilor medicali referitoare la Standardele de supraveghere a copiilor sănătoși în condiții de ambulatoriu a relevat necunoașterea Standardelor de către AMF și confundarea frecventă a Standardelor actuale cu cele precedente: în medie, puțin peste ½ din AMF cunosc prevederile Stan-

dardelor de supraveghere a copiilor sănătoși cu privire la vizitele la domiciliu, cu o tendință de majorare în rândul AMF din instituțiile municipale.

Rezultatele studiului demonstrează o realizare parțială și inechitabilă a STANDARDELOR, în special în prima lună de viață, pentru care majoritatea AMF respondente au indicat periodicitatea corectă a vizitelor la domiciliu (77,9%), în special în instituțiile municipale ($\chi^2=22,5$; $p=0,008$), în timp ce doar ¼ din respondenți (25,4%) cunosc numărul total de vizite în primul an de viață al copilului. Analiza rezultatelor studiului arată o cunoaștere variabilă a tehnicii de alăptare, semnele de atașare corectă a copilului la sânul mamei fiind notate de către 61,8% până la 85,6% de asistenții medicali de familie. Se atestă o tendință negativă a gradului de cunoaștere a termenilor de introducere a produselor alimentare complementare, etc. Studiul denotă un nivel satisfăcător de cunoaștere a semnelor de pericol pentru viața sugarului (în peste 90% din cazuri), cu toate că în unele cazuri sunt apreciate eronat manifestările precum febra, diareea, paliditatea și inapetența ($\chi^2=51,9$; $p=0,008$), în special în instituțiile municipale. Evaluarea curentă denotă un număr mai mic de AMF care ar recomanda antipiretice în caz de febră la copil (68,2% vs. 84,9% în 2017) și frecții – 20,5% față de 38,3% în 2017. Cu toate acestea, antipireticele mai frecvent sunt recomandate de AMF din instituțiile municipale (80,7%) față de cele raionale și rurale (58,1% și 62,6%, respectiv), iar frecțiile deopotrivă sunt recomandate mai frecvent în OMF rurale (24,3%) în comparație cu instituțiile raionale și municipale (18,9% și 15,6%, respectiv) ($\chi^2=62,8$; $p=0,000$). Cu toate că studiul denotă o sporire a cunoștințelor AMF privind modalitatea de identificare a depresiei postnatale (80,8% față de 46,6% în 2017), în special în instituțiile municipale, doar mai puțin de ½ din respondente cunosc perioada când se manifestă clinic depresia postpartum, preponderent în instituțiile rurale (44,6%) și raionale (43,7%), în comparație cu cele municipale (38,2%). Totodată, rezultatele studiului demonstrează o cunoaștere mai bună a tipurilor de violență când este necesar de intervenit, în comparație cu evaluarea din 2017: abuz fizic - 91,9% vs. 84,4%; neglijare - 88,0% vs. 78,6%; abuz emoțional - 82,8% vs. 69,0%, respectiv. Un rezultat alarmant al studiului este că 17,3% din AMF consideră că raportarea autorităților unui abuz fizic asupra copilu-

lui mai degrabă face rău copilului și familiei. Acest fapt denotă un nivel sporit de posibilă ezitare în ce privește intervenția lucrătorilor medicali în cazurile suspecte de violență asupra copiilor. Totodată, 7,2% de AMF sunt neinformate sau demonstrează toleranță față de fenomenul abuzului față de copil, preponderent din instituțiile raionale și rurale.

Cercetarea documentației medicale statistice a copilului (Carnetului de dezvoltare a copilului, Formularul 112/e și Formularul de monitorizare la domiciliu a copilului de 0-3 ani-Formular 112/e/2) a relevat că, după 4 ani de la implementarea Standardelor de supraveghere a copilului de 0-18 ani în condiții de ambulatoriu optimizate, se mai semnalează un șir de bariere și neajunsuri, inclusiv se atestă localități rurale unde copiii nu dispun de documentația medicală actualizată, atât Formularul 112/e, cât și Formularul 112/e/2.

Calitatea completării formularelor 112/e și 112/e/2 este pe departe de a fi una satisfăcătoare, practic la fiecare compartiment înregistrându-se lacune, cu un declin al gradului de completare față de anii precedenți, și în special s-a determinat o îndeplinire necalitativă a documentației medicale în instituțiile medicale din mediul rural din cadrul centrelor de sănătate autonome (de la 70,9% în 2017 la 49,4% în 2023). Pe parcursul evaluării s-au evidențiat numeroase erori de completare a F112/e la multe dintre compartimente: astfel compartimentul general a fost completat calitativ în 56,2% din cazuri (64,3% din cazuri în anul 2017), datele despre ghidarea anticipativă a părinților, conform tematicii recomandate de MS al RM, au fost înregistrate complet în doar 38,2% din F 112/e evaluate (52,0% în anul 2017). În compartimentul de date despre patologii suportate au fost înregistrate în 44,2% cazuri din F112/e, comparativ cu 70,2% cazuri în 2017. Acest compartiment a fost cel mai bine completat în centrele raionale și municipii cu 50,7% și 45,1%, comparativ cu 36,7% din mediul rural. În 2017 și 2012, acest compartiment a fost completat mai frecvent în localitățile rurale și CS din centrele raionale – respectiv 71,1 și 72,8% din cazuri contra 67,5% în municipii. Studiul celor mai frecvente comorbidități la copii, conform inscripțiilor din formulare, a denotat următoarele: anemia, deficitul de vitamina D, dar și greutatea mică conform vârstei este întâlnită aproximativ în mod egal indiferent de mediul de reședință, însă la

capitolul diagnostic și tratament al acestor stări stau mai bine medicii de la centrele de sănătate raionale. În lotul sumar de studiu nou-născuții sunt vizitați la domiciliu de către medicii de familie în primele 3 zile după externarea de la maternitate în 88,3% din cazuri și se menține la aproximativ același nivel (89,4%) în anul 2017, iar la a 14-a – a 15-a zi de viață se determină o creștere: 65,4% în 2017, la 85,7% din cazuri în anul 2023 ($p<0,001$). Cea mai înaltă rată de înregistrare a primelor două vizite la domiciliu a fost identificată în formularele din centrele raionale comparativ cu CS rurale. Aprecierea depresiei postnatale la mame prin utilizarea scalei Edinburgh nu se efectuează corespunzător, în medie doar 1 din 2 femei beneficiază de acest instrument (în ambele formulare în mod similar), iar în mediul rural doar 1 din 4 femei.

Totodată, nivelul insuficient de cunoaștere a STANDARDELOR actualizate face ca mulți dintre lucrătorii medicali din AMP să continue aplicarea „vechilor” STANDARDE, efectuând irațional un număr excesiv de vizite la oficiul medicului de familie: practic mai mult de 1/3 din copii în vârstă de până la 12 luni din mediul rural au efectuat aproape lunar vizite profilactice la medicul de familie. În studiul efectuat în anul 2023 se observă și un declin al respectării STANDARDELOR referitor la examenele profilactice ale specialiștilor și a investigațiilor de rutină, cauze ale acestui fapt, conform inscripțiilor fiind accesul limitat din cauza pandemiei Covid 19, dar și numărul redus de specialiști cu profil îngust. Rezultatele studiului confirmă încă o dată că posibilitățile de supraveghere calitativă a stării de sănătate a copiilor sunt diferite în funcție de locul de trai și, respectiv, de nivelul de asistență medicală acordată. Astfel, copiii din sate au mai puține posibilități de consult profilactic eficient la specialiștii de profil și la efectuarea investigațiilor față de cei din localitățile urbane, cu o diferență statistică veridică ($p<0,0001$). Rata aplicării testului CHAT a crescut semnificativ în 2023 față de studiul din 2017, semn că medicii de familie s-au familiarizat cu acest instrument și îl utilizează în munca de zi cu zi. La capitolul completare a parametrilor vitali se determină lacune în înregistrarea datelor în special în mediul rural, iar completarea curbelor de creștere se efectuează nesatisfăcător, acest lucru devenind mai evident odată cu creșterea copilului. Conform inscripțiilor din formularul F112/e/2, asistentele medicale efectuează regulat vizitele la domiciliu

copilului, totodată, evaluarea gradului de respectare a STANDARDELOR de monitorizare la domiciliu a copilului sănătos de vârstă mică, prin prisma răspunsurilor părinților, denotă faptul că mai puțin de ½ din copii sunt evaluați în conformitate cu STANDARDELE în vigoare pe parcursul primului an de viață, iar după vârsta de 1 an a copilului, familiile practic nu mai sunt vizitate la domiciliu de către asistentul medicului de familie.

Iar, studiul calitativ ce ține de aprecierea tuturor domeniilor referitoare la creștere, dezvoltare și îngrijire, la fel sunt completate satisfăcător, dar dacă e să confruntăm aceste date cu cele ce țin de concluzii și recomandări de la sfârșitul vizitelor, atunci observăm că la capitolul formularea de concluzii și recomandări, asistentele medicului de familie întâlnesc dificultăți.

Rezultatele studiului de evaluare a opiniilor părinților/îngrijitorilor despre serviciile oferite copiilor în cadrul asistenței medicale primare au relevat faptul că, pe parcursul primei luni de viață a copilului, cca 15,4% din toate mamele nu au primit nicio vizită, practic acest indicator este dublu comparativ cu anul 2017 (7,8%), 13,4% au afirmat că au fost vizitate la domiciliu doar o singură dată, 26,1% - 2 vizite, 1/3 (34%) - 3 vizite și circa 10,7% au menționat că au fost vizitați de 4 sau mai multe ori pe parcursul primei luni de viață de către asistentul medicului de familie. Conform datelor respective, mai puțin de ½ din copii (44,5%) au fost evaluați conform Standardului sau mai des. Aproximativ 15,1% din totalul participantelor la studiu au afirmat că pe parcursul primului an de viață nu au fost vizitate niciodată de către asistenta sau asistentul medicului de familie, ponderea fiind puțin mai mare în rândul celor cu viza de reședință în mediul rural (17,9%). Deși ponderea copiilor care nu au fost vizitați niciodată la domiciliu de către asistentul medicului de familie în primul an de viață este puțin mai mare în mediul rural, am remarcat că totuși ponderea vizitelor la domiciliu pe parcursul primului an de viață este mai mare în localitățile rurale, urmată de centrele raionale. După primul an de viață al copilului, familiile practic nu sunt vizitate de către asistentul medicului de familie cu scop profilactic - 90,3% din părinții au afirmat că nu au beneficiat de nici o vizită la domiciliu pe parcursul anului II de viață al copilului (100 % - în Chișinău și Bălți și 84,0% - în centre raionale, 87,3% - în centrele rurale ($\chi^2=22,91$; $p=0.06$), situația fiind cu o tendință negativă, comparativ cu anul 2017.

Cunoștințele părinților cu privire la importanța alimentației naturale și beneficiile acesteia pentru viața și sănătatea copilului, precum și referitoare la importanța administrării vitaminei D, comparativ cu rezultatele studiului din 2017, au relevat o îmbunătățire acestora pe parcursul ultimilor ani. Astfel, o pondere de 68% dintre părinți au răspuns că administrează vitamina D pentru dezvoltarea scheletului, 41,2% - pentru profilaxia rahitismului, rata acestora fiind mai mare printre îngrijitorii din mediul rural. Totuși, cunoștințele părinților din mediul rural la acest subiect au fost mai deficitare, comparativ cu părinții din mediul urban, fiind înregistrată o diferență statistic semnificativă ($\chi^2=15,26$; $p=0.01$), aspect ce denotă o comunicare insuficientă a lucrătorilor medicali cu îngrijitorii/părinții. Deși a crescut procentul părinților care au afirmat că au obținut informații despre diverse subiecte abordate în cadrul vizitelor la domiciliu, s-a observat că există subiecte cu un important impact asupra creșterii și dezvoltării copilului, dar care au fost ignorate de către lucrătorii medicali, iar părinții nu au primit suficiente informații. Printre subiectele care au fost cel mai puțin abordate se regăsesc: dauna deprinderilor vicioase ale părinților; comunicarea cu copilul; stimularea dezvoltării copilului, profilaxia diferitor maladii, inclusiv a anemiei.

Evaluarea opiniei părinților cu privire la importanța imunizării copiilor a relevat că o pondere destul de mare, dar totuși insuficientă, conștientizează valoarea acestora pentru reducerea riscului de îmbolnăvire prin anumite maladii infecțioase. Iar evaluarea cunoștințelor părinților/îngrijitorilor cu privire la dezvoltarea psihomotorie a copilului a arătat că părinții din localitățile urbane posedă cunoștințe mai bune referitoare la reperele de dezvoltare psihomotorie a copilului până la 5 ani, comparativ cu părinții din localitățile rurale.

Lucrătorii medicali de la orice nivel de asistență medicală trebuie să ofere constant ghidare anticipativă fiecăruia părinte, inclusiv reamintirea semnelor generale de pericol în cadrul fiecărei vizite efectuate, fie în instituția medicală, fie în cadrul vizitelor de monitorizare la domiciliu. Studiul dat relevă și cunoștințe modeste ale părinților referitoare la recunoașterea semnelor de pericol pentru viața copilului și acordarea primului ajutor copilului, inclusiv în cazurile de diaree.

Deși mai mult de 97% dintre participanții la studiu au

menționat administrarea de antipiretice, ca prim ajutor în caz de febră la copil până la sosirea medicului, am constatat că încă mai există îngrijitori care concomitent cu antipireticele recurg și la metode fizice destul de periculoase (frecții cu alcool, oțet) pentru viața și sănătatea copilului cu scop de scădere a febrei. Astfel, efectuarea frecțiilor a fost menționată ca metodă fizică de scădere a febrei de către un număr destul de impunător de părinți/îngrijitori (32,6%), cu o pondere mai mare a acestora în rândul părinților/îngrijitorilor din mediul rural (47,5%) comparativ cu mediul urban (23,7% pentru centrele raionale și 21,3% pentru centrele municipale respectiv) ($\chi^2=34,40$; $p=0,001$).

Totodată, s-a constatat o îmbunătățire semnificativă a cunoștințelor și atitudinii părinților cu privire la siguranța și securitatea copilului, comparativ cu rezultatele obținute în cadrul studiului realizat în anul 2017. Circa 79,9% dintre părinți au menționat, printre regulile de bază, supravegherea permanentă a copilului, comparativ cu 65,9% în anul 2017. În dependență de viza de reședință, am constatat că părinții care se deservesc în centrele raionale sunt mai vigilenți, comparativ cu cei care se deservesc în centrele municipale sau rurale.

Mai mult de 2/3 (83,3%) dintre îngrijitori au afirmat că în nici un caz nu sunt de acord cu utilizarea bătăii ca metodă de disciplinare a copilului, cca 15% au afirmat că ar recurge la bătaie doar în situații excepționale, iar 1,6% dintre îngrijitori sunt de acord cu utilizarea bătăii atunci când copiii greșesc. Cea mai frecventă formă a abuzului emoțional pe care o folosesc îngrijitorii este amenințarea copilului pentru a obține supunerea acestuia, tendință care a fost observată și în cadrul studiului realizat în anul 2017. Totodată, doar circa 1/3 din îngrijitori sunt suficient de precauți față de acuzele și comportamentul copilului și ar suspecta posibilitatea producerii unui abuz sexual în fiecare situație descrisă în parte. Circa 74,2% din părinți/îngrijitori au susținut necesitatea raportării către autorități a fiecărui caz suspect de violență împotriva copiilor. Părerile părinților/îngrijitorilor au fost asemănătoare și nu au fost influențate mediul de reședință al acestora.

Evaluarea consultului pacientului pediatric de către medicul de familie, prin observare directă, a creionat tabloul, care induce revizuirea practicilor de consult al copilului de către medicul de familie, cu eficientizarea

și sporirea calității serviciilor de sănătate prestate copiilor în cadrul asistenței medicale primare, extinderea și combinarea acestora cu elemente de îngrijire și protecție a copilului, momente care vor spori calitatea serviciilor medicale acordate copiilor și vor încuraja intervențiile adresate familiei ca unitate.

Concluzii: Implementarea cadrului de reglementare optimizat necesită activități suplimentare pentru consolidarea cunoștințelor și practicilor profesioniștilor din domeniul ocrotirii sănătății și ale părinților în acest domeniu, precum și intervenții suplimentare pentru a spori gradul de conștientizare de către părinți a situațiilor periculoase pentru creșterea, dezvoltarea și sănătatea copiilor, inclusiv:

- instruirea permanentă a lucrătorilor medicali (medicilor și asistentelor medicale de familie) cu date actualizate ce țin de Standardele de supraveghere a creșterii și dezvoltării copiilor, vizite la domiciliu, Protocoale Clinice Naționale, evaluarea bunăstării mamei și copilului etc.;
- monitorizarea aplicării de către medicul de familie a Standardului de supraveghere a creșterii și dezvoltării copilului în condiții de ambulator și a modului de înregistrare și referire a copilului cu tulburări de dezvoltare sau risc pentru apariția acestora;
- monitorizarea realizării și respectării protocolului vizitelor de supraveghere la domiciliu a copilului sănătos din grupa de vârstă de 0-3 ani de către asistentul medical de familie, a modului de înregistrare a cazurilor cu risc pentru bunăstarea copilului și de referire a acestora către serviciile de asistență socială;
- digitalizarea formularelor F112/e și F112/e/2 cu scopul asigurării completării eficiente și calitative a documentației medicale;
- îmbunătățirea cunoștințelor părinților și a viitorilor părinți cu privire la creșterea și dezvoltarea copilului, alimentația și securitatea copilului, precum și prevenirea maladiilor caracteristice perioadei copilăriei prin organizarea de către lucrătorii medicali de la nivelul asistenței medicale primare a activităților în Cabinetul de dezvoltare a copilului, abordând tematicile incluse în anexa nr. 4 din Ordinul nr. 672 din 14 iulie 2021 „Cu privire la organizarea și funcții-

onarea Cabinetului de dezvoltare a copilului”, dar și prin discuții individuale în cadrul vizitelor de monitorizare la domiciliu la subiectele incluse în secțiunea „Ghidare anticipativă”, în conformitate cu vârsta copilului și adaptate necesităților familiei date.

Recunoștințe

Mulțumiri tuturor persoanelor care au acceptat să contribuie la dezvoltarea acestui material, în special persoanelor reprezentative intervievate (lucrătorilor medicali și părinților), prin oferirea de răspunsuri și informații deosebit de valoroase, care au permis descrierea situației actuale privind supravegherea creșterii și dezvoltării copiilor în Republica Moldova și contribuțiile cărora sunt notabile. Mulțumim, de asemenea, Ministerului Sănătății al Republicii Moldova, instituțiilor medico-sanitare de asistență medicală primară din țară pentru conlucrarea fructuoasă avută pe parcursul desfășurării studiului și accesul la informație relevantă.

Mulțumim în mod deosebit echipei UNICEF Moldova pentru suportul acordat în evaluarea Standardelor de supraveghere a creșterii și dezvoltării copilului sănătos de 0-18 ani.

Referințe

1. Convenția cu privire la drepturile copilului, Fondul Națiunilor Unite pentru Copii, 77 p.
<https://www.unicef.org/moldova/media/1401/file/Conventia-cu-privire-la-drepturile-copilului.pdf>
2. Legea nr.140 din 14.06.2013 privind protecția specială a copiilor aflați în situație de risc și a copiilor separați de părinți,
https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=123160&lang=ro#.
3. Hotărârea de Guvern 1182/2010 pentru aprobarea Regulamentului privind mecanismul de colaborare intersectorială în domeniul medico-social în vederea prevenirii și reducerii ratei mortalității materne, infantile și a copiilor cu vârsta de până la 5 ani la domiciliu
https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=103311&lang=ro#
4. Hotărârea de Guvern nr. 816/2016 cu privire la aprobarea Regulamentului privind organizarea și funcționarea serviciilor de intervenție timpurie și a standardelor minime de calitate pentru serviciile de intervenție timpurie
https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=93683&lang=ro
5. Hotărârea de Guvern nr. 143/2018 pentru aprobarea Instrucțiunii cu privire la mecanismul de cooperare intersectorială pentru prevenirea primară a riscurilor privind bunăstarea copilului
https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=102076&lang=ro
6. Hotărârea Guvernului nr. 234 din 24-04-2019 pentru aprobarea Regulamentului-cadru privind organizarea și funcționarea Centrului specializat de intervenție în tulburări de spectru autist și a Standardelor minime de calitate
https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=114122&lang=ro
7. Hotărârea Guvernului nr.7 din 20.01.2016 cu privire la aprobarea Regulamentului-cadru privind organizarea și funcționarea Comisiei pentru protecția copilului aflat în dificultate,
https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=125328&lang=ro#
8. Hotărârea de Guvern nr. 1020/2011 cu privire la tarifele pentru serviciile medico-sanitare
[https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=133978&lang=ro# 11.](https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=133978&lang=ro#11)
9. Ordinul ministrului Sănătății nr. 964 din 02.09.2019 cu privire la aprobarea Standardului de supraveghere a creșterii și dezvoltării copilului în condiții de ambulatoriu și a Carnetului de dezvoltare a copilului (F 112e),
https://msmps.gov.md/sites/default/files/legislatie/ordin_nr_964_din_020919.pdf
10. Ordinul MS RM nr.631 din 27.07.2017 „Cu privire la organizarea vizitelor de supraveghere la domiciliu a copilului sănătos de 0-3 ani de către asistentul medical de familie”.

© Ninel Revenco, Adela Horodișteanu Banuh, Olga Cîrstea, Elena Dolapciu, Dina Bujor, Olesea Grin, Victoria Cepraga

NINEL REVENCO^{1,2}, ADELA HORODIȘTEANU BANUH², OLGA CÎRSTEA^{1,2},
ELENA DOLAPCIU^{1,2}, DINA BUJOR^{1,2}, OLESEA GRIN², VICTORIA CEPRAGA²

CADRUL LEGISLATIV NAȚIONAL PRIVIND MONITORIZAREA CREȘTERII ȘI DEZVOLTĂRII COPIILOR DE VÂRSTĂ MICĂ

¹ USMF „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie

² IMSP IMC, Laboratorul Pediatrie

SUMMARY

NATIONAL LEGISLATIVE FRAMEWORK REGARDING MONITORING THE GROWTH AND DEVELOPMENT OF YOUNG CHILDREN.

Children have a fundamental right to healthy and harmonious development, and national and international law recognises this essential right. The UN Convention on the Rights of the Child stipulates that every child should have access to adequate health services that support both physical growth and mental development. It is the responsibility of States to ensure an accessible and effective health system that meets the specific needs of children, including those with disabilities or disadvantaged backgrounds. Ensuring these fundamental rights contributes not only to the individual well-being of children, but also to the development of a healthy and equitable society.

Key words: children, legislation, growth, development

REZUMAT

CADRUL LEGISLATIV NAȚIONAL PRIVIND MONITORIZAREA CREȘTERII ȘI DEZVOLTĂRII COPIILOR DE VÂRSTĂ MICĂ

Copiii au dreptul fundamental la o dezvoltare sănătoasă și armonioasă, iar legislația națională și internațională recunoaște acest drept esențial. Prin Convenția ONU cu privire la drepturile copilului, se stipulează că fiecare copil trebuie să beneficieze de acces la servicii de sănătate adecvate, care să sprijine atât creșterea fizică, cât și dezvoltarea mentală. Este responsabilitatea statelor să asigure un sistem de sănătate accesibil și eficient, care să răspundă nevoilor specifice ale copiilor, inclusiv celor cu dizabilități sau din medii defavorizate. Asigurarea acestor drepturi fundamentale contribuie nu numai la bunăstarea individuală a copiilor, ci și la dezvoltarea unei societăți sănătoase și echitabile.

Cuvinte cheie: copii, legislație, creștere, dezvoltare

Introducere. Copilăria timpurie este o perioadă critică în care copilul trebuie să primească nutriție și îngrijire pentru a asigura o dezvoltare optimă. Investiția în dezvoltarea timpurie a copilului este una dintre cele mai bune investiții pe care le poate face o țară. Inițiative recente ale OMS/UNICEF/Băncii Mondiale își propun să asigure ca politicile, programele și serviciile publice să asigure supraviețuirea, dezvoltarea și prosperitatea copiilor.

Identificarea și evaluarea timpurie a tulburărilor de dezvoltare sunt necesare atât pentru a stabili dreptul copilu-

lui de a avea acces la beneficii și drepturi, cât și pentru a identifica nevoile acestuia, astfel încât să poată fi referit către servicii adecvate pentru a minimiza întârzierile și a oferi oportunități de dezvoltare.

Copiii reprezintă una dintre cele mai vulnerabile categorii din societate, iar protejarea intereselor și drepturilor lor este o responsabilitate esențială a tuturor statelor. Conceptul de sănătate este fundamental în dezvoltarea lor optimală, influențând nu doar bunăstarea fizică, ci și cea mentală și emoțională. Pentru a înțelege în profunzime acest subiect, este relevant să ne raportăm la

instrumente internaționale precum Declarația Universală a Drepturilor Omului, Convenția ONU cu privire la Drepturile Copiilor și Obiectivele de Dezvoltare Durabilă 2030.

Declarația Universală a Drepturilor Omului

Adoptată în 1948, Declarația Universală a Drepturilor Omului a fost un pas esențial în recunoașterea demnității inerente fiecărei persoane. Articolul 25 subliniază dreptul fiecărei persoane la un standard de trai adecvat, inclusiv accesul la îngrijiri medicale și bunuri esențiale. Acest principiu se extinde în mod special asupra copiilor, care necesită o atenție sporită pentru a beneficia de un mediu sănătos care să le susțină dezvoltarea. Sănătatea copilului nu este doar o chestiune de tratamente medicale, ci și de nutriție, educație și sprijin emoțional.

Convenția ONU privind Drepturile Copiilor

Adoptată în 1989, Convenția ONU privind Drepturile Copiilor (UNCRC) este un instrument esențial care stabilește drepturile fundamentale ale copiilor. Aceasta pune accent pe importanța sănătății fizice și mentale a copiilor, stipulând că fiecare copil are dreptul de a supraviețui și de a se dezvolta în condiții de sănătate optime. Articolul 24 garantează accesul la servicii de sănătate, promovarea sănătății și prevenirea bolilor. În contextul actual, unde crizele globale, cum ar fi pandemiile, afectează copiii în mod disproporționat, este crucial ca statele să își asume responsabilități clare pentru a asigura accesul la îngrijiri medicale de calitate și la educație în domeniul sănătății.

Obiectivele de Dezvoltare Durabilă 2030

Agenda 2030 pentru Dezvoltare Durabilă, adoptată de Națiunile Unite în 2015, include 17 Obiective de Dezvoltare Durabilă (ODD), printre care ODD 3 – „Asigurarea vieții sănătoase și promovarea bunăstării pentru toți, în toate vârstele”. Acest obiectiv subliniază importanța de abolire a discriminării și a violenței împotriva copiilor, dar și accesul acestora la servicii de sănătate de calitate. Prin abordarea integrată a sănătății, educației și bunăstării socio-economice, ODD 3 își propune să garanteze că toți copiii au șanse egale de a crește într-un mediu sănătos și de a contribui la dezvoltarea sustenabilă a societății.

1. Asigurarea Dreptului universal la Ocrotirea Sănătății a copiilor în Republica Moldova.

Constituția Republicii Moldova (29.07.1994) stabilește că statul garantează fiecărui om dreptul la viață și la integritate fizică și psihică, **dreptul la ocrotirea sănătății și este obligat să ia măsuri pentru ca orice om să aibă nivel de trai decent, care să-i asigure sănătatea și bunăstarea lui și familiei lui, cuprinzând hrana, îmbrăcăminte, locuința, îngrijirea medicală, precum și serviciile sociale necesare** (Articolul 24. Dreptul la viață și la integritate fizică și psihică).

Legea privind drepturile copilului (nr. 338-XIII din 15.12.1994) stabilește statutul juridic al copilului ca subiect independent și prevede asigurarea sănătății lui fizice și spirituale, stipulând următoarele (art. 4):

- a. dreptul copilului la viață și la inviolabilitatea fizică și psihică este garantat;
- b. **nici un copil nu poate fi supus torturii, pedepselor sau tratamentelor crude, inumane sau degradante;**
- c. statul recunoaște **dreptul copilului la folosirea celor mai bune tehnologii de tratament și recuperare, profilaxie a bolilor;**
- d. în cazul în care părinții refuză asistența medicală pentru copilul bolnav, aceasta se acordă contrar voinței lor, la decizia consiliului de medici, luată în prezența reprezentantului puterii;
- e. **statul asigură mamei, în perioada pre- și post-natală, condiții necesare pentru dezvoltarea sănătoasă a copilului, pentru alimentarea lui rațională și inofensivă, asistență medicală calificată și gratuită, organizarea măsurilor de profilaxie a bolilor, de promovare a unui mod de viață sănătos.**

Legea ocrotirii sănătății nr. 411_XII din 28 martie 1995 definește profilaxia în calitate de principiu fundamental în asigurarea sănătății populației și **stipulează că copilul se bucură de o atenție deosebită din partea statului și a societății și beneficiază de ocrotirea socială.** Statul apără interesele și drepturile copilului, inclusiv la condiții de viață propice dezvoltării lui fizice și spirituale (Articolul 48, Articolul 51. Ajutorul acordat de stat la îngrijirea copiilor).

Părinții sunt obligați să respecte recomandările medicilor privind asigurarea dezvoltării normale a copilului în perioada pre- și postnatală și poartă răspundere juridică pentru lipsa de supraveghere permanentă a copiilor de vârstă fragedă și preșcolară.

Legea cu privire la asigurarea obligatorie de asistență medicală (nr. 1585-XIII din 27.02.1998) reglementează funcționarea sistemului de asigurări obligatorii de asistență medicală, stipulează printre categoriile de persoane, pentru care Guvenul are calitatea de asigurat: copiii de vârstă preșcolară, elevi, copiii neîncadrați la învățătură până la împlinirea vârstei de 18 ani, gravidele, parturientele și lăuzele, invalizii, șomerii înregistrați oficial, persoanele care îngrijesc la domiciliu un copil cu dizabilitate severă sau un invalid din copilărie de gradul I ținut la pat, mamele cu patru și mai mulți copii, persoanele din familiile defavorizate care beneficiază de ajutor social.

Hotărârea Guvernului RM nr. 1387 din 10 februarie 2007 „Cu privire la aprobarea Programului Unic al asigurării obligatorii de asistență medicală” prevede la nivel de asistență medicală primară **acordarea de către medicul de familie, în comun cu echipa sa, a unui spectru de servicii și activități profilactice și curative**, în cadrul asigurării obligatorii de asistență medicală.

Monitorizarea dezvoltării copilului de vârstă mică de către medicul de familie și echipa sa este reglementată de **Ordinul MS RM nr. 631 din 27.07.2017** „Cu privire la organizarea vizitelor de supraveghere la domiciliu a copilului sănătos de 0-3 ani de către asistentul medical de familie”, dar și **Ordinul MSMPS nr. 964 din 02.09.2019** „Cu privire la aprobarea Standardului de supraveghere a creșterii și dezvoltării copiilor în condiții de ambulator și a Carnetului de dezvoltare a copilului f112e.

2. Cadru legislativ național privind drepturile persoanelor cu dizabilități, ITC.

Copiii cu dizabilități au dreptul la o viață demnă și la integrare socială, conform legislației internaționale și naționale care protejează drepturile minorităților. Convenția ONU privind drepturile persoanelor cu dizabilități subliniază importanța accesului egal la educație, servicii de sănătate și oportunități de dezvoltare. Legislația în vigoare are funcția de a promova protecția și promovarea drepturilor copilului garantează drepturile copiilor cu dizabilități, asigurându-le accesul la sprijin specializat și adaptări necesare pentru a se dezvolta armonios. Este esențial ca societatea să conștientizeze nevoile acestor copii și să colaboreze pentru a crea un mediu incluziv care să le permită să își atingă potențialul maxim.

În anul 2010, Republica Moldova a ratificat Convenția ONU privind Drepturile Persoanelor cu Dizabilități, care a stat la baza unor reforme în domeniul protecției persoanelor cu dizabilități.

Legislația națională privind această categorie de persoane include:

Legea nr. 60 din 30-03-2012 privind incluziunea socială a persoanelor cu dizabilități - pentru prima dată definește și reglementează **Serviciile de intervenție timpurie în Republica Moldova** (art. 44). Prezenta lege reglementează **drepturile persoanelor cu dizabilități în vederea incluziunii sociale** a acestora, garantării posibilității participării lor în toate domeniile vieții fără discriminare, la un nivel identic cu ceilalți membri ai societății, având ca bază respectarea drepturilor și libertăților fundamentale ale omului.

HOTĂRÂREA GUVERNULUI nr. 723 din 08.09.2017 „Cu privire la aprobarea Programului național de incluziune socială a persoanelor cu dizabilități pentru anii 2017-2022”

HOTĂRÂREA GUVERNULUI nr. 357 din 18.04.2018 „Cu privire la determinarea dizabilității”

Ordinul MS nr. 356 din 11.05.2017 „Cu privire la fortificarea intervenției timpurii și a tratamentului de reabilitare a copiilor cu patologie neuropsihomotorie”

Ordinul MMPS nr. 104 din 01.12.2022 „Cu privire la aprobarea Ghidului privind completarea Programului Individual de Reabilitare și Incluziune Socială (PIRIS)”

Ordin MMPS nr. 105 din 01.12.2022 „Ghidul metodologic privind stabilirea termenului de dizabilitate pentru 6 luni/ 2 ani / fără indicarea termenului/ până la 18 ani în cazul copiilor” și Lista situațiilor clinico-funcționale/ afecțiunilor care permit stabilirea termenului de dizabilitate pentru 2 ani/ fără indicarea termenului /până la 18 ani în cazul copiilor”

Cu referire la **Intervenția timpurie (în copilărie)**, legea o definește ca proces de anticipare, identificare și întreprindere a măsurilor eficiente pentru copil și familie în scop de a minimaliza impactul și consecințele potențial negative ale stării patologice a copilului și de a contribui substanțial la sănătatea și dezvoltarea acestuia (Articolul 44). Intervenția timpurie: pct. (1) Serviciile de intervenție timpurie sunt servicii medico-sociale oferite copiilor în vederea dezvoltării fizice, inclusiv a vederii și auzului, dezvoltării cognitive, dezvoltării comunicării, dezvoltării sociale, dezvoltării psiho-emoționale și a celei adaptive).

HG nr. 816 din 30.06.2016 Regulamentului-cadru privind organizarea și funcționarea Serviciilor de intervenție timpurie și a Standardelor minime de calitate.

Regulamentul-cadru privind organizarea și funcționarea Serviciilor de intervenție timpurie și a Standardelor minime de calitate.

Regulamentul-cadru privind organizarea și funcționarea Centrului specializat de intervenție în tulburări de spectru autist (aprobat prin HG nr. 234/2019) – prevederi:

Centrul Specializat de Intervenții pentru Tulburări din Spectrul Autist reprezintă un serviciu medico-social distinct, care **oferă persoanelor cu probleme de dezvoltare psihologică profundă, inclusiv cu TSA, asistență și reabilitare psihosocială**, susținere în incluziunea în sistemul educațional, sprijin și mediere în relațiile cu familia și comunitatea.

Activitățile Centrului se realizează prin **colaborare intersectorială dintre specialiștii** din domeniile medical, social, educațional, în cadrul echipelor multidisciplinare, în parteneriat cu părinții/alt reprezentant legal/îngrijitorii copilului, ce **asigură identificarea, intervenția și prevenirea primară, secundară și terțiară, abilitarea/reabilitarea tulburărilor de dezvoltare și a dizabilității** persoanelor cu probleme

de dezvoltare psihologică profundă, în special cu TSA, precum și **suport în incluziunea educațională și socială** a acestora.

Centrul este o instituție de asistență medico-socială publică sau privată, creată în baza actelor legislative în vigoare.

3. Cadru legal privind protecția specială a copiilor aflați în situație de risc.

Copiii reprezintă una dintre cele mai vulnerabile categorii în societate, iar legislația națională joacă un rol crucial în protecția lor. Totuși, mulți dintre aceștia se confruntă cu situații de risc, inclusiv violență și neglijare, care pot avea efecte devastatoare asupra dezvoltării lor fizice și emoționale. LEGEA nr. 140 din 14.06.2013 privind protecția specială a copiilor aflați în situație de risc și a copiilor separați de părinți, un cadru legal pentru intervenția autorităților, dar aplicarea efectivă a acesteia rămâne o provocare. Este esențial ca societatea să colaboreze pentru a identifica și a sprijini copiii aflați în dificultate, asigurându-le un mediu sigur și sănătos în care să se dezvolte. Legislația elaborată în acest sens stipulează următoarele:

LEGE nr. 140 din 14.06.2013 privind protecția specială a copiilor aflați în situație de risc și a copiilor separați de părinți, care *stabilește procedurile de identificare, evaluare, asistență, referire, monitorizare și evidență a copiilor aflați în situație de risc* și a copiilor separați de părinți, precum și autoritățile și structurile responsabile de aplicarea procedurilor respective.

• **Articolul 8.** Identificarea copiilor aflați în situație de risc

Autoritatea tutelară locală este obligată să se autosesizeze și/sau să asigure recepționarea și înregistrarea sesizărilor cu privire la copiii aflați în următoarele situații:

- a) copiii sînt supuși violenței;
- b) copiii sînt neglijanți;
- c) copiii practică vagabondajul, cerșitul, prostituția;
- d) copiii sînt lipsiți de îngrijire și supraveghere din partea părinților din cauza absenței acestora de la domiciliu din motive necunoscute;

- e) părinții copiilor au decedat;
- f) copiii trăiesc în stradă, au fugit ori au fost alungați de acasă;
- g) părinții copiilor refuză să-și exercite obligațiile părintești privind creșterea și îngrijirea copilului;
- h) copiii au fost abandonați de părinți;
- i) părinții copiilor au fost declarați ca fiind incapabili printr-o hotărâre judecătorească.

Copiii, în special cei care provin din medii vulnerabile, pot deveni potențiale victime ale violenței și abuzului. Legislația națională oferă un cadru juridic pentru protecția drepturilor copilului și sancționarea actelor de violență împotriva acestora. Este esențial ca orice formă de abuz să fie sesizată prompt autorităților competente, astfel încât să se poată interveni rapid pentru a asigura siguranța și bunăstarea copiilor afectați. Conștientizarea comunității și educația în privința drepturilor copilului sunt cruciale în prevenirea violenței și în promovarea unui mediu sigur pentru cei mici. Conform **Hotărârii Guvernului RM nr. 270 din 08 aprilie 2014 „Cu privire la aprobarea Instrucțiunilor privind mecanismul intersectorial de cooperare pentru identificarea, evaluarea, referirea, asistența și monitorizarea copiilor victime și potențiale victime ale violenței, neglijării, exploatării și traficului”**, care stabilește mecanismul intersectorial de cooperare pentru identificarea, evaluarea, referirea, asistența și monitorizarea copiilor victime și potențiale victime ale violenței, neglijării, exploatării și traficului, inclusiv procedurile de:

- **identificare, înregistrare și evaluare inițială** a cazurilor suspecte de violență, neglijare, exploatare și trafic al copilului;
- **asigurare a măsurilor urgente de protecție a copilului** în cazul existenței pericolului iminent pentru viața și sănătatea acestuia;
- **solicitare a efectuării examinărilor specializate** în cazurile de violență, neglijare, exploatare, trafic al copilului;
- **evaluare complexă și asistență** în cazurile de violență, neglijare, exploatare, trafic al copilului;
- **documentare și evidență a cazurilor de violență, neglijare, exploatare și trafic al copilului;**

- **organizare instituțională a activităților de prevenire** a cazurilor de violență, neglijare, exploatare și trafic al copilului;
- **intervenție a lucrătorilor instituțiilor medico-sanitare** în cazurile de violență, neglijare, exploatare și trafic al copilului, etc.

Ordinul nr. 445 al MS din 09.06.2015 cu privire la aprobarea Instrucțiunii metodice privind intervenția instituțiilor medicale în identificarea, evaluarea, referirea, asistența și monitorizarea cazurilor de violență, neglijare, exploatare și trafic al copilului.

Dispoziții generale Instituțiile medico-sanitare de toate tipurile și nivelurile sunt obligate să:

- a) înregistreze și să raporteze autorității tutelare competente **sesizările** privind copiii aflați în **situație de risc**, precum și cele privind cazurile de **violență, neglijare sau exploatare** a acestora identificate în cadrul serviciilor acestora;
- b) acorde servicii medicale copiilor, inclusiv celor în situații de risc, în volumul deplin prevăzut de Programul Unic al asigurării obligatorii de asistență medicală, în conformitate cu standardele medicale de diagnostic și tratament și Protocoalele Clinice Naționale în vigoare;
- c) participe, la solicitarea **autorității tutelare locale/teritoriale**, la activitatea **echipelor multidisciplinare** în procesele de **evaluare inițială** și complexă a situației copilului, precum și la elaborarea și implementarea planului individualizat de asistență al acestuia;
- d) realizeze măsuri de prevenire primară a situațiilor de risc pentru copii, precum sunt violența, neglijarea, exploatarea și traficul acestora.

Prevenirea riscurilor la care sunt expuși, cum ar fi abuzul, neglijarea sau excluziunea socială, este o prioritate care necesită o abordare integrată. Un mecanism intersectorial (**HG nr.143 din 12.02.2018**) eficient, care implică colaborarea dintre instituții, organizații non-guvernamentale și comunitățile locale, este vital pentru a asigura o protecție adecvată și un sprijin constant pentru copii. Astfel, se poate crea un mediu sănătos și sigur, care să promoveze dezvoltarea armonioasă a celor mici.

Conform Mecanismului de cooperare intersectorială pentru prevenirea primară a riscurilor privind bunăstarea copilului HG nr.143 din 12.02.2018 „Pentru aprobarea Instrucțiunii cu privire la mecanismul de cooperare intersectorială pentru prevenirea primară a riscurilor privind bunăstarea copilului”

- p. 7. Responsabilitatea primară pentru implementarea prezentei Instrucțiuni revine serviciilor universale, în mod special conducătorilor de instituții, coordonatorilor și persoanelor desemnate din cadrul acestora.
- p. 10. **Persoana desemnată** este stabilită în funcție de vîrsta copilului, după cum urmează:
1) **pentru copiii de vîrstă preșcolară, care nu sînt încadrați în instituții de educație timpurie (învățămînt preșcolar), persoana desemnată este asistentul medicului de familie din cadrul instituției medico-sanitare publice la care se află în evidență;**
2) pentru copiii de vîrstă preșcolară care sînt încadrați în instituții de educație timpurie (învățămînt preșcolar), persoana desemnată este educatorul grupei din cadrul instituției de educație preșcolară;
3) pentru copiii de vîrstă școlară care sînt încadrați în instituții de învățămînt primar, învățămînt secundar (ciclul I și ciclul II) sau profesional tehnic, persoana desemnată este dirigintele de clasă/grupă din cadrul instituției de învățămînt.

- p. 11. Persoana desemnată are următoarele atribuții:
1) efectuează observări sistematice ale bunăstării copilului și determină domeniile bunăstării care prezintă îngrijorare;
2) evaluează bunăstarea copilului în cazul existenței îngrijorării/ îngrijorărilor;
3) planifică și realizează acțiuni de intervenție primară pentru prevenirea riscurilor privind bunăstarea copilului;
4) participă, conform solicitării coordonatorului, la realizarea acțiunilor de intervenție primară specializată;
5) asigură completarea, păstrarea și transmiterea fișelor de observare, evaluare și planificare a bunăstării copilului;

6) generalizează anual datele privind implementarea Instrucțiunii și prezintă raportul coordonatorului.

- **Ordinul comun al MMPS, MS și MEC** „Cu privire la aprobarea Fișei de observare a bunăstării copilului, a Fișei de evaluare a bunăstării copilului și a Fișei de planificare a acțiunilor pentru prevenirea primară a riscurilor privind bunăstarea copilului” nr. 96-1006-1158 din 25.11.2022.

Concluzii. Oferirea unei îngrijiri medicale adecvate și accesibile este esențială pentru bunăstarea fizică și mentală a copiilor. Legislația națională, oferă un cadru juridic care protejează drepturile copiilor, copiilor cu nevoi speciale, asigurându-le accesul la resurse necesare pentru dezvoltare. Educarea societății în privința drepturilor copiilor cu dizabilități este crucială pentru a promova acceptarea și integrarea acestora, contribuind astfel la o comunitate mai incluzivă. Este necesară o colaborare eficientă între instituții, organizații non-guvernamentale și comunitate pentru a oferi sprijin holistic copiilor aflați în situație de risc, cu dizabilități, asigurându-le o viață demnă și oportunități egale.

Bibliografie

1. Codul educației nr. 152 din 17.07.2014 disponibil https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=130514&lang=ro#
2. Legea nr.60 din 30.03.2012 disponibilă https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=130550&lang=ro
3. Legea nr. 140 din 14.06.2013 privind protecția specială a copiilor aflați în situație de risc și a copiilor separați de părinți, https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=123160&lang=ro#
4. Hotărârea de Guvern nr. 816/2016 cu privire la aprobarea Regulamentului privind organizarea și funcționarea serviciilor de intervenție timpurie și a standardelor minime de calitate pentru serviciile de intervenție timpurie https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=93683&lang=ro
5. Hotărârea Guvernului nr. 730 din 18-07-2018 pentru aprobarea Regulamentului-cadru privind organizarea și funcționarea Serviciului social Centrul de zi pentru îngrijirea copiilor cu vîrsta de 4 luni – 3 ani

- https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=108874&lang=ro
6. Hotărârea Guvernului nr. 234 din 24-04-2019 pentru aprobarea Regulamentului-cadru privind organizarea și funcționarea Centrului specializat de intervenție în tulburări de spectru autist și a Standardelor minime de calitate
https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=114122&lang=ro
 7. Hotărârea de Guvern nr. 816/2016 pentru aprobarea Regulamentului privind mecanismul de colaborare intersectorială în domeniul medico-social în vederea prevenirii și reducerii ratei mortalității materne, infantile și a copiilor cu vîrsta de pînă la 5 ani la domiciliu
https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=103311&lang=ro#
 8. Hotărârea de Guvern 143/2018 pentru aprobarea Instrucțiunii cu privire la mecanismul de cooperare intersectorială pentru prevenirea primară a riscurilor privind bunăstarea copilului
https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=102076&lang=ro
 9. Hotărârea Guvernului nr.7 din 20.01.2016 cu privire la aprobarea Regulamentului-cadru privind organizarea și funcționarea Comisiei pentru protecția copilului aflat în dificultate,
https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=125328&lang=ro#
 10. Hotărârea de Guvern nr. 1020/2011 cu privire la tarifele pentru serviciile medico-sanitare
https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=133978&lang=ro#
 11. Ordinul ministrului Sănătății nr. 964 din 02.09.2019 cu privire la aprobarea Standardului de supraveghere a creșterii și dezvoltării copilului în condiții de ambulator și a Carnetului de dezvoltare a copilului (F 112e),
https://msmps.gov.md/sites/default/files/legislatie/ordin_nr_964_din_020919.pdf
 12. <https://statistica.gov.md/ro/obiectivele-de-dezvoltare-durabila-183.html>
 13. <https://www.unicef.org/moldova/media/1401/file/Conventia-cu-privire-la-drepturile-copilului.pdf>
 14. <https://www.unicef.org/moldova/media/11426/file/Moldova%20ECI%20Sitan%20report%20RO.pdf>

ORCHID ID - 0000-0002-5229-7841 – Revenco Ninel

ORCHID ID - 0009-0000-2692-6547 – Adela Horodișteanu-Banuh

ORCHID ID - 0000-0002-4213-1071 – Olga Cîrstea

ORCHID ID - 0000-0003-1107-565X – Elena Dolapciu

ORCHID ID - 0000-0003-2266-9752 – Dina Bujor

ORCHID ID - 0009-0002-7716-097X - Olesea Grin,

ORCHID ID - 0009-0006-2611-3224 – Victoria Cepraga

CZU: 618.3:616.899-053.4

VICTORIA CEPRAGA¹, ELENA DOLAPCIU^{1,2}, RODICA EREMCIUC^{1,2}, DINA BUJOR¹,
ADELA HORODIȘTEANU-BANUH², OLGA CÎRSTEA¹, NINEL REVENCO^{1,2}

ROLUL FACTORILOR DE RISC PRENATALI ÎN APARIȚIA TULBURĂRILOR DE DEZVOLTARE LA COPII

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie

² IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

SUMMARY

ROLUL FACTORILOR DE RISC PRENATALI ÎN APARIȚIA TULBURĂRILOR DE DEZVOLTARE LA COPII.

Introduction: The early period of childhood represents a critical window in the physical, emotional and intellectual development of a child, representing at the same time one of the most vulnerable in the occurrence of developmental disorders. Furthermore, to support the improvement of children's development, it is important to identify the factors that influence them. Also, the child's early development is significantly influenced by his ecosystem, which includes both close elements, such as the family and other people involved in the care process, and more peripheral components, such as the global and social environment.

Purpose: To analyze the totality of prenatal risk factors and their role in the occurrence of developmental disorders in children up to 5 years of age.

Material and methods: Analysis of the specialized literature regarding the way in which various prenatal factors would have a negative impact on neurodevelopment, as well as their pathophysiological mechanisms. Search keywords were „prenatal factors and developmental disorders”, from sources Pubmed, Google Scholar, Web of Science, Scopus, selecting the most relevant articles from the last 5 years.

Results: In the research, prenatal factors with a negative impact on development were noted, such as maternal ones: some chronic endocrine pathologies (diabetes, thyroid gland pathologies), nutritional status disorders (malnutrition, obesity), the involvement of the intestinal microbiota, hypertension, as well as the action of stress during pregnancy. The role of micronutrients: vitamin D, folic acid, iron, iodine and zinc, in the process of fetal development was also evaluated. Likewise, some harmful habits of the mother, such as caffeine, nicotine and alcohol, have been determined among the potentially pathogenic factors. A number of infectious agents, the drugs used, even the anesthetic procedures of the mother, have also been incriminated, and last but not least, environmental factors: polluted air, pesticides, and some heavy metals.

Conclusions: The risk factors in the pre-gestational and intrapartum period, which would have a negative impact on the developmental manifestations in children, are multiple and require a complex and multidisciplinary approach, for an early identification with the application of individualized prophylaxis measures.

Keywords: prenatal risk factors; developmental disorders; children.

REZUMAT

ROLUL FACTORILOR DE RISC PRENATALI ÎN APARIȚIA TULBURĂRILOR DE DEZVOLTARE LA COPII.

Introducere: Perioada timpurie a copilăriei reprezintă o fereastră critică în dezvoltarea fizică, emoțională și intelectuală a unui copil, reprezentând totodată, una dintre cele mai vulnerabile în apariția tulburărilor în dezvoltare. Mai

mult, pentru a sprijini îmbunătățirea dezvoltării copiilor, este important să identificăm factorii care îi influențează. De asemenea, dezvoltarea timpurie a copilului este influențată semnificativ de ecosistemul său, care include atât elemente apropiate, cum ar fi familia și alte persoane încadrate în procesul de îngrijire, cât și componente mai periferice, precum mediul global și social.

Scopul lucrării: A analiza totalitatea factorilor prenatali cu potențial de risc și rolul lor în apariția tulburărilor de dezvoltare la copii cu vârsta până la 5 ani.

Material și metode: Analiza literaturii de specialitate în ceea ce privește modul, prin care diverși factorii prenatali ar avea un impact negativ asupra neurodezvoltării, cât și mecanismele fiziopatologice ale acestora. Cuvinte-cheie de căutare au fost „factori prenatali și tulburări de dezvoltare”, din cadrul surselor Pubmed, Google Scholar, Web of Science, Scopus, selectând cele mai relevante articole din ultimii 5 ani.

Rezultate: În cadrul cercetării au fost notați factorii prenatali, cu impact negativ asupra dezvoltării, cum ar fi cei materni: unele patologii cronice endocrine (diabet zaharat, patologii ale glandei tiroide), dereglări ale statutului nutrițional (subnutriție, obezitate), implicarea microbiotei intestinale, hipertensiunea arterială, cât și acțiunea stresului în perioada gestației. De asemenea a fost evaluat și rolul micronutrienților: vitamina D, acidul folic, fierul, iodul și zincul, în procesul de dezvoltare a fătului. La fel unele deprinderi nocive ale mamei, ca cofeina, nicotina și alcoolul, au fost determinați în rândul factorilor potențial patogeni. O serie de agenți infecțioși, medicamentele utilizate, chiar și procedurile anestezice ale mamei, au fost de asemenea incriminați, și nu în ultimul rând, factorii mediului înconjurător: aerul poluat, pesticidele, și unele metale grele.

Concluzii: Factorii de risc din perioada pregestațională și intrapartum, care ar avea impact negativ asupra manifestărilor de dezvoltare la copii, sunt multipli și necesită o abordare complexă și multidisciplinară, pentru o identificare timpurie cu aplicarea măsurilor de profilaxie individualizată.

Cuvinte-cheie: factori de risc prenatali; tulburări de dezvoltare; copii.

Etapa inițială a sistemului nervos al fătului cu debut în primele 3-4 săptămâni de gestație, este crucială pentru dezvoltarea neurobiologică [1] și influența unor factori nocivi o poate deregla esențial. În funcție de durata, modul și timpul acțiunii factorului nociv, dereglările dezvoltare pot implica domeniile: cognitivă sau senzorială, comunicare/limbaj, tulburare motorie, întârziere de adaptare sau o combinație a acestora. Dezvoltarea neuropsihică este un proces continuu, supus interacțiunii mai multor factori chiar din primele clipe de formare a embrionului. În acest context perioada prenatală are un rol important în viață. În această perioadă, mamele însărcinate trebuie să acorde atenție sănătății lor pentru a contribui la dezvoltarea fătului din punct de vedere al funcțiilor cognitive, vizuale și auditive, iar copilul din uter fiind direct afectat de experiențele mamei. Factori perinatali cu influența asupra dezvoltării fătului includ bolile materne cronice, tulburările nutriționale și metabolice, alimentația neadecvată, obiceiurile nocive, expunerea la substanțe toxice, agenți infecțioși. Creșterea drastică a numărului de copii de vârstă fragedă diagnos-

ticați cu cel puțin o tulburare de dezvoltare, numărul cărora în unele țări a depășit 20%, face acest subiect deosebit de actual. Tulburarea spectrului autistic este cea mai frecvent întâlnită tulburare de neurodezvoltare care se manifestă prin dificultăți semnificative în interacțiunea socială, comunicare și comportamente repetitive și afectează 1 din 36 de copii la nivel global [2].

Un rol primordial pentru dezvoltarea fătului îl joacă condițiile de dezvoltarea intrauterină a acestuia, și patologii cronice ale mamei. Astfel, **diabetul matern**, inclusiv diabetul gestațional, prezintă un risc sporit pentru apariția tulburărilor de dezvoltare (TD), inclusiv afectarea limbajului receptiv și expresiv, a motricității fine și grosiere, și nu în ultimul rând a interacțiunii.

Diverse studii, inclusiv cele efectuate pe modele animale, au demonstrat asocierea diabetul matern cu tulburările motorii și cognitive, precum și cu tulburările din spectrul autistic, tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție, abilitățile de învățare și tulburările psihiatrice. Mecanismele multiple, inclusiv epigenetica, inflamația exagerată și stresul oxidativ și modificările structurale

ale creierului, câștigă atenția ca factori potențiali care stau la baza influenței diabetului matern asupra creierului în curs de dezvoltare [2,20]. Astfel, diabetul în timpul sarcinii induce o stare de inflamație sistemică, care exacerbează activarea imunității materne. Această activare imună este caracterizată prin producerea de citokine și chemokine proinflamatorii, inclusiv diverse interleukine, factor de necroză tumorală-alfa (TNF-alfa), factor RANTES și eotaxină. Evaluările sistematice anterioare au notat că activarea sistemului imunitar matern în timpul afecțiunilor inflamatorii acute și cronice declanșează eliberarea unor cantități mari de citokine proinflamatorii care pot traversa direct bariera hemato-placentară. Atunci când aceste citokine intră în circulația fetală, pot activa celulele imune fetale, eliberând molecule și citokine precum IL-6, care pot traversa bariera hemato-encefalică și promova neuroinflamația fetală [2,5].

Această stare proinflamatoare, caracterizată prin niveluri crescute de citokine, se sinergizează cu efectul toxic al hiperglicemiei asupra creierului fetal, perturbând semnificativ maturizarea sistemului nervos central (SNC) și ducând la consecințe severe asupra dezvoltării neurologice și manifestări psihiatrice. Mai mult, activarea imunității materne în timpul sarcinii induce un dezechilibru semnificativ între citokinele proinflamatorii și antiinflamatorii din creierul fetal. Astfel de modificări ale expresiei citokinelor în sinapse pot împiedica formarea și funcționarea sinaptice, afectând în cele din urmă stabilitatea rețelelor neuronale. Indicele glicemic matern ridicat are un impact negativ asupra dezvoltării creierului fetal și este asociat cu apariția unor tulburări de creștere, precum și dificultăți de învățare, toți factorii prezenți în TSA (tulburare de spectru autistic)[5,20]. Totodată diabetul matern poate duce la dereglarea dezvoltării prin modificări ale semnalizării leptinei și ale altor citokine derivate din țesutul adipos. Aceste efecte sunt susținute de studii preclinice publicate, care au furnizat dovezi ale funcției neuroprotectoare a leptinei, implicând reglarea astrocitelor (celule gliale implicate în controlul homeostatic și neuroprotecție), oligodendrocitelor (celule mielinizante ale SNC) și microgliei (macrofage ale SNC), celule care acționează ca prima linie de apărare imunitară activă [5].

Dintre alte patologii gestaționale materne care ar avea un rol în apariția TD, a fost evidențiată **hipertensiunea**

arterială (HTA) în cadrul preeclampsiei. Datorită defectului de remodelare arterială, în cadrul acestei patologii are loc o creștere a rezistenței vasculare, care poate duce la ischemie placentară din cauza hipoperfuziei și stresului oxidativ, precum și o reducere a aportului nutrițional la făt. Ischemia și insuficiența placentară sunt legate de diferite modificări fetale, cum ar fi oxigenarea fetală redusă, restricția de creștere intrauterină și neurodezvoltarea anormală. Un studiu retrospectiv al populației efectuat în Suedia, pe un lot de 1.645.455 de nou-născuți născuți între anii 2000 și 2016, a comparat rata TSA între copiii expuși și neexpuși la preeclampsie. Rezultatele au demonstrat rate mai mari ale TSA la copiii expuși la preeclampsie, sugerând importanța defectelor în formarea placentară în etiologia TD [4,5].

Statutul nutrițional matern la fel are un impact major asupra creșterii și dezvoltării fătului. Potrivit multiplelor surse din literatură, obezitatea, precum și malnutriția maternă, afectează negativ dezvoltarea copilului în perioada intrauterină cât și pe termen lung. Astfel, **obezitatea maternă** a devenit o problemă din ce în ce mai evidentă la nivel mondial, fiind adesea asociată cu o creștere a mortalității și morbidității materne și neonatale, prin dereglări ale metabolismului lipidic și prezența inflamației cronice, situații care pot afecta programarea dezvoltării fetale intrauterine.

Obezitatea în timpul sarcinii induce dereglări imuno-inflamatorii, modificând căile neuronale fetale implicate în reglarea comportamentului și a performanței cognitive. Adaosul ponderal excesiv a fost asociat cu concentrații crescute de factori inflamatori și metabolici în sângele matern: chemoattractant monocitar, proteina-1, proteina C-reactivă de înaltă sensibilitate și leptina. Valorile crescute ale leptinei la mamele obeze sunt asociate cu disfuncția placentară și dereglarea dezvoltării neuronale la descendenți. Acesta, împreună cu insulina și grelina, traversează bariera hemato-encefalică și reglează plasticitatea neuronală prin facilitarea activității glutamatergice și GABAergice, care promovează procesele cognitive [5,21]. La șoareci, rezistența la insulină pare să conducă la reducerea neurogenezei și plasticității sinaptice, iar studiile clinice ne demonstrează că bolile inflamatorii cronice, inclusiv obezitatea și diabetul matern gestațional, pot perturba axa dintre țesutul adipos-creier și pot contribui la afectarea cogniției [4,21]. La fel s-a

sugerat că adipocitokinele pot regla neuroplasticitatea și metabolismul celular în țesutul cerebral. Prin urmare, este posibil ca acestea, în special cele proinflamatorii pot agrava neuroinflamația intrauterină indusă de tulburări metabolice materne [5].

La fel, la mame obeze există o expresie crescută a receptorilor de glucocorticoizi la nivel hipocampal, cu modificări ale activității axei HPA și o expresie crescută a citokinelor fetale, cum ar fi IL-6, legate de disfuncțiile memoriei de lucru și demența. Modificările epigenetice intervin asupra căilor dopaminei și serotoninei, critice în reglarea comportamentului [5,21]. Este de remarcat și implicarea semnificativă a colesterolului și a acizilor grași esențiali în neurodezvoltarea fetală. Astfel, dieta maternă bogată în lipide provoacă efecte neuronale atât la nivel structural, cât și la nivel funcțional, ducând la reducerea dezvoltării creierului. Aceste efecte includ creșterea proliferării în hipotalamus, dar și o reducere a apoptozei și diferențierea neuronală în girusul dentat la modelele animale. Totodată, alimentația mamei bogată în grăsimi pare să inducă modificări ale sistemelor serotoninergice și dopaminergice în nucleul accumbens și zona tegmentală ventrală, ceea ce duce la un risc crescut de tulburări de neurodezvoltare și de comportament. La fel, dieta hipercalorică maternă pare să provoace reprogramarea celulelor progenitoare mieloide, crescând răspunsul imunitar de-a lungul vieții [5,6]. Datele literaturii de specialitate au sugerat că expunerea la zaharoză induce hiperactivitate, impulsivitate și tulburări de atenție, secundare modificărilor în transportul și expresia dopaminei striatale. Consumul de fructoză în sarcină este asociat de sindromul metabolic și obezitate, ce au ca efect o hiperexcitabilitate crescută și alterarea funcției cortexului prefrontal la descendenți (ca și la pacienții cu TSA). La modelele animale, a existat, de asemenea, o afectare cognitivă a hipocampului datorită hipermetilării [2,5]. Efectul obezității asupra dezvoltării sistemului nervos central cu afectarea performanței cognitive și motorii, de asemenea și un risc crescut de a dezvolta tulburări psihiatrice, inclusiv TSA, TD, anxietate/depresie este demonstrat în numeroase studii epidemiologice [4,21]. Conform rezultatelor acestor studii, obezitatea maternă este responsabilă pentru 1,39-1,59% din cazurile de TSA [2,4] iar supraponderalitatea mamei pare să crească riscul TD cu 30%, TSA cu 10% și întârzie-

rea dezvoltării intelectuale cu 23%. Totodată, obezitatea înainte de sarcină pare să determine un risc crescut de dereglare a rezultatelor neurodezvoltării cu 17% [5].

O meta-analiză realizată de Zhang și colegii săi a observat impactul supraponderalității /obezității materne asupra sănătății mintale a copiilor. Autorii au subliniat că obezitatea maternă înainte de sarcină a crescut riscul de TSA, precum și alte modificări ale dezvoltării neurologice. În acest scenariu, Matias și colegii săi., au observat că obezitatea maternă înainte de sarcină (IMC 35,0- 40 kg/m²) a fost asociată cu aproximativ de două ori mai mare probabilitatea de dezvoltare a TD, în special la băieți [5,6].

Odată cu alimentația în exces și obezitatea, **nutriția precară a femeilor în sarcină** a fost de asemenea studiată. Creierul fetal consumă 75% din energia fetală (în principal glucoză), astfel dezvoltarea sa este susceptibilă la restricția nutrienților, iar un aport insuficient de nutrienți determină consecințe diferite în funcție de fazele gestației. Așa dar, la începutul sarcinii aportul nutrițional neadecvat determină modificări ale proliferării neuronale, iar în etapa ulterioară, provoacă modificări ale diferențierii neuronale. Subnutriția maternă pare să determine și modificări epigenetice la nivelul creierului fetal legate de o expresie crescută a genelor care codifică receptorul glucocorticoid și propiomelanocortin la nivelul hipotalamusului fetal, ceea ce duce la creșterea activității axei hipotalamo-hipo-suprarenale (HPA). Restricția proteinelor în timpul sarcinii, induce modificări ale diferențierii neuronale, funcției mitocondriale și astrocitogenezei fetale [4].

Deficitul unor micronutrienți la fel, pot influența dezvoltarea fătului și copilului mic pe termen lung. Astfel, deficitul de **vitamina D** în timpul sarcinii poate provoca unele comorbidități precum nașterea prematură, preeclampsia și diabetul gestațional. În plus, studiile au asociat deficitul de vitamina D în timpul sarcinii cu tulburări comportamentale, cum ar fi TSA. În schimb, s-a demonstrat că suplimentarea cu vitamina D în timpul sarcinii se asociază semnificativ cu o incidență redusă a TSA, iar la copii cu TSA postnatal - efecte terapeutice remarcabile, îmbunătățind simptomele comportamentale și sociale de bază. Dovezile sugerează că vitamina D ar putea fi implicată în sinteza neurotransmițătorilor precum serotonina și dopamina, modularea răspunsuri-

lor autoimune și producerea de citokine proinflamatorii și antioxidanți. Totodată, studiul prospectiv cu utilizarea suplimentelor de vitamina D la femeile însărcinate (5000 UI de D3 pe zi) care au avut deja copii diagnosticați cu TSA în sarcinile anterioare, a demonstrat o reducere a ratei de recurență a TSA în rândul fraților [9].

Folații joacă un rol în multe reacții și căi metabolice, fiind precursorii aminoacizilor și acizilor nucleici. Un aport scăzut de folați duce la un dezechilibru al dezvoltării creierului din cauza metilării incorecte a ADN-ului. Rolul preconcepției și al suplimentării prenatale a acidului folic în prevenirea defectelor tubului neural a fost pe larg descris și studiat în literatură, precum și importanța acestuia în procesele de proliferare neuronală, migrație, diferențiere, transport și plasticitate sinaptică. La modelele de șoarece, acidul folic promovează neurogeneza și are regenerare axonală. La fel, o serie de studii evidențiază rolul acidului folic în funcțiile cognitive și în învățare [2]. Suplimentarea profilactică cu **fier** de 30-40 mg/zi din a 20-a săptămână de gestație susține și reglează metabolismul energetic neuronal în timpul dezvoltării fetale. Procesele esențiale precum mielinizarea, sinaptogeneza, dendritogeneza și neurotransmisia depind de enzimele și hemoproteinele care conțin fier [2,4]. Un deficit de fier în primul trimestru de sarcină poate duce la modificări ale substanței cenușii și ale structurii dendritice, dar și ale hipocampului fetal, având ca rezultat afectarea memoriei și a învățării, precum și riscul de disfuncție socială, performanțe cognitive scăzute, abilități lingvistice reduse, și modificări comportamentale [2].

Iodul este esențial pentru sintetizarea hormonilor tiroi-dieni, care sunt fundamentali în primul trimestru de gestație, cu rol în migrarea neuronală și mielinizarea creierului fetal. Absența acestuia duce la leziuni neurologice ireversibile. Prin urmare, deficiența de iod determină dereglarea neurogenezei fetale, migrației neuronale, sinaptogenezei și mielinizării [2].

Zincul joacă un rol important în dezvoltarea fetală, intervenind în metabolismul carbohidraților și proteinelor, sinteza acizilor nucleici, diviziunea și diferențierea celulară. Mai mult, pare să aibă un rol important de reglare în sistemul imunitar. Studiile pe modele de șoarece indică faptul că deficitul de zinc gestațional este asociat cu o scădere a masei în cerebel, sistemul limbic și corte-

xul cerebral și o reducere a numărului de celule. Multe studii au arătat o asociere între nivelurile scăzute de zinc și riscul de TSA sau de a dezvolta simptome legate de TSA, dar și rolul „terapeutic” al zincului [2]. Studiile in vivo și in vitro au demonstrat că o deficiență de zinc la nivel sinaptic determină o reducere a densității sinaptice, ceea ce duce la simptome legate de TSA la șoareci [2,4].

Pe de altă parte, folosirea unor **substanțe toxice** nerecomandate în timpul sarcinii poate cauza prejudicii ireparabile dezvoltării viitoare a copilului. Astfel, expunerea prenatală la **fumul de tutun** (EPT) este un factor de risc bine cunoscut pentru nașterea prematură, greutate mică la naștere și rezultate adverse de dezvoltare neurologică în copilărie. Datele statistice demonstrează că aproximativ 5,5% din nașterile în 2020 au fost de la mame care au fumat în timpul sarcinii, cu rate și mai mari la locuitori din mediul rural, cu un nivel de educație mai scăzut, care au fost necăsătorite sau au avut un nivel mai ridicat de stres în timpul sarcinii. Există multe cercetări care indică faptul că EPT prenatală la sugarii născuți la termen este asociată cu rezultate adverse ale dezvoltării neurologice, cum ar fi deficite în cogniție, limbaj și adaptare la viața cotidiană, cât și risc crescut pentru probleme de comportament și afecțiuni de sănătate mintală. Nicotina traversează bariera hemato-placentară și se leagă de receptorii neuronali nicotinici de acetilcolină (nAChR), care se găsesc în întregul sistem nervos fetal și reglează maturarea creierului fetal. În studiile pe animale, dove-zile au sugerat că expunerea prenatală la nicotină a diminuat substanțial dimensiunea celulelor, cât și grosimea stratului celular. Omotoso și colab. săi, au constatat că expunerea gestațională la nicotină a modificat semnificativ morfologia neuronului și a crescut numărul astrocitelor, ceea ce a afectat negativ dezvoltarea neurologică la descendenții de șobolani. Cercetările anterioare la om au sugerat că expunerea prenatală la nicotină a avut un efect negativ asupra funcției neurotransmițătorilor și dezvoltării sinapselor [11]. Studiile clinice au demonstrat o asociere între fumatul prenatal și volumul total mai mic al creierului în unele regiuni precum nucleul caudat, lobul frontal și cerebel. De asemenea literatura de specialitate raportează, că copiii expuși la fumat prenatal pe tot parcursul sarcinii au avut micșorarea cortexului frontal superior și a celui precentral, care au

fost asociate cu riscuri crescute de probleme afective și anxietate [11,12].

O meta-analiză a studiat asocierea dintre fumatul matern în timpul sarcinii și metilarea ADN-ului nou-născutului la peste 450.000 de locuri CpG (cpG) în 13 studii de cohortă. Autorii au demonstrat că peste 6.000 de CpG au fost metilați diferențial la descendenții expuși la fumatul matern, inclusiv în mai multe gene care au fost critice pentru dezvoltare. De asemenea, s-a constatat că fumatul matern în timpul sarcinii reduce semnificativ metilarea genei PRDM8 (domeniul PR conține 8), gena strâns reglată într-o manieră spațio-temporală în timpul dezvoltării neuronale cu rol important în reglarea tranziției morfologice în dezvoltarea neocorticală [12,22].

Un impact semnificativ asupra dezvoltării neurologice a copiilor, a capacității intelectuale și a capacității de învățare îl are și consumul matern de **băuturi alcoolice** în timpul sarcinii. Indiferent de tipul de alcool consumat de către mamă, compoziția principală a alcoolului (etanol și metabolitul său acetaldehida) are capacitatea de a traversa bariera hemato-placentară și afecta direct sau indirect dezvoltarea embrionilor in utero într-o manieră multisistemică. Mecanismul principal este sugerat de neuroinflamația și stresul oxidativ cu apoptoza celulelor neuronale în creierul embrionului în curs de dezvoltare. Prin mai multe căi de transducție a semnalului, inclusiv receptorul cuplat cu proteina G, receptorul tirozin kinazei și receptorul insulinei, etanolul poate interfera subtil cu dezvoltarea normală a sistemului nervos embrionar. Răspunsul inflamator cauzat de etanol la nivel tisular al copilului, prin intermediul stresului oxidativ, este direct legat de creșterea speciilor reactive de oxigen. Totodată, a fost identificată o expresie redusă a enzimelor antioxidante, cum ar fi superoxid dismutaza, glutatation peroxidaza și catalaza, faptul care se datorează probabil unui dezechilibru între producția stresului oxidativ în cadrul țesutului tisular al embrionului în curs de dezvoltare. Astfel, Sowel și colaboratorii săi [2] au demonstrat că consumul de alcool în timpul sarcinii poate declanșa un dezechilibru între citokinele pro- și antiinflamatorii la femeile gravide, care, la rândul său, poate duce la modificări ale dezvoltării fetale. S-a observat o creștere semnificativă a citokinelor proinflamatorii, cum ar fi TNF- α și IL-6, în raport cu nivelurile de IL-10, iar această discrepanță s-a corelat negativ cu

dezvoltarea psihomotorie și mentală a copiilor la vârsta de 12 luni [2,14].

Consumul prenatal de **cofeină** la fel a fost un subiect de interes și îngrijorare din ce în ce mai mare datorită impactului său potențial asupra dezvoltării neurologice. Galéra și colab. au descoperit că copiii născuți din mame care au consumat ≥ 200 mg/zi de cofeină în timpul sarcinii au prezentat o probabilitate crescută de a prezenta niveluri mai scăzute ale coeficientului de inteligență (IQ) comparativ cu cei care consumau 100 mg/zi. Aceste constatări au fost susținute și de Zhang și colab., care au arătat că un consum mai mare de cofeină maternă de două sau mai multe căni (≥ 200 mg) a fost asociat semnificativ cu un risc crescut de a manifesta tulburări comportamentale ale copiilor în viitor [10].

Unele **medicamente** utilizate în timpul sarcinii au fost asociate cu TD la copii, dintre care sunt acidul valproic, talidomidă, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) cât și acetaminofen. *Acidul valproic* utilizat ca agent anticonvulsivant și stabilizator al dispoziției, prezintă un risc semnificativ atunci când este utilizat în timpul sarcinii, în special în primul trimestru. Acest medicament crește probabilitatea de apariție a malformațiilor fetale, defecte ale tubului neural, întârzieri în dezvoltarea neurologică, care sunt legate de dezvoltarea TSA. ISRS adesea incluse în terapia tulburărilor depresive, traversând bariera hemato-placentară, reprezintă un factor de risc semnificativ pentru TSA și au fost asociate cu un impact potențial asupra dezvoltării neurocomportamentale a copiilor [8].

Acetaminofenul (paracetamol), utilizat pe scară largă de femeile însărcinate ca antipiretic și analgezic, este, de asemenea, asociat cu modificări ale neurodezvoltării [6,8]. Numeroase studii au sugerat că utilizarea acetaminofenului în timpul sarcinii este asociată cu un coeficient de inteligență (IQ) mai scăzut atunci când este utilizat fără prezența febrei, însă utilizarea sa în timpul sarcinii poate avea efecte minimale, sau chiar absente asupra fătului în curs de dezvoltare, dacă este utilizat cu scop antipiretic. Într-un alt studiu, utilizarea acetaminofenului pentru mai mult de 28 de zile în timpul sarcinii a fost asociată cu un risc crescut de apariție TD [2,8]. Deși s-a demonstrat că acetaminofenul traversează bariera placentară și, prin urmare, poate avea un impact direct asupra dezvoltării fetale, mecanismele de acțiune pentru

efectul acetaminofenului asupra fetoșilor rămân a fi încă necunoscute. Cercetările efectuate pe șoareci au sugerat că utilizarea acetaminofenului în timpul sarcinii poate afecta sistemul endocannabinoid, responsabil de dezvoltarea simptomelor nervoase centrale, și ficatul fetal, care este locul unde se vor dezvolta primele celule stem hematopoietice, anterior măduvei osoase. De asemenea, utilizarea sa în timpul sarcinii poate perturba, de asemenea, microbiota intestinală maternă și fetală, ducând la probleme de neurodezvoltare [8].

Expunerea prenatală la *anestezice* (EPA) poate fi clasificată în două categorii - intervenție chirurgicală a mamei, cum ar fi patologiile abdomenului acut chirurgical, traumatismele și malignitatea maternă și analgezia travaliului/ anestezia cezariană, care poate fi unificată ca anestezie intrapartum. Majoritatea anesteziei, ca și alte tipuri de medicamente, sunt solubile în lipide și astfel pot traversa cu ușurință membrana hemo-placentară. Li și colegii săi au descoperit că, după 6 ore de anestezie cu izofluran 1,3%, concentrațiile de izofluran în creierul fetal și în creierul matern au fost considerabile (0,40 și 0,42 mmol/g). Similar anesteziei inhalatorii, propofolul poate trece cu ușurință prin bariera hemo-placentară, cu un raport de concentrație mai mare în plasmă la mamă/făt (5,4 și 0,35 mg/ml) [15]. Totuși, din cauza timpului scurt dintre naștere și anestezie, a fost sugerat că acestea pot afecta respirația și resuscitarea neonatală și nu ar fi suficiente dovezi pentru afectarea dezvoltării neurologice la distanță, însă nu există studii care să confirme acest punct. Astfel, unii cercetători au explorat relația dintre anestezia intrapartum și dezvoltarea neurologică la descendenți, iar Kearns și colegii săi [2], au explorat asocierea nașterii prin cezariană cu anestezia generală versus anestezia spinală/epidurală, cu manifestările neurodezvoltării în primele 1.000 de zile de viață, demonstrând că nașterea prin cezariană sub anestezie generală a fost asociată cu o mai frecventă resuscitare a nou-născuților, un scor Apgar mai scăzut și cu asocierea altor intervenții neonatale, însă însă relația cu dezvoltarea neuropsihică la vârsta de 2 ani a fost una mai puțin semnificativă. În mod diferit, nașterea prin cezariană sub anestezie epidurală pare să reducă incidența dificultăților de învățare în comparație cu nașterea normală (fără anestezie) și grupul cu anestezie generală, deoarece incidența dificultăților de învățare a fost simi-

lară în grupul cu anestezie normală și generală. Un alt studiu de cohortă efectuat de Tai Ren și colab. [15], nu au arătat nici o asociere între analgezia travaliului epidural matern și tulburările specifice de neurodezvoltare, cum ar fi TSA și tulburările din spectrul autism, tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție, tulburările intelectuale și epilepsia, astfel demonstrând efecte favorabile pentru a susține promovarea tipului epidural al analgeziei în timpul travaliului [2,15].

Expunerea la *agenții infecțioși* în timpul sarcinii la fel poate fi un factor nefavorabil pentru apariție dereglărilor de dezvoltare la copii. Studii longitudinale au identificat o asociere semnificativă între *infecțiile virale* din primul trimestru de sarcină și un risc crescut de TSA la copiii. Astfel, încă din anii 1980 a fost identificată o prevalență ridicată a infecției congenitale cu *CMV* la copiii cu TSA. Zece la sută dintre sugarii afectați prezintă semne de infecție la naștere, cu un risc substanțial de sechele neurologice, cum ar fi pierderea auzului neuro-senzorial, întârziere intelectuală, microcefalie, tulburări convulsive și paralizie cerebrală [2,17]. Infecția mamei cu *rubeola* în timpul sarcinii transmite virusul la făt, provocând surditate, cataractă congenitală, microcefalie, convulsii, dizabilitate intelectuală, autism, diabet și disfuncție tiroidiană. *HIV* provoacă leziuni neuronale și moarte celulară, ducând la encefalopatie progresivă cu dizabilități motorii la făt, precum și la microcefalie și atrofie cerebrală, cu întârzieri cognitive și de limbaj. La fel, în mod constant, studiile au arătat asocieri semnificative între infecția cu *virusul gripal* în al doilea trimestru de sarcină și un risc crescut de 2 - 8 ori de apariție a schizofrenie la copil. Un studiu recent a evidențiat efectele sezoniere în riscul de autism: se constată un risc semnificativ mai mare de TSA la copiii concepuți în perioada decembrie-martie, comparativ cu cei concepuți în iulie, posibil din cauza ratelor mai mari de infecții respiratorii în lunile mai reci. Un alt studiu care a inclus peste 1.5 milioane de copii, a demonstrat că infecție sau inflamație care necesită spitalizarea femeilor însărcinate a fost asociată cu riscul de dezvoltare tulburărilor psihice la copiii lor [6, 17].

Infecțiile bacteriene, la rândul lor, pot declanșa inflamația placentei și a membranelor fetale, ducând la placentită, deceduită și corioamnionită. Răspunsul inflamator exacerbat declanșat de infecția bacteriană are poten-

țialul de a provoca leziuni cerebrale la fătul în curs de dezvoltare, ducând la modificări ale funcțiilor cognitive și psihologice la copii, cum ar fi paralizia cerebrală, schizofrenia și TSA. Un studiu caz-control care a implicat 4184 de copii diagnosticați cu TSA a evidențiat impactul potențial al infecțiilor bacteriene în perioada prenatală, în special în timpul celui de-al treilea trimestru, prin stabilirea unei asocieri între prezența infecției și dezvoltarea TSA [2, 6].

Stresul prenatal la fel a fost asociat cu tulburările de comportament la copii, fapt care se poate datora disfuncției imune, acțiunii crescute în axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală (HPA) și microbiota intestinală anormală. Confruntarea cu situațiile stresante în timpul sarcinii induce o activare a axei HPA, iar dacă procesul este de lungă durată la supraactivarea acesteia cu creșterea expunerii la cortizolul eliberat în circulație către făt [2,8].

Există tot mai multe dovezi, atât experimentale, cât și epidemiologice, care demonstrează că **poluarea aerului** are un impact negativ asupra sistemului nervos central. Acest impact este mai pronunțat atunci când expunerea are loc în etapele timpurii ale dezvoltării creierului. Astfel, expunerea prenatală și timpurie la poluanți poate afecta negativ volumul creierului și funcțiile cognitive, ducând la o frecvență mai mare a problemelor comportamentale. În special, expunerea in utero la poluanți este asociată cu probleme motorii și comportament impulsiv, în mod deosebit la băieți [17]. Efectul negativ al poluanților poate fi explicat prin inducția proceselor inflamatorii cu eliberarea produșilor stresului oxidativ, care contribuie la apariția maladiilor sistemului nervos central. Poluanții atmosferici, cum ar fi oxizii de azot și hidrocarburile aromatice policiclice, generează specii reactive de oxigen cu modificarea structurilor microgliale din creier, astfel afectând integritatea barierei hematoencefalice și dezvoltarea celulelor neuronale. De asemenea, poluarea aerului este asociată cu dificultăți în diferențierea celulelor stem neuronale și apoptoza acestora, ambele fiind cruciale pentru dezvoltarea și funcționarea creierului [6,17]. Magen-molho și colegii săi în studiul de tip caz-control, care a implicat copii diagnosticați cu tulburări de spectru autist, au evidențiat o asocieră pozitivă între aceste tulburări și expunerea gestațională la poluanții din aer. Autorii au sugerat că expunerea prena-

tală la particule fine și grosiere din aer poate fi asociată cu un risc crescut de apariție a TND. În mod similar, Rahman și al. au efectuat un studiu de cohortă retrospectiv, care a implicat 294.937 de perechi mamă-copil cu nașteri monofetale la spitalele din SUA. Rezultatele studiului, la fel, au relevat o asocieră pozitivă între expunerea la poluanții de mediu și TD, aceasta fiind mai frecventă în cazul copiilor cu sex masculin [18,19].

Expunerea la unele **pesticide** în perioada intrauterină este asociată cu hiperactivitate și deficit de atenție, coordonare și memorie slabă, afectarea motricității fine și grosiere, cogniției și apariția tulburărilor de comportament de spectru autist. În mod obișnuit, pesticidele afectează dezvoltarea neuropsihică prin diferite mecanisme, cum ar fi stresul oxidativ, neuroinflamația, nivelurile crescute de calciu în celule, moartea celulelor neuronale și modificările nivelurilor de neurotransmițători. Astfel, pesticidele organoclorate și organofosfate aparțin clasei de substanțe toxice care sunt capabile să modifice neurodezvoltarea în perioada gestațională, deoarece pot traversa bariera placentară și provoca modificări în dezvoltarea fetală datorită proprietăților lor lipofile. Acestea permit deschiderea susținută a canalelor de sodiu și interacțiunea cu receptorii acidului gamma-aminobutiric, având un efect neurotoxic puternic. Expunerea perinatală la acești agenți provoacă modificări ale neurotransmisiei și este considerată un factor de risc pentru apariția TD. Un studiu a evaluat prezența pesticidelor organoclorurate în laptele matern și asocierea acestora cu TD la copiii norvegieni și a reușit să identifice că β -hexaclorociclohexanul este asociat cu un risc semnificativ mai mare de apariție a TD la copii [3,6].

Expunerea la **metale grele** în timpul sarcinii poate avea un impact negativ asupra copilului, cu modificări în neurodezvoltarea și comportamentul acestuia [19]. Astfel, **plumbul** traversează bariera hemato-placentară, de asemenea și pe cea hemato-encefalică, și se depune la nivel tisular al creierului. Plumbul, de asemenea poate modifica structura celulelor endoteliale din creierul imatur, și interferează direct cu semnalizarea neuronală, fiind asociat cu o cogniție redusă, alterarea auditivă și modificări ale reținei la copii [18]. Studii din literatura demonstrează un nivel ridicat de Pb și Hg, cât și un nivel scăzut de antioxidanți (precum vitamina E) în sângele pacienților

cu TSA, în comparație cu copiii sănătoși [19]. În funcție de nivelul de expunere, plumbul poate duce la scăderea coeficientului de inteligență, modificări comportamentale, cum ar fi reducerea duratei de atenție, creșterea comportamentului antisocial și reducerea nivelului educațional [19].

Există studii contradictorii cu privire la asocierea dintre **mercur (Hg)** și TSA. Unele studii au comparat cantitatea de Hg din sângele femeilor însărcinate și nu au găsit comportamente legate de autism la descendenți. În schimb, alte studii au notat o creștere semnificativă a Hg în sânge la pacienții cu TSA în comparație cu copiii sănătoși. Mai mult, intoxicația cu mercur și autismul au elemente în comun, inclusiv necroza neuronală, creșterea dendritică, glioză, disfuncția mitocondrială, neuroinflamația, dezechilibrul dintre radicalii liberi și antioxidanți, peroxidarea lipidelor și demielinizarea axonală [19]. **Cadmium (Cd)** poate avea efecte directe sau indirecte asupra dezvoltării creierului, prin acțiunea sa asupra ciclului celular, proliferarea, diferențierea și apoptoza celulară. Există puține informații despre posibila relație dintre expunerea la cadmiu și riscul crescut de autism, însă unele studii au înregistrat o scădere semnificativă a nivelului de Cd în părul copiilor cu autism în comparație cu copiii sănătoși, de asemenea un alt studiu a raportat o eliminare redusă a Cd în urină, ce ar putea fi compatibilă cu alterarea mecanismelor de degradare a metalelor, și cu creșterea consecutivă ale acestora în sânge [18]. Expunerea excesivă la **manganul (Mn)** induce neurotoxicitate și ar putea fi, de asemenea, un factor de risc pentru maladiile neurodegenerative, necatînd faptul că acesta are diverse efecte fiziologice, fiind implicat în degradarea proteinelor, lipidelor și carbohidraților, activitatea țesutului cerebral, ca cofactor enzimatic. Studiile au descoperit asocieri între expunerea excesivă la Mn și deficiența cognitivă, pierderea memoriei pe termen scurt și deficitul de atenție. În plus, Mn a fost asociat cu disfuncția dopaminergică, inclusiv cu modificări structurale, funcționale și neurochimice ale sistemului dopaminergic, sugerând că supraexpunerea la Mn este un potențial factor de risc în patogeneza TSA [19]. **Nichelul (Ni)**, care pătrunde în organism prin alimente, apă, contactul pielii și aer, de obicei în timpul utilizării sale industriale, crește producerea radicalilor liberi și a stresului oxidativ, dezechilibru al nivelului de antioxidanți

și alterarea indirectă a procesului de reparare a ADN-ului. Un studiu realizat în Statele Unite a arătat că copiii născuți în zone cu conținut ridicat de Ni în atmosferă au fost diagnosticați cu TSA. Prin urmare, aceste rezultate sugerează că expunerea perinatală la Ni este un factor de risc pentru dezvoltarea TND [18]. **Arseniul (As)** în formă preponderent anorganică, a fost asociat cu efecte adverse asupra funcțiilor cognitive, cum ar fi nivelul IQ [19]. **Cupru (Cu)**, fiind necesar pentru dezvoltarea normală a fătului și implicat în mai multe procese biologice, în cantitatea crescută este asociat cu efect toxic asupra țesutului cerebral având capacitatea de a provoca stres oxidativ [18,19].

Concluzii. Factorii care influențează dezvoltarea unui copil sunt multipli și acționează încă din perioada intrauterină, având un impact semnificativ asupra dezvoltării ulterioare. Acești factori includ atât aspecte genetice, cât și mediu, alimentație, stilul de viață al mamei și condițiile de sănătate. Este esențial ca medicul să fie bine informat despre acești factori și să ofere viitoarei mame consiliere adecvată, pentru a minimiza riscurile și a asigura o dezvoltare optimă a copilului, prevenind astfel eventualele complicații sau consecințe negative pe termen lung.

Bibliografie

1. Patrícia Marzola, Thayza Melzer, Eloisa Pavesi, Joana Gil-Mohapel, Patricia S Brocardo, Exploring the Role of Neuroplasticity in Development, Aging, and Neurodegeneration, Brain Sci. 2023 Nov 21;13(12):1610.
2. Ling Wang, Binqun Wang, Chunyan Wu, Jie Wang, Autism Spectrum Disorder: Neurodevelopmental Risk Factors, Biological Mechanism, and Precision Therapy, Int. J. Mol. Sci. 2023, 24(3), 1819.
3. Rocio Parrón-Carrillo, Bruno José Nievas-Soriano, Tesifón Parrón-Carreño, David Lozano-Paniagua, Rubén Trigueros, Environmental Exposure to Pesticides and the Risk of Child Neurodevelopmental Disorders, Medicina 2024, 60(3), 475
4. Federica Cernigliaro, Andrea Santangelo, Rosaria Nardello et al., Prenatal Nutritional Factors and Neurodevelopmental Disorders: A Narrative Review, Life 2024, 14(9), 1084; <https://doi.org/10.3390/life14091084>

5. Rodolaki K, Pergialiotis V, Iakovidou N, Boutsikou T, Iliodromiti Z, Kanaka-Gantenbein C (2023) The impact of maternal diabetes on the future health and neurodevelopment of the offspring: a review of the evidence. *Front. Endocrinol.* 14:1125628. doi:10.3389/fendo.2023.1125628
6. Rebeca Mira Sánchez, Juan Felipe Bermeo Losada, Juan Antonio Marín Martínez. The research landscape concerning environmental factors in neurodevelopmental disorders: Endocrine disruptors and pesticides—A review, *Frontiers in Neuroendocrinology*, Volume 73, April 2024, 101132
7. Andersen SL, Carlé A, Karmisholt J, Pedersen IB, Andersen S. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Neurodevelopmental disorders in children born to mothers with thyroid dysfunction: evidence of fetal programming? *Eur J Endocrinol.* 2017 Jul;177(1)R27-R36.
8. Kristin K Sznajder, Douglas M Teti, Kristen H Kjerulff. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and neurobehavioral problems in offspring at 3 years: A prospective cohort study. *PLoS One.* 2022 Sep 28;17(9):e0272593. doi: 10.1371/journal.pone.0272593
9. Margherita De Marzio, Jessica Lasky-Su, Su H. Chu, Nicole Prince, Augusto A. Litonjua, Scott T. Weiss, Rachel S. Kelly & Kimberly R. Glass, The metabolic role of vitamin D in children's neurodevelopment: a network study, *Scientific Reports* volume 14, 16929 (2024)
10. Aleksander Brandão Santana, Lídia Emmanuela Wiazowski Spelta, Joselin Valeska Martinez-Sobalvarro, Raphael Caio Tamborelli Garcia, Tiago Marques dos Reis, Larissa Helena Torres., Prenatal caffeine consumption and neurobehavioral disorders - A systematic review., *Reproductive Toxicology*, Volume 125, April 2024, 108563.
11. Danrong Chen, Qing Niu, Shiping Liu, Wenchuan Shao, Yi Huang, Yifan Xu, Yihan Li, Jiani Liu, Xu Wang, Haibo Yang., The correlation between prenatal maternal active smoking and neurodevelopmental disorders in children: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* volume 23, Article number: 611 (2023)
12. Alicia C Wells, Shahrdad Lotfipour, Prenatal nicotine exposure during pregnancy results in adverse neurodevelopmental alterations and neurobehavioral deficits., *Adv Drug Alcohol Res.* 2023 Aug 11;3:11628. doi: 10.3389/adar.2023.11628
13. Misty Pruner, Tracy Jirikowic, Carolyn Baylor, Susan J. Astley Hemingway., Developmental, sensory and behavioral outcomes among infants and toddlers with prenatal alcohol exposure., *Research in Developmental Disabilities*, Volume 146, March 2024, 104671.
14. Xingdong Zeng, Yongle Cai, Mengyan Wu, Haonan Chen, Miao Sun & Hao Yang., An overview of current advances in perinatal alcohol exposure and pathogenesis of fetal alcohol spectrum disorders., *Journal of Neurodevelopmental Disorders* volume 16, Article number: 20 (2024).
15. Nannan Zhou, Shuang Liang, Xinying Yue, Wangyuan Zou., Prenatal anesthetic exposure and offspring neurodevelopmental outcomes—A narrative review., *Front Neurol.* 2023 Mar 29;14:1146569. doi: 10.3389/fneur.2023.1146569
16. Xingyue Li, Xi Jiang, Ping Zhao., Effects of Pregnancy Anesthesia on Fetal Nervous System., *Front Pharmacol.* 2021 Feb 1;11:523514. doi: 10.3389/fphar.2020.523514
17. Zhao J, He T, Wang F and Liu W, Association of prenatal and postnatal exposure to air pollution with clinically diagnosed attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review. *Front. Public Health* 12:1396251, 2024.
18. Kalé Z. Kponee-Shovein., Marc G. Weisskopf., Rachel Grashow et al., Estimating the causal effect of prenatal lead exposure on prepulse inhibition deficits in children and adolescents, *ELSEVIER, NeuroToxicology* Volume 78, May 2020, Pages 116-126
19. Richard E. Frye, Janet Cakir, Shannon Rose, Leanna Delhey, Sirish C. Bennuri, Marie Tippet, Raymond F. Palmer, Christine Austin, Paul Curtin, Manish Arora, Early life metal exposure dysregulates cellular bioenergetics in children with regressive autism spectrum disorder, *Translational Psychiatry* volume 10, Article number: 223 (2020)
20. Stéphane Marret, Alexandra Chadie, Jean-Baptiste Muller, Clément Chollat, Le neurodéveloppement et la neuroprotection du jeune enfant Neurodevelopment and neuroprotection in young children,

- Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie, Volume 52, Issues 7–8, July–August 2024, Pages 481–489.
21. Rayane M. Botelho, Ana Lúcia M. Silva, Alexandre U. Borbely, The Autism Spectrum Disorder and Its Possible Origins in Pregnancy, *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2024, 21(3), 244.
22. E. Melinda Mahabee-Gittens, Nusrat Harun, Meredith Glover, Alonzo T. Folger, Nehal A. Parikh, Prenatal tobacco smoke exposure and risk for cognitive delays in infants born very premature, *Scientific Reports* volume 14, Article number: 1397 (2024).

ORCHID ID - 0009-0006-2611-3224 – VICTORIA CEPRAGA

ORCHID ID - 0000-0003-1107-565X – ELENA DOLAPCIU,

ORCHID ID - 0000-0002-7610-1508 – RODICA EREMCIUC

ORCHID ID - 0000-0003-2266-9752 - DINA BUJOR

ORCHID ID-0009-0000-2692-6547 – ADELA HORODIȘTEANU-BANUH

ORCHID ID - 0000-0002-4213-1071 – OLGA CÎRSTEA

ORCHID ID - 0000-0002-5229-7841 - NINEL REVENCO

CZU: [616.72-002.77+616]-053.4

ELENA GOLUBENCO^{1,2}, ELENA DOLAPCIU^{1,2}, DINA BUJOR^{1,2}, OLESEA GRIN², SILVIA FOCA²,
VLADIMIR IACOMI¹, ADELA HORODIȘTEANU-BANUH², NINEL REVENCO^{1,2}

ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ ȘI TULBURĂRILE DE DEZVOLTARE LA COPIII SUB 5 ANI

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie

² IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS AND DEVELOPMENTAL DISORDERS IN CHILDREN UNDER 5 YEARS OF AGE.

Background: Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) is the most common chronic rheumatic disease in children, with significant impacts on physical, cognitive, and emotional development, particularly in children under 5 years of age. The chronic inflammation characteristic of JIA interferes with essential biological processes during critical stages of growth and maturation.

Methods: This literature review was conducted through a systematic search of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar databases. Search terms such as „juvenile idiopathic arthritis AND developmental disorders AND children under 5 years” were used to identify relevant articles published between 2019 and 2024.

Results: JIA is associated with growth delays, motor dysfunctions, and cognitive impairments caused by chronic systemic inflammation and the long-term effects of treatments. Additionally, affected children face increased risks of anxiety, depression, and social isolation. Major risk factors include the severity of inflammation, early disease onset, and limited access to modern biological therapies. Identified gaps in the literature highlight the need for longitudinal studies to better understand the long-term developmental outcomes in this vulnerable population.

Conclusions: JIA profoundly impacts the development of young children, emphasizing the importance of multi-disciplinary and personalized interventions. Future research should focus on evaluating long-term outcomes and developing integrated therapeutic strategies that address both inflammation control and overall developmental support.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, developmental disorders, children under 5, chronic inflammation.

REZUMAT

ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ ȘI TULBURĂRILE DE DEZVOLTARE LA COPIII SUB 5 ANI

Introducere: Artrita Juvenilă Idiopatică (AJI) este cea mai frecventă boală reumatică cronică la copii, având un impact semnificativ asupra dezvoltării fizice, cognitive și emoționale, în special la copiii sub 5 ani. Inflamația cronică caracteristică AJI interferează cu procesele biologice esențiale în etapele critice de creștere și maturizare.

Materiale și metode: Această revizuire a fost realizată printr-o analiză sistematică a literaturii, utilizând bazele de date PubMed, Scopus, Web of Science și Google Scholar. Termeni de căutare precum „juvenile idiopathic arthritis AND developmental disorders AND children under 5 years” au fost folosiți pentru identificarea articolelor relevante publicate între 2019 și 2024.

Rezultate: AJI este asociată cu întârzieri în creștere, disfuncții motorii și afectarea funcției cognitive, cauzate de inflamația sistemică cronică și efectele pe termen lung ale tratamentelor. Copiii afectați prezintă, de asemenea, un risc crescut de anxietate, depresie și izolare socială. Factorii de risc majori includ severitatea inflamației, debutul precoce

al bolii și accesul limitat la terapii biologice moderne.

Concluzii: AJI influențează profund dezvoltarea copilului mic, subliniind necesitatea unui management multidisciplinar și personalizat. Cercetările viitoare ar trebui să se concentreze pe evaluarea efectelor pe termen lung și pe dezvoltarea unor strategii terapeutice integrate care să abordeze atât controlul inflamației, cât și sprijinul dezvoltării generale.

Cuvinte-cheie: artrita juvenilă idiopatică, tulburări de dezvoltare, copii sub 5 ani, inflamație cronică.

Introducere

Bolile cronice din copilărie constituie o provocare majoră în practica pediatrică, având implicații profunde asupra sănătății și dezvoltării pe termen lung. La copiii cu vârsta sub 5 ani, aceste afecțiuni sunt deosebit de relevante datorită vulnerabilității biologice caracteristice unei etape critice de creștere și maturizare. În această perioadă, dezvoltarea accelerată a sistemului imunitar și plasticitatea neurocognitivă expun copilul la riscuri semnificative, iar impactul bolilor cronice poate influența profund dezvoltarea fizică, cognitivă și psiho-emoțională. Aceste efecte impun nu doar o gestionare riguroasă a bolii de bază, ci și intervenții integrate pentru a preveni sau minimiza complicațiile pe termen lung [1, 2, 3].

Artrita Juvenilă Idiopatică (AJI) reprezintă un exemplu paradigmatic al unei boli cronice inflamatorii cu un impact semnificativ asupra copiilor, inclusiv asupra celor cu vârsta sub 5 ani. AJI, cea mai frecventă boală reumatică din pediatrie, se caracterizează prin inflamație articulară persistentă și, în anumite cazuri, prin manifestări sistemice. Varietatea subtipurilor clinice și severitatea diversă a bolii subliniază complexitatea managementului acesteia [4, 5]. Complicații precum întârzierea creșterii, disfuncțiile articulare și uveita cronică evidențiază nevoia unui management multidisciplinar care să abordeze atât aspectele imediate, cât și pe cele pe termen lung. Copiii mici sunt deosebit de susceptibili la efectele negative ale inflamației cronice, ceea ce poate influența nu doar sănătatea fizică, ci și procesul general de dezvoltare [6].

În acest context, studierea AJI la copiii sub 5 ani oferă oportunitatea de a înțelege mai bine modul în care bolile cronice influențează dezvoltarea copilului mic [7, 8].

Scopul acestei revizuirii de literatură este de a oferi o analiză cuprinzătoare și critică a datelor actuale privind impactul artritei juvenile idiopatice asupra tulburărilor de dezvoltare la copiii sub 5 ani. Lucrarea vizează elucidarea relațiilor complexe dintre inflamația cronică, caracteristicile clinice specifice și întârzierea dezvoltării fizice, motorii și cognitive, având în vedere particularitățile acestei grupe de vârstă vulnerabile.

Materiale și metode

Această revizuire a literaturii a fost realizată respectând principiile metodologice recunoscute pentru articolele științifice de tip revizuire, utilizând o abordare sistematică pentru identificarea, selecția și analiza critică a surselor relevante. Cercetarea literaturii a fost efectuată utilizând următoarele baze de date științifice: PubMed, Scopus, Web of Science și Google Scholar, având în vedere acoperirea lor extinsă în domeniul reumatologiei pediatrice și al tulburărilor de dezvoltare.

Au fost utilizate cuvinte-cheie și operatori booleani pentru a asigura identificarea unui set extins de articole relevante. Exemple de termeni de căutare includ: „juvenile idiopathic arthritis AND developmental disorders AND children under 5 years”; „chronic inflammation AND growth delay AND preschool children”; „juvenile idiopathic arthritis AND motor and cognitive development”. Căutarea a fost restricționată la articole publicate în ultimii 5 ani (2019-2024), pentru a reflecta cele mai recente dovezi științifice.

Această revizuire este limitată de disponibilitatea surselor accesibile, precum și de potențialele lacune din literatura existentă privind această categorie specifică de pacienți.

Rezultate

Bolile cronice sunt definite ca afecțiuni de lungă durată, caracterizate printr-un curs evolutiv persistent, necesitatea unui management medical constant și impact semnificativ asupra calității vieții pacienților. La copiii sub 5 ani, aceste afecțiuni cuprind o gamă variată, incluzând boli genetice, metabolice, inflamatorii și autoimune. În acest context, artrita juvenilă idiopatică se evidențiază ca cea mai frecventă boală reumatică pediatrică, cu o prevalență globală variind între 16 și 150 de cazuri la 100.000 de copii, în funcție de regiune și metodologiile utilizate în studii [9].

Prevalența tot mai mare a bolilor cronice în rândul copiilor mici reflectă avansurile în diagnosticarea precoce, creșterea ratelor de supraviețuire neonatală și schimbările din mediul social și ecologic. Această tendință aduce provocări suplimentare pentru sistemele de sănătate, în special în ceea ce privește diagnosticul timpuriu, tratamentul personalizat și prevenirea complicațiilor asociate [2].

Perioada de la naștere până la vârsta de 5 ani este marcată de o dezvoltare accelerată a tuturor sistemelor biologice, inclusiv a sistemului imunitar, nervos și endocrin. Aceste procese sunt esențiale pentru creșterea armonioasă și maturizarea funcțională. Totuși, la copiii mici, aceste sisteme se află într-o etapă de vulnerabilitate, ceea ce îi face extrem de susceptibili la influențele negative ale bolilor cronice [10].

Inflamația cronică, specifică afecțiunilor precum AJI, poate influența procesele biologice prin multiple mecanisme. Inflamația sistemică persistentă afectează sănătatea fizică și dezvoltarea cognitivă prin mecanisme precum neuroinflamația și afectarea microvascularizației cerebrale. De asemenea, tratamentele de lungă durată, în special corticosteroizii și alte terapii imunosupresoare, pot accentua riscurile asociate, contribuind la întârzierea creșterii și la alte complicații [11].

Bolile cronice, inclusiv AJI, influențează mai multe dimensiuni ale dezvoltării copilului mic, generând consecințe pe termen lung care necesită intervenție multidisciplinară:

- **Dezvoltarea fizică:** Inflamația sistemică persistentă și efectele secundare ale tratamentului contribuie la întârzierea creșterii staturale și la disfuncții articulare. La copiii mici cu AJI, aceste complicații sunt frecvente și pot afecta mobilitatea, limitând interacțiunile sociale și explorarea mediului [6].
- **Dezvoltarea cognitivă:** Procesul cognitiv poate fi afectat de mecanisme indirecte, precum neuroinflamația sau stresul oxidativ. Copiii cu boli cronice prezintă un risc crescut de întârzieri în achizițiile cognitive și dificultăți de învățare, ceea ce subliniază necesitatea evaluării neuropsihologice periodice [12].
- **Dezvoltarea emoțională și socială:** Bolile cronice au un impact semnificativ asupra sănătății emoționale și sociale, contribuind la anxietate, depresie și

izolare socială. Povara emoțională a bolii este resimțită nu doar de copil, ci și de familie, influențând indirect mediul psihosocial în care acesta crește [10].

Tulburările de dezvoltare asociate artritei juvenile idiopatice

1. Aspecte fizice

- **Întârzieri în creștere și dezvoltarea somatică.** Inflamația cronică, caracteristică AJI, interferează cu procesul de creștere prin mecanisme complexe, inclusiv eliberarea crescută de citokine proinflamatorii (IL-1, IL-6, TNF- α), care inhibă proliferarea și diferențierea condrocitelor la nivelul plăcilor de creștere. În plus, utilizarea prelungită a corticoterapiei, necesară pentru controlul inflamației, este asociată cu scăderea mineralizării osoase și întârzieri staturale. Aceste efecte pot conduce la disproporții somatice și la o calitate redusă a vieții pe termen lung [13, 14].
- **Impactul durerii cronice și al inflamației sistemice asupra dezvoltării motorii.** Durerea cronică articulară și limitarea mișcărilor, determinate de inflamația persistentă, afectează negativ dezvoltarea motorie la copiii mici. Acestea pot împiedica atingerea unor etape importante în dezvoltarea motorie, cum ar fi mersul independent, alergarea sau saritul, contribuind la întârzieri semnificative. În plus, evitarea activităților fizice datorită disconfortului sau a rigidității articulare accentuează pierderea masei musculare și limitările funcționale [15, 16].

2. Aspecte cognitive

- **Posibile întârzieri cognitive și dificultăți de învățare.** Procesul de învățare poate fi afectat indirect de boala cronică prin mai multe mecanisme: inflamația sistemică, oboseala cronică și frecvențele absențe de la școală sau grădiniță. Studiile indică o corelație între nivelurile ridicate ale citokinelor inflamatorii și afectarea funcției cognitive, ceea ce sugerează un impact direct al inflamației asupra dezvoltării neurocognitive [12, 17].
- **Influența bolii și tratamentelor asupra funcției cognitive.** Tratamentul AJI, deși esențial pentru controlul bolii, poate avea efecte secundare care influențează funcția cognitivă. De exemplu, corticos-

teroizii pot induce tulburări de dispoziție, dificultăți de concentrare și probleme de memorie. Aceste aspecte subliniază necesitatea monitorizării neuropsihologice periodice la copiii afectați [18, 17].

3. Aspecte psiho-emoționale

- **Anxietatea și depresia ca răspuns la o boală cronică.** Trăirea cu AJI impune o povară emoțională semnificativă asupra copilului, care poate experimenta anxietate legată de durere, tratamente invazive sau incertitudinea evoluției bolii. Depresia este, de asemenea, frecvent întâlnită, influențată de sentimentul de diferență față de colegi și de impactul fizic al bolii. Prezența acestor tulburări necesită evaluări psihologice și intervenții timpurii pentru a sprijini sănătatea mentală [19, 20, 21].
- **Impactul izolării sociale și al limitărilor fizice asupra dezvoltării emoționale.** Copiii cu AJI pot întâmpina dificultăți în integrarea socială din cauza limitărilor fizice și a stigmatizării. Izolarea socială, combinată cu restricțiile fizice, afectează dezvoltarea emoțională, contribuind la scăderea stimei de sine și la dificultăți în relațiile interpersonale. Aceste aspecte subliniază importanța integrării copilului în activități sociale și sprijinului familial în promovarea unui mediu psihosocial favorabil [22].

Factori de risc pentru tulburările de dezvoltare

Identificarea și analiza factorilor de risc asociați tulburărilor de dezvoltare la copiii cu artrită juvenilă idiopatică sunt esențiale pentru înțelegerea impactului bolii și optimizarea intervențiilor terapeutice. Aceste riscuri pot fi clasificate în funcție de factori specifici bolii, tratamentului, contextului socio-economic și predispoziției genetice sau epigenetice [23].

1. Factori specifici bolii

- **Inflamația cronică și severitatea bolii:** Inflamația persistentă este principalul mecanism prin care AJI afectează dezvoltarea copiilor. Nivelurile ridicate de citokine proinflamatorii (IL-1, IL-6, TNF- α) nu doar că exacerbează simptomele articulare, dar influențează negativ și procesele de creștere și dezvoltare somatică. Severitatea bolii este direct corelată cu riscul apariției întârzierilor fizice și cognitive, iar managementul insuficient al inflamației crește riscul complicațiilor pe termen lung [11, 24].

- **Debutul precoce și durata inflamației active.** Un debut precoce al AJI, în special sub vârsta de 5 ani, este asociat cu o probabilitate mai mare de afectare a dezvoltării, datorită impactului asupra unei etape critice de maturizare biologică. Cu cât inflamația rămâne activă mai mult timp, cu atât crește riscul de afectare ireversibilă a plăcilor epifizare, a funcției cognitive și a sănătății emoționale [30].

2. Factori legați de tratament

- **Efectele secundare ale corticoterapiei și altor tratamente:** Deși corticoterapia este eficientă pentru controlul rapid al inflamației, utilizarea sa pe termen lung este asociată cu efecte adverse semnificative, cum ar fi întârzierea creșterii, osteoporoza, riscul crescut de infecții și tulburări de dispoziție. În mod similar, alte tratamente, cum ar fi metotrexatul sau terapiile biologice, pot induce efecte secundare care necesită monitorizare atentă și ajustări terapeutice [25].
- **Accesul limitat la terapii biologice sau alte tratamente moderne:** În anumite regiuni, accesul limitat la medicamente biologice de ultimă generație și alte terapii inovative reprezintă o barieră semnificativă în gestionarea eficientă a bolii. Acest deficit poate duce la un control suboptimal al inflamației și la progresia bolii, crescând riscul de dizabilități pe termen lung [26].

3. Factori socio-economici

- **Accesul redus la servicii medicale:** Calitatea îngrijirii medicale variază semnificativ în funcție de accesul geografic și economic la centrele de reumatologie pediatrică. Copiii din familii cu acces limitat la specialiști au un risc mai mare de diagnostic tardiv, monitorizare insuficientă și tratament suboptimal, ceea ce contribuie la agravarea tulburărilor de dezvoltare [27].
- **Sprijinul familial și statutul socio-economic:** Sprijinul familial joacă un rol esențial în gestionarea bolii cronice. Statutul socio-economic scăzut este asociat cu un risc crescut de tulburări de dezvoltare, datorită resurselor financiare limitate, educației parentale deficitare și dificultăților în menținerea unui regim terapeutic consistent [3, 28].

4. Factori genetici și epigenetici

- **Contribuții genetice:** Predispoziția genetică la AJI

influențează severitatea bolii și răspunsul la tratament. De exemplu, prezența anumitor polimorfisme genetice poate determina o susceptibilitate crescută la inflamație sau o rezistență la anumite terapii.

- **Mecanisme epigenetice:** Factorii epigenetici, cum ar fi metilarea ADN-ului și modificările histonice, pot fi activați de expuneri prenatale sau postnatale la stres, infecții sau factori de mediu. Aceste mecanisme pot influența răspunsul imun și severitatea bolii, contribuind indirect la riscul de tulburări de dezvoltare [15].

Discuții

Artrita Juvenilă Idiopatică (AJI) reprezintă o provocare majoră în pediatrie, având implicații complexe asupra dezvoltării fizice, cognitive și emoționale, în special la copiii sub 5 ani. Această revizuire a evidențiat impactul semnificativ al inflamației cronice și al complicațiilor asociate asupra proceselor de creștere și maturizare, subliniind necesitatea unui management integrat și personalizat pentru această categorie vulnerabilă.

Un aspect central al analizei îl reprezintă rolul inflamației cronice sistemice în întârzierea dezvoltării fizice și motorii. Citokinele proinflamatorii (IL-1, IL-6, TNF- α) joacă un rol esențial în acest proces, interferând cu proliferarea și maturarea celulelor din plăcile de creștere, ceea ce conduce la întârzieri staturale și la disfuncții articulare. În plus, durerea cronică și rigiditatea articulară determină o reducere a activității fizice, ceea ce afectează dezvoltarea motorie și interacțiunea copilului cu mediul. Aceste efecte subliniază importanța intervențiilor terapeutice timpurii și eficiente pentru prevenirea complicațiilor pe termen lung [14].

De asemenea, tratamentele utilizate în AJI, în special corticoterapia, contribuie atât la controlul inflamației, cât și la riscuri semnificative. Utilizarea pe termen lung a corticosteroizilor este asociată cu întârzieri ale creșterii, osteoporoză și efecte metabolice adverse. Acest lucru impune necesitatea dezvoltării unor protocoale de tratament care să maximizeze eficacitatea și să reducă efectele secundare asupra copiilor aflați într-o etapă critică de dezvoltare [29].

Impactul AJI asupra dezvoltării cognitive și emoționale este, de asemenea, relevant. Inflamația cronică, combinată cu stresul psihologic și oboseala, poate influența

negativ funcția neurocognitivă. Studiile au demonstrat că nivelurile ridicate de citokine proinflamatorii sunt asociate cu afectarea funcției cognitive, cum ar fi memoria, atenția și viteza de procesare. În plus, anxietatea, depresia și izolarea socială, frecvent întâlnite în rândul copiilor cu boli cronice, contribuie la o povară emoțională semnificativă, atât pentru copii, cât și pentru familiile acestora. Aceste constatări subliniază importanța evaluării neuropsihologice periodice și a sprijinului psihosocial continuu [20].

Un alt punct important este analiza factorilor de risc. Severitatea inflamației, debutul precoce al bolii și accesul limitat la terapii moderne sunt determinanți majori ai rezultatului clinic. În plus, factorii socio-economici, cum ar fi accesul limitat la servicii medicale specializate și resursele financiare reduse, amplifică inegalitățile în îngrijirea copiilor cu AJI. Este necesară elaborarea unor politici de sănătate care să abordeze aceste bariere și să promoveze accesul echitabil la îngrijiri medicale de calitate [30].

Lacunele identificate în literatura de specialitate includ lipsa studiilor longitudinale care să evalueze efectele pe termen lung ale AJI asupra dezvoltării copiilor sub 5 ani și absența protocoalelor standardizate de monitorizare a dezvoltării. Cercetările viitoare ar trebui să vizeze o înțelegere aprofundată a mecanismelor patogenetice și să dezvolte intervenții terapeutice adaptate nevoilor individuale ale pacienților.

Concluzii

Artrita Juvenilă Idiopatică are un impact profund asupra dezvoltării fizice, cognitive și emoționale a copiilor sub 5 ani, influențând parametrii normali de creștere și maturizare. Inflamația cronică și complicațiile asociate tratamentului contribuie la întârzierea dezvoltării somatice și la afectarea funcției cognitive, subliniind necesitatea unui management multidisciplinar și integrat.

Această revizuire a sintetizat datele actuale privind mecanismele patogenetice, factorii de risc și implicațiile clinice ale AJI în această grupă de vârstă vulnerabilă. Constatările subliniază importanța diagnosticării precoce, monitorizării atente și implementării unor strategii terapeutice personalizate care să abordeze nu doar inflamația, ci și nevoile complexe de dezvoltare ale copiilor afectați.

Pentru optimizarea îngrijirii acestor pacienți, sunt necesare intervenții multidimensionale care să includă ac-

ces îmbunătățit la terapii moderne, sprijin psihosocial pentru familii și integrarea unor programe de reabilitare care să sprijine dezvoltarea armonioasă a copilului. Cercetările viitoare ar trebui să se concentreze pe efectele pe termen lung ale AJI și să contribuie la elaborarea unor ghiduri clinice standardizate pentru îmbunătățirea calității vieții acestor pacienți.

Prin această revizuire, lucrarea aduce o contribuție importantă la înțelegerea complexității AJI și la fundamentarea unor strategii terapeutice mai eficiente și mai echitabile, cu scopul de a sprijini sănătatea și dezvoltarea pe termen lung a copiilor afectați.

Referințe

- Murphy Salem S, Graham RJ. Chronic Illness in Pediatric Critical Care. *Front Pediatr.* 2021;9(May). doi:10.3389/fped.2021.686206
- Loura D, Ferreira AM, Romeiro J, Charepe Z. Health-illness transition processes in children with complex chronic conditions and their parents: a scoping review. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):1-18. doi:10.1186/s12887-024-04919-4
- Palmieri R, Albano V, Guerriero S, et al. Beyond Diagnosis: Preliminary Study of Impact on Children and Parents in Neurodevelopmental Disorders and Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Diagnostics.* 2024;14(3). doi:10.3390/diagnostics14030275
- Chen K, Zeng H, Togizbayev G, Martini A, Zeng H. New classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2023;26(10):1889-1892. doi:10.1111/1756-185X.14813
- Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: First steps, pediatric rheumatology international trials organization international consensus. *J Rheumatol.* 2019;46(2):190-197. doi:10.3899/jrheum.180168
- Eremciuc R. AXA HIPOTALAMO-HIPOFIZARĂ ÎN ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ LA COPII. In: *Teza de Doctor În Științe Medicale.*; 2024. <https://anacec.md/files/Eremciuc-teza.pdf>
- Taylor M, Tapkigen J, Ali I, Liu Q, Long Q, Nabwera H. The impact of growth monitoring and promotion on health indicators in children under five years of age in low- and middle-income countries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;2023(10). doi:10.1002/14651858.CD014785.pub2
- Suryawan A, Jalaludin MY, Poh BK, et al. Malnutrition in early life and its neurodevelopmental and cognitive consequences: a scoping review. *Nutr Res Rev.* 2022;35(1):136-149. doi:10.1017/S0954422421000159
- Huang Rim YH, Wireko AA, Miteu GD, Pujari AG. Advancements and progress in juvenile idiopathic arthritis. *Medicine (Baltimore).* 2024;13.
- Smith KE, Pollak SD. Estrés y desarrollo en la vida temprana: mecanismos potenciales para resultados adversos. *J Neurodev Disord.* 2020;12(1):34. <https://doi.org/10.1186/s11689-020-09337-y>
- Ventura I, Meira-Blanco GC, Legidos-García ME, Pérez-Bermejo M, Murillo-Llorente MT. Is There a Link between the Molecular Basis of Juvenile Idiopathic Arthritis and Autoimmune Diseases? Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(5). doi:10.3390/ijms25052803
- Kadosh KC, Muhandi L, Parikh P, et al. Nutritional support of neurodevelopment and cognitive function in infants and young children—an update and novel insights. *Nutrients.* 2021;13(1):1-26. doi:10.3390/nu13010199
- d'Angelo DM, Di Donato G, Breda L, Chiarelli F. Growth and puberty in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol.* 2021;19(1):1-13. doi:10.1186/s12969-021-00521-5
- McErlane F, Carrasco R, Kearsley-Fleet L, et al. Growth patterns in early juvenile idiopathic arthritis: Results from the Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS). *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(1):53-60. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.11.002
- La Bella S, Rinaldi M, Di Ludovico A, et al. Genetic Background and Molecular Mechanisms of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3). doi:10.3390/ijms24031846
- Sur LM, Samasca G, Gaga R, Sur G, Aldea C, Lazar C. Maedica-a Journal of Clinical Medicine Quality of Life in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *MAEDICA-a J Clin Med.* 2021;16(2):211-215. <https://doi.org/10.26574/maedica.2021.16.2.211>
- Adelantado-Renau M, Beltran-Valls MR, Mo-

- liner-Urdiales D. Inflammation and Cognition in Children and Adolescents: A Call for Action. *Front Pediatr.* 2020;8(September):8-11. doi:10.3389/fped.2020.00583
18. Jones AP, Clayton D, Nkhoma G, et al. Different corticosteroid induction regimens in children and young people with juvenile idiopathic arthritis: The SIRJIA mixed-methods feasibility study. *Health Technol Assess (Rockv).* 2020;24(36):1-188. doi:10.3310/hta24360
 19. Fair DC, Rodriguez M, Knight AM, Rubinstein TB. Depression and anxiety in patients with juvenile idiopathic arthritis: Current insights and impact on quality of life, a systematic review. *Open Access Rheumatol Res Rev.* 2019;11:237-252. doi:10.2147/OARRR.S174408
 20. Roemer J, Klein A, Horneff G. Prevalence and risk factors of depressive symptoms in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2023;43(8):1497-1505. doi:10.1007/s00296-023-05323-4
 21. Kyllönen MS, Ebeling H, Kautiainen H, Puolakka K, Vähäsalo P. Psychiatric disorders in incident patients with juvenile idiopathic arthritis - a case-control cohort study. *Pediatr Rheumatol.* 2021;19(1):1-7. doi:10.1186/s12969-021-00599-x
 22. Fair DC, Nocton JJ, Panepinto JA, et al. Anxiety and Depressive Symptoms in Juvenile Idiopathic Arthritis Correlate With Pain and Stress Using PROMIS Measures. *J Rheumatol.* 2022;49(1):74-80. doi:10.3899/jrheum.210101
 23. Horton DB, Shenoi S. Review of environmental factors and juvenile idiopathic arthritis. *Open Access Rheumatol Res Rev.* 2019;11:253-267. doi:10.2147/OARRR.S165916
 24. Kozlova DI, Rybakov A V., Yureva KA, et al. Specific Features of Juvenile Idiopathic Arthritis Patients' Cytokine Profile. *Biomedicines.* 2024;12(1). doi:10.3390/biomedicines12010135
 25. Giancane G, Muratore V, Marzetti V, et al. Disease activity and damage in juvenile idiopathic arthritis: Methotrexate era versus biologic era. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):1-10. doi:10.1186/s13075-019-1950-7
 26. Berard R, Ng HY, Human A, et al. Canadian Rheumatology Association Recommendations for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *J Rheumatol.* 2023;50(3):390-399. doi:10.3899/jrheum.220261
 27. Balmuri N, Soulsby WD, Cooley V, et al. Community poverty level influences time to first pediatric rheumatology appointment in Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Rheumatol.* 2021;19(1):1-9. doi:10.1186/s12969-021-00610-5
 28. Hynes L, Saetes S, McGuire B, Caes L. Child and Family Adaptation to Juvenile Idiopathic Arthritis—A Systematic Review of the Role of Resilience Resources and Mechanisms. *Front Psychol.* 2019;10(November). doi:10.3389/fpsyg.2019.02445
 29. Angeles-Han ST, Srivastava SK. Screening, Monitoring, and Treating Children With Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Uveitis: Visualizing Better Outcomes. *J Rheumatol.* 2023;50(3). doi:10.3899/jrheum.221092
 30. Glerup M, Rypdal V, Arnstad ED, et al. Long-Term Outcomes in Juvenile Idiopathic Arthritis: Eighteen Years of Follow-Up in the Population-Based Nordic Juvenile Idiopathic Arthritis Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(4):507-516. doi:10.1002/acr.23853

ORCHID ID- 0009-0003-7719-1984 – Elena Golubenco
ORCHID ID - 0000-0003-1107-565X – Elena Dolapciu
ORCHID ID - 0000-0003-2266-9752 - Dina Bujor
ORCHID ID - 0009-0002-7716-097X - Olesea Grin
ORCHID ID - 0009-0000-2096-0402 – Silvia Foca
ORCHID ID- 0000-0003-4622-2314 - Vladimir Iacomi
ORCHID ID-0009-0000-2692-6547 – Adela Horodișteanu-Banuh
ORCHID ID - 0000-0002-5229-7841 - Ninel Revenco,

NATALIA BARBOVA^{1,2}, VLADIMIR EGOROV¹, ELENA HALABUDENCO¹, IGOR OPALCO¹

ANALIZA COMPARATIVĂ A REZULTATELOR MONITORIZĂRII MALFORMAȚIILOR CONGENITALE ÎN REPUBLICA MOLDOVA CU DATELE EUROCAT

¹ IMSP Institutul Mamei și Copilului

² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemițanu»

CZU: 616-007-053.1:52-14:504.064.36

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF CONGENITAL ANOMALIES MONITORING IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA WITH EUROCAT DATA

Introduction. Congenital anomalies (CA) are a current problem in human pathology. In the Republic of Moldova (RM), CA ranks second in the infant mortality. Among the prophylactic measures an important place is given to the monitoring of the CA.

Aim of the study: is assessing the prevalence, structure and time changes of CA in the RM compared to the data from the EUROCAT international registry for the period 2013-2022.

Materials and methods. An epidemiological approach was used in the research. The data from the National CA Register of RM, 2013 – 2022 and official data from the National Bureau of Statistics of the RM were used. The data from the official EUROCAT website were used for comparative analysis.

Results. In the National Registry of CA of the RM, 2013 – 2022, the prevalence of CA was 15,88 per 1000 live newborns (nn) vs. 26,54:1000 in EUROCAT. In the structure of CA in the RM an important place was cardiovascular CA, i. e., 26,2:1000 nn, multiple CA, 19,9:1000 nn, and musculoskeletal CA, 17,4:1000 nn. In EUROCAT, the frequency of cardiovascular CM was higher as 33,6:1000 nn, multiple CA are registered as 8,2:1000 nn and musculoskeletal CA as 18,8:1000 nn.

Conclusions: The CA prevalence below 20 per 1000 nn indicates the need to improve the work corresponding to EUROCAT recommendations. The National Registry of CA in the RM provides important epidemiological information and needs to be developed and improved.

Keywords: monitoring, congenital anomalies, international register EUROCAT, prevalence, structure of congenital anomalies.

REZUMAT

ANALIZA COMPARATIVĂ A REZULTATELOR MONITORIZĂRII MALFORMAȚIILOR CONGENITALE ÎN REPUBLICA MOLDOVA CU DATELE EUROCAT

Introducere. Malformațiile congenitale (MC) reprezintă o problemă actuală în patologia umană. În Republica Moldova (RM) MC ocupă locul II printre cauzele mortalității infantile. Printre măsurile direcției profilactice un loc important se acordă monitorizării MC.

Scopul studiului: este de a evalua frecvența, structura și dinamica MC în Republica Moldova în comparație cu indicatorii registrului internațional EUROCAT pentru perioada 2013-2022.

Materiale și metode. În cercetare a fost utilizată o abordare epidemiologică. Studiul utilizează date din Registrul Național MC al RM pentru perioada 2013-2022 și date oficiale de la Biroul Național de Statistică al RM. Materialele de pe site-ul oficial al Registrului EUROCAT au fost utilizate pentru analiza comparativă.

Rezultate. Potrivit datelor Registrului Național al MC din Republica Moldova, în perioada 2013-2022 frecvența medie de MC a fost 15,88 la 1 000 de nou-născuți (nn) vii, în EUROCAT frecvența medie de MC a fost 26,54/1000 nn. În structura MC monitorizate în Republica Moldova, un loc important ocupă MC ale sistemului cardiovascular (26,2/1000 nn), MC multiple (19,9/1000 nn) și MC ale sistemului osteomuscular (17,4/1000 nn). În EUROCAT, frecvența MC ale sistemului cardiovascular este mai mare și se ridică la 33,6/1000 nn, MC multiple sunt înregistrate cu o frecvență de 8,2/1000 nn și MC osteomusculare – cu o frecvență de 18,8/1000 nn.

Concluzii: Rata de frecvență a MC sub 20 la 1000 nn indică necesitatea de a îmbunătăți înregistrarea MC în conformitate cu recomandările EUROCAT. Registrul Național de monitorizare de MC în RM furnizează informații epidemiologice importante și trebuie dezvoltate și îmbunătățite.

Cuvinte cheie: monitorizare, malformații congenitale, registru internațional „EUROCAT”, frecvență, structura malformațiilor congenitale.

Malformațiile congenitale (MC) reprezintă un grup heterogen de stări patologice, care includ anomalii de dezvoltare izolate, de sistem și multiple de diversă etiologie: genetică, de mediu și multifactorială [1,2,5,6]. MC reprezintă o problemă actuală în patologia umană, ca urmare a frecvenței, aspectelor etiopatogenice și implicațiilor medico-sociale. Potrivit diferitor date, MC se constată la aproximativ 2-5% din nou-născuți, iar aportul lor în structura mortalității infantile constituie 20%. Tratamentul simptomatic de lungă durată a pacienților cu MC necesită cheltuieli considerabile. Nu mai puțin importante sunt și aspectele moral-psihologice de influență a nașterii copilului cu MC asupra bunăstării familiei și societate în genere (Ijevskii P., 2007; National Birth Defects Prevention Network, 2006).

În Republica Moldova (RM), MC ocupă locul II printre cauzele mortalității infantile. MC se atribuie un loc important în structura patologiilor perinatale [4,5,6].

Planificarea și efectuarea măsurilor profilactice, îndreptate spre micșorarea frecvenței nașterii copiilor cu MC, trebuie să se bazeze pe datele cercetărilor epidemiologice [4,5]. Printre măsurile direcției profilactice un loc important se acordă monitorizării MC [6,10,11]. La nivel internațional registrele de monitorizare a malformațiilor congenitale sunt prezentate de două sisteme: Clearing-house și EUROCAT.

EUROCAT este o rețea europeană de registre bazate pe populație pentru supravegherea epidemiologică a anomaliilor congenitale. Începând cu 1979, peste 1,7 milioane de nașteri au fost supravegheate anual de 39 de registre active cu 33 de membri compleți și 6 membri asociați în 21 de țări. Aceste registre cu surse multiple de înaltă

calitate, care stabilesc durata sarcinii, precum și nașterile, acoperă 29% din populația natală europeană [4,5,10].

În RM monitorizarea sistematică a MC se realizează din anul 1991 [6], iar din anul 2009 se realizează activitatea de includere a Registrului Național al Malformațiilor Congenitale al Republicii Moldova în EUROCAT [6,10]. Principalele sarcini, care se soluționează în cazul efectuării monitorizării MC în țara noastră la etapa contemporană, sunt: determinarea frecvenței MC la populația Republicii Moldova, studierea dinamicii și etiologiei acestora [6].

Scopul studiului este de a evalua frecvența, structura și dinamica MC în Republica Moldova în comparație cu indicatorii registrului internațional EUROCAT pentru perioada 2013-2022.

Material și metode. În cercetare a fost utilizată o abordare epidemiologică. Sistemul de monitorizare genetică în RM se bazează pe înregistrarea întregului spectru de patologii congenitale printre nou-născuți (nn), născuți morți și decedați cu greutatea mai mare de 500g la termenul de gestație de 22 săptămâni și mai mult. MC erau înregistrate la copii până la vârsta de 1 an. Datele cu privire la familiile copiilor cu MC erau concretizate în cadrul consultului medico-genetic și incluse în Registrul Național al Malformațiilor Congenitale al Republicii Moldova pe perioada anilor 2013-2022. Datele oficiale ale Biroului Național de Statistică al RM și datele de pe site-ul oficial al EUROCAT au fost utilizate ca material de cercetare [10,11].

Frecvența MC era calculată după formulele EUROCAT [5,10,11], ca raportul dintre numărul total de cazuri de MC determinate la nn, născuți morți și copiilor decedați

și cazurile de întrerupere a sarcinii cu fetoși cu MC după indicații medicale, la numărul total de nn vii și nn morți. Conform Ordinului Ministerului Sănătății al RM nr. 829 din 31.10.2010 cu privire la «Aprobarea formularelor de evidență medicală primară», «Privind certificatul medical de constatare a cazului de anomalii congenitale și maladii ereditare» și Ordinului Ministerului Sănătății al RM nr. 352 din 05.05.2011, este necesar înregistrarea fiecărui caz depistarea MC la făt, copil nn viu și morț-născut. Schema de monitorizare a MC în RM este prezentată în fig. 1.

Metoda screening-ului prenatal ecografic a fost efectuată la termenul de 10-14 săptămâni de gestație (s.a.) cu scopul examinării markerilor pentru anomalii cromozomiale (îngroșarea pliului nuchal mai mult de 2,5 mm, lungimea osului nazal ș.a.). Screeningul cu ultrasunete al femeilor însărcinate prin morfologie fetală obligatorie la 18-21 săptămâni de sarcină a fost efectuat pentru a exclude anomalii fetale [1,10].

Rezultatele cercetării au fost prelucrate statistic și utilizate metode statistice parametrice standard.



Fig. 1. Schema de monitorizare a malformațiilor congenitale

Rezultate. Pe teritoriul Republicii Moldova, în anii 2013-2022 s-au născut 349 106 de copii, dintre care 5 361 cu MC, acestea reprezentând 1,5% din numărul de născuți vii în perioada studiată. Dinamica natalității în funcție de numărul de copii nn cu MC este prezentată în fig. 2. În ultimii ani, s-a înregistrat o tendință negativă a natalității în țara noastră. În vederea monitoring-ului MC conform standardelor

EUROCAT, completând datele obținute în anii prece- denți, a fost analizată frecvența și structura MC în Repu- blica Moldova în anii 2013-2022 (fig. 3).

Analiza dinamicii frecvenței MC în Republica Moldo- va pe perioada cercetării a arătat că frecvența maximă a MC s-a înregistrat în anii 2016 și 2017 – 20,19 la 1 000 de nn și 21,6 la 1000 de nn corespunzător. Micșorarea acesteea până la 8,5 la 1 000 de nn a fost înregistrată în

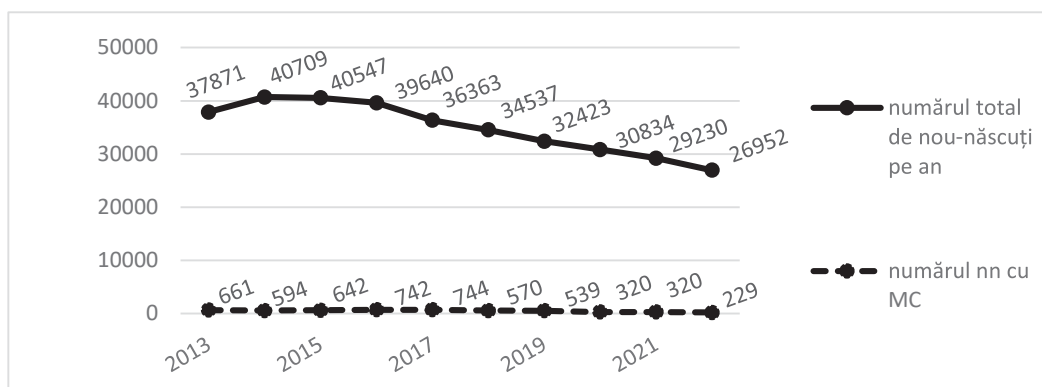


Fig. 2. Dinamica natalității și a numărului de nou-născuți cu malformații congenitale în Republica Moldova

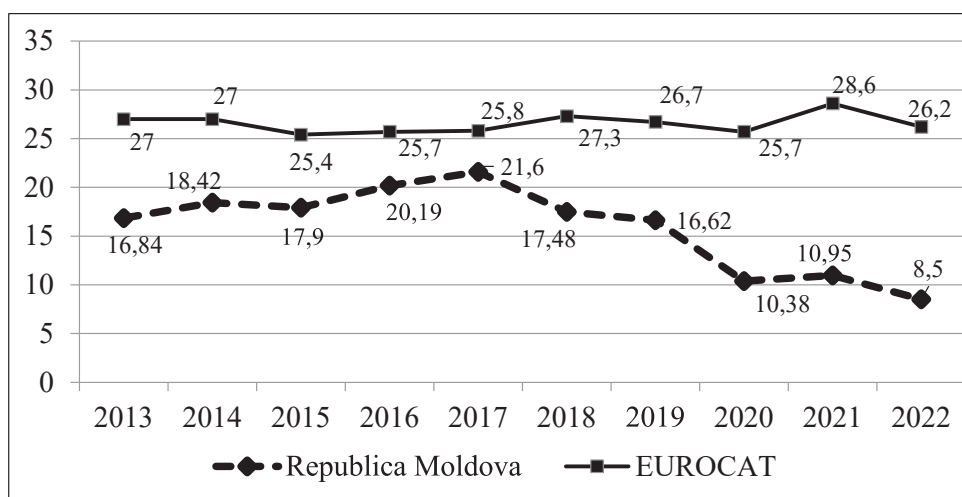


Fig. 3. Analiza comparativă a tendinței de incidență a malformațiilor congenitale în Moldova și țările EUROCAT pentru perioada 2013-2022

anul 2022, iar în anii 2020 și 2021 s-a constatat frecvența a MC pe nivelul aproximativ 10,5/1 000 de nn (fig. 3, 4). Frecvența medie de MC în anii 2013-2022 a fost 15,88 la 1000 nn. În 2007, frecvența MC a fost minimă (8,5%), în 2017 – maximă (21,6 la 1000 nn). Acest index EUROCAT variază de la 25,4 la 28,6 pentru 1000 de nn. Aceasta indică înregistrarea incompletă a MC în timpul pandemiei și confirmă recomandările EUROCAT conform cărora înregistrarea MC sub 20/1000 nn este incompletă.

Frecvența medie a MC pentru perioada 2013-2017 în RM a fost de 18,97 / 1000 nn, iar în țările EUROCAT s-au născut 26,18 copii cu MC la 1000 nn. Frecvența MC pentru perioada anilor 2018-2022 a fost de 12,79 la 1000 nn, iar în EUROCAT acest indicator a fost de 26,9/1000 nn (Fig.4). Frecvența MC în Europa rămâne aproape neschimbată și este peste 20/1000 nn. Acest lucru demonstrează acoperirea completă a înregistrării tuturor

cazurilor de MC. În RM, în această etapă, înregistrarea MC rămâne incompletă.

Îmbunătățirea sistemului de înregistrare MC pe baza recomandărilor EUROCAT a dus la faptul că în 2017 indicele de frecvență MC a fost 21,6/1000 nn. Pentru prima dată, frecvența MC în 2016 și 2017 a fost peste 20/1000 nn (fig. 3). Un rol major în această lucrare l-a avut Programul Național de prevenire a MC, care a funcționat în perioada 2013-2017. În următorii cinci ani (2018-2022), frecvența MC a scăzut de 1,5 ori din cauza înregistrării incomplete a pandemiei și a altor factori. Aceasta a dus la o scădere a frecvenței medii a MC pentru perioada 2013-2022 până la 15,88/1000 nn. Frecvența MC în cadrul EUROCAT în perioada de studiu a fost 26,54/1000 nn (fig. 4). Registrul Național de monitorizare de anomalii congenitale furnizează informații epidemiologice importante privind MC din Republica Moldova și trebuie dezvoltate și îmbunătățite.

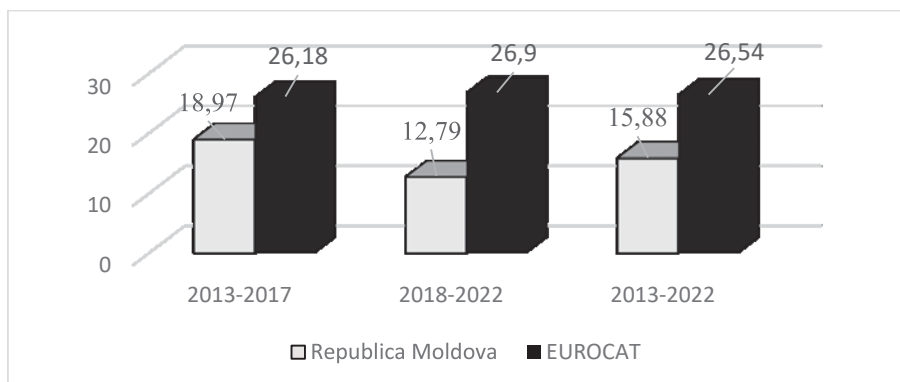


Fig. 4. Dinamica frecvenței malformațiilor congenitale în Moldova și țările EUROCAT pentru perioada 2013-2022

S-a dovedit că problema MC trebuie să indice acțiuni integrate și susținute la toate nivelele primară și secundară. Problema de monitorizare a MC cu scopul profilaxiei lor este una din cele mai actuale ale medicinei practice în fiecare țară. Ea nu poate fi soluționată fără programe de stat și fără susținerea Guvernului.

Structura malformațiilor congenitale, înregistrate în Republica Moldova în ultimii 5 ani, este prezentată în fig. 5.

În structura MC în RM, ca și în Europa (datele EUROCAT), cel mai frecvent se întâlnesc MC sistemului cardiovascular (26,2%), iar în Europa, respectiv 33,6%, frecvența MC multiple, preponderent cromozomiale la copii în Moldova este 19,9%, iar în EUROCAT – 8,2%. MC osteomusculare sunt cu o frecvență de 17,4%, corespunde datele EUROCAT – 18,8%. Cu o frecvență de 7,5% în țara noastră se înregistrează MC renale, în Registrul

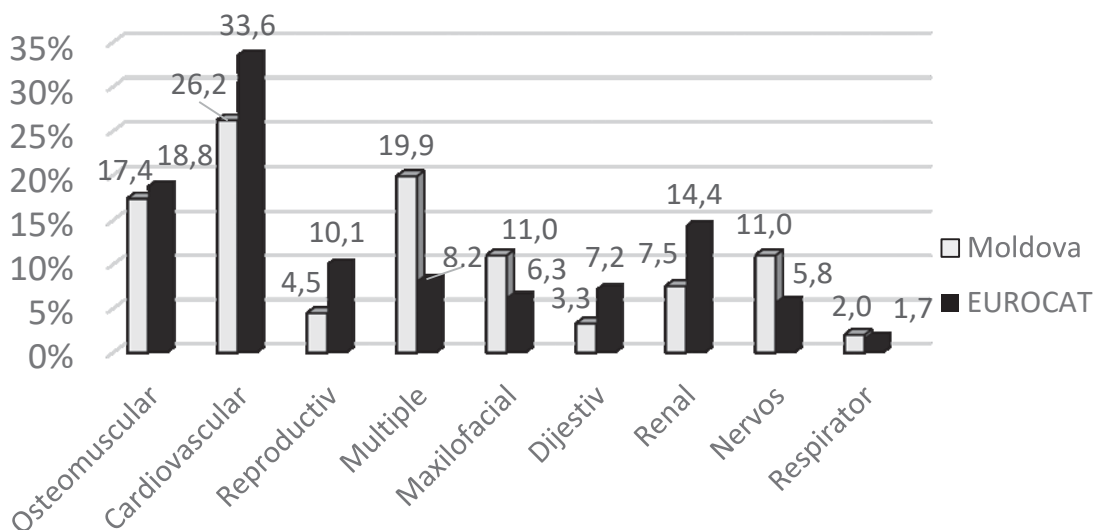


Fig. 5. Structura malformațiilor congenitale în anii 2018-2022

Internațional EUROCAT, acest indicator este de 14,4%. MC ale sistemului nervos sunt înregistrate în RM de 2 ori mai mult decât în Europa – 11,0% și 5,8%, respectiv. Acest fapt arată că profilaxia și diagnosticul prenatal de MC acest grup în RM se realizează insuficient. MC maxilofaciale au fost înregistrate mai frecvent (11,0%) decât în EUROCAT (6,3%). În țara noastră cel mai rar întâlnite sunt malformații respiratorii (2,0%), ca și în Europa (1,7%), de 2 ori mai puțin decât în Europa se întâlnesc malformații ale sistemului reproductiv (4,5%) de 2 ori mai puțin malformații ale sistemului digestiv (3,3%). În Registrul de EUROCAT, acești indicatori au constituit respectiv 10,1% și 7,2%.

Screening-ul prenatal ultrasonografic joacă un rol important în reducerea ratei natalității copiilor cu MC. După diagnosticul prenatal ultrasonografic, în anii 2018-2022 au fost întrerupte 242 sarcini (41,6% din sarcini cu fetoși cu MC), din ele: în 2022 au fost întrerupte 27 sarcini (48,2% MC depistate prenatal), în 2021 – 46 sarcini (44,7% MC depistate), în 2020 au fost întrerupte

38 sarcini (43,7% din numărul total depistate), în 2019 au fost întrerupte 67 sarcini (45% din numărul mai puțin de jumătate din sarcinile cu fetoși cu MC detectate prenatal (41,6%) sunt întrerupte. În Republica Moldova, în ultimii 10 ani, indicele de avort al fetoșilor cu MC a fost de 2/1000 de sarcini. Conform Registrului EUROCAT, această cifră este de 2 ori mai mare – 4,52/1000 femei gravide.

Rezultatele screening-ului ultrasonografic al gravidelor prin efectuarea obligatorie a morfologiei fetale la 18-21 săptămâni de sarcină.

În structura MC la fetoși în RM cel mai frecvent se întâlnesc MC ale sistemului nervos (22,5%), iar în Europa, respectiv 27,0%, frecvența MC multiple, preponderent cromozomiale, la fetoși în Moldova este 22,1%, iar în EUROCAT – 32,0%. Acest fapt arată că profilaxia și diagnosticul prenatal de MC acest grup în RM, se realizează insuficient. MC cardiovasculare sunt cu o frecvență de 20,4%, corespunde datele EUROCAT – 17,0%. Cu o frecvență de 12,1%, în țara noastră se înregistrează

Tabelul 1

Rezultatele screening-ului ultrasonografic al gravidelor prin efectuarea obligatorie a morfologiei fetale la 18-21 săptămâni de sarcină

Sistemul	2018 (cazuri)	2019 (cazuri)	2020 (cazuri)	2021 (cazuri)	2022 (cazuri)	Medie (%)	EUROCAT
Osteomuscular	30	16	12	14	8	12,1	2,0
Cardiovascular	44	40	22	18	11	20,4	17,0
Reproductiv	7	1	2	2	0	1,8	2,0
Multiple	38	27	24	34	23	22,1	32,0
Maxilofacial	11	6	2	5	2	4,0	4,0
Digestiv	13	3	2	5	1	3,6	5,0
Renal	29	14	3	12	5	9,5	10,0
Nervos	58	37	16	26	12	22,5	27,0
Respirator	7	4	3	3	1	2,7	1,0
Alte	7	1	2	0	0	1,5	0
Total	244	149	87	119	63	662 (100%)	

prenatal MC osteomusculare, în Registrul Internațional EUROCAT, acest indicator este de 2,0%. MC ale sistemului renal sunt înregistrate la feteși în RM cu o frecvență de 9,5%, ca și în Europa – 10,0%. Frecvența detectării la feteșii MC ale sistemului maxilofacial din RM și țările EUROCAT coincide practic și este 4% și ale sistemului reproductiv – 1,8% și respectiv 2,0%. Cu o frecvență de 2,7%, conform rezultatelor screeningului cu ultrasunete, au fost detectate anomalii congenitale ale sistemului respirator, în EUROCAT acest indicator este de 1%.

Astfel, în baza de date de monitorizare MC în RM au identificat frecvența, structura și dinamica MC în comparație cu indicatorii registrului internațional EUROCAT.

Prevenirea MC va reduce mortalitatea infantilă și invaliditatea și trebuie să fie îndreptate către detectarea prenatală a MC.

Concluzii:

1. Potrivit datelor Registrului Național al MC din Republica Moldova, în perioada 2013-2022 frecvența medie de MC a fost 15,88 la 1 000 de nou-născuți vii, în EUROCAT frecvența medie de MC a fost 26,54‰.
2. Rata de frecvență a MC sub 20 la 1000 de nou-născuți indică necesitatea de a îmbunătăți înregistrarea MC în conformitate cu recomandările EUROCAT.
3. În structura MC monitorizate în Republica Moldo-

va, potrivit criteriului frecvenței, un loc important ocupă MC ale sistemului cardiovascular (26,2/1000 nn), MC multiple (19,9/1000 nn) și MC ale sistemului osteomuscular (17,4/1000 nn). În EUROCAT, frecvența anomaliilor congenitale ale sistemului cardiovascular este mai mare și se ridică la 33,6/1000 nn, MC multiple sunt înregistrate cu o frecvență de 8,2/1000 nn și MC osteomusculare – cu o frecvență de 18,8/1000 nn.

4. În structura MC la feteși, în RM cel mai frecvent se întâlnesc MC ale sistemului nervos (22,5%), iar în Europa, respectiv 27,0%, frecvența MC multiple la feteși în Moldova este 22,1%, iar în EUROCAT – 32,0%, MC cardiovasculare sunt cu o frecvență de 20,4%, corespunde datele EUROCAT – 17,0%.
5. Profilaxia MC trebuie să indice acțiuni integrate și susținute la toate nivelele primară și secundară. Problema profilaxiei MC este una din cele mai actuale ale medicinei practice în fiecare țară. Ea nu poate fi soluționată fără programe de stat, fără susținerea Guvernului. În acest context, considerăm important pregătirea specialiștilor în domeniu geneticii medicale, neurogeneticii și USG prenatale.
6. Registrul EUROCAT acționează ca o resursă informațională și un centru științific, iar datele standardizate din Registrul Național de monitorizare a anomaliilor congenitale sunt necesare pentru a lucra cu acesta.

Bibliografie

1. Arnold C, Howson CP. March of dimes global report on birth defects. March of Dimes Birth Defects Foundation White Plains, New York, 2006; 2.
2. Gupta, S. Rare diseases: Canada's „research orphans” / S. Gupta // Open Med. 2012; 6(1): 23-27.
3. Hotărîre Guvernului Republicii Moldova Nr. 988 „Cu privire la aprobarea Programului național de prevenire și reducere a mortalității și morbidității copiilor prin malformații congenitale și patologii ereditare pentru anii 2013-2017” Monitorul Oficial Nr. 291-296 art. 1097. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=103093&lang=ro
4. Kinsner-Ovaskainen A, Perraud A, Lanzoni M, Morris J, Garne E. European Monitoring of Congenital Anomalies: JRC-EUROCAT Report on Statistical Monitoring of Congenital Anomalies (2009 - 2018), European Commission, Ispra, 2021; JRC127007.
5. Kinsner-Ovaskainen A. et al., A sustainable solution for the activities of the European network for surveillance of congenital anomalies: EUROCAT as part of the European Platform on Rare Diseases Registration. European Journal of Medical Genetics. 2018; 61: 513-517, doi: 10.1016/j.ejmg.2018.03.008
6. Manual „Malformațiile congenitale/ colectiv de aut.: Stratulat Petru, Moșin Veaceslav, Stratila Mihai et al.; sub red. Petru Stratulat, Stratila Mihai. Chișinău: „Elan INC” SRL, 2011:6-18.
7. Rare Diseases: understanding this public health priority [Electronic resource] / European Organization for Rare Diseases, 2005. – mode of access: http://archive.eurodis.org/article.php3?id_article=918/. Date of access: 06.11.2024.
8. Tucker, D, et al., EUROCAT: an update on its functions and activities. J Community Genet. 2018; 9;407-410. doi: 10.1007/s12687-018-0367-3
9. WHO. WHO Congenital anomalies WHO 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/>. (07.11.2024, date last accessed)
10. European Platform on Rare Disease Registration, https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat_en (10.11.2024, date last accessed)
11. European Platform on Rare Disease Registration, https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en (19.11.2024, date last accessed)

VICTORIA CIUBOTARU

EVOLUȚIA COMPORTAMENTULUI CONTRACEPTIV ȘI A AUTONOMIEI DECIZIONALE ÎN SĂNĂTATEA SEXUALĂ ȘI REPRODUCTIVĂ A FEMEILOR DIN REPUBLICA MOLDOVA (2020, 2024): ANALIZĂ COMPARATIVĂ PE BAZA STUDIULUI GENERAȚII ȘI GEN

Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

REZUMAT

„EVOLUȚIA COMPORTAMENTULUI CONTRACEPTIV ȘI A AUTONOMIEI DECIZIONALE ÎN SĂNĂTATEA SEXUALĂ ȘI REPRODUCTIVĂ A FEMEILOR DIN REPUBLICA MOLDOVA (2020, 2024): ANALIZĂ COMPARATIVĂ PE BAZA STUDIULUI GENERAȚII ȘI GEN”

Cuvinte-cheie: comportament contraceptiv; autonomie decizională; sănătate sexuală și reproductivă; nevoi nesatisfăcute de contracepție; inegalități socio-economice; Studiul Generații și Gen.

Scop: Realizarea unei analize comparative a comportamentului contraceptiv și a gradului de autonomie decizională a femeilor din Republica Moldova în domeniul sănătății sexuale și reproductive, pe baza datelor din rundele 2020 și 2024 ale Studiului Generații și Gen (GGS), cu accent pe utilizarea metodelor moderne și tradiționale și pe nivelul nevoilor nesatisfăcute de planificare familială.

Material și metode: Analiza s-a bazat pe datele rundei a doua a Studiului Generații și Gen (GGS, 2024), comparativ cu runda din 2020. Eșantionul a cuprins femei cu vârste între 18 și 49 de ani ($n = 5\,632$ în 2024; $n = 5\,820$ în 2020). Au fost analizate variațiile regionale, educaționale, ocupaționale și economice, prin utilizarea indicatorilor descriptivi și a comparațiilor procentuale longitudinale, pentru evidențierea tendințelor evolutive ale comportamentului contraceptiv și autonomiei decizionale în domeniul sănătății sexuale și reproductive.

Rezultate: În perioada 2020-2024, prevalența utilizării oricărei metode contraceptive în rândul femeilor de 18-49 de ani a crescut ușor, de la 47,0% în 2020 la 49,4% în 2024. Utilizarea metodelor moderne a înregistrat o creștere de la 38,5% la 40,0%, în timp ce metodele tradiționale au scăzut de la 10,8% la 9,4%, confirmând o tranziție lentă, dar constantă, către metode moderne. Cele mai frecvente metode moderne în ambele runde au fost prezervativul masculin (15,8% în 2020 → 16,7% în 2024), dispozitivul intrauterin (9,5% → 9,8%) și pilula contraceptivă (8,4% → 8,6%). Nivelul nevoilor nesatisfăcute de contracepție s-a majorat de la 22,3% în 2020 la 27,9% în 2024, evidențiind persistența inegalităților teritoriale și socio-economice. În paralel, autonomia decizională a femeilor privind sănătatea sexuală și reproductivă s-a consolidat, crescând de la 72,5% la 77,0%, ceea ce reflectă o îmbunătățire graduală a capacității femeilor de a decide în mod liber și informat asupra propriei sănătăți reproductive.

Concluzii: Deși se evidențiază progrese în extinderea utilizării metodelor moderne de contracepție, persistă disparități semnificative între mediul urban și cel rural, precum și între grupurile socio-economice. Creșterea cererii pentru contracepție nu a fost însoțită de o acoperire proporțională, iar serviciile existente la nivel comunitar, deși funcționale, necesită consolidare și extindere pentru a asigura acces echitabil și continuu la metode moderne de planificare familială și la servicii integrate de sănătate reproductivă, în conformitate cu angajamentele privind drepturile reproductive și Obiectivul de Dezvoltare Durabilă 5.6.

SUMMARY

The Evolution of Contraceptive Behavior and Decision-Making Autonomy in Women's Sexual and Reproductive Health in the Republic of Moldova (2020, 2024): A Comparative Analysis Based on the Generations and Gender Survey

Keywords: contraceptive behavior; decision-making autonomy; sexual and reproductive health; unmet need for contraception; socio-economic inequalities; Generations and Gender Survey.

Objective: To conduct a comparative analysis of contraceptive behavior and the degree of decision-making autonomy among women in the Republic of Moldova in the field of sexual and reproductive health, based on data from the 2020 and 2024 rounds of the Generations and Gender Survey (GGS), with a focus on the use of modern and traditional methods and on the level of unmet need for family planning.

Materials and Methods: The analysis was based on data from the second round of the Generations and Gender Survey (GGS, 2024), compared with the 2020 round. The sample included women aged 18–49 years ($n = 5,632$ in 2024; $n = 5,820$ in 2020). Regional, educational, occupational, and economic variations were analyzed using descriptive indicators and longitudinal percentage comparisons to highlight evolving trends in contraceptive behavior and decision-making autonomy in sexual and reproductive health.

Results: Between 2020 and 2024, the prevalence of contraceptive use among women aged 18–49 years increased slightly from 47.0% in 2020 to 49.4% in 2024. The use of modern methods rose from 38.5% to 40.0%, while traditional methods declined from 10.8% to 9.4%, confirming a slow but steady transition toward modern contraception. The most frequently used modern methods in both rounds were the male condom (15.8% in 2020 $\rightarrow$ 16.7% in 2024), intrauterine device (9.5% $\rightarrow$ 9.8%), and oral contraceptive pill (8.4% $\rightarrow$ 8.6%). The level of unmet need for contraception increased from 22.3% in 2020 to 27.9% in 2024, highlighting the persistence of territorial and socio-economic inequalities. In parallel, women's decision-making autonomy in sexual and reproductive health strengthened, rising from 72.5% to 77.0%, reflecting a gradual improvement in women's ability to make free and informed choices regarding their reproductive health.

Conclusions: Although progress has been observed in expanding the use of modern contraceptive methods, significant disparities persist between urban and rural areas and among socio-economic groups. The growing demand for contraception has not been accompanied by proportional service coverage, and although community-level reproductive health services are functional, they require further consolidation and expansion to ensure equitable and continuous access to modern family planning methods and integrated reproductive health services, in line with commitments to reproductive rights and Sustainable Development Goal 5.6.

Introducere. Contracepția nu reprezintă doar un mijloc de prevenire a sarcinii, ci un element central al dreptului la sănătate reproductivă și al capacității fiecărei persoane de a-și planifica responsabil parcursul vieții. Ea este strâns legată de autonomia corporală, de egalitatea de gen și de exercitarea conștientă a drepturilor fundamentale ale omului. Promovarea accesului echitabil la servicii și informații privind contracepția contribuie la împuternicirea femeilor și la eliminarea stigmatului și a barierelor culturale care limitează libertatea de alegere. Accesul echitabil la metode moderne de contracepție constituie un element fundamental al dreptului la sănă-

tate sexuală și reproductivă și o prioritate majoră în cadrul politicilor de sănătate publică din Republica Moldova. În concordanță cu angajamentele internaționale asumate prin Obiectivele de Dezvoltare Durabilă (ODD 3.7 și ODD 5.6), garantarea accesului universal la servicii de planificare familială este recunoscută ca un pilon central al echității de gen și al autonomiei reproductivă [8]. În ultimele două decenii, Republica Moldova a înregistrat progrese notabile în consolidarea cadrului normativ și instituțional al sănătății reproductivă, prin adoptarea unor reglementări esențiale precum Legea nr. 138/2012 privind sănătatea reproducerii și

Ordinul MSMPS nr. 555/2020, care asigură accesul grupurilor vulnerabile la contraceptive moderne [4,5]. Aceste măsuri reflectă alinierea treptată la standardele internaționale promovate de Organizația Mondială a Sănătății și Fondul Națiunilor Unite pentru Populație, orientate spre garantarea dreptului fiecărei persoane la servicii sigure, accesibile și de calitate în domeniul planificării familiale [1,2]. Cu toate acestea, datele recente indică persistența unor inegalități semnificative între mediul urban și cel rural, precum și între diferite grupuri socio-economice, ceea ce evidențiază necesitatea consolidării intervențiilor multisectoriale și a finanțării durabile pentru asigurarea accesului echitabil la metode contraceptive eficiente [9,10]. Analizele derivate din Studiul Generații și Gen (GGS) oferă o perspectivă comprehensivă asupra comportamentului reproductiv al populației feminine din Republica Moldova, relevând dinamica utilizării metodelor contraceptive și tendințele de tranziție către opțiuni moderne și reversibile [3]. Compararea datelor dintre runde 2020 și 2024 evidențiază o stabilitate relativă a prevalenței contraceptive totale, concomitent cu o schimbare structurală graduală în favoarea metodelor moderne. Totodată, creșterea proporției femeilor cu nevoi nesatisfăcute de planificare familială sugerează o expansiune a cererii pentru servicii de sănătate reproductivă care depășește, în prezent, capacitatea sistemului de sănătate de a răspunde uniform și echitabil. Această discrepanță evidențiază necesitatea consolidării lanțului de aprovizionare cu contraceptive, a instruirii continue a personalului medical și a integrării serviciilor de planificare familială în asistența medicală primară, în conformitate cu principiile universalității și echității în sănătate [7,9]. Scopul prezentului studiu este de a analiza tendințele recente în utilizarea metodelor contraceptive și în exercitarea autonomiei reproductive a femeilor din Republica Moldova în perioada 2020–2024, prin valorificarea datelor din două runde succesive oferite de Studiul Generații și Gen (GGS). Analiza urmărește identificarea principalelor disparități socio-demografice și economice care influențează comportamentul contraceptiv, gradul de satisfacere a nevoilor de planificare familială și nivelul de participare a femeilor la deciziile privind sănătatea lor sexuală și reproductivă. Rezultatele obținute pot contribui la fundamentarea unor politici publice bazate pe dovezi, orientate spre echitate, sustenabilitate și respec-

tarea drepturilor reproductive, în concordanță cu angajamentele Republicii Moldova în domeniul sănătății și egalității de gen [1,7,8].

Material și metode. Studiul are un design observațional, analitic, bazat pe analiza secundară a microdatelor din Studiul Generații și Gen (Generations and Gender Survey, GGS), realizat în Republica Moldova în două runde: 2020 și 2024 [3]. Ancheta face parte din Programul internațional Generations and Gender Programme (GGP), coordonat de Netherlands Interdisciplinary Demographic Institute (NIDI) și implementat național de Biroul Național de Statistică în parteneriat cu organizațiile de dezvoltare. Studiul are caracter longitudinal și oferă date reprezentative pentru analiza comportamentelor demografice și reproductive ale populației. Analiza a inclus femei cu vârste între 18 și 49 de ani ($n = 5\,632$ în 2024; $n = 5\,820$ în 2020), selecționate conform criteriilor de eligibilitate și ponderate după structura populației feminine. Au fost luate în considerare doar cazurile cu răspunsuri valide privind utilizarea metodelor contraceptive, intențiile reproductive și luarea deciziilor în domeniul sănătății sexuale și reproductive. Variabilele analizate au inclus utilizarea curentă a contracepției (metode moderne/tradiționale), nivelul nevoilor nesatisfăcute de planificare familială și autonomia decizională reproductivă, măsurată prin implicarea femeii în deciziile privind relațiile sexuale, contracepția și îngrijirea sănătății reproductive. Covariatele analizate au fost vârsta, mediul de reședință, regiunea, educația, statutul ocupațional și venitul gospodăriei. Prelucrarea datelor a fost realizată utilizând metode statistice descriptive și comparative, cu aplicarea ponderilor de eșantion pentru estimări reprezentative. Rezultatele au fost exprimate în proporții (%) și diferențe în puncte procentuale, prezentate sub formă de tabele și diagrame care ilustrează distribuția metodelor contraceptive, ierarhia acestora, diferențele socio-demografice și evoluția autonomiei decizionale a femeilor. Analiza s-a bazat pe microdate anonimizate, colectate cu consimțământ informat, în conformitate cu reglementările naționale și standardele etice internaționale privind cercetările populaționale.

Rezultate:

1. Utilizarea metodelor de contracepție. Rezultate comparative: Runda 2020 vs. Runda 2024. În anul 2024, aproape jumătate dintre femeile din Republica Moldova

cu vârste între 18 și 49 de ani (49,4%) au raportat utilizarea unei metode contraceptive, în creștere față de 2020, când prevalența generală era de 47,0%. Utilizarea metodelor moderne s-a majorat de la 38,5% la 40,0%. În paralel, utilizarea metodelor tradiționale a scăzut ușor (retragerea – de la 10,8% la 9,4%), confirmând reducerea dependenței de practici mai puțin eficiente (fig. 1).

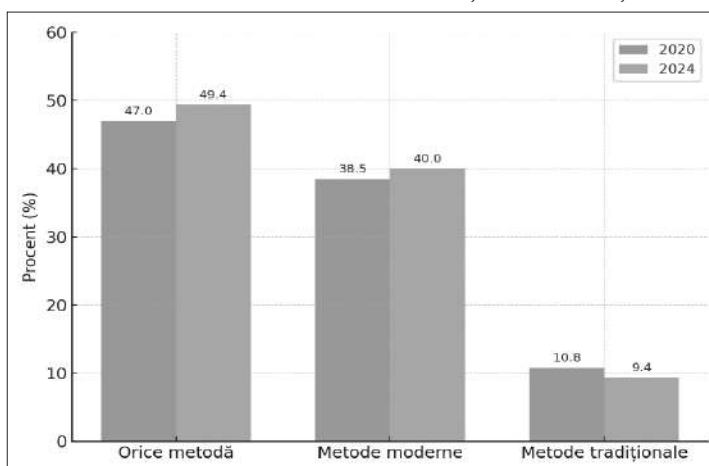


Fig. 1. Evoluția utilizării metodelor contraceptive la femeile de 18-49 ani, Republica Moldova, 2020 și 2024

Distribuția pe grupe de vârstă evidențiază menținerea aceleiași structuri comportamentale ca în 2020, cu o utilizare mai intensă a contracepției în rândul femeilor tinere (18–24 ani: 53,2% → 55,1%), dominată de prezervativul masculin (38,1% → 39,7%). Odată cu înaintarea în vârstă, se observă o diversificare a metodelor, incluzând pilula și DIU la 25–39 de ani, precum și o orientare crescută către sterilizare la 45–49 de ani (5,9% → 7,2%). La nivel regional, municipiul Chișinău continuă să înregistreze cea mai înaltă prevalență a utilizării contracepției (60,1% → 62,4%), urmat de regiunea Nord (52,0% → 54,7%), în timp ce regiunile Centru și Sud mențin valori inferioare (37–38% → 38–39%). Disparitățile urban-rural se mențin pronunțate: în urban, 55,8% dintre femei utilizează o metodă contraceptivă (45,7% metode moderne), față de 43,6% în rural (34,9% metode moderne), diferențe similare celor observate în 2020. Nivelul educațional și venitul gospodăriei continuă să influențeze semnificativ comportamentul contraceptiv. În 2020, femeile cu studii superioare aveau o prevalență de 58,0%, în creștere la 60,3% în 2024, dintre care aproape jumătate (48,8%) utilizează metode moderne. Femeile cu educație gimnazială se mențin sub media națională (41,0% → 42,2%). În funcție de venit, prevalența contracepției crește accentuat, de la 16,7% → 18,1% în gospodăriile cu

venituri sub 1000 lei, până la 69,2% → 70,7% în cele cu venituri între 15.000 și 20.000 lei (fig. 2).

2. Diferențe în comportamentul contraceptiv în funcție de statutul marital (Runda 2020 vs. 2024). Statutul marital continuă să influențeze semnificativ comportamentul contraceptiv al femeilor din Republica Moldova, menținând tendințele observate în 2020, dar cu o

ușoară creștere a utilizării metodelor moderne în ambele grupuri. În rândul femeilor căsătorite sau aflate într-o uniune consensuală, prevalența utilizării contracepției a crescut de la 50,1% în 2020 la 52,2% în 2024, iar utilizarea metodelor moderne s-a majorat de la 39,3% la 41,0%. Cele mai frecvent utilizate metode rămân prezervativul masculin (13,8% → 14,7%), dispozitivul intrauterin (9,5% → 11,5%) și pilula contraceptivă (8,4% → 9,8%), confirmând o preferință constantă pentru metode reversibile și sigure, asociate relațiilor stabile. În contrast, în rândul femeilor necăsătorite, prevalența totală a utilizării contracepției s-a menținut mai scăzută, crescând doar marginal, de la 38,9% în 2020 la 40,3% în 2024. În acest grup predomină metodele de barieră, în special prezervativul masculin (21,7% → 23,4%), în timp ce metodele de lungă durată (DIU, implant, sterilizare) continuă să aibă o pondere redusă. Comparativ între cele două runde, se observă o diversificare mai pronunțată a metodelor contraceptive în rândul femeilor aflate în relații stabile, asociată cu o mai mare autonomie decizională și acces la servicii medicale, în timp ce femeile necăsătorite manifestă o preferință constantă pentru metodele de protecție imediată, orientate mai mult spre prevenirea sarcinii neplanificate decât spre planificarea pe termen lung (Tabelul 1).

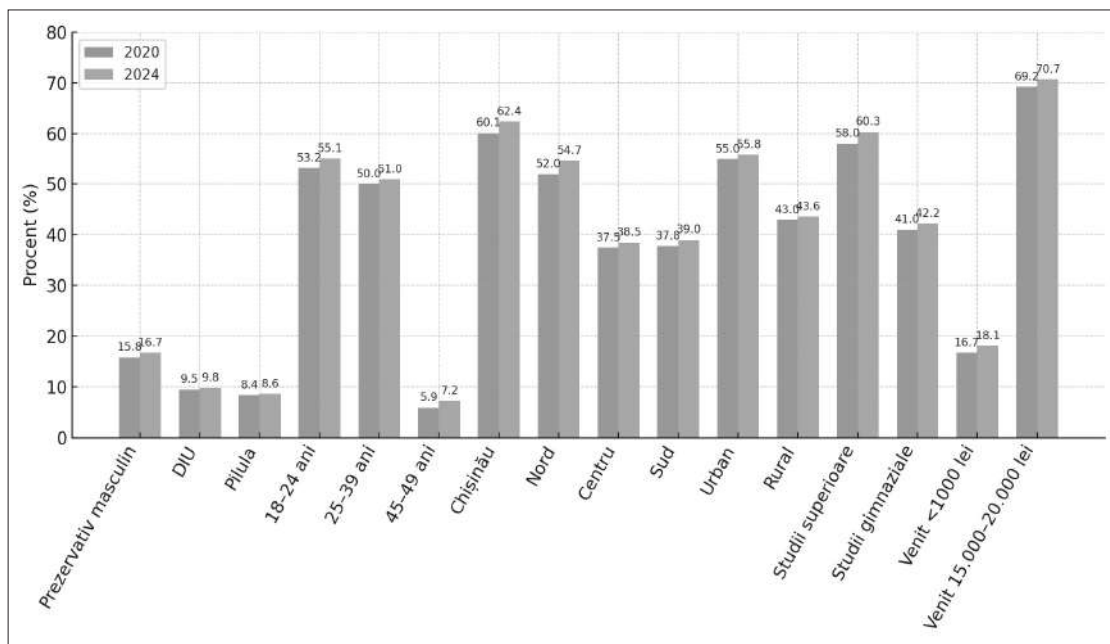


Fig. 2. Distribuția utilizării metodelor moderne de contracepție la femeile de 18–49 ani și diferențele socio-demografice, Republica Moldova, 2020 și 2024

Tabelul 1.

Utilizarea metodelor contraceptive la femeile de 18–49 ani, în funcție de statutul marital, Republica Moldova (GGs 2020 și 2024)

Statut marital	Indicator	2020 (%)	2024 (%)	Tendință 2020→2024
Căsătorite / în uniune consensuală	Utilizare totală a contracepției	50,1	52,2	+2,1
	Metode moderne (total)	39,3	41,0	+1,7
	Metode tradiționale	10,8	9,4	-1,4
	Prezervativ masculin	13,8	14,7	+0,9
	Dispozitiv intrauterin (DIU)	9,5	11,5	+2,0
	Pilula contraceptivă	8,4	9,8	+1,4
Necăsătorite	Utilizare totală a contracepției	38,9	40,3	+1,4
	Metode moderne (total)	33,5	34,9	+1,4
	Metode tradiționale	5,4	5,0	-0,4
	Prezervativ masculin	21,7	23,4	+1,7
	DIU / Implant / Sterilizare	<3,0	<3,0	Stabil
Total femei 18–49 ani	Utilizare totală a contracepției	47,0	49,4	+2,4
	Metode moderne (total)	38,5	40,0	+1,5
	Metode tradiționale	10,8	9,4	-1,4

Sursa: Generations and Gender Survey (GGS), Moldova, Runda 1 – 2020; Runda 2 – 2024. Calcul realizat pe baza microdatelor GGS (analiză secundară).

3. Ierarhia metodelor moderne de contracepție: comparație între rundele GGS 2020 și 2025. Prezervativul masculin continuă să fie cea mai frecvent utilizată metodă modernă, înregistrând o ușoară creștere de la 15,8% în Runda 1 la 16,7% în Runda 2. Această evoluție confirmă preferința persistentă pentru o metodă accesibilă, reversibilă și non-invazivă, utilizată pe scară largă mai ales de femeile tinere și de cuplurile aflate în relații stabile, care combină deseori protecția con-

traceptivă cu cea împotriva infecțiilor cu transmitere sexuală. Dispozitivul intrauterin (DIU) își păstrează poziția secundară în structura metodelor moderne, cu o creștere marginală de la 9,5% la 9,8%. Această metodă de lungă durată și eficiență ridicată este preferată în special de femeile căsătorite sau aflate la a doua etapă reproductivă, care optează pentru soluții sigure și cu întreținere redusă. Pe locul al treilea se situează pilula contraceptivă, a cărei utilizare a crescut ușor de la 8,4%

la 8,6%, menținându-se constantă în rândul femeilor tinere, cu nivel educațional superior și acces facil la farmacii. Împreună, aceste trei metode concentrează peste 85% din totalul utilizării metodelor moderne, ceea ce confirmă orientarea predominantă a populației feminine către soluții reversibile și ușor accesibile prin intermediul serviciilor de asistență medicală primară și al rețelei farmaceutice. Stabilitatea acestei structuri denotă o consolidare graduală a comportamentului contraceptiv modern și o adaptare treptată a alegerilor reproductive la opțiuni sigure, reglementate și acceptate pe scară largă în Republica Moldova (fig. 3).

de metode moderne rămâne limitată, iar metodele de lungă durată (LARC), precum implanturile și injecțiile hormonale, continuă să fie puțin utilizate. Această situație subliniază nevoia de consolidare a consilierii medicale și a formării personalului privind metodele moderne de durată, pentru a facilita extinderea opțiunilor contraceptive și a asigura un acces echitabil pentru toate categoriile de femei.

4. Nevoile de contracepție satisfăcute și nesatisfăcute. În 2024, doar 56,9% dintre femeile căsătorite sau aflate în uniune consensuală au nevoile de planificare

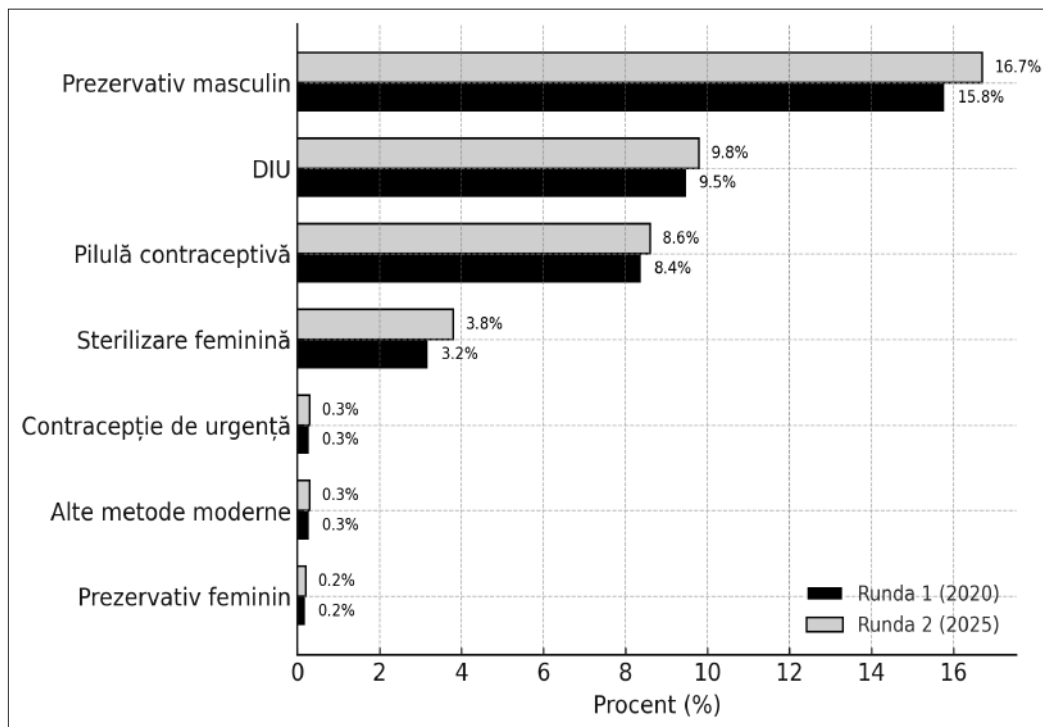


Fig. 3. Ierarhia metodelor moderne de contracepție în rândul femeilor 18-49 ani, GGS 2020-2025

Stabilitatea ierarhiei metodelor contraceptive moderne reflectă un model comportamental matur și bine conturat, caracterizat printr-o orientare spre metode cu eficacitate dovedită și control autonom al fertilității. Creșterile observate, deși modeste, indică o tranziție graduală de la metode tradiționale la metode moderne, susținută probabil de extinderea programelor de informare și consiliere în domeniul sănătății reproductive, precum și de disponibilitatea crescută a produselor contraceptive prin intermediul sistemului public și privat. Persistența dominației prezervativului masculin și utilizarea relativ stabilă a DIU și a pilulei contraceptive sugerează însă că diversificarea portofoliului

familială satisfăcute, iar 27,9% se confruntă cu nevoi nesatisfăcute — o creștere semnificativă față de 22–23% în 2020. Disparitățile teritoriale sunt evidente: niveluri mai favorabile în mediul urban (23–24%), față de rural (31,4%), cu valori ridicate în regiunile Centru și Sud (30–32%) (fig. 4)

Nevoile nesatisfăcute cresc odată cu vârsta, depășind 30% la femeile de peste 40 de ani. Odată cu vârsta, factorii biologici și percepțiile legate de fertilitate joacă un rol major. Femeile aflate în decadele superioare ale vârstei reproductive tind să subestimeze riscul de concepție, considerând că fertilitatea lor este diminuată, ceea ce conduce la o utilizare mai redusă și neregulată a

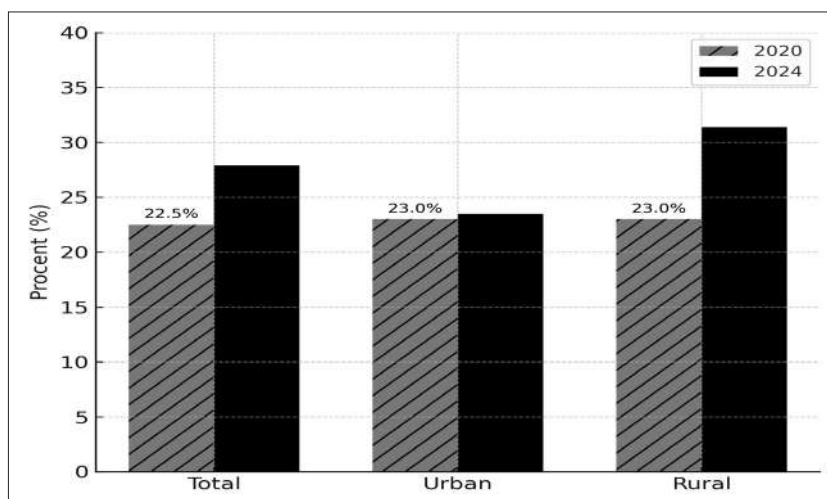


Fig. 4. Nivelul nevoilor nesatisfăcute de planificare familială în anii 2020 și 2024, conform datelor Studiului Generații și Gen (GGS)

contracepției [1,2]. În realitate, riscul de sarcină, deși diminuat, persistă până la instalarea menopauzei, iar lipsa protecției adecvate se traduce prin nevoi nesatisfăcute. Femeile cu educație scăzută și venituri reduse (<3000 lei) prezintă cele mai mari deficite (până la 50%), în timp ce cele cu educație superioară și venituri mari ating niveluri sub 20%. Creșterea simultană a prevalenței contraceptive și a nevoilor nesatisfăcute reflectă o extindere a cererii pentru planificare familială care nu este încă acompaniată de o acoperire proporțională, subliniind inegalități structurale de acces.

5. Autonomia reproductivă și participarea femeilor la luarea deciziilor privind sănătatea sexuală și reproductivă. Autonomia decizională reprezintă o dimensiune centrală a drepturilor sexuale și reproductive și un indicator esențial al împuternicirii femeilor în contextul sănătății publice și al echității de gen. Aceasta reflectă capacitatea femeilor de a lua decizii informate și voluntare cu privire la propria sănătate, fără constrângeri externe, fiind strâns asociată cu nivelul de educație, statutul economic și accesul la servicii și informații privind sănătatea sexuală și reproductivă. În anul 2024, aproximativ 77% dintre femeile de 18–49 de ani aflate într-o uniune (căsătorie sau concubinaj) participau – singure sau împreună cu partenerul – la luarea deciziilor privind sănătatea sexuală și reproductivă, comparativ cu 72–73% în 2020. Această creștere evidențiază o consolidare treptată a autonomiei reproductive la nivel populațional, ca rezultat al expansiunii serviciilor de planificare familială, al

intensificării campaniilor de informare și al integrării dimensiunii de gen în politicile naționale de sănătate. Totuși, aproximativ un sfert dintre femei rămân în afara procesului decizional, ceea ce semnalează persistența inegalităților de gen și a barierelor socio-culturale care limitează exercitarea deplină a drepturilor reproductive. Analiza pe grupe socio-demografice indică niveluri mai ridicate de autonomie în rândul femeilor angajate și cu venituri medii sau superioare, precum și în regiunile de Nord și Sud, unde implicarea comunitară și expunerea la informații despre sănătatea reproductivă sunt mai accentuate. În schimb, autonomia este semnificativ mai redusă în mediul rural, unde accesul la servicii, informații și consiliere rămâne limitat, iar normele tradiționale și dependența economică față de partener reduc libertatea decizională a femeilor. De asemenea, femeile tinere (sub 25 de ani) și cele aflate încă în proces educațional manifestă un grad mai scăzut de implicare în luarea deciziilor, ceea ce reflectă vulnerabilitatea și dependența crescută în relațiile de cuplu, dar și insuficiența intervențiilor de educație sexuală comprehensivă. Aceste discrepanțe sugerează necesitatea consolidării programelor de învățare socială și economică, precum și a inițiativelor de împuternicire a femeilor (empowerment) prin acces la educație, resurse și servicii prietenoase tinerilor. În plan strategic, autonomia decizională a femeilor constituie un indicator transversal al implementării Obiectivelor de Dezvoltare Durabilă (ODD 3.7 și ODD 5.6) și al eficienței politicilor naționale în domeniul sănătății

sexuale și reproductive. Creșterea acestui indicator reflectă nu doar accesul la servicii, ci și capacitatea femeilor de a-și revendica drepturile reproductive, de a-și planifica viața familială și profesională, precum și de a participa activ la procesele decizionale din sfera sănătății. În acest sens, promovarea autonomiei reproductive devine o prioritate de politici publice, corelată cu educația pentru sănătate, egalitatea de gen și dezvoltarea capitalului uman.

Discuții: Rezultatele studiului confirmă o stabilitate relativă a prevalenței contraceptive în Republica Moldova în perioada 2020–2024, concomitent cu o tranziție lentă, dar constantă, către metode moderne, în concordanță cu standardele internaționale promovate de OMS și UNFPA [1,2]. Această evoluție se înscrie în tendințele regionale observate în Europa de Est și Sud-Est, unde creșterea utilizării metodelor moderne a fost graduală, influențată de disponibilitatea serviciilor, costuri și norme sociale [1,2,10]. Deși aceste progrese reflectă consolidarea cadrului normativ și a infrastructurii de servicii, persistența unor inegalități de acces, informare și utilizare denotă existența unor bariere sistemice ce limitează echitatea în sănătatea reproductivă. Creșterea utilizării dispozitivului intrauterin și a pilulei contraceptive, concomitent cu menținerea prezervativului masculin drept metodă predominantă, ilustrează o orientare pozitivă către opțiuni sigure și reversibile, recomandate de OMS ca instrumente-cheie pentru prevenirea sarcinilor nedorite, a avorturilor nesigure și a complicațiilor obstetrice [2]. Cu toate acestea, analiza diferențiată pe regiuni și caracteristici socio-economice evidențiază o polarizare a comportamentului contraceptiv: femeile din mediul urban, cu nivel educațional și venituri mai ridicate, manifestă un comportament contraceptiv modern și diversificat, în timp ce femeile din mediul rural și din gospodăriile cu resurse limitate continuă să se bazeze pe metode tradiționale sau să nu utilizeze contracepție deloc. Aceste disparități confirmă nevoia de consolidare a rețelei de cabinete de sănătate a reproducerii, de formare continuă a personalului medical și de integrare a serviciilor de sănătate sexuală și reproductivă în asistența medicală primară, conform prevederilor Legii nr. 138/2012 și Strategiei „Sănătatea 2030”. Creșterea nivelului nevoilor nesatisfăcute de planificare familială, de la 22-23% în 2020 la 27,9% în 2024, poate fi interpretată dual: pe

de o parte, ca un semnal al conștientizării crescute a dreptului la planificare familială, iar pe de altă parte, ca un indicator al insuficienței mecanismelor instituționale de răspuns [3,5,9]. Această evoluție aparent paradoxală, în care cererea de servicii crește mai rapid decât capacitatea sistemului de a răspunde, relevă nevoia urgentă de consolidare a finanțării publice, a aprovizionării continue și a informării populației privind opțiunile contraceptive disponibile. Extinderea finanțării publice pentru contraceptivele moderne, prin Ordinul MSMPS nr. 555/2020, a reprezentat un progres important, însă aplicarea sa rămâne parțială, mai ales în mediul rural, unde lanțurile de aprovizionare și competențele personalului medical sunt mai puțin dezvoltate [5,7]. În acest context, tranziția post-donator, prin care responsabilitatea achiziției contraceptivelor se transferă treptat din surse externe către bugetul de stat și Compania Națională de Asigurări în Medicină, devine esențială pentru sustenabilitatea programelor naționale de planificare familială [9]. Aceste constatări sunt convergente cu analizele recente ale UNFPA și OMS, care evidențiază importanța mecanismelor de finanțare durabilă și a aprovizionării constante cu contraceptive în vederea atingerii indicatorului ODD 3.7.1 privind nevoile de planificare familială satisfăcute prin metode moderne [8,9]. Pe dimensiunea autonomiei decizionale în sănătatea sexuală și reproductivă, creșterea de la 72-73% la 77% confirmă progresul Republicii Moldova spre împuternicirea femeilor și egalitatea de gen [10]. Cu toate acestea, menținerea unei proporții de aproximativ 23% de femei care nu participă activ la deciziile privind propria sănătate evidențiază persistența normelor culturale restrictive și a unui deficit de educație sexuală comprehensivă. Nivelul mai redus al autonomiei în rândul femeilor tinere și al celor cu venituri mici confirmă necesitatea intervențiilor educaționale, comunitare și multisectoriale orientate spre promovarea egalității de gen și a empowerment-ului reproductiv. Aceste rezultate sunt în concordanță cu recomandările UNFPA și OMS privind integrarea serviciilor de sănătate sexuală și reproductivă în pachetul esențial al asistenței medicale primare, pentru atingerea indicatorilor ODD 3.7.1 („proporția femeilor ale căror nevoi de planificare familială sunt satisfăcute prin metode moderne”) și ODD 5.6.1 („autonomia în luarea deciziilor privind sănătatea sexuală și repro-

ductivă”) [1,8]. În acest sens, Republica Moldova trebuie să orienteze politicile publice către consolidarea infrastructurii de servicii SSR, formarea continuă a specialiștilor și dezvoltarea programelor comunitare de educație reproductivă, cu accent pe tineri și grupurile vulnerabile. În ansamblu, analiza demonstrează că accesul la contracepție nu reprezintă doar o intervenție de sănătate publică, ci și o expresie a respectului față de drepturile fundamentale ale femeilor. Asigurarea accesului echitabil la metode moderne, bazat pe alegere informată, confidențialitate și respectarea autonomiei reproductive, constituie o condiție indispensabilă pentru realizarea obiectivelor de dezvoltare durabilă și pentru promovarea unei societăți incluzive, echitabile și sănătoase.

Concluzii:

1. **Tendința generală a utilizării contracepției.** Prevalența utilizării metodelor contraceptive în rândul femeilor din Republica Moldova s-a menținut relativ stabilă între anii 2020 și 2024 (47–49,4%), evidențiind o tranziție lentă, dar constantă, către metode moderne, eficiente și reversibile. Această evoluție reflectă consolidarea graduală a comportamentelor reproductive responsabile, în concordanță cu orientările internaționale privind sănătatea sexuală și reproductivă.
2. **Disparități teritoriale și socio-economice.** Persistența inegalităților teritoriale și socio-economice continuă să afecteze accesul echitabil la planificare familială. Femeile din mediul rural, cu venituri scăzute și nivel educațional redus, rămân cele mai expuse riscului de a avea nevoi nesatisfăcute de contracepție, ceea ce subliniază necesitatea consolidării serviciilor la nivel comunitar și a intervențiilor direcționate către grupurile vulnerabile.
3. **Nevoi nesatisfăcute și mecanisme de acces.** Creșterea nivelului nevoilor nesatisfăcute de contracepție, de la 22-23% în 2020 la 27,9% în 2024, indică existența unei cereri neacoperite, în pofida disponibilității crescute a serviciilor. Această tendință sugerează necesitatea extinderii mecanismelor de finanțare publică, asigurării unui lanț de aprovizionare continuu și consolidării activităților de educație și informare privind planificarea familială.
4. **Autonomia decizională în sănătatea sexuală și reproductivă.** Autonomia decizională a femeilor în domeniul sănătății sexuale și reproductive a înregistrat o creștere semnificativă (de la 72-73% la 77%), reflectând

progrese în direcția egalității de gen și a împuternicirii reproductive. Cu toate acestea, se mențin diferențe pe medii de reședință și grupe de vârstă, ceea ce reclamă politici adaptate contextului cultural și socio-economic al populației tinere și al grupurilor vulnerabile.

5. **Consolidarea sistemului de servicii SSR.** Integrarea planificării familiale în politicile de sănătate publică rămâne o prioritate strategică. Extinderea și consolidarea serviciilor de sănătate sexuală și reproductivă în cadrul asistenței medicale primare, formarea continuă a personalului medical și asigurarea aprovizionării durabile cu contraceptive moderne sunt condiții esențiale pentru reducerea inegalităților și atingerea indicatorilor ODD 3.7 și 5.6.

6. **Planificarea familială ca prioritate de echitate și drepturi.** Contracepția trebuie abordată nu doar ca o intervenție medicală, ci ca un drept fundamental al fiecărei femei de a decide liber și informat asupra propriei sănătăți reproductive. Promovarea accesului universal la metode moderne de planificare familială constituie o condiție indispensabilă pentru dezvoltarea echitabilă, sustenabilă și bazată pe respectarea drepturilor omului.

Bibliografie

1. United Nations Population Fund (UNFPA). *World Family Planning 2023: Unfinished Business of Universal Access to Contraception*. New York: UNFPA; 2023. Disponibil la: <https://www.unfpa.org/publications/world-family-planning-2023>
2. World Health Organization (WHO). *Family Planning/Contraception Methods. Fact Sheet*. Geneva: WHO; 2024. Disponibil la: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/family-planning-contraception>
3. Generations and Gender Programme (GGP). *Generations and Gender Survey (GGS), Republic of Moldova – Wave 1 (2020) and Wave 2 (2024)*. Netherlands Interdisciplinary Demographic Institute (NIDI); 2024. Disponibil la: <https://www.ggp-i.org>
4. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. *Legea nr. 138 din 15.06.2012 privind sănătatea reproductivă*. Monitorul Oficial al Republicii Moldova, nr. 188–192, art. 625; 2012. Disponibil la: https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=57445
5. Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale

- (MSMPS). *Ordinul nr. 555 din 19.05.2020 privind asigurarea accesului grupurilor vulnerabile la contraceptive moderne*. Chișinău; 2020. Disponibil la: <https://ms.gov.md>
6. Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale (MSMPS). *Ordinul nr. 766 din 25.06.2020 privind aprobarea standardului de asigurare a avortului sigur*. Chișinău; 2020. Disponibil la: <https://ms.gov.md>
7. Government of the Republic of Moldova. *Strategia Națională „Sănătatea 2030”*. Chișinău; 2023. Disponibil la: <https://gov.md>
8. United Nations (UN). *Sustainable Development Goals Indicators Metadata Repository: SDG 3.7 and 5.6*. New York; 2023. Disponibil la: <https://unstats.un.org/sdgs/metadata/>
9. UNFPA Moldova. *Evaluarea accesului populației la servicii și produse de planificare familială în Republica Moldova*. Chișinău: UNFPA Moldova; 2022. Disponibil la: <https://moldova.unfpa.org>
10. European Institute for Gender Equality (EIGE). *Reproductive Autonomy and Gender Equality in Europe*. Vilnius; 2023. Disponibil la: <https://eige.europa.eu>
11. World Health Organization, Regional Office for Europe. *Sexual and Reproductive Health: Core Indicators in the WHO European Region*. Copenhagen: WHO Europe; 2023. Disponibil la: <https://www.who.int/europe>
12. United Nations Population Fund (UNFPA) & Ministry of Health, Romania. *Assessment of Family Planning Services and Contraceptive Use in Romania*. Bucharest: UNFPA Romania; 2022. Disponibil la: <https://romania.unfpa.org>

REVIUL LITERATURII

© Florin Grin, Veniamin Golub, Ion Sirbu, Viorel Nacu

FLORIN GRIN¹, VENIAMIN GOLUB¹, ION SÎRBU¹, VIOREL NACU²

TUMORILE OSOASE BENIGNE LA COPII, REVIEW-UL LITERATURII

¹ IMSP IMC

² USMF „Nicolae Testemițanu”

SUMMARY

BENIGN BONE TUMORS IN CHILDREN, LITERATURE REVIEW

Abstract: Nonmalignant bone tumors represent a wide variety of different entities but maintain many common features. They usually affect young patients, and most can be diagnosed through imaging exams. Often asymptomatic, they can be discovered incidentally. Due to their similarities, these tumors may be challenging to diagnose and differentiate between each other, thus the need for a complete and clear description of their main characteristics. The aim of this review is to give a picture of the benign bone tumors that clinicians can encounter more frequently in their everyday work.

Keywords: benign bone tumors; nonmalignant bone tumors; bone-forming tumors; cartilage-forming tumors; bone cysts; fibrous bone tumors.

REZUMAT

TUMORILE OSOASE BENIGNE LA COPII, REVIEW-UL LITERATURII

Abstract. Tumorile osoase benigne reprezintă o varietate de entități diferite, dar care au multe caracteristici comune. Acestea afectează de obicei pacienții tineri, adesea sunt asimptomatice și pot fi descoperite accidental. Datorită asemănărilor lor, aceste tumori pot fi o provocare în plan de diagnostic diferențial, astfel apare nevoia unei descrieri complete și clare a principalelor caracteristici ale acestora. Scopul acestei revizui este de a oferi o imagine comprehensivă asupra principalelor caracteristici ale tumorilor osoase benigne pe care clinicienii din domeniul pediatriei le pot întâlni frecvent în munca lor de zi cu zi.

Cuvinte cheie: tumori osoase benigne, tumori benigne osteogene, tumori osoase cartilajinoase, tumori chistice, tumori osoase fibroase.

Introducere. Aproximativ 40% din leziunile proliferative scheletice și musculo-scheletice nu determină metastaze și au o rată bună de supraviețuire [1]. Aceste grupe de leziuni proliferative sunt în general definite ca tumori osoase benigne. Cu toate acestea, ele pot apărea în orice parte a scheletului și poate avea potențial patologic, deoarece acestea pot crește și comprima țesuturi sănătoase, provocând pacientului durere, disconfort sau complicații ca fracturile patologice.

Această definiție include o mare varietate de boli, care variază în ceea ce privește incidența, prezentarea clini-

că și posedă o gamă diversă de opțiuni terapeutice. Au fost propuse mai multe clasificări. Ultima clasificare a OMS ia în considerare comportamentul biologic dintre leziuni, împărțirea tumorilor osoase benigne în „intermediar (local agresiv)” și „intermediar (foarte rar metastatic)”. Alte clasificări se bazează pe tipul de matrice criterii de producție sau criterii histologice, clinice și radiologice.

Cele mai frecvente tumori osoase benigne sunt: osteocondromul, osteomul, osteomul osteoid, osteoblastomul, tumora cu celule gigante, chistul osos anevrismal,

displazia fibroasă și encondromul. Aceste tumori sunt în continuare împărțite în categorii pe baza tipului lor de celule: formarea oaselor, formarea cartilajelor, precum și țesutul conjunctiv și vascular [2,3]. Incidența tumorilor osoase benigne este greu de calculat, deoarece acestea sunt adesea asimptomatice și dificil de detectat [2]. Unele forme de tumori osoase benigne sunt sporadice și, datorită incidenței lor scăzute, nu vor fi discutate. În general, acestea apar la persoanele cu vârsta sub 30 de ani, adesea declanșate de hormoni care stimulează creșterea (cum ar fi osteocondromul).

1. TUMORILE BENIGNE OSTEOGENE.

OSTEOMUL OSTEOID- tumoare benignă osteoblastică, reprezentând 12% din tumorile benigne ale osului [4]. Se poate dezvolta la orice vârstă, chiar înainte de 3 ani, dar prezentarea tipică este în al doilea deceniu de viață, mai frecvent la băieți. De obicei sunt solitare, dar au existat rapoarte despre prezentarea metacronă [3]. Este compus dintr-un nidus, înconjurat de țesut sclerotic ale cărui dimensiuni sunt, în general, mai mici de 1,5 cm în diametru. Dacă leziunea are un diametru mai mare, poate fi considerat un osteoblastom, similar în genetică și morfologie [2]. Site-urile de dezvoltare: afectează în principal oasele lungi ale membrelor inferioare, dar poate apărea și la nivelul lombar al coloanei vertebrale.

Caracteristici micro-macroscopice- examenul histopatologic prezintă un nidus central compus din mici insule osteoide căptușite de osteoblaste. Durerea este atribuită fibrelor nervoase nemielinizate prezente în nidus [11]. Zona periferică a nidusului pare mai clară din cauza resorbției osteoclastice, iar țesutul sclerotic dens înconjoară nidul. Conform unor studii, nidusul produce prostaglandine și poate produce și osteocalcină. Caracteristicile sale genetice sunt similare cu cele ale osteoblastomului; de fapt, osteomul osteoid exprimă Runx2 și Osterix, factori de transcripție implicați în diferențierea osteoblastică.

Manifestările clinice- tumorile osteogenice prezintă o durere crescândă care se poate agrava nocturn, care se ameliorează la administrarea de AINS (inhibitori ai prostaglandinei. Pacienții mai pot prezenta tumefiere locală, eritem, sensibilitate și atrofie musculară [16]. Simptomatologia clinică poate diferi în funcție de localizarea tumorii: la nivel de coloană vertebrală sindromul

algic poate duce la formarea unei posturi scoliotice, iar un diagnostic diferențial este obligator; dacă este vorba de o localizare intraarticulară sau juxtaarticulară, atunci leziunea poate fi cauza sinovitei.

Diagnosticul imagistic. La examinarea radiologică, osteomul osteoid apare ca un nidus înconjurat de țesut sclerotic, care poate fi greu de identificat atunci când este intraarticular, prin urmare, necesitând investigații suplimentare, cum ar fi tomografia computerizată. Scănarea prin TC afișează un nidus mic, înconjurat de o reacție sclerotică care poate conține calcificări. Scintigrafia osoasă arată, de obicei, absorbția fazei arteriale în nidus datorită concentrației sale vasculare ridicate și o concentrație mai mică în osul reactiv din jur.

Diagnostic diferențial. Pentru diagnosticul diferențial, este esențial să se excludă osteoblastomul care mai mult este asimptomatic, durere mai mult sub formă de disconfort, care nu cedează la AINS, și este, de obicei, mai extinsă decât osteomul osteoid și cu o morfologie mai complexă. O altă entitate cu care se va face diagnosticul diferențial al osteomului osteoid va fi și osteomieliita cronică.

Tratament și prognostic. Evoluția naturală a osteomului osteoid este spre rezoluție spontană, în variantele asimptomatice, și o monitorizare în dinamică este recomandată. Administrarea de AINS, conform unor studii, la fel poate duce la o resorbție în decurs de 2-3 ani. Tratamentul chirurgical va include rezecția chirurgicală, utilizarea radiofrecvenței, crioterapiei și chirurgia RMN ghidată cu ultrasunet de frecvențe înalte. Recurențe pot apărea în cazul în care nidusul nu este excizat complet.

OSTEOBLASTOMUL. Reprezentând aproximativ 14% din tumorile osoase benigne, osteoblastomul este un neoplasm formator de os care afectează în principal adulții tineri (vârsta medie de 20 de ani), predominant bărbații. Tumora este mai agresivă cu cât vârsta de prezentare este mai înaintată [5]. Ca și osteoamele osteoide, ele sunt compuse dintr-un nidus central înconjurat de țesut sclerotic. Deși nidul este mai vascularizat și leziunile mai puțin organizate, nu produce prostaglandine și poartă o cantitate mai mică de fibre nervoase. Dimensiunea medie este de aproximativ 3 cm, dar poate crește până la 15 cm de diametru.

Situri de localizare. Mai frecvent osteoblastomul apare în: scheletul axial, osul sacru și oasele tubulare lungi ale membrilor inferioare.

Caracteristici micro-macroscopice. Osteoblastomul este o leziune bogat vascularizată, de culoare roșie-cafenie. Se distinge de măduva osoasă roșie printr-un strat de țesut fibros. O caracteristică esențială a acestei leziuni este formarea de trabecule osoase imature și osteoide. Osteomul osteoid, osteoblastomul se caracterizează prin mutații genetice ale FOS și FOSB [7].

Caracteristici clinice. Ca și în cazul majorității tumorilor benigne, osteoblastomul tinde să crească lent și să fie asimptomatic pentru majoritatea pacienților: această caracteristică clinică poate ajuta la diagnosticarea diferențială cu osteomul osteoid. Când sunt prezente, simptomele pot include durere de intensitate minimală, localizată, cu o tumefiere a țesuturilor moi. Ca și în alte cazuri, simptomele pot varia în funcție de site-ul de prezentare: tumoarea poate provoca compresia rădăcinilor nervoase, scolioza posturală și slăbiciunea musculară atunci când afectează coloana vertebrală. Pacienții cu afecțiune la nivelul extremităților inferioare se pot prezenta cu șchiopătare [7]. Sindromul de intoxicație manifestat prin simptome sistemice, cum ar fi febra, anorexia și periostita difuză, poate fi o variantă rară a osteoblastomului.

Diagnosticul imagistic. Algoritmul de evaluare a osteoblastomului include radiografii simple, TC și RMN. La radiografia convențională, osteoblastomul poate fi similar unui osteom osteoid, dar mai mare (>2 cm) și înconjurat de scleroză mai puțin reactivă. Reacția periostală benignă este o caracteristică standard. Leziunile care se dezvoltă în scheletul axial pot imita un chist osos anevrismal. În plus, osteoblastoamele agresive se pot asemăna cu leziunile maligne când este mai mare în dimensiune (>4 cm), provocând întreruperi și subțierea corticalei.

Diagnosticul diferențial. Diagnosticul diferențial include multe patologii, cum ar fi osteomul osteoid, osteomielita, fractura de stres, osteosarcomul, tumora cu celule gigant și chist anevrismal al osului.

Tratament și Prognostic. Spre deosebire de osteomul osteoid, osteoblastomul poate avea o dezvoltare agresivă: din acest motiv, este de preferință tratamentul chirurgical. Procedura de alegere variază în funcție gradul de

agresivitate al leziunii. Cele mai frecvente opțiuni sunt chiuretajul și rezecția în bloc, în funcție de agresivitatea tumorii. Chiuretajul intralezional are o rată mai mare de recurențe, dar este mai puțin invazivă, deci este utilizată dacă există suspiciuni de malignitate sau evoluția spre ea este scăzută. Pe de altă parte, rezecția în bloc duce la o rată mai mică de recurențe decât alte tehnici; prin urmare, este utilizat în leziuni mai agresive. Alte metode de tratament, cum ar fi radioterapia sau chimioterapia, nu s-au dovedit eficiente pentru această tumoare. Este fundamental să se continue monitorizarea pacientului după intervenția chirurgicală cu examinări imagistice, pentru a exclude eventualele recidive. Dacă nu este tratat, un osteoblastom poate duce la afectarea osului adiacent sau a structurilor nervoase [5].

TUMORILE CU CELULE GIGANT- reprezintă 15–20% din neoplasmele osoase benigne din Statele Unite, având rate de incidență și mai mari în alte țări, cum ar fi China [8]. Spre deosebire de alte tumori benigne, pot duce la metastaze (pulmonare în majoritatea cazurilor) și sunt agresive locale, provocând osteoliză. Afectează în primul rând adulții tineri.

Site-uri de dezvoltare. Tumorile cu celule gigante se dezvoltă frecvent din meta-epifizele oaselor lungi, mai ales toate cele patru oase care alcătuiesc articulația genunchiului, în special tibia proximală și femur distal [7,8].

Caracteristici micro-macroscopice. La examenul histopatologic, tumorile cu celule gigante este friabil și de culoare roșie/maro. Tumoarea cu celule gigant sunt multinucleate și scufundate într-un fundal stromal de monocite, mai pot fi focare de hemosiderină, necroză și hemoragie. [6] Studiile genetice au demonstrat că 20% din tumorile gigantomcelulare au p53 supraexprimat, iar acestea sunt asociate cu neoplasmele, recurența și metastazarea [6].

Caracteristici clinice. Pacienții prezintă de obicei durere. La examenul fizic, poate fi posibil să se găsească sensibilitate la palpare, edem și, în cazul proximității articulare, efuziune articulară, dereglarea mersului și fracturile patologice, spontane.

Diagnosticul imagistic. Investigațiile imagistice cuprind radiografiile simple, TC și examene prin RMN. Radiografiile convenționale pot prezenta diferite mo-

dele, de obicei o leziune meta-epifiză radiolucentă. Una dintre cele mai utilizate clasificări au fost create de Campanacci în 1987, cu scopul determinării amplitudinii intervenției chirurgicale. CT poate fi folosită pentru a defini leziunea și granițele sale. Rezultatele RMN sunt adesea nespecifice. O altă caracteristică nespecifică, dar frecventă a tumorilor cu celule gigant în scintigrafie este „donut sign” datorită absorbției intense de radionuclid în periferie și necroză în centrul leziunii. Imagistica TC toracică este sugerată în tumorile cu celule gigant recurent pentru a detecta eventuale metastaze pulmonare [7].

Diagnostic diferențial. Diagnosticul diferențial include tumori benigne și maligne bogate în celule gigante și osteoclaste, cum ar fi tumorile asociate cu hiperparatiroidismul și metastazele, alte tumori ale corpului [7].

Tratament. Standardul de aur pentru tumorile cu celule gigant este cel chirurgical. O abordare frecventă constă în chiuretajul intralezional și umplerea cavității cu polimetilmetacrilat. Rezecția osoasă extinsă este efectuată în mod obișnuit dacă tumora este localizată în oase de consum, cum ar fi fibula sau ulna distală. În cazul extinderii extraosoase și a metastazelor, pot fi evaluate abordări diferite, cum ar fi denosumab, radioterapia, bifosfonații și chimioterapia.

Nu există un consens cu privire la monitorizare, dar acești pacienți trebuie verificați periodic cu examene de imagistică [1]. Metastazele afectează 2–3% din tumorile cu celule gigant și se dezvoltă exclusiv la nivel de plămâni (mai ales dacă tumora primară apare din coloana vertebrală).

2. TUMORI OSOASE CARTILAGINOASE. OSTEOCONDROMUL. Reprezintă 20–50% din tumorile osoase benigne [8], fiind cele mai frecvente tumoare benigne osoase și 10–15% din toate tumorile în general. De obicei se dezvoltă în perioada creșterii oaselor, din acest motiv, potrivit unor studii, ele apar probabil din nuclele de creștere. Acestea afectează bărbații mai des decât femeile. Apare ca o proiecție osoasă acoperită de cartilaj pe suprafața externă a osului. Leziunile unice sau multiple pot apărea în mai multe osteochondroame ereditare [8]. Cele mai multe dintre aceste leziuni sunt cauzate de moștenirea autozomal dominantă cu penetrare incompletă cu o incidență de 1/50.000–100.000. Este necesar

de suspectat o leziune malignă când maturitatea scheletului este completă și leziunea crește.

Site-uri de dezvoltare. Segmentul osos implicat în principal este metafiza. Femurul distal este locația cea mai comună, urmată de tibia proximală și humerus, dar și coloana vertebrală.

Caracteristici micro-macroscopice. Cartilajul care acoperă osul este albastru și are de obicei dimensiuni de 1–3 cm la copii și o grosime de câțiva milimetri la adulți (dacă grosimea cartilajului este de >1 cm la adulți, trebuie suspectată malignitate). O trăsătură patognomonică a osteocondromului este continuitatea leziunii de la cortex la medula [8].

Caracteristici clinice. O singură osteocondromă prezintă o masă nedureroasă, în timp ce osteocondroamele multiple pot provoca deformări osoase multiple, înclinarea extremităților, membre scurte, statură joasă, discrepanță în lungimea piciorului, coxa valga sau genuchi în valg.

Diagnostic imagistic. La examenul radiologic, osteocondromul este de obicei localizat în metafiză, iar cortexul său este în continuitate printr-o cavitate a măduvei cu cortexul osos originar. În cazul pacienților simptomatici, ar putea fi necesare investigații suplimentare cu RMN, TC sau USG. RMN este util pentru a evalua starea cartilajului și grosimea oaselor la adulți și posibilele complicații, cum ar fi starea burselor, implicarea neurologică și vasculară [8,9].

Diagnostic diferențial. Această boală trebuie diferențiată de exostoza Dupuytren, în care leziunile se dezvoltă pe partea din spate a falangei, aproape de unghie și pot fi dureroase, cu ulceratii, în plus față de displazia hemimelică a epifizei (Boala Trevor), prezența osteocondromelor multiple la nivelul membrelor inferioare și osteosarcomul parosteal, un subtip de osteosarcoma.

Tratament și prognostic. Osteocondroamele unice asimptomatice sunt evaluate în timp [8]. În caz de osteocondromele unice simptomatice sau suspectarea transformării maligne, excizia este indicată. Recurența după excizia incompletă este de 2% și poate apărea numai în etapele de creștere și dezvoltare. Osteocondromul are un prognostic bun și doar 1% devine malign; osteocondromul ereditar are un risc de 2–5% de transformare malignă.

ENCONDROMUL. Este o tumoare nonmalignă care se dezvoltă în interiorul cavității osoase medulare de origine endocondrală. Este compus din cartilaj hialin. Encondromul este probabil a doua cea mai frecventă tumoră osoasă primară nonmalignă, după osteocondrom, reprezentând 3-10% din toate tumorile osoase și 13% din toate tumorile osoase benigne [8,9]. Ea apare de obicei între 15-35 ani și cu aceeași frecvență la bărbați și femei. În 40% din cazuri, enchondroma se dezvoltă după o mutație sporadică a izocitratului dehidrogenază-1 (IDH1) și izocitrat dehidrogenază-2 (IDH2). Izocitrat dehidrogenază este o enzimă care transformă izocitratul în alfa-ketoglutarat din acidul tricarboxylic ciclu. Această mutație induce niveluri ridicate de oncometabolit D-2-hidroxioglutarat (D-2-2 HG) [8]. Encondromele sunt leziuni benigne, chiar dacă se pot transforma în leziuni maligne, cum ar fi chondrosarcomul.

Site-uri de dezvoltare. Nouăzeci la sută din encondroame sunt leziuni solitare care cresc dintr-un cartilaj ectopic în cavitatea medulară. Se presupune că encondromul provine din rămășițe ale plăcilor de creștere prinse în metafiza osoasă în timpul creșterii. Locul tipic de dezvoltare este metafiza proximală a falangelor proximale de pe raza ulnară. Falangele proximale sunt cel mai frecvent afectate, urmate de falangele de mijloc, metacarpiene și falangele distale.

Caracteristici micro-macroscopice. Encondromul este o leziune nodulară, de culoare albastru-gri, translucidă și hipocelulară, cu o cantitate considerabilă de cartilaj hialin fără componente vasculare. Nucleele sunt regulate și definite cu proliferare mitotică slabă [8]. Matricea calcificată a condroidului și necroza condrocitelor sugerează enchondroma la adulți. Encondroma mâinii este caracterizată prin anomalii hipercelulare și citologice, proprietăți care le are și chondrosarcomul.

Caracteristici clinice. Encondromele sunt, în general, asimptomatice și pot fi găsite întâmplător în timpul altor examinări de rutină. Fractura patologică sau transformarea malignă pot provoca durere.

Diagnosticul imagistic. Caracteristicile radiografice ale encondromului includ leziunea solitară ovală radiolucență în zona centrală a metafizei osului. La maturitate, în mijlocul acestei leziuni este posibil a vedea calcificările cu o radiodensitate de semnal mai mare. RMN oferă informații despre caracteristicile agresive și erozive ale

leziunii. Encondromul și chondrosarcomul au același semnal de intensitate scăzută pe T1 și semnal de intensitate ridicată pe T2. Edemul perilezional este, de obicei, prezent în jurul encondromului și absent în jurul chondrosarcomului, simplificând diagnosticul diferențial. Biopsia nu este recomandată decât dacă este o leziune atipică, suspect malignității.

Diagnostic diferențial. Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu infarct osos, chondrosarcom.

Tratament și prognostic. Encondromul mic este asimptomatic nu necesită tratament, ci doar observație. Encondromul simptomatic are nevoie de chiuretaj simplu și grefare osoasă. Recosnucția osoasă poate fi alogenă, autogenă sau compusă din înlocuitori sintetici ai oaselor. Riscul de fractură crește când leziunea are un diametru de >25 mm sau leziunea implică >50% din diametrul cortexului. Tratamentul chirurgical precoce în aceste cazuri este controversat. În caz de fracturi, se recomandă intervenția chirurgicală. Encondromul are un prognostic bun; este benign și este o leziune autolimitantă. Recurența după tratamentul chirurgical cu chiuretaj și grefa osoasă este rară.

ENCONDROMATOZA. Prezența mai multor encondroame cu predominanță unilaterală este definite ca encondromatoză. Mutațiile IDH1 și IDH2 sunt cele mai frecvente [9]. Această afecțiune este tipică pentru două boli: boala Ollier și sindromul Maffucci. Boala Ollier este o afecțiune rară sporadică, cu o prevalență de 1 la 100.000. Encondromele se dezvoltă de obicei înainte de encondromul solitar, la vârsta de aproximativ 10 ani. Multiple encondroame cresc în epifize sau între metafiză și diafiză.

Site-ul de dezvoltare ar putea împiedica creșterea osoasă adecvată, extinderea metafizei. Sindromul Maffucci se caracterizează prin encondroame multiple, hemangiome ale țesuturilor moi și anomalii vasculare. Pacienții afectați de sindromul Maffucci pot dezvolta leziuni non-scheletice maligne, cum ar fi gliome sau carcinoame ovariene sau pancreatice. În ambele boli, există un risc mai mare de transformare malignă în chondrosarcom (40%); în detaliu, riscul este cu 35% mai mare în cazul bolii Ollier și cu 50% mai mare în cazul sindromul Maffucci.

Caracteristicile histologice ale ambelor condiții includ hiper celularitatea și atipia celulară.

CONDROBLASTOMUL. Condrolblastomul este o tumoare benignă, cu origine din condrolblaști, cele mai imature celule ale cartilajului. Reprezintă < 1% din toate tumorile osoase și aproape 5% din cele benigne. Apar de obicei în adolescență, cu predilecție la băieți. Etiologia este neelucidată până la capăt, dar ipoteza unor mutații specifice K36M la nivelul genei H3F3B sau H3F3A, ambele codificatoare ale histonelor H3.3.

Situ-ri de dezvoltare. Condrolblastomul este leziune solitară la nivelul epifizei sau apofizei oaselor tubulare lungi, la un schelet imatur. Cel mai des implicat este humerusul proximal, femurul distal și tibia proximală.

Caracteristici micro-macroscopice. Condrolblastomul prezintă leziuni roz-maronii, cu hemoragii ocazionale și formațiuni chistice. Condrolblastomul histologic sunt caracterizate printr-un strat de celule poligonale cu citoplasmă bine definită și nucleu rotund. Ele prezintă întotdeauna celule gigante, osteoclastele. O plasă de calcifiere pericelulară este patognomonică. La imunohistochimie, condrolblastomul este pozitiv pentru vimentin, enolaza neuron-specific, proteine S-100, SOX9, DOG1 și keratine 8, 18 și 19.

Caracteristici clinice. Simptomele condrolblastomului includ dureri articulare constante de grad minimal, tumefiere, rigiditate articulară și șchiopătare. Examinarea fizică arată adesea efuziunea articulară, limitarea mișcărilor și atrofie musculară.

Diagnostic imagistic. Pe radiografie, condrolblastomul apare ca o leziune mică și excentrică, bine definită cu granițe sclerotice în epifize. Diametrul leziunii este de 3–6 cm. TC este utilizată pentru evidențierea eroziunii posibile a cortexului, calcificări ale matricei și extinderea la țesuturile moi. RMN prezintă edemul perilezional tipic, iar în imagistica post-contrast, gadoliniumul este captat în centrul leziunii.

Diagnostic diferențial. Diagnosticul diferențial trebuie făcut, în special, cu tumora cu celule gigant, fibromul condromixoid, chistul osos anevrismal și osteomieliita.

Tratament și prognostic. Scopul tratamentului este reducerea durerii, evitarea răspândirii leziunii în articulație și în țesuturile moi, scăderea recurenței. Tipul de intervenție chirurgicală depinde de implicarea osoasă/articulară, locația și etapa leziunii (etapa 1—latent, etapa 2—active, etapa 3—agresiv). Opțiunile chirurgicale constau din chiuretaj complet cu sau fără grefă osoasă,

rezeecție osoasă în bloc și uneori amputare. În plus față de terapia chirurgicală, cauterizarea chimică cu fenol sau crioterapia este preferabilă pentru a reduce riscul de recurență. După operație, monitorizarea este esențială. Condrolblastomul are un prognostic bun după tratamentul chirurgical. Recurența are o rată de 8,3–21% și crește dacă operația este inadecvată sau dacă leziunea este localizată în sold sau pelvis.

3. LEZIUNILE FIBROASE.

DISPLAZIA FIBROASĂ. DF este o leziune osoasă benignă, caracterizată prin țesut fibros proliferativ care înlocuiește matricea osoasă normală. Reprezintă aproximativ 5–7% din tumorile osoase benigne. Prevalența este similară la ambele sexe. Există două tipuri de DF: displazie fibroasă monostotică (70%) și displazie fibroasă poliostotică.

Site-uri de dezvoltare. Leziunile cel mai adesea prezente în oasele lungi ale picioarelor, brațelor, coastelor și pelvisului, ca la fel ca în oasele craniofaciale. Coloana vertebrală este implicată în 1,4–5,5% din leziunile DF. DFM, în general, cresc și se dezvoltă până la finalizarea dezvoltării scheletului, DFP dimpotrivă, își continuă extinderea și după stabilirea maturității scheletice complete, creând zone slabe, cu apariția probabilității fracturilor patologice. DFP în 2–3% din cazuri pot fi asociate tulburări endocrine, cum ar fi sindromul McCune-Albright sau sindromul Mazabraud, care este o afecțiune benignă rară caracterizată prin asocierea unei singure sau a mai multor mixoame intramusculare cu displazie fibroasă poliostotică. DF mai poate fi asociată de asemenea cu osteomalacia hipofosfatemică. O posibilă cauză etiologică a DF poate fi reprezentată de o mutație, în timpul dezvoltării embrionare, în celulele somatice ale genei GNAS1 pe cromozom 20q13.2–13.3.

Caracteristici clinice. DF apare de obicei fără simptome. Când deformarea este severă, aceasta duce fracturi patologice repetate, deformare în varus a femurului, mers șchiopătat, tumefiere locală.

Caracteristici microscopice. Histologic, DF prezintă un strat fibros cu celularitate scăzută până la moderat care înconjoară trabecula osoasă cu formă neregulată, fără rimming osteoblastic.

Diagnostic imagistic. La radiografie, DF apare ca o leziune radiolucență, „ground-glass” expansivă, aceasta

poate prezenta o înclinare, fără un model trabecular evident. Reacția periostală este de obicei absentă, cu excepția cazului în care există o reacție periostală pe fondalul unei fracturi patologice.

Diagnostic diferențial. Leziunile care pot semăna cu displazia fibroasă includ chisturi osoase simple, fibroame nonosificante, displazie osteofibroasă, adamantinom, osteosarcom intramedular de grad scăzut, boala Paget.

Tratament și prognostic. Standardul de aur în tratamentul DF constă în administrarea de bifosfonați. Tratamentul chirurgical este luat în considerare în cazul unei posibile fracturi patologice sau dureri persistente, compresia măduvei spinării, leziune și instabilitate la nivel de corp vertebral. Se recomandă efectuarea de radiografii de serie la fiecare șase luni pentru a evalua absența progresiei. Din cauza asocierii comune cu unele condiții endocrine, pacientul trebuie testat pentru boli endocrine și metabolice. Tratamentul chirurgical constă din chiuretaj și grefare osoasă, osteotomie cu fixare internă pentru a corecta sau chiar prevenirea deformărilor osoase în leziunile extinse. Creșterea DF este asociată cu dezvoltarea scheletului; prin urmare, încetează după ce creșterea încetinește lent, iar malignitățile rareori pot apărea.

FIBROAMELE NON-OSIFICANTE. NOF este una dintre cele cinci leziuni osoase cele mai frecvente și cea mai frecventă leziune benignă a sistemului osos. Conform clasificării histologice a osului, acesta este clasificat de către OMS ca o leziune asemănătoare tumorii. Mai multe sinonime au fost utilizate, inclusiv defect fibros histiocitic, defect fibros metafizic, defect cortical, xantom fibros și xantogranulom histiociti. Asocierea cu anomalii extrascheletale poartă denumirea de NOF sindromic.

Caracteristici clinice. Fibromul non-osificant afectează copiii și adolescenții cu o prevalență estimată de 30–40% dintre toți copiii, majoritatea femeii. Acestea sunt cel mai frecvent situate în oasele lungi- femurul distal, tibia distală și metafiza, deși acestea pot fi, de asemenea, găsite în fibula și extremitățile superioare. NOF-urile sunt asimptomatice și sunt detectate doar întâmplător pe radiografii.

Caracteristici macroscopice și microscopice. Macroscopic, NOF-urile apar ca leziuni cărnoase, fibroase,

galbene cu zone variabile hemoragiei; microscopic, NOF-urile se caracterizează prin prezența de țesut fibros, care conțin celule gigant multinucleate, hemosiderină, histiocite.

Diagnostic imagistic. Pe radiografii, NOF apar ca leziuni solitare, excentrice și litice în metafiza oaselor lungi, de multe ori policiclice în formă. De obicei, leziunea este lucentă, iar marginile pot apărea dens sclerotice, precum și cortexul, care poate fi subțiat sau, în unele cazuri, îngroșate.

Diagnostic diferențial. Entitatea principală inclusă adesea în diagnosticul diferențial histologic al NOF este displazia corticală focală, desmoidele.

Tratament. Leziunile asimptomatice nu necesită tratament. Dacă un NOF implică mai mult de 50% din lățimea osului pe două imagini radiografice sau mai mult de 33 mm de lungime poate rezulta în fractură, deci are nevoie de o abordare chirurgicală. Tratamentul constă în chiuretajul intralezional local sau rezecție cu umplutură de grefă osoasă.

4. TUMORI CHISTICE

CHISTUL OSOS UNICAMERAL. Chisturile osoase unicamerale, cunoscute și sub denumirea de chisturi osoase solitare, sunt leziuni umplute cu lichid și captușit cu țesut fibros. Printre leziunile nonmaligne, chistul osos este una dintre cele mai frecvente, cu o predominanță de sex masculin de 2:1. Leziunile chisturilor osoase se găsesc în 80% din cazuri la adolescenți sau pacienți în vârstă de până la 20 de ani [10].

Site-uri de dezvoltare. Chisturile osoase unicamerale afectează în principal regiunea metafizară a oaselor lungi, cum ar fi humerus și femur, tumori chistice.

Caracteristici clinice. Comportamentul clinic al chisturilor este mai agresiv în primul deceniu de viață. În 80% din cazuri, chisturile osoase unicamerale sunt asimptomatice; în caz contrar, prezentarea lor poate varia de la durere ușoară, locală sensibilitate, tumefiere, la o fractură patologică. Datorită simptomelor relative ușoare sau absente, de obicei, acestea sunt descoperite accidental.

Caracteristici micro-macroscopice. Din punct de vedere histologic, aceste leziuni apar cu o membrană cu multiple membrane pe suprafața interioară a chistul. Conținutul este seros sau lichid seros-sângeros, uneori asociat cu hemosiderină, celule gigant sau celule noi reactive.

Imagistic. Radiografia este standardul de aur pentru diagnostic. Chistul provine din cavitatea medulară, în metafizele oaselor lungi, care se dezvoltă spre diafiză. Leziunea seamănă cu o „bulă de săpun”, acesta fiind un semn patognomonic al chisturilor.

Tratament și prognostic. Tratamentul constă în injecții directe unice sau multiple de corticosteroizi în focar. Chiuretajul și grefarea osoasă sunt două opțiuni mai invazive pentru chisturile osoase mari și cele care compromit integritatea osului. Tratamentul va fi ales în funcție de vârsta pacientului, dimensiunea chistului și caracterul afectării osului. Aproximativ 15% din chisturile osoase simple din copilărie se vindecă fără tratament.

CHISTURILE ANEVRI SMALE. Reprezintă un chist osos rar, benign, de caracter vascular, care se extinde în interiorul osului și dereglează integritatea osului. De obicei este solitar, mai frecvent întâlnit la adolescenți, adultul tânăr cu o predilecție față de femei.

Site-uri de dezvoltare: oasele coloanei vertebrale, femurul proximal, tibia și humerusul, dar se poate întâlni în orice os.

Caracteristici micro-macroscopice. Conform morfologiei lor, ABC-urile pot fi clasificate cu sistemul Capanna. Cele mai multe dintre aceste leziuni (70%), atunci când sunt primare, sunt asociate cu translocatii cromozomiale recurente care determină fuziuni genetice cu peptidaza 6 specifică ubiquitină (USP6). Celelalte 30% apar cu alte tumori osoase benigne [11].

Caracteristici clinice. De obicei, chisturile anevrismale sunt asimptomatice, dar pot provoca dureri moderate, sensibilitate și tumefiere. Creșterea lor rapidă poate imita o tumoră malignă, care trebuie exclusă. Alte simptome depind de locul de prezentare: dacă apare din coloana vertebrală, poate provoca manifestări neurologice, torticolis sau scolioză. În plus, poate provoca fracturi patologice sau tulburări de creștere atunci când apare în apropierea plăcilor de creștere [12].

Imagistic. Radiografiile simple prezintă leziuni litice cu o margine sclerotică, bruscă. Poate să fie cauza fracturilor patologice sau a reacțiilor periostale. Se vor utiliza și investigații suplimentare ca TC, RMN, în special în zone delicate, cum ar fi pelvisul și coloana vertebrală. RMN-ul poate arăta mai multe cavități pline de sânge, septări

în interiorul leziunii. Biopsia este necesară în orice caz pentru excluderea comportamentului său malign [11].

Diagnostic diferențial. Trebuie făcută cu chist osos unicameral, tumoare cu celule gigant, osteosarcom telangiectatic, osteoblastom și condroblastom.

Tratament și prognostic. Tratamentul preferat este chirurgical cu rezecție, chiuretaj sau grefare osoasă. Selectiv, embolizarea arterială reprezintă un tratament valabil pentru locațiile centrale, dificil de accesat cu alte mijloace. Alte opțiuni sunt cauterizarea chimică, crioterapia și scleroterapia. Pentru a evita pierderea prea mare de sânge în timpul intervenției chirurgicale, se efectuează adesea embolizarea preoperatorie. Tratamentul conservator cu denosumab poate fi luat în considerare în cazurile în care excizia chirurgicală nu este o opțiune valoroasă. Această tumoră, deși benignă, poate fi agresivă și distructivă local pentru tendința sa de a crește. Deci, tratamentul prin excizie reprezintă o opțiune frecvent aleasă. Au fost cazuri de recurență raportat în literatura de specialitate (10–20% după chiuretaj) [12].

Concluzii. Tumorile osoase benigne reprezintă o constatare frecventă în practica de zi cu zi, în special în practica pediatrică. Datorită numeroaselor caracteristici comune, definite prin prezentarea lor clinică, simptomele și constatările radiografice devin obligatorii de recunoscut pentru specialiștii din domeniul pediatriei. În așa mod un diagnostic precoce va atrage o intervenție terapeutică în timpi utili la micii pacienți. Abordarea tumorilor osoase benigne rămâne încă o provocare și necesită studiere pe viitor.

Bibliografie

1. **Hakim, D.N.;** Pelly, T.; Kulendran, M.; Caris, J.A. Benign tumours of the bone: A review. *J. Bone Oncol.* 2015, 4, 37–41.
2. **Laliotis, N.;** Chrysanthou, C.; Konstantinidis, P.; Papadopoulou, L. Osteoid Osteoma in Children Younger than 3 Years of Age. *Case Rep. Orthop.* 2019, 2019, 8201639.
3. **Ye, H.;** Strobl, A.C.; Verfaillie, A.; Demeulemeester, J.; Zhang, L.; Berisha, F.; Tarabichi, M.; et al. Recurrent rearrangements of FOS and FOSB define Osteoblastoma. *Nat. Commun.* 2018, 9, 2150.
4. **Chrcanovic, B.R.;** Gomes, C.C.; Gomez, R.S. Central giant cell lesion of the jaws: An updated analy-

- sis of 2270 cases reported in the literature. *J. Oral Pathol. Med.* 2018, 47, 731–739.
5. **Montgomery, C.**; Couch, C.; Emory, C.L.; Nicholas, R. Giant Cell Tumor of Bone: Review of Current Literature, Evaluation, and Treatment Options. *J. Knee Surg.* 2019, 32, 331–336.
 6. **Suster, D.**; Hung, Y.P.; Nielsen, G.P. Differential Diagnosis of Cartilaginous Lesions of Bone. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2020, 144, 71–82.
 7. **Pansuriya, T.C.**; van Eijk, R.; d'Adamo, P.; van Ruler, M.A.; Kuijjer, M.L.; Oosting, J.; Cleton-Jansen, A.M.; van Oosterwijk, J.G.; Verbeke, S.L.; Meijer, D.; et al. Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome. *Nat. Genet.* 2011, 43, 1256–1261
 8. **Özer, D.**; Arıkan, Y.; Gür, V.; Gök, C.; Akman, Y.E. Chondroblastoma: An evaluation of the recurrences and functional outcomes following treatment. *Acta Orthop. Traumatol. Turc.* 2018, 52, 415–418.
 9. **Hernanz López, P.**; Moreno Cano, P.; Bello González, C. Fibroma no osificante [Non-ossifying fibroma]. *Semergen* 2018, 44, 521–522.
 10. **Fletcher, C.D.M.**; Bridge, J.A.; Hogendoorn, P.; Mertens, F. World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone: Fibrous Dysplasia, 4th ed.; IARC Press: Lyon, France, 2013; pp. 352–353.
 11. **Mascard, E.**; Gomez-Brouchet, A.; Lambot, K. Bone cysts: Unicameral and aneurysmal bone cyst. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2015, 101 (Suppl. 1), S119–S127.
 12. **Bavan, L.**; Wijendra, A.; Kothari, A. Efficacy of treatment interventions for primary aneurysmal bone cysts: A systematic review. *Bone Jt. Open* 2021, 2, 125–133.

TEZE

© Alisa Bauchina, Egor Porosencov, Elena Dolapciu, Tatyana Tutueva, Victoria Sacara

ALISA BAUCHINA, EGOR POROSENCOV¹, ELENA DOLAPCIU¹, TATYANA TUTUEVA²,
VICTORIA SACARA¹

**SIMPTOMELE SINDROMULUI PAPILLON-LEFÈVRE (PLS)
LA UN COPIL DE ȘASE ANI: RAPORT DE CAZ**

¹ IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Moldova

² Universitatea de Stat de Medicină și Stomatologie AI Yevdokimov, Moscova, Rusia

SUMMARY

THE PLS SYMPTOMS IN A SIX-YEAR-OLD CHILD: A CASE REPORT

Papillon-Lefèvre Syndrome (PLS), a rare autosomal recessive disorder (1/1,000,000) caused by cathepsin C gene mutation with severe periodontitis following early tooth loss.

Methods involved a thorough clinical evaluation and laboratory investigations in the IMSP IMC, Moldova, and A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russia.

Results: Two maxillofacial surgeries at the IMSP „Emilian Cotaga”, Moldova. Pending full exome sequencing. Tympanostomy performed in Germany (2022), urethrotomy, tumora benigna and 31,41 teeth extraction in Moldova (2024). Detection of alpha hemolytic IV, positive anti-dsDNA and herpes simplex virus type 2 IgM. Primary immunodeficiency not confirmed, but diagnosed with congenital thrombophilia. Progressive gingival recession following the extraction of teeth 52, 51, 61, and 62 (2024). Preliminary diagnosed with PLS in Moscow: The patient exhibited its classic features, including gingival recession and alveolar bone atrophy. Additional clinical findings included mild joint hypermobility, elbow recurvatum, lumbar hyper lordosis, and a 4-mm ostium secundum atrial septal defect. Laboratory results revealed elevated IgE.

Conclusions: This case underscores the importance of early diagnosis and genetic testing to guide treatment strategies for periodontitis and systemic complications. Further research is needed to better understand the genetic markers and optimal management approaches for PLS.

Keywords: PLS, IgE, genetic markers, exome

REZUMAT

TUMORILE OSOASE BENIGNE LA COPII, REVIEW-UL LITERATURII

Sindromul Papillon-Lefèvre (PLS) este o tulburare rară autosomal-recesivă (1/1.000.000), cauzată de o mutație a genei cathepsinei C, caracterizată prin periodontită severă și pierderea precoce a dinților.

Metodele utilizate au inclus o evaluare clinică detaliată și investigații de laborator efectuate la IMSP IMC, R. Moldova, și la Universitatea de Stat de Medicină și Stomatologie AI Yevdokimov, Moscova, Rusia.

Rezultate. Au fost realizate două intervenții chirurgicale maxilo-faciale la IMSP „Emilian Cotaga”. Este în curs secvențierea completă a exomului. Timpanotomia (efectuată în Germania, 2022), urethrotomie, tumora benignă și extracția dinților 31, 41 – în Moldova, 2024. Investigațiile au depistat streptococcus a hemolytic gr. IV, anticorpi anti dsDNA și Herpes simplex tip 2-Anticorpi IgM pozitivi. N-a fost confirmată deficiență imunitară primară, însă, s-a constatat trombofilie congenitală. Au determinat o recesiune gingivală progresivă, după care a urmat extracția

dinților 52, 51, 61, 62. Diagnosticul preliminar de PLS (Moscova). Au fost prezente trăsăturile clasice ale PLS, inclusiv recesiunea gingivală și atrofierea osului alveolar. Alte semne clinice: hipermobilitatea articulară ușoară, recurvatum-ul cotului, hiperlordoză lombară și un defect septal atrial de tip ostium secundum de 4 mm. Rezultatele de laborator au arătat valori crescute ale IgE.

Concluzii. Acest caz subliniază importanța diagnosticării timpurii și a testării genetice pentru ghidarea strategiilor de tratament ale parodontitei și complicațiilor sistemice. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a înțelege mai bine markerii genetici și abordările optime de tratament ale PLS.

Cuvinte cheie: PLS, IgE, marker genetici, exom

© Sacară Victoria, Coliban Iulia, Secu Doina, Dorif Al., Boiciuc K., Egorov V.,

SACARĂ VICTORIA, COLIBAN IULIA, SECU DOINA, DORIF AL., BOICIUC K., EGOROV V.

DIAGNOSTICARE MOLECULARĂ: CHEIA VIITORULUI MEDICAL ÎN REPUBLICA MOLDOVA

IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Moldova

SUMMARY

MOLECULAR DIAGNOSIS: THE KEY TO MEDICAL FUTURE IN REPUBLIC OF MOLDOVA

Introduction: Molecular diagnosis represents an essential frontier in modern medicine, offering promising perspectives for managing genetic and hereditary diseases. Its relevance is growing in the context of expanding medical services in Moldova.

Materials and Methods: The research employs advanced techniques conducted within the Institute of Mother and Child, such as qPCR, Sanger sequencing, and MLPA analysis.

Results: The qPCR method is applied for identifying frequent mutations associated with conditions like DiGeorge type I, mitochondrial diseases (such as Leigh syndrome and MELAS), hereditary thrombophilia, hereditary hypertension, hereditary disruptions of the folate-methionine cycle, azoospermia, and celiac disease. Sanger sequencing, conducted at the council's discretion, allows for the diagnosis of complex diseases, including Wiskott-Aldrich syndrome, Rett syndrome, congenital glycosylation disorders types 1B and 1C, congenital thrombocytopenia not associated with Wiskott-Aldrich syndrome, cystic fibrosis, PKU, methylmalonic aciduria, galactosemia, tuberous sclerosis type 1, hereditary Mediterranean fever, glycogen storage diseases types 1A, 1B, and 3, lissencephaly with cerebellar hypoplasia, speech and writing disorders related to the FOXP2 gene, Thomsen myopathy, X-linked adrenoleukodystrophy, fructosemia, achondroplasia, frontotemporal dementia, ceroid neuronal lipofuscinosis, autoimmune lymphoproliferative syndrome types IA, IB, and II, Noonan syndrome type 6, tyrosinemia, and ectodermal dysplasia. Fragment analysis and MLPA are used to identify microdeletions involved in autism, Duchenne muscular dystrophy (DMD), SMA and other conditions such as Huntington's disease and spinocerebellar ataxia (SCA).

Conclusions: These techniques are essential for personalizing treatment and improving the quality of life for patients in Moldova, underscoring the importance of continued investment in molecular diagnosis.

Key words: genetic and hereditary diseases; qPCR, MLPA, Sanger sequencing.

REZUMAT

DIAGNOSTICARE MOLECULARĂ: CHEIA VIITORULUI MEDICAL ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Introducere: Diagnosticarea moleculară reprezintă o frontieră esențială în medicina modernă, oferind perspective promițătoare pentru gestionarea bolilor genetice și ereditare. Aceasta devine tot mai relevantă în contextul extinderii serviciilor medicale în Republica Moldova.

Materiale și metode: Cercetarea utilizează tehnici avansate, realizate în cadrul IMSP IMȘC, precum qPCR, secvențiere Sanger și analiza MLPA.

Rezultate: Metoda qPCR este aplicată pentru identificarea mutațiilor frecvente asociate cu afecțiuni precum DiGeorge type I, boli mitocondriale (cum ar fi boala Leigh și sindromul MELAS), trombofilie ereditară, hipertensiune ereditară, dereglări ereditare ale ciclului folat-metioninic, azoospermie, boala celiacă. Secvențierea Sanger, efectuată la decizia consiliului, permite diagnosticarea unor boli complexe: sindromul Wiskott-Aldrich, boală Rett, boli

congenitale de glicozilare de tipuri 1B și 1C, trombocitopenie congenitală nelegată de sindromul Wiskott-Aldrich, fibroza chistică, PKU, acidurie metilmalonică, galactozemie, scleroza tuberoasă tip 1, febra mediteraneană ereditară, boală de stocare a glicogenului tipuri 1A, 1B și 3, lisencefalie cu hipoplasie cerebelară, dereglări de vorbă orală și scrisă legate de gena FOXP2, miopatie Thomsen, adrenoleucodistrofie X-linkată, fructozemie, acondroplazie, demenție frontotemporală și lipofuscinoza neuronală ceroidă, sindromul autoimun limfoproliferativ tipuri IA, IB și II, sindromul Noonan tip 6, tirozinemie, displazie ectodermală. Analiza de fragmente și MLPA este utilizată pentru a identifica microdelețiile implicate în autism, DMD/B, SMA și alte afecțiuni precum boala Huntington și SCA.

Concluzii: Aceste tehnici sunt esențiale pentru personalizarea tratamentului și îmbunătățirea calității vieții pacienților din Republica Moldova, subliniind importanța continuării investițiilor în diagnosticarea moleculară.

Cuvinte cheie: boli genetice și ereditare, qPCR, MLPA, secvențiere Sanger.

Orcid iD: 0000-0001-9200-0494

EVALUARE GENETICĂ ȘI BIOCHIMICĂ LA PACIENȚII CU SUSPECȚIE DE BOALĂ MITOCONDRIALĂ

¹ IMSP Institutul Mamei și Copilului, Laboratorul de Genetică Moleculară Umană

² IMSP Institutul Mamei și Copilului, Laboratorul de Profilaxia Patologiilor Ereditare

SUMMARY

GENOTYPIC AND BIOCHEMICAL INSIGHTS IN PATIENTS WITH SUSPECTED MITOCHONDRIAL DISEASE

Introduction: Mitochondrial diseases (MD) are a group of rare, genetically inherited disorders caused by defects in mitochondrial function, particularly in oxidative phosphorylation, leading to impaired cellular energy production and a wide range of clinical manifestations affecting multiple organ systems, with an estimated prevalence of 1 in 5,000 individuals.

Materials and methods: A cohort of 240 patients suspected of mitochondrial disease underwent clinical, biochemical, and genetic evaluations. All patients underwent selective screening for 8 common mutations via quantitative PCR high-resolution melting (qPCR-HRM) analysis, followed by Sanger sequencing. Descriptive statistics assessed the distribution of clinical, biochemical, and genetic variables.

Results: Comprehensive biochemical assessments uncovered significant metabolic perturbations, characterized by disruptions in amino acid profiles (11,6%), elevated lactate levels (45%), and alterations in mitochondrial function biomarkers (27%). A targeted genetic screening utilizing the qPCR-HRM technique enabled the identification of pathogenic mtDNA mutations in eight patients, specifically m.3243A>G (n=3), m.8993T>G (n=2), m.3460G>A (n=2), and m.11778G>A (n=1). In instances where individuals met the diagnostic criteria for MD but exhibited no detectable mtDNA abnormalities via qPCR-HRM, an extensive investigation of the mitochondrial genome was conducted through Sanger sequencing. This high-resolution sequencing approach, encompassing 21 mtDNA genes, was applied to 84 patients (35%), leading to the identification of pathogenic or likely pathogenic variants associated with mitochondrial dysfunction in 33 cases (~39%).

Conclusion: In the cohort of 240 patients referred for the evaluation of clinically suspected MD, pathogenic and potentially pathogenic variants associated with the patients' phenotype were identified in 41 patients (~17%).

Keywords: mitochondrial disease; qPCR-HRM analysis; Sanger sequencing.

REZUMAT

EVALUARE GENETICĂ ȘI BIOCHIMICĂ LA PACIENȚII CU SUSPECȚIE DE BOALĂ MITOCONDRIALĂ

Introducere: Bolile mitocondriale (BM) sunt afecțiuni genetice rare, cauzate de anomalii în funcționarea mitocondrială, în special în fosforilarea oxidativă, care afectează producția de energie celulară și determină manifestări clinice variate ce afectează multiple sisteme organice, cu o prevalență estimată de 1 la 5.000 de indivizi.

Materiale și metode: Un grup de 240 de pacienți cu fenotip caracteristic maladiilor mitocondriale a fost supus evaluărilor clinice, biochimice și genetice. Toți pacienții au fost supuși unui screening selectiv pentru 8 mutații frecvente utilizând qPCR-HRM (PCR cantitativ cu topire de înaltă rezoluție), urmat de secvențierea Sanger. Analiza statistică descriptivă a fost utilizată pentru a examina distribuția frecvențelor și procentajelor variabilelor clinice, biochimice și genetice.

Rezultate: Evaluările biochimice au permis evidențierea unor perturbări metabolice semnificative, incluzând disfuncții ale profilurilor de aminoacizi (11,6%), creșteri anormale ale nivelurilor de lactat (45%) și modificări ale biomarkerilor funcției mitocondriale (27%). Screening-ul genetic selectiv, realizat prin tehnica qPCR-HRM, a permis identificarea unor mutații patogene ale ADN-ului mitocondrial (ADNmt) la opt pacienți (3,3%), respectiv m.3243A>G (n=3), m.8993T>G (n=2), m.3460G>A (n=2) și m.11778G>A (n=1). În cazurile în care pacienții au îndeplinit criteriile diagnostice pentru BM, dar nu au prezentat anomalii la analiza ADNmt prin qPCR-HRM, s-a realizat secvențierea Sanger parțială a genomului mitocondrial. Secvențierea Sanger a 21 de gene ale ADNmt, aplicată unui lot de 84 de pacienți (35%), a dus la identificarea unor variante patogene sau probabil patogene, corelate cu disfuncția mitocondrială, în 33 de cazuri (~39%).

Concluzii: În cohorta de 240 de pacienți, variante patogene și potențial patogene asociate cu fenotipul pacienților au fost identificate în 41 de cazuri (~17%).

Cuvinte cheie: boală mitocondrială; analiza qPCR-HRM; secvențiere Sanger.

ORCID iD: 0000-0002-8571-0524

IULIA COLIBAN¹, SACARĂ VICTORIA¹

CORELAREA GENOTIPURILOR SMA CU VÂRSTA LA TESTAREA MOLECULAR-GENETICĂ ȘI ISTORICUL FAMILIAL

¹ Institutul Mamei și Copilului, Laboratorul de Genetică Moleculară Umană

SUMMARY

CORRELATION OF SMA GENOTYPES WITH AGE AT MOLECULAR-GENETIC TESTING AND FAMILY HISTORY

Introduction. Spinal Muscular Atrophy (SMA) is a genetic neuromuscular disorder caused by motor neuron degeneration. As a rare disease, SMA requires specialized diagnostic approaches that combine molecular genetic techniques with statistical analysis of clinical data, contributing to a better understanding of its genetic variability and clinical manifestations.

Objective. The study aimed to explore SMA diversity through a correlation analysis of genetic and clinical factors.

Methods. A total of 35 patients diagnosed with SMA were analyzed based on genotype data, age at diagnosis, and family history. Molecular diagnosis was performed using the MLPA technique to detect deletions and duplications, while clinical data were collected through genetic counseling and detailed anamnesis. For statistical analysis, Chi-square tests were used to assess the associations between genotype and the analyzed variables (age at diagnosis and family history).

Results. Genotypes were determined based on CNVs of SMA-associated genes (G1-G12). The Chi-square test did not reveal a significant association between genotypes and age at diagnosis ($\chi^2 = 59.94$, $p = 0.84$), suggesting that variability in age at diagnosis is not influenced by the genetic profile. In contrast, the association between family history and genotype distribution was significant ($\chi^2 = 16.77$, $p = 0.03$), with a higher frequency of family history observed in G6 (100%) and G10 (28.57%).

Conclusions. The results suggest that family history influences genotype distribution but does not affect age at diagnosis. While genotype distribution may be influenced by hereditary factors, other elements such as epigenetic mechanisms or environmental influences might contribute to the observed variations. These findings highlight the need for further studies to investigate the factors determining phenotypic variability in SMA.

Key words: Spinal Muscular Atrophy (SMA), Genotype, Age, Family History

REZUMAT

CORELAREA GENOTIPURILOR SMA CU VÂRSTA LA TESTAREA MOLECULAR-GENETICĂ ȘI ISTORICUL FAMILIAL

Introducere. Atrofia musculară spinală (SMA) este o boală genetică neuromusculară, cauzată de degenerarea neuronilor motori. Fiind o maladie rară, SMA necesită abordări diagnostice specializate, care combină tehnici genetice moleculare cu analiza statistică a datelor clinice, contribuind astfel la o mai bună înțelegere a variabilității sale genetice și a manifestărilor clinice. Scop: explorarea diversității SMA printr-o analiză corelațională a factorilor genetici și clinici.

Materiale și metode. Au fost analizați 35 de pacienți diagnosticați cu SMA, pe baza datelor privind genotipul, vârsta la diagnostic și istoricul familial. Diagnosticul molecular s-a realizat prin tehnica MLPA pentru detectarea delețiilor

și duplicațiilor, iar datele clinice au fost colectate prin consult genetic și anamneză. Statistic, testul Chi-pătrat a fost utilizat pentru evaluarea asocierii dintre genotip și variabilele analizate (vârsta la diagnostic și istoricul familial).

Rezultate. Genotipurile au fost determinate pe baza CNV-urilor genelor asociate cu SMA (G1-G12). Testul Chi-pătrat nu a evidențiat o asociere semnificativă între genotipuri și vârsta la diagnostic ($\chi^2 = 59.94$, $p = 0.84$), sugerând că variabilitatea vârstei la diagnostic nu este influențată de profilul genetic. În schimb, asocierea dintre istoricul familial și distribuția genotipurilor a fost semnificativă ($\chi^2 = 16.77$, $p = 0.03$), cu o frecvență mai mare a istoricului familial în G6 (100%) și G10 (28.57%).

Concluzii. Rezultatele sugerează că istoricul familial influențează distribuția genotipurilor, dar nu afectează vârsta la diagnostic. Distribuția genotipurilor poate fi influențată de factori ereditari, însă alți factori, precum mecanisme epigenetice sau influențe de mediu, ar putea contribui la variațiile observate. Constatările evidențiază necesitatea unor studii suplimentare asupra factorilor care influențează variabilitatea fenotipică în SMA.

Cuvinte cheie: amiotrofie spinală, genotip, istoric familial, vârsta.

ORCID iD: 0000-0002-8733-397X

DORIF ALEXANDR, SACARĂ VICTORIA

STUDIILE POPULAȚIONALE ALE BOLILOR DE EXPANSIE A REPETĂRILOR SCURTE

IMSP Institutul Mamei și Copilului, Laboratorul de Genetică Moleculară Umană

SUMMARY

POPULATION STUDIES OF SHORT TANDEM REPEAT EXPANSION DISEASES

Introduction: Short tandem repeats (STR) were once considered completely harmless genomic elements. However, it was shown that some diseases including Huntington's disease, Friedreich ataxia and fragile X syndrome are caused by expansion of these STRs. Subsequently, it was discovered that some alleles, being harmless on their own, nevertheless have a tendency to further expansion. This fact initiated multiple research in the field to estimate the frequencies of different disease-related STR alleles in populations.

Materials and methods: Data on the frequency of different alleles in the HTT, FXN and FMR1 genes from different populations were analyzed and compared.

Results and conclusions: Risks of Huntington disease, Friedreich ataxia and fragile X syndrome were estimated and compared for different populations.

Keywords: Huntington disease, Friedreich ataxia, fragile X syndrome

REZUMAT

STUDIILE POPULAȚIONALE ALE BOLILOR DE EXPANSIE A REPETĂRILOR SCURTE

Introducere: Repetările scurte au fost un timp considerate elemente genomice complet inofensive. Totuși, cu progresarea cercetărilor, a fost descoperit că unele boli, printre care sunt coree Huntington, ataxie Friedreich și sindromul cromozomului X fragil sunt cauzate de expansiunile acestor repetări. Ulterior, a fost descoperit că unele alele nefiind patogene de sine stătător totuși au tendința spre expansie ulterioară. Acest fapt a contribuit la inițierea cercetărilor în domeniu pentru estimarea frecvențelor diferitor alele în populații.

Materiale și metode: Au fost analizate și comparate datele de frecvență diferitor alele în genele HTT, FXN și FMR1.

Rezultate și concluzii: Au fost estimate și comparate riscuri de coree Huntington, ataxie Friedreich și sindromul cromozomului X fragil pentru diferite populații.

Cuvintele cheie: Huntington, Friedreich, X fragil, STR

ORCID iD: 0000-0003-4269-4066

BOICIUC CHIRIL¹, BLANITA DANIELA¹, HUIJBEN KARIN², LEFEBER DIRK², USURELU NATALIA¹

SCREENING-UL SELECTIV AL DEREGLĂRILOR CONGENITALE ALE GLICOZILĂRII, BAZAT PE ANALIZA IEF A TRANSFERINEI SERICE

¹ Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

² Laboratorul de Metabolism Translațional, Radboud UMC, Nijmegen, Olanda

SUMMARY

SELECTIVE SCREENING OF CONGENITAL DISORDERS OF GLYCOSYLATION BASED ON IEF ANALYSIS OF SERUM TRANSFERRIN

Introduction: Congenital disorders of glycosylation (CDG) represent a group of genetic diseases affecting the synthesis and assembly of carbohydrate on protein or lipid molecules. First described in 1980 by Prof. J. Jaeken, more than 190 types are currently known. The diagnosis of CDG relies on analyzing the structure of the residual glycan, with the most accessible method being isoelectric focusing (IEF) of serum transferrin.

Materials and Methods: This study included 150 serum samples from children suspected of having CDG (2 months-15 years) who exhibited dysmorphic features, hypotonia, seizures, psychomotor delay, and multisystem involvement. Initial diagnosis was performed through IEF of transferrin using the CSL-IEF system (Clever Scientific, UK) and reagents (gels with pH 3-10, buffer solutions) from SERVA, Germany. For confirmation, sequencing of the PMM2, MPI, ALG6, GALT, and ALDOB genes was performed using the Sanger method on an ABI 3500dx Genetic Analyzer (USA). Statistical analysis was conducted using descriptive methods. Results: Although 374 samples were collected from patients suspected with CDG, only 150 were screened using IEF due to limited reagent availability. IEF analysis revealed abnormalities in transferrin glycosylation in 10 patients (6.67%). Molecular genetic analysis identified mutations in the GALT gene (GALT-CDG) in 6 patients, with the following mutations: p.Q188R(50%), p.E203L(25%), and p.K285N(16.7%). Additionally, 2 patients were found to have mutations in the ALDOB gene: c.113-1_115del (75%) and p.A175D (25%). One patient with a positive IEF result has yet to be assigned pathogenic mutations responsible for CDG, while another was identified with the c.454A>G mutation in the SSR4 gene, with analysis performed outside the laboratory.

Conclusion: Comprehensive diagnosis at both the proteomic and genetic levels provides essential information for better understanding the pathological mechanisms of CDG and optimizing patient management.

REZUMAT

SCREENING-UL SELECTIV AL DEREGLĂRILOR CONGENITALE ALE GLICOZILĂRII BAZAT PE ANALIZA IEF A TRANSFERINEI SERICE

Introducere: Dereglările congenitale ale glicozilării (CDG) este un grup de patologii care întrunește defectele genetice în sinteza și asamblarea carbohidraților pe moleculele de proteine sau lipide. Pentru prima dată descrise în 1980 de prof. J. Jaeken, actualmente sunt peste 190 de tipuri. Diagnosticul CDG se bazează pe analiza structurii glicanului restant, iar metoda cea mai accesibilă rămâne focalizarea izoelectrică (IEF) a transferinei serice.

Materiale și metode: Studiul a inclus 150 de probe de ser provenite de la copii suspecți pentru CDG (2luni–15ani), care prezentau trăsături dismorfe, hipotonie, convulsii, întârziere psihomotorie și afectare multisistemică. Primar, diagnosticul a fost realizat prin IEF a transferinei serice utilizând camera de IEF „CSL-IEF” (Clever Scientific, UK), și reactivi (geluri IEF pH 3-10, soluții tampon) de la SERVA, Germania. Pentru confirmarea diagnosticului, a fost

utilizată secvențierea genelor PMM2, MPI, ALG6, GALT și ALDOB prin metoda Sanger cu ABI 3500dx Genetic Analyzer (SUA). Analiza statistică a fost realizată prin metode descriptive.

Rezultate: Deși au fost colectate 374 de probe de la pacienții suspecți de CDG, doar 150 au fost supuse screening-ului prin metoda IEF din cauza disponibilității limitate a reactivilor. În urma analizei IEF, la 10 pacienți (6,67%) au fost depistate anomalii ale glicozilării. Analiza molecular-genetică a identificat mutații în gena GALT (GALT-CDG) la 6 pacienți, fiind identificate mutațiile p.Q188R(50%), p.E203L(25%) și p.K285N(16,7%). La 2 pacienți au fost identificate mutații în gena ALDOB, respectiv c.113-1_115del(75%) și p.A175D(25%). La un pacient cu IEF pozitiv nu au fost stabilite încă mutațiile responsabile de CDG, iar la alt pacient a fost identificată mutația c.454A>G în gena SSR4, fiind analizată în afara laboratorului. Concluzie: Diagnosticarea completă, la nivel proteomic și genetic, oferă informații esențiale pentru o mai bună înțelegere a mecanismelor patologice ale CDG.

ORCID iD: 0000-0002-7273-2492

VERONICA CUMPĂȚĂ^{1,3}, VICTORIA SACARĂ², ADELA ȚURCANU^{1,3}

SCREENING-UL FAMILIAL LA PACIENȚII CU BOALA WILSON DIN REPUBLICA MOLDOVA

¹ *Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”, Disciplina de gastroenterologie*

² *IMSP Institutul Mamei și Copilului, Centrul de Excelență în Genetică din Republica Moldova,*

³ *Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie HELPA*

SUMMARY

FAMILY SCREENING IN PATIENTS WITH WILSON’S DISEASE IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

Introduction. Wilson’s disease (WD) is a rare genetic disorder with autosomal recessive inheritance. International associations recommend family screening, including the examination of first-degree relatives of the proband (siblings, descendants, and parents). Some studies suggest that distant relatives should also be considered.

Objective. To evaluate the genetic aspects of family members of a patient with Wilson’s disease from the Republic of Moldova.

Materials and Methods. Between 2020 and 2024, as part of a doctoral research project, 13 families suspected of having WD were evaluated in a retrospective and prospective study. The modified Leipzig score (2019) was applied to confirm WD. Genetic testing was performed using the Sanger sequencing method with Taq DyeDeoxy Terminator Cycle fluorescent dye sequencing kits (Applied Biosystems) on an ABI-Genetic 3500dx automated genetic analyzer (Applied Biosystems). Research data were analyzed using Microsoft Office Excel 2023 functions and modules. Results. Among the 13 families examined, 6 families identified 8 new members with WD, with a mean age of 16.25 ± 9.7 years. Of these, 7 patients were diagnosed in the asymptomatic or presymptomatic phase of the disease, while 1 patient presented with a neuro-hepatic phenotype. Five patients were compound heterozygotes, and three were homozygous for recessive mutations. In 4 families, where both parents were simple heterozygotes, both children were diagnosed with WD. One family exhibited pseudo-dominant inheritance of WD, with one parent and both children affected. The most common mutations identified were the missense variants p.H1069Q and p.G1341D. Additionally, 2 patients had the rare silent/synonymous mutation p.Phe764=.

Conclusions. Family screening through genetic testing in WD enables differentiation between healthy carriers and asymptomatic individuals, facilitating early treatment initiation.

Keywords: Wilson’s disease, family screening, genetic testing.

REZUMAT

SCREENING-UL FAMILIAL LA PACIENȚII CU BOALA WILSON DIN REPUBLICA MOLDOVA

Introducere. Boala Wilson (BW) – o tulburare genetică rară cu transmitere autosomal recesivă, respectiv asociațiile Internaționale recomandă de efectuat screening-ul familial, cu examinarea rudelor de gradul I ale probandului (frați, descendenți și părinți). Unele studii arată că rudele îndepărtate, la fel, trebuie luate în considerare.

Scopul lucrării. Evaluarea aspectelor genetice ale membrilor de familie a unui pacient cu boala Wilson din Republica Moldova.

Material și metode. În perioada 2020 – 2024, în cadrul proiectului de doctorat, au fost evaluate într-un studiu retrospectiv și prospectiv 13 familii suspecte pentru BW. Scorul Leipzig modificat (2019) a fost aplicat pentru a confirma BW. Testarea genetică a fost efectuată prin metoda de secvențiere Sanger, cu ajutorul kit-urilor de secvențiere cu

coloranți fluorescenți Taq DyeDeoxy Terminator Cycle (Applied Biosystems) de către un analizor genetic automat ABI-Genetic 3500dx (Applied Biosystems). Datele cercetării au fost analizate cu ajutorul funcțiilor și modulelor Microsoft Office Excel 2023.

Rezultate. Din cele 13 familii examinate, la 6 familii au fost identificați 8 membri noi cu BW, vârsta medie fiind $16,2 \pm 9,7$ ani. Din ei, 7 pacienți au fost confirmați în faza a-/presimptomatică a bolii, în timp ce 1 pacient se prezenta cu fenotip neuro-hepatic; 5 din acești pacienți erau heterozigoți compuși și 3 – homozigoți recesivi. În 4 familii, cu ambii părinți heterozigoți simpli, ambii copii au fost diagnosticați cu BW. O familie a fost identificată cu BW de tip pseudo-dominant, fiind afectat unul din părinți și cei doi copii. Cele mai frecvente mutații întâlnite sunt variantele de tip missense p.H1069Q și p.G1341D; 2 dintre pacienți prezentau o mutație rară de tip silențios/sinonimă p.Phe764=.

Concluzii. Screening-ul familial, prin testare genetică în BW permite de a diferenția purtătorii sănătoși de membrii asimptomatici, scopul fiind inițierea tratamentului precoce.

Cuvinte cheie. boala Wilson, screening familial, test genetic.

ORCID ID: 0000-0003-1921-8192

CONDREA ALEXANDRA^{1,2}, RAILEAN GH.¹, SACARĂ VICTORIA³

ABORDARE INTEGRATĂ ÎN DIAGNOSTICUL MALADIILOR NEURODEGENERATIVE PEDIATRICE: CAZ CLINIC

¹ *Institutul Mamei și Copilului, Clinica Pediatrie, Chișinău, Republica Moldova*

² *Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova*

³ *IMSP Institutul Mamei și Copilului, Laboratorul de Genetică Moleculară Umană, Chișinău, Republica Moldova*

SUMMARY

INTEGRATED APPROACH IN THE DIAGNOSIS OF PEDIATRIC NEURODEGENERATIVE DISORDERS: CASE REPORT

Introduction: Neurodegenerative diseases with pediatric onset are rare conditions characterized by progressive impairment of the central nervous system, significantly impacting patients' quality of life. Their diagnosis is often challenging due to phenotypic variability and heterogeneous clinical expression.

Objective: To evaluate the importance of integrating clinical, imaging, and genetic data in the diagnosis of neurodegenerative diseases in children, illustrated by a clinical case of neurodegeneration with brain iron accumulation (Mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration, MPAN).

Materials and Methods: Anamnestic, clinical, and paraclinical data were collected from the medical record of a patient hospitalized in the Neurology 2 department of IMSP IMC. Next-Generation Sequencing was performed in Russia and confirmed in USA.

Results: A 16-year-old female patient presented with neurological symptoms, including spastic tetraparesis, distal polyneuropathy and progressive cognitive impairment. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed symmetric hypointensity in the globus pallidus and substantia nigra bilaterally. Genetic analysis confirmed the presence of a pathogenic mutation in the C19orf12 gene. Mutations in C19orf12 are associated with the development of rare genetic diseases—neurodegeneration with brain iron accumulation—primarily manifesting as paralysis and other progressive movement disorders. The integration of clinical, imaging, and genetic data enabled the establishment of an accurate diagnosis and the guidance of therapeutic management and family counseling.

Conclusions: The diagnosis of pediatric neurodegenerative diseases requires a multidisciplinary approach based on the integrated analysis of clinical, imaging, and molecular-genetic data. This approach allows for early and accurate diagnosis, facilitating targeted therapeutic interventions.

Keywords: pediatric neurodegenerative diseases, MPAN, imaging biomarkers, genetic diagnosis.

REZUMAT

ABORDARE INTEGRATĂ ÎN DIAGNOSTICUL MALADIILOR NEURODEGENERATIVE PEDIATRICE: CAZ CLINIC

Introducere: Maladiile neurodegenerative cu debut pediatric sunt afecțiuni rare, caracterizate prin afectare progresivă a sistemului nervos central, cu un impact major asupra calității vieții pacienților. Diagnosticul acestora este adesea dificil din cauza variabilității fenotipice și a expresiei clinice heterogene. Scopul: evaluarea importanței integrării datelor clinico-imagistice și genetice în diagnosticul maladiilor neurodegenerative la copii, prin prisma unui

caz clinic de neurodegenerare asociată cu acumulare de fier în creier (Mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration, MPAN).

Materiale și metode: Datele anamnestice, clinice și paraclinice au fost preluate din fișa de observație a pacientului spitalizat în secția Neurologie 2 din cadrul IMSP IMȘIC. Secvențierea de nouă generație a fost efectuată în Rusia și confirmată în SUA. Rezultate: Pacienta de 16 ani a manifestat semne neurologice, incluzând tetrapareza spastică, polineuropatie distală și tulburări cognitive progresive. Imagistica prin rezonanță magnetică a evidențiat hiposem-nal simetric la nivelul globilor palizi și substanței nigra bilateral. Analiza genetică a confirmat prezența unei mutații patogene în gena C19orf12. Mutațiile genei C19orf12 sunt asociate cu dezvoltarea bolilor genetice rare - neurode-generarea cu acumulare de fier în creier, care se manifestă în principal prin paralizie și alte tulburări de mișcare progresive. Integrarea datelor clinice, imagistice și genetice a permis stabilirea diagnosticului precis și orientarea conduitei terapeutice și de consiliere familială.

Concluzii: Diagnosticarea bolilor neurodegenerative pediatrice necesită o abordare multidisciplinară, bazată pe analiza integrată a datelor clinico-imagistice și molecular-genetice, ceea ce permite stabilirea unui diagnostic preco-ce, facilitând intervențiile terapeutice țintite.

Cuvinte cheie: boli neurodegenerative pediatrice, MPAN, biomarkeri imagistici, diagnostic genetic.

ORCID iD: 0000-0002-7926-3318

IULIA RODOMAN^{1,2}, ALEXANDR DORIF³, INA PALII^{1,2}, VICTORIA SACARA

MICROARN-URILE: NOI PERSPECTIVE ÎN DISTROFIA MUSCULARĂ DUCHENNE

¹ Institutul Mamei și Copilului, Clinica Cardiologie, Chișinău, Republica Moldova

² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Departamentul de Pediatrie, Chișinău, Republica Moldova

³ Institutul Mamei și Copilului, Centrul de Excelență în Genetică, Chișinău, Republica Moldova

SUMMARY

MICROARN: NEW PERSPECTIVE IN DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY

Introduction. Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a severe genetic disorder characterized by progressive muscle degeneration. Recent studies suggest that certain microRNAs (miRNAs) may serve as biomarkers for diagnosis and monitoring of muscle degradation.

Objective. To evaluate the expression of miRNA 133a, miRNA 133b, miRNA 206, miRNA 208a, and miRNA 208b in children with DMD and determine their relevance as potential biomarkers for disease diagnosis.

Materials and Methods. The retrospective study included 30 patients with DMD and 30 healthy children. miRNA extraction was performed using the MagMAX™ mirVana™ Total RNA Isolation Kit, and their presence was confirmed by RT and qPCR according to Thermo Scientific protocols. Statistical analysis was conducted using StatTech v. 4.6.3, assessing normal distribution with the Shapiro-Wilk test. Quantitative data are presented as median and quartiles (Me [Q1; Q3]), with group comparisons performed using the Mann-Whitney U test, considering statistical significance at $p < 0.05$.

Results. The analysis showed significant differences in the expression of miRNA 133a, miRNA 206, and miRNA 208a between the DMD group and the control group. miRNA 133a levels were significantly higher in children with DMD (Me = 6670268.00 [3.99; 22689330.50]) compared to the control group (Me = 2.79 [0.44; 6838092.50]); $p = 0.011$). Similarly, miRNA 206 expression was significantly increased in children with DMD (Me = 10090.16 [641.85; 16546.32]) compared to the control group (Me = 761.77 [488.78; 2410.48]); $p = 0.015$). Conversely, miRNA 208a levels were significantly lower in children with DMD (Me = 40.82 [13.55; 78.82]) compared to the control group (Me = 163.38 [54.95; 347.23]); $p < 0.001$). No significant differences were observed for miRNA 133b and miRNA 208b between the two groups ($p = 0.213$ and $p = 0.606$, respectively).

Conclusions. The expression of miRNA 133a and miRNA 206 was significantly increased in children with DMD, while miRNA 208a levels were significantly reduced compared to healthy children. The results obtained suggest the potential role of the studied biomarkers in the pathogenesis and diagnosis of DMD.

Keywords. Duchenne muscular dystrophy, microRNA, biomarkers, gene expression.

REZUMAT

MICROARN-URILE: NOI PERSPECTIVE ÎN DISTROFIA MUSCULARĂ DUCHENNE

Introducere. Distrofia musculară Duchenne (DMD) este o afecțiune genetică severă caracterizată prin degenerescență musculară progresivă. Studiile recente sugerează că anumite microARN-uri (miARN) ar putea servi biomarkeri pentru diagnostic și monitorizare degradării musculare.

Scop. Evaluarea expresiei miARN 133a, miARN 133b, miARN 206, miARN 208a și miARN 208b la copiii cu DMD și determinarea relevanței acestora ca biomarkeri potențiali în diagnosticul bolii.

Material și metode. Studiul retrospectiv a inclus 30 de pacienți cu DMD și 30 de copii sănătoși. Extragerea miARN s-a realizat utilizând MagMAX™ mirVana™ Total RNA Isolation Kit, iar prezența acestora a fost confirmată prin RT și qPCR conform protocoalelor Thermo Scientific. Analiza statistică a fost efectuată cu StatTech v.4.6.3, evaluând distribuția normală prin testul Shapiro-Wilk. Datele cantitative sunt prezentate ca mediană și quartile (Me [Q1; Q3]), compararea grupurilor realizându-se cu testul U Mann-Whitney, cu semnificație statistică la $p < 0,05$.

Rezultate. Rezultatele analizei arată diferențe semnificative pentru expresia miARN 133a, miARN 206 și miARN 208a între lotul copiilor cu DMD și lotul de control. Nivelul miARN 133a a fost semnificativ mai mare la copiii cu DMD (Me = 6670268,00 [3,99; 22689330,50]), comparativ cu lotul de control (Me = 2,79 [0,44; 6838092,50]; $p = 0,011$). Expresia miARN 206 a fost, de asemenea, semnificativ crescută la copiii cu DMD (Me = 10090,16 [641,85; 16546,32]) față de cei din grupul de control (Me = 761,77 [488,78; 2410,48]; $p = 0,015$). În schimb, nivelul miARN 208a a fost semnificativ mai mic la copiii cu DMD (Me = 40,82 [13,55; 78,82]), comparativ cu grupul de control (Me = 163,38 [54,95; 347,23]; $p < 0,001$). Pentru miARN 133b și miARN 208b, nu s-au înregistrat diferențe semnificative între cele două loturi ($p = 0,213$ și, respectiv, $p = 0,606$).

Concluzii. Expresia miARN 133a și miARN 206 a fost semnificativ crescută la copiii cu DMD, în timp ce nivelul miARN 208a a fost semnificativ redus, comparativ cu lotul copiilor sănătoși. Rezultatele obținute sugerează rolul potențial al biomarkerilor studiați în patogeneza și diagnosticul DMD.

Cuvinte-cheie. Distrofia musculară Duchenne, microARN, biomarkeri, expresie genică.

ORCID iD: 0000-0003-0982-2281

MACHEDONSchii ARTIOM¹, VICTORIA SACARA², ALEXANDR MACHEDONSchii,
GALINA MACHEDONSchii

CANALOPATIILE ȘI HIPEREKPLEXIILE: BOLI EREDITARE RARE ȘI DIAGNOSTICUL LOR MOLECULAR

¹ Universitatea de Stat din Moldova

² IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

CHANNELOPATHIES AND HIPEREKPLEXIA: RARE HEREDITARY DISEASES AND THEIR MOLECULAR DIAGNOSIS

Keywords: hyperekplexia, channelopathy, harlequin syndrome

Introduction: Genetic diseases pose a significant challenge, particularly in cases such as channelopathies and hyperekplexia. These disorders are associated with mutations in genes and specific genomic regions, leading to membrane potential dysfunction and severe neurological symptoms. Diagnosing these conditions is complicated by their rarity and symptomatic similarities to other neurological disorders.

Materials and methods: In this publication were used literature review and case study methods. Were reviewed NGS and microarray results.

Results: Were reviewed pathogenesis mechanisms underlying channelopathies, a channelopathy case was described based on NGS and microarray results.

Conclusion: Channelopathies, hyperekplexia and Harlequin syndrome are rare hereditary diseases associated with ion channel dysfunction and autonomic nervous system dysregulation. Mutations in SCN9A, GLRA1, GLRB, and SLC6A5 lead to an imbalance in excitatory and inhibitory signaling, resulting in pain syndromes, seizures, muscle hypertonia, and autonomic dysfunction.

REZUMAT

CANALOPATIILE ȘI HIPEREKPLEXIILE: BOLI EREDITARE RARE ȘI DIAGNOSTICUL LOR MOLECULAR

Cuvinte cheie: hiperekplexie, canalopatie, sindromul Harlequin

Introducere: Bolile genetice reprezintă o provocare semnificativă, în special în cazuri precum canalopatiile și hiperekplexia. Aceste tulburări sunt asociate cu mutații ale genelor și regiunilor genomice specifice, ducând la disfuncția potențialului membranar și simptome neurologice severe. Diagnosticarea acestor afecțiuni este complicată de raritatea lor și de asemănările simptomatice cu alte tulburări neurologice.

Materiale și metode: În această publicație au fost utilizate metode de revizuire a literaturii și studii de caz. Au fost revizuite rezultatele NGS și microarray.

Rezultate: Au fost revizuite mecanismele de patogeneză care stau la baza canalopatiilor, a fost descris un caz de canalopatie pe baza rezultatelor NGS și microarray.

Concluzie: Canalopatiile, hiperekplexia și sindromul Harlequin sunt boli ereditare rare, asociate cu disfuncția canalelor ionice și dereglarea sistemului nervos autonom. Mutațiile în SCN9A, GLRA1, GLRB și SLC6A5 duc la un dezechilibru în semnalizarea excitatoare și inhibitorie, ducând la sindroame dureroase, convulsii, hipertonie musculară și disfuncție autonomă.

Plingau E.^{1,2}, Miță V.¹, Lozan O.¹, Sacară V.²

ACCESIBILITATEA INVESTIGAȚIILOR MOLECULAR-GENETICE PENTRU FEMEI CU PIERDERI DE SARCINI RECURENTE

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Școala de Management în Sănătate Publică, Chișinău, Republica Moldova

² Institutul Mamei și Copilului, Laboratorul de Genetică Moleculară, Chișinău, Republica Moldova

SUMMARY

ACCESSIBILITY OF MOLECULAR-GENETIC INVESTIGATIONS FOR WOMEN WITH RECURRENT PREGNANCY LOSSES

Introduction: Molecular-genetic investigations are essential for the identification of genetic factors, but access to them is limited due to variations in public health policies. The purpose of the research is to evaluate the accessibility of molecular-genetic investigations and to develop recommendations regarding its improvement for women with recurrent miscarriages. Materials and methods: The research group was made up of a quantitative study of 73 women with two or more miscarriages from the Republic of Moldova. Research method – sociological survey, the data being processed with the Microsoft Excel table processor. Each stage of the evaluation requires a complex analysis, thus explaining the preliminary results.

Results: Following the research, we identified 73 women who performed molecular-genetic investigations. It was highlighted that 63.6% accessed investigations for the diagnosis of hereditary and acquired thrombophilia; 54.5% stated that they felt that their access was limited and 81.8% encountered obstacles due to the cost being too high.

Conclusion: Most of the participants performed tests for thrombophilia. More than half perceived restrictions in accessing these investigations. These results underscore the need for health policies that support equitable access to molecular-genetic investigations for women with recurrent pregnancy loss.

Keywords: Molecular-genetic investigations, accessibility, recurrent pregnancy loss.

REZUMAT

ACCESIBILITATEA INVESTIGAȚIILOR MOLECULAR-GENETICE PENTRU FEMEI CU PIERDERI DE SARCINI RECURENTE

Introducere: Investigațiile molecular-genetice sunt esențiale pentru identificarea factorilor genetici, dar accesul la acestea este limitat din cauza variațiilor politicilor de sănătate publică. Scopul cercetării este evaluarea accesibilității investigațiilor molecular-genetice și elaborarea recomandărilor privind îmbunătățirea acestora pentru femei cu pierderi de sarcini recurente.

Materiale și metode: Grupul de cercetare a fost constituit din studiu cantitativ din 73 femei cu două sau mai multe pierderi de sarcină din Republica Moldova. Metoda de cercetare – ancheta sociologică, datele fiind prelucrate cu procesorul tabelar Microsoft Excel. Fiecare etapă a evaluării necesită o analiză complexă, astfel explicându-se rezultatele preliminare.

Rezultate: În urma cercetării, am identificat 73 de femei care au efectuat investigații molecular-genetice. S-a evidențiat că 63,6% au accesat investigații pentru diagnosticarea la trombofilia ereditară și cea dobândită; 54,5% au declarat că au simțit că li s-au limitat accesul și 81,8% au întâlnit obstacole din cauza costului prea mare.

Concluzie: Majoritatea participantelor au efectuat teste pentru trombofilie. Mai mult de jumătate au perceput restricții în accesarea acestor investigații. Aceste rezultate subliniază necesitatea unor politici de sănătate care să sprijine accesul echitabil la investigațiile molecular-genetice pentru femei cu pierderi de sarcini recurente.

Cuvinte cheie: investigații molecular-genetice, accesibilitate, pierderi de sarcini recurente

ORCID iD: 0009-0006-0421-4796

DAN-CRISTIAN UȘURELU^{1,2}, ECATERINA PAVLOVSKI², CHIRIL BOICIUC¹, DANIELA BLĂNIȚĂ¹,
NATALIA UȘURELU¹

VARIABILITATEA CLINICĂ ȘI MOLECULAR-GENETICĂ ÎN FENILCETONURIE

¹ Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

² Institutul Mamei și Copilului, Laboratorul de Genetică Moleculară, Chișinău, Republica Moldova

SUMMARY

CLINICAL AND MOLECULAR-GENETIC VARIABILITY IN PHENYLKETONURIA

Introduction: Phenylketonuria (PKU) is an inherited metabolic disorder caused by mutations in the PAH gene, leading to phenylalanine hydroxylase (PAH) deficiency and elevated phenylalanine (Phe) levels in the blood. Identifying the genetic spectrum of PKU is crucial for patient management and personalized treatment strategies.

Methods: A cohort of 109 out of 134 Moldovan PKU patients (Phe >2 mg/dL or 120 μmol/L) was genetically analyzed, while 25 could not be included due to difficulties in identifying their mutations due to DNA degradation. A total of 45 different genotypes were detected, 30 reported in the BIOPKU database, 11 were supplemented from the literature and 4 novel genotypes. Polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism (PCR/RFLP) were used to screen for six common PAH mutations, and Sanger sequencing was employed when no mutations were initially detected. Among the 109 patients, 82 patients (75.2%) had classic PKU, 13 (11.9%) had mild PKU, and 10 (9.2%) had mild hyperphenylalaninemia (HPA), reflecting the genetic landscape of PKU in Moldova.

Results: The most frequent mutation was R408W, found in 50.6% of alleles, followed by P281L (5.5%), R158Q (3%), R261Q (3%), R252W (2%), and L48S (1%). All frequent detected mutations were missense variants, leading to severe structural and functional impairments of PAH. The severity of each mutation was assessed using the BioPKU database, providing insights into its impact on PAH activity and potential clinical outcomes. Molecular-genetic evaluation plays a key role in selecting personalized therapeutic approaches.

Conclusion: This study defines the PAH mutation spectrum in Moldovan PKU patients, with R408W as the predominant variant. These findings contribute to understanding genotype-phenotype correlations and optimizing diagnostic and therapeutic strategies, including predicting BH4 and Sapiapterin responsiveness.

Keywords: Phenylketonuria (PKU), neonatal screening, PAH gene, BH4, Sapiapterin

REZUMAT

VARIABILITATEA CLINICĂ ȘI MOLECULAR-GENETICĂ ÎN FENILCETONURIE

Introducere: Fenilcetonuria (PKU) este o tulburare metabolică, cauzată de mutații ale genei PAH, care duce la deficiența enzimei fenilalanin hidroxilaza (PAH) și la niveluri crescute de fenilalanină (Phe) în sânge. Identificarea spectrului genetic al PKU este crucială pentru gestionarea pacientului și strategiile de tratament personalizate.

Metode: O cohortă de 109 din 134 de pacienți moldoveni cu PKU (Phe >2 mg/dL sau 120 μmol/L) a fost analizată genetic, în timp ce 25 nu au putut fi incluși din cauza degradării ADN-ului. Au fost detectate un total de 45 de genotipuri diferite, 30 raportate în baza de date BIOPKU, 11 – completate din literatură și 4 genotipuri noi. Reacțiile PCR/RFLP au fost utilizate pentru a detecta șase mutații comune în gena PAH, iar secvențierea Sanger a fost folosită atunci când nu au fost detectate inițial nici o mutație. Dintre cei 109 pacienți, 82 pacienți (75,2%) au avut forma cla-

sică de PKU, 13 (11,9%) au avut forma ușoară și 10 (9,2%) – hiperfenilalaninemie ușoară (HPA), reflectând peisajul genetic al PKU în Moldova.

Rezultate: Cea mai frecventă mutație a fost R408W, găsită în 50,6% din cazurile PKU, urmată de P281L (5,5%), R158Q (3%), R261Q (3%), R252W (2%) și L48S (1%). Toate mutațiile detectate frecvente au fost variante missense, ducând la deteriorări structurale și funcționale ale PAH. Severitatea fiecărei mutații a fost evaluată utilizând baza de date BioPKU, oferind perspective asupra impactului acestora asupra activității PAH și potențialelor rezultate clinice. Evaluarea molecular-genetică joacă un rol cheie în selectarea abordărilor terapeutice personalizate.

Concluzii: Acest studiu definește spectrul de mutații în gena PAH la pacienții cu PKU din Moldova, cu varianta predominantă R408W. Aceste descoperiri contribuie la înțelegerea corelațiilor genotip-fenotip și la optimizarea strategiilor diagnostice și terapeutice, inclusiv la precizarea receptivității BH4 și Sepiapterin.

Cuvinte cheie: Fenilcetonurie (PKU), screening neonatal, PAH gena, BH4, Sepiapterin

ORCID iD: 0009-0006-6104-720X

NATALIA UȘURELU

ECHITATE ÎN BOLILE RARE ÎN PERSPECTIVA PROGRAMULUI NAȚIONAL

IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

EQUITY IN RARE DISEASES FROM THE PERSPECTIVE OF THE NATIONAL PROGRAM

Introduction: Rare diseases (RD) are rare, but patients with RD are numerous, and the impact on them and their families is profound and complex. In the Republic of Moldova, the National Program for Rare Diseases (NPRD) plays a crucial role in ensuring equitable access to early diagnosis, treatment, and care. The principle of equity implies that all patients, regardless of gender, location, social status, or diagnosis, should have the same opportunities for diagnosis, treatment, and support.

Tasks and Challenges: One of the main challenges in the field of RD is late diagnosis, caused by the lack of specialists, specific tools, and financial resources. The NPRD aims to improve this aspect by implementing expanded neonatal screening programs, creating a center of expertise, stimulating interdisciplinary collaboration, and improving access to genetic testing. Another crucial aspect is access to treatment, as many therapies are expensive and often limited in availability. The NPRD aims to expand the list of orphan drugs and develop reimbursement schemes to reduce the financial burden on patients. Equity in care also requires support services for patients and families, such as psychological counseling, social assistance, and community integration. Additionally, there is a need for continuous training of medical staff to better recognize and manage rare diseases.

Results: Phenylketonuria (PKU) serves as a model in management, as neonatal screening is available in Moldova, and government funding ensures access to special dietary products as treatment.

Conclusion: For real equity in rare diseases, the NPRD must focus on three essential directions: rapid access to diagnosis, personalized treatment, multidisciplinary support. By strengthening these pillars, Moldova can ensure equitable and quality care for patients with rare diseases.

Keywords: National Program, rare diseases, early diagnosis, equitable access, treatment

REZUMAT

ECHITATE ÎN BOLILE RARE ÎN PERSPECTIVA PROGRAMULUI NAȚIONAL

Introducere: Bolile rare (BR) sunt rare, dar pacienții cu BR sunt numeroși, iar impactul asupra acestora și familiilor lor este profund și complex. În Republica Moldova, Programul Național pe Boli Rare (PNBR) își asumă un rol esențial în asigurarea accesului echitabil la diagnostic precoce, tratament și îngrijire. Principiul echității presupune ca toți pacienții, indiferent de gen, locație, statut social sau diagnostic, să beneficieze de aceleași oportunități de diagnostic, tratament și sprijin.

Sarcini și provocări: Una dintre principalele provocări în domeniul BR este diagnosticarea târzie, cauzată de lipsa de specialiști, instrumente specifice și de resurse financiare. PNBR își propune să îmbunătățească acest aspect prin implementarea programelor de screening neonatal extins, crearea unui centru de expertiză, stimularea colaborării interdisciplinare și accesibilizarea testelor genetice. Un alt aspect crucial este accesul la tratament, multe terapii fiind costisitoare, iar disponibilitatea acestora este deseori limitată. PNBR vizează extinderea listei de medicamente orfane și dezvoltarea unor scheme de rambursare, care să reducă povara financiară asupra pacienților. Echitatea

în îngrijire presupune servicii de suport pentru pacienți și familii, prin consiliere psihologică, asistență socială și integrare în comunitate. De asemenea, este necesară formarea continuă a personalului medical pentru o mai bună recunoaștere și gestionare a BR.

Rezultate: Fenilcetonuria (PKU) servește un model în diagnostic, întrucât în Moldova există screening neonatal și sunt acordate resurse bugetare pentru asigurarea produselor dietetice speciale în calitate de tratament.

Concluzie: Pentru o reală echitate în bolile rare, PNBR trebuie să se axeze pe trei direcții esențiale: acces rapid la diagnostic, tratament personalizat și suport multidisciplinar. Prin consolidarea acestor piloni, Moldova poate asigura pacienților cu boli rare o îngrijire echitabilă și de calitate.

Cuvinte chee: Program Național, boli rare, diagnostic precoce, acces echitabil, tratament

ORCID iD: 0000-0001-8685-3933

DANIELA PALEGA², OLGA CIUHRÎI², IULIA RODOMAN¹, VERONICA EȘANU¹, LUCIA PÎRȚU^{1,2},
PALII INA^{1,2}

HIPERTENSIUNE PULMONARĂ LA COPII: REALIZĂRI ȘI PERSPECTIVE

¹ Institutul Mamei și Copilului, Clinica Cardiologie, Chișinău, Republica Moldova

² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Departamentul de Pediatrie, Chișinău, Republica Moldova

SUMMARY

PULMONARY HYPERTENSION IN CHILDREN: ACHIEVEMENTS AND PERSPECTIVES

Introduction. Pulmonary hypertension (PH) is a severe condition characterized by increased pressure in the pulmonary arteries, leading to right ventricular overload and heart failure. Early diagnosis is crucial for improving prognosis. Nonspecific symptoms can delay diagnosis, worsening disease progression. Risk stratification is essential for guiding treatment and predicting prognosis. In pediatric practice, the COMPERA system is increasingly used, adapted from adult medicine. This model integrates clinical parameters, echocardiographic findings, and hemodynamic measurements to classify patients into risk categories (low, intermediate, high). High-risk patients require aggressive combination therapy, including intravenous prostanoids, while low-risk patients can be managed with less invasive treatments and close monitoring.

Materials and methods. A 5-year-old boy came to primary care unit with complaints of fatigue, general weakness, excessive sweating and a dry cough. The objective examination shows: retardation in growth and development, skin pallor, peri-orbital dark circles, peripheral cyanosis, Hippocratic fingers, oxygen saturation - 95% upper limbs and 86% the lower ones. ECHO and CT investigation showed: CHD, PAD (7 mm length and 9×7 mm in diameter) and severe PAH (mPAP- 70 mm/Hg). According to cardiac catheterization data PVR/SVR ratio - 1.03, the surgery is questionable. The Child has been included in Nation Rare Diseases Program and the therapy was initiated: Sildenafil 10 mg 3 times/day and Bosentan 16 mg 2 times/day.

Results: the following data are attested before initiation of therapy: WHO-FC-III-IV, 6MWT -205 m, Nt - ProBNP-987 pg/ml, at 6 months: WHO-FC - III, 6MWT-300 m, Nt - ProBNP-411 pg/ml, and at 12 months: WHO-FC - II, 6MWT-500 m, Nt - ProBNP-298 pg/ml. The improvement of all parameters in dynamics according to the 4-layer risk analysis is attested and the shift from medium-high risk to low risk is evident.

Conclusions: the specific combination therapy with Bosentan and Sildenafil is effective in reducing the level of mortality risk (4-strata risk score, ESC/ERS 2022) in the case of secondary MCC HTP with left-right shunt, improving CF NYHA/who parameters, exercise test and Nt-ProBNP level.

Keywords: pulmonary hypertension, risk assessment, prognosis

REZUMAT

HIPERTENSIUNE PULMONARĂ LA COPII: REALIZĂRI ȘI PERSPECTIVE

Introducere: Hipertensiunea pulmonară (HP) este o afecțiune gravă, caracterizată prin creșterea presiunii în arterele pulmonare, ceea ce duce la suprasolicitarea ventriculului drept și insuficiență cardiacă. Diagnosticul precoce este esențial pentru îmbunătățirea prognosticului. Simptomele nespecifice pot duce la întârzierea diagnosticului, ceea ce agravează evoluția bolii. Stratificarea riscului este crucială pentru ghidarea tratamentului și estimarea prognos-

ticului. În pediatrie, sistemul COMPERA este din ce în ce mai utilizat, adaptat din medicina adulților. Acest model combină parametri clinici, ecocardiografici și hemodinamici pentru a încadra pacienții în categorii de risc (scăzut, intermediar, înalt). Pacienții cu risc înalt necesită terapie combinată agresivă, inclusiv prostanoizi intravenoși, în timp ce cei cu risc scăzut pot fi monitorizați cu terapii mai puțin invazive

Scop: Evaluarea eficacității terapiei combinate Bosentan și Sildenafil conform 4 strata risk score (ESC/ERS 2022) la un copil cu HTAP secundară MCC cu șunt stânga-dreapta.

Material și metode: Un băiat de 5 ani, s-a adresat primar cu acuze la oboseală, slăbiciune generală, transpirații excesive și tuse uscată. La examenul obiectiv se atestă: retard în creștere și dezvoltare, paloarea tegumentelor, cearcăne peri-orbitale, cianoza periferică, degetele hipocratice, saturația O₂- 95% membre superioare și 86% cele inferioare. Copilul a fost investigat prin ECO-CG și Angio-CT, în urma cărora s-a stabilit diagnosticul de: MCC. Canal arterial premiabil cu debit mare (7mm). Hipertensiune pulmonară severă (70 mm/Hg), CF III NYHA/OMS, secundară șuntului cardiac stânga dreapta. Insuficiența cardiacă CF III NYHA/OMS, cu FEVS păstrată, stadiul C AHA/ACC. În urma cateterismului cardiac s-a obținut PVR/SVR- ratio- 1,03 – impediment pentru intervenție chirurgicală. Copilul a fost inclus în Programul Național al Bolilor Rare, beneficiind de un tratament specific combinat cu Bosentan 16 mg-2 ori pe zi și Sildenafil 10 mg-3 ori/zi.

Rezultate: se atestă următoarele date înainte de inițierea terapiei: WHO-FC-III-IV, 6MWT-205 m, Nt-ProBNP-987 pg/ml, la 6 luni: WHO-FC-III, 6MWT-300 m, Nt-ProBNP-411 pg/ml, iar la 12 luni: WHO-FC-II, 6MWT-500 m, Nt-ProBNP-298 pg/ml. Se atestă ameliorarea tuturor parametrilor în dinamică, conform analizei riscului în 4 straturi și este evidentă deplasarea de la risc mediu-înalt la risc mic.

Concluzii: Terapia specifică, combinată cu Bosentan și Sildenafil, este eficientă în diminuarea nivelului de risc de mortalitate (4-strata risk score, ESC/ERS 2022) în cazul HTP secundare MCC cu șunt stânga-dreapta, îmbunătățind parametrii CF NYHA/OMS, testul de efort și nivelul de Nt-ProBNP.

Cuvinte cheie: hipertensiune pulmonară, evaluarea riscului, prognostic

ORCID iD: 0000-0002-4320-2951

ADELA ȚURCANU¹, NINEL REVENCO¹, VERONICA CUMPĂȚĂ¹

TRANZIȚIA ÎNGRIJIRII MEDICALE DE LA COPIL LA ADULT ÎN BOLILE HEPATICE RARE

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

SUMMARY

TRANSITION OF MEDICAL CARE FROM CHILD TO ADULT IN RARE LIVER DISEASES

Actuality: Advances in the management of rare liver disease including and liver transplantation in children have allowed them to survive into adulthood with or without a native liver. Young adults with pediatric-onset liver disease represent a unique cohort of patients with different evaluation and monitoring strategies, treatment, complications, and comorbidities. This creates a critical need to successfully transition these patients into adult care with the incorporation of a formal transition model and multidisciplinary team. We aimed to identify barriers to a successful transition from pediatric to adult care in patients with rare liver disease. Material and methods: Specialized sources published (PubMed and Google Scholar) between 2013 and 2024 were evaluated and analyzed. Results: To optimize the transition, it is necessary to overcome several barriers. Pediatric barriers: adolescents with rare liver disease have poor medication adherence, adherence to laboratory evaluation agenda, and have limited ability to self-manage their condition, lack knowledge about the disease, and depend on their parents for support and taking decisions. Additionally, pediatric specialists can be overly accommodating, and pediatric care tends to be family-centered, which can interfere with the development of age-appropriate self-management skills. Adult barriers: adult hepatologists often lack specific training in this transition, lack sufficient knowledge of pediatric-onset liver disease, must balance increasing patient volume and patient complexity, and often lack the same family-oriented resources that pediatric specialty clinics.

Conclusions: Ensuring a successful transition calls for the creation of a National Transition Task Force to develop recommendations and tools to optimize the transition process and transfer of youth with rare liver disease from child-centered health services to adult services.

Key words: transition of care, liver disease, pediatric onset

REZUMAT

TRANZIȚIA ÎNGRIJIRII MEDICALE DE LA COPIL LA ADULT ÎN BOLILE HEPATICE RARE

Actualitate: Progresele în managementul bolii hepatice rare, inclusiv a transplantului hepatic la copii, le-au permis supraviețuirea până la vârsta adultă, cu sau fără ficat nativ. Adulții tineri cu boală hepatică pediatrică reprezintă o cohortă unică de pacienți cu strategii diferite de evaluare și monitorizare, tratament, complicații și comorbidități. Acest lucru creează o nevoie critică de tranziție cu succes a acestor pacienți în sistemul medical al adulților, cu încorporarea unui model de tranziție formal și a unei echipe multidisciplinare. Ne-am propus identificarea barierelor unei tranziții reușite de la îngrijirea pediatrică la cea de adult la pacienții cu boli hepatice rare.

Material și metode: Au fost evaluate și analizate surse de specialitate publicate (PubMed și Google Scholar) între anii 2013 și 2024.

Rezultate: Pentru optimizarea tranziției este necesar de depășit mai multe bariere. Bariere pediatrice: adolescentul cu boala hepatică rară prezintă aderență slabă la medicamente, la respectarea agendei de evaluare de laborator și are o capacitate limitată de a-și gestiona afecțiunea, îi lipsesc cunoștințele despre boală și depind de părinții/tutorii

lor pentru sprijin și luarea deciziilor. În plus, specialiștii pediatri pot fi, iar îngrijirea pediatrică tinde să fie centrată pe familie, ceea ce poate interfera cu dezvoltarea abilităților de autogestionare adecvate vârstei. Hepatologii pentru adulți nu au adesea o pregătire specifică în această tranziție, nu posedă cunoștințe suficiente despre bolile hepatice cu debut pediatric, trebuie să echilibreze volumul de pacienți în creștere și complexitatea pacientului și, adesea, nu au aceleași resurse orientate spre familie pe care le au clinicile de specialitate pediatrie.

Concluzii: În asigurarea unei tranziții reușite se cere crearea unui Grup de lucru Național de tranziție care să dezvolte recomandări și instrumente pentru a optimiza procesul de tranziție și transferul tinerilor cu boală hepatică rară de la servicii de sănătate centrate pe copil la servicii de adulți.

Cuvinte cheie: tranziția îngrijirii, boli hepatice, debut pediatric

ORCID iD: 0000-0002-7684-1768

SVETLANA ȘCIUCA, CRISTINA TOMACINSCHII

FIBROZA CHISTICĂ – POLIMORFISMUL CLINIC ÎN CEA MAI FRECVENTĂ BOALĂ EREDITARĂ

USMF „Nicolae Testemițanu”
IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

CYSTIC FIBROSIS – CLINICAL POLYMORPHISM IN THE MOST COMMON HEREDITARY DISEASE

Cystic fibrosis (CF) is the most common monogenic disease in the European population, with a prevalence that varies by region: 1:1000-1800 in Europe, 1:2000-2500 in Romania and Moldova, 1:10000 in Russia, and 1:90000 in the Asian population. To date, approximately 2000 mutations in the CFTR gene have been identified, with delF508 being the most frequent, detected in 67-75% of patients. Homozygosity for delF508 is associated with severe forms of the disease and an increased risk of pleuropulmonary complications, whereas heterozygous delF508 carriers may experience a milder disease course.

Aim. To evaluate the multisystem clinical manifestations in CF patients.

Methods. The study included 60 CF patients followed at the Cystic Fibrosis Center over the past year, with 4 newly diagnosed cases. The patients' age ranged from 6 months to 44 years (mean: 14.5 years), with an average diagnostic age of 2.83 years (range: neonatal period – 34 years).

Results. Neonatal life-threatening manifestations included meconium ileus (5%) and Pseudo-Bartter syndrome (5.66%). Malnutrition was the most common clinical indicator leading to CF diagnosis. In patients over 5 years old, pulmonary complications were present in 73.21% of cases and showed a significant correlation with weight deficit ($r^2=0.987$). Pulmonary disease was characterized by bronchial obstruction, recurrent pneumonias, and chronic obstructive bronchopneumopathy in two-thirds of cases. Chronic infections with *Pseudomonas aeruginosa* (70%), *Staphylococcus aureus* (65%), and *Haemophilus influenzae* (45%) were frequent, contributing to the progressive decline in lung function. Exocrine pancreatic insufficiency was present in 81.64% of patients, exhibited bone mineralization deficits.

Conclusions. Bronchopulmonary involvement in CF manifests through bronchial obstruction, chronic cough, and recurrent respiratory infections, with radiological findings suggestive of interstitial fibrosis and extensive bronchiectasis. These findings highlight the urgent need for optimized therapeutic strategies for this patient population.

REZUMAT

FIBROZA CHISTICĂ – POLIMORFISMUL CLINIC ÎN CEA MAI FRECVENTĂ BOALĂ EREDITARĂ

Fibroza chistică (FC) este cea mai frecventă boală monogenică în Europa, cu o prevalență variabilă: 1:1000-1800 în Europa, 1:2000-2500 în România și Republica Moldova, 1:10000 în Federația Rusă și 1:90000 la populația asiatică. Sunt cunoscute ~2000 de mutații ale genei CFTR, dintre care delF508 este cea mai frecventă (67-75%). Homozigoții delF508 au forme severe, iar heterozigoții pot avea o evoluție mai ușoară.

Scop. Evaluarea manifestărilor clinice multisistemice la pacienții cu FC.

Metode. Studiul a inclus 60 de pacienți supravegheați în ultimul an la Centrul de Fibroză Chistică, dintre care 4 cazuri nou diagnosticate. Vârsta pacienților a variat între 6 luni și 44 ani (medie – 14,5 ani), iar vârsta medie de dia-

gnostic a fost 2,83 ani. Analiza statistică a inclus analiza descriptivă a variabilelor și coeficientul de corelație Pearson (r^2) pentru relațiile între parametrii clinici.

Rezultate. Manifestările neonatale cu risc vital au inclus ileus meconial (5%) și sindrom Pseudo-Bartter (5,66%). Malnutriția (75%) a fost un indicator frecvent al FC. La pacienții >5 ani, complicațiile pulmonare au fost prezente în 73,21% dintre cazuri și au corelat semnificativ cu deficitul ponderal ($r^2=0,987$). Boala pulmonară s-a caracterizat prin obstrucție bronșică, pneumonii recurente și bronhopneumopatie cronică obstructivă (67%). Infecțiile cronice au fost frecvente: *Pseudomonas aeruginosa* (70%), *Staphylococcus aureus* (65%) și *Haemophilus influenzae* (45%), contribuind la deteriorarea funcției pulmonare. Insuficiența pancreatică exocrină a fost prezentă la 81,64%.

Concluzii. Afectarea bronhopulmonară în FC include sindrom bronhoobstructiv, tuse cronică și infecții recurente, cu modificări radiologice sugestive de fibroză interstițială și bronșiectazii. Rezultatele subliniază necesitatea unor strategii terapeutice optimizate.

ORCID iD: 0000-0003-1091-9419

RĂILEAN GHEORGHE

PROBLEME RESTANȚE CU PRIORITATE SUPERIOARĂ A MALADIILOR NEUROLOGICE RARE LA COPIII DE VÂRSTA ȘCOLARĂ ȘI ADOLESCENȚĂ DIN REPUBLICA MOLDOVA ÎN PERIOADA ANILOR 2020-2024

IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

SUMMARY

CHALLENGES REGARDING THE PRIORITY OF RARE NEUROLOGICAL DISEASES IN SCHOOL-AGED CHILDREN AND ADOLESCENTS IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA DURING THE YEARS 2020-2024

Relevance: In the past five years, we have observed a significant increase in the frequency of severe neurological disorders based on the age of the child. Available data indicate that clinical manifestations predominantly emerge under the influence of harmful factors (internal/external and known/unknown). It is crucial to understand the genetic background of the families of these children, as genetic defects may lead to dangerous mutations.

Materials and Methods: In the absence of a modern, well-equipped laboratory at the Mother and Child Institute (IMSP IMC), the management of neurological diseases relies on clinical manifestations, neurophysiological examinations (EEG and EMG), and imaging studies (CT and MRI), in collaboration with the Center for Reproductive Health and Medical Genetics of the Public Health Institution, the Mother and Child Institute, as well as private centers within the country and abroad.

Results and Discussion: Over the past five years, 3,796 children aged between 4 and 18 years with neurological deficits have been hospitalized in the Neurology Department N2 of IMSP IMC. Some disorders present classical manifestations of hereditary, infectious, or autoimmune origin and do not require diagnostic confirmation. Other pathologies exhibit both incomplete clinical and neurophysiological or imaging expressions. These patients may remain undiagnosed for an indefinite period, consequently lacking specific, fundamental treatment, with a reserved prognosis—most frequently seen in neuromuscular, degenerative, or autoimmune pathology, particularly with fatal outcomes. These pathologies are associated with an increasing incidence and more frequently lead to critical pathological states, with 41 children experiencing coma or cerebral edema, requiring expensive treatment; 16 cases resulted in death.

Conclusions: There is an increasing frequency of rare neurological diseases of neuromuscular, degenerative, particularly autoimmune, and cerebrovascular origin in children aged 4 to 18 years. In the absence of a modern technological laboratory, it is essential to strengthen the collaboration among family planning teams, prenatal diagnostics, geneticists, neonatologists, and specialists in the field. Access to etiopathogenic treatment enables affected children to lead fulfilling and active lives.

REZUMAT

PROBLEME RESTANȚE CU PRIORITATE SUPERIOARĂ A MALADIILOR NEUROLOGICE RARE LA COPIII DE VÂRSTA ȘCOLARĂ ȘI ADOLESCENȚĂ DIN REPUBLICA MOLDOVA ÎN PERIOADA ANILOR 2020-2024

Actualitatea. În ultimii cinci ani am evidențiat o sporire semnificativă a frecvenței maladiilor neurologice grave în funcție de vârsta copilului. Din informația prestată manifestările clinice sunt debutate preponderent sub acțiunea

factorilor nocivi (interni/externi și cunoscuți/necunoscuți). Important este să cunoaștem patrimoniul genetic al familiei acestor copii, defectul cărora poate conduce la mutații periculoase.

Materialul și metodele. Absența unui laborator modern echipat în IMSP IMC managementul bolilor neurologice se bazează pe manifestările clinice, examenele neurofiziologice (EEG și EMG) și imagistice (TC și RMN) în colaborare cu Centrul de Sănătate a Reproduserii și Genetică Medicală a Instituției Medico-Sanitare Publice Institutul Mamei și Copilului, în centre private din țară sau peste hotare.

Rezultatele obținute și discuții. În ultimii 5 ani în secția de neurologie N2 a IMSP IMC au fost internați 3796 de copii cu vârsta între 4 și 18 ani cu deficit neurologic. Unele maladii au manifestări clasice de origine ereditară, infecțioasă ori autoimună și nu necesită confirmarea diagnosticului. Alte patologii manifestă atât exprimări clinice, cât și neurofiziologice ori imagistice incomplete. Acești pacienți pentru un termen nelimitat de timp pot rămâne fără maladia, corespunzător fără tratament, specific, de bază cu prognoză rezervată, mai frecvent în patologia neuromusculară, degenerativă ori autoimună, în special și fatală. Aceste patologii au o incidență în creștere, mai frecvent provoacă stări patologice critice, la 41 copii s-a instalat coma, edemul cerebral, având tratament costisitor, iar la 16 cazuri s-au soldat cu deces.

Concluzii. La copii cu vârsta între 4 și 18 ani sporește frecvența bolilor rare ale sistemului nervos de origine neuromusculară, degenerativă, în special autoimună și cerebro-vasculară. În absența unui laborator tehnologic modern este important să consolidăm activitatea echipelor planificării familiei, diagnosticului prenatal, geneticianului, neonatologului și specialiștilor în domeniu. Accesul la tratamentul etiopatogenic permite copiilor afectați a duce o viață împlinită și activă.

CABAC-POGOREVICI IRINA¹, CREANGĂ IULIANA¹, REVENCO VALERIU¹

POVESTEA UNEI INIMI: CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ ÎN OGLINDA UNEI FAMILII

¹ IMSP Institutul de Cardiologie

SUMMARY

THE STORY OF A HEART: HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY THROUGH THE LENS OF A FAMILY

Introduction. Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a hereditary cardiovascular pathology with a prevalence of 1:500 to 1:200, inherited in an autosomal dominant manner. The primary presentation may be sudden cardiac death, with 40-60% of cases involving mutations in sarcomere genes. New management strategies, including echocardiography and cardiac MRI, have significantly reduced mortality, highlighting the importance of family screening and genetic testing. These methods also enable a more detailed monitoring of myocardial structure and function, helping to prevent severe complications and improve patients' quality of life.

Case Presentation. Two sisters were diagnosed with HCM. Patient B was diagnosed at the age of 38 in 2006. Initially, her LVEF was 62%, which gradually declined to 27% by 2020, accompanied by left bundle branch block and atrial fibrillation episodes. In 2021, she underwent cardiac resynchronization therapy with a CRT-D device, resulting in significant improvement (LVEF 44%, QRS 114 ms, clinically from NYHA III-IV to NYHA I-II). Her clinical evolution was monitored regularly, with treatment adjustments based on cardiac response and associated symptoms. Patient G was diagnosed with HCM at the age of 54 in 2016, presenting with an initial LVEF of 40% and moderate myocardial hypertrophy. Despite optimal medical therapy, her LVEF declined to 22% by 2024, along with severe mitral and tricuspid regurgitation. The treatment was adjusted to include sacubitril/valsartan and digoxin, with a recommendation for dynamic monitoring. She was instructed to monitor symptoms closely and maintain strict adherence to her treatment plan.

Discussions. Family screening and regular follow-up can help reduce the risks associated with HCM. Genetic evaluation combines genetic testing with a detailed family history. While no gene-based treatments are currently available, personalized medicine offers new diagnostic and management perspectives. Ongoing research explores the potential application of gene therapies for the prevention and treatment of severe HCM cases.

Conclusions. Both sisters exhibited an aggressive phenotype of the disease, with frequent hospitalizations for heart failure exacerbations. CRT-D proved effective for patient B, demonstrating the potential of this intervention for left ventricular remodeling. The differing ages at diagnosis (38 and 54 years) highlight the disease's complexity and the importance of continuous monitoring. Effective HCM management requires multidisciplinary collaboration and tailored treatment based on each patient's specific characteristics.

REZUMAT

POVESTEA UNEI INIMI: CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ ÎN OGLINDA UNEI FAMILII

Introducere. Cardiomiopatia hipertrofică (CMH) este o patologie cardiovasculară moștenită, cu o prevalență de 1:500 până la 1:200, transmisă autosomal dominant. Prezentarea primară poate fi moartea subită cardiacă, iar 40-60% din cazuri implică mutații ale genelor sarcomerilor miocardici. Noile strategii de management, incluzând ecocardiografia și RMN-ul cardiac, au redus mortalitatea, evidențiind importanța screeningului familial și a testării

genetice. De asemenea, aceste metode permit o monitorizare mai detaliată a structurii și funcției miocardului, contribuind la prevenirea complicațiilor severe și îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Prezentare de caz. Două surori au fost diagnosticate cu CMH. Pacienta B., diagnosticată la 38 de ani, a avut inițial FEVS 62% în 2006, care a scăzut progresiv la 27% până în 2020, cu bloc de ram stâng și episoade de fibrilație atrială. A fost supusă resincronizării cardiace cu CRT-D în 2021, ceea ce a dus la o ameliorare semnificativă (FEVS 44%, QRS 114 ms, clinic NYHA III-IV în NYHA I-II). Evoluția sa clinică a fost urmărită periodic, cu ajustări de tratament în funcție de răspunsul cardiac și simptomele asociate. Pacienta G., diagnosticată la 54 de ani în 2016, a avut FEVS 40% și hipertrofie miocardică moderată. Deși a urmat tratament medicamentos, FEVS a scăzut la 22% în 2024, cu regurgitări severe mitrale și tricuspide. S-a ajustat terapia cu sacubitril/valsartan și digoxină, fiind recomandată monitorizarea dinamică. Pacienta a fost instruită să urmărească simptomele și să mențină o aderență strictă la tratament.

Discuții. Screeningul familial și un follow-up regulat pot reduce riscurile CMH. Evaluarea genetică combină testele genetice cu istoricul familial detaliat. Deși nu există tratamente genetic-bazate, medicina personalizată oferă noi perspective. Cercetările actuale indică o posibilă aplicare viitoare a terapiilor genetice în prevenirea și tratarea formelor severe de CMH.

Concluzii. Ambele surori au avut o evoluție severă, cu episoade frecvente de spitalizare. CRT-D s-a dovedit eficient la pacienta B., confirmând potențialul acestei intervenții de remodelare ventriculară. Particularitățile vârstelor de diagnostic (38 și 54 de ani) subliniază complexitatea bolii și importanța monitorizării continue. Gestionarea eficientă a CMH implică colaborarea multidisciplinară și adaptarea tratamentului în funcție de particularitățile fiecărui pacient.

ADELA STAMATI¹, NATALIA UȘURELU²

RELAȚII GENOTIP-FENOTIP ÎN ABORDAREA COPIILOR CU CARDIOMIOPATIE DILATATIVĂ

¹ USMF „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie

² IMSP Institutul Mamei și Copilului, Centrul Sănătatea Reprodusei și Genetică Medicală

SUMMARY

GENOTYPE-PHENOTYPE RELATIONSHIPS IN THE MANAGEMENT OF CHILDREN WITH DILATED CARDIOMYOPATHY

Keywords: dilated cardiomyopathy, genotype, phenotype, child

Introduction. Dilated cardiomyopathy (DCM) is the most common cardiomyopathy phenotype, characterized by dilation and systolic dysfunction of the left ventricle. The prevalence of pediatric DCM is 0.57-1.13/100,000 children. The genotype influences the phenotype and the patient's approach.

The objectives of the study aimed to analyze current knowledge regarding the importance of genotype-phenotype relationships in the diagnosis and treatment of children with DCM.

Material and methods. We used the electronic databases PubMed, ScienceDirect, Embase, Cochrane, with the selection of scientific publications and clinical guidelines from the last 10 years.

Results and discussions. Recent guidelines (2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathy, 2023 AHA Scientific Statement) recommend a multidisciplinary approach to patients with DCM of any age from the perspective of two objectives: (1) establishing the phenotype and (2) identifying the genotype. Human genome sequencing is now available and accessible, but data interpretation remains a challenge. The goal of treatment is to improve symptoms of heart failure and ventricular dysfunction. Study data suggest that certain genes can predict the evolution of a specific clinical phenotype. Known genotypes with a high risk of sudden cardiac death are LMNA, truncated variants of FLNC and TMEM43. Patients with these genotypes require cardioverter defibrillator (CDI) implantation at any age. Another challenge is the development of indication criteria and duration of medication for asymptomatic patients at risk of the disease. Understanding the particular molecular mechanisms in pediatric DCM allows for objective stratification of vital risks and selection of personalized treatment.

Conclusions. In the multidisciplinary approach to children with DCM, the interaction between cause, onset and clinical evolution will be taken into account, and determining the genotype-phenotype relationship allows for the selection of personalized treatment.

REZUMAT

RELAȚII GENOTIP-FENOTIP ÎN ABORDAREA COPIILOR CU CARDIOMIOPATIE DILATATIVĂ

Cuvinte-cheie: cardiomiopatie dilatativă, genotip, fenotip, copil

Introducere. Cardiomiopatia dilatativă (CMD) este cel mai frecvent fenotip de cardiomiopatie, caracterizat prin dilatare și disfuncție sistolică a ventriculului stâng. Prevalența CMD pediatrică este de 0,57-1,13/100 000 copii. Genotipul influențează fenotipul și abordarea pacientului.

Obiectivele studiului au vizat analiza cunoștințelor actuale cu referire la importanța legăturilor relaționale de genotip-fenotip în diagnosticul și tratamentul copiilor cu cardiomiopatie dilatativă.

Material și metode. Am utilizat bazele de date electronice PubMed, ScienceDirect, Embase, Cochrane, cu selectarea publicațiilor științifice și ghidurilor clinice din ultimii 10 ani.

Rezultate și discuții. Ghidurile recente (2023 ESC Ghidelines for the management of cardiomyopathy, 2023 AHA Scientific Statement) recomandă o abordare multidisciplinară a pacientului cu CMD de orice vârstă din perspectiva a două obiective: (1) stabilirea fenotipului și (2) identificarea genotipului. Secvențierea genomului uman este acum disponibilă și accesibilă, dar interpretarea datelor rămâne o provocare. Scopul tratamentului este ameliorarea simptomelor de insuficiență cardiacă și disfuncției ventriculare. Datele studiilor sugerează că anumite gene pot prezice evoluția fenotipul clinic specific. Genotipurile cunoscute cu risc major de moarte subită cardiacă sunt LMNA, variante trunchiate de FLNC și TMEM43. Pacienții cu aceste genotipuri necesită implantarea cardioverterului defibrilator (CDI) la orice vârstă. O altă provocare constituie elaborarea criteriilor de indicare și durata medicației pentru pacienții asimptomatici cu risc de boală. Înțelegerea mecanismelor moleculare particulare în CMD copilului permit stratificarea obiectivă a riscurilor vitale și selectarea tratamentului personalizat.

Concluzii. În abordarea multidisciplinară a copiilor cu CMD, se va lua în considerare interacțiunea dintre cauză, debut și evoluție clinică, iar determinarea relației genotip-fenotip permite selectarea tratamentului personalizat.

ORCID iD: 0000-0003-2263-5050

PETROV VICTOR, BURSACOVSCAIA NATALIA, CASTRAVEȚ IRINA

CONDUITA SARCINII ȘI NAȘTERII LA PACIENTELE CU BOALA WILSON

IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

PREGNANCY AND CHILDBIRTH MANAGEMENT IN PATIENTS WITH WILSON'S DISEASE

Keywords: Wilson's disease, pregnancy, childbirth

Introduction: Wilson's disease is a hereditary condition caused by the mutation of the ATP7B gene, responsible for normal copper metabolism, with a frequency of approximately 1 in 30,000 people. The mutation leads to the accumulation of copper in cells, especially in the liver and brain, with the onset of liver failure and neurological problems. Infertility and repeated spontaneous abortions in the first trimesters are more common in women suffering from this condition.

Materials and methods: Presentation of own experience of monitoring and resolving pregnancy in 2 patients with Wilson's disease within the IMC, RM.

Results: Patient R. hospitalized on 09.04.20 for childbirth, with Pregnancy I, Birth I at term of 41 s., PRM, Wilson's disease. Liver cirrhosis. Chronic cholecystitis. Chronic pancreatitis. Triple umbilical cord loop. Birth per via naturalis, without complications. Born a boy, weight 3465 g, length 54 cm, Apgar score 7/8 p. Patient P. hospitalized on 17.07.22 with 39 weeks of pregnancy. III, Birth I. Obstetric history (1 s/a, 1 m/a). Wilson's disease. Chronic Wilsonian hepatitis, minimal activity. Moderate tetra paresis with emphasis on the right side and cerebellar syndrome, cognitive disorders. Bicornuate uterus. On 21.07.22, laparotomy was performed, caesarean section. Born a live girl weighing 3190 g, length 51 cm, Apgar score 8/8 points. When making the decision to preserve and prolong the pregnancy, individual characteristics and severity of the disease were taken into account. Pregnant women were subjected to careful monitoring of blood and urine copper levels, as well as liver function, regularly supervised by a hepatologist and obstetrician-gynaecologist. The described pregnancies were not complicated by preeclampsia, DPPNI and thrombocytopenia.

Conclusion: Pregnancy and childbirth in Wilson's disease are possible in conditions of liver compensation and the absence of progressive neurological symptoms, with adequate drug treatment.

REZUMAT

CONDUITA SARCINII ȘI NAȘTERII LA PACIENTELE CU BOALA WILSON

Cuvintele cheie: Boala Wilson, sarcina, naștere

Actualitatea: Boala Wilson este o afecțiune ereditară, cauzată de mutația genei ATP7B, responsabilă pentru metabolismul normal al cuprului, cu o frecvență de aproximativ 1 la 30 000 de persoane. Mutația duce la acumularea cuprului în celule, în special în ficat și creier, cu instalarea insuficienței hepatice și problemelor neurologice. La femeile care suferă de această afecțiune, sunt mai frecvent întâlnite infertilitatea și avorturile spontane repetate în primele trimestre.

Materiale și metode: Prezentarea experienței proprii de monitorizare și rezolvarea sarcinii la 2 paciente cu boala Wilson în cadrul IMSP IMȘC, Republica Moldova.

Rezultate: Pacienta R. internată la 09.04.20 pentru naștere, cu S I, N I la termen de 41 s., RPPA, Boala Wilson. Ciroză hepatică. Colecistită cronică. Pancreatită cronică. Circulară triplă de cordon ombilical. Naștere per vias naturalis, fără complicații. Născut băiețel, greutate 3465 g, lungime 54 cm, scor Apgar 7/8 p. Pacienta P. spitalizată la 17.07.22 cu Sarcină de 39 săpt. Sarcina III, Nașterea I. AOC (1 a/s, 1 a/m). Boala Wilson. Hepatită cronică wilsoniană, activitate minimă. Tetrapareză moderată cu accent pe partea dreaptă și sindrom cerebelos, tulburări cognitive. Uter bicorn. La 21.07.22 s-a efectuat laparotomie, operație cezariană. Născută fetiță vie cu greutate de 3190 g, lungime 51 cm, scor Apgar 8/8 puncte. La luarea deciziei de a păstra și prelungi sarcina, s-au luat în considerare particularitățile individuale și severitatea bolii. Gravidele au fost supuse monitorizării atente a nivelului de cupru în sânge și urină, precum și a funcției hepatice, supravegheate regulat din partea hepatologului și obstetricianului-ginecolog. Gestațiile descrise nu s-au complicat cu preeclampsie, DPPNI și trombocitopenie.

Concluzii: Sarcina și nașterea în cazul bolii Wilson sunt posibile în condiții de compensare hepatică și absența simptomatologiei neurologice progresive, cu tratament medicamentos adecvat.

NATALIA BARBOVA^{1,2}, VLADIMIR EGOROV¹, ELENA HALABUDENCO¹, IGOR OPALCO¹

PATOLOGII RARE ÎN MONITORINGUL MALFORMAȚIILOR CONGENITALE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

¹ IMSP Institutul Mamei și Copilului

² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemițanu»

SUMMARY

RARE PATHOLOGIES IN THE MONITORING OF CONGENITAL ANOMALIES IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

Introduction. Congenital anomalies (CA) are structural disorders that occur during the intrauterine development of the fetus. In the Republic of Moldova (RM), the CM ranks annually on the second place among the causes of infant mortality. CA that have an incidence of less than 1:2000 are considered rare.

Scope of the study: continuous monitoring of CA in the Republic of Moldova (2013-2022) and comparison of the frequency, sharing and changes over time of rare CA in the population of Moldova with the variables of the European EUROCAT Registry.

Materials and methods. The presented study uses an epidemiological approach. The data of the National Register of the CA for the period 2013-2022, the official data of the National Bureau of Statistics of the Republic of Moldova were used (https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-ata/prevalence_en). CA prevalence were calculated per 1000 newborns (nn).

Results of the study. On the territory of the Republic of Moldova in 2013-2022, 349106 children were born, of which 5361 with CA, representing 1,5% of the number of live births in the study period, the average frequency of CA per 1000 nn was 15,89 compared to EUROCAT – 26,54 live nn. The study presents the results of a comparative analysis of the frequency, structure and changes over time of rare CA in the population of the Republic of Moldova with the values of the EUROCAT Registry. Anomalies of the respiratory system are the rarest in the RM (0,2/1000 nn), as well as in Europe (0,19/1000 nn). In our country, rare diseases include the following CA: anal atresia (0,05‰) compared to EUROCAT (0,27‰), esophageal atresia (0,14/0,09‰), omphalocele (0,1/0,14‰), polydactyly (0,28/0,1‰) and reductional abnormalities (0,37/0,36‰). The values are comparable to these EUROCAT Registry variables. A more detailed analysis will be possible with the improvement of the CA registration in line with EUROCAT recommendations.

Conclusions. The results of present study show the importance of implementing EUROCAT methods in the monitoring of rare CA.

Keywords: rare congenital anomalies, monitoring, frequency, international register EUROCAT.

REZUMAT

PATOLOGII RARE ÎN MONITORINGUL MALFORMAȚIILOR CONGENITALE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Introducere. Malformațiile congenitale (MC) sunt tulburări structurale care apar în timpul dezvoltării intrauterine a fătului. În Republica Moldova (RM) MC se situează anual pe locul al doilea în rândul cauzelor mortalității infantile. MC care au o incidență mai puțin de 1: 2000 se consideră rare.

Scopul studiului: monitoringul continuu al MC în Republica Moldova (2013-2022) și compararea frecvenței, structurii și dinamicii MC rare în populația RM cu indicatorii Registrului European EUROCAT.

Materiale și metode. Lucrarea folosește o abordare epidemiologică. Au fost utilizate datele Registrului Național al MC pentru perioada 2013-2022, datele oficiale ale Biroului Național de Statistică al RM. Pentru analiza comparativă au fost utilizate materiale oficiale ale Registrului EUROCAT și metode statistice recomandate (https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-ata/prevalence_en). Ratele MC au fost calculate la 1 000 de nou-născuți (nn).

Rezultatele studiului. Pe teritoriul Republicii Moldova în anii 2013-2022 s-au născut 349 106 de copii, dintre care 5 361 cu MC, acestea reprezentând 1,5% din numărul de născuți vii în perioada de studiu, frecvența medie de MC pe 1 000 nn a fost 15,89 comparativ cu EUROCAT – 26,54 nn vii. Studiul prezintă rezultatele unei analize comparative a frecvenței, structurii și dinamicii MC rare în populația RM cu indicatorii Registrului EUROCAT. În RM cel mai rar întâlnite sunt malformații sistemului respirator (0,2/1000 nn), ca și în Europa (0,19/1000 nn). În țara noastră bolile rare includ următoarele MC: atrezie anusului (0,05‰) în comparație cu EUROCAT (0,27‰), atrezie de esofag (0,14/0,09‰), omfalocel (0,1/0,14‰), polidactilie (0,28/0,1‰) și anomalii reducționale (0,37/0,36 ‰). Frecvența lor este comparabilă cu acești indicatori de Registru EUROCAT. O analiză mai detaliată va fi posibilă cu îmbunătățirea înregistrării MC în conformitate cu recomandările EUROCAT.

Concluzii. Rezultatele acestui studiu arată importanța implementării metodelor EUROCAT în monitorizarea MC rare.

Cuvinte cheie: malformații congenitale rare, monitoringul, frecvența, registrul internațional „EUROCAT”.

ORCID iD: 0000-0002-6864-107X

© Bernic Jana, Pisarenco Aliona, Litovcenco Anatolii, Petrovici Vergil, Bajurea Ala, Gudumac Eva

BERNIC JANA^{1,2,4,5}, PISARENCO ALIONA^{1,2,4,5}, LITOVCECO ANATOLII^{3,4,5}, PETROVICI VERGIL^{2,4},
BAJUREA ALA^{2,3,4,5}, GUDUMAC EVA^{1,2,4,5}

MULTICHISTOZA RENALĂ - RISC AL ANOMALIILOR ASOCIATE

¹ Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”

² USMF „Nicolae Testemițanu”

³ Catedra de neurochirurgie

⁴ IMSP Institutul Mamei și Copilului

⁵ Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică acad. „Natalia Gheorghiu”

SUMMARY

RENAL MULTICYSTOSIS – RISK OF ASSOCIATED ANOMALIES

Introduction. Multicystic renal dysplasia is a rare congenital anomaly, being found in 1.1 % of all renal – urinary anomalies in children.

Material and methods. We present the case of a newborn, born at 33 weeks of gestation.

The purpose of the study. Familiarization with a rare pathology – multichistic kidney on the left against the background of purulent ventriculitis.

Results. During the intrauterine period at 12 weeks, the ultrasound examination revealed a multichistic kidney on the left, which progressed in size during the pregnancy. Postnatally the diagnosis was confirmed by abdominal CT. Contralateral kidney – megaureterohydronephrosis, gr.IV. Nephrectomy of the multicystic kidney was performed. Histopathological examination confirmed the diagnosis. Postoperatively, on the background of undercompensated acidosis, respiratory failure, the child associated complicated ventriculitis with hydrocephalus. Treatment with preparations from the group of beta- lactams-penicillin was initiated. Or performed a series of cranial punctures. Cerebrospinal fluid shows cytosis 150 cel. (95 % neutrophils, 5 % - lymphocytes). The antibiogram performed – indicates Klebsiella pneumonia 106. On the background of intrauterine infection, the child developed ventriculitis, which associated hydrocephalus. The child is undergoing inpatient treatment.

Discussions. To date, the causes of this anomaly are not known. According to some studies, the incidence of multicystic renal dysplasia varies between 1:3500 and 1:4000 live births.

Conclusions. The etiopathogenesis of multicystic renal dysplasia remains under continuous discussion, in the specialised literature it is more frequently, but the family syndrome and hereditary aspects are also analyzed.

REZUMAT

MULTICHISTOZA RENALĂ - RISC AL ANOMALIILOR ASOCIATE

Întroducere. Multichistoza renală este o anomalie congenitală rară, fiind întâlnită în 1,1% din totalitatea anomaliilor reno-urinare la copil.

Material și metode. Prezentăm cazul unui nou-născut, născut la 33 săptămâni de gestație.

Scopul studiului. Familiarizarea cu o patologie rară – rinichi multichistic pe stânga pe fondal de ventriculită purulentă.

Rezultate. În perioada intrauterină, la 12 săptămâni examenul ecografic a decelat rinichi pe stânga, multichistic, care progresează în dimensiuni pe parcursul sarcinii. Postnatal diagnosticul a fost confirmat prin CT a abdomenului.

Rinichiul contralateral – megaureterohidronefroză, gr. IV. S-a efectuat nefrectomia rinichiului multichistic. Examenul histopatologic a confirmat diagnosticul. Postoperator, pe fondal de acidoză subcompensată, insuficiență respiratorie, copilul a asociat ventriculită complicată cu hidrocefalie.

A fost inițiat tratament cu preparate din grupa beta- lactamicelor - penicilina. Sau efectuat un șir de puncții cranienne. Lichidul cefalorahiduian indică la citoza 150 cel. (95 % neutrofile, 5 % - limfocite). Antibiotograma efectuată – indică la Klebsiela pneumoniae 106. Pe fondal de infecție intrauterină, la copil s-a dezvoltat ventriculita, care a asociat hidrocefalia. Copilul urmează tratament în condiții de staționar.

Discuții. Până în prezent, nu se cunosc cauzele apariției acestei anomalii. Conform unor studii, incidența displaziei renale multichistice variază între 1:3500 și 1:4000 de nou-născuți vii.

Concluzii. Etiopatogenia displaziei renale multichistice rămâne în discuție continuă, în literatura de specialitate este explicată mai frecvent ca o embrio-fetopatie, dar sunt analizate și sindromul familial, aspectele ereditare.

ORCID iD: 0000-0001-6991-9814

RAILEAN SILVIA, POȘTARU CRISTINA, URSU DANIS, RUSU-RADZICHEVICI NATALIA

TRATAMENTUL CHIRURGICAL ORTOPEDIC AL COPIILOR CU DESPICĂTURI LABIO-MAXILO-PALATINE

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică, pedodonție „Ion Lupan”*

SUMMARY

ORTHOPEDIC SURGICAL TREATMENT OF CHILDREN WITH CLEFT LIP, MAXILLA, AND PALATE DEFORMITIES.

Introduction: Congenital malformations rank second in the causes of death among children worldwide. Those who survive often face aesthetic, functional, and psychological difficulties throughout their growth and development.

Purpose of the Study: To improve the aesthetic and functional aspects of children with cleft lip, maxilla, and palate deformities.

Materials and Methods: In the pediatric oro-maxillofacial surgery university clinic, cases of children born with cleft lip, maxilla, and palate deformities were studied during the years 2020-2025. Additionally, preschool and school-aged children with cleft lip and palate were clinically and paraclinically examined to establish aesthetic and functional defects. Rhinoplasty and rhinosseptoplasty were indicated based on the child's age.

Results: From 2020 to 2025, 628 children were born with cleft lip, maxilla, and palate deformities. Among them, 318 (50.6%) children had total clefts of the lip and palate (unilateral 219 children and bilateral 99 children). 78 children (12.4%) had lip clefts (58 unilateral and 17 children with bilateral). 219 (34.8%) children had palatine clefts. The male-to-female ratio was 56.4% to 43.6%. Out of 628 children with primary clefts, 13 (2.1%) were diagnosed with rare clefts according to Tessier classification. Constant orthodontic rehabilitation did not yield effective results. Surgical restoration for aesthetic and functional purposes was performed in two stages. Rhinoplasty was performed on preschool-aged children, while rhinosseptoplasty was performed on adolescents.

Conclusion: Constant orthodontic rehabilitation and surgical rehabilitation in two stages allow children with cleft lip, maxilla, and palate deformities to achieve effective functional and aesthetic results.

Key words: *cleft lip and palate, unilateral cleft lip and palate, bilateral cleft lip and palate, surcodary surgical rehabilitation.*

REZUMAT

TRATAMENTUL CHIRURGICAL ORTOPEDIC AL COPIILOR CU DESPICĂTURI LABIO-MAXILO-PALATINE

Introducere. Malformațiile congenitale ocupă locul doi în cauza decesului copiilor în toată lumea. Cei care supraviețuiesc permanent întâmpină greutăți de ordin estetic, funcțional, psihologic pe toată perioada de creștere și dezvoltare a copilului.

Scopul lucrării: Studiul clinico-paraclinic al unui lot de copii cu despicături labio-maxilo-palatine pentru ameliorarea aspectului morfologic și funcțional acestor copii.

Materiale și metode. În clinica universitară de chirurgie oromaxilofacială pediatrică s-au studiat cazurile de copii care s-au născut cu despicături labio-maxilo-palatine (anii 2020-2025). Paralel copii de vârstă preșcolară și școlară

cu despicături labio-maxilo-palatine au fost examinați clinic și paraclinic pentru a stabili defectele estetice și funcționale. Rinoplastia și rinoseptoplastia au fost indicate în raport de vîrstă copilului.

Rezultate. Din 2020 până în 2025 s-au născut 628 de copii cu despicături labio-maxilo-palatine. Din ei, 318 (50%) au fost diagnosticați cu despicături totale de buză și palatin (unilaterale- 219 copii, bilateral 99 copii). 78 (12,4%) copii cu despicături labiale (unilaterale – 58 copii, bilateral – 17 copii). Cu despicături palatine au fost înregistrați 232 copii. Copii de genul masculin – 56,4%, iar de genul feminin – 43,6%. Din cei 628 copii cu despicături primare, 13 (2,1%) au fost stabilite la copii cu despicături rare de diferite grade după clasificarea Tessier. Reabilitarea ortodontică constantă nu îndeplinește rezultate eficiente – sensul acest ei fraze?. Restabilirea chirurgicală cu scop estetic și funcțional s-a efectuat în două etape – cheilorinoplastia în perioada preșcolară și la etapa doi cheilorinoseptoplastia în perioada de adolescență.

Concluzii: Reabilitarea constantă ortodontică și reabilitarea chirurgicală în două etape permite copilor cu despicături labio-maxilo-palatine obținerea unor rezultate eficiente funcționale și estetice.

Cuvinte cheie: despicături labiale, despicături palatine, despicături totale unilateral, despicături labiomaxilopalatine bilateral.

ORCID iD: 0000-0002-8919-3317

UTCHINA O.¹, DRAGANEL A.^{1,2}, BOIAN V.^{1,2}

DISFUNȚII COLONICE NEUROGENE ÎN MALFORMAȚIILE ANORECTALE

¹ IMSP Institutul Mamei și Copilului

² USMF „Nicolae Testemițanu”

SUMMARY

NEUROGENIC COLONIC DYSFUNCTION IN ANORECTAL MALFORMATIONS

Introduction. Extrinsic neuronal lesions in congenital malformations in children lead to the development of Neurogenic Colonic Dysfunction (NCD). It is well known that anorectal malformations (ARMs), with a frequency of up to 60%, are often associated with abnormalities of other systems and organs, among which central nervous system and spinal neuronal axis involvement play a significant role. The incidence of NCD is influenced by multiple factors, but on average, it is found in up to 40% of ARM cases.

Objective: To determine the correlation between spinal neuronal axis defects and long-term functional outcomes in patients operated on for ARMs.

Material and Methods. A retrospective, observational study was conducted. The study included 48 children hospitalized and surgically treated for ARMs between 2017 and 2021. These patients underwent postoperative recovery stages and were evaluated according to a standardized diagnostic protocol, including local physical examination, radiological imaging, and neurophysiological assessment. Surgical correction was performed using A. Peña's technique: perineal proctoplasty (PSARP) or abdomino-perineal proctoplasty.

Results. Despite recovery therapy, 9 children (18.75%) operated on for ARMs continued to experience fecal and urinary incontinence after the age of 3. MRI (1.5 Tesla) examination of the lumbosacral region revealed 2 cases (4.17%) of spina bifida occulta, 6 cases (12.5%) of tethered cord (filum terminale), and 1 case (2.08%) with a combination of these pathologies. Statistical analysis demonstrated a significant correlation between the presence of occult spinal dysraphism and the persistence of pelvic dysfunctions.

Conclusions. The persistence of pelvic dysfunctions in children operated on for ARMs is frequently caused by occult spinal dysraphism, leading to neurogenic colonic dysfunction. The association of these conditions with ARMs worsens the long-term functional prognosis, necessitating a specialized therapeutic approach.

Keywords: anorectal malformations, spinal dysraphism, neurogenic colonic dysfunction.

REZUMAT

DISFUNȚII COLONICE NEUROGENE ÎN MALFORMAȚIILE ANORECTALE

Introducere. Leziunile neuronale extrinseci în malformațiile congenitale la copii determină dezvoltarea Disfuncției Colonice Neurogene (DCN). Este bine cunoscut faptul că malformațiile anorectale (MAR), cu o frecvență de până la 60%, se asociază frecvent cu anomalii ale altor sisteme și organe, printre care afectarea sistemului nervos central și a axului neuronal spinal care ocupă un loc important. Incidența DCN este influențată de mai mulți factori, dar, în medie, se întâlnește în până la 40% dintre cazurile de MAR.

Scopul lucrării: Determinarea corelației dintre defectele axului neuronal spinal și rezultatele funcționale pe termen lung la pacienții operați pentru MAR.

Material și metode. A fost efectuat un studiu retrospectiv, observațional. Studiul a inclus 48 de copii internați și operați pentru MAR în perioada 2017-2021. Aceștia au urmat etapele de recuperare postoperatorie și au fost evaluați conform unui protocol diagnostic standardizat, incluzând examen fizic locoregional, imagistică radiologică și neurofiziologică. Corecția chirurgicală s-a realizat conform tehnicii propuse de A. Pena: proctoplastie perineală (PSARP) sau proctoplastie abdomino-perineală.

Rezultate. În ciuda terapiei de recuperare, la 9 copii (18,75%) operați pentru MAR, după vârsta de 3 ani, au persistat simptomele de incontinență fecală și urinară. Examinarea RMN (1,5 Tesla) a regiunii lombo-sacrale a evidențiat: 2 cazuri (4,17%) de spina bifida oculta, 6 cazuri (12,5%) de tethered cord (filum terminale) și 1 caz (2,08%) cu combinație între aceste patologii. Analiza statistică a evidențiat o corelație semnificativă între prezența disrafismelor spinale și persistența disfuncțiilor pelviene.

Concluzii. Persistența disfuncțiilor pelviene la copiii operați pentru MAR este frecvent determinată de disrafismele spinale oculte, care generează disfuncții colonice neurogene. Asocierea acestora cu MAR agravează prognosticul funcțional pe termen lung, impunând o abordare terapeutică specializată.

Cuvinte cheie: malformații anorectale, disrafisme spinale, disfuncție colonică neurogenă.

ORCID iD: 0000-0002-5041-9315

CABAC-POGOREVICI IRINA¹, CHEIBAȘ DORINA^{1,2}, REVENCO VALERIU^{1,2}

FRAGILITATEA PIELII ȘI A INIMII: IMPLICAȚIILE CARDIOVASCULARE ALE EPIDERMOLIZEI BULOASE. CAZ CLINIC

*IMSP Institutul de Cardiologie
USMF „Nicolae Testemițanu”*

SUMMARY

SKIN AND HEART FRAGILITY: THE CARDIOVASCULAR IMPLICATIONS OF EPIDERMOLYSIS BULLOSA. CASE REPORT

Introduction: Epidermolysis bullosa (EB) is a rare genetic disorder characterized by skin fragility and the recurrent formation of blisters on the skin, oral mucosa, and esophagus. The disease is caused by genetic mutations affecting proteins involved in keratinocyte adhesion and structural stability, such as keratins 5 and 14 (EBS), integrin $\alpha 6 \beta 4$, collagen XVII, and collagen VII (DEB). In recent years, an increasing number of cardiac abnormalities have been reported in patients with EB, including cardiomyopathies, aortopathies, and arrhythmias. The most severe complication is dilated cardiomyopathy (DCM), and is associated with an increased risk of mortality.

Study purpose. Characteristics of bullous epidermolysis in the prism of a clinical case.

Results: A 42-year-old female diagnosed with DEB since childhood presented with progressive dyspnea, palpitations, and reduced exercise tolerance. She had a 15-year history of atrial fibrillation but was hospitalized for the first time in the cardiology department. Transthoracic echocardiography (TTE) revealed a left ventricular ejection fraction (LVEF) of 55%, dilation of the atria and right ventricle, mild mitral stenosis with grade III valvular regurgitation, and moderate pulmonary hypertension. The treatment included beta-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists, diuretics, and ACE inhibitors, with recommendations for outpatient follow-up. After six months, the patient was readmitted with worsening symptoms. TTE showed an LVEF of 51%, progressive dilation of all cardiac chambers, and worsening valvular regurgitation. An SGLT2 inhibitor was added to the treatment regimen. Upon a subsequent admission six months later, the LVEF had decreased to 45%, with severe mitral regurgitation, severe pulmonary hypertension, and moderate pericardial effusion. Although surgical correction of the valvular pathology was recommended, the patient refused due to high surgical risks. Medication adherence was good, except for oral anticoagulants, which exacerbated her skin lesions. The patient was discharged with optimized heart failure therapy, which partially improved her symptoms.

Conclusions: Despite optimal medical therapy and good treatment adherence, the patient's heart failure continued to progress, with declining LVEF, chamber dilation, and worsening valvular regurgitation. The rarity of this complication limits the availability of specific studies and treatments. Regular cardiovascular evaluations are essential for patients with EB to detect early structural and functional changes, allowing for timely and effective therapeutic interventions.

Key words: Epidermolysis bullosa, dilated cardiomyopathy, heart failure

REZUMAT

FRAGILITATEA PIELII ȘI A INIMII: IMPLICAȚIILE CARDIOVASCULARE ALE EPIDERMOLIZEI BULOASE. CAZ CLINIC

Introducere: Epidermoliza buloasă (EB) - o boală genetică rară, caracterizată prin fragilitatea pielii și formarea recurentă de vezicule la nivelul pielii, mucoasei orale și esofagului. Boala este cauzată de mutații genetice care afectează

proteinele implicate în aderența și stabilitatea keratinocitelor - keratinele 5 și 14 (EBS), integrina $\alpha 6 \beta 4$ și colagenul XVII, respectiv colagenul VII (DEB). În ultimii ani, s-au raportat tot mai frecvent anomalii cardiace la pacienții cu EB, inclusiv cardiomiopatii, aortopatii și aritmii, cea mai gravă fiind cardiomiopatia dilatativă, fiind asociată cu un risc crescut de mortalitate.

Scopul studiului. Caracteristica epidermolizei buloase prin prisma unui caz clinic.

Rezultate. Pacienta, 42 de ani, diagnosticată cu DEB din copilărie, s-a prezentat cu dispnee progresivă, palpitații și scăderea toleranței la efort. Cunoscută cu fibrilație atrială de 15 ani, internată pentru prima dată în secția de cardiologie. Ecocardiografia (ECOCG) a evidențiat o fracție de ejeție (FE) de 55%, dilatarea atriilor și ventriculului drept, stenoză mitrală ușoară cu regurgitare valvulară (grad III) și hipertensiune pulmonară moderată. Tratamentul a inclus beta-blocante, antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi, diuretice și IECA, cu recomandări la domiciliu. După 6 luni, pacienta a revenit cu simptome agravate. ECOCG a arătat o FE de 51%, cu dilatarea progresivă a tuturor cavităților cardiace și agravarea regurgitărilor valvulare. A fost adăugat un inhibitor SGLT2. La o nouă internare, după alte 6 luni, FE scăzuse la 45%, cu regurgitare mitrală severă, hipertensiune pulmonară severă și lichid pericardic moderat. Deși s-a propus corecție chirurgicală a patologiei valvulare, pacienta a refuzat intervenția din cauza riscurilor operatorii. Complanța la tratament a fost bună, cu excepția anticoagulantelor orale, care agravau leziunile cutanate. Pacienta a fost externată cu tratament optimizat, care a ameliorat parțial simptomele.

Concluzii: Deși pacienta a urmat o terapie medicamentoasă optimă și aderență bună la tratament, insuficiența cardiacă a continuat să progreseze, cu scăderea fracției de ejeție, dilatarea cavităților și agravarea regurgitărilor valvulare. Raritatea acestei complicații limitează existența studiilor și a tratamentelor specifice. Pacienții cu EB trebuie supuși unor evaluări cardiovasculare regulate, pentru a detecta precoce modificările structurale și funcționale și pentru a permite o intervenție terapeutică promptă și eficientă.

Cuvinte cheie: epidermoliză buloasă, cardiomiopatie dilatativă, insuficiență cardiacă.