

## ARTICOLE ORIGINALE

Mariana Sprincean, Svetlana Hadjiu, Stela Racoviță, Andreea Roșca, Nadejda Lupușor, Viorica Galbur, Olga Tihai, Cornelia Călcîi, Halabudenco Elena, Aliona Dumitraș, Ninel Revenco, Groppa S.

UNELE ASPECTE NEUROGENETICE ÎN TULBURĂRILE MITOCONDRIALE PRIMARE PENTRU PERIOADA 2013-2019

Revenco Ninel, Dolapciu Elena, Turcu Oxana.

CONCEPTE ACTUALE ALE BOLII GRANULOMATOARE CRONICE

Hadjiu Svetlana, Sprincean Mariana, Rotari Adrian, Martalog Petru, Cenușa Florin, Tihai Olga, Revenco Ninel.

SINDROMUL NESCAV: CAZ CLINIC

USMF „NICOLAE TESTEMIȚANU”

SOCIETATEA DE PEDIATRIE  
DIN REPUBLICA MOLDOVA

## CONFERINȚA NAȚIONALĂ „ZIUA BOLILOR RARE 2024”

### NATIONAL CONFERENCE “RARE DISEASE DAY 2024”



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AL REPUBLICII MOLDOVA

Chișinău, 2024

CONFERINȚA NAȚIONALĂ

NATIONAL CONFERENCE

„ZIUA BOLILOR RARE 2024”

“RARE DISEASE DAY 2024”

28-29 FEBRUARIE, 2024

## CUPRINS

## CONTENTS

### ARTICOLE ORIGINALE

### ORIGINAL ARTICLES

Mariana Sprincean, Svetlana Hadjiu, Stela Racoviță, Andreea Roșca, Nadejda Lupușor, Viorica Galbur, Olga Tihai, Cornelia Călcii, Halabudenco Elena, Aliona Dumitraș, Ninel Revenco, Groppa S.  
UNELE ASPECTE NEUROGENETICE ÎN TULBURĂRILE MITOCONDRIALE PRIMARE

7

Mariana Sprincean, Svetlana Hadjiu, Stela Racovita, Andreea Rosca, Nadejda Lupusor, Viorica Galbur, Olga Tihai, Cornelia Calcii, Halabudenco Elena, Aliona Dumitras, Ninel Revenco, Groppa S.  
SOME NEUROGENETIC ASPECTS IN PRIMARY MITOCHONDRIAL DISORDERS

### REVIU DE LITERATURĂ

### REVIEW OF THE LITERATURE

Revenco Ninel, Dolapciu Elena, Turcu Oxana.  
CONCEPTE ACTUALE ALE BOLII GRANULOMATOARE CRONICE

13

Revenco Ninel, Dolapciu Elena, Turcu Oxana.  
CURRENT CONCEPTS OF CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE

### CAZ CLINIC

### CLINICAL CASE

Hadjiu Svetlana, Sprincean Mariana, Rotari Adrian, Martalog Petru, Cenușa Florin, Tihai Olga, Revenco Ninel.  
SINDROMUL NESCAV: CAZ CLINIC

18

Hadjiu Svetlana, Sprincean Mariana, Rotari Adrian, Martalog Petru, Cenușa Florin, Tihai Olga, Revenco Ninel.  
NESCAV SYNDROME: CLINICAL CASE

Călcii Cornelia, Hadjiu Svetlana, Sprincean Mariana, Natalia Balica, Feghiu Ludmila, Lupușor Nadejda, Griu Corina, Cuzneț Ludmila, Revenco Ninel, Groppa Stanislav.  
STATUSUL EPILEPTIC ÎN CONTEXTUL SCLEROZEI TUBEROASE: CAZ CLINIC

24

Calcii Cornelia, Hadjiu Svetlana, Sprincean Mariana, Natalia Balica, Feghiu Ludmila, Lupusor Nadejda, Griu Corina, Cuznet Ludmila, Revenco Ninel, Groppa Stanislav.  
STATUS EPILEPTICUS IN THE CONTEXT OF TUBEROUS SCLEROSIS: A CLINICAL CASE

Băluțel T., Paveliuc E., Beniș S., Munteanu V., Alexeev V., Marcova N., Ciuntu A.  
DISPLAZIA IMUNO-OSOASĂ SCHIMKE: ASPECTE EVOLUTIVE ȘI CLINICE: PREZENTARE DE CAZ CLINIC

29

Balutel T., Paveliuc E., Benis S., Munteanu V., Alexeev V., Marcova N., Ciuntu A.  
SCHIMKE IMMUNO-OSSEOUS DYSPLASIA: EVOLUTIONARY AND CLINICAL ASPECTS: CLINICAL CASE REPORT

Galina Eșanu, Cătălina Corpaci, Elena Grajdian, Nelea Buga, Corina Conica, Valentin Țurea.  
CAZURI INDIVIDUALE DE ANEMIE LA COPII

35

Galina Esanu, Catalina Corpaci, Elena Grajdian, Nelea Buga, Corina Conica, Valentin Turea.  
INDIVIDUAL CASES OF ANEMIA IN CHILDREN

**Comitetul organizatoric:**

Președinte:	Prof. Ninel Revenco, dr. hab. șt. med., Șef Departament Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Președintele Societății de Pediatrie din Republica Moldova
Co-Președinte:	Conf. Gladun Sergiu, dr. șt. med., Director IMSP IMC
Secretar:	Conf. Olga Cîrstea, dr. șt. med., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Membri:	Conf. Ușurelu Natalia, dr. șt. med., IMSP IMC Conf. Barbova Natalia, dr. șt. med., IMSP IMC Conf. Sacară Victoria, dr. șt. med., IMSP IMC Conf. Rotari Adrian, dr. șt. med., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” Conf. Călcii Cornelia, dr. șt. med., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” Conf. Gorbunov Galina, dr. hab. șt. med., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” Asist. Dolapciu Elena, dr. șt. med., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

**Comitetul științific:**

Președinte:	Prof. Svetlana Hadjiu, dr. hab. șt. med., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Co-Președinte:	Conf. Ușurelu Natalia, dr. șt. med., IMSP IMC
Membri:	Conf. Sprîncean Mariana, dr. hab. șt. med., USMF „Nicolae Testemițanu” Conf. Barbova Natalia, dr. șt. med., IMSP IMC Conf. Sacară Victoria, dr. șt. med., IMSP IMC Conf. Angela Cracea, dr. șt. med., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

## COMITETUL ORGANIZATORIC:

**Președinte:** Prof. Ninel Revenco, dr. hab. șt. med., Șef Departament Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Președintele Societății de Pediatrie din Republica Moldova

**Co-președinte:** Conf. Gladun Sergiu, dr. șt. med., Director IMSP IMC

**Secretar:** Conf. Olga Cîrstea, dr. șt. med., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

**Membri:** Conf. Ușurelu Natalia, dr. șt. med., IMSP IMC

Conf. Barbova Natalia, dr. șt. med., IMSP IMC

Conf. Sacară Victoria, dr. șt. med., IMSP IMC

Conf. Rotari Adrian, dr. șt. med., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Conf. Călcii Cornelia, dr. șt. med., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Conf. Gorbunov Galina, dr. hab. șt. med., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Asist. Dolapciu Elena, dr. șt. med., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

## COMITETUL ȘTIINȚIFIC:

**Președinte:** Prof. Svetlana Hadjiu, dr. hab. șt. med., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

**Co-președinte:** Conf. Ușurelu Natalia, dr. șt. med., IMSP IMC

**Membri:** Conf. Sprincean Mariana, dr. hab. șt. med., USMF „Nicolae Testemițanu”

Conf. Barbova Natalia, dr. șt. med., IMSP IMC

Conf. Sacară Victoria, dr. șt. med., IMSP IMC

Conf. Angela Cracea, dr. șt. med., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

## DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

„Ziua bolilor rare 2024”, conferință națională (2024 ; Chișinău). Conferința națională „Ziua bolilor rare 2024” = National Conference „Rare Disease Day 2024”, 28-29 februarie, 2024 / comitetul științific: Svetlana Hadjiu (președinte) [et al.]. – Chișinău : [S. n.], 2024 (Taicom (Ridgeone Group)). – 81 p. : fig., tab.

Cerințe de sistem: PDF Reader.

Antetit.: Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, USMF „Nicolae Testemițanu”, Societatea de Pediatrie din Republica Moldova. – Texte : lb. rom., engl. – Cuprins paral.: lb. rom., engl. – Rez.: lb. rom., engl., rusă. – Referințe bibliogr. la sfârșitul art.

ISBN 978-9975-58-304-6 (PDF).

616-039-053.2(082)=135.1=111

Z 73



Editat la Tipografia Taicom | Ridgeone Group SRL  
Comanda Nr. 55/0224  
Republica Moldova, or. Chișinău, str. Alexandru cel Bun, 111  
taicom@taicom.md | www.taicom.md  
022-227-368 | 067-713-082

### Agenda

#### Conferinței naționale științifico-practice „Ziua Bolilor Rare 2024”

28-29 februarie 2024

organizată de Ministerul Sănătății al Republicii Moldova,  
USMF ”Nicolae Testemițanu”,  
Societatea de Pediatrie din Moldova,  
IMSP Institutul Mamei și Copilului,  
Centrul Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală,  
de comun cu  
Asociația Reabilitării Copiilor cu Fenilcetonurie (ARC-PKU)  
Asociația Obștească ”S.O.S. Autism”  
Asociația Obștească ”Copiii ploii”

Locația: Aula „Victor Ghețeu”,  
USMF ”Nicolae Testemițanu”,  
str. Burebista 93, mun. Chișinău, Republica Moldova  
Eveniment înregistrat pe [www.rarediseaseday.org](http://www.rarediseaseday.org)

#### PROGRAMUL EVENIMENTULUI PRECONFERINȚĂ 28 februarie 2024 On-line

10:00 – 10:30	<b>Înregistrarea participanților</b>
10:30 – 11:00	<b>Prezentări de salut:</b> <i>Dr. hab. șt. med., Prof. Ninel Revenco, Președinte Societatea Pediatrie din Moldova, Șef Department Pediatrie, USMF ”Nicolae Testemițanu”</i> <i>Dr. șt. med., Conf. Natalia Ușurelu, IMSP IMC</i>
11:00 – 11:25	<b>Erorile înnăscute ale imunității în Republica Moldova</b> <i>Dr. hab. șt. med., Prof. M.c.AȘM Svetlana Șciuca, USMF ”Nicolae Testemițanu”</i>
11:25 – 11:50	<b>Noi direcții de colaborare între geneticieni și chirurșii pediatri</b> <i>Dr. hab. șt. med., Prof. Jana Bernic, USMF ”Nicolae Testemițanu”</i> <i>Dr. Railean Silvia, USMF ”Nicolae Testemițanu”</i>
11:50 – 12:15	<b>Evidențe rare în monitoring-ul malformațiilor congenitale în Moldova</b> <i>Dr. șt. med., Conf. Natalia Barbova, IMSP IMC</i>
12:15 – 12:40	<b>Posibilități și limite curative în corecția chirurgicală a viciilor congenitale.</b> <i>Dr. Boian Veaceslav, Sef Lab. Șt. Chirurgie, IMSP IMC</i>
12:40 – 13:05	<b>Afectările cardiace și bolile rare</b> <i>Dr. șt. med., Conf. Adela Stamat, USMF ”Nicolae Testemițanu”</i>
13:05 – 13:15	<b>Utilizarea metodei de isoelectrofoculare a Transferinei serice ca ”standard de aur” în screening-ul Dereglărilor Congenitale ale Glicozilării</b> <i>Drd. Chiril Boiciuc, cercet. șt. IMSP IMC</i>
13:15 – 13:25	<b>Bolile rare sub ”masca” Dereglărilor Congenitale ale Glicozilării</b> <i>Drd. Daniela Blăniță, cercet. șt. IMSP IMC</i>
13:25 – 13:35	<b>Analize biochimice și moleculare în cohortă de pacienți pediatrici suspecți pentru maladii mitocondriale</b> <i>Drd. Doina Secu, cercet. șt. IMSP IMC</i>

13:35 – 13:45	<b>Metoda TP-PCR în analiza fragmentelor genomice repetitive scurte în diagnosticul bolilor rare</b> <i>Drd. Alexandr Dorif, cercet. șt. IMSP IMC</i>
13:45 – 13:55	<b>Manifestările cardiovasculare în patologii neuromusculare: rolul miARN</b> <i>Drd. Iulia Rodoman, secund. clinic, IMSP IMC</i>
13:55 – 14:05	<b>Dinamica screening-ului neonatal la Fenilcetonurie în Moldova</b> <i>Ușurelu Dan-Cristian, biolog CSRGM IMSP IMC</i>
14:05 – 14:15	<b>Sindroame microdeleționale rare în practica autohtonă</b> <i>Dr. Egorov Vladimir, cercet.șt. superior, IMSP IMC</i>
14:15 – 14:25	<b>Persistența cloacei. Posibilități și limite curative</b> <i>Dr. Draganel Andrei, cercet. șt. Lab. Chirurgie, IMSP IMC</i>
14:25 – 14:35	<b>Identificarea și asocierea plomorfismelor genetice MTHFR la pacientele cu mortinatalitate la termen</b> <i>Drd Natalia Bursacovschi, medic, CSRGM IMSP IMC</i>
14:35 – 14:45	<b>Gena PRKDS asociată cu imunodeficiență – prezentare caz clinic</b> <i>Drd Cristina Tomacinschi, IMSP IMC</i>
14:45 – 14:55	<b>Aspecte genetice ale hipoacuziei neurosensoriale nonsindromice: mutațiile la nivelul genei GJB2</b> <i>Drd Buza Anastasia, Lab Genetică, USMF ”Nicolae Testemițanu”</i>
14:55 – 15:05	<b>Diagnosticul molecular-citogenetic în practica medicală a CSRGM</b> <i>Tamara Croitori, biolog lab, CSRGM IMSP IMC</i>
15:05 – 15:15	<b>Screening-ul neonatal-pilot molecular-genetic pentru Amiotrofia Spinală (SMA) – aspecte metodologice și practice</b> <i>Drd. Iulia Coliban, cercet. șt. IMSP IMC</i>
15:15 – 15:30	<b>Pubertate precoce. Sindromul McCune-Albright.</b> <i>Dr. hab. șt. med., Conf. Gorbunov Galina, USMF ”Nicolae Testemițanu”</i>
15:15 – 15:30	<b>Întrebări și discuții/ Încheierea lucrărilor sesiunii</b>

**CONFERINȚA**

**29 februarie 2024**

Sesiune plenară, Aula „Victor Ghețeu”

13:00 – 13:30	<b>Înregistrarea participanților</b> <i>Film de fundal ”Ziua Bolilor Rare 2024”, Video Retrospectiva Flash-mob 2016-2023</i>
13:30 – 14:00	<b>Prezentări de salut:</b> <i>Dna Ala Nemerenco, Ministru al Sănătății Republicii Moldova</i> <i>Dna Ana Oglindă, Deputat în Parlamentul Republicii Moldova</i> <i>Prof. Groppa Stanislav, USMF ”Nicolae Testemițanu”, Academician al AȘM</i> <i>Dl Sergiu Gladun, Director IMSP IMC</i> <i>Prof. Ninel Revenco, Președinte Societatea Pediatrie din Moldova, Șef Department Pediatrie, USMF ”Nicolae Testemițanu”</i>
14:00 – 14:25	<b>Perspectivile Programului Național pe Boli Rare în Moldova</b> <i>Dr. șt. med., Conf. Natalia Ușurelu, IMSP IMC</i>
14:25 – 14:50	<b>Bolile autoinflamatorii: diagnostic și tratament</b> <i>Dr. hab. șt. med., Prof. Ninel Revenco, Președinte Societatea Pediatrie din Moldova, Șef Department Pediatrie, USMF ”Nicolae Testemițanu”</i>
14:50 – 15:15	<b>Perspectivile diagnosticului molecular-genetic al bolilor rare în Moldova</b> <i>Dr. hab. șt. biol., Conf. Victoria Sacară, IMSP IMC</i>
15:15 – 15:40	<b>Sindroame genetice asociate cu maladii neurologice la copii</b> <i>Dr. hab. șt. med., Prof. Svetlana Hadjiu, USMF ”Nicolae Testemițanu”</i>
15:40 – 16:05	<b>Unele aspecte neurogenetice în tulburările mitocondriale primare</b> <i>Dr. hab. șt. med., Conf. Sprincean Mariana, USMF ”Nicolae Testemițanu”</i>
16:05 – 16:30	<b>Gala Pacienților cu Boli Rare</b> <i>Istorii reale ale pacienților cu boli rare</i> <i>Viorica Cobzarenco, Administrator ARC-PKU (ONG)</i> <i>Aliona Dumitraș, Director AO ”S.O.S. Autism”</i> <i>Doina Losețchi, Director AO ”Copiii Ploii”</i>
16:30 – 17:00	<b>Întrebări și discuții/ Încheierea lucrărilor conferinței</b>



© MARIANA SPRINCEAN<sup>1,2</sup>, SVETLANA HADJIU<sup>1,2</sup>, STELA RACOVITĂ<sup>1</sup>,  
ANDREEA ROȘCA<sup>1</sup>, NADEJDA LUPUȘOR<sup>1,2</sup>, VIORICA GALBUR<sup>1</sup>, OLGA TIHAI<sup>1,2</sup>,  
CORNELIA CALCII<sup>1,2</sup>, HALABUDENCO ELENA<sup>2</sup>, ALIONA DUMITRAȘ<sup>1</sup>, NINEL REVENCO<sup>1,2</sup>, GROPPA S.<sup>1,3</sup>

## UNELE ASPECTE NEUROGENETICE ÎN TULBURĂRILE MITOCONDRIALE PRIMARE

<sup>1</sup> Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup> IMSP Institutul Mamei și Copilului

<sup>3</sup> Catedra Neurologie nr. 2

### REZUMAT

**Cuvinte cheie:** aspecte neurogenetice, sindromul MELAS, tulburări mitocondriale, primare

*Introducere.* Tulburările mitocondriale primare (TMP) reprezintă un grup mare de boli genetice rare, cu o variabilitate fenotipică înaltă, variind de la afectare izolată a unui organ la adulți până la implicare multisistemică la copii. *Scopul studiului:* Înțelegerea neuropatogenezei și recunoașterea simptomelor timpurii pentru facilitarea diagnosticării pacienților cu TMP, prin prisma unui caz clinic. *Metode.* A fost evaluată o fetiță de 4 ani prin intermediul cercetării clinice și genetice la Institutul Mamei și Copilului. *Rezultate.* Acuze la adresare: lipsa mișcărilor în membrul superior și inferior pe dreapta, tulburări de echilibru, afazie, tulburări de memorie. Istoricul bolii: la un an și 8 luni pe fondalul unei pneumonii, copilul dezvoltă primă criză convulsivă generalizată, ulterior crizele s-au repetat de mai multe ori pentru ce s-a inițiat un tratament cu medicamente anticonvulsivante. Manifestări clinice: hemipareză pe dreapta și disfazie motorie, regres cognitiv în evoluție. Examen imagistic prin RMN cerebrală și Angio-CT: focar ischemic cu localizare fronto-parieto-temporal sugestiv pentru un accident vascular cerebral ischemic (AVCI) și encefalomalacie postischemică cortico-subcorticală, malformații arterio-venoase cerebral pe stânga. În evoluție, pe baza rezultatelor obținute prin examen genetic-molecular – secvențiere de generație următoare (NGS) cu paneluri țintă s-au constatat anomalii în gena MT-TL1, variante patogene m.3243A>G, m.3271T>C și gena MT-ND5, m.13513G>A), totodată și pe baza implicării multisistemice, a fost confirmat diagnosticul: Encefalopatie mitocondrială, sindromul MELAS cu afectare multisistemică, confirmată genetic (m.3243A>G). În procesul de urmărire a pacientei, au fost evaluate și excluse alte diagnostice. *Concluzii.* Recunoașterea cauzelor care provoacă apariția AVC la copii este un lucru important. Deși foarte rar, AVC se poate dezvolta în cadrul TMP. În cazul discutat, deoarece cauza AVCI n-a fost găsită, iar deficitul cognitiv era în progres, s-a decis examenul molecular-genetic. În rezultatul examinărilor s-a confirmat diagnosticul final, sindromul MELAS, care poate fi responsabil de această tulburare. Astfel, evaluarea cauzelor neurogenetice este rezonabilă în cazurile cu etiologie necunoscută a AVCI.

### SUMMARY

#### SOME NEUROGENETIC ASPECTS IN PRIMARY MITOCHONDRIAL DISORDERS

**Keywords:** neurogenetic aspects, MELAS syndrome, primary mitochondrial disorders

*Introduction.* Primary mitochondrial disorders (PMD) represent a large group of rare genetic diseases with high phenotypic variability, ranging from isolated organ involvement in adults to multisystem involvement in children. *Aim of the study:* To understand neuropathogenesis and recognize early symptoms to facilitate diagnosis of patients with PMD through the lens of a clinical case. *Methods.* A 4-year-old girl was evaluated through clinical and genetic research at the Institute of Mother and Child. *Results.* Allegations at referral: lack of movement in the upper and lower limb on the right, balance disorders, aphasia, memory disorders. History of the disease: at one year and 8 months on the background of pneumonia, the child develops the first generalized convulsive seizure, subsequently the seizures repeated several times for which a treatment with anticonvulsant drugs was initiated. Clinical manifestations: right hemiparesis and motor dysphasia, evolving cognitive regression. Imaging examination by brain MRI and Angio-CT: ischemic focus with fronto-parieto-temporal localization suggestive of an ischemic stroke (IS) and cortico-subcortical postischemic



encephalomalacia, cerebral arterio-venous malformations on the left. In evolution, based on the results obtained by molecular genetic examination - next generation sequencing (NGS) with target panels abnormalities in MT-TL1 gene, pathogenic variants m.3243A>G, m.3271T>C and MT-ND5 gene, m.13513G>A) were found, at the same time and based on multisystem involvement, the diagnosis was confirmed: Mitochondrial encephalopathy, MELAS syndrome with multisystem involvement, genetically confirmed (m.3243A>G). In the follow-up process of the patient, other diagnoses were evaluated and excluded. *Conclusions.* Recognition of the causes of stroke in children is important. Although very rare, stroke can develop in the setting of PMD. In the case discussed, as the cause of the stroke was not found and the cognitive deficit was progressing, was decided molecular-genetic examination. The final diagnosis, MELAS syndrome, was confirmed in the result of the examinations, which may be responsible for this disorder. Thus, evaluation of neurogenetic causes is reasonable in cases with unknown etiology of IS.

**Introducere.** Tulburările mitocondriale reprezintă un grup mare de boli genetice rare, cu o variabilitate fenotipică înaltă, variind de la afectare izolată a unui organ la adulți până la implicare multisistemică la copii. Morbiditatea și mortalitatea bolilor mitocondriale este ridicată, mai ales în cazul copiilor, ei având prevalența estimată la naștere de tulburări a lanțului respirator de 1 la 5000, astfel ele sunt prima cauză de erori metabolice congenitale. Pentru adulți prevalența este estimată de 23 la 100.000 populație [1].

Abordarea pacienților cu presupunere de boli mitocondriale este una complexă și necesită o multitudine de investigații, mai ales din cauza heterogenității genetice și clinice a acestor maladii. Aceeași mutație poate cauza mai multe sindroame clinice sau invers, aceeași boală poate fi rezultatul mutațiilor în mai multe gene, cum ar fi MELAS și respectiv, sindromul Leigh [2]. Etiologia moleculară pentru multe boli mitocondriale primare, corelația genotip-fenotip, o gamă largă de simptome nespecifice și cu suprapunere pentru alte condiții medicale, toate aceste aspecte reprezintă o provocare în diagnosticul și managementul pacienților cu maladii mitocondriale. În acest context, pentru un management și un consult genetic eficient și personalizat, deseori acești pacienți și familiile lor au nevoie de echipe multidisciplinare.

În ultimii 30 de ani medicina mitocondrială a înregistrat progrese remarcabile, în special ce ține de tehnologiile de secvențiere de ultimă generație și disponibilitatea lor pentru testarea pacienților. Acest aspect a contribuit nu doar la un diagnostic sigur, dar și la descoperirea de noi gene și mutații implicate în patogenia bolilor mitocondriale. Au fost create platforme web cu totalitatea de gene care codifică pentru aparatul mitocondrial, cu variantele patogene de ADNmt cunoscute la moment. Astfel, în procesul de diagnostic de la abordarea „biopsy first” s-a trecut la cea „genotype first” [3]. Deși testarea genetică ar putea în majoritatea cazurilor să confirme diagnosticul de boală mitocondrială, problema a fost și rămâne a fi la nivel de presupunere a acestui diagnostic la un pacient cu erori metabolice. De la istoricul familial, diagnosticul

prenatal, la manifestări clinice și modificări de laborator și imagistice, toate aceste etape trebuie evaluate și interpretate corect, mai ales în cazul sugarilor sau copiilor pentru care este specifică afectarea multisistemică. Biomarkeri specifici nu există, iar cei care se studiază nu au un grad suficient de înalt de sensibilitate. Cauza afecțiunilor mitocondriale nu sunt doar mutațiile la nivel de ADNmt, dar implică și ADN-ul nuclear, ceea ce se exprimă prin mecanisme diferite de transmitere, atât de tip mendelian, cât și doar pe linia maternă. Chiar dacă maladiile mitocondriale pot fi cu aspect sindromal, sau non-sindromal, o parte din manifestări prezintă overlap, ceea ce complică și mai mult recunoașterea lor [4].

Elaborarea de ghiduri sau criterii de diagnostic este un proces lent și laborios, cu interpretări dependente de surse și autori, iar ultimele modificările sunt aduse mai mult prin prisma actualizărilor tehnologiei NGS [5].

Nu doar diagnosticul bolilor mitocondriale este un factor important, dar și consultul genetic pentru pacienții confirmați și pentru familiile lor, oferirea de posibilități terapeutice și managementul situațiilor acute sunt aspecte importante de luat în considerare. În același timp, opțiunile de concepere pentru viitoarele mame este o temă actuală, sau terapia genică și perspectivele de viitor în abordarea terapeutică a pacienților diagnosticați cu maladii mitocondriale sunt subiecte care, la fel, îngrijorează și pentru care încă nu există răspunsuri clare.

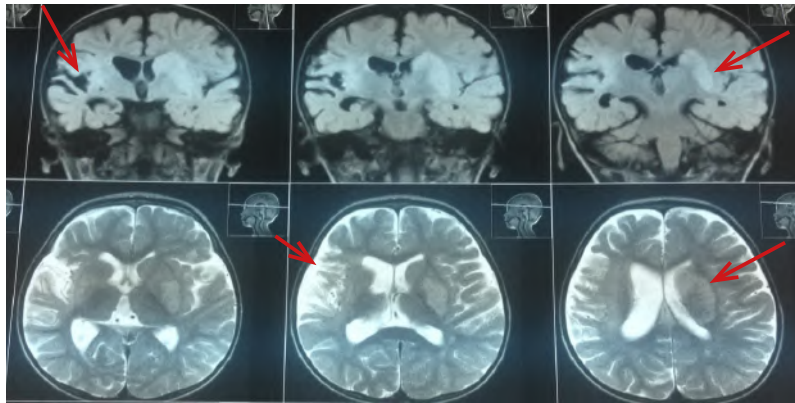
**Scopul studiului:** Înțelegerea neuropatogenezei și recunoașterea simptomelor timpurii pentru a facilita diagnosticarea pacienților cu TMP, prin prisma unui caz clinic.

**Metode.** Studiul a fost realizat prin cercetarea clinic-genetică și descrierea cazului clinic al unei fete de 4 ani diagnosticată cu sindromul MELAS.

**Rezultate și discuții.** Fetiță de 4 ani a fost consultată la Institutul Mamei și Copilului, prezentând următoarele acuze: lipsa mișcărilor în membrul superior și inferior pe dreapta, tulburări de echilibru, afazie, diminuarea memoriei.

Din istoricul bolii: la un an și 8 luni pe fondalul unei pneumonii, dezvoltă primă criză convulsivă generalizată, ulterior crizele s-au repetat de mai multe ori pentru ce s-a inițiat un tratament cu anticonvulsivante. Clinic: hemipareză pe dreapta și disfazie motorie.

La imagistica prin RMN cerebrală s-a depistat un accident vascular cerebral ischemic și encefalomalacie postischemică, malformații cerebrovasculare pe stânga.



**Fig. 1. RMN cerebrală. AVC tip ischemic în bazinul arterei cerebrale mijlocii pe stânga, cu hipersemnal în TIRM, T2p, izosemnal în T1p. Modificări atrofico-gliotice postischemice în lobii frontotemporal pe dreapta.**

Peste un an, pe baza rezultatelor obținute prin secvențiere de generație următoare (NGS) cu panouri țintă (gena MT-TL1, variante patogene m.3243A>G, m.3271T>C și gena MT-ND5, m.13513G>A) și a implicării multisistemice, a fost confirmat diagnosticul: encefalopatie mitocondrială, sindromul MELAS cu afectare multisistemică, confirmată genetic (m.3243A>G). În procesul de urmărire a pacientei, au fost evaluate și excluse alte diagnostice.

MELAS face parte din grupul maladiilor cu mutații la nivel de ADNmt, pentru acest sindrom în mai mult de 80% din cazuri fiind responsabilă varianta patogenă m.3243A>G din gena MT-TL1, ce codifică pentru ARNt. alte mutații în această genă sau în MT-ND5 pot provoca la fel, această tulburare [5].

Apariția simptomelor este între 2 și 40 de ani, vârsta de debut fiind până la 20 de ani în 75% de cazuri. Manifestările de debut pot include: dureri de cap, convulsii, episoade stroke-like, cecitate corticală, slăbiciune musculară cu intoleranță la efort, afectarea auzului, alte manifestări care se pot asocia sunt: demența, acidemia lactică, tulburări de memorie și dificultăți de învățare, neuropatie periferică, ataxie, diabet zaharat, cardiomiopatie și tulburări de ritm cardiac. Manifestările neurologice pot fi de bază sau pot fi consecința leziunilor corticale datorate episoadelor asemănătoare accidentului vascular cerebral. De asemenea, episoadele stroke-like nu au cauză vasculară și nu au distribuție vasculară clasică. Supraviețuirea la pacienții simptomatici este aproximativ 17 ani de la primul eveniment neurologic.

Diagnosticul instrumental este caracterizat de acidoză lactică în sânge și în LCR. La IRM pot fi observate leziunile produse de evenimentele neurologice prin hipersemnal în T2, zonele afectate fiind asimetrice, nu corespund distribuției vasculare, mai des afectează lobii posteriori și se pot extinde în următoarele săptămâni. La RM prin spectrometrie poate fi observat pick-ul de lactat. Pentru biopsia musculară sunt specifice fibrele roșii în lambouri la colorația trichom Gomori, dar această investigație nu este necesară pentru diagnostic. Referitor la testarea genetică, care în majoritatea cazurilor confirmă diagnosticul, atunci când sunt suspiciuni ridicate poate fi testată țintit gena sau genomul mitocondrial prin panouri multigen sau prin testare genomică cuprinzătoare (WES, WGS) dacă fenotipul nu este sugestiv [6].

În baza celor expuse, un diagnostic clinic de MELAS poate fi pus conform următoarelor criterii [6]:

Categoria A (cel puțin 2 criterii prezente):

- Leziuni focale acute demonstrate neuroimagistic
- Cefalee însoțită de vomă
- Hemiplegie
- Cecitate corticală

Categoria B (2 criterii prezente):

- Nivel ridicat de lactat în plasmă/LCR
- Variantă patogenă asociată MELAS

Examen histopatologic sugestiv mitocondriopatiilor

Tratamentul în sindromul MELAS este unul de susținere. În timpul perioadei acute stroke-like se recomandă administrarea L-argininei în bolus (500mg/kg la copii sau 10g/m<sup>2</sup> la adulți) timp de trei ore de la debutul simptomelor, urmată de aceeași doză administrată prin perfuzie timp de 3-5 zile. Contra convulsiilor de primă linie este levetiracetam 40mg/kg cât mai precoce, în absența lui poate fi administrat și alt anticonvulsivant, cum ar fi clonazepam sau midazolam. Pentru prevenirea și reducerea altor episoade asemănătoare AVC se recomandă L-arginină *per os* 150-300 mg/kg/zi divizată în 2-3 prize, aceasta având și efect benefic contra migrenei. Exercițiile aerobice pot îmbunătăți funcția musculară, iar alte manifestări pot fi tratate simptomatic. De asemenea, se recomandă evaluarea pacienților anual, doar în cazul copiilor, se recomandă un follow up regulat (3-4 luni) al neurodezvoltării și statusului cognitiv prin teste neuropsihologice [7].

Manifestările clinice în tulburările mitocondriale primare pot afecta orice organ sau țesut, sau pot fi multisistemice. Sunt pacienți care vor prezenta afectarea unui singur organ – de exemplu o miopatie, neuropatie optică, cardiomiopatie, sau alții care de la prezentare vor avea afectare multisistemică sau o pot dobândi în timp ce progresează maladia. O parte din bolile mitocondriale își au denumirea în baza sindromului/sindroamelor principale și respectiv există și clasificări sindromale, dar a căror utilitate diagnostică și prognostică nu este bine definită, deoarece bolnavii pot prezenta și alte caracteristici clinice. De exemplu pacienții diagnosticați cu MELAS (encefalopatie mitocondrială, acidoză lactică, episoade stroke-like) mai pot prezenta și cardiomiopatie, pierderea neurosenzorială a auzului, diabet zaharat, tocmai din acest motiv încadrarea într-un fenotip prezintă unele dificultăți. De asemenea, corelația genotip-fenotip este slabă pentru bolile mitocondriale, iar altele din ele prezintă pleiotropie. De exemplu, o singură variantă de genotip se poate prezenta cu fenotipuri diferite - m.3243A > G, care este cea mai frecventă mutație a ADNmt și se poate asocia cu MELAS, oftalmoplegie externă progresivă (PEO), surditate și diabet moștenit matern (MIDD), totodată pacienții pot prezenta sindroame de suprapunere sau chiar să fie asimptomatici clinic. Un alt exemplu este sindromul Leigh, o tulburare neurodegenerativă progresivă, care prezintă o variabilitate genetică marcată, fiind asociat cu peste 75 de cauze monogenice [8].

Debutul pediatric al bolilor mitocondriale este, mai des, rezultatul mutațiilor ADN nuclear cu transmitere tipic AR, sau a unor mutații a ADNmt dar care sunt la un grad ridicat de heteroplasmie. În schimb, apariția manifestărilor în perioada de adult sunt datorate mai des variantelor patogene de ADNmt.

### *Manifestări neuro-oftalmologice*

Printre cele mai grave consecințe ale tulburărilor mitocondriale sunt dereglările neurologice care sunt specifice pentru mai multe afecțiuni, cum ar fi MELAS cu episoade stroke-like dar fără distribuție vasculară, neuropatie sensorimotorie axonală sau în MERRF cu mioclonus, convulsii, ataxie cerebeloasă, demență. De asemenea au fost înregistrate cazuri de tulburări neuropsihologice, halucinații, retard mintal, autism. În cazul manifestărilor oculare, ele se exprimă sub formă de ptoză progresivă, oftalmoplegie externă, retinopatie pigmentară, poate fi pierderea vederii cu originea retro-chiasmatic și până la atrofia optică bilaterală. Pe parcursul vieții până la 81% din pacienții cu boală mitocondrială pot dezvolta tulburări oculare semnificative [9].

### *Manifestări musculare*

Cele mai frecvente simptome musculare sunt: slăbiciunea musculară, intoleranța la efort sau mialgie indusă de efort și atrofia musculară. Slăbiciunea musculară poate fi primul simptom în multe forme de boală, sau singurul, afectând mușchii oculari, prin ptoză palpebrală și pareza mișcărilor oculare, cum e în oftalmoplegia cronică externă progresivă (CPEO). De asemenea, pacienții pot acuza dizartrie, disfație, slăbiciune generală sau cu precădere în segmentul proximal al membrelor. Miopatia mitocondrială poate fi o manifestare în MIDD, sindromul Kearn-Sayre.

### *Manifestări audiologice*

În boala mitocondrială primară pierderea auzului este de obicei neurosenzorială, cu afectare bilaterală, de înaltă frecvență, care poate varia de la ușoară la completă, cu vârstă diferită de debut. Cel mai des se poate asocia cu MELAS, dar poate fi o caracteristică și în sindromul Kearn-Sayers sau în MERRF. Câteva din mutațiile ADNmt se asociază cu pierderea izolată a auzului, cea mai frecventă cauză este varianta patogenă a ADN-ului mitocondrial m.1555A>G care codifică pentru subunitatea 12S ARNr și produce pierderea auzului matern transmisă cu susceptibilitate ridicată la ototoxicitatea aminoglicozidelor.

### *Manifestări cardiologice*

Manifestările cardiace sunt des întâlnite la pacienții cu tulburări mitocondriale, cardiomiocitul fiind un mare consumator de ATP, iar ca și rezultat al afectării OXPHOS funcția cardiomiocitului este alterată. De asemenea, cardiomiopatiile mitocondriale pot varia ca severitate, de la forme asimptomatice până la forme severe cu insuficiență cardiacă sau moarte subită. Se estimează prezența cardiomiopatiei la până 40% dintre copii cu boli mitocondriale. Cea mai frecventă patologie cardiacă este cardiomiopatia

hipertrofică, dar pot exista și cardiomiopatii dilatative, restrictive. Cardiomiopatiile sunt caracteristice pentru MELAS, sindromul MERRE, sindromul MNGIE, în deficitul de coenzimă Q10, în sindromul Barth, dar pot fi și în alte maladii sau cu prezentare izolată [10].

Alte manifestări cardiace sunt aritmiile sau tulburările de conducere, ambele fiind cauză de stop și moarte subită cardiacă. În acest sens, screening-ul bolilor cardiace prin electrocardiogramă și ecocardiogramă la pacienții suspecți de maladii mitocondrială primară este foarte important, cu atât mai mult că există potențial de intervenții salvatoare la cei cu identificare precoce.

#### Manifestări gastrointestinale

Pentru PMD afectarea gastrointestinală este comună, dar rareori diagnosticată clinic și tratată, deoarece nu este recunoscută. Specifice sunt simptomele cum ar fi: disfagie, reflux gastrointestinal, diaree, constipație, insuficiență pancreatică exocrină, malabsorbție. De asemenea, implicarea ficatului poate fi întâlnită, dar manifestându-se doar în situații de stres, cum ar fi deshidratare, administrare de medicamente, de exemplu acidul valproic în POLG-related disorders.

#### Manifestări renale

Din tulburările renale, cele mai dese observate la pacienții cu PMD sunt tubulopatiile, nefrita interstițială, sindromul nefrotic, boala chistică și boala renală cronică în stadii avansate. La copii cel mai frecvent fenotip este tubulopatia proximală. O disfuncție tubulară severă, sindromul De Toni-Debre-Fanconi este asociat la pacienții cu sindroame de deleție a ADN-ului mitocondrial – sindromul Kearns-Sayre și sindromul Pearson. El se caracterizează prin acidoză tubulară, glicozurie, aminoacidurie generalizată. MELAS și MIDD mai des sunt asociate cu nefrită tubulointerstițială, glomerulonecroză focal segmentară [11].

#### Manifestări endocrine

Diabetul zaharat este cea mai frecventă disfuncție endocrină la pacienții cu maladii mitocondriale. Poate fi de tip I sau de tip II, insulinodependent/insulinoindependent sau să fie prezentă toleranța redusă la glucoză, deseori cu indicele masei corporale în normă. DZ cel mai des este asociat cu mutația m.3243A>G și este specific diabetului moștenit matern cu surditate (MIDD). Alte endocrinopatii sunt hipotiroidism și hipoparatiroidism, hipogonadismul asociat cu POLG [12].

**Concluzii.** Recunoașterea cauzelor care provoacă apariția AVC la copii este un lucru important. Deși foarte rar, AVC se poate dezvolta în cadrul TMP. În cazul discutat,

deoarece cauza AVCI n-a fost găsită, iar deficitul cognitiv era în progres, s-a decis examenul molecular-genetic. În rezultatul examinărilor s-a confirmat diagnosticul final, sindromul MELAS, care poate fi responsabil de această tulburare. Astfel, evaluarea cauzelor neurogenetice este rezonabilă în cazurile cu etiologie necunoscută a AVCI.

#### Bibliografie:

1. Ahuja AS. Understanding mitochondrial myopathies: A review. In: *PeerJ*. 2018, nr. 2018 (5), pp. e.4790. doi:10.7717/peerj.4790
2. Akiyama N., Shimura M., Yamazaki T., et al. Prenatal diagnosis of severe mitochondrial diseases caused by nuclear gene defects: a study in Japan. In: *Scientific Reports*. 2021, nr. 11 (1), doi:10.1038/s41598-021-81015-y
3. Aldossary AM., Tawfik EA., Alomary MN., et al. Recent advances in mitochondrial diseases: From molecular insights to therapeutic perspectives. In: *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2022, nr. 30 (8), pp. 1065-1078. doi:10.1016/j.jsps.2022.05.011
4. Sprincean M. *Determinantele și predicția accidentului vascular cerebral ischemic la copii*. Chișinău: CEP Medicina. 2020, 227 p. ISBN: 978-9975-82-176-6.
5. Alston CL., Stenton SL., Hudson G., Prokisch H., Taylor RW. The genetics of mitochondrial disease: dissecting mitochondrial pathology using multi-omic pipelines. In: *Journal of Pathology*. 2021, nr. 254 (4), pp. 430-442. doi:10.1002/path.5641
6. Sprincean M. Hadjiu S, Calcii C.; et al. Ischemic stroke in children depending on risk factors. In: *Moldovan Medical Journal*. 2021, nr. 64(2), pp. 5-11. ISSN: 2537-6373.
7. Bernier FP., Boneh A., Dennett X., Chow CW., Cleary MA., Thorburn DR. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. In: *Neurology*. 2002, nr. 59 (9), pp. 1406. doi:10.1212/01.WNL.0000033795.17156.00
8. Revenco N., Țurea V., Ciuntu A., Hadjiu S. ș.a. *Pediatrie*. / sub red. Ninel Revenco; Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”. Ed. a 2-a. Chișinău: S. n., 2020 (Tipogr. “Reclama”). 1064 p. ISBN: 978-9975-58-240-7.
9. Chinnery PF., Dimauro PS., Shanske S., et al. Risk of developing a mitochondrial DNA deletion disorder. In: *The Lancet*. 2004, nr. 364 (9434), pp. 592-596. doi:10.1016/S0140-6736(04)16851-7
10. Cohen BH., Chinnery PF., Copeland WC. POLG-Related Disorders. Published 2018. Accessed February 17, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26471/?report=classic>

11. Craven L., Alston CL., Taylor RW., Turnbull DM. Recent Advances in Mitochondrial Disease. In: *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. Published online 2017. doi:10.1146/annurev-genom-091416
12. Davis RL., Kumar KR., Puttick C., et al. Use of Whole-Genome Sequencing for Mitochondrial Disease Diagnosis. In: *Neurology*. 2022, nr. 99 (7), pp. E730-E742. doi:10.1212/WNL.0000000000200745



## CURRENT CONCEPTS OF CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, State University of Medicine and Pharmacy  
“Nicolae Testemitanu”, Chisinau, Republic of Moldova

<sup>2</sup>Institute of Mother and Child Healthcare, Chisinau, Republic of Moldova

### REZUMAT

#### CONCEPTE ACTUALE ALE BOLII GRANULOMATOARE CRONICE

Articolul este dedicat bolii cronice granulomatoase (BCG), unei patologii imune congenitale rare, cauzate de o disfuncție genetică a fagocitelor incapabile să producă peroxid de hidrogen important în distrugerea agenților patogeni. Severitatea bolii este determinată de numeroase manifestări clinice grave, inclusiv infecții recurente multiple, care deseori sunt însoțite de formarea de granuloame în diferite organe și retardul de creștere. În pofida faptului că introducerea terapiei profilactice antibacteriene și antifungice a ameliorat semnificativ calitatea vieții și prognosticul acestor pacienți, condiții care pun viața în pericol pot apărea în orice moment. Acest fapt, precum și leziunile cronice frecvente ale plămânilor, ficatului și bolile inflamatorii intestinale, plasează BCG printre bolile letale care necesită un diagnostic precoce și aprofundarea cunoștințelor medicilor practici.

### РЕЗЮМЕ

#### СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ХРОНИЧЕСКОЙ ГРАНУЛЕМАТОРНОЙ БОЛЕЗНИ

Статья посвящена Хронической гранулематозной болезни (ХГБ) — редкому врожденному дефекту иммунитета, обусловленному генетической дисфункцией фагоцитов, которые не способны вырабатывать перекись водорода для разрушения патогенных агентов. Наличие многочисленных клинических проявлений, в том числе, тяжелых повторяющихся инфекций, приводящих к образованию абсцессов, гранулем и задержке роста, обуславливают тяжесть заболевания. Введение профилактической антибактериальной и противогрибковой терапии значительно улучшило качество жизни и прогноз этих больных. Однако, несмотря на специфическую профилактику, жизне-угрожающие состояния могут возникнуть в любой момент. Этот факт, а также частое хроническое поражение легких, печени, воспалительные заболевания кишечника, ставят ХГБ в ряды летальных заболеваний, требующих ранней диагностики и совершенствования знаний практикующих врачей.

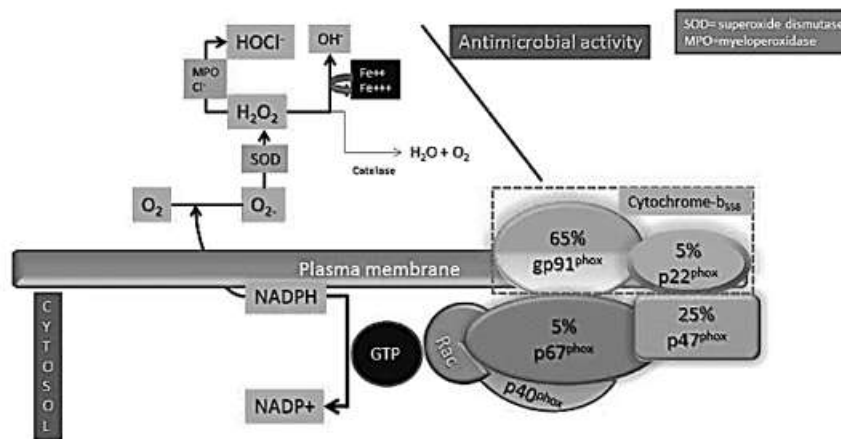
**Introduction.** Chronic granulomatous disease (CGD) is a rare congenital immune defect due to defective phagocyte function with impaired intracellular microbicidal activity, recurrent severe infections and persistent inflammation [16,19].

The exact incidence of chronic granulomatous disease (CGD) is unknown and varies significantly worldwide depending on the ethnic practices and degrees of intermarriage: from 1:1 million live births in Italy, 1:450 000 in Sweden, 1:300, 000 in Japan, 1:250, 000 in the United States to 1:218 000 in Israeli Jews and 1:70 000 in the Israeli Arab population [4,6,8,13].

Mutation in one of the 5 subunits of the nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (NADPH) complex in phagocytes leads to the disease [2,7]. The gp91phox

protein is a subunit encoded by the CYBB gene located on the X chromosome, the remaining four subunits of this enzyme complex (proteins p22phox, p40phox, p47phox and p67phox) are encoded by genes located on autosomal chromosomes [3, 4,12,13,18].

In normal phagocytic leucocytes, the NADPH oxidase complex produces reactive oxygen species (ROS) released during the phagocyte respiratory burst for the killing of bacteria and fungi [3,13].



**Fig. 1. The NADPH oxidase system.** After activation, soluble cytosolic components move to the membrane and bind to components of cytochrome b558, GTPase protein, Rac, which results in activation of flavocytochrome. This catalyzes the transfer of electrons from NADPH to oxygen to form superoxide in the phagolysosome. Subsequent processes in the phagolysosome involving superoxide dismutase (SOD), catalase or myeloperoxidase (MPO) lead to the formation of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O or HOCl. [17].

Defects in NADPH oxidase result in the fact that phagocytes are able to engulf catalase-positive bacteria, but are not able to kill them by producing superoxide anions [2,10]. These microorganisms produce catalase, break down the small amount of hydrogen peroxide produced by phagocytes using other mechanisms than NADPH oxidase, and can survive intracellularly [2,4,8,13].

The mode of inheritance can be X-linked (the defect of CYBB encoding gp91phox) or autosomal recessive (CYBA encoding p22phox, NCF4 encoding p40phox, NCF1 encoding p47phox and NCF2 encoding p67phox) [2,5,18,22]. Reports from different countries show different frequencies of X-linked and autosomal-recessive forms of the disease [13]. Whilst X-linked CGD is found most commonly in reports from European, United States, and Japanese studies, recessive CGD rates exceed X-linked rates in areas with high consanguineous marriages (Chinese, Egyptian, Iranian, Turkish, Omani, Indian, Tunisian cohorts) [3].

There are numerous clinical manifestations, including severe, repeated infections of the lung, skin, gastrointestinal tract, kidneys, bones, and lymph nodes resulting in the formation of abscesses, granulomas, and growth retardation [8,15,16].

The better part of patients manifest symptoms of CGD in the first years of life (in form of infections, gastrointestinal manifestation, and growth retardation) in a small number of cases (4%) the diagnosis is made later, mainly in the autosomal-recessive type of disease [13,15,16]. In developing countries with a high rate of BCG vaccination, severe

localized and rarely, disseminated BCGosis will be the initial clinical presentation of CGD [4,6,18]. According to the literature, 20%-40% of children with CGD vaccinated with BCG develop BCG-itis. Despite this, it is unknown why the disease does not develop in all vaccinated children, and there is also no data on the oxidase activity of phagocytes of such patients [4].

The clinical course depends on the type of mutation and the localization of the mutation in the gene: X-linked recessive forms have earlier and more severe manifestation, and mutations in NCF1 lead to a milder form of CGD with less serious expression than mutations in any of the other genes. The presence of residual NADPH oxidase activity also leads to a milder clinical picture and a better chance of survival [4,13,15].

Pulmonary involvement (mainly pneumonia and lung abscesses) is severe and most frequent (40–85% of patients, both children, and adults) caused by *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* species, *Burkholderia cepacia*, and enteric Gram-negative bacteria [5,13,15,17].

Another hallmark of CGD is invasive fungal infections affecting 20–40% of patients, and being an important contributor to morbidity and mortality [13]. Several of them (ex., *A. nidulans*, *P. variotii*, *P. lilacinus*, and *N. udagawae*) are highly pathogenic in patients with CGD but not in any other diseases [6]. *Aspergillus* species (ex., *A. fumigatus*, *A. nidulans*), represent a major pathogen and cause 1/3 of all death, despite the availability of antifungal prophylaxis and treatment [5,12,13]. If bacterial infections are symptomatic, associated with fever and raised inflammatory



markers, fungal infections exhibit unusual features, associated with little to no fever, and poor respiratory signs. According to data from different studies, 30-50% of the patients with aspergillosis were asymptomatic [5], which made the diagnosis difficult at an advanced stage [5,22]. Several large studies reported that many patients have at least one severe infection every 3-4 years, so the rate of infection is 0,3 per patient-year despite the prophylactic methods [2,6].

Cutaneous, perirectal, hepatic abscesses, recurrent impetigo, and lymphadenitis are also common and are caused typically by *S.aureus*, followed by various Gram-negative organisms (ex., *B.cepacia*, and *S. marcescens*) [15]. Brain abscesses, meningitis, fungal brain infections, white matter disease, and central nervous system granulomatous disease also have been described [17].

The most frequent gastrointestinal manifestations are ulcers, fistulae, enteritis, colitis, liver and perirectal abscesses, and obstructive disease, associated with nausea, vomiting, diarrhea, malabsorption, weight loss, and failure to thrive [17].

Repeated infections lead to dysregulated inflammatory response and formation of non-caseating granulomas, which commonly appear in the gastrointestinal and genitourinary system, but can affect any other organ too (eg, lung, bone, liver) leading to obstructions [7,13,16]. Gastrointestinal manifestations associated with CGD include esophageal stricture, gastric outlet obstruction, and inflammatory bowel disease [17]. Some large studies reported the presence of biopsy-proven inflammatory bowel disease in 43% of X-linked, and 11% of autosomal-recessive CGD, as well as pulmonary granuloma in 13% of cases [6]. Urologic findings include ureteral and urethral strictures, bladder granulomata, and cystitis. Other inflammatory manifestations include interstitial pneumonitis and neutrophilic dermatosis [16,22]. The cause of its formation is unknown, its appearance may be a result of disruption of apoptosis by abnormal CGD cells and persistent inflammation [22]. These inflammatory masses can mimic neoplasms, which should be taken into account [6].

Historically it was thought that in female carriers, who have a normal copy of X-chromosome and one population of cells that produce superoxide, infections are uncommon (at least 20% of cells with normal respiratory burst is enough to prevent most severe infections) [22]. However, recent studies reported that X-linked carriers may experience inflammatory and autoimmune symptoms similar to CGD patients. These include abdominal pain, diarrhea, joint signs, chorioretinal lesions, and lupus-like

disorders [3,18]. Therefore, the woman who is a relative of a CGD patient, who has discoid lupus or other signs of CGD should be tested for CGD carriership/disease [15].

Routine laboratory tests usually show anemia (associated with chronic disease), high leucocytosis, polynucleosis, leftward shift, very high acute phase reactants - ESR and CRP (in acute infectious complications), low protein level in gastrointestinal affection (70% cases), hypergamma-globulinemia, low memory B cells, and CD4 lymphocytopenia [11,22].

The chest X-ray and CT scan are useful in the diagnosis of pulmonary, hepatobiliary, and splenic affection. Given the frequent respiratory complications in adult patients with CGD, experts recommend a specific pulmonary consult yearly, with pulmonary function tests and chest X-ray, and a low-dose CT every 2 years [5]. Invasive diagnostic, even pulmonary biopsy, will be performed in the case of new respiratory events [5]. Histologic exams in CGD will show signs of infection and granulomas [8].

Specific diagnosis will start with functional direct measurement of superoxide production [6]. All individuals with early recurrent skin and respiratory infections, deep abscesses, lymphadenitis, osteomyelitis caused by catalase-producing/uncommon pathogens, and urinary/gastrointestinal tract obstruction should be tested [15].

The standard method is NBT (nitro-blue tetrazolium) test, also used for carrier detection [6]. Pale-yellow NBT turns into dark blue/black formazan and forms precipitate when is reduced due to the activity on the PHOX enzyme system inside phagocytes. When no/very little formazan deposition is seen in any cell, CGD is likely [6,8,15]. DHR (Dihydrorhodamine 123) test is based on the oxidation of nonfluorescent rhodamine derivate to a green fluorescent marker by NADPH oxidase; is very sensitive to even low numbers of functional cells and can predict the degree of residual superoxide production of the patient's neutrophils [6,22]. This test shows that CGD is likely if the patient's neutrophils show less than 50% of normal NADPH oxidase activity [15,22]. According to recent studies, flow cytometry can also be used diagnostically to detect oxidative burst. The method is quite easy to use and faster than genetic analysis [4].

Genetic inheritance patterns should be determined in every patient. This is necessary for detecting asymptomatic carriers, predicting medical outcomes, and excluding disease in family members in stem cell transplants from them [15].

Prenatal diagnosis can be made by analyses of the NADHP oxidase activity in fetal neutrophils after 16-18

weeks of gestation [8,15]. Earlier alternatives are chorionic villus sampling with obtaining DNA, in a case when a mutation is known (many mutations are unique, and in 10% of cases they occur de novo) [8]. Chorionic testing can be performed in the first 12 weeks of gestation, thus preventing the risk of fetal loss [8,15].

The management focuses on lifelong prophylaxis, early detection of acute infection, and aggressive treatment of complications [23]. The drug of choice for antimicrobial prophylaxis is trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) because it is inactive against intestinal microflora, has a broad spectrum of action, and accumulates in neutrophils [8]. Lifelong prophylactic doses (5 mg/kg based on trimethoprim component, daily in two doses, maximum 320 mg) reduce the incidence of major bacterial infections at least three times without increasing the rate of fungal infections [6,8]. Alternative options for individuals allergic to sulfonamide components are TMP alone, cephalosporin, beta-lactamase-stable penicillins, or fluoroquinolones [8,23].

Itraconazole is indicated for lifelong prevention of fungal infections (5mg/kg daily oral solution or pills, up to a maximum of 200 mg) [14,16]. However, fungal infections can still occur, which can be explained by low concentrations of medication in serum or Itraconazole-resistant pathogens (as an alternative, will be Voriconazole or Posaconazole) [5,8,23].

Immunomodulatory therapy with IFN- $\gamma$  is controversial. Some studies show the efficacy of 50 mcg/m<sup>2</sup> of IFN- $\gamma$  three times per week subcutaneously, especially in patients with severe recurrent infections [6,8,17,23]. The mechanism of this benefit remains unclear most likely based on activating alternative oxidant-independent antimicrobial pathways or partial correction of the oxidative burst defect [8].

However, preventive therapy does not save patients from life-threatening infections [23]. Therefore, any increase in temperature accompanied by an increase in ESR or CRP requires aggressive antibiotic therapy using drugs that can accumulate inside phagocytic cells [21,23]. Initial empiric therapy before isolation of the pathogen should include antibiotics targeting gram-positive and gram-negative bacteria. Therapy is given parenterally for several weeks and then continued orally for several months [8,14,21,23].

If a fungal infection is suspected, intravenous voriconazole is recommended. Fungal infections usually are poorly symptomatic, but acute fulminant pneumonia can occur after inhalation of a high amount of fungi from dirt, mulch, and compost, requiring urgent

combined antifungal and steroid therapy to suppress severe inflammation and hypoxia [14,21,23]. Voriconazole and Posaconazole showed high efficacy for invasive aspergillosis [14]. For voriconazole-resistant infections, liposomal amphotericin B and intravenous caspofungin are used [21].

However, non-fumigatus aspergilli (eg. *A. nidulans*), can disseminate, and surgical debridement or excision of consolidated focal fungal sites is an alternative method [14]. Excisional surgery is needed also for liver, skin, kidney, rectum, and brain abscesses and purulent lymphadenitis (which usually, are staphylococcal), along with antimicrobial therapy [15,23].

Granulocyte transfusion showed efficacy in treating serious infections [3], and is safe, although the development of alloimmunization to HLA-antigens may complicate allogeneic stem cell transplantation in these patients [3,14].

Granulomatous manifestations of CGD, including obstructive lesions (gastric outlet obstruction, ureteral and urethral obstruction), require long courses of immunosuppressive therapy [8,14,23]. Oral prednisone (1mg/kg) is usually initiated in patients with no active infection until signs start to resolve, with slow tapering over 4-6 weeks to avoid recurrence [14,23]. Long-term azathioprine is used in steroid-dependent patients. Inhibitors of tumor necrosis factor are effective also, but they significantly increase the risk of severe infectious complications [21,23]. Therefore, in each case, it is necessary to weigh the risk of infection and inflammation of the mucous membrane, as well as the risks of possible surgical intervention, which can also lead to persistent inflammation, abscesses and fistulas [21].

The only radical treatment for CGD is early stem cell transplantation [3]. The need for the procedure is still controversial, although it leads to improved growth, elimination of chronic infections and persistent inflammation [14]. Indications for HSCT include recurrent severe life-threatening infections, non-compliance with prophylactic therapy, or severe steroid-dependent inflammatory complications [3,21].

Gene therapy for CGD is attractive because the exact genetic defect is found, the cells with impaired function and their precursors are accessible, and correction of only 10% circulating phagocytes may be enough to improve the clinical course [8]. From this point of view, the primary disadvantage is the presence of the phox genes only in the differentiated phagocytes, so gene-modified cells have no advantage over defective cells [8,23]. There are a limited number of cases that receive gene therapy, with severe complications and low success rates, as a result, it

is limited to high-risk patients who don't have an HLA-matched donor [23].

Preventive therapy has significantly improved the quality and life expectancy of patients with CGD. However, despite better prognosis, chronic lung, and liver affection, inflammatory bowel disease are significant in adults, and CGD thus remains a lethal pathology with high mortality in developing countries [3,14,23]. Greater *awareness* and knowledge *among physicians* in these countries will help with earlier recognition, and prompt management, and decrease the CGD mortality rate [3].

### Bibliography

1. Adilia Warris. Immunopathology of Aspergillus Infections in Children with Chronic Granulomatous Disease and Cystic Fibrosis *Pediatr Infect Dis J*. 2019 May; 38(5): e96–e98. doi:10.1097/INF.0000000000002265.

2. Bortoletto et al. CGD: A Large, Single-center US Experience. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:1110–1114

3. Gennery A. Recent advances in understanding and treating chronic granulomatous disease [version 1; peer review: 4 approved] *F1000Research* 2017, 6(F1000 Faculty Rev):1427 <https://doi.org/10.12688/f1000research.11789.1>

4. Kutluğ S, Şensoy G, Asuman Birinci, et al. Seven chronic granulomatous disease cases in a single-center experience and a review of the literature. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 2018;36:35-41 DOI 10.12932/AP0859.

5. H. Salvator et al. Pulmonary manifestations in adult patients with chronic granulomatous disease. *Eur Respir J* 2015; 45: 1613–1623 | DOI: 10.1183/09031936.00118414

6. Holland S. *Hematol Oncol Clin N Am* 27 (2013) 89–99 <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2012.11.002>

7. Ho N, Patel S, Pathak P. A Fatal Case of Chronic Granulomatous Disease in a Young Man. *Cureus* 15(6): e40266. DOI 10.7759/cureus.40266

8. Lawrence C Wolfe et al. Pediatric Chronic Granulomatous Disease. Updated: Apr 12, 2021 <https://emedicine.medscape.com/article/956936-overview#a6>

9. Lent-Schochet D, Jialal I. Chronic Granulomatous Disease. *StatPearls*. 2021 Jan.

10. Lee E, Oh SH, Kwon JW et al. A case report of chronic granulomatous disease presenting with aspergillus pneumonia in a 2-month old girl. *Korean J Pediatr*. 2010 Jun;53(6):722-6. doi: 10.3345/kjp.2010.53.6.722. Epub 2010 Jun 23. PMID: 21189945; PMCID: PMC2994132.

11. Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald A, Mann D, Brown T, Osgood S, et al. Common severe infections in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis*. 2015. 60(8):1176-83.

12. Miladinovic M, Wittekindt B, Fischer S, et al. Case Report: Symptomatic Chronic Granulomatous Disease in the Newborn. *Front. Immunol.*, 2021, 12:663883. doi: 10.3389/fimmu.2021.663883

13. Necil Kutukculer, Ayca Aykut, Neslihan E. Karaca et al. Chronic granulomatous disease: Two decades of experience from a paediatric immunology unit in a country with high rate of consanguineous marriages *Scand J Immunol*. 2019;89:e12737. <https://doi.org/10.1111/sji.12737>

14. Reinhard A. Modern management of chronic granulomatous disease. *Segeer British Journal of Haematology*. 2008, 140, 255–266 doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06880.x

15. Roos D, de Boer M. Molecular diagnosis of chronic granulomatous disease. *Clin Exp Immunol*. 2014;175(2):139-149. doi:10.1111/cei.12202

16. Schwenkenbecher P, Neyazi A, Donnerstag F, and al. Chronic Granulomatous Disease First Diagnosed in Adulthood Presenting With Spinal Cord Infection. *Front. Immunol*. 2018, 9:1258. doi: 10.3389/fimmu.2018.01258

17. Song, et al. Chronic granulomatous disease: a review of the infectious and inflammatory complications. *Clinical and Molecular Allergy* 2011 9:10.

18. Takashi I, Masashi O, Emi M, et al. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Infections at High Frequency in Both AR-CGD and X-CGD Patients Following BCG Vaccination. *Clinical Infectious Diseases®* 2021;73(9):e2538–44

19. Thomsen I, Dulek DE, Creech CB, et al. Chronic granulomatous disease masquerading as Behçet disease: a case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 May;31(5):529-31. doi: 10.1097/INF.0b013e3182481ed9. PMID: 22228233

20. Yanagimachi M, Kato K, Iguchi A, et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Chronic Granulomatous Disease in Japan. *Front. Immunol*. 2020, 11:1617. doi: 10.3389/fimmu.2020.01617

21. <https://emedicine.medscape.com/article/1116022-treatment>

22. <https://www.uptodate.com/contents/chronic-granulomatous-disease-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis>

23. <https://www.uptodate.com/contents/chronic-granulomatous-disease-treatment-and-prognosis>

© HADJIU SVETLANA<sup>1,3</sup>, SPRINCEAN MARIANA<sup>2,3</sup>, ROTARI ADRIAN<sup>1,3</sup>,  
MARTALOG PETRU<sup>1,3</sup>, CENUȘA FLORIN<sup>1,3</sup>, TIHAI OLGA<sup>1</sup>, REVENCO NINEL<sup>1,3</sup>

## SINDROMUL NESCAV: CAZ CLINIC

<sup>1</sup>Departamentul de Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup>Catedra Biologie Moleculară și Genetică Umană, USMF „Nicolae Testemițanu”

<sup>3</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului

### REZUMAT

**Cuvinte-cheie:** retard cognitiv-verbal, parapareză, microcefalie, copil

Tulburarea cauzată de o mutație în gena KIF1A sau Sindromul NESCAV (NESCAVS) este o patologie neurodegenerativă caracterizată prin debutul manifestărilor clinice în copilărie sau la începutul copilăriei. Persoanele afectate prezintă întârzieri globale de dezvoltare cu mersul întârziat sau dificultăți de mers din cauza spasticității progresive ce afectează în principal membrele inferioare și duce adesea la pierderea unei motricități independente. În acest articol raportăm cazul unei fete de 5 ani și 11 luni diagnosticată cu sindromul NESCAV, care s-a prezentat cu retard cognitiv-verbal, microcefalie, parapareză spastică, spina bifida ocultă.

### SUMMARY

#### NESCAV SYNDROME: CLINICAL CASE

**Keywords:** cognitive-verbal retardation, paraparesis, microcephaly, child

Disorder caused by mutation in the KIF1A gene or NESCAV syndrome (NESCAVS) is a neurodegenerative disorder characterized by the onset of clinical manifestations in childhood or early childhood. Affected individuals experience global developmental delays with delayed walking or difficulty walking due to progressive spasticity that mainly affects the lower limbs and often results in the loss of an independent motricity. In this article we report the case of a 5-year-old and 11-month-old girl diagnosed with NESCAV syndrome, who presented herself with cognitive-verbal retardation, microcephaly, spastic paraparesis, occult spina bifida.

**Introducere.** Tulburarea legată de mutația în gena KIF1A sau sindromul NESCAV reprezintă un grup de dereglări genetice cauzate de una sau mai multe variații ale genei KIF1A [1]. Cercetătorii au stabilit că diferite variații ale acestei gene au fost asociate cu diverse semne și simptome, aspect progresiv al bolii și grad variabil de severitate. Deși, s-a constatat că, variațiile genei au simptome comune, acestea pot fi polimorfe, însă, în toate cazurile sunt progresive, iar gradul de severitate poate varia foarte mult de la caz la caz. Acest lucru este valabil pentru persoanele din familii diferite cu aceeași variație genetică și membrii din aceeași familie cu aceeași variație a genei KIF1A [2]. Diferențele se bazează, în parte, pe locul în care apare variația genei și pe tipul de variație. La unele persoane, o tulburare legată de KIF1A este moștenită într-un model autozomal recesiv și, la altele, poate fi moștenită într-un model autozomal dominant. Tulburarea legată de KIF1A poate fi considerată ca întrunind un spectru de boli care pot varia de la simptome ușoare până la complicații severe, și care deseori pot pune viața în pericol. Tratatamentul

acestor tulburări este orientat spre ameliorarea simptomelor specifice care se dezvoltă pe parcursul bolii.

Inițial, se credea că modificările genei KIF1A duc la trei tulburări diferite: (1) Tulburarea autosomal dominantă non-sindromică intelectuală 9 (MRD9); (2) condițiile recesive cu neuropatie senzorială ereditară de tip IIC (HSNIIC) și (3) paraplegia spastică ereditară 30 (SPG30). Se cunoaște că HSNIIC și SPG30 sunt de obicei moștenite într-un model autozomal recesiv [3]. Există mai multe rapoarte în literatura medicală cu privire la variațiile genei KIF1A cauzatoare de boli care apar sporadic (adică în rezultatul unei mutații ”de novo”), ce ar putea fi apoi transmise într-un model autozomal dominant. Inițial, aceste rapoarte detaliate persoane cu dizabilități intelectuale și tulburarea a fost clasificată non-sindromică dizabilitatea intelectuală 9 (MRS9). Cu toate acestea, variațiile autozomale dominante ale genei KIF1A sunt acum înțelese ca provocând o tulburare neurologică complexă. În timp ce unele persoane afectate pot avea simptome și modele de



moștenire care se potrivesc perfect acestor categorii, altele nu au astfel de simptome. Unele persoane cu o formă recesivă a bolii pot avea simptome care se asociază mai mult defectului MRD9, iar altele, cu o formă dominantă a bolii, pot avea simptome care sunt sugestive mai mult mutației SPG30 sau HSN2C [4].

Semnele și simptomele tulburării legate de KIF1A pot varia foarte mult de la o persoană la alta, în funcție de variația specifică a genei care este prezentă, modelul de moștenire și alți factori. Nu există multe descrieri în literatură despre tulburarea legată de KIF1A, astfel acestea nu sunt pe deplin înțelese. Mai mulți factori, inclusiv numărul mic de pacienți identificați, împiedică medicii să dezvolte o imagine completă despre simptomele caracteristice bolii și prognosticul asociat. Prin urmare, este important să cunoaștem că persoanele afectate cel mai probabil nu vor avea toate simptomele discutate și că fiecare persoană este unică în acest sens. Părinții ar trebui să discute cu medicul și echipa medicală a copiilor lor despre situația lor specifică, simptomele asociate și prognosticul general [5].

**Scopul studiului.** Abordarea clinico-genetică și examinarea neuro-imagistică a sindromului NESCAV pornind de la evaluarea unui caz clinic de boală, urmărind efectuarea unui diagnostic precoce și inițierea tratamentului individualizat în astfel de cazuri.

**Material și metode.** La IMSP Institutul Mamei și Copilului a fost evaluat cazul clinic al unei fete de 5 ani, cu simptome clinice sugestive unei patologii genetice: vorbire întârziată, retard cognitiv-verbal, microcefalie, parapareză spastică, spina bifida ocultă. Printre examinările recomandate, precum RMN cerebrală și examenul electroencefalografic, a fost și examinarea molecular-genetică prin secvențierea genomică. Au fost studiate sursele bibliografice privitor la sindromul NESCAV.

Testarea genetică la pacient s-a efectuat prin metoda de secvențiere a întregului genom - Whole genome sequencing, tehnica NGS (Next Generation Sequencing) într-un laborator de genetică medicală din afara țării. Această tehnică a inclus: recoltarea probelor de material biologic (sânge periferic), extragerea ADN-ului din sânge și apoi secvențierea întregului genom utilizând platforma Illumina care acopera peste 99% din regiunile codante de genom. Mostrele de ADN sunt secvențiate pe platformă Illumina pentru a obține o adâncime medie de acoperire de ~30x. Ulterior ADN-ul genomic a fost fragmentat enzimatic, iar rezultatele au fost evaluate prin citirea regiunilor de exoni și în regiunile de introni adiacente. Au fost evaluate variantele candidat asociate la fenotip și manifestările clinice cu scop de analiză completă a sectorului

genetic respectiv. Interpretarea rezultatelor a fost etapa finală în stabilirea unui diagnostic genetic.

În cadrul examinării sunt luate în considerare toate modelele potențiale pentru modul de moștenire. În plus, au fost colectate astfel de informații precum, istoricul familial și rezultatele clinice vizând evaluarea variantelor de mutații identificate în ceea ce privește patogenitatea și cauzalitatea bolii.

Conform surselor din literatură, variațiile mutațiilor genetice sunt clasificate în cinci clase, precum: patogene, probabil patogene, variații cu semnificație incertă, probabil benigne, și benigne, conform ghidurilor internaționale pentru clasificarea acestor variații genetice. Toate variantele relevante raportate sunt legate de fenotipul pacientului. Nu sunt raportate variații cu semnificație necunoscută. Nu au fost identificate variante patogene în genomul mitocondrial analizat. CENTOGENE a stabilit criterii stricte de calitate și procese de validare pentru variante detectate de NGS (Next Generation Sequencing). În consecință, specificitatea > 99.9% pentru toate variantele raportate este justificată [6].

**Rezultate.** Raportăm cazul unei fete de 5 ani și 11 luni, care s-a prezentat cu vorbire întârziată, retard cognitiv-verbal, microcefalie, parapareză spastică și spina bifida ocultă.

#### **Caz clinic.**

Fetiță, 5 ani și 11 luni s-a adresat pentru tulburări cognitive severe, în special, în domeniul vorbirii și limbajului, dificultăți de mers determinate de o spasticitate progresivă cu localizare predominant pe membrele inferioare.

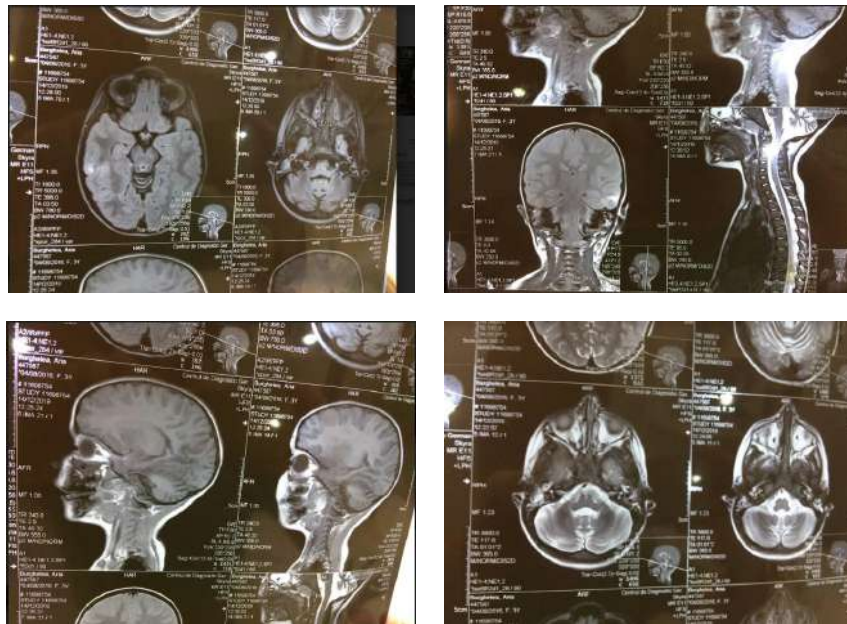
Antecedente perinatale: Copil născut de la a 3-a sarcină, la termen. Sarcina a decurs fiziologic. Masa la naștere 2300 g. Pe parcursul creșterii dezvoltarea neuropsihică – cu retenție. Capul ține de la 4 luni. Șede de la 8 luni. Merge desinestător de la 1.8 ani. Antecedente eredo-colaterale neagă.

La examinarea (5,11 ani) se observă că dezvoltarea fizică este cu necorespunzătoare vârstei. Forma capului microcefalică, perimetrul cranian – 46cm. Greutatea corporală – 14 kg, talia – 102 cm.

La examinarea neurologică s-a constatat că fetița prezintă o întârziere globală a dezvoltării cu tulburări de mers asociate cu tetrapareză spastică progresivă predominant în membrele inferioare, întârziere în dezvoltarea intelectuală, a vorbirii și limbajului și dizabilități de învățare, la fel și anomalii comportamentale. Suplimentar s-a depistat afectare vizuală corticală, asociată cu atrofie corticală, neuropatie axonală periferică, disautonomie, ataxie

și distonie. Din punct de vedere fenotipic la fetiță erau prezente: un ușor dismorfism cranio-facial, epicant, hipertelorism și microcefalie. La examenul electroencefalografic

n-au fost prezente careva modificări patologice. La examenul de imagistică RMN cerebrală s-a constatat prezența unei atrofii corticale (figura 1).



**Fig. 1.** Fetiță 5 ani și 11 luni. *Examen RMN (Siemens Magnetom Skyra 3T) în regiunea IRM3T cerebrală prezintă lărgirea moderată a spațiului subarahnoidian și intergirial, cerebelar suspecte în cadrul unor schimbări atrofice cerebrale.*

Testul genetic a fost efectuat (laboratorul genetic Regina Maria, Cluj-Napoca, data: 14.07.2022, metoda NGS) prin secvențierea genomică și a determinat o variantă patogenică heterozigotă identificată în gena KIF1A. Rezultatul este în concordanță cu o patologie genetică. A fost identificată și confirmată o variantă în stare heterozigotă și anume c.760C>T p.(Arg254Trp) în gena KIF1A a genomului nuclear.

**Diagnosticul stabilit:** *Sindromul Nescav: tulburare autozomal dominantă legată de gena KIF1A, tulburare de dezvoltare intelectuală autosomal dominantă care are o bază materială într-o mutație autosomal dominantă a KIF1A pe cromozomul 2q37.3. Tetraplegie spastică progresivă predominant în membrele inferioare. Întârziere în dezvoltarea intelectuală, a vorbirii și limbajului și dizabilități de învățare. Tulburări comportamentale. Atrofie corticală. Neuropatie axonală periferică. Disautonomie. Ataxie. Distonie. Dismorfism cranio-facial, epicant, hipertelorism și microcefalie.*

Sindromul Nescav, cunoscut și sub denumirea de neurodegenerare și spasticitate fără atrofie cerebeloasă sau deficiență vizuală corticală, este legat de parapareză spastică și paraplegia spastică ereditară și are simptome inclusiv spasticitatea musculară, prezente la pacienta noastră.

Genă asociată cu sindromul Nescav a fost diagnosticată, aceasta este gena KIF1A (Kinesin Family Member 1A), iar printre căile sale asociate se numără genele care cauzează și sindromul Rett.

**Discuții.** Unele persoane afectate au o formă autozomală dominantă a tulburării care a fost asociată cu o varietate de simptome. Aceste simptome includ dizabilități intelectuale, întâzieri în atingerea obiectivelor de dezvoltare (întârzieri de dezvoltare), diminuarea tonusului muscular (hipotonie) și întâzieri în dezvoltarea limbajului. Simptomele suplimentare includ reflexe exagerate (hiperreflexie) și, la vârsta sugarului sau a copilului, creșterea tonusului muscular (hipertonie). În cele din urmă, copiii afectați pot dezvolta paraplegie spastică, o stare în care persoana are dificultăți de mers pe jos din cauza slăbiciunii musculare și a încordării musculare (spasticitate) la nivelul membrelor inferioare. Paraplegia spastică poate deveni progresiv mai gravă, afectând semnificativ abilitatea de a merge și de a se deplasa [6].

Paraplegia spastică este clasificată ca fiind „necomplăcută” sau „pură” atunci când simptomele sunt limitate la slăbiciunea musculară. Paraplegia spastică este clasificată ca fiind „complicată” atunci când slăbiciunea piciorului și senzația de constricție (spasticitate) sunt însoțite de alte

tulburări neurologice. Unele persoane dezvoltă în cele din urmă contracturi. Contractura este o condiție în care o articulație devine permanent fixată într-o poziție îndoită sau îndreptată, restricționând complet sau parțial mișcarea articulației afectate [6].

Unele persoane afectate au atrofia nervului optic, care se asociază cu degenerarea nervului principal care transportă impulsuri nervoase de la ochi la creier. Uneori, câmpul vizual poate fi redus. Unele persoane afectate prezintă o deteriorare progresivă a celulelor nervoase ale cerebelului (atrofie cerebeloasă), care poate provoca probleme cu echilibrul, cu coordonarea și neuropatie periferică. Neuropatia periferică este o afecțiune care apare atunci când nervii care transportă mesajele către și de la creier și măduva spinării spre restul corpului, sunt deteriorați. Persoanele afectate pot prezenta furnicături, arsuri, amorțeală și dureri înțepătoare la nivelul extremităților afectate [7].

Alte simptome care au fost raportate în literatura medicală includ coordonare slabă și ataxie, mișcări rapide și involuntare ale ochilor sub formă de nistagmus, strabism convergent, căderea pleoapei superioare sub formă de ptoză, slăbiciune sau paralizie a unei hemifete (diplegie facială), neîndemânare motorie atunci când încearcă să-și folosească mâinile pentru a manipula sau a ține obiecte și tremurături, care apar atunci când copilul încearcă să facă acțiuni deliberate (tremurături de intenție). De asemenea, au fost descrise o varietate de tipuri diferite de convulsii, iar convulsiile în timpul somnului pot fi o problemă aparte [8]. Unele persoane au o activitate electrică cerebrală anormală în creier, care poate să nu se asocieze cu o criză epileptică. Unele persoane au dezvoltat o curbă laterală anormală a coloanei vertebrale (scolioză). Unii copii au microcefalie, o afecțiune care se asociază cu o circumferință mai mică a capului decât ar fi de așteptat în funcție de vârstă și sex. Unii sugari și copii prezintă regurgitare a conținutului stomacal în esofag (reflux gastroesofagian). Unii bărbați au avut testicule mici sau penis mic, sau există eșecul testiculelor să coboare în scrot (criptorhidism) [6].

Tulburările legate de mutația KIF1A sunt cauzate de o variație a genei KIF1A. Genele oferă instrucțiuni pentru crearea proteinelor care joacă un rol critic în multe funcții ale corpului. Atunci când apare o variație a unei gene, produsul proteic poate fi defect, inefficient, absent sau supraprodus. În funcție de metabolismul proteinei particulare, acest lucru poate afecta multe sisteme de organe ale corpului, inclusiv creierul. Gena KIF1A produce o proteină care se exprimă numai în creier și nervi. Funcția exactă a acestei proteine nu este pe deplin înțeleasă [9]. Proteina are un rol în transportul substanțelor în

interiorul celulelor (transportul intracelular), în special aceste proteine ajută la transportul substanțelor printr-o structură tubulară în fibrele nervoase (microtubuli axonali). Unele studii sugerează că această proteină este esențială pentru funcționarea și supraviețuirea celulelor nervoase senzoriale, numiți neuroni [9]. Neuronii senzoriali sunt celulele nervoase care răspund la stimuli precum durerea sau temperatura. Bolile genetice sunt determinate de combinația de gene pentru o anumită trăsătură care se află pe cromozomii primiți de la tată și mamă. Tulburările genetice dominante apar atunci când numai o singură copie a unei gene anormale este necesară pentru apariția bolii, în timp ce tulburările recesive apar atunci când un individ moștenește două copii ale unei gene anormale, una de la fiecare părinte. În tulburările dominante, gena anormală poate fi moștenită de la oricare dintre părinți sau poate fi rezultatul unei noi mutații (modificare genetică) la individul afectat.

Unele persoane cu o tulburare KIF1A-relataed au o variație a genei KIF1A care este moștenită într-un model autosomal dominant. Acest lucru se întâmplă aproape întotdeauna ca o mutație nouă (sporadică sau de novo), ceea ce înseamnă că în aproape toate familiile mutația genetică a avut loc la momentul formării ovulului sau spermei numai pentru acel copil și niciun alt membru al familiei nu va fi afectat. Tulburarea nu este de obicei moștenită sau „purată” de un părinte sănătos. Variația genei poate fi apoi transmisă de persoana afectată într-un model autozomal dominant. Riscul de transmitere a genei anormale de la părintele afectat la descendenți este de 50% pentru fiecare sarcină [10]. Riscul este același pentru bărbați și femei.

Cel puțin două tulburări distincte sunt asociate cu variații ale genei KIF1A care sunt moștenite într-un model autozomal recesiv. Aceste tulburări sunt neuropatia ereditară senzorială și autonomă IIC și paraplegia spastică ereditară [11]. Tulburările moștenite într-un model recesiv apar atunci când un individ moștenește două variante într-o genă pentru aceeași trăsătură, una de la fiecare părinte [11]. Dacă o persoană primește o genă normală și o genă pentru boală, persoana va fi un purtător al bolii, dar, de obicei, nu va prezenta simptome. Riscul ca doi părinți purtători să transmită gena defectă și, prin urmare, să aibă un copil afectat este de 25% la fiecare sarcină. Riscul de a avea un copil care este un purtător ca părinții este de 50% cu fiecare sarcină. Șansa ca un copil să primească gene normale de la ambii părinți și să fie normal genetic pentru această trăsătură este de 25%. Riscul este același pentru bărbați și femei [12].

Unele persoane afectate sunt heterozigoți compuși, ceea ce înseamnă că au moștenit două mutații autozomale



recesive diferite, care au efectul combinat de a provoca boli. Simptomele următoarelor tulburări pot fi similare cu cele ale tulburării legate de KIF1A. Comparațiile pot fi utile pentru un diagnostic diferențial. Există multe tulburări care pot provoca semne și simptome similare cu cele observate la persoanele cu tulburare legată de KIF1A. Unele dintre aceste tulburări sunt alte forme de paraplegie spastică ereditară, alte forme de neuropatie ereditară senzorială și autonomă (HSAN), unele forme de boală Charcot-Marie-Tooth, neuropatii mediate imun, tulburări metabolice cum ar fi boala Fabry, amiloidoza, tulburări de neuron motor, leucodistrofii, ataxii spinocerebeloase, paralizie cerebrală și tulburări care provoacă anomalii structurale în creier sau măduva spinării. Unele persoane afectate au simptome care sunt în concordanță cu cele pentru persoanele cu tulburare de spectru autist. Un diagnostic al unei tulburări legate de KIF1A este suspectat pe baza identificării simptomelor caracteristice, a unui istoric detaliat al pacientului și al familiei, a unei evaluări clinice aprofundate și a unei varietăți de teste specializate. Un diagnostic este confirmat prin testarea genetică moleculară pe o probă de sânge, care poate detecta mutații în gena KIF1A, dar este disponibil numai ca serviciu de diagnosticare la laboratoarele specializate [13].

Unele persoane vor avea teste care acoperă un subset de gene legate de simptomele individuale (testarea panoului genetic la boli neuromusculare), în timp ce altele vor avea secvențierea întregului exom (WES). Uneori, sângele părinților este cerut pentru comparație ca parte a secvențierii întregului exom. WES este o metodă de testare genetică moleculară care examinează genele la om care conțin instrucțiuni pentru crearea proteinelor (gene care codifică proteinele). Aceasta se numește exome WES poate detecta variații ale genei KIF1A despre care se știe că provoacă boli sau variații ale altor gene cunoscute că provoacă simptome similare cu tulburarea legată de KIF1A [14].

Persoanele afectate pot fi supuse unor teste suplimentare pentru a evalua amploarea bolii. Două dintre cele mai frecvente simptome ale afecțiunii sunt problemele cu vederea din cauza atrofiei nervului optic și convulsiilor. Atrfia nervului optic poate fi dificil de detectat, astfel persoanele depistate cu KIF1A trebuie să fie evaluate de un medic oftalmolog specializat în afecțiuni neurologice. Deoarece convulsiile și activitatea anormală a creierului în timpul somnului sunt frecvente, poate fi recomandat examenul electroencefalografic (EEG). Prin examenul EEG de somn se va înregistra activitatea electrică a creierului, în special în cazul convulsiilor subtile sau a unei activități ascunse de somnul lent [15].

Astfel, cazul fetei discutate în cadrul acestui articol a fost sugestiv pentru o boală genetică rară, precum SINDROMUL NESCAV, s-a asociat cu simptome neurologice progresive, ceea ce semnifică necesitatea examinării molecular-genetice a tuturor copiilor suspecți pentru astfel de patologii.

**Concluzii.** Examenul neurologic și genetic este important pentru persoanele cu simptome sugestive pentru o boală genetică. Uneori simptomele pot fi asociate unei tulburări legate de KIF1A. Evaluarea clinico-genetică și neurologică ajută la identificarea caracteristicilor specifice care afectează un copil cu sindromul NESCAV. Testele genetice de laborator, testele neurofiziologice și neuroimagistice, dar și studiile de laborator biochimice și analiza lichidului cefalorahidian pot fi efectuate pentru a ajuta la excluderea diagnosticului alternativ și co-existent.

### Bibliografie

1. Boyle L, Chung WK. Expanding the natural history of KIF1A associated neurological disorders (KAND). Poster presented at: 67th Annual Meeting of The American Society of Human Genetics; October 17-21, 2017; Orlando, FL.
2. Cheon CK, Lim SH, Kim YM, et al. Autosomal dominant transmission of complicated hereditary spastic paraplegia due to a dominant negative mutation of KIF1A, SPG30 gene. *Sci Rep.* 2017; 7:12527. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5624960/>
3. Raffa L, Matton MP, Michaud J, et al. Optic nerve hypoplasia in a patient with a de novo KIF1A heterozygous mutation. *Can J Ophthalmol.* 2017; 52:e169-e171. [https://www.canadianjournalofophthalmology.ca/article/S0008-4182\(16\)30614-7/fulltext](https://www.canadianjournalofophthalmology.ca/article/S0008-4182(16)30614-7/fulltext)
4. Roda RH, Schindler AB, Blackstone C. Multigenerational family with dominant SPG30 hereditary spastic paraplegia. *Ann Clin Transl Neurol.* 2017;4:821-824. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5682118/>
5. Tomaselli PJ, Rossor AM, Horga A, et al. A de novo dominant mutation in KIF1A associated with axonal neuropathy, spasticity and autism spectrum disorder. *J Peripher Nerv Syst.* 2017;22:46-463. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5763335/>
6. Hotchkiss L, Donkervoort S, Leach ME, et al. Novel de novo mutations in KIF1A as a cause of hereditary spastic paraplegia with progressive central nervous system involvement. *J Child Neurol.* 2016;31:1114-1119. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5030766/>
7. Tanaka Y, Niwa S, Dong M, et al. The molecular motor KIF1A transports the TrkA neurotrophin receptor and is essential for sensory neuron survival and function.

Neuron. 2016;90:1215-1229. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27263974>

8. Citterio A, Arnodli A, Panzeri E, et al. Variants in KIF1A gene in dominant and sporadic forms of hereditary spastic paraparesis. *J Neurol.* 2015;262:2684-2690. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26410750>

9. Esmaeeli Nieh S, Madou MR, Sirajuddin M, et al. De novo mutations in KIF1A cause progressive encephalopathy and brain atrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015;2:623-635. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4479523/>

10. Lee JR, Srour M, Kim D, et al. De novo mutations in the motor domain of the KIF1A cause cognitive impairment, spastic paraparesis, axonal neuropathy, and cerebellar atrophy. *Hum Mutat.* 2015;36:69-78. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25265257>

11. Ohba C, Haginoya K, Osaka H, et al. De novo KIF1A mutations cause intellectual deficit, cerebellar atrophy, lower limb spasticity and visual disturbance. *J Hum Genet.* 2015;60:739-742. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26354034>

12. Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, et al. KIF1A mutation in a patient with progressive neurodegeneration. *J Hum Genet.* 2014;59:639-641. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25253658>

13. Hamdan FF, Gauthier J, Araki Y, et al. Excess of de novo deleterious mutations in genes associated with glutamatergic systems in nonsyndromic intellectual disability. *Am J Hum Genet.* 2011;88:306-316. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3059427/>

14. Genetics Home Reference. KIF1A gene. September 25, 2018. Available at: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/KIF1A> Accessed Sept. 4, 2022.

15. McKusick VA., ed. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Baltimore. MD: The Johns Hopkins University; Entry No:601255; Last Update:08/29/2017. Available at: <https://www.omim.org/entry/601255> Accessed Sept. 4, 2022.

## STATUSUL EPILEPTIC ÎN CONTEXTUL SCLEROZEI TUBEROASE: CAZ CLINIC

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului

<sup>3</sup>Centrul Național de Epileptologie, Chișinău, Republica Moldova

### REZUMAT

**Cuvinte-cheie:** scleroză tuberoasă, hamartoame, status epilepticus, rabdomiom

*Introducere.* Scleroza tuberoasă (ST) este o patologie cu transmitere autosomal dominantă cu penetranță înaltă, dar incompletă. Se caracterizează prin triada clasică: epilepsie, retard mintal și adenoame sebacee care, de fapt, se întâlnesc doar în 1/3 cazuri. Incidența este de aproximativ 1/6.000 de nașteri, o treime din cazuri fiind moștenite, restul survenind prin mutații genetice spontane. Nu s-a observat predominanță legată de sex și rasă. *Scopul lucrării:* elucidarea particularităților evolutive ale ST, asociate cu status epilepticus la copii prin descrierea unui caz clinic. *Material și metode.* Un copil (18 luni), spitalizat în secția de Neurologie a Institutului Mamei și Copilului de repetate ori pe parcursul anilor 2022-2023, care manifesta clinic episoade repetate de status convulsivant în contextul ST, evaluat prin examinări clinice, paraclinice și neuroimagistice. *Rezultate.* Diagnosticul de ST la acest copil a fost stabilit pe baza criteriilor clinice: manifestărilor cutanate (pete hipopigmentate), manifestărilor neurologice (epilepsie farmacorezistentă, episoade frecvente de status epilepticus, retard global în dezvoltare), manifestărilor cardiace (prezența în cavitatea ventricolului stâng a unei formațiuni de 4x5 mm și în cavitatea ventricolului drept a unei formațiuni 2x2 mm (rabdomiome) și a criteriilor imagistice (RMN) care au evidențiat prezența a multiple focare localizate în ambele emisfere cerebrale, supratentorial, difuz în substanța albă, periventricular, juxtasubcortical sugestive pentru hamartoame și tuberi subcorticali și multipli noduli subependimali subcentimetrici. Astfel, am determinat prezența a 4 criterii majore pentru confirmarea diagnosticului. *Concluzii.* ST este o patologie rară, cauzată de mutații genetice specifice spontane sau moștenite. Simptomele sunt variate, fiind date de prezența tumorilor benigne ce apar în multiple regiuni ale corpului, fiind asociate frecvent cu status epilepticus, de cele mai multe ori de tip focal. În copilărie prima manifestare clinică a bolii constituie sindromul convulsiv, care frecvent evoluează spre status epilepticus. Recunoașterea timpurie a bolii este importantă pentru corectitudinea tratamentului la etapa inițială și evaluarea prognosticului.

### SUMMARY

#### STATUS EPILEPTICUS IN THE CONTEXT OF TUBEROUS SCLEROSIS: A CLINICAL CASE

**Keywords:** tuberous sclerosis (TS), hamartomas, status epilepticus, rhabdomyoma

*Introduction.* Tuberous sclerosis (TS) is a pathology characterized by an autosomal dominant transmission with high, but incomplete penetrance. It is characterized by the classic triad of epilepsy, mental retardation, and sebaceous adenomas which, in fact, only occur in 1/3 of cases. The incidence is approximately 1/6,000 births, one-third of the cases being inherited, the rest occurring through spontaneous genetic mutations. No predominance related to gender and race was observed. *The aim of the paper* is to elucidate the evolutionary particularities of ST, associated with status epilepticus in children by describing a clinical case. *Material and methods.* A child (18 months), hospitalized in the Department of Neurology of the Mother and Child Institute repeatedly during the years 2022-2023, who clinically manifested repeated episodes of status convulsions in the context of ST, evaluated by clinical, paraclinical and neuroimaging. *Results.* The diagnosis of ST in this child was established based on the clinical criteria: skin manifestations (hypopigmented spots), neurological manifestations (pharmacoresistant epilepsy, frequent episodes of status epilepticus, global developmental delay), cardiac manifestations (the presence in the left ventricular cavity of a 4x5 mm formation and in the right ventricle cavity of a 2x2 mm formation (rhabdomyoma) and imaging criteria (MRI) that revealed the presence

of multiple foci located in both cerebral hemispheres, supratentorial, diffuse in the white matter, periventricular, juxta subcortical suggestive of hamartomas and subcortical tubers and multiple subcentimeter subependymal nodules. Thus we determined the presence of 4 major criteria to confirm the diagnosis. *Conclusions.* ST is a rare pathology, caused by specific spontaneous or inherited genetic mutations. The symptoms are varied, being given by the presence of benign tumors that appear in multiple regions of the body, being frequently associated with status epilepticus, most often focal type. In childhood, the first clinical manifestation of the disease is the convulsive syndrome, which frequently evolves into status epilepticus. Early recognition of the disease is important for the correctness of the treatment at the initial stage and the evaluation of the prognosis.

**Introducere.** Scleroza tuberoasă (ST) (maladia Burneville, complexul sclerozei tuberoase, epiloia, hamartomatoza sistemică multiplă ereditară) este o boală genetică cu transmitere autosomal dominantă, care face parte din grupul facomatozelor și presupune leziuni benigne, neinvazive în diferite organe. În 67% de cazuri din pacienții cu ST, această boală a rezultat din mutații genetice *de novo*. Boala debutează în copilărie, fiind numeroase cazuri care sunt diagnosticate doar la adulții tineri, după vârsta de 20 de ani. Primele semne ale bolii apar în general la naștere și sunt reprezentate de pete acromice sau hipopigmentate, frecvent greu de evidențiat și interpretat. Ținând cont de raritatea acestei patologii, acest articol va relata un caz clinic de ST la un copil mic, la care s-a asociat epilepsia farmacorezistentă și frecvent status epilepticus.

### Caz clinic

Pacientul, un băiețel, este internat în secția Neurologie pediatrică IMSP Institutul Mamei și Copilului R. Moldova pentru prima dată la vârsta de 1 lună și 2 săptămâni cu acuze la accese convulsive cu debut focal, cu durata de peste 7 minute, însoțite de încordarea membrului superior drept, cu rotirea capului spre dreapta, fixarea privirii într-un punct, accesele fiind zilnice, frecvente. La inspecție, baiatul prezintă la nivelul tegumentelor pete “acromice” de diverse dimensiuni, distribuite asimetric la nivelul toracelui și membrilor. Din anamneză se cunoaște că copilul provine din sarcina a III-a, nașterea a III-a, fiind născut la termenul de 38 săptămâni pe cale naturală, cu masa de 3350gr, scorul Apgar 8/8. În perioada antenatală, prin ultrasonografie a fost diagnosticat cu rbdomioame cardiace. Anamneza eredocolaterală complicată prin prezența la tată a petelor acromice la nivelul toracelui superior. Pentru cuparea crizelor a fost inițiat tratamentul cu Fenobarbital 5 mg/kg. Evaluarea paraclinică prin analiza electroencefalografiei a arătat un traseu de fond cu aplatizare difuză a amplitudinii biopotențialelor, iar în regiunea T-F-C pe dreapta – vârfuri, complexe de caracter epileptiform, rar înregistrate. Având în vedere faptul că la auscultația cordului s-au determinat niște sufluri și ținând cont de presupusul diagnostic antenatal de rbdomioame, copilului i-a fost efectuată ecocardiografia care a

demonstrat lipsa modificărilor în funcția de pompă a miocardului, dar în cavitatea ventricolului stâng pe tractul de ejecție se vizualiza o formațiune 4x5 mm, iar în cavitatea ventricolului drept pe tractul de ejecție se vizualiza o formațiune de 2x2 mm, sugestive pentru rbdomioame. La examinarea prin CT cerebrală la momentul primei internări nu s-au determinat modificări structurale cerebrale. Ulterior copilul a rămas în supravegherea geneticianului ținând cont de cele câteva semne sugestive pentru ST.

Timp de 6 luni, fiind doar pe tratament cu Fenobarbital copilul nu a prezentat convulsii, dar ulterior, în luna iunie 2022 au reapărut accesele convulsive, care erau sugestive pentru spasme epileptice în flexie, fără traseu de hipsaritmie la EEG, dar cu persistența modificărilor focale, copilul fiind internat repetat în spital. S-a recurs la modificarea tratamentului antiepileptic cu trecere la Acid valproic în combinație cu Clonazepam, cu ameliorare ușoară în frecvența acceselor, acestea devenind mai rare și mai scurte după durata salvelor. La examinarea prin RMN cerebrală s-au determinat multiple focare (infra-supracentrimetrice) localizate în ambele emisfere cerebrale, supratentorial, difuz în substanța albă periventricular, juxtasubcortical (hamartoame și tuberii subcorticali) și multipli noduli subependimali subcentimetrice (figura 1). Aceste modificări au fost încadrate în contextul ST. Deasemenea copilul mai manifesta și o retenție globală în dezvoltare.

Ținând cont de aspectul clinic al acceselor și tabloul neuroimagic, pacientului i-a fost inițiat tratamentul cu Vigabatrin (max 150 mg/kg), dar fără efect terapeutic pozitiv. Ulterior a fost inițiat tratamentul cu Leviteracetam, dar crizele continuau cu aceeași frecvență. În octombrie 2022 acesta a fost exclus și s-a adăugat Carbamazipina, copilul fiind fără convulsii timp de 2 săptămâni, apoi acestea au reapărut manifestându-se prin clonii ale pleoapelor și în mușchii mimici ale fetei. Deoarece nu s-a înregistrat o ameliorare în frecvența acceselor s-a inițiat tratamentul cu Prednizolon 6 mg/kg, conform unei scheme, dar cu eșec terapeutic. Din martie 2023 s-a decis inițierea Lamotriginei, accesele continuând, dar cu o frecvență mai rară. Din luna iulie s-a inițiat tratamentul cu Everolimus (în Israel), dozele fiind în creștere, cu monitorizarea nivelului seric al preparatului.



În cazul lipsei efectului se va decide posibilitatea de introducere a Canabidiolului, dieta ketogenă sau stimularea

nervului vag, sau chiar a unei intervenții chirurgicale pentru calosotomie.



**Fig. 1. Multiple focare localizate în ambele emisfere cerebrale, supratentorial, difuz, în substanța albă periventricular, juxtacortical (hamartome și tuberi subcorticali) și multipli noduli subependimali subcentimetrici**

**Discuții.** Fiind o boală genetică cu afectare multisistemică și transmitere autosomal dominantă, scleroza tuberoasă (ST) se caracterizează prin prezența a numeroase leziuni tumorale cu caracter hamartomatos cu afectare predominant cerebrală, cutanată, renală, hepatică, oculară și cardiacă [1]. Frecvența estimativă a bolii este de 1:10.000. Prevalența reală a ST este însă de 1:6800 [4, 16]. Hamartomele sunt formațiuni tumorale necanceroase, apărute ca urmare a creșterii excesive, disproporționate, dizarmonice, a unei părți dintr-un țesut sau organ; de menționat ca transformarea malignă a hamartomelor, deși excepțională, este totuși, posibilă [1]. Din punct de vedere genetic s-au identificat două gene responsabile pentru apariția acestei boli. Rolul acestor porțiuni din gene este de a împiedica dezvoltarea unor tumori în organism. Porțiunile fiind afectate, vor apărea tumori în mai multe organe. Conform studiilor mutația genei TSC1 este mai

frecventă în cazurile cu istoric familial pozitiv, iar mutația genei TSC2 este mai frecventă în cazurile sporadice, fără istoric familial. Boala apare la ambele sexe în mod egal, manifestându-se fie de la vârsta de nou-născut și sugar, fie mai târziu [3, 5, 6]. În cazul nostru este vorba de un debut la vârsta de nou-născut. Sindromul clasic este format din triada: epilepsie, retard mental și angiofibroame ale feței [15]. Pe lângă acestea există un număr mare de manifestări cutanate, unele foarte precoce, dar fără repercusiuni prognostice: pete acromice, tumori Koenen, pete *cafe au lait*, molluscum pendulum, hemangioame etc. [7, 8, 10]. În cazul nostru copilul manifesta pete acromatice chiar de la naștere și convulsii din prima lună de viață.

**Manifestări neurologice:**

- *Epilepsia.* Apare de obicei în primul an de viață, uneori în primele săptămâni, anticipând leziunile

cutanate, fiind asociată la debut doar cu petele acromice. Convulsiile parțiale precedă, coexistă sau evoluează în spasme infantile. La  $\frac{1}{4}$  -  $\frac{1}{2}$  de copii cu spasme infantile, ulterior este stabilit diagnosticul de ST [13, 14].

- *Retardul mintal.* Aproximativ 30% din indivizii cu ST suferă de o insuficiență neuro-cognitivă profundă cu un prognostic rezervat. Peste 50% din pacienții cu ST au un nivel de inteligență mediu (IQ>70), dar pot suferi de deficite de memorie, atenție sau de însușire a deprinderilor executive. Indivizii cu dizabilități cognitive, de obicei, au o anamneză de convulsii apărute la o vârstă precoce, deseori manifestate prin spasme infantile. [8, 14].

- *Autismul.* Apariția convulsiilor la etapele precoce de dezvoltare ale creierului majorează riscul de dezvoltare al autismului [8].

#### **Manifestări cutanate:**

- Angiofibroamele faciale bilaterale (în trecut numite adenoame sebacee)
- Pete acromice/hipopigmentate, pseudoviliginose
- Tumorete Koenen
- Noduli fibroși
- Pete cutanate de tip „shagreen” [17].

**Manifestări oculare.** În aproximativ 40-50% cazuri de ST sunt prezente hamartoame retinale. Acestea pot fi depistate la orice vârstă începând cu perioada neonatală [12].

**Manifestări osoase.** Aspect pagetoid al oaselor craniene, hiperostoze, chisturi osoase (60%) [15,17].

**Manifestări pulmonare.** Prezența chisturilor pulmonare, limfangioleiomiomatoză pulmonară. Debutul în copilărie este o raritate. Primele semne ale afecțiunii sunt dispneea, tusea și durerea toracică [17].

**Manifestări cardiace.** Rbdomioame care pot fi evidențiate ecografic la aproximativ 50% dintre pacienții afectați de ST. Rbdomiomul cardiac reprezintă cea mai frecventă manifestare a ST la făt și nou născut [9,11].

**Manifestări renale.** Angiomiolipoame renale, care, deși benigne, dacă depășesc 4 cm, prezintă un risc crescut de hemoragie spontană [15,17].

**Manifestări dentare** (depresiuni dentare) se întâlnesc la 90% de pacienți cu ST și doar la 9% de indivizi din populația generală [17].

**Manifestări hepatice.** La pacienții cu ST au fost raportate angiomiolipoame hepatice multiple [15].

Diagnosticul pozitiv în caz de ST se poate confirma în cazul prezenței a două criterii majore sau prezența unui criteriu major asociat cu două criterii minore, prezentate mai jos: [10, 15, 17].

#### **Criterii majore:**

1. Angiofibroame faciale/placi fibroase;
2. Fibrom periunghial/unghial nontraumatic;
3. Macule hipomelanice (3 sau >);
4. Pată shagreen;
5. Hamartoame retiniene nodulare multiple;
6. Tuberi corticali;
7. Noduli subependimali;
8. Astrocitom subependimal cu celule gigante;
9. Rbdomiom cardiac, unic/multiplu;
10. Angiomiolipom renal unic/multiplu.

#### **Criterii minore:**

1. Modificarile smalțului dentar;
2. Polip rectal hamartomatos;
3. Chisturi osoase;
4. Linii radiale în substanța albă cerebrală;
5. Fibroame gingivale;
6. Hamartoame non-renale;
7. Pete acromice retiniene;
8. Leziuni cutanate tip “confetti”;
9. Chisturi renale multiple.

#### **Diagnosticul pozitiv de ST:**

2 criterii majore sau 1 criteriu major + 2 criterii minore.

Tratamentul ST este simptomatic. Se utilizează tratamentul anticonvulsivant pentru accesile epileptice, care sunt de cele mai multe ori farmacorezistente. Tumorile cerebrale se extirpează neurochirurgical, în caz că sunt ușor abordate chirurgical. Tumorile din alte organe se înlătură sau nu în funcție de mărimile acestora și semnele clinice prezente. Se pot administra medicamente pentru corecția tulburărilor de comportament [3].

Ca tratament etiologic specific se utilizează Votubia (everolimus). Acesta este un medicament care este folosit pentru tratarea tumorilor benigne (necanceroase) care se înscriu în contextul clinic al maladiei [18]. Printre acestea se numără:

- astrocitomul subependimal cu celule gigante (ASCG), o tumoare benignă a creierului;
- angiomiolipomul renal, o tumoare benignă a rinichilor.

Medicamentul se utilizează și ca tratament adjuvant la pacienții cu vârsta de cel puțin 2 ani care prezintă crize convulsive asociate cu ST și care nu au răspuns la alte tratamente. Acest medicament este încercat și în cazul nostru (la moment dozele sunt în creștere și se așteaptă efectul terapeutic. Votubia se utilizează pentru crizele convulsive focale cu sau fără generalizare secundară. Tratamentul cu Votubia trebuie inițiat de un medic cu

experiență în tratamentul ST și se necesită urmărirea concentrației serice a medicamentului. În cazul ASCG și când se utilizează ca tratament adjuvant pentru crize convulsive, doza inițială depinde de suprafața corporală (calculată pe baza înălțimii și greutateii pacientului) și de vârsta pacientului, dar medicul va ajusta doza în funcție de concentrația medicamentului în sângele pacientului și de toleranța individuală la acest medicament. Astfel, schema pentru pacientul nostru va fi de 1 mg-2,5 mg / m<sup>2</sup> peste o zi timp de 2 săptămâni, cu determinarea ulterior a concentrației serice a preparatului, probelor hepatice, profilului lipidic și a funcției renale (creatinina serică). Se recomandă menținerea nivelului seric al preparatului la 7-15 ng/ml [18].

**Concluzii.** ST este o patologie genetică rară ce duce la formarea de tumori în mai multe părți ale corpului. Tumorile sunt benigne, iar simptomele variază semnificativ de la un pacient la altul, în funcție de dimensiunea tumorilor și de localizarea lor. Foarte des tabloului clinic se asociază accesele convulsive, care pot fi focale sau manifestate sub formă de spasme epileptice. Acestea sunt de cele mai multe ori farmacorezistente, evoluând spre status epilepticus. Rar simptomele sunt subclinice și boala poate trece neobservată până la vârsta adultă. Pacienții necesită o abordare complexă, fiind consultați de o echipă formată din mai mulți specialiști (pediatri, neurologi, nefrologi, cardiologi, dermatologi, oftalmologi, geneticieni, neurochirurși). Necătând la progresele medicinei moderne, boala nu are un tratament specific, iar evoluția acesteia nu poate fi prognosticată. Vom urmări în continuare evoluția clinică a bolii la pacientul pus în discuție și vom vedea dacă tratamentul administrat cu Everolimus va ajuta la ameliorarea tabloului neuroimagic și la micșorarea frecvenței acceselor.

### Bibliografie

1. Aurelia Dogaru. [Nurologiepediatrica. ro/scleroza-tuberoasa-bourneville/https://snpcar.ro/criterii-de-diagnostic-in-scleroza-tuberoasa-utilitate-clasificare-si-recomandari-de-evaluare-diagnosticainitila-si-in-evolutie/](https://snpcar.ro/criterii-de-diagnostic-in-scleroza-tuberoasa-utilitate-clasificare-si-recomandari-de-evaluare-diagnosticainitila-si-in-evolutie/)
2. Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, Jóźwiak S. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. In: *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57:189.
3. Jozwiak S., Schwartz R.A., Janniger C.K., Michalowicz R., Chmielik J. Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. In: *Int. J. Dermatol*. 1998, 37.
4. Jones AC, Daniells CE, Snell RG, et al. [Molecular genetic and phenotypic analysis reveals differences between TSC1 and TSC2 associated familial and sporadic tuberous sclerosis.](#) In: *Hum Mol Genet*. 1997, 6:2155.
5. Langkau N, Martin N, Brandt R, et al. TSC1 and TSC2 mutations in tuberous sclerosis, the associated phenotypes and a model to explain observed TSC1/ TSC2 frequency ratios. In: *Eur J Pediatr*. 2002, 161:393.
6. Staley BA, Vail EA, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex: diagnostic challenges, presenting symptoms, and commonly missed signs. In: *Pediatrics*. 2011, 127:e117.
7. Bolton PF, Park RJ, Higgins JN, et al. Neuroepileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. In: *Brain*. 2002, 125:1247.
8. Hinton RB, Prakash A, Romp RL, et al. [Cardiovascular manifestations of tuberous sclerosis complex and summary of the revised diagnostic criteria and surveillance and management recommendations from the International Tuberous Sclerosis Consensus Group.](#) In: *J Am Heart Assoc*. 2014, 3:e001493.
9. Roach ES, DiMario FJ, Kandt RS, Northrup H. [Tuberous Sclerosis Consensus Conference: recommendations for diagnostic evaluation.](#) National Tuberous Sclerosis Association. In: *J Child Neurol*. 1999, 14:401.
10. Webb DW, Thomas RD, Osborne JP. [Cardiac rhabdomyomas and their association with tuberous sclerosis.](#) In: *Arch Dis Child*. 1993, 68:367.
11. Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP. [Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study.](#) In: *Br J Ophthalmol*. 2001, 85:420.
12. Feliciano DM. [The Neurodevelopmental Pathogenesis of Tuberous Sclerosis Complex \(TSC\).](#) In: *Front Neuroanat*. 2020, 14:39.
13. O'Callaghan FJ, Harris T, Joinson C, et al. [The relation of infantile spasms, tubers, and intelligence in tuberous sclerosis complex.](#) In: *Arch Dis Child*. 2004, 89:530.
14. Jozwiak S, Schwartz R.A, Janniger C.K, Bielicka-Cymerman J. Usefulness of tuberous sclerosis complex diagnostic criteria in pediatric patients. In: *J Child Neurol*. 2000, 15(10):652-9.
15. Osborne J.P, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. In: *Ann N Y Acad Sci*. 1991, 615:125-7.
16. Northrup H, Krueger D.A. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference recommendations. In: *Pediatr Neurol*. 2013, 49(4):243-54.
17. Grushkin, C., Mahan, J.D., Mange, K.C., Hexham, J.M., Ettenger, R. De novo therapy with everolimus and reduced-exposure cyclosporine following pediatric kidney transplantation: A prospective, multicenter, 12-month study. In: *Pediatr. Transplant*. 2013, 17, 237-243.



## DISPLAZIA IMUNO-OSOASĂ SCHIMKE: ASPECTE EVOLUTIVE ȘI CLINICE: PREZENTARE DE CAZ CLINIC

*Departamentul Pediatrie, USMF “Nicolae Testemițanu,”  
IMSP Institutul Mamei și Copilului*

### REZUMAT

**Cuvinte cheie:** displazia imuno-osoasă Schimke, sindrom nefrotic steroid rezistent, imunodeficiență.

Displazia imuno-osoasă Schimke (DIOS) este o maladie foarte rară, monogenică cu transmitere autozomal recesivă și afectare multisistemică. Prevalența la nivel mondial se estimează aproximativ 1 la 1-3 milioane de născuți vii. Boala se caracterizează prin anomalii scheletice, renale și imunologice. Majoritatea pacienților inițial prezintă tulburări de creștere și afectare renală progresivă în asociere cu procese infecțioase și autoimune. Glomeruloscleroza segmentară focală (GFS) este cea mai frecventă formă morfopatologică renală, manifestată preponderent prin sindrom nefrotic steroid rezistent (SNSR). Insuficiența medulară și accidentele vasculare cerebrale, deși rare, sunt un indiciu pentru o evoluție gravă a bolii. Managementul este complex și dificil, fiind necesară testarea genetică pentru confirmarea diagnosticului. Lucrarea prezintă cazul clinic al unui pacient de sex masculin, în vârstă de 6 ani, internat în Clinica de Nefrologie din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului, diagnosticat cu displazia imuno-osoasă Schimke, manifestată prin nefropatie cu SNSR, imunodeficiență și accident vascular cerebral.

### SUMMARY

#### SCHIMKE IMMUNO-OSSEOUS DYSPLASIA: EVOLUTIONARY AND CLINICAL ASPECTS: CLINICAL CASE REPORT

**Key words:** Schimke immuno-osseous dysplasia, steroid-resistant nephrotic syndrome immunodeficiency.

Schimke immuno-osseous dysplasia (SIOD) is a rare, monogenic disease with autosomal recessive transmission and multisystemic disease. Worldwide prevalence is estimated at 1 in 1-3 million live births. The disease is characterized by skeletal, renal and immunological abnormalities. The majority of patients initially have growth disorders and progressive kidney damage in association with infectious and autoimmune processes. Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is the most common renal morpho-pathologic form, manifested predominantly by steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS). Medullary insufficiency and strokes, although rare, are an indication of a serious course of the disease. Management is complex and difficult and genetic testing is required to confirm the diagnosis. The paper presents the clinical case of a 6-year-old male patient admitted to the Nephrology Clinic of the IMSP Institute of Mother and Child, diagnosed with SIOD, manifested by nephropathy with SRNS, immunodeficiency and stroke.

**Introducere.** Displazia imuno-osoasă Schimke (DIOS) este o boală extrem de rară cauzată de variațiile patogene bialelice ale genei SMARCAL1. Deși prevalența DIOS nu este cunoscută, incidența în America de Nord este estimată la 1:1.000.000 până la 1:3.000.000 de nașteri vii pe baza recomandărilor și ratelor natalității publicate [7, 8, 13, 22]. La ora actuală, la nivel mondial, sunt înregistrate aproximativ 100 de cazuri, de la prima sa descriere în 1971 [16]. Gena SMARCAL1 se localizează pe cromozomul 2q34-q36 și codifică o helicază, care are un rol esențial în restructurarea acidului dezoxiribonucleic (ADN) și

în remodelarea cromatinei, asigurând desfășurarea normală a procesului de replicare și reparare a materialului genetic. Mutațiile în gena SMARCAL1 dereglează procesele de proliferare celulară și accelerează apoptoza [16, 6, 20]. Până în prezent, aproximativ 55 de mutații diferite ale genei SMARCAL1 au fost identificate la pacienții cu DIOS [12]. Varietatea expresiei genice, la fel ca și factorii epigenetici, sociali și de mediu stabilesc evoluția și progresia bolii [16, 18].

Primele semne clinice specifice bolii se instalează în perioada între 2 și 10 ani. Studiile de specialitate au descris

clinica de afectare scheletală, renală, cerebro-vasculară, pulmonară, imunodeficiențe, asocierea hipotiroidismului, precum și prezența stigmelor specifice de disembriogeneză. Datorită deficitului de celule T, frecvent se asociază infecții cu evoluție severă [22, 2].

Afectarea renală asociată DIOS se produce prin dereglarea expresiei genei SMARCAL1 la nivelul glomerulilor precum și epiteliului tubular renal [16, 18]. Una din manifestări tipice a DIOS este sindromul nefrotic steroid rezistent (SNSR) cu modificări în parenchimul renal, histologic prezentat prin GFS [9, 23]. Deși GFS este principala cauză a SNSR, boala cu modificări minime, nefropatia membranoasă și glomerulonefrita mezangio-proliferativă și nefroftizisul au fost, de asemenea, descrise ca fiind cauzele SNSR la pacienții cu DIOS [1]. Alterarea funcției renale este progresivă, cu apariția bolii cronice renale în stadiu terminal (BCRT) până la vârsta de 10 ani [9, 23].

Terapia BCRT asociată DIOS constă în hemodializă sau transplant renal pe fon de tratament cu imunosupresoare în doze reduse, pentru a scădea riscul de suprainfecții în perioada post-operatorie. Infecțiile sunt cea mai frecventă complicație a bolii și o cauză majoră de deces, cauzate de deficit de celule T și tratamentul imunosupresor. La fel se asociază complicații a sistemului nervos central, enteropatii și boli autoimune [14, 23]. Copii cu DIOS prezintă un risc sporit pentru apariția patologiilor oncologice, ca osteosarcomul, limfoamele și carcinoamele nediferențiate [22, 2].

Rata supraviețuirii la copii cu debut în perioada neonatală a DIOS este mult mai mică, cu survenirea decesului în perioada copilăriei timpurii. În formele mai ușoare perioada de supraviețuire în mediu ajunge la 15 – 16 ani [15]. Cauzele decesului includ infecții (23%), accident vascular cerebral (13%), hipertensiune pulmonară și insuficiență cardiacă congestivă (13%), insuficiență renală (11%), complicații ale transplantului de organe (9%), boală limfoproliferativă (4%), complicații gastrointestinale (4%), insuficiență respiratorie (4%), insuficiență a măduvei osoase (2%), limfom non-Hodgkin (2%), pancreatită (2%) [15, 13].

**Scopul studiului:** descrierea particularităților clinico-evolutive a displaziei imuno-osoase Schimke, la un pacient pediatric, manifestată prin glomerulopatie cu sindrom nefrotic steroid rezistent, afectare scheletală, cerebrovasculară și imunodeficiență.

**Material și metode.** Se descrie cazul unui pacient în vârstă de 6 ani, de sex masculin, internat în secția de Nefrologie a IMSP Institutului Mamei și Copilului. La internare se prezintă cu acuze de cefalee persistentă, tuse seacă rară, retard statural, fatigabilitate. Copilul a fost

născut de la sarcină I, naștere I, cu masa 2160gr, talia 48cm. Sarcina a decurs fără particularități, naștere prin cezariană la 37 săptămâni. De la naștere prezintă un ritm încetinit de creștere liniară. A fost investigat endocrinologic la vârsta de 4 ani, ce a permis excluderea retardului statural indus de dereglări hormonale. Copilul frecvent suporta infecții respiratorii acute. La vârsta de 6 ani, după ce a suportat varicelă complicată cu pneumonie, în cadrul investigațiilor de rutină, au fost depistate modificări clinice și paraclinice caracteristice sindromului nefrotic, cu internare primară în secția de Nefrologie IMȘi C. Datele examenului obiectiv, și examinările paraclinice au stabilit diagnosticul clinic de glomerulonefrită acută, sindrom nefrotic, în debut cu funcția renală păstrată, cu instituirea terapiei cu corticosteroizi (prednisolon 2 mg/kg/24h). Lipsa răspunsului la tratament cu corticosteroizi în doză 2 mg/kg/24 h timp de 6 săptămâni a confirmat evoluția unui sindrom nefrotic steroid rezistent. La examenul CT - tromboza sinusului sagital superior, pansinusită, otită medie și mastoidită bilaterală. Tratamentul complex în secția reanimare și terapie intensivă (RTI), IMȘi C a inclus terapie trombolitică, reechilibrare electrolitică, antihipertensivă, corecția sindromului anemic prin transfuzii de masă eritrocitară, terapie de substituție cu albumină și antibioterapie. Având în vedere hiperfibrinogenemia și riscul de tromboză, tratamentul cu prednisolon a fost întrerupt. La consultul specializat în afara țării, prin testare genetică, se stabilește diagnosticul de deficiență imuno-osoasă Shimke. Ulterior urmează 2 episoade de pneumonie complicată, cu interval de 3 luni, cu agravarea sindromului nefrotic, tratate în staționar.

Examinarea clinico-paraclinică repetată pentru evaluarea funcției renale a relevat următoarele rezultate: examenul obiectiv evidențiază zone de hiperpigmentare pe tegumente cu localizare pe față, gât și torace. Se atestă edeme periferice moderate. Cutia toracică deformată, aspect de butoi. Auscultativ respirația aspră, diminuată bazal pe stânga, raluri umede, calibrul mic. Zgomotele cardiace ritmice ușor asurzite, fără sufluri patologice. Abdomenul ușor mărit în volum. Ficatul +1,5-2,0 cm sub rebordul costal drept. Splina nu se palpează. Diureza 24 h-150 ml. Datele antropometrice sunt caracteristice pentru retard staturo-ponderal: greutatea – 14 kg (<p1, -4,74z), talia – 92 cm (<p1, -5,94z). FR-26 resp/min. FCC-78 b/min., TAMD- 135/95 mmHg, TAMS- 140/90 mmHg, SpO2-97%.

*Examenul paraclinic* a demonstrat o modificare a indicilor de laborator în sensul progresării BCR și a unei evoluții severe a bolii.

*Hemoleucograma* prezintă sindrom anemic (hemoglobina 78.00 g/l, eritrocite 2 x10<sup>6</sup>/uL, hematocrit 16,9 %);

modificări în formula leucocitară cu scăderea numărului de limfocite (leucocite  $4.00 \times 10^9/L$ ; nesegmentate 3.00 %; segmentate 70.00 %; eozinofile 1.00%; limfocite 17.00 %; monocite 5.00 %) și viteza de sedimentare a hematiilor crescută semnificativ (VSH 72.00 mm/h); Trombocite  $187 \times 10^9/l$ .

#### Examenul biochimic al sângelui

Valorile indicilor metabolismului azotat majorate (creatinina – 544,0  $\mu\text{mol/l}$ , ureea 36.70  $\text{mmol/l}$ , Rata de filtrație glomerulară (RFG)-13  $\text{ml/min/1,73 m}^2$ ).

Profilul proteic cu hipoproteinemie (proteina totală 49.00  $\text{g/l}$ ; albumina-24,4  $\text{g/l}$ ).

Profilul lipidic cu indici majorați (  $\beta$ -lipoproteidele -103.00 unit; colesterol total - 18.40  $\text{mmol/l}$ ; trigliceride -3.90  $\text{mmol/l}$ ).

Marcherii funcției ficatului: alanin-aminotransferaza -7.40 U/L; aspartat-aminotransferaza - 17.00 U/L; bilirubina totală- 8.40  $\mu\text{mol/l}$ ; bilirubina directă -0.50  $\mu\text{mol/l}$ ; fosfataza alcalina - 155.00 U/L; gama glutamin transferaza -7.00 U/L., proba cu timol 1.70 unit.

Marcherii funcției pancreatice: amilaza -148 U/L; lipaza -140.70 U/L; glucoza -5.48  $\text{mmol/l}$ .

Marcherii activității procesului lezional și reacțiilor imuno-celulare și tisulare: creatinkinaza -117.00 U/L; lactat dehidrogenaza - 408.00 U/L.

Coagulograma: APTT 21.80 sec.; fibrinogen crescut 7.51  $\text{g/l}$ ; INR 0.96; protrombina după Quik 113.90%.

Ionograma: Calciu -1.55  $\text{mmol/l}$ ; Calciu Ionizat -3.13  $\text{mg/dl}$ ; Clor - 104.00  $\text{mmol/l}$ ; Fier -8.82  $\text{mmol/l}$ ; Fosfor -2.78  $\text{mmol/l}$ ; Magneziu -1.07  $\text{mmol/l}$ ; Potasiu - 4.74  $\text{mmol/l}$ ; Sodiu -140.00  $\text{mmol/l}$ .

Echilibrul acido-bazic: acidoză metabolică subcompensată pH - 7.32 unit;  $\text{pCO}_2$  - 28.00  $\text{mmHg}$ ;  $\text{pO}_2$  - 42.70  $\text{mmHg}$ ; -  $\text{sO}_2\text{c}$  81.30 %; Lact - 0.90  $\text{mmol/l}$ ; ctBil - 5.00  $\text{g/l}$ ;  $\text{HCO}_3$  - 16.00  $\text{mmol/l}$ ; BEecf --10.40  $\text{mmol/l}$ .

Sumarul urinei atestă: Proteine 9.2  $\text{g/l}$ ; Epiteliu plat 4-6; Leucocite 10-15 c/v; Cilindri hialini 2-3 c/v; Cilindri granulosoși 10-12 c/v; Mucozități +; Urati + ; Bacterii +; Celule levuri ++ ; corpi cetonici -negativ.

#### Investigațiile imagistice efectuate

Examenul ecografic al sistemului reno-urinar: rinichi în formă de potcoavă. Rinichi drept lungimea 93mm, lățimea 30 mm, parenchimul 11mm, contur regulat, clar, structura omogena, cu ecogenitate crescută și nediferențierea straturilor parenchimoase.

Examenul ecografic al organelor interne: ficatul: lobul drept 92 mm, lobul stâng 45 mm, contur regulat; ecogenitate sporită relativ, structura omogena, vena porta - 6 mm, vena cava inferioară - 9mm, vezica biliară contractată, pancreasul cu dimensiuni: cap 12 mm, corp 9mm, coadă 11mm, contur regulat, sters, structura omogena, ecogenitate sporită relativ, splina lungimea 70 mm, lățimea 30 mm, contur regulat, ecogenitate medie, structura omogena.

Ecografia cordului: MMVS – 48.49g, IMMVS – 81.06  $\text{g/m}^2$ , GRPPVS – 0.5 (remodelare concentrică de ventricul stâng).

Radiografia cutiei toracice a redat imagine caracteristică pentru pneumonie pe stânga.

Examenul radiologic al coloanei vertebrale au fost depistate semne specifice pentru deformare scoliotică a coloanei vertebrale în regiunea toracolombară de gradul I cu deformarea corpurilor vertebrale, prezența datelor imagistice pentru osteoporoză.

Testarea genetică a determinat mutație în gena SMARCAL1, fiind posibilă confirmarea diagnosticului de displazie imuno-osoasă Schimke.

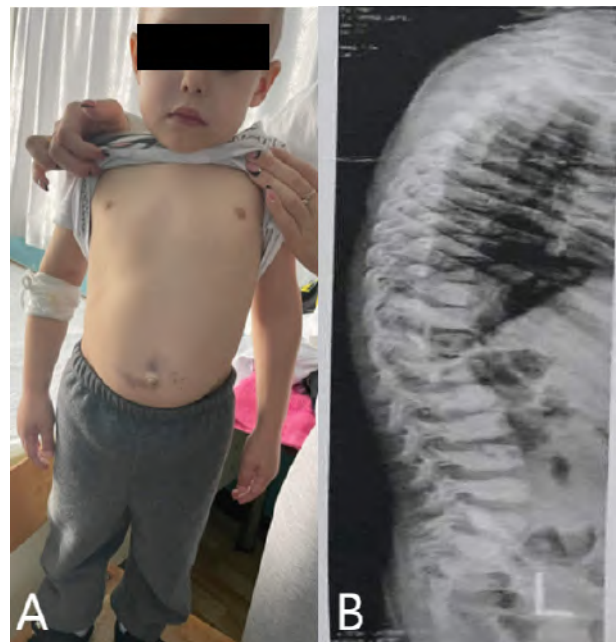


Fig. 1. A. Aspectul fizic caracteristic DIOS  
B. Radiografia coloanei vertebrale

Având în vedere datele anamnestice, clinice, paraclinice a fost stabilit diagnosticul clinic: Displazie imuno-osoasă Schimke. Sindrom nefrotic steroid rezistent secundar. Malformație congenitală reno-urinară. Rinichi în potcoavă. Boală renală cronică, gr. V. Hipertensiune arterială

secundară, renală. Anemie gr.II. Bronhopneumonie comunitară pe stângă, evoluție moderată, forma necomplăcată, de etiologie nedeterminată. Pancreatită cronică, cu afectarea funcției exocrine, hepatopatie reactivă. Dislipidemie secundară (mixtă). Deficit statură-ponderal.

Managementul terapeutic a inclus tratament de substituție renală prin hemodializă cronică, corecția dereglărilor electrolitice, metabolice, eritropoetină, diuretice de ansă, antihipertensive, antibacteriale.

**Discuții.** Fiind o maladie extrem de rară, la ora actuală există informație limitată ce ar descrie aspectele clinico-paraclinice și managementul DIOS. Pacienții cu DIOS pot prezenta forme clinice de la boală ușoară la severă. Forma severă se caracterizează prin întârzierea creșterii intrauterine, eșecul sever de creștere după naștere, infecțiile recurente, anomaliile hematologice, hipotiroidismul, boala cerebrovasculară și adesea decesul în primii 15 ani. Forma ușoară prezintă, de obicei, insuficiență de creștere și disfuncție renală între 8–12 ani, fără infecții sau boli cerebrovasculare [12].

Analizând cazul descris, observăm că pacientul a îndeplinit toate criteriile pentru fenotipul sever al DIOS. Evoluția bolii parcurge aspectele caracteristice, cu manifestarea inițială a retardului statural din primul an de viață, ulterior, odată cu vârsta se dezvoltă SN asociat cu tromboza cerebrală și maladii infecțioase complicate, precum și imunodeficiență. Co-apariția displaziei spondiloepifizare, insuficienței renale și imunodeficienței celulelor T este considerată o triadă patognomonică a caracteristicilor clinice pentru DIOS [13].

M. Bezdeka și col. au raportat într-un studiu tematic că proporția SNSR de origine genetică din toate cazurile de SNSR a constituit 14–64%, iar SNSR în caz de DIOS constituie 1% [4]. În studiul național descriptiv efectuat de Zieg J și col., cu o durată de 20 de ani, care a descris evoluția diferită a bolii la copii cu DIOS, a arătat că 38% dintre copiii cu SNSR au o etiologie genetică confirmată [23].

Explicația fiziopatologică propusă referitor la implicarea renală în această boală constă în exprimarea SMARCAL1 în epiteliul ureteral, stroma și mezenchimul metanefric la toate etapele dezvoltării nefronului. În rinichii postnatale, expresia SMARCAL1 este localizată în epiteliul tubular al nefronului, canalele de colectare și glomerul [16, 19]. SN apare ca rezultat al afecțiunii podocitare [2]. În studiul efectuat de C. Bertulli și col. se descriu cazuri de asociere a anomaliilor congenitale renale, cum ar fi ectopia renală sau boala multichistică renală, care nu au mai fost raportate în alte cazuri de DIOS [3]. În cazul descris de noi este prezentă anomalie de formă a rinichiului, rinichi în potcoavă.

Zieg J și col., în același studiu, menționează că toți copii au fost prematuri, și toți pacienții au prezentat insuficiență de creștere, nefropatie și imunodeficiență, similar cazului prezentat de noi. Totuși fenotipul individual a fost diferit, cu o corelație slabă între genotip și fenotip. Cu toate acestea, diferențele în splicing SMARCAL1 au fost descrise ca o explicație pentru expresivitatea variabilă a bolii la pacienții cu aceeași mutație, precum și alți factori genetici, epigenetici, de mediu și/sau stocastici. Macule pigmentate ale pielii, prezente și la pacientul descris de noi, de asemenea au fost prezente la toți pacienții [23].

Marie Marimoto în lucrarea sa, prezintă următoarea structură de date, referitor la frecvența diferitor manifestări clinice. Astfel, proteinuria sau nefropatia a fost înregistrată în 99%, glomeruloscleroză segmentară focală 83%, hipostatură disproporționată 99%, abdomenul prominent prezent în 77%, macule pigmentate 70%, imunodeficiența celulelor T 76%, anemia 57%, cefalee 47%, accidente vasculare cerebrale 43% [13].

Statura joasă disproporționată, cu trunchi scurt este rezultatul displaziei spondiloepifizare. Date sugestive de afectare a corpurilor vertebrale, cu modificări osteoporotice au fost înregistrate și la pacientul descris, în cadrul examenului radiologic al coloanei vertebrale. Reducerea lungimii trunchiului semnificativ mai mare decât lungimea piciorului, face diferența între hipostatura din BCR, unde lungimea piciorului este mult mai redusă decât lungimea trunchiului. Prin urmare, un raport înălțime/lungime a picioarelor mai mic de 0,83 este sugestiv pentru SIOD la persoanele cu BCR [23, 13, 11].

Principalele complicații și cauza majoră a mortalității pacienților cu DIOS sunt infecțiile asociate în principal cu deficitul de celule T.

Tromboza sinusului sagital demonstrează severitatea evoluției bolii cu riscuri majore pentru viață. Evenimentele care conduc nemijlocit la dereglarea circulației sunt afectarea vasculară ca rezultat al genei SMARCAL1 defectă, precum și manifestărilor extrarenale ale SN cum sunt hipoproteinemie și hiperfibrinogenemie, care în cazul nostru au înregistrat valori semnificative.

Disfuncția vasculară intrinsecă, este descrisă și de SS Kilic și col., într-un studiu caz-control, care susține că mutația genei SMARCAL 1, poate compromite funcția vasculară [10], iar într-un studiu mai recent efectuat de DN Haffner și col. confirmă că sindromul vasoconstricției cerebrale reversibile, ateroscleroza și elastogeneza redusă contribuie la dezvoltarea semnelor cerebrale [6]. Un rol aparte în afectarea vasculară îl deține deficiența de elastină/proteina care leagă elastina [13]. Leziunile endoteliale pot fi intensificate și de progresia BCR [6]. Histopatologia



arterială prezintă hiperplazie intimă și medială, hiperplazie a celulelor musculare netede și lamele elastice fragmentate și dezorganizate [5].

Trebuie să menționăm aici și cefaleea persistentă care la fel se atribuie perturbărilor vasculare. O influență majoră o are și hipertensiunea arterială, gestionarea căreia, în asemenea condiții, reprezintă o adevărată provocare și poate fi un trigger al atacurilor cerebrale. În asocierea cu hiperlipidemia secundară nefropatiei, combinate cu disfuncția imună ar putea predispuce pacientul la ateroscleroză, cu agravarea anamneșticului neurologic [1].

Deși limfopenia este o constatare frecventă la pacienții cu DIOS, mecanismul rămâne necunoscut, dar unii autori sugerează că aceasta se poate datora fie defectelor intrinseci ale celulelor T, fie defectelor hematopoietice ale celulelor stem [17].

Diagnosticul histologic nu este decisiv pentru gestionarea DIOS, și ar putea fi evitat, dar este important să se facă diagnosticul corect devreme, pentru ca pacienții să nu fie expuși la terapie imunosupresoare inutilă, care ar putea facilita dezvoltarea infecțiilor cu pericol vital.

Până în prezent, nu a fost găsită nicio terapie cauzală eficientă pentru DIOS. Corespunzător rezultatelor studiilor anterioare, nefropatia în DIOS nu poate fi modificată prin terapie imunosupresivă. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei pot scădea proteinuria la acești pacienți [23].

Terapia de substituție renală reprezintă o posibilitate de ameliorare a condiției pacienților, dar comportă riscuri mari, avînd în vedere necesitatea administrării supresoarelor. Lücke și col. a publicat o serie de cazuri de copii cu DIOS care au suportat cu succes un transplant de rinichi cu imunosupresie redusă din cauza imunodeficienței celulelor T. SIOD este o boală ultra-rară și cursul clinic al acestor indivizi după transplant renal nu a putut fi studiat bine încă, totuși la momentul actual nu a fost raportat niciun caz de recidivă a proteinuriei la pacienții cu transplant renal, spre deosebire de evoluția complicațiilor cerebrovasculare și infecțioase, care nu pare să se îmbunătățească după transplant [11, 21]. Pe de altă parte, dializa pe termen lung reprezintă riscul de apariție a numeroase efecte secundare sistemice, inclusiv progresia aterosclerozei, boli cardiovasculare care agravează boala sistemului nervos central și scurtarea duratei de viață.

Rezultate promițătoare au fost publicate recent de Bertaina și colab., care au efectuat transplant de celule stem haploidentice cu celule T alfa/beta, urmată de transplant de rinichi de la un donator viu. Această metodă revoluționară reduce riscul de rejeț și permite reducerea

la minimum a imunosupresiei cu întreruperea ulterioară a medicației imunosupresoare [2].

**Concluzii.** Displazia imuno-osoasă Schimke este o maladie rară, dar evoluția progresivă și afectarea multisistemică determină caracterul sever și prognosticul nefavorabil al acestei boli. Afectarea renală este markerul unei evoluții grave a bolii, cu dezvoltarea BCR pînă la stadii terminale și alterarea semnificativă a calității vieții pacienților. Riscurile vitale în caz de afectare a sistemului nervos, alături de complicațiile infecțioase, impun monitorizarea riguroasă a pacienților cu DIOS. Deși diagnosticul este dificil, triada patognomonică de displazie spondiloepifizară, leziune renală și imunodeficiența celulelor T este destul de sugestivă pentru pacienții pediatrici. Managementul necesită abordare și implicare multidisciplinară cu concentrarea eforturilor pentru instituirea unui tratament complex în vederea corijării stărilor cu risc major pentru viață și sănătate.

## Bibliografie

1. Babaei AH, Inaloo S, Basiratnia M. Schimke Immuno-osseous Dysplasia: A Case Report, in: *Indian J Nephrol.* 2019 Jul-Aug;29(4):291-294
2. Bertaina A, Grimm PC, Weinberg K. Sequential Stem Cell-Kidney Transplantation in Schimke Immuno-osseous Dysplasia, in: *N Engl J Med.* 2022 Jun 16;386(24):2295-2302.
3. Bertulli C, Marzollo A, Doria M. Expanding Phenotype of Schimke Immuno-Osseous Dysplasia: Congenital Anomalies of the Kidneys and of the Urinary Tract and Alteration of NK Cells, in: *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 15;21(22):8604.
4. Bezdicka M, Stolbova S, Seeman T, et al. Genetic diagnosis of steroidresistant nephrotic syndrome in a longitudinal collection of Czech and Slovak patients: a high proportion of causative variants in NUP93, in: *Pediatr Nephrol.* 2018;33:1347-63.
5. Clewing JM, Antalfy BC, Lücke T. Schimke immuno-osseous dysplasia: A clinicopathological correlation, in: *J Med Genet.* 2007 44: 122-130.
6. DN Haffner Rollins NK, Dowling MM. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: A Novel Mechanism for Neurological Complications in Schimke Immuno-osseous Dysplasia, in: *Pediatr Neurol.* 2019;92:67-70.
7. Gharesouran J, Hosseinzadeh H, Ghergherechi R. Loss of helicase C-terminal domain of SMARCAL1 protein associated with severe Schimke immuno-osseous dysplasia, in: *Pathol Res Pract.* 2024 Jan 3;254:155092.
8. Goudouris ES, Segundo GRS, Poli C. Repercussions of inborn errors of immunity on growth, in: *J Pediatr (Rio J).* 2019 Mar-Apr;95 Suppl 1:49-58. Epub 2018 Dec 26.

9. Karuna, Sumitra V, Shilpa K. Schimke immunoosseous dysplasia: a multisystem disorder, in: *Int J Contemp Pediatr* 2023;10:976-8.
10. Kilic SS, și col., Donmez O, Sloan EA, et al. Association of migraine-like headaches with Schimke immuno-osseous dysplasia, in: *Am J Med Genet A*. 2005;135:206–10.
11. Lucke T, Kanzelmeyer N, Baradaran-Heravi A, et al. Improved outcome with immunosuppressive monotherapy after renal transplantation in Schimke-immunoosseous dysplasia, in: *Pediatr Transplant*. 2009;13:482–9.
12. Luisa Santangelo, Maddalena Gigante, Giuseppe Stefano Netti, A novel SMARCAL1 mutation associated with a mild phenotype of Schimke immuno-osseous dysplasia (SIOD). Santangelo et al, in: *BMC Nephrology* 2014, 15:41.
13. Wang W, Song H, Wei M, Qiu Z, Wang C, Zhang Y, Li M, Yuan Y, Tang X. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2015;53:45–50. [SMARCAL1 gene analysis of 2 Chinese Schimke immuno-osseous dysplasia children.
14. Marin AV, Jimenez-Reinoso A, Mazariegos MS. T-cell receptor signaling in Schimke immunoosseous dysplasia is SMARCAL1-independent, in: *Front. Immunol.*(2022) 13:979722.
15. Nayak M, Mishra B, Gaikwad SB. Moyamoya Syndrome in Schimke Immune-Osseous Dysplasia: A Rare Association, in: *Cureus*. 2022 Jun 10;14(6):e25838.
16. Orozco RAP, Padilla-Guzmán A, Forero-Delgado JM. Schimke immuno-osseous dysplasia. A case report in Colombia, in: *Mol Genet Metab Rep*. 2023 Aug 25;37:100995.
17. Power BD, Walsh KP, Awan A. Klippel-feil syndrome as a novel feature of schimke immunoosseous dysplasia, in: *Am J Med Genet A* (2019) 179(5):862–3.
18. Prato G, De Grandis E, Mancardi MM. Schimke immuno-osseous dysplasia, two new cases with peculiar EEG pattern, in: *Brain Dev*. 2020 May;42(5):408-413. Epub 2020 Feb 27.
19. S. Sarin, A. Javidan, F. Boivin, I. Insights into the renal pathogenesis in Schimke Immuno-osseous dysplasia: a renal histological characterization and expression analysis, in: *J. Histochem. Cytochem.* (2015). 63:32–44.
20. Wang L, Li J, Wu G. A novel compound heterozygous variant in SMARCAL1 leading to mild Schimke immune-osseous dysplasia identified using whole-exome sequencing, in: *J Int Med Res*. 2021 Apr;49(4):3000605211010644.
21. Woo HA, Lim S, Ahn YH, et al. Clinical course of schimke immuno-osseous dysplasia after kidney transplantation, in: *Transplantation*. 2020;104:S558.
22. Xiong S, Shuai L, Li X. Podocytic infolding in Schimke immuno-osseous dysplasia with novel SMARCAL1 mutations: a case report, in: *BMC Nephrol*. 2020 May 11;21(1):170.
23. Zieg J, Bezdička M, Němčíková M. Schimke immune-osseous dysplasia: an ultra-rare disease. a 20-year case series from the tertiary hospital in the Czech Republic, in: *Ital J Pediatr*. 2023 Jan 19;49(1):11.

© GALINA EȘANU<sup>1,2</sup>, CĂTĂLINA CORPACI<sup>1</sup>, ELENA GRAJDIAN<sup>1</sup>,  
NELEA BUGA<sup>1,2</sup>, CORINA CONICA<sup>1,2</sup>, VALENTIN ȚUREA<sup>1,2</sup>

## CAZURI INDIVIDUALE DE ANEMIE LA COPII

<sup>1</sup>Departamentul Pediatrie, Clinica Hematologie, Universitatea de Stat de Medicină  
și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

### REZUMAT

**Cuvinte cheie:** anemie, copii, hemosideroză.

În activitatea pediatrică anemiile constituie una din cele mai voluminoase și importante probleme. Momentul esențial de constatare a acestor stări este mecanismul de reducere a eritrocitelor și hemoglobinei. Diagnosticul anemiilor este unul complex și se bazează pe studierea unor parametri specifici, în dependență de forma suspectată. Cu toată claritatea evidentă a acestui proces în hematologia pediatrică practică, se întâlnesc cazuri particulare dificile. Cazul copilului G. prezintă un interes deosebit, având inițial un tablou clinic caracteristic unei anemii carentiale, în urma diagnosticului paraclinic desfășurat, investigații de laborator, imagistice, histo-citologice s-a confirmat diagnosticul de Hemosideroză. Cazul copilului N. este unul excepțional prin faptul că pentru confirmarea diagnosticului a fost implicată o echipă multidisciplinară de profesioniști. Cazurile clinice prezentate, demonstrează necesitatea insistenței de activitatea medicilor, nivelul de pregătire profesională inclusiv celei specializate, pentru realizarea unui nivel corespunzător de asistență medicală.

### SUMMARY

#### INDIVIDUAL CASES OF ANEMIA IN CHILDREN

**Key words:** anemia, children, hemosiderosis

Anemias are one of the most voluminous and important problems in pediatric work. The essential moment of ascertaining these conditions is the mechanism of reduction of erythrocytes and hemoglobin. The diagnosis of anemia is complex and is based on the study of specific parameters, depending on the suspected form. Despite the obvious clarity of this process in practical pediatric hematology, difficult particular cases are encountered. The case of child G. is of particular interest, initially having a clinical picture characteristic of a deficiency anemia, following the paraclinical diagnosis, laboratory, imaging, histo-cytological investigations, the diagnosis of Hemosiderosis was confirmed. The case of child N. is exceptional in that a multidisciplinary team of professionals was involved to confirm the diagnosis. The presented clinical cases demonstrate the need for the insistence of the doctors' activity, the level of professional training, including the specialized one, to achieve an appropriate level of medical assistance.

**Introducere.** Anemia la copii este un complex simptomatologic foarte des întâlnit în perioada copilăriei. Actualmente anemiile sunt repartizate în 4 grupe mari: carentiale (nutriționale), posthemoragice, hemolitice și hiporegeneratorii [1]. Momentul esențial de constatare a acestor grupe este mecanismul de reducere a eritrocitelor (hemoglobinei). Cu toate dificultățile diagnostice a diferitor tipuri de anemii. Utilizarea unor parametri specifici se poate de constatat caracterul patologic - cantitatea de hemoglobina, numărul de eritrocite, fierul seric, feritina, de regula confirmă caracterul carential al anemiei [2,3]. Determinarea diametrului mediu, curba Price Jones,

evaluarea hemoglobinei fetale constată caracterul ereditar al anemiei [5,6]. Stabilirea pancitopeniei periferice și cercetarea histologică a maduvei osoase vorbește despre caracterul hiporegenerator al hematopoiezei[4]. Cu toate claritatea evidentă a acestui proces în hematologia pediatrică practică se întâlnesc cazuri particulare dificile.

În publicația dată dorim să prezentăm 2 cazuri individuale în care demonstrăm prezentarea anemiei în cazuri foarte rare, ca diagnostic și evaluare hematologică.

Cazul G. Copilul G., în vârstă de 4 ani, de sex masculin, a fost spitalizat pe data de 19.09.23 în secția de terapie



intensivă a IMSP IMC în stare foarte gravă, condiționată de sindromul anemic grav, de sindrom febril și toxic. Din istoricul bolii se precizează că starea copilului s-a înrăutățit cu o săptămână înainte de spitalizare cu febră până la 39,0° C, cu moleșeală, apatie, inapetanță și deficiență respiratorie. Anamnesticul vieții precizează că este dintr-o sarcină patologică – anemie feriprivă pe toată perioada antenatală, gestoza în trimestrul I și II, edeme gestaționale în trimestrul III, infecție renală în trimestrul II, hipertensiune arterială. Născut la termen cu traumatismul claviculei drepte în timpul expulziei fătului. Scorul Apgar nu este cunoscut. Alimentat la sân 6 luni. Vaccinoprofilaxia efectuată conform protocolului național.

La 2 luni constată prima recădere a hemoglobinei -91 g/l, Er- 3,9 \*10<sup>12</sup>/l, Ic- 0,85, tratament nu a urmat.

De la 3 ani de viață copilul frecvent formează infecții respiratorii acute (până la 7 ori pe an). În martie 2023 copilul a suportat o viroză, a fost efectuată analiza generală a sângelui – Hb- 90 g/l, Er – 3,75 \*10<sup>12</sup>/l, Ic- 0,76, VSH- 22 mm/h.

În luna mai 2023 copilul devine apatic, palid, refuză alimentația și în analiza generală a sângelui s-a depistat Hb- 74 g/l, care a fost cauza spitalizării copilului. În secția hematologie pe 25.05.23 s-au constatat Hb- 68 g/l, Er – 2,3 \*10<sup>12</sup>/l, Ht-17, Le- 10\*10<sup>9</sup>/l, granulocite segmentate- 72 %, limfocite -20 %. Probele biochimice au constatat creatinina serică – 52 mcmol/l, fierul seric- 17,95 mmol/l, ferritina -48 ng/ml, indicii bilirubinici în normă. Examenul sonografic- fără particularități. Radiografia cutiei toracice – desenul pulmonar accentuat, volumul pulmonar obișnuit, sinusurile libere, opacități absente, reacția pleurei interlobare.

Examenul clinic a constatat tuse rară semiproductivă.

Argumentarea diagnosticului preventiv: Anemie carențială gr III.IRA. Bronșită acută. Pleurezie interlobară pe dreapta.

Compensarea sindromului anemic s-a efectuat prin transfuzia de concentrat eritocitar- 15 mg/kgcorp, cu administrare de preparat peroral Ferimax 5 mg/kgcorp/24 ore. Probele sângelui au constatat recuperarea hemoglobinei, a numărului de eritrocite și a Ic. La 31.05.23 a fost externat sub supravegherea medicului de familie și a hematologului.

Pe data de 19.09.23 în stare foarte gravă cu sindromul anemic grav, sindrom febril și toxic respitalizat în terapie intensivă cu temperatura – 38,8° C, FCC- 133 b/min, TA 90/60 mmHg, FR- 34 r/min, Spo2- 89 %. Examenul clinic constată febră, tahicardie, respirație defectuoasă tegumente palide subicterice.

Tabelul 1

**Sângele periferic de la 19.09.23**

Hemoglobina	63.00	114 - 134 g/l
Eritrocite	2.10	4 - 4.4 · 10 <sup>12</sup> /l
Hematocrit	18.70	40.0 - 48.0%
Leucocite	5.20	6 - 9.8 · 10 <sup>9</sup> /l
Metamielocite	1.00	%
Nesegmentate	5.00	1 - 3%
Segmentate	57.00	35 - 55%
Eozinofile	5.00	%
Bazofile	1.00	%
Limfocite	24.00	33 - 53%
Monocite	6.00	3 - 9%
Celule plasmatic	1.00	%
Anizocromie	+	
Granulație toxică	++	
Numaratoarea trombocitelor	398.00	150 - 400 · 10 <sup>9</sup> /l
<u>VSH</u>	26.00	5 - 11mm/h

Tabelul 2

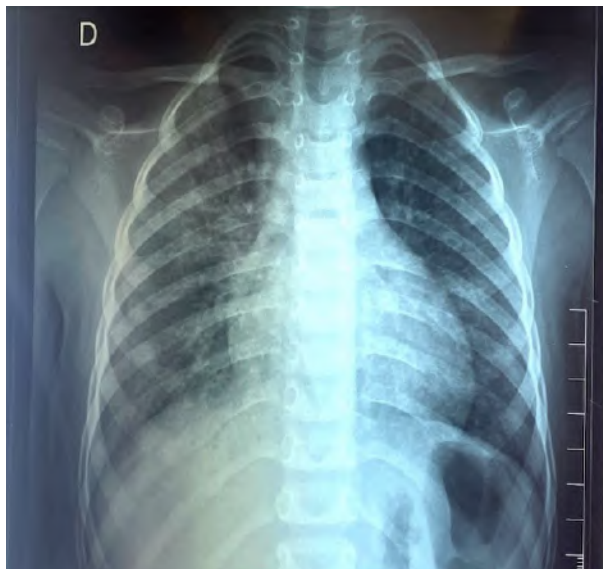
**Probele biochimice**

ALT - Alanin-aminotransferaza	13.50	1 - 49 U/L
Amilaza	31.70	0 - 90 U/L
AST - Aspartat-aminotransferaza	30.90	1 - 46 U/L
Bilirubina totală	34.20	1 - 17 mcmol/l
Bilirubina conjugată	7.90	1 - 5.1 mcmol/l
Proteina C - reactivă	Pozitiv 96	0 - 6.0
Calciu	2.40	2.20 - 2.90 mmol/l
Creatinina	57.90	53 - 115 mcmol/l
Fibrinogen	4.20	2.0 - 4.0 g/l
Glucoza	4.80	3.89 - 5.84 mcmol/l

Indicele Protrombinic	93.00	90 - 105%
Potasiu	4.40	3.5 - 5.3 mmol/l
Proteina totala	60.50	64 - 83 g/l
Sodiu	137.00	135 - 148 mmol/l
Ureea	4.30	2.1 - 7.1 mmol/l

Probele sângelui confirmă reducerea Hb, nr de Er, Bilirubinemie pe contul fracției indirecte.

Pe data 19.09.23 radiografia toracală prezintă date pentru edem pulmonar, pneumonie bilaterală în focar confluent și hemosideroză?



**Fig. 1. Radiografia cutiei toracice (19.09.2023)**  
Date pentru edem pulmonar, pneumonie bilaterală în focar confluent și hemosideroză?

Tomografia computerizată toracică prezintă date imagistice sugestive pentru prezența modificărilor patologice intrapulmonare distribuite difuz bilateral- posibil în cadrul **hemosiderozei idiopatice pulmonare**.

În baza datelor prezente copilul a fost apreciat ca bolnav cu Anemie hemolitică, caracter neprecizat. Criză hemolitică. Pneumonie atipică difuză. Hemosideroză pulmonară?

La 28.09.23 copilului i-au fost determinate diametrul mediu eritrocitar + curba Price Jones și electroforeza hemoglobinei. Diametrul eritrocitar și curba Price Jones în limitele normei.

Tabelul 3

### Electroforeza hemoglobinei

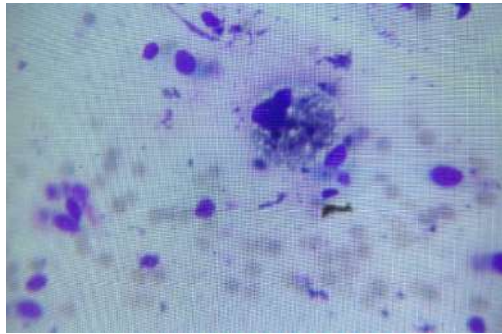
Analize	Rezultate	Interval biologic de referință
A	97.6	95.9-97.9%
A2	2.4	2.2-3.2%

Toate cele efectuate constată recădere gravă a hemoglobinei și a numărului de eritrocite, bilirubina indirectă, probele specifice, aprecierea diametrului mediu a curbei Price Jones, evaluarea hemoglobinei fetale care, cu mare probabilitate, exclude caracterul ereditar al anemiei.

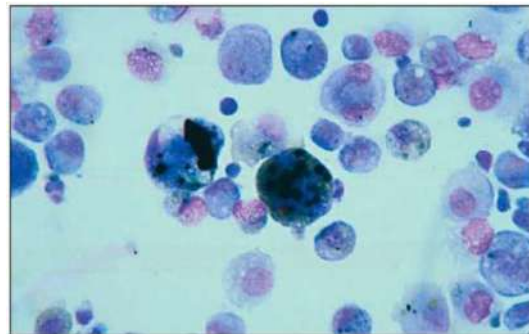
Pe 02.11.2023 a fost efectuată bronhoscopia cu biopsia țesutului pulmonar cu constatarea diagnosticului endoscopic: Endobronșită catarală cronică gr. II, proces bilateral.

Examenul histopatologic de pe 02.11.23 a precizat particularitățile caracteristice unei bronșite în cronicizare cu component eozinofil.

Examenul citologic de pe data de 03.11.23: pe fond de fragmente din structuri celulare glandulare cu aspect citomorfologic normal se decelează macrofage cu depuneri de hemosiderină.



A

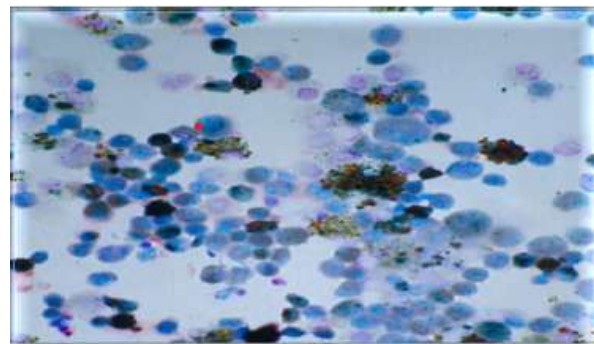
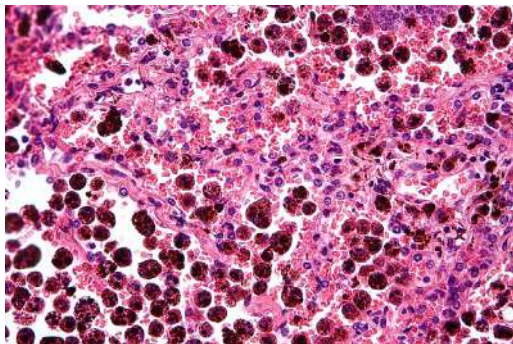


B

**Fig. 2. Examen citologic al biopsiei țesutului pulmonar**

A – Pe fond de fragmente din structuri celulare glandulare cu aspect citomorfologic normal se decelează puține macrofage cu depuneri de hemosiderină.

B – Pe fondul structurilor bronhoalveolare sunt determinați macrofați încărcăți cu hemosideroză.



**Fig. 3. Examen citologic al biopsiei țesutului pulmonar. Aspect citologic în hemoragia alveolară (colorația May-Grunwald-Giemsa).**

În așa mod manifestările clinice de deficiență pulmonară cu modificări radiologice difuze sub formă de opacități, datele tomografice cu aceleași aspecte, constatările histologice și decelarea macrofagilor (sideroblaștilor) – fenomen patognomonic pentru depuneri exagerate a componentelor ferice, permit de a afirma diagnosticul de Hemosideroză la copilul dat.

Copilul N. spitalizat în secția terapie intensivă în stare extrem de gravă, paliditate pronunțată, dereglare de conștiință la nivel de stopor (scara Glasgow 9-8 puncte), sindrom toxic, vome repetate. Examinat clinic și cu afirmare de diagnostic preventiv: Șoc anemic, anemie gr III de etiologie neidentificată. Supus transfuziei urgente cu 15 ml/kgcorp cu concentrat eritocitar și cu terapia sindroamelor constatate.

Din spusele părinților s-a observat paliditatea pronunțată, apatia, moleșeală, somnolență, inapetență. S-au adresat la medic în clinica privată (18.08.22) unde s-a constat Hb-60 g/l cu administrare perorală de preparate de fier.

La data de 19.08.22 se adresează la DMU, se determină Hb-40 g/l și spitalizat de urgență.

Anamnesticul vieții nu specifică particularități.

În secția de terapie intensivă clinic și paraclinic s-a argumentat Șocul anemic, anemia gr.III, caracter neprecizat. Sindromal recuperat și transferat în secție specializată, somatic starea copilului practic satisfăcătoare. La data de 23.08.22 s-a efectuat USG organe interne unde se determină hepatomegalie și mult lichid în cavitatea abdominală, se indică tomografia computerizată cu scop de diagnostic. La CT date imagistice sugestive pentru prezența unei formațiuni masive poliseptate intraabdominale (posibil chist mezenteric? Limfangiom?). Luând în considerare acuzele, anamneza bolii, examenul clinic și paraclinic se decide necesitatea tratamentului chirurgical urgent în serviciul de chirurgie pediatrică. Sub protecția anesteziei generale, în condiții aseptice, s-a efectuat laparotomia mediană. La revizie se atestă o formațiune chistică cu conținut de sânge în interior, formată din pereții bursei

omentale. S-a efectuat înlăturarea lichidului sangvinolent aproximativ 2000 ml, peretii chistului au fost rezecțai cu expedierea acestora la examen histologic, sângele prelevat pentru examinare bacteriologică. Diagnosticul postoperator -Hematom al bursei omentale.

Postfactum recăderea hemoglobinei și a eritrocitelor poate fi lămurită prin extravazarea rapidă în chistul omental. Asistența medicală corespunzătoare cu insistență în evaluarea și interpretarea manifestărilor clinice, paraclinice, funcționale au permis argumentarea corectă a diagnosticului și aranjarea unui program medical corect.

**Concluzii.** În activitatea pediatrică și specializată anemiile constituie una din cele mai voluminoase și importante probleme. Parametrii și probele specifice dau posibilitatea de a rezolva practic aceste situații. Multitudinea de probe cu evaluarea cantității hemoglobinei și a numărului de eritrocite aprecierea manifestărilor morfologice, aprecierea fierului seric, determinarea capacității fieroliante generale și nesaturate, detreminarea concentrației medii și a conținutului mediu într-un eritrocit, contrapuse cauzelor de evoluție a anemiei practic în 100 % rezolvă întrebarea diagnosticului de anemie deficitară. Aprecierile clinice, practic specifice, sub formă de sindrom anemic pronunțat asociat cu sindromul hemoragic și cel infecțios suplinite cu stabilirea pancitopeniei periferice, aprecierea aspectelor histologice și morfologice mărturisesc mecanismul hiporegenerator în anemiile aplastice. Datele eredocolaterale pozitive în asociere cu malformații congenitale cu constatarea a oprimării a tuturor seriilor sangvine și cu unele teste specifice (diametrul mediu eritocitar, evaluarea hemoglobinei fetale) de regulă confirmă diagnosticul de anemie hemolitică ereditară. Vârsta copilului, rapiditatea și severitatea procesului hemolitic cu prezența componentelor imunopatologice caracterizează caracterul imun al patologiei.

Cazurile clinice prezentate, în viziunea noastră, ne demonstrează necesitatea insistenței de activitatea medicilor, nivelul de pregătire profesională inclusiv celei specializate, pentru realizarea unui nivel corespunzător de asistență medicală.

Anemiile indiferent de caracterul lor- hemoragice, carentiale, hemolitice pot fi “masca” sau pot fi asociate cu diferite patologii. Anemia gr III în asocierea hemosiderozei și reducerii hemoglobinei este practic determinată și este foarte rară din considerentul incidenței rarissimo a hemosiderozei și hemocromatozei. Anemia ca și consecință a revărsărilor intracavitare în practica chirurgiei pediatrice se întâlnește ceva mai frecvent și este un semnal de precauție în activitatea de fiecare zi.

## Bibliografie

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4543933/>
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8138225/>
3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34056044/>
4. [https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-642-38482-0\\_69-1](https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-642-38482-0_69-1)
5. <https://www.slideshare.net/RAGHUNATHKARMAKER1/mesenteric-and-omental-cystpptx>
6. <http://revistachirurgia.ro/pdfs/2015-5-474.pdf>

## EVIDENȚE RARE ÎN MONITORINGUL MALFORMAȚIILOR CONGENITALE

<sup>1</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

<sup>2</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”

**Cuvinte cheie:** malformații congenitale rare, monitoringul, frecvența, registrul internațional EUROCAT

**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 II drept cauze ale mortalității infantile. MC care au o incidență mai puțin de 1:2000 se consideră rare. Scopul studiului: monitoring-ul continuu al MC în Republica Moldova (2018-2022) și compararea frecvenței, structurii și dinamicii MC rare în populația RM cu indicatorii Registrului European EURCAT.

**Material și metode.** Lucrarea folosește o abordare epidemiologică. Au fost utilizate datele Registrului Național al MC pentru perioada 2018-2022, datele oficiale ale Biroului Național de Statistică al RM. Pentru analiza comparativă au fost utilizate materiale oficiale ale Registrului European EUROCAT ([https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence\\_en](https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en)). Ratele MC au fost calculate la 10000 de nou-născuți (nn).

**Rezultatele studiului.** Pentru perioada 2018-2022, frecvența medie de MC pe 10000 nn a fost 128,4 comparativ cu EUROCAT – 214,0/10 000 nn vii. În Moldova, bolile rare includ următoarele MC: anencefalie, microcefalie, anomalii structurale cerebrale, atrezie anusului, atrezie de esofag, polidactilie și omfalocel. Frecvența lor este mult mai mare decât în EUROCAT. Frecvența de alte MC (encefalocele, hidrocefalie, defectelor reducționale, microcefalie și spina bifida) sunt comparabile cu indicatorii similari din Registrul European.

**Concluzii.** O analiză mai detaliată va fi posibilă cu îmbunătățirea înregistrării MC în conformitate cu recomandările EUROCAT.



## RARE ENTITIES IN MONITORING OF CONGENITAL ANOMALIES

<sup>1</sup> *Institute Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova*

<sup>2</sup> *State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemițanu”*

**Keywords:** rare congenital anomalies, monitoring, frequency, international registry EUROCAT

**Introduction.** Congenital anomalies (CA) are structural disorders that occur during intrauterine development of the fetus. In the Republic of Moldova (RM) CA annually ranks second among causes of infant mortality. CA that have an incidence less of 1:2000 are considered rare. Aim of the study: continuous monitoring of CA in the Republic of Moldova (2018-2022) and comparison of frequency, sharing and changes rare CA in the population of the Republic of Moldova with the indicators of the European EUROCAT Register.

**Material and methods.** The work uses an epidemiological approach. The data of the National Register of CA for the period 2018 – 2022 and official data of the National Bureau of Statistics of the Republic of Moldova were used. For the comparative analysis, official materials of the European EUROCAT Register ([https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence\\_en](https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en)) were used. CA rates were calculated per 10000 newborns (NB).

**Results.** For the period 2018 – 2022, the average frequency of CA per 10000 NB was 128.4, compared to EUROCAT – 214.0/10000 live NB. In Moldova, rare diseases include the following CAs: anencephaly, microcephaly, structural abnormalities of the brain, atresia of the anus, atresia of the esophagus, polydactyly and omphalocele. Their frequency is much higher than in EUROCAT. The frequency of other CA, i. e., encephalocele, hydrocephalus, reductional defects, microcephaly and spina bifida are comparable to similar indicators in the European Register.

**Conclusions.** A more detailed analysis will be possible with the improvement of CA registration in accordance with EUROCAT recommendations.

© BERNIC JANA<sup>2,5</sup>, BELAIA INNA<sup>3,5</sup>, CIUNTU ANGELA<sup>1</sup>,  
BURLACU EUGENIA<sup>1</sup>, BĂLUȚEL TATIANA<sup>1</sup>, CATRINESCU ALIONA<sup>4,5</sup>

## BOALA POLICHISTICĂ RENALĂ AUTOSOMAL RECISIVĂ ASOCIATĂ CU MULTIPLE MALFORMAȚII LA NOU-NĂSCUT

<sup>1</sup> *Departamentul Pediatrie,*

<sup>2</sup> *Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”,*

<sup>1,2</sup> *IP USMF „Nicolae Testemițanu”*

<sup>3</sup> *Secția de chirurgie nou-născuți,*

<sup>4</sup> *RTI Chirurgicală,*

<sup>5</sup> *IMSP IMșiC*

**Cuvinte-cheie:** boala polichistică renală, boală cronică renală, malformații congenitale

**Introducere.** Boala polichistică renală autozomal recesivă (ARPKD) este o condiție clinică ereditară rară, determinată de mutații la nivel PKHD1 (6p12.2-3) care codifică fibrocistina proteinei ciliare. ARPKD este manifestată clinic și paraclinic prin afectarea chistică renală și hepatică. Incidența ARPKD constituie cca 1: 20 000 de nașteri vii. ARPKD este cea mai comună formă de boală chistică renală întâlnită încă de la vârsta de nou născut sau de copil mic.

**Scopul lucrării.** Prezentarea unui caz clinic cu boala polichistică renală la copii.

**Material și metode.** Datele anamnestice clinice și paraclinice au fost preluate din fișa de observație a pacientului care a fost spitalizat în secția reanimația chirurgicală din cadrul IMSP IM și C.

**Rezultate.** Copil se consideră bolnav de prima zi de viață, când apar semne de insuficiență renală congenitală și respiratorie. Este transferat de la SCM ”Gh.Paladi” la 1 zi de viață. Copil născut de la SII, NI, la termen 37s.g. prin operație cezariană urgentă, cu masa 3400 g, Scor Apgar 7/8p, din prezentație pelvină. Sarcina a decurs fără particularități patologice. Starea generală a copilului în dinamică cu agravare pe contul progresării clinice și paraclinice a insuficienței renale, insuficienței respiratori și cardiace, progresia semnelor de endotoxicoza, tulburărilor metabolice necorijabile. În cadrul investigațiilor paraclinice hemoleucograma: Hb -178g/l, Eritrocite-4.7x10<sup>6</sup>/ul, Ht 47,6%, leucocite 45,50x10<sup>9</sup>/l, trombocite 422x10<sup>9</sup>/l, nesegmentate 34%, segmentate 39%, I/T - 0,46. Datele biochimice: ureea 9,30 mmol/l, creatinina 259.00 mmol/l, ALT 6,9U/L, AST 60,2U/L, Proteina totală 50,3g/l, Calciu 2,64 mmo/l, Potasiu 5,80 mmol/l, Sodiu 188 mmo/l, RFG 13 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, Alfa-fetoproteina peste 800. USG renală: Rinichiul drept lungimea 99x48 mm, contur regulat, parenchimul 18 mm; rinichiul stang lungimea 93x50 mm, contur regulat, parenchimul 21 mm. EcoDoppler cardiac: Defect de sept atrial, Defect de sept ventricular, Insuficiența valvei tricuspide gr.II, Insuficienta valvei pulmonare gr I. Hipertensiunea pulmonară severă. Tomografia computerizată: modificari renale patologice în cadrul polichistozei renale autosomal-recesive. Hipoplazie pulmonara bilateral asociată cu bule emfizematoase bilateral și la nivelul mediastinului anterior pe dreapta. Diagnosticul clinic: Boală polichistică renală forma autosomal recisivă. Hipoplazie pulmonara bilaterală. Pneumopatie congenitala. Malformație congenitală cardiacă combinată: Defect de sept atrial, Defect de sept ventricular, Insuficiența valvei tricuspide gr.II, Insuficienta valvei pulmonare gr I. Hipertensiunea pulmonară severă. Insuficiența renala subcompensată. Hipertensiune arterială malignă. Insuficiența poliorganica. Tratamentul ARPKD vizează manifestările complicațiilor bolii, fiind realizate de o echipă multidisciplinară. Astfel tratamentul include terapia sindromală, menținerea perfuziei renale adecvate, corijarea tulburărilor hidro-electrolitice, balanță azotată bine echilibrată, adaptarea dozelor de medicamente cu excreție renală conform filtrației glomerulare.

**Concluzie.** ARPKD este o boală ereditară cu transmitere autosomal recisivă, în special, în asocierea comorbidităților și a complicațiilor cu dezvoltarea BCR. Diagnosticul de ARPKD este sugerat de ecografia prenatală ce relevă rinichi mari, cu ecogenitate crescută în corticală și medulară.

© BLĂNIȚĂ DANIELA<sup>1</sup>, BOICIUC CHIRIL<sup>1</sup>, STAMATI ADELA<sup>2</sup>, HADJIU SVETLANA<sup>2</sup>,  
ȚUREA VALENTIN<sup>2</sup>, SACARA VICTORIA<sup>1</sup>, MORAVA EVA<sup>3</sup>, UȘURELU NATALIA<sup>1</sup>

## MALADIILE RARE SUB „MASCA” TULBURĂRILOR CONGENITALE ALE GLICOZILĂRII

<sup>1</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

<sup>2</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

<sup>3</sup>Translational Metabolic Laboratory, Radboudumc, Nijmegen, Olanda

**Cuvinte cheie:** CDG, boli rare, IEFT, WES/WGS.

**Introducere.** Dereglările Congenitale ale Glicozilării(CDG) reprezintă un grup de patologii genetice rare cu afectare multisistemică determinate de defecte enzimaticice ce periclitează biosinteza glicoproteinelor și glicoconjugatelor. Datorită implicării multisistemice, tabloul clinic al acestor afecțiuni este foarte heterogen ceea ce determină subdiagnosticarea CDG-ului și mimarea altor maladii rare.

**Material și metode.** În cadrul Proiectului SCREENGEN PS-20.80009.8007.22, în IMSP Institutul Mamei și Copilului, au fost colectate 200 de probe de ser ale pacienților suspecți pentru CDG și prelucrate prin metoda de screening IEFT. Finalitatea diagnosticului a fost realizată prin testări genetice: CGH array și secvențierea întregului exom/genom (WES/WGS).

**Rezultate.** În urma screening-ului IEFT au fost determinate 3 profiluri patologice ale transferinei caracteristice CDG tip 1, restul probelor au fost negative. Pentru stabilirea diagnosticului au fost efectuate testări metabolomice, CGH-array și analize molecular genetice (panel de gene/WES/WGS). În cazurile cu profilurile patologice pozitive au fost determinate tulburări secundare ale glicozilării (Fructozemie-2, Galactozemie-1). În 15 % de cazuri au fost diagnosticate câteva maladii rare: Maladii Mitocondriale, Maladia Zellweger, Acidurie propionică, Sindrom Rett congenital, Hipoplazia pontocerebeloasă tip2A, Maladia Gaucher tip II, sindroame microdeleționale etc.

**Concluzii.** CDG face parte din grupul maladiilor cu implicare multisistemică și fenotip heterogen, ceea ce determină deseori mimarea altor patologii. Adesea simptomele aparent comune pot ascunde boli rare, fapt care reprezintă o provocare pentru un diagnostic corect. De regulă, majoritatea bolilor rare au o medie de cel puțin 3- 4 ani pentru finalitatea cazurilor. WES/WGS reprezintă instrumentul esențial în diagnosticul maladiilor genetice rare.

© BLANITA DANIELA<sup>1</sup>, BOICIUC CHIRIL<sup>1</sup>, STAMATI ADELA<sup>2</sup>, HADJIU SVETLANA<sup>2</sup>,  
TUREA VALENTIN<sup>2</sup>, SACARA VICTORIA<sup>1</sup>, MORAVA EVA<sup>3</sup>, USURELU NATALIA<sup>1</sup>

---

## RARE DISEASES UNDER THE "MASK" OF CONGENITAL DISORDERS OF GLYCOSYLATIONS

<sup>1</sup>*IMSP Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova*

<sup>2</sup>*State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Chisinau, Republic of Moldova.*

<sup>3</sup>*Translational Metabolic Laboratory, Radboudumc, Nijmegen, Olanda*

**Keywords:** CDG, rare diseases, IEFT, WES/WGS.

**Introduction.** Congenital Disorders of Glycosylation (CDG) represent a group of rare genetic pathologies with multisystem damage determined by enzymatic defects that endanger the biosynthesis of glycoproteins and glycoconjugates. Due to the multisystemic involvement, the clinical picture of these conditions is very heterogeneous, which causes CDG to be underdiagnosed and mimic other rare diseases.

**Material and methods.** Within the SCREENGEN Project PS-20.80009.8007.22, in the IMSP Mother and Child Institute, 200 serum samples of suspected CDG patients were collected and processed by the IEFT screening method. The purpose of genetic diagnosis was achieved by array CGH and whole exom/genome sequencing (WES/WGS) methods.

**Resultes.** After IEFT screening 3 pathological profiles of transferrin characteristic of CDG type 1 were determined. The rest of the samples were negative. Metabolomic tests, CGH-array, and molecular genetic analyses (gene panel/WES/WGS) were performed to establish the diagnosis. Secondary glycosylation disorders were determined in cases with positive pathological profiles (Fructosemia-2, Galactosemia-1). In 15% of cases, several rare diseases were diagnosed: Mitochondrial Diseases, Zellweger Disease, Propionic Aciduria, Congenital Rett Syndrome, Pontocerebellar Hypoplasia type 2A, Gaucher Disease type II, microdeletion syndromes, etc.

**Conclusions.** CDG is a part of the group of diseases with multisystem involvement and heterogeneous phenotype, which often causes the mimic of other pathologies. Often, seemingly common symptoms can hide rare diseases, which is a challenge for a correct diagnosis. As a rule, most rare diseases have an average of at least 3-4 years to complete the cases. WES/WGS is an essential tool in the diagnosis of rare genetic diseases.

## POSSIBILITĂȚI ȘI LIMITE CURATIVE ÎN CORECȚIA CHIRURGICALĂ A VICIILOR CONGENITALE

*IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova*

**Cuvinte cheie:** malformații congenitale, displaziile neuronale intestinale

**Introducere.** Reviul literaturii denotă că în ultimii ani frecvența malformațiilor congenitale (MC) la nou-născuți este în ascensiune. Informația de specialitate relevă că printre MC cu o evoluție clinică obscură, displaziile neuronale intestinale (DNI) sunt una din cele mai grave și dificile din punct de vedere diagnostico-curativ.

**Material și metode.** La baza acestei lucrări s-au aflat rezultatele studiului a 357 nou-născuți cu malformații congenitale majore tratați în secția de chirurgie nou-născutului a Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică” Natalia Gheorghiu”. Structura malformațiilor a inclus următoarele nozologii: atrezie de esofag, atrezie (stenoză) duoden și ileon, maladia Hirschsprung, malformații anorectale, omfalocel, gastroschizis, hernie diafragmatică. Depistarea și argumentarea obiectivă a DNI s-a efectuat prin biopsia intestinului subțire și celui gros la 123 (62,1%) pacienți clinic suspecți la afectarea congenitală a inervației neuronale intestinale. Biopsiile au fost prelevate transanal, în procesul laparotomiilor de urgență și programate sau în timpul necropsiei.

**Rezultate.** La copiii operați în 54,9% se aprecia ileus postoperator. Severitatea sindromului ocluziv (pseudoccluziv) și rata ridicată a morbidității pe fundalul acestui sindrom au generat necesitatea logică de a cunoaște în ce măsură DNI ar fi putut influența geneza cauzală a ileusului non-ocluziv și evoluția clinică nefavorabilă a bolii în perioada postoperatorie. Rezultatele examenului histomorfologic, ne-au permis să constatăm că 24,4% din nou-născuții luați în studiu au fost concomitent afectați de leziuni neuronale intestinale de colon.

**Concluzii.** Suspectarea displaziei neuronale intestinale în MC de orice localizare este o indicație directă pentru efectuarea biopsiei de colon cu examenul histomorfologic respectiv.



## THE POSSIBILITIES AND CURRATIVE LIMITS OF SURGICAL CORRECTION OF CONGENITAL MALFORMATIONS

*Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova*

**Keywords:** Congenital malformation, intestinal neuronal dysplasia

**Introduction.** The review of the literature shows that in recent years the frequency of congenital malformations (CM) in newborns is on the rise. The specialized data reveals that among CM with an obscure clinical evolution, intestinal neuronal dysplasia (IND) are one of the most serious and difficult from a diagnostico-curative point of view.

**Material and methods.** The basis of this work were the results of the study of 357 newborns with major congenital malformations treated in the newborn surgery department of the "Natalia Gheorghiu" National Scientific and Practical Center for Pediatric Surgery. The structure of the malformations included the following nosology's: esophageal atresia, duodenum and ileum atresia (stenosis), Hirschsprung disease, anorectal malformations, omphalocele, gastroschisis, diaphragmatic hernia. Detection and objective argumentation of IND was performed by biopsy of the small and large intestine in 123 (62.1%) patients clinically suspected for congenital damage of the intestinal neural innervation. The biopsies were taken transanal, during emergency an planned laparotomies or during necropsy.

**Results.** Postoperative ileus was assessed in 54.9% of operated children. The severity of the occlusive (pseudo-occlusive) syndrome and the high rate of morbidity against the background of this syndrome generated the logical need to know to what extent IND could have influenced the causal genesis of the non-occlusive ileus and the unfavorable clinical evolution of the disease in the postoperative period. The results of the histomorphological examination allowed us to find that 24.4% of the newborns included in the study were simultaneously affected by intestinal neural lesions of the colon.

**Conclusion.** Suspicion for intestinal neuronal dysplasia in CM of any localization is a direct indication for colon biopsy with the respective histomorphological examination.

## UTILIZAREA METODEI DE ISOELECTROFOCUSARE A TRANSFERINEI SERICE CA „STANDARD DE AUR” ÎN SCREENING- UL DEREGLĂRILOR CONGENITALE ALE GLICOZILĂRII

<sup>1</sup>Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

<sup>2</sup>Laboratorul de Translare Metabolică, RadboudUMC, Nijmegen, Olanda

**Cuvinte cheie:** CDG, IEFT, Transferin

**Introducere.** Dereglările congenitale ale glicozilării (CDG) reprezintă o familie de boli cauzate de erori în sinteza, asamblarea și/sau procesarea glicoproteinelor cauzate de defecte ale genelor implicate în biosinteza glicanilor. Deși exista mai multe metode de diagnostic a CDG, ”standardul de aur” rămâne a fi focalizarea izoelectrică (IEFT) a transferinei serice. Scopul lucrării constă în implementarea metodei IEFT și efectuarea screening-ului selectiv la pacienții suspecți de CDG.

**Material și metode.** În studiul dat au fost utilizate serurile de la pacienți suspecți pentru CDG cu vârste variate (3 luni-15 ani), care manifestau hipotonie, convulsii, retard psihoneuromotor, caracteristici dismorfice cu implicare multisistemică. Pentru analiza IEFT a fost folosită camera IEF „CSL-IEF” (CleverScientificLtd, Marea Britanie), sursa de curent „Blue power 3000” și reactivi (geluri IEF pH3-10, soluție tampon anod și catod pentru IEF, fitiluri pentru electrozi (SERVA, Germania)).

**Rezultate.** Ca urmare a implementării metodei IEFT au fost întâlnite dificultăți, depășite cu ajutorul consultațiilor cu echipele de la RadboudUMC și SERVA. În final, s-a obținut o separare reușită a proteinelor serice după punctul izoelectric, permițând implementarea acestei metode în laborator. La fiecare reacție în calitate de control a fost utilizat serul unui pacient cu CDG I diagnosticat în RadboudUMC. În urma analizelor IEFT au fost testate 82 de seruri a pacienților suspecți pentru CDG. În probele analizate 3 probe au fost secundar pozitive și în celelalte 79 nu au fost identificate abnormalități de glicozilare a transferinei.

**Concluzie.** Metoda IEFT a fost implementată cu succes și stă la baza diagnosticării CDG la pacienții din Moldova.

## THE USE OF ISOELECTRIC FOCUSING OF SERUM TRANSFERRIN AS THE „GOLD STANDARD” IN SCREENING FOR CONGENITAL DISORDERS OF GLYCOSYLATION

<sup>1</sup>*Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova*

<sup>2</sup>*Laboratory of Translational Metabolism, RadboudUMC, Nijmegen, Netherlands*

**Keywords:** CDG, IEFT, Transferin

**Introduction.** Congenital disorders of glycosylation (CDG) represent a significant family of diseases caused by errors in the assembly, synthesis, and/or processing of glycoproteins due to gene defects involved in glycan biosynthesis. Despite various diagnostic methods for CDG, isoelectric focusing (IEF) of serum transferrin remains the “gold standard”. The aim of this study was to implement the IEFT method and performing of selective screening by IEFT in CDG suspected patients.

**Material and Methods.** In this study was used serum from patients suspected of CDG with varying ages (3mo-15yrs) presenting hypotonia, seizures, psychomotor retardation, and multisystemic involvement with dysmorphic features. IEFT was performed using the CSL-IEF chamber (Cleaver ScientificLtd, UK), the “Blue power 3000” power source, and reagents (IEF gels pH3-10, anode, and cathode buffer solutions for IEF, electrodes' wicks (SERVA, Germany)).

**Results.** The implementation process faced several challenges, overcame through consultations with the RadboudUMC team and SERVA. Ultimately, successful separation of serum proteins based on their isoelectric points was achieved, that helped to implement this method into the laboratory. In each reaction was included quality control of a serum from a CDGI patient diagnosed at RadboudUMC. A total of 82 serum from suspected Moldavian CDG patients were tested, 3 of them being secondary false-positive and other 79 revealing no abnormalities in transferrin glycosylation.

**Conclusion.** The IEFT method has been successfully implemented and it is the first step in the diagnosis of disorders of glycosylation in patients from Moldova.

## IDENTIFICAREA ȘI ASOCIEREA PLOMORFISMELOR GENETICE *MTHFR* LA PACIENTELE CU MORTINATALITATE LA TERMEN

*Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova*

**Cuvinte-cheie:** Mortinatalitate, trombofilia, *MTHFR*

**Introducere.** Gena *MTHFR* este responsabilă pentru metabolismul foliaților determinanți ai afectării congenitale a fătului. Scopul lucrării constă în elucidarea rolului polimorfismelor genetice – *MTHFR C677T*, *MTHFR A198C* în patogeniza decesului intrauterin al fătului matur.

**Material și metode.** Polimorfismele genetice *MTHFR C677T* și *MTHFR A1298C* au fost analizate într-un studiu prospectiv (a.2016-2018) la 120 paciente, ce au născut în termen de sarcină 37-42+0 s.a., incluzând 35 de cazuri de mortinatalitate.

**Rezultate.** Genotipul *C677T* a fost identificat într-o măsură egală în ambele loturi de studiu: la 42,9% de paciente (n=15) din lotul de bază și la 42,8% (n=41) din lotul de control (RȘ=0,77, ÎI 95% 0,34 - 1,77;  $\chi^2=0,3674$ ; p=0,544). Genotipul *T677T* s-a atestat la 3 paciente (8,6%) din lotul de bază și la 8 (9,4%) din grupul control fără diferență statistică ( $\chi^2=0,098$ ; p=0,754). Starea de heterozigoție după alelă mutantă *A1298C* a fost apreciată la peste 50 % de femei din lotul de bază (n=20), și la 36,5% în lotul de control ( $\chi^2=5,505$ ; p=0,019). Frecvența alelică C a fost 12,9% mai mare în lotul de bază, însă veridicitatea statistică acestor devieri fiind la limită statistică (p=0,056). Haplotip CT/AA pare să aibă un efect protectiv contra compromiterii intrauterine a fătului până la decesul lui (31,8% în lotul de control vs. 8,6% în lotul de bază, p<0,05).

**Concluzii.** Dereglarea metabolismului foliaților din cauza polimorfismului genetic *MTHFR* sporește riscul decesului intrauterin al fătului matur, în special în perioada antenatală. Este necesar de diferențiat trombofilia și polimorfismul genelor, care poate să nu aibă manifestări clinice.

## IDENTIFICATION AND ASSOCIATION OF *MTHFR* GENETIC POLYMORPHISMS IN PATIENTS WITH TERM BIRTH

*Institute of Mother and Child, Republic of Moldova*

**Key-words:** Stillbirth, thrombophilia, *MTHFR*.

**Introduction.** the gene *MTHFR* is responsive for folate metabolism determining congenital foetus damage. The study aim was to elucidate the role of genetic polymorphisms *MTHFR C677T*, *MTHFR A1298C* in the pathway of stillbirth at term.

**Material and methods.** The genetic polymorphisms *MTHFR C677T*, *MTHFR A1298C* were analysed in a prospective study within Institute of Mother and Child during 2016-2018 in 120 women, who gave birth at term 37-42+0 wks.g., including 35 cases of stillbirth.

**Results.** The *C677T* genotype was identified to an equal extent in both study groups: in 42.9% of patients (n=15) from the base group and in 42.8% (n=41) from the control group (RS=0.77, CI 95% 0.34 - 1.77,  $\chi^2=0.3674$ , p=0.544). The *T677T* genotype was detected in 3 (8.6%) patients from the base group vs 8 (9.4%) from the control group ( $\chi^2=0.098$ , p=0.754). Heterozygosity status of mutant allele *A1298C* was appreciated in over 50% of women in the base group (n=20) vs. 36.5% in the control group, with true statistically difference ( $\chi^2=5.505$ , p=0.019). The C allelic frequency was 12.9% higher in the base group, but the statistical veracity of these deviations was at the statistical limit (p=0.056). Haplotype *CT/AA* seems to have a protective effect against intrauterine compromise of the foetus (31.8% in the control group vs. 8.6% in the base group).

**Conclusions.** Dysregulation of folate metabolism due to *MTHFR* genetic polymorphism increases the risk of intrauterine death of the mature foetus, especially in the antenatal period. It is necessary to differentiate thrombophilia and gene polymorphisms which may be asymptomatic.



## UTILIZAREA TEHNICII MLPA PENTRU DIAGNOSTICARE MOLECULAR-GENETICĂ A SURDITĂȚII NEUROSENZORIALE NONSINDROMICE

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Laboratorul de genetică

<sup>2</sup>Institutul Mamei și copilului, Laboratorul de Genetică Moleculară Umană

<sup>3</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra Otorinolaringologie

**Cuvinte cheie:** Surditatea neurosesorială nonsindromică, gena *GJB2*, tehnica MLPA, diagnosticul prenatal

**Introducere.** Surditatea reprezintă o problemă majoră din punct de vedere medico-social, care afectează 8-10% din populație și aproximativ 1 din 1000 de copii este hipoacuzic. Datele OMS din 2023 susțin că peste 430 milioane de oameni de pe globul pământesc suferă de deficiențe de auz, acest număr fiind în creștere. Surditatea neurosesorială nonsindromică (SNN) reprezintă 60-80% din surditățile genetice infantile.

**Material și metode.** Implementarea și aplicarea în practică a metodei de diagnosticare molecular-genetică a SNN prin tehnica MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) permite identificarea precoce a delețiilor ale genei *GJB2* care sunt cele mai frecvente cauze hipoacuziei genetice în Republica Moldova.

**Rezultate.** În primiera sunt prezentate rezultatele diagnosticului molecular-genetic prin metoda MLPA a lotului de 82 copii cu SNN și eficientizarea diagnosticului prenatal în familiile de risc (*Certificat de inovator nr. 6116 din 04.08.2023, Chișinău, Republica Moldova*).

**Concluzii.** Testările molecular-genetice în diagnosticul prenatal, în special pentru gena *GJB2* locusului *DFNB1*, permit evaluarea inițială a oricărui copil nou-născut hipoacuzic, pentru o cunoaștere mai bună atât a cauzei cât și a impactului semnificativ asupra evoluției bolii, mai ales, pentru accesul la tratamentul specific și îngrijire, care se adresează anumitor tipuri de mutații, precum și consilierea genetică și implicațiile acestuia asupra familiei cu risc. În același timp, surditatea depistată mai precoce, sfatul genetic și tratamentul în funcție de cauză, facilitează recuperarea auzului și dezvoltarea optimă a vorbirii la copil.

## APPLICATION OF MLPA TECHNIQUE FOR THE MOLECULAR-GENETIC DIAGNOSIS OF NON-SYNDROMIC SENSORINEURAL HEARING LOSS

<sup>1</sup>*Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy, Laboratory of genetics*

<sup>2</sup>*Mother and Child Institute, Laboratory of Human Molecular Genetics*

<sup>3</sup>*Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Department of Otorhinolaryngology*

**Keywords:** Nonsyndromic sensorineural Hearing Loss, gene *GJB2*, MLPA technique, prenatal diagnosis

**Introduction.** Hearing Loss is a major medico-social problem, affecting 8-10% of the population, and approximately 1 in 1000 children is hearing impaired. WHO data from 2023 claim that more than 430 million people on the globe suffer from hearing impairment, and this number is increasing. Nonsyndromic sensorineural Hearing Loss (NSSHL) represents 60-80% of childhood genetic deafness.

**Material and methods.** The implementation and practical application of the molecular-genetic diagnostic method of Non-Syndromic Sensorineural Hearing Loss (NSSHL) through the MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) technique allows the early identification of deletions of gene *GJB2* which are the most common causes of hearing loss in the Republic of Moldova.

**Results.** First of all, the results of the molecular-genetic diagnosis of 82 children with Non-Syndromic Sensorineural Hearing Loss (NSSHL) are presented, as well as the effectiveness of prenatal diagnosis in families at risk (*Patent Registration №: 6116, 04.08. 2023, Chisinau, Republic of Moldova*).

**Conclusions.** Molecular-genetic testing in prenatal diagnosis, especially for the *GJB2* gene of the *DFNB1* locus, allows an initial assessment of any newborn with hypoacusis, to better understand both the cause and the significant impact on the development of the disease, especially for access to specific treatment and care that addresses certain types of mutations, and see also genetic counseling and its implications for the family at risk. At the same time, early detected hearing loss, genetic counselling and treatment options, facilitate the recovery of hearing and the optimum development of speech skills in the child.

© BĂLUȚEL T., DOBÎNDĂ A., BUZURNIUC T., CIUNTU A.

## PARTICULARITĂȚI IMAGISTICE ÎN RINICHI MEDULAR SPONGIOS LA COPII

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

**Cuvinte cheie:** rinichi spongios medular, dilatare chistică, tubi colectori, nefrocalcinoză.

**Introducere.** Rinichiul spongios medular (RSM) sau boala Lenarduzzi-Cacchi- Ricci, este o anomalie congenitală rară caracterizată prin dilatarea chistică a tubilor colectori medulari, manifestată prin nefrocalcinoză, urolitiază, acidoză tubulară renală distală, infecții urinare recurente și reducerea mineralizării osoase. Prevalența RSM a fost raportată ca fiind de 0,0002-0,0005%, cu o frecvență de 2 ori mai mare la sexul feminin.

**Scopul lucrării:** prezentarea unui caz clinic de rinichi medular spongios, depistat în prima lună de viață.

**Material și Metode.** Datele anamnestice clinice și paraclinice au fost preluate din fișa de observație a pacientului care a fost spitalizat în secția Patologia nou-născutului din cadrul IMSP IMȘIC.

**Rezultate.** Copil născut la termenul de 39 săptămâni, natural, sarcina - II, nașterea - II. După Scorul Apgar apreciat cu 8/8 puncte, greutatea – 3480 g, talia - 52cm , Pcr - 34cm, Ptor -33cm. Sarcina a evoluat fără particularități, ultrasonografia fetală fără aspecte patologice. Copilul având o lună de viață s-a aflat în secția Reanimare și terapie intensivă (RTI) cu sepsis grav, bronhopneumonie și insuficiență renală acută cu datele paraclinice: Hemoglobina - 112g/l, eritrocite -  $3,5 \times 10^{12}/l$ , creatinina - 87,50umol/l, ureea - 13,75mmol/l. Sumarul urinei fără modificări. În cadrul investigațiilor paraclinice, conform rezultatelor ecografiei abdominale și a sistemului reno-urinar s-a identificat rinichi medular spongios (RD 46x21mm, RS 45x20mm, piramide hiperecogene, spongioase, parenchimul 7mm bilateral). Copilul în secția RTI a primit tratament sindromal de reechilibrare metabolică și ionică, de dezintoxicare și antibioticoterapie.

**Concluzii.** Deși complicațiile RSM pot fi detectate prin diferite investigații imagistice, standardul de aur pentru diagnosticul RSM rămâne a fi urografia intravenoasă, iar odată cu stabilirea diagnosticului, monitorizarea ulterioară este imperioasă pentru prevenirea complicațiilor pe termen lung.

© BĂLUȚEL T., LUCHIAN V., BUZURNIUC T., CIUNTU A.

## PARTICULARITĂȚI CLINICO-PARACLINICE ÎN SINDROMUL BARTTER LA COPII

*Departamentul Pediatrie,  
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”,  
Chișinău, Republica Moldova*

**Cuvinte cheie:** tubulopatie, absorbție deficitară, dezechilibru electrolitic, retard în dezvoltare.

**Introducere.** Sindromul Bartter (BS) este o tubulopatie genetică rară, autozomal recesivă, în care reabsorbția defectuoasă a sodiului în segmentul ascendent gros al ansei Henle determină hiponatriemie, hipokaliemie, alcaloză metabolică hipocloremică și hiperaldosteronism hiperreninemic normotensiv. Conform studiilor actuale, afectează aproximativ 1 din 1.000.000 de populație, asociat cu o mortalitate prenatală și neonatală crescută.

**Scop:** descrierea caracteristicilor clinico-paraclinice ale sindromului Bartter la copii.

**Material și metode.** Au fost studiate articole originale de specialitate publicate pe platformele National Library of Medicine, PubMed, ResearchGate, MedScape. S-au selectat studiile pe loturile de pacienți pediatrici, publicate în ultimii 5 ani, care descriu repere clinico-paraclinice de diagnostic ale bolii.

**Rezultate.** Retardul staturo-ponderal constituie o manifestare clinică frecventă la copii, alături de poliurie, polidipsie, crampe, vome, deshidratare, constipație. Pacienții sunt slăbiți, cu hipotrofie musculară, surditate neurosenzorială și dismorfism facial. Nefrocalcinoza frecventă este o consecință a dereglării gradientului electrochimic. Studiile recente descriu 5 forme diferite (BS1–5), bazate pe genetica moleculară. Tipurile I, II și IV pot fi detectate prenatal în caz de polihidramnios și retard de creștere intrauterină. Copiii diagnosticați precoce, prezintă manifestări clinice și dezechilibre hidroelectrolitice mai severe. Testarea genetică poate confirma diagnosticul și tipul specific de mutație. Diagnosticul de laborator prevede determinarea nivelurilor serice și urinare ale electroliților și a prostaglandinei E2.

**Concluzii.** SB trebuie suspectat în fiecare caz de manifestări sugestive, pentru inițierea precoce a tratamentului și prevenirea complicațiilor. Succesul terapeutic depinde de gradul de afectare a receptorilor, astfel, concentrarea studiilor pentru o mai bună înțelegere a mutațiilor genetice ar putea genera ținte pentru un tratament specific în viitor.

## SINDROMUL ALPORT LA COPIL: PARTICULARITĂȚI EVOLUTIVE

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

**Cuvinte-cheie:** sindrom Alport, colagen tip IV, boală cronică renală, surditate.

**Introducere.** Sindromul Alport (SA) este o afecțiune genetică rară ce rezultă fenotipic cu afectare renală, oculară și pierderea auzului. În 80% din cazuri este moștenit într-un model X-linkat și este cauzat de mutații ale genei COL4A5. SA afectează aproximativ 1 din 50 000 de nou-născuți, preponderent băieți. Este considerat o cauză semnificativă a bolii cronice renale (BCR) la adolescenți și adulții tineri, reprezentând 1,5% până la 3,0% de cazuri tratate prin terapie de substituție renală în Europa și SUA.

**Scopul lucrării:** prezentarea aspectelor clinico-paraclinice ale Sindromului Alport la copii, prin descrierea unui caz clinic cu evoluție silențioasă rezultat cu dezvoltarea și progresia BCR.

**Material și metode.** Datele anamnestice clinice și paraclinice au fost preluate din fișa de observație a pacientului care a fost spitalizat în secția Nefrologie din cadrul IMSP IMȘIC.

**Rezultate.** Băiat în vârstă de 9 ani, cu retard staturo-ponderal, masa 26 kg (8P, -1,42 z), talia 120 cm (<1P, -3,03z), se internează cu acuze de inapetență și surditate. Lipsa reacției la stimuli auditivi a fost observată la vârsta de 3 ani. Diagnosticul de surditate s-a stabilit la 4 ani, copilul în proces de pregătire pentru implant cohlear. Tatăl copilului diagnosticat cu surditate, BCR stadiul V, la moment realizează dializă. În cadrul investigațiilor de laborator, modificări semnificative se determină la examenul biochimic al sângelui: creatinina - 238  $\mu\text{mol/l}$ , ureea - 10,30  $\text{mmol/l}$ , RFG - 18,4  $\text{ml/min/1,73m}^2$ . Analiza generală a urinei determină proteine 0,28g/l, eritrocite nemodificate 14-15 c/v. Ultrasonografia renală decelează hipoplazie renală bilaterală: rinichiul drept - 45x26mm, rinichiul stâng - 55x30mm, parenchimul pe dreapta - 8 mm, stânga - 10 mm, bazinetul drept - 3 mm, stâng - 4 mm. Evoluția silențioasă a determinat adresarea tardivă, în stadiul IV al BCR. Tratamentul s-a instituit conform ghidurilor internaționale, de prima linie fiind inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), în timp ce blocanții receptorilor angiotensinei și inhibitorii de aldosteron rămân ca opțiuni de tratament de linia a doua. Dializa sau transplantul de rinichi rămân singurele modalități eficiente de tratament pe termen lung.

**Concluzii.** Afectarea multisistemică și progresarea către stadii terminale ale BCR pe fon de nefropatie, necesită intervenția timpurie și multidisciplinară în gestionarea SA, pentru a preveni complicațiile și a ameliora calitatea vieții acestor pacienți.



© CROITORI TAMARA, VOVC IRAIDA, SECRIERU VIORICA, NOUR VERONICA, BURSACOVSCHAIA NATALIA,  
HALABUDENCO ELENA, SACARĂ VICTORIA, UȘURELU NATALIA, OPALCO IGOR, GLADUN SERGIU

---

## DIAGNOSTICUL MOLECULAR-CITOGENETIC ÎN PRACTICA MEDICALĂ A CSRGM

*Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova*

**Cuvinte cheie:** cariotip, abnormalități cromozomale, aneuploidii 13/18/21/X/Y, prenatal, FISH

**Introducere.** Implementarea și validarea metodei FISH (Hibridizarea fluorescentă *in situ* pe nucleee interfazice) ca screening molecular-citogenetic în diagnosticul prenatal este o modalitate de a introduce tehnologia modernă în domeniul citogeneticii. Studiul relevă posibilitatea utilizării tehnicii FISH în diagnosticul citogenetic prenatal din cadrul CSRGM, atunci când se precută răspunsuri rapide în evaluarea abnormalităților cromozomiale.

**Material.** Au fost testate 65 de paciente cu termenul de sarcină 15-21 săptămâni, ce prezentau markeri ecografici și/sau biochimici specifici pentru risc de restructurare cromozomială, după vârsta  $\geq 35$  ani. Testele s-au efectuat atât pe material nativ (amniocite necultivate), cât și pe material cultivat, aplicând tehnici I-FISH și M-FISH.

**Rezultate.** Durata obținerii unui rezultat s-a înregistrat 24-72 ore, în dependență de durata hibridizării efectuate (expres: 2 ore sau overnight:16 ore). Veridicitatea tuturor rezultatelor obținute a fost verificată prin testarea paralelă a materialului genetic, utilizând metoda citogenetică clasică de determinare a cariotipului fetal din culturi de amniocite (studiul plăcilor metafazice). Testul rapid include identificarea aneuploidiilor 13, 18, 21, X, Y. Ca urmare, s-au diagnosticat: Sindrom Down (8 cazuri), Turner (1 caz).

**Concluziile** evidențiază avantajul major al studiului FISH în diagnosticul prenatal prin faptul că acesta poate fi efectuat pe celule nedivizate (nucleee interfazice) din probe proaspete de lichid amniotic sau probe îmbătrânite. Dar, ca și orice metodă de testare expres, tehnica FISH are limitările sale, de aceea metodele clasice și tehnologiile noi trebuie să se completeze reciproc în identificarea variațiilor cromozomiale responsabile pentru afecțiunile legate de malformațiile congenitale.

© CROITORI TAMARA, VOVC IRAIDA, SECRIERU VIORICA, NOUR VERONICA, BURSACOVSCHAIA NATALIA,  
HALABUDENCO ELENA, SACARĂ VICTORIA, UȘURELU NATALIA, OPALCO IGOR, GLADUN SERGIU

---

## MOLECULAR-CYTOGENETIC METHOD IN THE PRACTICE OF CENTRE OF REPRODUCTIVE HEALTH AND MEDICAL GENETICS

*Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova*

**Keywords:** karyotype, chromosomal abnormalities, aneuploidy 13/18/21/X/Y, prenatal, FISH

**Introduction.** The implementation and validation of the FISH method (Fluorescent *in situ* Hybridization) as a molecular-cytogenetic screening in prenatal diagnosis is a way to introduce modern technology into the field of cytogenetics. This study reveals the possibility of using the FISH technique in prenatal cytogenetic diagnosis related to the chromosomal abnormalities.

**Methods.** 65 pregnant women at 15-21 weeks of gestation were tested, presenting echographic and/or biochemical markers suspected for chromosomal abnormalities, by age  $\geq 35$  years. The tests were performed on both native material (uncultivated amniocytes) and cultivated material, applying I-FISH and M-FISH techniques.

**Results.** The duration of obtaining a result was 24-72 hours, depending on the hybridization performed (express: 2 hours or overnight: 16 hours). The veracity of all obtained results was verified by parallel testing of the genetic material, using the classic cytogenetic method of determining the fetal karyotype from amniocyte cultures (study of metaphase plates). The rapid test includes the identification of aneuploidies 13, 18, 21, X, Y. As a result, there were diagnosed: Down Syndrom (8 cases) and Turner (1 case).

The **conclusions** highlight the major advantage of the FISH study in prenatal diagnosis in that it can be performed on undivided cells (interphase nuclei) from fresh samples of amniotic fluid or aged samples. However, like any express testing method, the FISH technique has its limitations, hence classic methods and new technologies must complement each other in identifying chromosomal variations responsible for medical conditions related to congenital malformations.

## AGAMMAGLOBULINEMIA BRUTON MANIFESTATĂ CA ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ: CAZ CLINIC

<sup>1</sup>Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup>Institutul Mamei și Copilului

**Cuvinte-cheie:** agammaglobulinemia Bruton, artrita juvenilă idiopatică, testarea molecular-genetică

Agammaglobulinemia Bruton este o imunodeficiență primară umorală, caracterizată prin absența celulelor B mature, care rezultă cu deficit sever de imunoglobuline serice sangvine și infecții severe recurente.

Este prezentat cazul unui pacient de 9 ani, care s-a prezentat inițial cu istoric de artrită la genunchiul drept și regiunea talocrurală dreaptă. Caracteristicile clinice și rezultatele de laborator au fost în concordanță cu artrita idiopatică juvenilă, forma oligoarticulară. Însă episoade de infecții severe în anamneză, cure repetate de tratamente antibacteriene, absența ganglionilor limfatici periferici la inspecție și a amigdalelor palatine, precum și o scădere severă a nivelurilor de imunoglobuline serice sangvine și absența limfocitelor B circulante, a permis stabilirea diagnosticului de agammaglobulinemie.

Diagnosticul diferențial a fost dificil din cauza prezenței bolii adezive postoperatorii și a malnutriției la pacientul, care a necesitat excluderea sindroamelor de malabsorbție și a pierderii secundare de proteine.

Cercetarea molecular-genetică a confirmat diagnosticul de agammaglobulinemia X-linkată prin identificarea unei mutații nedescrise anterior în exonul 10 c.872C>A (p.Ala291Asp) al genei BTK.

A fost inițiată terapia de substituție cu imunoglobulină intravenos lunar cu scăderea semnificativă a frecvenței infecțiilor acute.

## METODA TP-PCR ÎN ANALIZA FRAGMENTELOR GENOMICE REPETITIVE SCURTE ÎN DIAGNOSTICUL BOLILOR RARE

*Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova*

**Cuvinte cheie:** TP-PCR, STR, neurodegenerare.

**Introducere.** Patologiile legate de expansiunea repetărilor scurte (ex: ataxia Friedreich, boală Huntington, sindromul X fragil, ataxiile spinocerebelare, etc.) sunt un tip de boli foarte importante deoarece afectează grav calitatea vieții pacienților. Acestea au un număr impresionant de fenocopii și pot progresa între generații datorită așa-numitului efect de anticipare. Lucrarea propune prezentarea experienței interne în aplicarea practică a sistemului de testare TP-PCR.

**Material și metode.** Esența metodei TP-PCR (Triplet-Primed PCR) constă în utilizarea câte 3 primeri: unul specific secvenței genomice apropiate de regiunea de repetare de interes, un alt primer e complementar anume secvenței acestei repetări și are un adaptor pentru secvența în capătul 5', al treilea primer conține adaptor al secvenței care poate fi cu coada 5' care induce sau inhibă adăugarea coadei dA cu polimeraza Taq în timpul PCR. Cea mai prominentă trăsătură a TP-PCR este posibilitatea de a detecta fragmente mai mari decât limita de sus de măsurare. Toate primerile din acest articol au fost elaborate de autor.

**Rezultate.** Metoda TP-PCR a fost aplicată la mai multe tulburări de expansiune CAG, cu cele mai proeminente rezultate obținute în cazul genei *HTT*, permițând ocolirea totală a regiunii extrem de bogate în GC adiacente capătului 3' al regiunii de repetare CAG. Au fost găsite 5 noi cazuri de boală Huntington, unul dintre ele fiind diagnosticat primar greșit ca distonie miotonică.

**Concluzie.** TP-PCR s-a dovedit a fi eficient în cercetarea repetărilor tandem scurte (STR) greu de amplificat și în diagnosticul bolilor legate de aceste STR-uri. Dezvoltarea ulterioară va îmbunătăți și mai mult posibilitățile sale.

## TP-PCR METHOD OF SHORT TANDEM REPEATS ANALYSIS IN DIAGNOSIS OF RARE DISEASES

*Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova*

**Keywords:** TP-PCR, STR, neurodegeneration.

**Introduction.** Repeat-expansion disorders (eg: Friedreich's ataxia, Huntington's disease, fragile X syndrome, spinocerebellar ataxias, etc.) are very important type of disorders, because they have huge impact on person's quality of life, have a lot of phenocopies and may progress between generations because of so-called anticipation effect. The paper proposes the account of the domestic experience in the practical application of the TP-PCR test system.

**Material and methods.** The TP-PCR (Triplet-Primed PCR) method was tested by including 3 primers: one is specific to the genomic sequence close to the repeat region of interest, another primer is complementary to the repeat itself and has an adapter sequence at its 5' end, the third primer contains adapter sequence maybe with 5' tail enhancing or inhibiting dA tailing by Taq polymerase during PCR. Most prominent feature of TP-PCR is possibility to detect fragments larger than upper limit of sizing. All the primers in present article were developed by the author himself.

**Results.** TP-PCR method was applied to several CAG expansion disorders with most prominent results obtained in case of *HTT* gene, permitting total bypass of extremely GC rich region adjacent to 3' end of CAG repeat region. Were found 5 new Huntington disease cases, one of them being misdiagnosed as dystonia miotonica.

**Conclusion.** TP-PCR proved to be efficient in research of hard to amplify short tandem repeats (STR) and in diagnostics of diseases related with these STR's. Further development will improve its possibilities ever more.



## PERSISTENȚA CLOACEI. POSIBILITĂȚI ȘI LIMITE CURATIVE

*IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova*

**Cuvinte cheie:** persistența cloacei, disfuncții neurogene

**Introducere.** Persistența cloacei (PC) este o malformație care afectează rectul și tractul urogenital la sex feminin. Vaginul, uretra și rectul sunt fuzionate împreună, creând un canal comun unic care se deschide într-un singur orificiu. Lungimea canalului comun variază de la 1 la 10 cm. PC este una dintre cele mai dificile malformații din punct de vedere al corecției chirurgicale și al rezultatului pe termen lung.

**Material și metode.** În perioada 1986-2023 în clinica de chirurgie pediatrică a IMSP Institutul Mamei și Copilului au fost tratați 7 copii cu PC. Canalul comun a fost de până la 3 cm, ceea ce a fost un factor favorabil pentru corecție chirurgicală.

**Rezultate.** Managementul cloacei în perioada neonatală include screening-ul diagnostic al posibilelor malformații asociate cu corecția chirurgicală ulterioară. În lotul de pacienți au fost depistate următoarele malformații concomitente: dedublarea ducturilor Mülleriene la 42,85%, dintre care 28,57% - cu 2 hemiutere, 14,28% - cu 2 hemivagine; reflux vezicoureteral - 28,57%; anomalii osteo-neurogene - 57,14% (14,25% - agenezia coccisului, 14,25% - hemivertebre sacrale, 28,57% - "tethered cord"); anomalii cardiovasculare - 42,85%. Anomaliile asociate au avut un impact negativ asupra rezultatelor funcționale pe termen lung. S-au înregistrat tulburări funcționale urologice și anorectale semnificative, care sunt imbinat sub termenul "disfuncții colonice și vezicii urinare neurogene", mai ales la pacienții cu defecte osteo-neurogene, ce clinic se manifestă prin incontinență fecală și urinară.

**Concluzie.** Managementul PC în perioada postoperatorie include combaterea disfuncțiilor vezicii urinare, colonului și a problemelor ginecologice în baza creării unei strategii curative personalizate.

## CLOACAL MALFORMATIONS. CURATIVE POSIBILITIES AND LIMITS

*Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova*

**Keywords:** persistent cloaca, neurogenic dysfunction, personalized

**Introduction.** Persistent cloaca (PC) is a malformation that affects the rectum and urogenital tract in females. The vagina, urethra, and rectum are fused together inside the pelvis, creating a single common channel that opens into a single orifice. The length of the common channel varies from 1 to about 10 cm. PC is a one of the most difficult malformations in terms of surgical treatment and subsequent long-term outcome.

**Material and methods.** During the years 1986-2023 in the pediatric surgery clinic of Institute of Mother and Child were treated 7 children with PC. Common channel was up to 3 cm, which was a favorable factor for surgical correction.

**Results.** The management of the neonatal cloaca represent - anatomically reparation of the malformation and include screening for the concomitant malformations. In the group of patients was detected a double Müllerian system in 42.85%, of which 28.57% - with 2 hemiuteri, 14.28% - with 2 hemivagina. Vesicoureteral reflux - 28.57%. Osteo-neurogen anomalies - 57.14%, 14.25% - cocccis agenesis, 14.25% - sacral hemivertebrae, 28,57% - tethered cord. Cardiovascular anomalies - 42.85%. Associated anomalies burdened the post-operative period and negatively reflect in long-term outcome, significant functional urological and anorectal disturbances was detected in patients with osteo-neurogen defects, manifested with enuresis and encopresis, which are characteristic for neurogenic bladder-bowel dysfunction.

**Conclusion.** The management of PC in post-op period include combating with bladder-bowel dysfunction and gynecologic problem and for this it is necessary the creation of strategy to support delivery of personalized care.

## SINDROAME MICRODELEȚIONALE RARE ÎN PRACTICA AUTOHTONĂ

<sup>1</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

<sup>2</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”

**Cuvinte-cheie:** Sindroame microdeleționale, fenotip, diagnostic diferențial, MLPA.

**Introducere.** Extinderea posibilităților de diagnosticare a sindroamelor microdeleționale și a tulburărilor din spectrul autist prin utilizarea metodei de diagnostic molecular – Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) este extrem de importantă în vederea asigurării accesului la diagnosticul genetic al pacienților din Moldova.

**Material și metode.** Au fost analizate caracteristicile fenotipice, indiciile manifestărilor clinice a celor mai importante sindroame microdeleționale (s. Prader-Willi, Angelman, Wolf-Hirschhorn etc, total 20 sindroame). În cadrul Laboratorului Genetică Moleculară Umană al IMSP IMC a fost implementată metoda MLPA pentru diagnosticul acestor patologii.

**Rezultate.** Au fost studiate caracteristicile clinice și fenotipice, indiciile dezvoltării psihoverbale și fizice în 20 sindroame microdeleționale, care sunt deosebit de importante pentru practica pediatrică a geneticienilor, biologilor molekulari și medicilor de alte specialități. Au fost studiate aspectele de diagnostic diferențial, precum și simptomele generale care stau la baza prescrierii consilierii genetice medicale. A fost enunțată comunitatea clinică a sindroamelor microdeleționale în ceea ce privește întârzierea dezvoltării somatice și psihoverbale a pacienților, precum și incertitudinea criteriilor de diagnostic diferențial bazate pe abordarea sindromică clasică.

**Concluzii.** Deoarece sindroamele microdeleționale se caracterizează prin prezența unor manifestări clinice nespecifice care complică diagnosticul diferențial, se recomandă utilizarea metodelor de diagnostic molecular bazate pe MLPA pentru a extinde capacitățile de diagnosticare, precum și pentru a livra un diagnostic definitiv.

## RARE MICRODELETION SYNDROMES IN MOLDAVIAN PRACTICE

<sup>1</sup> *Institute Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova*

<sup>2</sup> *State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemițanu”*

**Keywords:** Microdeletion syndromes, phenotype, differential diagnosis, MLPA.

**Introduction.** Expanding the possibilities of diagnosing microdeletion syndromes and autism spectrum disorders using Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) is very important tool for genetic diagnosis of Moldavian patients.

**Material and Methods.** According to data from the public domain, phenotypic features and characteristics of intellectual and physical development in microdeletion syndromes, the most important for geneticists and other specialists in pediatric practice, such as Prader-Willi, Angelman, Wolf-Hirschhorn syndrome and others (20 syndromes in total), were analyzed. There was studied the possibility of diagnosing these syndromes, as well as four chromosomal regions associated with autism spectrum disorders, using sets of probes for MLPA analysis.

**Results.** There were studied clinical and phenotypic features as well as psychoverbal and physical development in twenty microdeletion syndromes, which are especially important in pediatrics. The differential diagnostic aspects of these syndromes were studied, as well as the generalizing symptoms that are the reason for prescribing medical genetic counseling. There were stated the clinical commonality of microdeletion syndromes in terms of delaying the somatic and psychoverbal development of patients, as well as the uncertainty of differential diagnostic criteria based on the classical syndromic approach.

**Conclusions.** Since microdeletion syndromes are characterized by the presence of non-specific clinical manifestations that complicate differential diagnosis, the use of MLPA analysis is recommended in order to expand diagnostic capabilities, as well as to make a definitive diagnosis.

## PUBERTATE PRECOCE. SINDROMUL MCCUNE-ALBRIGHT

<sup>1</sup>*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,  
Departamentul Pediatrie*

<sup>2</sup>*IMSP Institutul Mamei și Copilului*

**Cuvinte cheie:** sindromul McCune-Albright, boală rară, pubertate precoce, displazie fibroasă, “pete cafe-au-lait”.

Sindromul McCune-Albright (MAS) este o boală genetică rară, sporadică cu prevalența estimată între 1/100.000 și 1/1.000.000. Sindromul MAS este cauzat de mutații somatice ale genei GNAS, care codifică subunitatea alfa a proteinei G. Mutația genei GNAS are ca rezultat activarea independentă de receptor, se produce nivelul ridicat de cAMP intracelular, provocând hiperfuncție necontrolată a diferitelor organe și țesuturi. Producția dereglată a acestor hormoni provoacă apariția pigmentației de tip “pete cafe-au-lait”, pubertatea precoce, displazia fibroasă, acromegalia, hipertiroidism și boala Cushing, în funcție de țesutul cu mutația somatică. Diagnosticul clinic se bazează pe manifestările clinice sugestive pentru MAS. Prezența petelor pigmentare este principalul criteriu clinic de diagnostic, mai ales la copii. În diagnosticarea sindromului MAS se recomandă o evaluare endocrină riguroasă cu dozarea hormonilor gonadotropi, tiroidieni, adrenocorticotrop, prolactinei serice, hormonului de creștere, hormonului insulin-like-1. Investigațiile imagistice necesare sunt: radiografiile pentru aspectul oaselor, ecografia glandei tiroide și de gonade, computer tomografia pentru obiectivarea modificărilor de la nivel osos, rezonanță magnetică nucleară. Diagnosticul histopatologic este foarte important pentru că modificările vizibile la microscopul optic sunt cele care pot exclude, de cele mai multe ori, alte boli. Diagnosticul precoce al bolii este foarte important, deoarece un management precoce, mai ales al disfuncției endocrine, poate determina o evoluție aproape normală a pacientului. Cu cât diagnosticul este pus mai devreme și mai corect, cu atât complicațiile pot fi prevenite prin inițierea unui tratament corect. Tratamentul etiologic nu este posibil, deoarece MAS este determinat de o disfuncție genetică. De aceea, managementul pacienților cu acest sindrom este centrat pe controlul disfuncțiilor asociate și pe îmbunătățirea calității vieții. Tratamentele farmacologice sunt centrate pe disfuncția endocrină asociată și trebuie inițiate și supravegheate de medicul endocrinolog. Uneori, intervențiile chirurgicale sunt necesare pentru a corecta complicațiile, de exemplu în cazul fracturilor sau deformărilor osoase când este necesar un tratament ortopedic.



## MANIFESTĂRI CARDIOVASCULARE ÎN PATOLOGIILE NEUROMUSCULARE

<sup>1</sup>*Clinica Pediatrie, Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova*

<sup>2</sup>*USMF Nicolae Testemițanu, Chișinău, Republica Moldova*

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

**Cuvinte cheie:** boală neuromusculară, cardiovascular, remodelare miocardică.

**Introducere.** Patologiile neuromusculare constituie un spectru variat de afecțiuni care implică mușchii scheletici și cardiaci, deseori asociate cu manifestări cardiovasculare.

**Material și metode.** Analiza retrospectivă a datelor de electrocardiografie (ECG) și ecocardiografie (EcoCG) provenite de la pacienți cu vârste 0-17 ani, cu boli neuromusculare confirmate genetic, consultați în perioada 2019-2023. Studiul a inclus 38 pacienți cu diverse boli neuromusculare: 30 băieți cu distrofie musculară Duchenne (DMD), 4 distrofie musculară Emery–Dreifuss (EMMD), 2 distrofie musculară Landouzy-Dejerine (LDMD), 1 distrofie musculară congenitală Ulrich (UCMD) și 1 cu atrofie musculară spinală și bulbară (SBMA).

**Rezultate.** În cazurile de DMD, ECG a relevat tahicardie sinusală, tulburări de conducere, tulburări de repolarizare a miocardului în 88,6% cazuri (n=26). În plus, 60% pacienți cu DMD au prezentat unde Q patologice, depresia segmentului ST, interval PQ scurtat, interval QT prelungit, indicând contractilitate cardiacă redusă și prezența fibrozei endocardice. Datele EcoCG au sugerat remodelarea miocardică, în special, la pacienții cu DMD cu vârsta 6-8 ani, prezentând remodelare hipertrofică (29%) și disfuncție diastolică (22%). Pacienții cu EMMD au fost diagnosticați cu bloc atrioventricular de grade I-II și dilatare a atrului drept cu regurgitare tricuspidiană grad II. Blocul complet al ramurii drepte a fost observat la 2 pacienți cu LDMD. Pacientul cu UCMD a prezentat tahicardie sinusală, în timp ce SBMA s-a manifestat printr-o cardiomiopatie dilatativă cu ECG specific, prezentând undele T gigante în V1-V3 în prezența nivelurilor normale de potasiu.

**Concluzie.** Constatările accentuează importanța semnificativă a implicării cardiovasculare în contextul patologiilor neuromusculare, subliniind necesitatea detectării precoce și a evaluării exhaustive a funcției cardiace la persoanele afectate.

## CARDIOVASCULAR MANIFESTATIONS IN NEUROMUSCULAR PATHOLOGIES

<sup>1</sup>*Pediatrics Clinic, Mother and Child Institute, Chisinau, Republic of Moldova*

<sup>2</sup>*Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova*

<sup>3</sup>*Human Molecular Genetics Laboratory, Mother and Child Institute, Chisinau, Republic of Moldova*

**Key words:** neuromuscular disease, cardiovascular, myocardial remodeling.

**Introduction.** Neuromuscular pathologies encompass diverse disorders affecting both skeletal and cardiac muscle, often with varied cardiovascular manifestations. Study aim was to analyze cardiovascular manifestations in neuromuscular disorders.

**Material and methods.** A retrospective analysis of ECG and EchoCG data from genetically confirmed patients aged 0-17 yrs with neuromuscular diseases consulted during 2019-2023. The study included 38 patients with various neuromuscular disorders: 30 males with Duchenne muscular dystrophy (DMD), 4 with Emery–Dreyfuss muscular dystrophy (EMMD), 2 with Landouzy-Dejerine muscular dystrophy (LDMD), 1 with Ullrich congenital muscular dystrophy (UCMD), and 1 with Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA).

**Results.** In DMD cases, ECGs revealed sinus tachycardia, conduction disturbances, and myocardial repolarization disorders in the majority 88.6% (n=26 pts). Additionally, 60% of DMD patients exhibited pathological Q waves, ST segment depression, shortened PQ interval, and prolonged QT interval, indicating reduced cardiac contractility and endocardial fibrosis. EchoCG data suggested myocardial remodeling, particularly in DMD patients aged 6-8 years, showing hypertrophic remodeling (29%) and diastolic dysfunction (22%). Patients with EMMD had diagnoses including AV-block of I-II degree and right atrium dilatation with tricuspid regurgitation of II degree. Complete right bundle branch block was seen in 2 LDMD patients. UCMD patient exhibited only sinus tachycardia, while SBMA manifested as dilated cardiomyopathy with specific ECG patterns, presenting giant T-waves in V1-V3 in the presence of normal potassium levels.

**Conclusion.** These findings underscore the significant burden of cardiovascular involvement in neuromuscular disorders, emphasizing the need for early detection and comprehensive cardiac evaluation in affected individuals.

## PERSPECTIVELE DIAGNOSTICULUI MOLECULAR-GENETIC AL BOLILOR RARE ÎN MOLDOVA

*IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova*

**Cuvinte cheie:** diagnostic molecular-genetic, medicina 5P

**Introducere.** Cercetarea și diagnosticarea bolilor rare reprezintă aspecte de primordială importanță, deoarece, deși fiecare afecțiune afectează un număr limitat de persoane, cumulativ ele exercită un impact semnificativ asupra populației, atingând mii de indivizi în țările mici și marile orașe, precum și sute de milioane la nivel global. Lipsa unui diagnostic precis și a înțelegerii profunde a patogenezei împiedică inițierii tratamentelor specifice.

**Material și metode.** Începând cu 1990, în țara noastră, a fost introdus diagnosticul molecular-genetic al bolilor rare, utilizând tehnici de bază precum PCR multiplex (MPCR), polimorfismul lungimii fragmentelor amplificate (AFLP) și polimorfismul lungimii fragmentelor de restricție (RFLP), pentru un număr restrâns de afecțiuni, incluzând distrofia musculară Duchenne-Becker, atrofia musculară spinală, fibroza chistică, Fenilcetonuria și hemofilia.

**Rezultate.** Actualmente, în ultimii ani de activitate și progres, au fost implementate numeroase tehnici noi: PCR cantitativ (qPCR), topire de înaltă rezoluție (HRM), secvențiere Sanger, Reacție de Polimerizare în Lanț cu Fluorescență Cantitativă (QF-PCR), Amplificare Multiplexă a sondelor Ligat (MLPA), extinzând semnificativ spectrul bolilor diagnosticate și reducând timpul de răspuns. Cu toate acestea, au fost întâmpinate provocări multiple, inclusiv bolile multifactoriale sau complexe, oncogenetica, care necesită adoptarea unor metode noi în practica autohtonă.

**Concluzie.** Implementarea tehnologiilor noi și a rezultatelor cercetărilor în practica Laboratorului de Genetică Moleculară Umană și în toate departamentele clinice ale IMSP IMC și identificarea perspectivelor viitoare va influența pozitiv accesul pacienților la tehnologii de înaltă performanță în cadrul medicinei 5P (Predictiv, Preventiv, Participativ, Personalizat, și Medicina de Precizie), contribuind astfel la îmbunătățirea calității serviciilor medicale și a calității vieții ii pacienților.

## THE PERSPECTIVES OF MOLECULAR-GENETIC DIAGNOSIS OF RARE DISEASES IN MOLDOVA

*Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova*

**Keywords:** molecular-genetic diagnosis, 5P medicine

**Introduction.** Research and diagnosis for rare diseases are of high importance because although individual rare diseases affect a small number of people, collectively they impact a significant part of population - thousands of people at scale of small countries and large cities and hundreds of millions worldwide. Without precised diagnosis and profound understanding of rare diseases pathway no specific treatment is possible.

**Material and methods.** In our country there was started the molecular-genetic diagnosis of rare diseases in 1990 from the most basic methods like: multiplex PCR (MPCR), Amplification Fragments Length Polymorphisms (AFLP) and Restriction Fragments Length Polymorphisms (RFLP) for limited number of diseases: Duchenne-Becker Muscular Dystrophy, Spinal Muscular Atrophy, Cystic Fibrosis, Phenylketonuria and Haemophilia.

**Results.** During last years there were obviously introduced many new methods like: Quantitative PCR (qPCR), High Resolution Melting (HRM), Sanger sequencing, Quantitative Fluorescent/Fragment PCR (QF-PCR), Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) and greatly extended diagnosed disease spectrum and shortened turnaround time. However, have been met more challenges like multifactorial or complex diseases, oncogenetics and so on. These challenges require new methods to be introduced into practice.

**Conclusion.** Research results will be applied in the practice of the Laboratory of Human Molecular Genetics and all clinical departments of IMC. It will have a beneficial influence on the availability of patients to high-quality technologies of 5P medicine (Predictive, Preventive, Participative, Personalized, Precision Medicine) in Moldova.

## ERORILE ÎNĂSCUTE ALE IMUNITĂȚII ÎN REPUBLICA DE MOLDOVA

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

**Cuvinte cheie:** erori înăscute, imunitate, imunoglobuline

Erorile înăscute ale imunității (EÎI) sunt o problemă actuală de sănătate. Deteriorarea multisistemică prin infecții, alergii, boli autoimune și boli maligne necesită implicarea timpurie a unei echipe multidisciplinare pentru a asigura o calitate mai bună și a prelungi viața acestor pacienți. Dezvoltarea rapidă a metodelor de diagnostic imunologic și genetic a condus la cunoașterea mai multor tipuri de EÎI (430 de tipuri, clasificarea Uniunii Internaționale a Societăților Imunologice 2019) și a genelor implicate.

În ciuda progresului biologiei moleculare, problema diagnosticării tardive, de multe ori, decesul pacientului se datorează în prezent lipsei tehnicii și a specialiștilor în diagnosticare, sau lipsei tratamentului, formând un decalaj în managementul acestor pacienți, mai ales, în țările sărace. Conștientizarea EÎI a fost impusă prin reducerea decalajului dintre cunoștințele acumulate și managementul adecvat al pacienților în practica clinică zilnică. Datorită implicării J Proiectului (JP) în promovarea conștientizării EÎI numărul pacienților din Moldova a crescut. Rezultatele fructuoase ale educației medicale și implicarea activă a rețelei JP denotă creșterea numărului de pacienți diagnosticați care primesc tratament anual. Cele mai frecvente entități sunt deficiențe minore de anticorpi (deficiențe Ig A – 65,6%) și EÎI combinate cu caracteristici sindromice (ataxie-telangiectazie–5,9%; sindromul Wiskott-Aldrich–5,9%; sindromul DiGeorge–5,9%).

Din 2019, odată cu aprobarea protocoalelor naționale pentru imunodeficiențele primare, care au facilitat diagnosticul și tratamentul pacienților cu EÎI, a fost oportună utilizarea imunoglobulinelor intravenoase în țara noastră pentru copii și adulți.

**Concluzie.** Colaborarea activă între comunitatea medicală pentru diagnosticarea și tratamentul pacienților contribuie la stabilirea legăturilor strânse între medic și pacient, bazate pe sprijin reciproc.



## INBORN ERRORS OF IMMUNITY IN REPUBLIC OF MOLDOVA

<sup>1</sup>„Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy, Republic of Moldova

<sup>2</sup>Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova

**Keywords:** inborn errors, immunity, immunoglobulin

Inborn errors of immunity (IEI) are a current health problem. Multisystem damage from infections, allergies, autoimmune diseases, and malignancies requires the early involvement of a multidisciplinary team to ensure a better quality and prolong the life of these patients. The rapid development of immunological and genetic diagnostic methods has led to the knowledge of several types of IEI (more than 430 types, International Union of Immunological Societies classification, 2019) and the genes involved.

Despite the progress of molecular biology, the problem of late diagnosis, often the death of the patient is currently due to the lack of technique and diagnostic specialists, or the lack of treatment, forming a gap in the management of these patients, especially in poor countries. Thus, awareness of IEI has been imposed by bridging the gap between accumulated knowledge and appropriate management of patients in daily clinical practice.

Due to the J Project's involvement in promoting IEI awareness, the number of patients in Moldova has increased. The fruitful results of medical education and active involvement of the JP network are seen in the increase of number of diagnosed patients who receive treatment annually. The most common entities are minor antibody deficiencies (Ig A deficiencies–65.6%) and combined IEI with syndromic features (ataxia-telangiectasia-5.9%; Wiskott-Aldrich syndrome–5.9%; DiGeorge syndrome–5.9%).

Since 2019, with the approval of national protocols for primary immunodeficiencies, which facilitated the diagnosis and treatment of patients with IEI, it has been timely to use intravenous immunoglobulins in our country for children and adults.

**Conclusion.** The active collaboration between the medical community for the diagnosis and treatment of patients with IEI has helped establish close doctor-patient bonds based on mutual support.

## ANALIZA MOLECULARĂ ÎNTR-O COHORTĂ DE PACIENȚI PEDIATRICI SUSPECȚI PENTRU MALADII MITOCONDRIALE

*Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova*

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

**Introducere.** Bolile mitocondriale (BM) cuprind un grup larg de tulburări neuromusculare moștenite, cu o prevalență de 1:5.000 de nașteri.

**Material și metode.** O cohortă de 110 pacienți cu simptome și semne sugestive pentru BM au fost supuși screening-ului pentru 11 mutații punctiforme patogene prevalente ale ADN mitocondrial (ADNmt), utilizând tehnica de PCR-cantitativ și topire de înaltă rezoluție (qPCR-HRM), urmată de secvențierea Sanger.

**Rezultate.** La înrolarea în studiu, pacienții au fost evaluați în conformitate cu Scala criteriilor clinice Nijmegen pentru BM. În cadrul cohorței, 35 pacienți au primit un calificativ de BM ”posibilă”, 27 de pacienți – BM ”probabilă” și 53 pacienți – BM ”certă”. Toți pacienții cu calificativul de BM ”certă” au avut niveluri crescute de lactat seric. După testarea pacienților folosind tehnica qPCR-HRM, au fost identificați 6 pacienți cu mutații patogene în ADNmt (m.3243 A>G în 2, m.8993 T>G în 2, m.8344 A>G, m.11778 G>A). În cazul pacienților cu calificativul BM ”certă”, dar care nu au prezentat anomalii în ADNmt prin analiza qPCR-HRM, a fost efectuată o analiză a spectrului de variații genetice ale ADNmt prin secvențierea Sanger. Tehnica de secvențiere Sanger a 21 de gene în ADNmt a fost realizată la 47 de pacienți, și în rezultat, mutații patogene sau potențial patogene asociate cu patologia mitocondrială au fost identificate la 22 de pacienți (~46%).

**Concluzie.** În cohorta de 110 pacienți suspecți clinic pentru BM, au fost identificate variații patogene și potențial patogene asociate cu fenotipul pacienților la 28 de pacienți (~25%).

## MOLECULAR ANALYSIS IN A COHORT OF PEDIATRIC PATIENTS CLINICALLY SUSPECTED FOR MITOCHONDRIAL DISORDERS

*Institute of Mother and Child*

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

**Introduction.** Mitochondrial diseases (MD) encompass a broad group of disorders that may affect children and adults and are among the most common inherited neuromuscular disorders with a minimum prevalence of around 1:5,000 live births

**Material and methods.** A cohort of 110 patients exhibiting symptoms and signs suggestive of MD underwent screening for 11 prevalent pathogenic mitochondrial DNA (mtDNA) point mutations by the quantitative PCR high-resolution melting (qPCR-HRM) analysis, followed by Sanger sequencing.

**Results.** Upon enrollment our patients scored as possible MD according to the Nijmegen MD scoring system. Within the cohort, 35 patients scored as "possible" MD, 22 patients as "probable" MD, and 53 patients as "definite" MD. All patients with definite MD had elevated serum lactate. Following the testing of patients using the qPCR-HRM technique, a total of 6 patients were identified with mtDNA pathogenic mutations (m.3243 A>G in 2, m.8993 T>G in 2, m.8344 A>G, m.11778 G>A). In cases where patients scored as "definite" MD, yet revealed no abnormalities in the mtDNA via qPCR-HRM analysis, a comprehensive exploration of the mtDNA genetic variants spectrum was conducted through Sanger sequencing. The Sanger sequencing technique of 21 mtDNA genes was performed in 47 patients, and as a result, pathogenic or potentially pathogenic mutations associated with mitochondrial pathology were identified in 22 patients (~46%).

**Conclusion.** In the cohort of 110 patients referred for the evaluation of clinically suspected MD, pathogenic and potentially pathogenic variants associated with the patients' phenotype were identified in 28 patients (~25%).

## AFECTĂRILE CARDIACE ȘI BOLILE RARE

<sup>1</sup>Departamentul Pediatrie, USMF ”Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup>Centrul Sănătatea Reproduserii și Genetică Medicală, IMSP Institutul Mamei și Copilului

**Cuvinte-cheie:** cardiomiopatie, aritmie ereditară, diagnostic genetic, copil, moarte subită cardiacă

**Introducere.** Maladiile cardiovasculare ereditare afectează circa 1-2% din populație la nivel global. Cardiomiopatiile și aritmiile ereditare constituie afecțiuni prevalente în topul cardiopatiilor pediatrice de etiologie genetică. Studiile populaționale recente au demonstrat că doar cca 40% dintre probanzi au beneficiat de un diagnostic genetic definitiv și consiliere genetică familială. Această constatare explică persistarea ratei ridicate de moarte subită cardiacă (MSC) și importanța testărilor genetice în evaluarea pacientului suspect de afectare cardiacă rară.

**Scopul:** revizuirea dovezilor actuale privind rolul diagnosticului genetic în abordarea copiilor cu cardiomiopatii și aritmii ereditare.

**Material și metode.** Am utilizat baza de date PubMed și Cochrane, ghiduri și documente de consens ale experților internaționali, publicate pe parcursul anilor 2014-2024.

**Rezultate.** Heterogenitatea fenotipică și genotipică condiționează dificultățile de diagnostic al afecțiunilor cardiace ereditare. Cele mai cunoscute afecțiuni cu impact clinic dovedit la copii sunt: cardiomiopatia dilatativă, cardiomiopatia hipertrofică, sindromul QT lung, cardiomiopatia non-dilatativă ventriculară stânga, sindromul QT scurt și sindromul Brugada. Sunt aduse dovezi în recunoașterea rolului genelor care codifică canalele ionice în diagnosticul și stratificarea riscului de MSC la copii cu diverse cardiomiopatii, independent de fenotip. Odată cu implementarea noilor tehnici de secvențiere genomică, rata cazurilor cu diagnostic definitiv a crescut. Totuși, o serie considerabilă de variante genetice rămân cu semnificație incertă, ceea ce impune continuarea cercetărilor în formatul abordării multidisciplinare a pacienților cu CMP și aritmii ereditare.

**Concluzii.** Rolul diagnosticului genetic actualmente nu se limitează doar la definirea subtipului de CMP, dar și în precizarea asocierilor variantelor cu potențial aritmic fatal.

## CARDIAC INVOLVEMENT AND RARE DISEASES

<sup>1</sup>*Pediatrics Department, SUMF ”Nicolae Testemitanu”*

<sup>2</sup>*Hereditary Pathologies Prevention Laboratory, Institute of Mather and Child*

**Keywords:** cardiomyopathy, hereditary arrhythmia, genetic diagnosis, child, sudden cardiac death

**Introduction.** Hereditary cardiovascular diseases affect about 1-2% of the population globally. Hereditary cardiomyopathies and arrhythmias are prevalent conditions in the list of pediatric cardiopathies of genetic etiology. Recent population studies have shown that only about 40% of probands benefited from a definitive genetic diagnosis. This finding explains the persistence of the high rate of sudden cardiac death (SCD) and the importance of genetic testing.

**Aim.** Review of current evidence on the role of genetic diagnosis in the management of children with hereditary cardiomyopathies and arrhythmias.

**Material and methods.** We used the PubMed and Cochrane database, guidelines and consensus documents of international experts, published during the years 2014-2024.

**Results.** Phenotypic and genotypic heterogeneity conditions the difficulties of diagnosis of hereditary heart diseases. The most well-known conditions with proven clinical impact in children are: dilated cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, long QT syndrome, non-dilated left ventricular cardiomyopathy, short QT syndrome and Brugada syndrome. Evidence is provided to recognize the role of genes encoding ion channels in the diagnosis and risk stratification of SCD in children with various cardiomyopathies, independent of phenotype. With the implementation of new genomic sequencing techniques, the rate of definitively diagnosed cases has increased. However, a considerable number of genetic variants remain of uncertain significance, which requires further research in the format of a multidisciplinary approach to patients with CMP and hereditary arrhythmias.

**Conclusions.** The role of genetic diagnosis is currently not only limited to defining the subtype of CMP, but also specifying the associations of variants with fatal arrhythmic potential.



## GENA *PRKDC* ASOCIATĂ CU IMUNODEFICIENȚĂ

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

**Cuvinte cheie:** PRKDS, imunodeficiența combinată, Imunoglobuline

**Introducere.** Imunodeficiența severă combinată (IDSC) este cel mai grav și sever fenotip al imunodeficiențelor primare. Mai mult de 20 de mutații genetice au fost raportate cu un fenotip IDSC, inclusiv gene implicate în recombinarea V(D)J (rearanjarea genei receptorului antigen). Gena *PRKDC* codifică subunitatea catalitică a proteinkinazei (PK) dependentă de ADN, funcția principală a ADN-PK fiind recunoașterea AND-ului dublu catenar defect și catalizarea procesului de reparare cunoscut sub numele de îmbinare a capetelor neomoloage. ADN-PK este crucial pentru recombinarea V(D)J în dezvoltarea limfocitelor T și B.

**Caz clinic.** Pacienta, 6ani s-a născut dintr-un cuplu non-consanguin, cu anamnestical vieții neremarcabil. Din primii ani de viață a fost frecvent internată pentru pneumonie complicată și severă. De aproximativ 2 ani prezintă pe extremități leziuni ale pielii uscate și nonpruriginoase. Luând în considerare prezența infecțiilor severe, profunde și frecvente, copilul a fost investigat imunologic. Imunoglobulinele serice la evaluări repetate prezentau nivel scăzut de IgA (0-0.5 g/l), cu nivel normal al IgM și IgG. Hemoleucograma: limfopenie alternantă cu număr normal de limfocite (0.2-3.8x10<sup>9</sup>/L), profilul limfocitar înregistrând un număr scăzut de limfocite CD4+ și CD19+. Lipsa datelor concludente pentru o imunodeficiență a condiționat testarea genetică fiind descrisă o mutație patogenă în stare homozigotă în gena *PRKDC* (c.9185T>G (p.Leu3062Arg)).

**Concluzie.** Studiul literaturii de specialitate arată că foarte puține cazuri au fost raportate cu defect al genei *PRKDC*, toți pacienții cu mici variații fenotipice prezentând infecții sinopulmonare și leziuni cutanate. Testarea genetică este, cu siguranță, o metodă de diagnostic necesară în diagnosticul imunodeficiențelor primare, doar aspectul fenotipic și investigațiile imunologice de bază fiind insuficiente.

## **PRKDS GENE ASSOCIATED WITH IMMUNODEFICIENCY**

<sup>1</sup>*“Nicolae Testemitanu” State University of Medicine and Pharmacy, Republic of Moldova*

<sup>2</sup>*Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova*

**Keywords:** *PRKDS* gene, combined immunodeficiency, Immunoglobulin

**Introduction.** Severe combined immunodeficiency (SCID) is the most severe phenotype of primary immunodeficiencies. More than 20 gene mutations have been reported with a SCID phenotype, including genes involved in V(D)J recombination (antigen receptor gene rearrangement). *PRKDC* encodes the catalytic subunit of DNA-dependent protein kinase (PK), the primary function of DNA-PK is to recognize double-stranded DNA damage and catalyze the repair process known as non-homologous end joining. DNA-PK is crucial for V(D)J recombination in T/B lymphocyte development.

**Clinical case.** The patient, 6 years old, born from a non-consanguineous couple, with an unremarkable life history. From the first years of life, she is frequently hospitalized for complicated and severe pneumonia. For about last 2 years, she has had dry, nonpruritic skin lesions on her extremities. Considering the presence of severe, deep, and frequent infections, the child was investigated immunologically. Serum immunoglobulins on repeated evaluations showed low IgA level (0-0.5 g/l), with normal levels of IgM and IgG. In the blood count, lymphopenia alternates with a normal number of lymphocytes (0.2-3.8x10<sup>9</sup>/L), and the lymphocyte profile showed a low number of CD4+ and CD19+ lymphocytes. The lack of conclusive data for immunodeficiency conditioned genetic testing, where a homozygous pathogenic mutation in the *PRKDC* gene (c.9185T>G (p.Leu3062Arg)) was described.

**Conclusion.** The study of specialized literature shows that very few cases have been reported with *PRKDC* gene defect, all patients with small phenotypic variations presenting sinopulmonary infections and skin lesions. Genetic testing is a necessary tool in diagnosing primary immunodeficiencies, only the phenotypic manifestations and basic immunological investigations being insufficient.

© USURELU DAN-CRISTIAN<sup>1,2</sup>, CROITORI TAMARA<sup>1</sup>, IORDACHI FELICIA<sup>3</sup>,  
HALABUDENCO ELENA<sup>1</sup>, BLANITA DANIELA<sup>1</sup>, GLADUN SERGIU<sup>1</sup>, OPALCO IGOR<sup>1</sup>, USURELU NATALIA<sup>1</sup>

---

## DINAMICA SCREENING-ULUI LA FENILCETONURIE ÎN MOLDOVA

<sup>1</sup>*Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova.*

<sup>2</sup>*Universitatea ”Carlo Bo”, Urbino, Italia*

<sup>3</sup>*Universitatea Stanford OHS*

**Cuvinte cheie:** Fenilcetonurie (PKU), screening neonatal, dinamica

**Introducere.** Fenilcetonuria (PKU) este o tulburare metabolică ereditară rară a metabolismului Fenilalaninei, cauzată de mutații în gena fenilalanină-hidroxilază (PAH). Dacă nu este identificată și tratată precoce, poate duce la retard mental. Diagnosticul timpuriu prin screening neonatal permite un tratament eficient. Acest studiu a avut ca scop examinarea dinamicii screening-ului neonatal din Moldova.

**Material și Metode.** Programul de screening neonatal, care utilizează o metodă fluorometrică, a fost implementat în toate maternitățile din Moldova, începând cu 1989, cu excepția unei întreruperi scurte între 2004-2006 din cauza unor dificultăți tehnice. Au fost analizate datele screening-ului neonatal din 1993-2022, cele de până în 1993 nu au fost accesibile.

**Rezultate.** În perioada 1993-2022 au fost supuși testului screening la PKU 898281 nou-născuți din cei 1109891 de copii născuți în această perioadă, ceea ce constituie o medie de 80% de acoperire a screening-ului neonatal. Începând cu 2010, rata de acoperire a depășit constant 95%. Programul de screening a demonstrat o specificitate de 99,05% și o sensibilitate de 100%. Până în prezent, în Moldova au fost înregistrate 134 de cazuri de PKU.

**Concluzie.** Rata mare de acoperire a screening-ului neonatal la PKU reflectă organizarea eficientă a programului, iar specificitatea și sensibilitatea ridicate subliniază fiabilitatea acestuia în identificarea pacienților PKU. Este esențial să se identifice cât mai devreme nou-născuții cu PKU și să se inițieze imediat tratamentul dietetic specific.

© USURELU DAN-CRISTIAN<sup>1,2</sup>, CROITORI TAMARA<sup>1</sup>, IORDACHI FELICIA<sup>3</sup>,  
HALABUDENCO ELENA<sup>1</sup>, BLANITA DANIELA<sup>1</sup>, GLADUN SERGIU<sup>1</sup>, OPALCO IGOR<sup>1</sup>, USURELU NATALIA<sup>1</sup>

---

## THE DYNAMICS OF NEWBORN SCREENING FOR PHENYLKETONURIA IN MOLDOVA

<sup>1</sup>*Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova.*

<sup>2</sup>*“Carlo Bo” University of Urbino, Italy*

<sup>3</sup>*Stanford University’s OHS*

**Keywords:** Phenylketonuria (PKU), neonatal screening, dynamics

**Background.** Phenylketonuria (PKU) is a rare hereditary metabolic disorder of Phenylalanine caused by mutations in the phenylalanine-hydroxylase (PAH) gene. If left untreated, it can lead to intellectual disability. Early detection through neonatal screening (NBS) allows for effective treatment. This study aimed to evaluate the dynamics of NBS in Moldova.

**Material and Methods.** The NBS program, utilizing a fluorometric method, has been implemented in all maternity hospitals in Moldova since 1989, except for a short interruption from 2004 to 2006 due to technical difficulties. NBS data from 1993-2022 were analyzed, those up to 1993 were not accessible.

**Results.** From 1993 to 2022, 898281 newborns from those 1109891 children born during this period were screened by NBS for PKU, representing 80% of coverage of all newborns. Since 2010, the coverage rate has consistently exceeded 95%. The screening program demonstrated a specificity of 99.05% and a sensitivity of 100%. To date, 134 PKU patients have been recorded in Moldova.

**Conclusion.** The high coverage rate of NBS for PKU reflects the efficient organization of program, and the high specificity and sensitivity underscore its reliability in identifying PKU patients. It is crucial to identify newborns with PKU as early as possible and to initiate specific diet treatment immediately.

## PERSPECTIVELE PROGRAMULUI NAȚIONAL PE BOLI RARE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

*IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova*

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

**Introducere.** Necesitatea Programului Național pe Boli Rare este dictată de faptul, că bolile rare constituie o amenințare pentru sănătatea cetățenilor, atât din cauza răspândirii globale, a ratei înalte de dizabilitate și mortalitate pe care o induc, dar și a poverii financiare pe stat și familie, având o prevalență redusă și un grad sporit de complexitate. În ciuda rarității acestora, există multiple tipuri de boli rare, încât milioane de persoane sunt afectate.

**Scopul** Programului național privind bolile rare pentru anii 2024–2028 este îmbunătățirea calității vieții și gradului de autonomie a persoanelor afectate de boli rare din Republica Moldova prin acces echitabil la diagnostic precoce, tratamente de calitate și servicii de reabilitare a persoanelor cu boli rare, indiferent de orice criteriu.

**Resultate.** Prin prisma obiectivelor sale se propune dezvoltarea unui sistem de sănătate modern care să răspundă necesităților persoanelor afectate de boli rare, prin consolidarea și alinierea unui cadru de politici la cel European până în 2028, promovarea eforturilor în cercetarea și dezvoltarea tratamentelor pentru boli rare, încurajând inovația în acest domeniu cât și creșterea gradului de conștientizare și competență în diagnosticarea și gestionarea bolilor rare, și oferirea accesului echitabil a serviciilor integrate și prestate pacienților cu boli rare.

**Concluzii.** Acțiunile prioritare din Program vor servi drept suport pentru implementarea Strategiei Naționale de Sănătate „Sănătatea 2030” și vor ghida activitățile pentru alinierea în continuare a sistemului național la standardele internaționale. Programul va avea impact administrativ, social, economic și de mediu.

## THE PERSPECTIVES OF NAȚIONAL PROGRAM ON RARE DISEASES IN REPUBLIC OF MOLDOVA

*Institute of Mother and Child, Chișinău, Republica Moldova*

**Keywords:** National Program, Rare Diseases, early diagnosis, equitable access, treatment

**Introduction.** The need for the National Program on Rare Diseases is dictated by the fact that rare diseases are a threat to the public health, both because of the global spread, high rate of disability and mortality they induce, but also the financial burden on the state and family, having a low prevalence and an increased degree of complexity. Despite their rarity, there are multiple types of rare diseases that affect millions of people.

**The Aim** of the National Program on rare diseases (2024–2028) is to improve the quality of life and the degree of autonomy of people affected by rare diseases in the Republic of Moldova through fair access to early diagnosis, quality treatments and rehabilitation services for people with rare diseases, regardless of any criteria.

**Results.** Through its objectives, the Program proposed to develop a modern health system that meets the needs of people affected by rare diseases, by consolidating and aligning a policy framework with the European one until 2028, promoting efforts in research and development of treatments for rare diseases, encouraging innovation in this field as well as increasing awareness and competence in the diagnosis, management and providing equitable access to integrated services for patients with rare diseases.

**Conclusions.** The priority actions in the Program will serve as support for the implementation of the National Health Strategy "Health 2030" and will guide the activities for the further alignment of the national system with international standards. The program will have administrative, social, economic and environmental impact.



