



Ministerul Sănătății al Republicii Moldova

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Tatiana Steclari

**MALFORMAȚII CONGENITALE
CARDIACE**

VOLUMUL II

SINDROAME CONGENITALE

PROFILAXIE. DIAGNOSTIC PRENATAL



616.12
581

Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

Tatiana STECLARI

**MALFORMAȚII CONGENITALE
CARDIACE**

VOLUMUL II

**SINDROAME CONGENITALE
PROFILAXIE. DIAGNOSTIC PRENATAL**

688013

UNIVERSITATEA DE STAT
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚEANU"
BIBLIOTECA *sl*

CHIȘINĂU • 2008

Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

Lucrarea a fost aprobată la Seminarul Științific de profil "Pediatrie" al MS RM,
proces-verbal nr. 5 din 07.10.2008

Consiliul Metodic Central Postuniversitar al USMF "Nicolae Testemițanu",
proces-verbal nr. 6 din 30.10.2008

Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății,
proces-verbal nr. 5 din 27.11.2008

Recenzenți:

Petru Stratulat prim-vice-direc-tor ICȘOSM și C, profesor universitar, dr.hab., pediatru principal neonatolog al MS RM

Natalia Barbova cercetător superior al Centrului Național de Sănătate a Reprod-ucerii și Genetică Medicală, conferențiar universitar, dr.șt.med

Mihail Strătilă vice-direc-tor al Centrului Național de Sănătate a Reprod-ucerii și Genetică Medicală, dr.șt.med.

Redactor: *Valentina Batâr*

Machetare computerizată: *Natalia Dorogan*

Coperta: *Vitalie Leca*

Corectori: *Nadejda Koporskaia, Tatiana Colin*

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Steclari, Tatiana

Malformații congenitale cardiace / Tatiana Steclari. – Ch.: S. n., 2008
(Î. S. F.E.-P. "Tipogr. Centrală"). – ISBN 978-9975-78-700-0

Vol. 2: Sindroame congenitale: Profilaxie, diagnostic prenatal. – 2008.
– 264 p. – Bibliogr.: p. 249. – 1000 ex. – ISBN 978-9975-78-701-7

616.1-007-084-07

© T. Steclari, 2008

ISBN 978-9975-78-701-7

DEDICATĂ
*Familiei mele pentru stoicismul
cu care m-a ajutat:
Pavel, Sergiu, Daniela, Lucia, Paul Boșolin*

CUPRINS

Prefață	8
Capitolul I. EREDOPATII ASOCIATE CU MALFORMAȚII CONGENITALE CARDIACE (MCC)	10
Alagill	13
Alfa-talasemia	17
Alport	20
Apert	22
Catel – Manzke	25
Carpenter	27
CHARGE	30
Char	33
Coffin–Siris	35
Cornelia de Lange	38
Costello	42
Crouzon	46
DiGeorge	48
Ehlers–Danlos	53
Ellis–van Creveld	54
Goldenhar	58
Hermansky–Pudlak	62
Holt–Oram	63
Ivemark	67
Kabuki	71
Kallmann 2	74
Kartagener	76
Klippel–Feil	80
Larsen	82
LEOPARD	85
Marfan	88
Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser	94
Melnick–Needles	96
Mulibrey	98
Noonan	101
Orbelli	105
Peters-plus	106
Poland	108
Rubinstein–Taybi	111
Saethre–Chotzen	115
Sotos	117
TAR	120
Treacher Collins–Franceschetti	123
Smith–Lemli–Opitz	125
Sturge–Weber–Krabbe	128

Williams–Beuren	130
Sindromul X-fragil	133

Capitolul II. BOLI CROMOZOMIALE ASOCIATE CU MALFORMAȚII

CONGENITALE CARDIACE (MCC)	136
Anomalii ale cromozomului 1 asociate cu MCC	139
Sindromul deleției și duplicației brațului lung	139
Sindromul trisomiei 1q32qter	139
Monosomia 1p36	140
Sindromul trisomiei 1q23 sau 5qter	142
Sindromul trisomiei 1p25 q32	142
Sindromul duplicației 1p31-35	142
Sindromul monosomiei 1q4	142
Anomalii ale cromozomului 2 asociate cu MCC	142
Sindromul duplicației 2p	142
Sindromul duplicației 2q	143
Anomalii ale cromozomului 3 asociate cu MCC	143
Sindromul trisomiei 3p	143
Sindromul trisomiei 3q	144
Sindromul translocăției cromozomului 3B	144
Anomalii ale cromozomului 4 asociate cu MCC	145
Sindromul Wolf–Hirschhorn	145
Sindromul monosomiei 4q	148
Sindromul trisomiei 4p	149
Sindromul trisomiei 4q2	149
Anomalii ale cromozomului 5 asociate cu MCC	150
Monosomia cromozomului 5p	150
Sindromul monosomiei 5q35	153
Sindromul trisomiei 5p	154
Sindromul trisomiei 5q	154
Anomalii ale cromozomului 6 asociate cu MCC	155
Sindromul deleției cromozomului 6	155
Sindromul trisomiei 6p	155
Sindromul trisomiei 6q	156
Anomalii ale cromozomului 7 asociate cu MCC	157
Sindromul monosomiei 7q	157
Sindromul trisomiei 7p	158
Anomalii ale cromozomului 8 asociate cu MCC	159
Sindromul trisomiei (mozaic) cromozomului 8	159
Sindromul monosomiei 8p	160
Sindromul monosomiei 8p23.1	160
Anomalii ale cromozomului 9 asociate cu MCC	161
Sindromul trisomiei cromozomului 9	161
Sindromul trisomiei 9p	162
Sindromul tetrasomiei 9p	163
Sindromul tetrasomiei 9q	163

Sindromul trisomiei 9 (mozaic)	163
Anomalii ale cromozomului 10 asociate cu MCC	164
Sindromul trisomiei 10p	164
Sindromul trisomiei 10p și a duplicației 10q	165
Sindromul monosomiei 10p	166
Sindromul cromozomului 10 inelar	166
Anomalii ale cromozomului 11 asociate cu MCC	167
Sindromul Jacobsen	167
Sindromul trisomiei 11p	170
Sindromul trisomiei 11q	170
Anomalii ale cromozomului 12 asociate cu MCC	171
Sindromul trisomiei 12q	171
Sindromul monosomiei 12p	172
Anomalii ale cromozomului 13 asociate cu MCC	172
Trisomia 13. Sindromul Patau	172
Anomalii ale cromozomului 14 asociate cu MCC	176
Sindromul trisomiei cromozomului 14	176
Sindromul translocăției (14;15)(q11;p11)	176
Sindromul cromozomului 14 inelar	176
Anomalii ale cromozomului 15 asociate cu MCC	177
Sindromul trisomiei brațului lung al cromozomului 15	177
Sindromul duplicației brațului lung (15q22-15qter)	177
Sindromul deleției brațului lung 15q22	177
Sindromul cromozomului 15 inelar	178
Anomalii ale cromozomului 16 asociate cu MCC	178
Sindromul trisomiei brațului lung al cromozomului 16	178
Sindromul trisomiei brațului scurt al cromozomului 16	178
Anomalii ale cromozomului 17 asociate cu MCC	179
Sindromul trisomiei brațului lung al cromozomului 17	179
Sindromul trisomiei brațului scurt al cromozomului 17	180
Anomalii ale cromozomului 18 asociate cu MCC	181
Trisomia 18. Sindromul Edwards	181
Sindromul deleției cromozomului 18q	184
Sindromul monosomiei brațului scurt al cromozomului 18	186
Sindromul cromozomului 18 inelar	187
Anomalii ale cromozomului 19 asociate cu MCC	187
Sindromul trisomiei cromozomului 19	187
Anomalii ale cromozomului 20 asociate cu MCC	188
Sindromul trisomiei 20 (mozaic)	188
Sindromul monosomiei cromozomului 20p13	188
Sindromul cromozomului 20 inelar	188
Anomalii ale cromozomului 21 asociate cu MCC	188
Sindromul Down	188
Sindromul translocăției 14;21	194
Sindromul monosomiei cromozomului 21	194
Sindromul cromozomului 21 inelar	195

Anomalii ale cromozomului 22 asociate cu MCC	195
Sindromul trisomiei parțiale al cromozomului 22	195
Anomalii ale cromozomului X asociate cu MCC	197
Sindromul Turner	197
Sindromul triplo-X	201
Anomalii ale cromozomului Y asociate cu MCC	202
Sindromul Klinefelter	202
Asociația VACTERL	206
Sindromul alcoolismului fetal	207
Sindromul secvențial Pierre-Robin	209
Rubeola congenitală	212

Capitolul III. NOȚIUNI GENERALE DESPRE DIAGNOSTICUL PRENATAL AL SINDROAMELOR PLURIMALFORMATIVE

Metode de screening folosite în trimestrele I-II de sarcină	217
Tehnici neinvazive	218
Screening-ul markerilor serici materni	218
Alfafetoproteina	218
Beta-hormonul coriogonadotropinei umane	218
Estriolul neconjugat	218
Inhibina a – proteină	218
Analiza ADN-ului fetal în plasma maternă	219
Tehnici invazive de diagnostic prenatal	219
Biopsia vilozităților coriale	219
Amniocenteza	219
Cordocenteza	220
Fetoscopia	220
Identificarea cariotipului fătului	220
Analiza ADN-ului	221
Markerii ecografici ai malformațiilor congenitale și ai anomaliilor cromozomiale	221
Translucența nucală	221
Osul nazal	223
Unghiul frontonazal	223
Markerii ecografici generali	223
Metode de screening folosite în al doilea trimestru de sarcină	224

Capitolul IV. PROFILAXIA MALFORMAȚIILOR CONGENITALE CARDIACE

Prevenția primară	225
Prevenția secundară	228
Ecocardiografie prenatală	229

Glosar	233
---------------------	------------

Bibliografie	249
---------------------------	------------

PREFAȚĂ

Actualmente, patologia cardiacă nu mai poate fi abordată fără a avea cunoștințe complexe de genetică și de medicină moleculară și celulară care să se îmbine cu abilitatea medicului practician de a realiza un diagnostic clinic corect, pornind de la abordarea expresiei fenotipice a pacientului. Această idee devine și mai importantă în cazul unor sindroame clinice complexe care au la bază diferite anomalii cromozomiale, afecțiuni ale unei gene și în simptomatologia cărora se regăsesc diferite malformații congenitale cardiace. Medicii din numeroase specialități vor fi confrunțați cu patologia cromozomială și de aceea ei trebuie să cunoască reperele fenotipice majore care „pot semnaliza” acest tip de patologii, precum și situațiile concrete în care ar trebui să recomande o analiză cromozomială, prenatală sau postnatală.

Majoritatea sindroamelor ereditare inițial sunt diagnosticate în baza tabloului clinic caracteristic. Stabilirea diagnosticului cât mai precoce, inițierea unui tratament adecvat, corecția chirurgicală, de a cărei rezultate spectaculoase ne putem bucura la începutul acestui secol, ar putea îmbunătăți prognosticul multor cazuri de boală, acordând bolnavului privilegiile unei copilării fericite. De aceea, volumul II al lucrării l-am consacrat elucidării unor sindroame clinice cauzate de diferite afecțiuni genice, anomalii cromozomiale și boli provocate de efectele teratogene ale unor factori de mediu în simptomatologia cărora se regăsesc malformațiile congenitale de cord.

În lucrare sunt prezentate date despre incidența, simptomatologia, managementul diagnostic a 114 sindroame clinice asociate cu malformații congenitale cardiace. Pentru ilustrarea lucrării au fost folosite materiale din colecția Institutului de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, precum și materiale editate în îndrumare la tema respectivă. Glosarul vast de terminologie utilizată va ameliora perceperea materialului prezentat.

Cartea este destinată studenților, medicilor rezidenți, medicilor de familie, pediatriilor, precum și medicilor de alte specialități.

Autorul

ABREVIERI

AD	Atriul drept
ADN	Acid dezoxiribonucleic
AFP	Alfa-feto-proteină
AP	Artera pulmonară
AS	Atriul stâng
Ao	Aorta
AoA	Aorta ascendentă
AoD	Aorta descendentă
β -hCG	Beta-hormonul coriogonadotropinei umane
CAP	Canal arterial persistent
CAVC	Comunicare atrioventriculară completă
CoAo	Coarctația aortei
DSA	Defectul septului intraatrial
DSV	Defectul septului ventricular
D-TVM	D- transpoziția vaselor mari
DVTA	Drenaj venos pulmonar aberant total
ECOCG2D	Ecocardiografia 2D Ecocardiografie bidimensională
ENC	Estriol neconjugat
FOP	Foramen ovale patent
HBV	Hipertrofie biventriculară
HBA	Hipertrofie biatrială
HTP	Hipertensiune pulmonară
IAP	Inhibina A-proteină
IC	Insuficiența cardiacă
L-TVM	L-transpoziția vaselor magistrale
MCC	Malformații congenitale de cord
ODVD	Orificiu dublu al ventriculului drept
OP	Ostium primum
PCA	Persistența canalului arterial
PVM	Prolapsul valvei mitrale
RMN	Rezonanță magnetică nucleară
SAF	Sindromul alcoolismului fetal
SCDL	Sindrom Cornelia de Lange
SLO	Sindrom Smith-Lemli-Opitz
SRT	Sindromul Rubinstein-Taybi
TAC	Trunchi arterial comun
TC	Tomografie computerizată
TF	Tetralogia Fallot
TN	Translucență nucală
VD	Ventriculul drept
VU	Ventricul unic
VS	Ventriculul stâng

CAPITOLUL I

EREDOPATII ASOCIATE

CU MALFORMAȚII CONGENITALE CARDIACE (MCC)

Afecțiunile moștenite și transmisibile ereditar, reprezintă una dintre categoriile majore ale morbidității și mortalității copiilor. În prezent cel puțin 1500 de boli monogenice pot fi încadrate în această categorie a bolilor moleculare, iar cercetările în curs de desfășurare vor permite, fără îndoială, descifrarea bazelor moleculare ale tuturor bolilor monogenice. Frecvența globală a bolilor monogenice la copii este de circa 2-3%. Majoritatea afecțiunilor devin manifeste clinic în perioada neonatală sau în prima copilărie și doar aproximativ 10% dintre ele debutează clinic după pubertate. Caracterile patologice situate atât pe cromozomii autozomali, cât și pe cei gonozomali, se transmit în succesiunea generațiilor, în conformitate cu legile lui Mendel.

Particularități ale transmiterii genetice autozomal-dominante:

- Este determinată de o alelă anormală, dominantă, situată pe una dintre perechile de cromozomi autozomi la homozigoți sau heterozigoți;
- Acțiunea genei (suficient doar una) mutante se manifestă incontestabil în toate generațiile;
- Unul dintre părinți este neapărat bolnav;
- Caracterile bolii se transmit în mod egal la ambele sexe;
- Riscul de recurență depinde de caracterul (homo sau heterozigot) și numărul părinților afectați;
- Riscul de recurență este de 50% când unul dintre părinți este heterozigot și 75% când ambii părinți sunt heterozigoți;
- Individul sănătos, nu transmite boala la descendenți;
- În aceeași familie severitatea manifestărilor clinice pot varia de la individ la individ.

Particularități ale transmiterii autozomal-recisivă:

- Este determinată de o alelă anormală, recisivă, situată pe una dintre perechile de cromozomi autozomi;
- Unul sau ambii părinți obligatoriu sunt homozigoți pentru alela respectivă;

- Subiecții heterozigoți pentru gena mutantă (purtători "sănătoși") nu prezintă caracterul respectiv, dar transmit alela anormală la descendenți;
- Caracterele bolii se transmit în mod egal la ambele sexe;
- Riscul de recurență depinde de structura genetică a părinților;
- Penetranța este completă.

Particularități ale transmiterii genetice autozomal-dominante X-lincate:

- Este determinată de o alelă anormală, dominantă, situată pe cromozomul X;
- Afectează cu predilecție persoanele de sex feminin;
- Dacă mama este bolnavă, ea va avea atât fete, cât și băieți afectați (raportul M:F este 1:1);
- Dacă tatăl este bolnav, va transmite boala doar fiicelor;
- Riscul de recurență depinde de structura genetică a părinților.

Particularități ale transmiterii genetice autozomal-recisive X-lincate:

- Este determinată de o alelă anormală, recisivă, situată pe cromozomul X;
- Afectează cu predilecție persoanele de sex masculin;
- Bărbații cu alela mutantă pe unicul cromozom X sunt bolnavi;
- Toți copiii unui bărbat bolnav vor fi fenotipic sănătoși, dar fetele vor fi heterozigote, purtătoare "sănătoase";
- Afecțiunea nu se transmite de la tată la fiu;
- Femeile heterozigote sunt purtătoare "sănătoase", fetele vor fi fenotipic sănătoase, iar băieții vor fi 50% bolnavi și 50% sănătoși;
- Riscul de recurență depinde de structura genetică a părinților.

Particularități ale transmiterii genetice legate de cromozomul Y:

- Este determinată de o alelă anormală, situată pe cromozomul Y;
- Afectează numai bărbații;

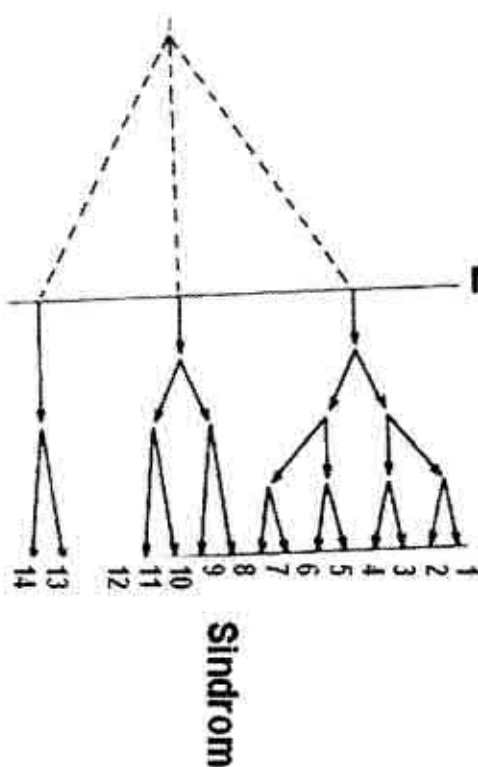
- Bărbații bolnavi transmit alela anormală numai fiilor lor (transmitere "din tată în fiu").

Sindromul reprezintă anomalii multiple congenitale considerate a fi etiopatogenetic corelate în care există o cauză unică și specifică.

Secvența este un complex morfologic ce definește existența unei malformații primare, fără cauză specifică, din care derivă alte anomalii structurale (secvența Pierre Robin).

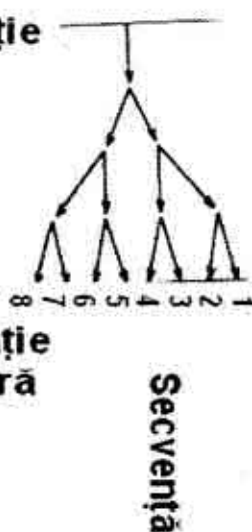
Asociația indică un tablou clinic plurimalformativ în care nu s-a determinat o etiologie specifică sau o înlănțuire secvențială (asociația VACTEREL).

Defect primar



Malformație primară

Defect primar



Malformație secundară

Componentele ce determină sindromul plurimalformativ:

- Anomalii majore: anomalii cu consecințe medicale, chirurgicale sau cosmetice (despicătura palatină).

- Anomalii minore care au un efect minim asupra sănătății, dar care au semnificație diagnostică (urechi jos plasate).
- Malformații: defecte morfologice (aplazia unui segment osos).
- Displazii (organizare anormală a celulelor în țesuturi).
- Deformații: formă sau poziție anormală a unui segment al corpului (picior strâmb).
- Defecte de câmp de dezvoltare (holoprosencefalie).

Mecanismele de producere a malformațiilor pot fi următoarele:

- Defect de embriogeneză: a) agenezie (absența unui organ sau a unui sistem de organe); b) disgenezie (defect de formare a organelor).
- Hipertrofia unei schițe embrionare: derivații supranumerare (polidactilie, polisplenie).
- Tulburări în procesele fiziologice de contopire a unor fragmente embrionare (fisurile labiale și palatine, spina bifida).
- Coalescența (contopirea) unor părți care în mod normal se separă (rinichi în potcoavă, ciclopie).
- Modificări în poziționarea organelor embrionului: a) ectopii (criptorhidie, pancreas intrastomacal, gușă sublingvală); b) tulburări de rotație (situs inversus, situs solitus, situs ambiguous).
- Persistența anormală a structurilor embrionare (canal arterial persistent, atrezia anusului, FOP).

SINDROMUL ALAGILL (MIM 118450, 610205)

Definiție. Sindromul Alagill (displazia arteriohepatică) este o coleastă familială intrahepatică asociind multiple malformații congenitale.

Istoric. Prima descriere completă a sindromului Alagill a fost publicată în anul 1976.

Incidența este estimată la 1/70000 născuți vii. În 70% dintre cazuri maladia survine până la vârsta de 20 ani.

Genetică. Este o afecțiune cu transmitere autozomal-dominantă, cu expresivitate variabilă. În funcție de substratul genetic, sunt descrise două variante de boală: sindromului Alagill-1 cauzat de mutații în gena JAG1 localizată pe brațul scurt al cromozomului 20 locus 20p12 (MIM 118450) și sindromul Alagill-2 (MIM 610205) produs de mutații în gena NOTCH2 din cromozomul 1-p13-p11.

Simptomatologie. Fenotipul general în ambele forme clinice de boală este asemănător. Colestaza cronică cu grade variabile de gravitate afectează 90 – 95% din pacienți și devine aparentă la majoritatea acestora în primii 2 ani de viață. Icterul și scaunele acolice sunt frecvent observate încă din perioada neonatală [131].



*Sindromul Alagill. Icter neonatal.
Dismorfie cranio-facială.*

Dismorfia cranio-facială poate fi prezentă în perioada neonatală, dar devine mult mai evidentă cu vârsta. Au fost descrise: facies triunghiular, frunte proeminentă, anoftalmie, hipertelorism, eminente malare turtite, nas rectiliniu, retrognatism, bărbie proeminentă, ascuțită, pavilioanele urechilor mari.

Leziunile hepato-biliare cauzate de reducerea numărului de ducte interlobulare sau hipoplazia căilor biliare se manifestă clinic cu icter, scaune acolice, valori ridicate ale izofermenților hepatici, bilirubinei, hipercolesterolemie. În contrast cu atrezia biliară,

ficatul poate fi în limite normale sau moderat mărit. Splenomegalia apare în perioadele tardive ale bolii. Pruritul intens poate fi prezent după 6 luni. La o mare parte dintre bolnavi se dezvoltă xantome cutanate cu localizare pe fața de extensie a degetelor și apoi se extind la nivelul palmelor [3].

Malformațiile congenitale de cord, prezente în 85-90% dintre cazuri în forme izolate (hipoplazia sau stenoza AP, stenoza valvulelor AP, stenoze arteriale multiple, DSA, coarctăție de aortă) sau complexe (tetralogia Fallot), au o evoluție progresivă spre IC, hipertensiune pulmonară. La o parte dintre pacienți se constată hipertensiunea arterială labilă cauzată de malformații sistemice ale vaselor periferice [122].

Anomaliile de dezvoltare ale scheletului, frecvent depistate în sindromul Alagill, sunt asociate cu statura mică, anomalii ale vertebrelor ("vertebre în fluture", semivertebre, spina bifida), scurtarea osului ulnar și a falangelor distale, anomalii de dezvoltare a coastelor, reducerea distanței interpediculare. Statura mică poate fi explicată prin severitatea malabsorbției cronice, existența malformațiilor de cord și ale vaselor, în special a stenozelor vaselor periferice prezente în 90% din cazuri.

Disfuncțiile endocrine însoțesc în totalitate cazurile sindromului Alagill. Se constată pubertate tardivă, retard staturo-ponderal, hipotiroidie, hipogonitalism.

Anomaliile oftalmologice includ embriotoxon, pupile ectopice, atrofie corioretiniană, retinopatie pigmentară, anomalii de refracție, cataractă, atrofie corioretiniană.

Malformațiile congenitale ale rinichilor, atestate mai frecvent în sindromul Alagill-2, cuprind hipoplazia, distopia, polichistoza renală, ureter dublu, nefropatia tubulo-interstițială, insuficiență renală cronică (57%).

Copiii au o voce răgușită, deseori suferă de hipoacuzie. Inteligența lor este normală sau se constată retard mental ușor scăzut [131, 140].

Investigații paraclinice selective. În colestază se produce inevitabil o disfuncție hepatică, din cauza acumulării toxice de bilă la nivelul hepatocitelor și ductelor biliare. Testele de explorare funcțională hepatică sunt primele care trebuie avute în vedere:

1. dozarea bilirubinei conjugate și neconjugate. Sindromul de colestază completă se caracterizează prin: bilirubină directă $>21,5$ mmol/l mai mult de 2 săptămâni, fosfatază alcalină > 115 U.l.; colesterol $> 5,18$ mmol/l, 5'nucleotidază = 21,5 MU/ml;
2. determinarea transaminazelor, pigmentilor biliari prezenți în urină.

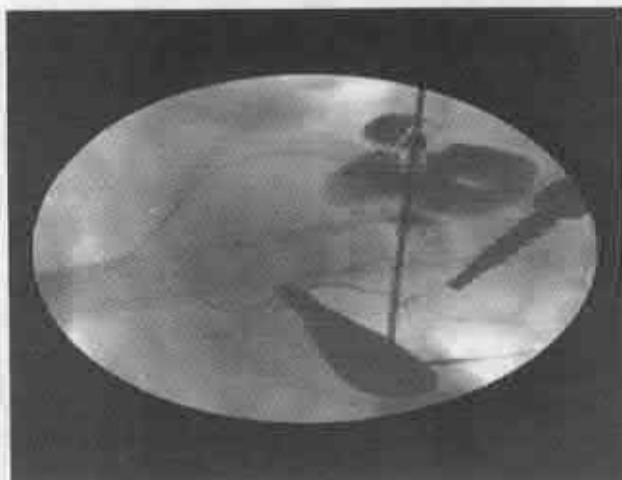
Ecografia este metoda de elecție în diferențierea colestazei intrahepatice de cea extrahepatică. Ultrasonografia oferă informații despre morfologia ficatului și căilor biliare, permite evaluarea morfologică a căilor biliare intrahepatice.

Tomografia axială computerizată (CT) este o metodă de mare precizie, utilizată în diagnosticul icterelor, furnizând informații despre anatomia regiunii hepatobiliare, starea ductelor biliare, prezența unor elemente lezionale.

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) a ficatului aduce informații morfologice precise despre modificările structurale existente în ficat.

Colangiocolecistografia izotopică se efectuează cu acid hepatoiminodiacetic-HIDA și oferă informații despre integritatea arborelui biliar. Se poate efectua fără niciun pericol, inclusiv la nou-născuți, pentru diferențierea icterului secundar unei hepatite de cel prin atrezie de căi biliare.

Colangiografia transhepatică percutană, explorare invazivă, se practică, de regulă, când există dilatații ductale identificabile; constă în puncționarea ficatului cu un ac subțire, sub control ecografic, și pătrunderea într-un canal biliar intrahepatic periferic; se injectează substanța de contrast lent, până la vizualizarea arborelui biliar.



Colangiografia transhepatică percutană. Dilatarea ductelor intrahepatice.

Biopsia hepatică este singura în măsură să identifice cu siguranță cauza colestatizei. Canaliculii biliari sunt reduși, fără lumen, rari trombi biliari evidențiind sindrom colestatic cu paucitate canaliculară. În perioadele incipiente de boală hepatocitele nu prezintă leziuni alterative, lipsește fibroza, glicogenul este normal. În cazurile cu insuficiență hepatică tabloul morfopatologic se modifică, prezentând fibroză, leziuni celulare etc.

Examenul electrocardiografic în cazurile malformațiilor cu hipertensiune pulmonară constată semne de hipertrofie ventriculară dreaptă cu modificări ale unde P (P pulmonar), unde T, interval QT alungit. Ecocardiografia evidențiază defectele existente, apreciază gradientul presional, determină gradul complianței ventriculare. Examenul radiologic cardiopulmonar pune în evidență staza hilară și pulmonară prezentă în MCC asociate cu HTP și IC care poate evolua până la aspectul de edem pulmonar. Radiografia scheletului este utilă în prezența anomaliilor scheletului ("vertebre în fluture").

Consultații ale specialiștilor: cardiolog, oftalmolog, neurolog, surdolog, ortoped, hepatolog, urolog, endocrinolog, genetician.

Diagnosticul clinic se stabilește în baza fenotipului caracteristic, prezenței colestatizei cronice, confirmate prin examen biologic, și histologic (displazie arterio-hepatică), asocierea malformațiilor viscerale și ale scheletului.

Diagnostic prenatal (se realizează prin consiliere genetică).

Ecografia fetală (trimestrele I-II) ne permite să evidențiem unii markeri caracteristici dezvoltării malformațiilor viscerale embrionare, iar în cazurile familiale de boală, să prelevăm lichid amniotic pentru testare genetică.

Diagnosticul molecular de certitudine se stabilește în prezența mutațiilor în gena JAG1 cromozomul 20p12.

Tratamentul medicamentos este simptomatic: suport nutrițional, administrarea preparatelor care contribuie la reducerea colestazei (acid ursodeoxicolic, fenobarbital, colestiramină, aport de vitamine liposolubile).

Tratamentul chirurgical prevede corecția malformațiilor existente. În cazuri grave de boală poate fi efectuat transplant de ficat.

Prognosticul este determinat de gravitatea hipoplaziei căilor biliare și a leziunilor asociate, în special, celor cardiace. În forme ușoare de boală calitatea vieții este puțin afectată. Exacerbarea colestazei poate fi produsă de infecții virale intercurrente, situații stresante. În forme grave leziunile hepatice progresează în ciroză hepatică juvenilă, insuficiență hepatică. Se întâlnesc cazuri de carcinom hepatobiliar. Prognosticul este rezervat și atunci când boala se asociază cu malformații cardiace grave.

SINDROMUL ALFA-TALASEMIEI/SINDROMUL RETARDULUI MENTAL TIP DELEȚIE (MIM 141750)

Definiție. Sindromul alfa-talasemiei este o maladie ereditară caracterizată prin afecțiuni hematologice (talasemia A), malformații congenitale multiple și retard mental.

Istoric. Primele descrieri ale sindromului aparțin lui Weatherall și colab. (1981), Hjelle și colab. (1982).

Incidența nu este cunoscută. Se atestă mai frecvent la popoarele din sudul Asiei, China și Filipine, dar este întâlnită și în orice altă parte a lumii.

Genetică. Maladia are transmitere autozomal-dominantă. Sunt descrise forme cu transmitere X-lincată (MIM 301040). Studiile citogenetice au demonstrat că maladia apare ca urmare a deleției în genele alfa-1 hemoglobină și alfa-2 hemoglobină (HBHR, ATR1) situate pe cromozomul 16, locus 16pter-p13.3 (MIM 141750).

Simptomatologie. Există 4 subtipuri de alfa-talasemie, în funcție de numărul de gene lipsă sau afectate:

- dacă o singură genă de alfa-hemoglobină este lipsă sau afectată, nu sunt prezente simptome și nu este necesar tratament. În acest caz pacientul este purtător silențios. Aceasta înseamnă că nu are boală, dar o poate transmite descendenților. Singurul semn al afectării sunt eritrocitele mai mici decât cele normale;

- dacă 2 gene de alfa-hemoglobină sunt lipsă sau afectate, este prezentă o anemie ușoară care nu necesită tratament. În acest caz este vorba de alfa-talasemia minor sau alfa-talasemia tără;
- dacă 3 gene de alfa-hemoglobină sunt lipsă sau afectate, este prezentă o anemie ușoară până la moderat severă. Această condiție este cunoscută sub denumirea de boala hemoglobinei H, pentru că se produce o hemoglobină cu greutate moleculară mai mare pe care corpul o îndepărtează mult mai repede. Formele mai severe necesită tratament prin transfuzie de sânge;
- dacă toate cele 4 gene de alfa-hemoglobină sunt lipsă sau afectate (alfa-talasemia majoră) este o condiție incompatibilă cu viața. Fătul moare înainte de naștere, în timpul nașterii sau la scurt timp după naștere. Hemoglobina produsă în acest caz se numește și hemoglobina Bart (sau hidrops fetal).

Dismorfie cranio-facială: microcefalie, frunte lată și plată, filtru lung, retrognație, epicant, hipertelorism, urechi mici, fante palpebrale mongoliene, ptoză, nas lat cu nări răsucite, palatin înalt, dinți supranumerari, gât scurt, plică cutanată cervicală excesivă.



A – talasemia A. B – sindromul A-talasemiei X-lincată. *Dismorfie cranio-facială:* microcefalie, fante palpebrale mongoliene, hipertelorism, nas lat, gât scurt. Retard mental moderat.

Anomalii ale scheletului: oase casante și slabe care se rup ușor (mai ales oasele lungi ale membrilor superioare și inferioare și oasele coloanei vertebrale), torace în carenă, scolioză, picior strâmb și scobit, clinodactilie, statură mică.

Copiii cu sindromul alfa-talasemiei sunt susceptibili la infecții. La unii dintre ei se întâlnește hipocuzie, retard mental de diferit grad [100].

Investigații paraclinice selective: examen hematologic, aprecierea nivelului de fier din sânge, ecocardiografia, electrocardiografia, radiografia segmentelor afectate ale scheletului, audiograma.

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, hematolog, surdolog, genetician, neurolog.

Diagnosticul se stabilește pe baza datelor clinice și paraclinice.

Diagnostic prenatal. Ecografia fetală evidențiază hipertrofia placentei, stagnarea creșterii intrauterine, oligohidramnios, diminuarea mișcărilor fetale, cardiomegalie, malformațiile existente. Prelevarea sângelui fetal prin cordonocenteză arată anemie, prezența hemoglobinei Bart. Cariotipul bolnavilor este normal. Examenul molecular evidențiază mutații în genele HBHR, ATR1, locus 16pter – p13.3.

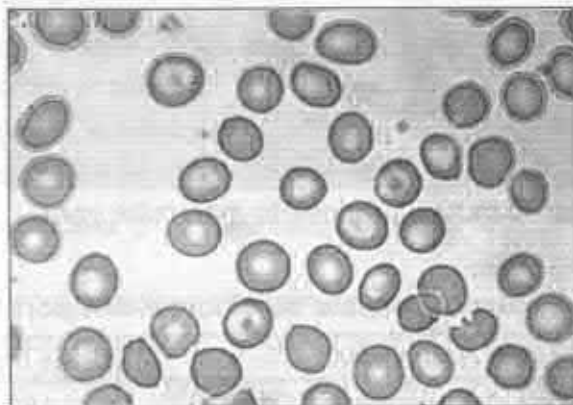
Tratamentul medical are ca obiectiv principal terapia talasemiei (transfuzii de sânge), excluderea preparatelor care conțin fier. Tratamentul chirurgical prevede corecția malformațiilor.

Evoluție. Formele ușoare de boală sunt bine tolerate de bolnav. Formele severe necesită tratament de lungă durată (hemotransfuzii repetate) care nu se încununează de succes în toate cazurile.

Prognosticul este în funcție de tipul talasemiei și gravitatea malformațiilor asociate.



Sindromul A-talasemiei X-linkată. Anomalii ale membrilor inferioare. Picior strâmb. Pete de culoare cafea cu lapte



Sindromul A-talasemiei X-linkată. Sângele periferic: hipocromie, microcitoză.

Q 87.81 SINDROMUL ALPORT

Definiție. Sindromul Alport este o maladie ereditară cu transmitere autozomal-dominantă, caracterizată prin nefrită, surditate de percepție, malformații oculare și viscerale.



*Sindromul Alport.
Fenotip distinct.*

Istoric. Primele comunicări cu referință la hematuria familială au apărut în literatură în a. 1902 (Guthrie). În 1923 A.F. Hurst descrie mai multe cazuri clinice cu uremie la membrii unei familii care sufereau de hematurie recurentă. A.S. Alport în anul 1927 constată că nefropatia familială cu hematurie se asociază în marea majoritate a cazurilor cu surditate. În 1934 Sohar completează simptomatologia bolii, descriind modificările oftalmologice și malformațiile organelor interne caracteristice acestui sindrom. Se cunosc 6 forme ale sindromului Alport.

Incidență. Sindromul Alport este o maladie rară, incidența ei fiind de 1:5300. Se întâlnește mai frecvent la persoanele de sex masculin (4:1).

Genetică. În funcție de localizarea defectelor genice, în literatura de specialitate mai detaliat sunt descrise 4 forme clinice ale bolii. Boala se asociază cu mutații produse în mai multe gene.

Tabelul 1.

Gene asociate cu sindromul Alport (Mohammed Akhtar, 1999).

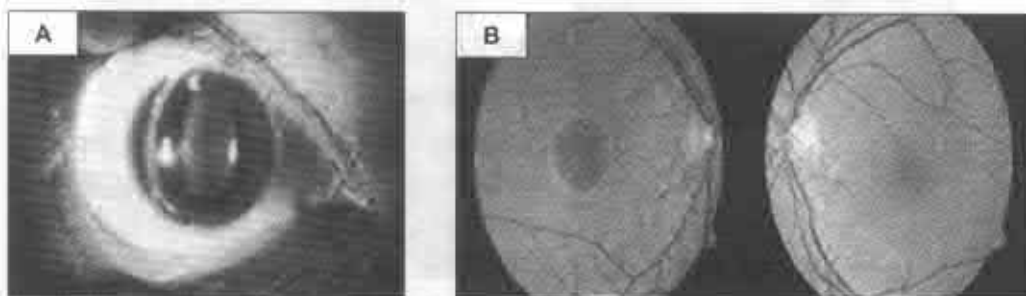
Forme clinice/MIM	Gene implicate	localizarea
Tip I cu transmitere XD (303630)	Col 4A5	Xq22-26
Tip II cu transmitere XD (301050)	COL4A5, COL4A6	Xq22.3
Tip III cu transmitere AR (203780)	AE3, COL4A3, COL4A4	2q36-q37
Tip IV cu transmitere AD (104200)	COL4A4	2q35-q37

Simptomatologie. Debutul bolii poate fi destul de devreme (perioada de sugar). Semnul clinic principal, hematuria intermitentă, se asociază cu proteinurie, leucociturie și, foarte rar, cu cilindurie. Boala evoluează progresiv spre insuficiență renală cronică.

Surditatea de percepție se observă aproape în totalitate la copiii cu sindromul Alport. Debutul se constituie în jurul vârstei de 8-10 ani, boala are evoluție progresivă, devenind completă spre sfârșitul decadei a doua de via-

ță. Unii pacienți prezintă o hipoacuzie unilaterală, capacitățile de percepție a sunetelor fiind suficiente și doar examenul paraclinic (audiograma) confirmă surditatea. Deseori, scăderea auzului este asociată cu neuropatie senzitivă progresivă, fără modificări trofice periferice.

Leziunile oculare sunt localizate cel mai des la nivelul cristalinului, delimitând procesul patologic în perimetrul camerei anterioare a globului ocular. La naștere sau la puțin timp după naștere, se depistează opacifierea cristalinului și/sau a capsulei sale localizată în polul anterior al acestuia, proeminând spre camera anterioară. În unele cazuri se determină absența maculei nervului optic. Anomaliile oftalmologice se întâlnesc preponderent la persoane de sex masculin și evoluează mult mai grav în comparație cu persoanele de sex feminin [45, 145].



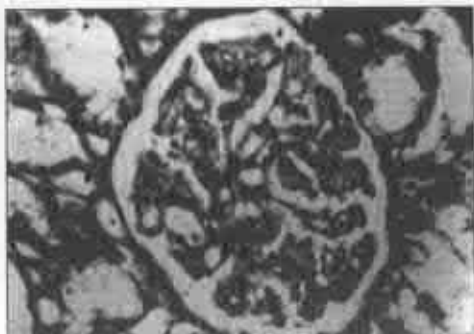
Sindromul Alport. A – lenticonus anterior; B – absența maculei n. optic.

Malformațiile congenitale de cord asociate sindromului Alport sunt caracterizate prin stenoză sau insuficiență mitrală. Evoluția leziunilor cardiace este determinată de gradul modificărilor valvulare. În formele grave de stenoză mitrală simptomatologia caracteristică (dispneea, tusea, edemul pulmonar) apar destul de devreme, semnalând debutul bolii vasculare pulmonare (hipertensiune pulmonară) și al insuficienței cardiace.

Printre alte anomalii întâlnite în sindromul Alport sunt *deformațiile sistemului musculo-scheletic* (scolioză, picior plat, stern în carenă sau stern infundibular). Pentru formele cu transmitere X-lincată sunt caracteristice multiple leiomiomatoze (esofag, trahee, bronhii, organele genitale).

Dezvoltarea psihomotorie, intelectuală și fizică a copilului este deficitară.

Investigații paraclinice. Evaluarea paraclinică a pacientului evidențiază hematurie, leucociturie, proteinurie. În insuficiența renală se determină hipoproteinemie, crește nivelul ureei și clearance-ul creatininei. Biopsia renală aduce informații valoroase pentru confirmarea diagnosticului. Exa-



Sindromul Alport. Biopsia rinichiului.
Îngroșarea membranei bazale. Scleroză.

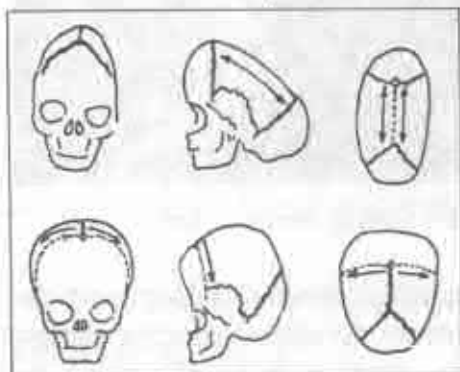
menul cu ultrasunet al cordului furnizează date despre topografia anomaliilor de cord, gradientul ventricular și presiunea în AP.

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, nefrolog, oftalmolog, surdolog, genetician.

Evoluția și prognosticul bolii sunt rezervate și depind foarte mult de gradul de afectare al rinichilor.

Q 87.0 SINDROMUL APERT (MIM 101200)

(Sinonim: acrocefalo-sindactilie, tip I)



Definiție. Sindromul Apert este o maladie ereditară caracterizată prin oxicefalie, cataractă congenitală, sindactilie.

Istoric. Caracteristicile definatorii ale acestei boli au fost descrise pentru prima dată de E. Apert în 1906.

Incidență. Sindromul Apert este o maladie rară, incidența fiind estimată la 1:80000-1:160000 [160].

Genetică. Defectul genetic este situat pe cromozomul 10 (10q25.3-q26). Gena FGFR2 (fibroblast growth factor receptor-2) responsabilă de boală codifică receptorul tip I (proteină) pentru factorul de creștere fibroblastică. Transmiterea bolii este autozomal-dominantă.

Simptomatologie. Semnele specifice ale acestui sindrom sunt determinate de forma particulară (acrocefalie sau oxicefalie) a craniului. În boala Apert inițial se produce osificarea în suturile sagitale și în mod secundar în celelalte două suturi. Ca urmare a faptului că oasele craniului cresc numai prin intermediul suturilor și într-o direcție perpendiculară lor, prin osificarea acestora înainte de vreme, are loc deformarea cutiei craniene, ca urmare a expansiunii defectuoase (numai în înălțime) a oaselor corespunzătoare, dând craniului o formă de turn. De obicei copiii se nasc cu masă corporală și

lungime în limitele normei. De la naștere se observă dismorfie cranio-facială ce întrunește: acrobrahicefalie, fontanele larg deschise, frunte înaltă și lată, față aplatizată, hipertelorism, orbite mici, fante palpebrale situate antimongolian, strabism, nas prominent cu punte lată și adâncă, atrezia sau stenoza coanelor, hipoplazia maxilarului și hiperplazia mandibulei, despicătura palatinului și a uvulei [60, 194, 223, 234].



Sindromul Apert. Dismorfie cranio-facială. Acrocefalie (oxicefalie).

Malformațiile congenitale de cord în sindromul Apert se atestă în jurul a 25-30% dintre cazuri. Printre cele mai frecvent întâlnite anomalii de cord, cele mai grave și periculoase sunt leziunile aortei. Afecțiunile aortei inițial caracterizate prin leziuni ale intimei pot evolua spre deformații anevrismatice care în cele din urmă pot contribui la disecția, ruperea aortei cu sfârșit tragic. Defectele septului ventricular, tetralogia Fallot, observate mai rar în acest sindrom, au evoluție mai favorabilă în condițiile corecției chirurgicale la timpul oportun.

Leziunile oculare sunt determinate în principal de cataracta congenitală uni- sau bilaterală, exoftalm cauzat de volumul mic al orbitei, atrofia nervului optic, secundară hipertensiunii intercraniene (craniostenoze severe). Concomitent, pot fi întâlnite nistagmus, ectropion, strabism, diferite anomalii de refracție.

Anomalii ale creierului: hidrocefalie, agenezia corpilor caloși, ventriculomegalie. În unele cazuri leziunile cerebrale sunt extrem de complexe, evoluează cu tulburări neuropsihice severe și retard mental grav.

Anomalii ale organelor tubului digestiv: atrezia esofagului, stenoza pilorului, ectopia anusului.

Malformații ale sistemului urogenital: criptorhidie, hipospadie, atrezia vaginului, hidronefroză, fistule vaginale.



*Sindromul Apert.
Sindactilie totală.*

Deformațiile scheletului sunt caracterizate în principal prin: craniostenoză (sutura coronară), contopirea vertebrelor cervicale, în special C5-C6), spina bifida, sinostoze ale apofizei humerusului și a osului radial, fuziunea oaselor carpare, anomalii ale degetelor (la mâini, picioare) fără implicarea în proces a degetelor mari, mână cu 2 sau 4 degete. Caracteristice sunt sindactiliile totale care implică, în unele cazuri, chiar și unghiile. Degetele sunt deformate, subțiate.

La unii pacienți cu sindromul Apert sunt prezente telangectazii, acneea.

Investigații paraclinice. Electrocardiografia poate să constate tulburările de ritm, hipertrofia VS. Examenul radiologic evidențiază dilatarea aortei ascendente în cazuri de afecțiune ale acesteia. Ecocardiografia bidimensională și Doppler este foarte utilă în diagnosticul și supravegherea bolnavilor cu MCC, în special în leziunile aortei întâlnite în sindromul Apert. În

prezența anomaliilor creierului pentru diagnostic sunt utile TC, RMN. Radiografia sistemului osos permite diagnosticul leziunilor scheletului.

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, neuropatolog, genetician, oftalmolog, chirurg maxilofacial.

Diagnosticul clinic se stabilește în baza modificărilor osoase ale craniului și simptomatologiei asociate.

Diagnostic prenatal. Ecografia fetală poate evidenția craniostenoză, malformațiile asociate. Diagnosticul de certitudine se pune în prezența mutației în gena FGFR2 cromozomul 10q25.3-q26.

Tratamentul medicamentos de durată se instituie la pacienți cu patologia aortei prin administrarea betablocaștilor cardioselectivi. În IC se prescriu diuretice, glicozizi cardiaci, inhibitori ai enzimelor de conversie.

Tratamentul chirurgical este axat pe corecția anomaliilor existente și înlăturarea defectelor cosmetice.



Sindromul Ȑert. Aspectul craniului copilului după corecție chirurgicală.

Evoluția și prognosticul sunt determinate în principal de gradul craniostenozei, gravitatea leziunilor creierului și complexitatea malformațiilor cardiace. Cele mai grave complicații cardiace sunt disecția, anevrismul sau ruptura aortei, trombozele cerebrale, pulmonare, endocardita bacteriană.

SINDROMUL CATEL-MANZKE (MIM 302380)

(Sinonime: sindromul palato-digital; sindromul Pierre-Robin asociat cu falange supranumerare și clinodactilie)

Definiție. Sindromul Catel-Manzke constă în asocierea secvenței Pierre-Robin cu anomalia indexului și malformații ale organelor interne.

Istoric. Catel în 1961 și apoi Manzke în 1966 au descris câțiva copii cu micrognație, glosoptoză, despicătura palatinului (secvența Pierre-Robin) și malformații ale indexului. Afecțiunile degetelor se caracterizau prin dezvoltarea accesoriilor osoase, deviație ulnară a indexului la ambele mâini. Gewitz și colab. (1978), Brude (1984) descriu cazul unei familii în care 8 persoane de gen masculin manifestau semne similare de boală, sugerând ideea transmiterii X-lincate a bolii, care a fost confirmată ulterior prin studii citogenetice.

Genetică. Maladia este X-lincată cu transmitere recesivă. La fel, sunt descrise și cazuri izolate de boală. Se observă mai frecvent la persoane de gen masculin.

Simptomatologie. Copiii se nasc cu masă corporală mică. Majoritatea semnelor clinice sunt prezente la naștere și includ:

Dismorfie cranio-facială: micrognație, urechi deformate, jos inserate, nas mic, boltă palatină înaltă, despicătură palatină și labială, glosoptoză [191].



Sindromul Catei-Manzke. Dismorfie cranio-facială. Falanga indexului deformată.

Anomalii ale scheletului: accesorii osoase, alungirea și deviația ulnară ale indexului, clinodactilie, camptodactilie, picior scobit, dislocații și laxitate în articulații, anomalii de dezvoltare a sternului (stern în carenă sau stern infundibular), claviculelor, coastelor, omoplaților.



Sindromul Catei-Manzke. Accesorii osoase și deviație ulnară a indexului, clinodactilie.

Malformații de cord: defectul septului ventricular, coarctația aortei, dextrocardie.

Anomalii urogenitale: hernie inghinală, criptorhidie, hipospadie.

Alte schimbări: surditate, retard staturo-ponderal, plică cutanată palmară unică, hernie ombilicală, microdonție.

Investigații paraclinice selective. Electrocardiografia poate prezenta dextrocardie, semne de hipertrofie ventriculară stângă în CoAo, hipertrofie

ventriculară dreaptă în HTP și DSV largi. Ecocardiografia permite detectarea anomaliilor existente, stabilește semnele de alarmă în HTP (presiune înaltă în AP). Examenul radiologic denotă malformațiile osoase, dislocația articulațiilor. Pentru detectarea surdității discrete și monitorizarea gradului acesteia se folosește audiograma repetată.

Consultații ale specialiștilor: pediatru, otorinolaringolog, cardiolog, surdolog, ortoped, chirurg maxilo-facial, genetician.

Diagnosticul clinic se stabilește în baza simptomatologiei clasice.

Diagnosticul prenatal. Ecografia fetală relevă stagnarea creșterii intra-uterine, polihidramnios, edem nucal. Din trimestrele I-II ale sarcinii pot fi evidențiate malformațiile caracteristice.

Managementul terapeutic, evoluția, prognosticul sunt similare cu cele din anomalia Pierre-Robin.

SINDROMUL CARPENTER (MIM 606144)

(Sinonim: Acrocefalopolisindactilie tip II)

Definiție: Sindromul Carpenter este o anomalie ereditară autozomal-recesivă caracterizată prin craniosinostoză, polisindactilie, malformații ale organelor interne.

Istoric. Prima descriere a bolii îi aparține lui Carpenter (1909) care a publicat cazul unei familii cu 3 copii (două surori și un frate) cu acrocefalie, facies particular, brahidactilie și sindactilie.

Incidență. Maladia se întâlnește destul de rar, aproximativ 1/1000000 nou-născuți vii. În literatură sunt descrise în jur de 200 cazuri.

Genetică. Transmiterea bolii este autozomal-recesivă. Cauzele bolii sunt asociate de deleții în gena RAB23 (Ras-associated protein), cromozomul 6p12.1-q12.

Simptomatologie. *Dismorfie cranio-facială* caracterizată prin brahicefalie sau acrocefalie, trigonocefalie, hipoplazia segmentelor mediale ale feței, epicantus, telecantus, nas cu rădăcină proeminentă, pomeți groși, ochi larg deschiși, urechi mari, jos inserate, șanț periauricular, despicătura pleoapelor, strabism, micrognație, agenezie molară, boltă palatină ogivală, gât scurt și gros.

Anomalii ale scheletului: craniosinostoză (fuziune și fibroză precoce a suturilor coronale, sagitale, lambdaoide), brahisindactilie (degete mici și groase, asociate cu sindactilie), polisindactilie postaxială (polidactilie cu sindactilie), degetul mare bifid, absența falangelor medii, polidactilie cen-



Sindrom Carpenter. Fenotip. Trigonocefalie. Micrognație. Degete mici și groase, sindactilie.

trală și preaxială (membre inferioare), clinodactilie, camptodactilie, torace îngust, lordoză, cifoasă, scolioză, absența coccisului, *coxa valgum*, *genu valgum*, reducerea volumului de mișcări în articulațiile coxofemorale, retard staturponderal. Dezvoltarea fizică a copiilor cu sindromul Carpenter este sub percentila 25th [166].

Anomalii oftalmologice: epicant, microcomee, atrofia nervului optic, strabism, anomalii de refracție, nistagmus.

Malformații de dezvoltare ale cordului (80-90%): stenoza arterei pulmonare (50%), DSV, ASD (10%), coarctația aortei, tetralogia Fallot, transpoziția vaselor mari, persistența canalului arterial, anomalii ale valvei mitrale, cardiomiopatie hipertrofică.

Anomalii ale sistemului urogenital: hipogenitalism, criptorhidie, pubertate tardivă, rinichi în formă de potcoavă, hidronefroză, hidroureter, testicule hipoplazice.

Deregări endocrine: pubertate precoce, hipogonadism hipogonadotrop care apare în perioada de pubertate și se asociază la obezitatea preexistentă. Repartizarea stratului adipos este proporțională pe față, corp și membre.

Anomalii de dezvoltare ale creierului: hidrocefalie, hipoplazia corpiilor caloși, ventriculomegalie, mielomeningocel (malformație severă reprezentată de absența închiderii posterioare a canalului medular cu hernierea meningelor și a măduvei la nivelul spinei bifide). Marea majoritate (75%) dintre copii au întârziere mentală de diferit grad.

Alte schimbări: anomalii ale pulmonului (hipoplazie pulmonară); anomalii dentare (microdontie, oligodontie); tulburări de supt, înghițit, inapetență, edeme posterioare, limfoedeme, hipoacuzie, plica palmară adâncă, obezitate, hernie ombilicală, omfalocel.

Anomalii hematologice: majorarea timpului activării parțiale a tromboplastinei, maladia von Willebrand, deficiența parțială a factorilor VIII, XI, XII, trombocitopenie, mielomonocite.

Investigații paraclinice. Radiografia craniului evidențiază gradul craniostenozei, suturile asimetrice. Examenul radiologic al scheletului precizează scurtarea sau absența falangelor medii (mână), dublarea unor falange la picior, polisindactilie postaxială, genum-valgum, deget mare bifid, torace îngust, lordoză, cifoză, scolioză. Ecocardiografia prezintă date despre anomaliile de cord existente, funcția miocardului. Examenul electrocardiografic denotă semne de hipertrofie ventriculară dreaptă în TF, biventriculară în TVM. TG, RMN sunt foarte utile în diagnosticul malformațiilor cerebrale, anomaliilor de dezvoltare a pulmonilor, rinichilor. Majorarea timpului activării parțiale a tromboplastinei, deficiența parțială a factorilor VIII, XI, XII, trombocitopenia însoțesc frecvent sindromul Carpenter.



Mielomeningocel.

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, neurolog, genetician, oftalmolog, chirurg maxilofacial.

Diagnosticul clinic se stabilește, în principal, pe baza datelor clinice ce caracterizează craniostenoză.

Tratamentul medical este simptomatic. Tratamentul chirurgical prevede corecția malformațiilor asociate. Intervenția chirurgicală în mielomeningocel se va face în primele 24 ore. În cazuri de craniostenoză cu complicații neurologice (cefalee marcată, convulsii, tulburări de comportament) sunt indicate proceduri de decompresie cu utilizarea implantului osos.

Evoluția și prognosticul țin de malformațiile asociate. În forme grave maladia evoluează progresiv spre insuficiență cardiorespiratorie, HTP.

SINDROMUL CHARGE (MIM 214800)

(Acronim: Coloboma; Heart defects; Atresia choanae; Retarded growth; Genital anomalies; Ear anomalies)

Definiție. CHARGE este acronimul unui simptomocomplex malformativ caracterizat prin malformații de cord, colobomă, atrezia coanelor, retard staturponderal, anomalii de dezvoltare a organelor genitale și a urechilor.

Istoric. Primele comunicări despre boală aparțin lui Abruzzo și Erickson, 1977. Ei au descris cazul unei familii în care mai mulți membri (diferite generații) aveau malformațiile menționate. În 1989 aceiași autori reevaluează criteriile de diagnostic, atenționând asupra gravității bolii și confirmă caracterul familial al maladiei.

Incidența maladiei este de 1:8500-1:12000. Sunt afectate ambele sexe în aceeași măsură (Kallen și colab., 1999).

Genetică. Cauzele bolii sunt asociate cu mutații în următoarele gene: CHD7 locus 8q12.1 (58-71%); SEMA3E, SEMA4, KIAA0331 cromozomul 7q21.1. Se presupune că defectele anatomice apar în următoarele termene de sarcină: anomalia coanelor în a 35-38-a zi; malformațiile de cord în a 32-38-a zi, malformațiile urechii interne și ale organului văzului – în zilele 36-37 și intervalul între 5 și 6 săptămâni pentru urechea externă. Boala are transmitere autozomal-dominantă. Sunt descrise și forme de boală X-lincată (MIM 302905).

Simptomatologie. Manifestările clinice principale sunt de obicei observate imediat după naștere. Copilul se naște cu masă corporală mică, asimetrie facială, micrognație. Din primele ore apar semne de detresă respiratorie cu cianoză marcantă, tahipnee, dificultăți de supt și deglutiție, insuficiență cardiacă caracterizată prin tahicardie, ritm de galop, puls paradoxal sau alternant, transpirație crescută, hepatomegalie, dilatarea jugularelor. Ulterior apar semne de congestie pulmonară, hidrotorax, edeme periferice, congestie venoasă sistemică. Ultima condiționază și alte simptome, cum sunt oligo- și anuria.



*Sindromul CHARGE.
Atrezia coanelor; microftalmie; ptoză.*

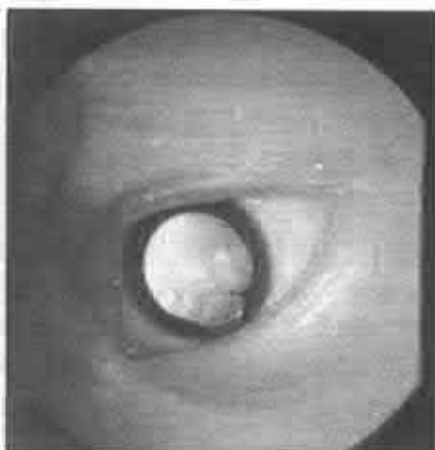
Dismorfie cranio-facială: microcefalie, față pătrată, micrognație, aplazia segmentelor medii ale feței, urechi mici, deformate, anoftalmie, ptoză, hipertelorism, fante palpebrale oblice, despicătura labio-palatină, hipoplazie molară.

Atrezia/stenoza coanelor detectată în jurul a 57% dintre bolnavi este caracterizată prin astuparea membranoasă sau osoasă a orificiilor dintre nări și faringe. Atunci când atrezia este unilaterală, nou-născutul nu prezintă semne clinice manifeste la naștere. În cazurile când afecțiunea este bilaterală, starea pacientului se agravează progresiv. Caracteristic este faptul că obstrucția nazală cedează în timpul plânsului. În cazurile când atrezia coanelor este asociată cu malformații cardiace cianogene, fistule traheoesofagiene, copiii nu supraviețuiesc primul an [172].

Coloboma, întâlnită în jurul a 79% dintre cazuri, este de obicei bilaterală și afectează în special segmentele posterioare ale ochiului (coroida, retina, papila nervului optic, rareori irisul. Microftalmia, nistagmusul, detașarea retinei sunt frecvent asociate colobomei severe [209].

Malformațiile de cord, prezente la 80-85% dintre bolnavii cu sindromul CHARGE, sunt caracterizate prin anomalii conotruncale (stenoza valvelor aortei, coarctația aortei, arc aortic întrerupt), defecte septale interatriale, ventriculare. Mai rar se întâlnesc PCA, tetralogia Fallot, alte anomalii complexe. În defectele mari cu șunt stânga-dreapta sau în malformațiile complexe cu șunt bidirecțional încă din perioada de nou-născut se dezvoltă hipertensiunea pulmonară și insuficiența cardiacă [209].

Anomaliile urechii externe sunt notate la toți pacienții cu sindromul CHARGE. Pavilioanele sunt mici, deformate, jos poziționate. Deseori lezi-



*Sindromul CHARGE.
Colobomă indiană.*



Sindromul CHARGE. Anomalii ale urechii externe.

unile sunt asociate cu denervarea nervului facial ce se produce în timpul defectelor de construcție ale canalului auditiv, de aceea deformațiile urechii externe sunt ipsilare leziunilor nervului facial.

Surditatea, atestată la mai mult de jumătate dintre bolnavi (62%) se caracterizează prin defecte de percepție și tulburări de conductibilitate. Structurile urechii interne sunt hipoplazice, poate avea loc degenerescența cohleo-saculară. În unele cazuri se atestă demielinizarea axonilor lungi ai nervului auditiv. Procesul patologic este de obicei bilateral.

Anomaliile organelor genitale se întâlnesc în jurul a 70% dintre persoanele de sex masculin cu sindromul CHARGE și doar la 30% dintre femeile bolnave. Cele mai frecvente anomalii la bărbați sunt criptorhidia, microfalosul, aplazia testiculelor. La femei pot fi observate hipoplazia labiilor mari. Caracteristice sunt semnele de hipogonadism hipogonadotrop, secundar hipopituitarismului sau disfuncției hipotalamice.

Deficitul de masă atestat la 80-90% dintre bolnavi este mai accentuat în primele 6-8 luni. Cauzele care contribuie la retardul staturo-ponderal ulterior sunt dificultățile în alimentarea acestor copii, insuficiența calorică, dar și deficiențele hormonului de creștere și a gonadotropinei.

Caracteristic pentru bolnavii cu sindromul CHARGE este *retardul mental*. Printre factorii favorizanți acestui handicap sunt: malformațiile creierului, surditatea, scăderea acuității vederii, malformațiile cosmetice multiple.

Alte semne care se întâlnesc în sindromul CHARGE sunt:

- Afecțiuni ale sistemului nervos central: microcefalie, paralizia nervilor cranieni (nervii facial, vagus și glosofaringian), anomalii de dezvoltare a creierului;
- Deformații ale scheletului: brahidactilie, clinodactilie, scolioză, semiver-tebre, anomalii de dezvoltare a claviculei, sternului, omoplaților [243];
- Atrezia esofagului, fistulă traheoesofagiană;
- Laringomalacie, despicătura limbii;
- Anomalii urogenitale: hidronefroză, reflux vezico-ureteral, rinichi în formă de potcoavă, micropenis, hipoplazia labiilor mari și mici, criptorhidie;
- Omfalocel, hernie ombilicală;
- Tulburări endocrine: hipoplazia tiroidei, deficiența hormonului de creștere.

Investigații paraclinice selective. Radiografia cardiopulmonară permite a evalua modificările pulmonare și cardiace, în special la nou-născuți. Ultra-

sonografia craniului, tomografia, RMN ajută în cazuri de suspjecție a malformațiilor creierului. Tomografia computerizată a osului temporal demonstrează hipoplazia parțială sau totală a canalului auditiv. Ecocardiografia identifică sau exclude malformațiile existente. Audiometriile seriate sunt necesare pentru monitorizarea gradului surdității. Deformațiile scheletului pot fi confirmate atât prin metode radiologice de examinare, cât și prin examinări TC și RMN.

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, oftalmolog, otorinolaringolog, surdolog, genetician, neurolog.

Diagnosticul se pune pe un ansamblu de elemente clinice și paraclinice clasice și se confirmă prin teste citogenetice.

Diagnosticul prenatal are o semnificație deosebit de mare în prevenirea nașterii bolnavilor cu sindromul CHARGE. Ecografia poate evidenția semnele de alarmă ale anomaliilor cromozomiale începând cu primul trimestru de sarcină. Ecografiile repetate care confirmă sindromul plurimalformativ determină managementul ulterior al sarcinii. Decizia finală (întreruperea sarcinii) este a părinților.

Tratamentul medical este simptomatic. Nou-născutul necesită monitorizare în secțiile de terapie intensivă. Se efectuează terapia insuficienței cardiorespiratorii, se iau măsuri pentru asigurarea nutriției adecvate, utilizând în cazul dificultăților de supt și deglutiție alimentația prin gavaj gastric. Tratamentul chirurgical prevede corecția malformațiilor.

Prognosticul în absența corecțiilor chirurgicale la timpul oportun este rezervat.

SINDROMUL CHAR (MIM 169100)

Definiție. Sindromul Char este o maladie ereditară care cuprinde forme familiale de canal arterial patent asociat cu dismorfie cranio-facială și anomalii de dezvoltare a degetului V la mâini.

Istoric. Simptomocomplexul clasic a fost descris pentru prima dată în 1978 de Char Florence în baza analizei mai multor familii membrii cărora aveau un fenotip specific prin aspectul grosolan al feței, forma degetelor mici la mâini (degete mici și încovoiate) asociate cu persistența canalului arterial.

Incidența este în jur de 1/1200 copii născuți la termen. În familiile unde sunt mai mulți bolnavi cu canalul arterial patent, sindromul Char se întâlnește destul de frecvent.

Genetică. Maladia are transmitere autozomal-dominantă. S-a constatat că defectul genetic este caracterizat prin mutații în gena TFAP2B (transcrip-

tion factor AP-2 beta, activating enhancer-binding protein 2 beta), localizată pe brațul scurt al cromozomului 6 pe segmentul p12-p21 [73, 210].

Simptomatologia depinde de diametrul și lungimea canalului arterial și dereglările hemodinamice produse. Canalul de mari dimensiuni este simptomatic din primele ore după naștere. Copiii au masă corporală mică. Se observă semne de supraîncărcare circulatorie a plămânilor, insuficiență ventriculară stângă (tahipnee, tahicardie, cardiomegalie, tuse, raluri, edem pulmonar), scăderea irigației rinichilor (oligoanurie), organelor tractului gastro-intestinal (enterocolită ulceronecrotică). Dacă dimensiunile canalului arterial sunt mai mici, simptomatologia caracteristică (suflu continuu) lipsește, malformația fiind diagnosticată după 3-6 luni de viață printr-un accent al zgomotului II și suflu sistolo-diastolic localizat în spațiile I-II intercostale stânga cu propagare pe vasele gâtului.



*Sindromul Char.
Dismorfie facială. Hipoplazia
degetului V. Clinodactilie.*

Dismorfia cranio-facială, întâlnită la toți pacienții cu sindromul Char, întrunește: frunte lată, hipertelorism, ptoză, strabism, sprâncene groase, în unele cazuri despicătura pleoapei de sus, nas scurt cu vârf îngroșat, urechi jos plasate, filtru scurt, gură triunghiulară (buze groase întinse înainte ca la ornitorinc).

Anomalii de dezvoltare ale mâinilor (89%): absența, hipoplazia falangei proximale a degetului V, distanță mare între degetele 4-5, clinodactilie, sindactilie. Incidența anomaliilor mâinilor, conform studiului efectuat de Masahiko Satoda 1999 (SUA) poate fi influențată de un șir de factori de mediu care determină penetrabilitatea afecțiunilor genice.

Malformații congenitale de cord (100%): canal arterial patent. În jurul a 5% dintre cazuri în sindromul Char au fost observate și alte malformații cardiace (defectul septului atrial, stenoza de aortă).

Hipoacuzie (14%). Cauzele apariției acesteia nu sunt determinate. Se presupune prezența efectelor toxice ale hiperbilirubinemiei,

precum și a existenței unor malformații ale sistemului auditiv constatate în acest sindrom.

S-a observat că o parte dintre bolnavii cu sindromul Char se nasc cu politelie uni- sau bilaterală.

Investigații paraclinice selective. Radiografia cardiotoracică, examenul radiologic al palmelor și al segmentelor scheletului afectat, ECG, ecocardiografia Doppler, audiograma vor contribui la confirmarea diagnosticului.

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, cardiochirurg, genetician, surdolog.

Diagnostic prenatal. Screening-ul ecografic al fătului nu prezintă date cu semnificație diagnostică, deoarece PCA la făt este o variantă fiziologică. Examenul ecografic poate evidenția dismorfia facială. Istoricul familial de boală sau depistarea purtătorilor de genă mutantă facilitează diagnosticul prenatal.

Diagnosticul postnatal se stabilește în baza semnelor clinice specifice (dismorfie facială, canal arterial patent, anomalii de dezvoltare a mâinilor, uneori hipoacuzie, politelie).

Tratamentul medicamentos specific lipsește. Administrarea diureticelor, glicozizilor cardiaci, a ibuprofenului, indometacinei, inhibitorilor sintetici ai prostaglandinelor facilitează obstrucția și sclerozarea canalului arterial patent și previn instalarea IC.

Tratamentul chirurgical prevede corecția malformațiilor.

Evoluție și prognostic. Majoritatea pacienților au un mod obișnuit de viață dacă intervenția chirurgicală este efectuată în termene optime. În cazuri contrare maladia progresează rapid spre hipertensiune pulmonară, insuficiență cardiacă congestivă, sindromul Eisenmenger, fiind ratate oportunitățile înlăturării complete a tulburărilor hemodinamicii pulmonare și a insuficienței cardiace.

SINDROMUL COFFIN–SIRIS (MIM 135900)

Definiție. Sindromul Coffin–Siris este o maladie genetică caracterizată prin dismorfie cranio-facială, deformația degetului V la mână, retard mental și malformații ale organelor interne.

Istoric. Primele descrieri ale sindromului aparțin lui Coffin și Siris (1970) care au raportat cazul a trei fete din familii diferite cu retard mental, malformații ale degetului V (lipsa unghiei și a falangei terminale sau hipoplazia acestora). Haspeslagh și colab. (1984), analizând 23 cazuri de bolnavi cu sindromul Coffin–Siris, au constatat că maladia se întâlnește mai frecvent în familiile consangvine și că raportul dintre persoanele de sex feminin și sex masculin este de 4:1.

Genetică. Analizele de genetică moleculară au demonstrat că la bolnavii cu sindromul Coffin–Siris defectul genetic este localizat pe brațul lung al cromozomului 7 locus q32–34. Genele implicate nu sunt cunoscute. Mai multe studii au demonstrat că această maladie se produce ca urmare a translocațiilor t(7;22q32;q11.2); t(1;7)(q21.3;q34) (Musio și colab., 2006, McGhee și colab., 2000). Boala are transmitere autozomal-recesivă. Sunt descrise cazuri cu transmitere autozomal-dominantă [74] sau X-lincată.

Simptomatologie. Manifestările clinice debutează de obicei în perioada neonatală. Ele constau din:

Dismorfie cranio-facială: microcefalie, sprâncene late, punte nazală lată, vârful nasului mare cu nări răsucite, hipertricoză generalizată, în special pe față, asociată cu focare de alopecie pe scalp, trăsături grosolane ale feței, sprâncene stufoase, gene lungi, ptoză, hipertelorism, atrezia coanelor, accesorii cutanate preauriculare, gură largă, filtru proeminent, buze pline, despicătură palatină complicate cu dificultăți de supt și deglutiție.



*Sindromul Coffin–Siris. Dismorfie facială. A – Hipertricoză pe față.
B – Focare de alopecie pe scalp.*

Malformații ale cordului (80–90%): tetralogia Fallot, defectul septului atrial, defectul septului interventricular, canal arterial patent.

Anomalii ale creierului: hidrocefalie, hipoplazia corpilor caloși, ventriculomegalie, hipoplazia vermisului cerebelar, hipoplazie totală a hipofizei, anomalia Dandy–Walker, hipotonie musculară. Marea majoritate (75%) dintre bolnavi au hipoacuzie, retard fizic, verbal și întârziere mentală severă, tulburări de comportament. În perioada primei copilării bolnavii sunt extrem de agresivi, ulterior au un comportament obsesiv, manifestă dependență puter-

nică de modele și ritualuri, au temeri neobișnuite.

Anomalii ale scheletului: semnul clinic patognomonic este aplazia falangei terminale a degetului V la mână și a mai multor degete la picioare, clinodactilie. La fel, se observă anomalii ale sternului, claviculelor, omoplaților, scolioză, cifoză, *spina bifida*, *coxa valgum*, hipoplazia patelei, dislocația osului radial, mobilitate sporită în articulații, întârzierea închiderii zonelor de creștere osoasă.

Anomalii integumentare: hipertricoză, hernie inghinală, unghii subțiri, atrofiate, hemangioame, livedou reticular.

Anomalii ale sistemului urogenital: hidronefroză, ectopie, hipoplazie renală, microuretere, hipogenitalism, criptorhidie, hipospadie, absența uterului, pubertate tardivă,

Anomalii oftalmologice: strabism, nistagmus, miopie, astigmatism.

Deregări endocrine: crize de hipoglicemie, hipertrofia bilaterală a sânilor, telarhe până la vârsta de doi ani.

Anomalii ale organelor tubului digestiv: malrotația intestinului, ulcer gastric sau duodenal.

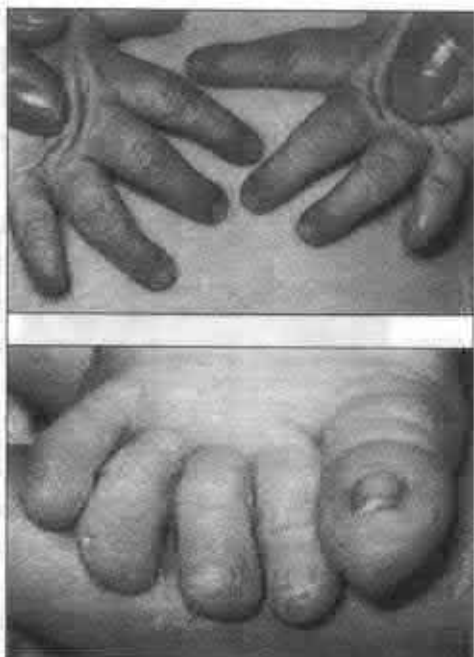
Investigații paraclinice selective: aprecierea glicemiei; nivelul hormonilor de creștere; ultrasonografia rinichilor, cordului; electrocardiografia; RMN (creier). Radiografia palmelor, tălpilor constată aplazia sau hipoplazia falangelor distale la degetul V (mâini, picioare).

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, neurolog, genetician, oftalmolog, chirurg maxilofacial.

Diagnosticul clinic se stabilește, în principal, pe baza datelor clinice.

Diagnostic prenatal. Ecografia fetală poate determina retardul ponderal, anomaliile scheletului și ale organelor interne.

Tratamentul medical este simptomatic. La copiii cu talie < 95 cm este indicat tratamentul de substituție cu hormoni de creștere.



Sindromul Coffin-Siris.

Lipsa unghiilor și a falangei terminale la degetul V (mână) și a degetelor IV-V (picioar).



Radiografie. Sindromul Coffin-Siris. Lipsa falangelor terminale la degetul V (mână) și degetelor I-V (picior).

Tratamentul chirurgical prevede corecția malformațiilor asociate.

Evoluție și prognostic. Pentru viață este favorabil, dar debilitatea mentală evoluează progresiv.

Q 87.110. SINDROMUL CORNELIA DE LANGE

Definiție. Sindromul Cornelia de Lange (SCDL) prezintă un grup de anomalii congenitale care se caracterizează clinic prin dismorfie cranio-facială evocatoare, anomalii ale scheletului osos (în special ale membrelor superioare), malformații viscerale, pilozitate excesivă a corpului, asociate cu retard fizic și mental.

Istoric. Primele descrieri ale acestui sindrom au fost publicate în a. 1916 de Dr.W.Brachman. În 1933 Cornelia de Lange, pediatru din Olanda, completează simptomatologia acestui sindrom care îi poartă numele.

Incidență. Sindromul Cornelia de Lange este o maladie ereditară rară, incidența ei fiind estimată la 0,6-10 ‰ în populația generală.

Genetică. În funcție de localizarea defectului genetic, se recunosc 3 forme ale SCDL:

- SCDL1 cu transmitere autozomal-dominantă legat de mutații în gena NIPBL (Nipped-B-like) cromozomul 5p13.1 (MIM 122470). În circa 50% dintre cazuri au loc mutații prin haploinsuficiență [132].
- SCDL2 cauzat de mutația genelor DXS423E, SMC1, CDLS2 de pe cromozomul Xp11.22-p11,21 (MIM 300590).

- SDL3 cu transmitere autozomal-recesivă a genelor mutante CSPG6, SMC3, HCAP, BAM, CDLS3 din brațul lung al cromozomului 10 locus 10q25 (MIM 610759). În majoritatea cazurilor mutațiile sunt *de novo*.

Simptomatologie. Există o mare eterogenitate clinică a bolii de la cazuri severe, care se termină cu deces în primii ani de viață, până la forme ușoare de boală care nu afectează semnificativ calitatea vieții. Formele grave pot fi diagnosticate la naștere. Copiii, de obicei, sunt prematuri, cu talie și masă corporală mică, manifestă hipertonus muscular, contracturi în articulații, pilozitate excesivă a corpului, în special pe frunte și gât. La o mare parte (70%) dintre ei se observă dificultăți de supt și deglutiție, aspirații recurente, sindromul funcțional de obstrucție, tuse, crize de apnee, insuficiență cardio-respiratorie acută. Manifestările clinice clasice ale sindromului Cornelia de Lange sunt caracterizate prin:

Dismorfie cranio-facială distinctă (față de clown): microcefalie (98%), sinofrism, ochi cu fante palpebrale alungite, gene lungi și dese, ptoză uni- sau bilaterală, nistagmus (99%), hipertelorism (90%), unghiul gurii îndreptat în jos (94%), nas mic cu nări răsucite și poziționat jos, filtru lung (88%), buze subțiri și alungite ("gură de pește" - 83%), urechi jos inserate (83%), micrognație (84%), palat dur ogival și/sau despicătură palatină (86%), hirsutism (78%), gât scurt (66%), torticolis [92].



Sindromul Cornelia de Lange. Dismorfie cranio-facială.

Anomalii de dezvoltare ale creierului (50-70%): disgenezie cerebrală cu micșorarea numărului de neuroni, heterotopia neuronilor, defecte de diferențiere și creștere a emisferelor cerebrale, lipsa sistemului limbic sau a unei porțiuni a acestuia, realizând tabloul clinic al unei encefalopatii cronice cu dificultăți de vorbire și percepție. Mai mult de jumătate dintre copii către vârsta de 4 ani nu cunosc decât câteva cuvinte.

Malformații cardiace (60%): defectul septului ventricular, defectul septului atrial, canalul arterial persistent.

Anomalii oftalmologice (14-58%): miopie, ptoză, blefarită, epifore, microcornee, nistagmus, inel hiperchromatic peripapilar (83%), colobomă, atrofia nervului optic, aniridie, glaucom.

Malformații ale sistemului urogenital (57%): hipoplazie și/sau ectopie renală, rinichi în formă de potcoavă, rinichi polichistici, reflux vezico-ureteral, criptorhidie, penis mic, hipogonadism, hipoplazia labiilor mari, panhipopituitarism.

Anomalii dentare: dinți mici, poziționați departe unul de altul, carie, anomalii de ocluzie.

Malformații de dezvoltare ale scheletului osos (93%): micromelie, mâini și picioare mici și groase, sindactilie, oligodactilie, clinodactilie, focomelie, hipoplazia sternului, anomalii de dezvoltare ale oaselor bazinului, craniului, contracturi, dislocații în articulații, hipostatură și retard motor [262].



Sindromul Cornelia de Lange. A – focomelie. B – contracturi în articulații.

Anomalii ale organelor tubului digestiv (30-60%): stenoza esofagului, pilorului; stenoza, atrezia intestinului cu sau fără malrotație; diverticul Meckel; ulcer gastric. Deseori, bolnavii prezintă vome intermitente, constipații și/sau diaree, extensie gazoasă a abdomenului, reflux gastroesofagian.



Sindromul Cornelia de Lange. Hipertricoză. Livedou reticular.

Aspect caracteristic al tegumentelor (56%): cianoză periorbitală, livedou reticular, pilozitate excesivă a corpului, plică simiană, hiperelasticitatea pielii, erupții eczematoase.

Copiii cu sindromul Cornelia de Lange sunt de statură mică. În jurul a 90% dintre ei au surditate de conducere sau

senzorială uni- sau bilaterală. Retardul mental de la mediu la sever caracterizează acești bolnavi. S-a constatat o relație între gradul retardului mental și masa corporală la naștere. Cu cât copilul are o masă corporală intrauterină și la naștere mai mică, cu atât QI-ul este mai scăzut. La copiii născuți cu masă corporală normală gradul deficienței mentale este mic [216].

La o mare parte dintre bolnavi s-au constatat diferite tulburări de comportament: hiperactivitate (40%), agresivitate (49-55%) și autotraumatizare. În cazuri grave de retard mental copiii au comportament de tip autistic cu stereotipie, preferând să se legene. Unii dintre ei suferă de diateză hemoragică secundară trombocitopeniei.

Investigații paraclinice selective. Radiografia este foarte utilă în diagnosticul sindromului Cornelia de Lange. Se constată întârzierea vârstei osoase (100%), persistența simfizelor (66%), oligodactilie, aplazia sau hipoplazia oaselor radiale, contracturi în articulația cotului, hipoplazia osului metacarpal (79%), hipoplazia falangei medii a degetului V (93%), clinodactilie (64%), scurtarea sternului (54%), 13 coaste (56%) cu /sau fără strat cortical redus (33%), hernie diafragmatică (50%), pneumonii prin aspirație (50%), obstrucții intestinale (17%), reflux gastroesofagian (58%). Ultrasonografia abdominală furnizează date despre anomaliiile rinichilor (hipoplazie, ectopie renală, rinichi în formă de potcoavă, rinichi polichistic, reflux vezico-ureteral). Electrocardiografia, ecocardiografia Doppler confirmă existența malformațiilor de cord și apreciază indicii complianței ventriculare. RMN, TC creierului sunt utile în depistarea malformațiilor de tip pahigiric, microgiric sau lizencefalic. Audiograma apreciază gradul hipoacuziei.

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, neurolog, oftalmolog, chirurg maxilofacial, surdolog, ortoped, genetician.

Diagnosticul clinic se stabilește pe baza simptomatologiei caracteristice (microcefalie, sinofrism, gene lungi și dese, nări răsucite, filtru alungit, prognatism, "gură de pește", pilozitate excesivă a corpului) asociate cu anomalii ale organelor interne, scheletului, retard fizic, verbal și mental) [92].

Diagnostic prenatal. Ecografia fetală efectuată în termene de 11-14 săptămâni de sarcină poate detecta: stagnarea creșterii și mișcări limitate ale fătului, hernie diafragmatică, dismorfie cranio-facială, scurtarea membrilor, malformații viscerale și/sau ale membrilor. Examenul citogenetic (ADN) este necesar în familiile cu risc crescut în cazurile în care sunt cunoscute genele afectate la alți membri ai familiei.

Tratamentul este de obicei simptomatic.

Evoluție. Prognostic. În formele severe de boală agravarea este progresivă până la deces, care survine în primii ani de viață prin insuficiență cardiorespiratorie. La supraviețuitori evoluția bolii este dominată de modificările morfologice care vor conduce nemijlocit la instalarea unui manism dismorfic, în rare situații bolnavii depășind la vârsta adultă o talie de 125 cm. Comportamentul autistic, retardul psihomotor sever complică mult măsurile de îngrijire a acestor bolnavi.

SINDROMUL COSTELLO (MIM 218040)

(Sindromul facio-cutaneo-scheletic)

Definiție. Sindromul Costello întrunește un complex de anomalii congenitale asociate cu aspect distinct al feței, leziuni integumentare specifice, poziționare specifică a mâinii, retard fizic și mental.

Istoric. În anii 1971 și 1977 Costello, genetician din Noua Zeelandă, descrie două cazuri de boală cu trăsături comune care exprimau retard fizic și mental, fenotip particular prin plică cutanată cervicală excesivă, papiloame periorale și perinazale, talpă cu aspect de frunză de palmier, păr cârlionțat. De atunci au fost publicate mai mult de 200 cazuri.

Incidență. Sindromul Costello este o maladie rară, incidența ei fiind estimată la 1: 24 000000 născuți vii.

Genetică. Defectul genetic al bolii este determinat de mutații în gena HRAS (exon 11,12,14,15) din brațul scurt al cromozomilor 11, precum și de genele mutante KRAS, MEK1 și MEK2 localizate pe cromozomul 12p12.1. Troger și al. (2003) demonstrează prin examenul a 18 pacienți că, în sindromul Costello, au loc mutații și în gena PTPN11. Pe parcursul anilor au existat mai multe ipoteze cu referință la patogenia bolii. Una dintre ele, susținută de Hinenk și colab. (2005), asociază sindromul Costello, în special fenotipul pacientului, cu insuficiența sintezei condroitinsulfatului, substanță care joacă un rol decisiv în formarea elastinei și determină ansamblarea și calitatea fibrelor de colagen și a țesutului conjunctiv în ansamblu. [89]. De obicei mutațiile sunt *de novo*. În jurul a 15-20% dintre cazuri maladia este moștenită. Modul de transmitere al bolii este autozomal-dominant.

Simptomatologia este influențată de numărul genelor afectate și gradul defectului sintezei colagenului. Tabloul clinic este foarte variat în raport cu vârsta.

Nou-născutul are aspectul unui prunc macrosom datorită pastozității și limfedemelor generalizate care persistă doar în primele zile de viață.

Hipotonia musculară marcată, inclusiv a mușchilor folosiți pentru supt și deglutiție, precum și anomaliile aparatului respirator (diastema laringelui, fibroza pulmonară, polipozele traheii, traheomalacia, stenozele subglotice), observate la acești copii, pot produce detresă respiratorie, apnee obstructivă (în special în timpul somnului), insuficiență respiratorie severă cu un sfârșit fatal. Vocea acestor copii este joasă și răgușită. Dificultățile de alimentație secundare acestor afecțiuni, precum și toleranța proastă a tubului gastrostomic, utilizat pentru alimentație, contribuie la apariția semnelor de marasm precoce care întreține în perioadele ulterioare hipoglicemia, retardul fizic însemnat.



Sindromul Costello. Aspect macrosom. Limfoedeme.

Dismorfia cranio-facială (98%), distinctă pentru bolnavii cu sindromul Costello, înglobează trăsături grosolane ale feței, frunte lată, epicant, strabism, gură largă, macrocefalie, microretrognatism, nas scurt și lat, buze groase, macroglosie, formă ogivală a palatului dur, plică tegumentară excesivă pe gât (cutis laxa), poziție deosebită cu deviație ulnară a mâinii și a degetelor. Pielea este moale, fragilă, friabilă.



Copil de 3 luni cu sindromul Costello. Dismorfie cranio-facială evocatoare. Anomalie de dezvoltare a pavilionului urechii. Cutis laxa.

Disfuncțiile endocrine însoțesc în totalitate simptomatologia sindromului Costello începând cu primele zile, luni de viață. La aceste persoane se atestă hiperplazia celulelor Langerhans, intoleranță la glucoză, pubertate precoce sau tardivă, hipogonadism, hipotiroidie, ovare polichistice, genicomastie.

La copilul în vârstă de 1-3 ani este bine exprimată laxitatea pielii.

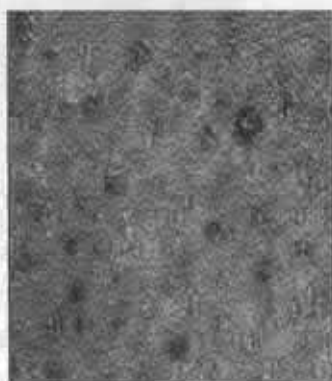
Pielea poate fi întinsă considerabil, dar revine la loc. Se observă diferite echimoze, în unele cazuri hemoragii (gastrice, articulare). Cutele palmare, plantare sunt aprofundate (aspect de frunză de palmier), articulațiile devin hipermobile, apar diferite hernii.



Sindromul Costello. Leziuni cutanate (cutis laxa, palme, talpă cu aspect de frunză de palmier).

La vârsta de 4-12 ani la dismorfiile existente se suprapun diferite *anomalii ale scheletului*, întâlnite în proporție de 25-30%: torace în formă de butoi, scolioză, cifoscolioză, cifoză cervicală, dislocații în articulații, miotonie, scurtarea tendonului Ahille, deviere ulnară a mâinii și degetelor, *pectus carinatum*, *pectus excavatum*, asimetrie de poziționare a coastelor, picior strâmb [170, 263].

Perioada adolescență este caracterizată de predispoziție alarmantă la dezvoltarea neoplaziilor (rabdomyosarcom, carcinom, limfoame, ganglioneuroblastom, epiteliom). Concomitent se observă îmbătrânirea rapidă a pielii.



Sindromul Costello. Hemangiom cavernos și eritem. Senescență (îmbătrânire precoce).

Apar focare de eczemă, eritem răspândit, cheratoză palmo-plantară, pete pigmentare, hemangioame sau varuce faciale multiple. La această vârstă majoritatea persoanelor de sex masculin sunt cheli, și au aspect de bătrân.

Malformațiile congenitale de cord se întâlnesc în sindromul Costello în circa 45-65% dintre cazuri. Se atestă atât forme izolate (DSV, stenoza AP, anomalii de dezvoltare ale coronarelor) cât și malformații complexe (canal atrioventricular comun, TF). Tipice pentru acest sindrom sunt și leziunile displazice ale valvei mitrale și valvelor tricuspidiene care produc prolaba-rea acestora și regurgitare însemnată. Examenul patomorfologic efectuat la persoanele decedate cu sindromul Costello a constatat leziuni valvulare displazice aproape în toate cazurile. Cardiomiopatia hipertrofică atestată în sindromul Costello are o evoluție severă cu disfuncție diastolică precoce, care conduce la insuficiență cardiacă congestivă. La o parte dintre bolnavi au fost înregistrate diverse tulburări de ritm (tahicardie paroxistică).

Leziunile sistemului nervos sunt caracterizate de dilatarea ventriculelor cerebrale, siringomieli, atrofia creierului, epilepsie.

Retardul mental de diferit grad și statura mică sunt semne evocatoare pentru sindromul Costello. Frecvent bolnavii au un comportament autistic cu stereotipie verbală, sau dimpotrivă, sunt persoane foarte sociabile și vesele.

Investigații paraclinice selective. Ecocardiografia, ecografia abdominală, TC, RMN, biopsia sunt utile în diagnosticul malformațiilor și formațiunilor tumorale. ECG oferă date despre existența tulburărilor de ritm atestate la 1/3 dintre pacienți. Aprecierea nivelului glucozei, hormonilor tiroidieni confirmă existența afecțiunilor endocrine.

Consultații ale specialiștilor: pediatru, endocrinolog, cardiolog, neurolog, ortoped, logoped, genetician, oftalmolog.

Diagnosticul prenatal efectuat prin ecografie fetală (la 11-14 săptămâni) permite evidențierea polihidramniosului, se depistează scurtarea osului humeral și a femurului, lărgirea edemului nucal, malformațiile existente, tahicardia fetusului. Detectarea unor anomalii va determina referirea sarcinii spre nivelul superior unde se vor efectua intervenții ghidate ecografic și se va apela la colaborarea cu servicii de genetică, laboratoare biochimice și de biologie celulară. Testarea pe bază de ADN a genelor pronocogene (HRAS, KRAS) oferă șansa depistării precoce a tumorilor, fapt ce va reduce rata mortalității acestor copii. Ideal ar fi ca, în toate cazurile, pacienții cu sindromul Costello să fie supuși unor investigații complexe de depistare a tuturor tumorilor cu localizări variate [7].

Tratamentul este simptomatic. Majoritatea copiilor în perioada neonatală se alimentează prin sondă gastrică. Este necesară monitorizarea hipoglicemiei neonatale. Devierile ulnare se corijează prin pansamente, atele ortopedice, fizioterapie.

Intervențiile chirurgicale au scopul de a reface lungimea tendonului Ahille și a restabili hemodinamica prin corecția malformațiilor cardiace.

Prognosticul nu este previzibil și este determinat de gravitatea leziunilor cardiace, pulmonare, forma neoplaziei și gradul retardului mental.

Q 75.1 SINDROMUL CROUZON (MIM 123500)

Definiție. Sindromul Crouzon este o disostoza cranio-facială asociată cu cataractă congenitală, exoftalmie, hipertelorism, acrocefalie, malformații ale organelor interne.

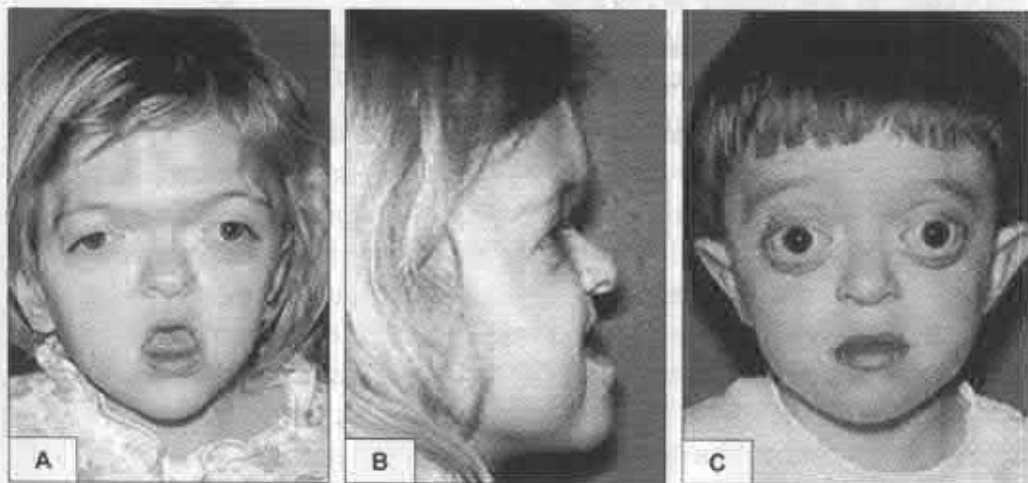
Istoric. Prima descriere aparține lui Crouzon (1912).

Incidență. Sindromul Crouzon este o maladie rară cu o incidență de 15-16 la 1mln de nou-născuți vii, bărbații fiind mai frecvent afectați.

Genetică. Boala are transmitere autozomal-dominantă. Genele afectate (CFD1, FGFR2, BEK, JWS) sunt localizate la nivelul cromozomului 10q25.3-q26.

Simptomatologia clasică include: acrocefalie, cataractă congenitală, exoftalmie, hipertelorism.

Disostoza cranio-facială, semn patognomonic al sindromului Crouzon, se caracterizează printr-o proeminență în regiunea frontală centrală, formă



Dismorfie cranio-facială. Sindromul Crouzon. A – proeminență centrală în regiunea frontală; B – nas în formă de cioc; C – exoftalm.

specială a nasului care se aseamănă cu un cioc, exoftalmie și strabism extern datorită diametrului mic al orbitei, hipoplazia maxilarului, prognatism. Dismorfia craniului este determinată de închiderea precoce și concomitentă a suturilor sagitală, coronală și lambdoidă cu dezvoltarea constantă a unei hipertensiuni intracraniene importante.

Anomalii oftalmologice. Cataracta congenitală unilaterală este asociată cu persistența vitrosului primitiv, lenticonul posterior și tumorile polului posterior al lobului ocular. Cataracta congenitală bilaterală este de obicei însoțită de aniridie și disgenezia segmentului anterior al globului ocular.

Cele mai frecvente **malformații congenitale de cord** asociate sindromului Crouzon sunt coarctația aortei, atrezia AP, canalul atrioventricular comun, persistența canalului arterial [70].

Investigații paraclinice selective. Radiografia de craniu pune în evidență lipsa suturilor sagitală, coronală și lambdoidă, hipoplazia maxilarului superior, prognatismul. Ecocardiografia Doppler confirmă sau elimină existența și formele anatomice ale malformațiilor de cord, apreciază indicii hemodinamici, gradientul presional. RMN, TC craniului și a structurilor creierului sunt utile în aprecierea gradului craniostenozei, depistarea leziunilor cerebrale. Audiograma permite să apreciem caracterul și gradul hipoacuziei.

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, neurolog, oftalmolog, surdolog, genetician.

Diagnosticul clinic se stabilește pe baza simptomatologiei caracteristice și a rezultatelor examenului paraclinic.

Tratamentul medical este de obicei simptomatic.

Tratamentul chirurgical (preferat până la vârsta de 6 luni) prevede expansiunea creierului și remodelarea craniului, corecția chirurgicală a malformațiilor de cord [171].

Diagnostic prenatal. Ecografia fetală efectuată în trimestrele I-II de sarcină poate evidenția dismorfia cranio-facială, semne indirecte caracteristice craniostenozei, indică malformațiile de cord.

Evoluție și prognostic. Evoluția bolii este variabilă. Formele grave de craniostenoză însoțite de hipertensiune intracraniană importantă, anomalii de dezvoltare a creierului, crize epileptice, malformații cardiace duc la decesul copilului în primul an de viață. Formele izolate de acrocefalie au o evoluție mai favorabilă. Grație tehnologiilor noi aplicate în neurochirurgie și chirurgia maxilofacială sunt posibile corecțiile defectelor anatomice ale craniului care contribuie la dispariția simptomatologiei neurologice.

SINDROMUL DIGEORGE (MIM 188400)

Definiție. Sindromul DiGeorge este o boală genică, tabloul morbid constând dintr-un sindrom malformativ, hipocalcemie neonatală, hipoplazia/aplazia timusului, hipoparatiroidism, asociate cu microdeleția brațului lung al cromozomului 22.

Istoric. A fost descris de Angelo DiGeorge în 1968.

Incidență. Sindromul DiGeorge are o incidență de aproximativ 1/2000-1/4000 nou-născuți vii.

Genetică. Pe parcursul ultimelor decenii au existat mai multe ipoteze cu referire la cauzele care duc la apariția sindromului DiGeorge. Ammann și colab. (1982) în cercetările lor au constatat că la unii pacienți cu fenotip caracteristic pentru sindromul DiGeorge boala este provocată de embriopatie (diabet matern, alcoolism). Demczuk și colab. (1995) au raportat pacienți cu caracteristici clinice sugestive pentru sindromul DiGeorge la care examenul citogenetic a constatat translocății balansate $t(2;22)(q14.1;q11.1)$. Daw și colab. (1996) au raportat 5 cazuri cu simptomatologia clasică a sindromului DiGeorge la care examenul cromozomial prin FISH test a detectat doar deleții în brațul scurt al cromozomului 10 segmentul 10p13/10p14. Astăzi este unanim acceptat că sindromul DiGeorge este o maladie caracterizată de un polimorfism genic impresionant (mai mult de 30 gene) cuprinzând următoarele leziuni:

- Deleție în genele TBX1, DGS, CTHM, CAFS, TGA, DORV, VCFS, DGCR locus 22q11.2. (MIM 188400).
- Deleție în genele DGCR2, IDD localizate în zona critică a brațului lung al cromozomului 22 locus q11.2. (MIM 600594).
- Deleție în zona critică a genei 8 a brațului lung al cromozomului 22 locus q11.2. (MIM 609030).
- Deleție în zona critică a genei DGS1 a brațului lung al cromozomului 22 locus q11.2. (MIM 601755).
- Deleție în genele DGCR2, DGS2 locus 10p14-p13 (sindromul DiGeorge/sindromul velocardiofacial complexul 2 (MIM 601362).

Fernandez și colab. (2005), cercetând mai multe familii cu sindromul DiGeorge, au constatat că nu există o corelație între gradul leziunilor locale și manifestările clinice ale deleției 22q11. Haploinsuficiența în genele TBX și TBX 1 este responsabilă de apariția unor forme de MCC, a despicăturii palatine și dismorfiei cranio-faciale distinctive. Delețiile în genele DGS1, DGCR sunt cauza producerii hipoplaziei timusului, hipocalcemiei, surdității și schizofreniei. Malformațiile cardiace conotruncale sunt asociate de deleția

în gena CTHM 22q11.2 (transmitere autozomal-recesivă). În 80-90% dintre cazuri mutațiile sunt *de novo*. Cazurile moștenite constituie 5-28%. Mai frecvent boala se moștenește de la mamă care prezintă aspect fenotipic minor. Modul de transmitere a bolii poate fi autozomal-dominant (80-90%), autozomal-recesiv sau X-lincat.

Simptomatologie. Se atestă forme clinico-evolutive complete și parțiale de boală. În formele complete bolnavii cu sindromul DiGeorge manifestă:

Agenezia sau hipoplazia timusului constituie o parte componentă a sindromului DiGeorge. În cursul vieții embrionare se produce o perturbare a dezvoltării structurilor derivate din perechile a 3-a și a 4-a de punji faringiene. Timusul este foarte redus ca dimensiuni sau chiar lipsește la 1/3 dintre pacienți. Imunodeficiența severă combinată în aceste situații se caracterizează prin deficitul ambelor compartimente ale imunității, atât celular, cât și cel humoral. Deficiența se datorează absenței celulelor stem de origine tamică a limfocitelor. Adeseori, timusul există sub forma glandelor ectopice. Imunitatea mediată humoral este normală, reflectată în valorile normale ale concentrației imunoglobulinelor. Agenezia tamică este însoțită de absența paratiroidelor și, de aceea, pacienții, inițial, prezintă alte simptome, cum este hipocalcemia. În jurul a 20% dintre bolnavi au hipotiroidie congenitală.

Dismorfie cranio-facială cu grad diferit de expresivitate, caracterizată prin: microcefalie, fante palpebrale înguste, hipertelorism, arii malare șterse, nas lung bulbos cu aripi nazale hipoplazice, atrezia coanelor, filtru scurt, retrognatism, urechi displazice, jos plasate. Fața copilului este lungă, uneori asimetrică. Asimetria facială se observă mai bine în timpul râsului sau plânsului și este cauzată de hipoplazia ușoară a mușchiului depresor al unghiului gurii [53, 56].



Sindromul DiGeorge. Dismorfie cranio-facială.

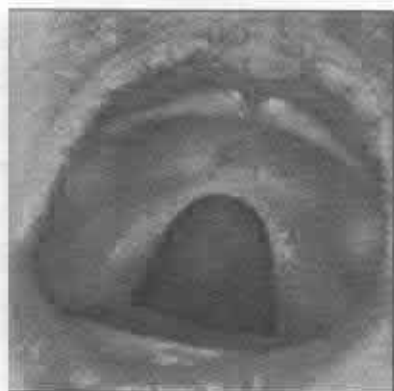
Hipocalcemia neonatală (73%-80%), semn caracteristic în sindromul DiGeorge, se manifestă în primele 48 ore de viață și se traduce clinic prin hiperexcitabilitate, tremurături, mioclonii, hiperreactivitate la stimulii externi, semnul Chwostek pozitiv, convulsii localizate sau generalizate, cianoză, episoade de apnee, accese de tahipnee cu respirație superficială. Poate fi prezentă și o simptomatologie nespecifică: refuzul alimentației, distensie abdominală, letargie sau moarte subită.



Angiografie cu contrast.
Anomalie de dezvoltare a arterei carotide.

Malformațiile congenitale de cord, frecvente în sindromul DiGeorge (75-80%), sunt determinate în principal de MCC conotruncale complexe: trunchi arterial comun (34-41%); tetralogia Fallot (8-35%); stenoza/atrezia arterei pulmonare cu DSV (19-24%), dublă cale de ieșire a VD (mai puțin de 5%); transpoziția de vase mari (mai puțin de 1%). Printre malformațiile izolate sunt: arc aortic izolat (24%), arc aortic întrerupt (50-89%), DSV (10%), PCA. Caracteristice sindromului DiGeorge sunt anomaliile vaselor cervicale [6, 134].

La o mare parte dintre bolnavi (31-85%) se întâlnesc *anomalii de dezvoltare a palatului dur și a uvulei* (despicătură completă sau parțială) însoțite de insuficiență velofaringiană, ce determină refluarea lichidelor pe nas în timpul sugerii, înghițitului, defecte de vorbire (vorbirea nazală).



Schiazopalatin în formă de U. Schiazopalatin în formă de V.

Anomaliile de dezvoltare ale creierului sunt caracterizate de holoprosencefal, exprimat clinic printr-o fosă orbitală mediană unică (ciclopie), nasul fiind înlocuit printr-un apendice proboscidian situat deasupra ochiului. În general, cicopii nu prea sunt viabili, sau decedează repede după naștere. Mai rar se atestă meningocelul (hernierea meningelor printr-un defect al craniului sau al coloanei vertebrale), hidrocefalie. Leziunile creierului evoluează cu tetanie, epilepsie. Semnificative sunt și tulburările de comportament. Anxietatea, stările depresive, hiperactivitatea, deseori, domină starea psihoemoțională a pacientului. La 25% dintre copii cu sindromul deleției cromozomului 22q 11.2 în perioada adolescenței s-au constatat semne de schizofrenie, autism [67, 125]. La unele persoane se constată retard motor și mental ușor sau moderat.

Anomalii oftalmologice: embriotoxon posterior, despicătura pleoapei, ambliopie, strabism, strabism complicat.

Anomaliile scheletului întâlnite în 32-60% din cazuri sunt caracterizate de anomalii de dezvoltare ale membrilor, vertebrelor, scolioză, cifoză asociate cu hipostatură în prima copilărie, malformații ale mâinilor și picioarelor. Cu anii, retardul statură-ponderal dispare, iar în unele cazuri poate apărea obezitatea. Asocierea degetelor lungi și subțiate la tabloul clinic poate fi calificată ca marker al acestui sindrom.



Aspect caracteristic al mâinilor (degete lungi și subțiate) în sindromul DiGeorge.

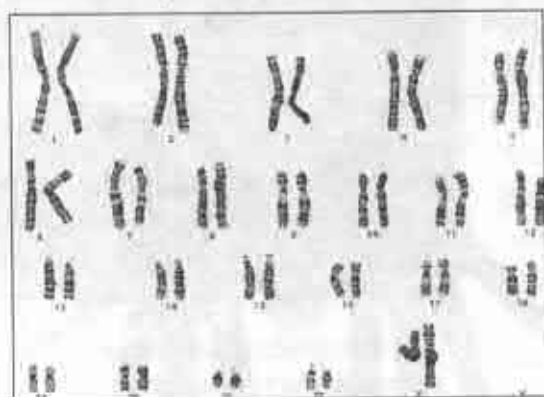
Printre alte anomalii, în sindromul DiGeorge se observă malformații ale tubului digestiv (atrezia esofagului, fistulă traheoesofagiană, anomalii de rotație a intestinului), anomalii ale sistemului urogenital (displazie cistică a rinichilor, agenezie unilaterală, hidronefroză), hernii cu localizare diferită. La 60% dintre bolnavi se constată hipoacuzie cauzată de otitele recurente pe fundalul imunodeficienței. Circa 35% dintre adolescenți sau maturi au seboree sau acnee severă.

Investigații paraclinice selective. Testele biochimice relevă nivel scăzut în ser al Ca, Mg și glucozei. La fel, se constată un nivel scăzut al limfocitelor T și B, a IgA, IgM, IgG, CD3/CD4. Examenul radiologic al scheletului confirmă malformațiile asociate (anomalii ale membrilor, vertebrelor, scolioză). Electrocardiograma, totdeauna modificată, prezintă disritmie difuză,

Q-T alungit, unda T ascuțită, amplă și simetrică (tulburări ionice). Ecocardiografia Doppler furnizează date despre formele anatomice ale MCC, complianța ventriculară. TC și RMN sunt utile în diagnosticul ageneziei, hipoplaziei timusului, anomaliilor creierului, patologiei aortei. În unele cazuri de suspicte a coarctației aortei, chiar și în cazul ecografiei normale, se decide asupra necesității examenului prin aortografie de contrast. Angiografia vaselor cervicale poate evidenția anomalia de dezvoltare severe.

Consultații ale specialiștilor: cardiolog, oftalmolog, chirurg maxilofacial, urolog, neurolog, surdolog, ortoped, ORL, logoped, psiholog, genetician.

Diagnostic clinic. Triada clasică (hipocalcemie, imunodeficiență secundară absenței sau hipoplaziei timusului, MCC) permite a stabili diagnosticul.



Cariograma unui copil cu sindromul DiGeorge. Deleție în brațul lung. Cr.22.

Diagnostic prenatal. Ecografia fetală efectuată în trimestrele I-II de sarcină evidențiază polihidramnios, multiple anomalii de dezvoltare. Diagnosticul citogenetic molecular este diagnosticul de certitudine. Colectarea celulelor fetale prin metode invazive (amniocenteză) și examenul citogenetic prin FISH test permit în circa 90% dintre cazuri confirmarea deleției în cromozomul 22q11.2/22q13.

Tratamentul medical se axează pe prevenirea eventualelor complicații. În perioada neonatală se iau măsuri pentru menținerea respirației adecvate, prevenirea aspirațiilor (alimentație prin gavaj gastric), pneumoniilor, insuficienței cardiace. Pentru a reduce nivelul hipocalcemiei se recomandă administrarea preparatelor de calciu și vit. D. În imunodeficiențe severe se utilizează tehnici de transplant al măduvei osoase, timusului (la copii mai mari de 6 luni) [153].

Tratamentul chirurgical prevede intervenții corectoare a anomaliilor existente. Este important ca în perioada preoperatorie să se țină cont de nivelul de Ca și statusul imunologic.

Evoluția și prognosticul depind de gravitatea insuficienței velofaringiene în perioada neonatală, a imunodeficienței și de gradul tulburărilor indicilor hemodinamici în MCC. În formele complete de boală 55% dintre copii decedază

în prima lună de viață, 8% în primul an de viață. Cauzele principale de deces sunt insuficiența cardiacă, hipertensiunea pulmonară, pneumoniile prin aspirație sau prin infecții grave (inclusiv micoze) favorizate de imunodeficiența severă. Sindromul DiGeorge poate fi asociat cu maladii difuze ale țesutului conjunctiv (artrită juvenilă idiopatică – Sullivan, 1997), purpura trombocitopenică imună (Levy, 1997), astmul bronșic (Staple, 2005). Evoluția anomaliilor cardiace este severă și o mare parte dintre copii mor în cursul primului an de viață din cauza insuficienței cardiace, hipertensiunii pulmonare și a infecțiilor recurente.

Q79.6 SINDROMUL EHLERS–DANLOS (MIM 130050)

Definiție. Sindromul Ehlers–Danlos reunește un grup eterogen de boli genetice ale țesutului conjunctiv, caracterizate prin hipermobilitate articulară, extensibilitate tegumentară și fragilitate tisulară. Sunt descrise 11 tipuri de anomalii ale țesutului conjunctiv în sindromul Ehlers–Danlos. Manifestările cardiace prin anomalii ale aortei se regăsesc în tipul IV.

Incidență. Sindromul Ehlers–Danlos este cea mai frecventă maladie ereditară a țesutului conjunctiv. Incidența ei este estimată la 1/3000-1/10000 de nașteri.

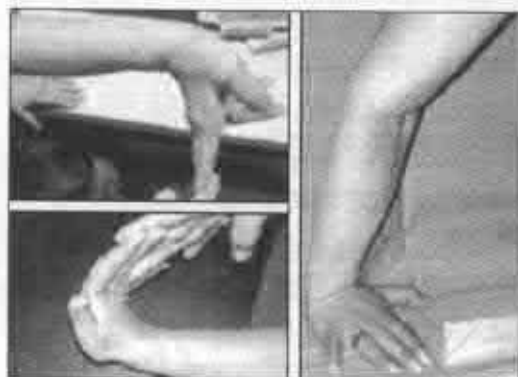
Istoric. Primele comunicări ale acestei maladii au fost raportate de Ehlers și F. Danlos în 1899.

Genetică. Transmiterea bolii este de trei tipuri: autozomal-dominantă (cea mai frecventă), autozomal-recesivă și autozomal-recesivă legată de cromozomul X. Sindromul Ehlers–Danlos este caracterizat printr-o eterogenitate genetică marcantă. Tipul IV (vascular) de boală este determinat de mutații în genele COL3A1, mai rar, a COL1A1 (cromozomul 2q31) care codifică sinteza proteinelor structurale în funcția cărora sunt asigurarea formei și organizarea celulelor și a țesuturilor. Citoscheletul este alcătuit din trei tipuri de proteine filamentoase: filamente de actină, filamente intermediare și microtubuli.

Simptomatologia este dominată de anomalii ale tegumentelor caracterizate prin hiperelasticitate (cutis laxa), pielea fiind fragilă și se rupe ușor la șocuri minime. Traumatismele ușoare produc leziuni extinse ale pielii, urmate de o cicatrizare îndelungată și dificilă, lăsând în unele cazuri escare atrofice.

Caracteristice sunt echimozele spontane (fără tulburări de coagulare), formațiunile pseudotumoroase (calcificate cutanate), în special în regiunile coatelor, genunchilor.

Anomaliile de structură a țesutului conjunctiv implică și structurile peri-articulare (capsula, ligamentele, tendoanele, fasciile musculare producând o hipermobilitate excesivă a acestora însoțită adesea de luxații parțiale sau totale care se pot asocia cu o artroză precoce a articulațiilor.

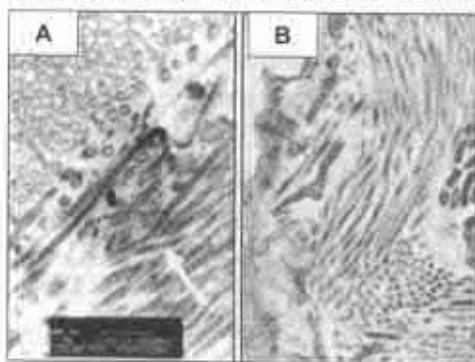


*Sindromul Ehlers-Danlos.
Hipermobilitate articulară*

Caracteristice pentru copiii cu sindromul Ehlers-Danlos sunt *anomaliile scheletului*: scolioză, cifoză, cifoscolioză, *pectus carinatum*, *pectus excavatum*, dislocația congenitală a șoldului, patelei, umărului, sindactilii, *picior equinovar*.

Anomaliile oftalmologice întâlnite la o parte (32-35%) dintre copii sunt caracterizate prin: subluxația, dislocația cristalinului, cheratoconus, dezlipirea retinei, miopie.

Anomaliile disecate ale aortei și rupturile spontane ale arterelor mari sunt o complicație gravă a acestui sindrom, dar în perioada copilăriei se întâlnesc destul de rar. O altă afectare cardiacă, precum prolapsul de valvă mitrală, este frecventă.



Microscopie electronică. A – țesut conjunctiv sănătos; B – anomalia țesutului conjunctiv în sindromul Ehlers-Danlos.

Diagnosticul este clinic și poate fi susținut, pentru anumite tipuri, de biopsia cutanată și cultivarea fibroblaștilor.

Managementul terapeutic, riscul recurenței este similar cu cel din sindromul Marfan. Echipele chirurgicale de reanimare trebuie să cunoască riscurile legate de acest sindrom înainte de orice intervenție. Sutura plăgilor trebuie să fie fine (fir neresorbabil, lăsat mult timp pe loc).

Q77.6 SINDROMUL ELLIS-VAN CREVELD (MIM 225500)

(Sinonim: displazie mezoectodermală)

Definiție. Sindromul Ellis-Van Creveld este o maladie genetică care se caracterizează clinic prin deformații ale epifizelor osoase însoțite de nanism, displazie ectodermică, malformații ale organelor interne.

Istoric. Simon van Creveld (Amsterdam) și Ricard W.B Ellis (Edinburgh) comunică, fiecare aparte, în lucrările unui congres al pediatriilor din Anglia (sfârșitul anilor '30 ai sec. XX) două cazuri clinice foarte asemănătoare în aspectul simptomatologiei, lansând ipoteza unui defect genetic comun ce stă la baza sindromului malformativ descris de ei. Din 1940 această maladie poartă numele autorilor.

Incidență. Cea mai înaltă incidență (5/1000 nou-născuți vii) a fost înregistrată la populația din localitatea Old Order Amish (Pensilvania, SUA). În aceste regiuni sunt acceptate căsătoriile interfamiliale și rata purtătorilor de genă mutantă la ei constituie circa 13%. Indicii generali ai incidenței bolii în SUA sunt estimați la 1:60 000 nou-născuți vii. Studiile efectuate în Emiratele Arabe Unite constată o prevalență a acestui sindrom de 0,52‰.

Genetică. Din punctul de vedere al defectului genetic s-au identificat mutații în mai multe gene: EVC, EVCL, EVC2, LBH localizate pe cromozomul 4p16. Mutațiile în majoritatea cazurilor sunt *de novo*. Boala are transmitere autozomal-recesivă cu expresivitate variabilă și, foarte rar (în familii consangvine), autozomal-dominantă.

Simptomatologie. Manifestările clinice ale sindromului Ellis–Van Creveld au un polimorfism marcat prin leziuni ectodermice complexe. Ectodermul este cea mai externă dintre cele trei păтури germinale primare ale embrionului, din care derivă epidermul, fanerele, învelișul epitelial al stomodeumului și proctodaemului (depresiune ectodermică formată de dezvoltarea zonelor care înconjoară partea anală a membranei cloacale), tubul neural cu toate derivatele acestuia. Anomaliile ce se produc în maturizarea acestor structuri embrionare duc la diformități sau monstruoziități uneori incompatibile cu viața [82, 214].

Displazia ectodermică, asociată acestui sindrom în 93-98% dintre cazuri, are următoarele caracteristici:

Nou-născutul și sugarul mic au masă corporală mică, corp mic, membre scurte în raport cu trunchiul, deformații ale toracelui. La unii copii la naștere pot fi prezenți dinți mărunți lipsiți de smalț dentar și care repede cad. În cazuri grave,



Sindromul Ellis–Van Creveld. Displazie ectodermică. Buza superioară este foarte scurtă și se unește cu marginea de sus a gîngiei maxilarului.

se constată palatoschizis, absența frenului labial, atrofia sau absența părului. Buza superioară este foarte scurtă și se unește cu marginea de sus a gingiei maxilarului.

Expresivitatea clinică a bolii la copilul mai mare este determinată de gradul condrodistrofiei (defecte în osificarea endocondrală).

Condrodisplazia și micromelia (dezvoltarea incompletă în lungime a măduvei spinării), polidactilia bilaterală, postaxială, clinodactilia la mâini (semn constant), întâlnite aproape în toate cazurile de boală (80-90%), redau o înfățișare particulară a copilului. Clinodactilia și polidactilia la degetele piciorului se întâlnesc mai rar (40%).



Sindromul Ellis-Van Creveld. Polidactilie.
Clinodactilia degetelor.

Anomaliile scheletului (20-30%) cuprind torace îngust și aplatizat, umeri jos plasați, lordoză lombară, fuziunea oaselor carpale, *genovalgus*, coaste scurte, crista iliacă mică, *cubitus valgus*. Atunci când cutia toracică este lungă și aplatizată în toate diametrele, bolnavul manifestă dispnee, fenomene de

insuficiență respiratorie permanentă. Pot să apară cianoză, crize de apnee, IC congestivă, agravate remarcabil de infecții pulmonare supraadăugate.

Malformațiile de cord se observă la 50-60% dintre bolnavi. Cea mai frecvent înregistrată anomalie de cord în sindromul Ellis-Van Creveld este atriu unic (40%), mai rar DSV, DSA, canal arterial patent, canal atrioventricular comun, anomalii ale valvelor.

În literatură sunt descrise și alte asocieri, cum ar fi leziunile hepatice cu icter precoce și ciroză hepatică congenitală, insuficiența pancreatică exocrină, insuficiența renală progresivă, atrezia vulvei, hipospadia, epispadia, microfalosul, criptorhidia, nefrocalcinioza, agenezia renală, megaurterul, dilatarea tubilor renali, cataracta, degenerescența retinei, coloboma irisului, cataracta (15%), afecțiuni ale organelor hematopoietice [82, 214, 217].

Nanismul este semnul patognomonic al sindromului Ellis-Van Creveld (100%). Talia medie a unui adult nu depășește 109-115 cm.

Investigații paraclinice selective. Examenul radiologic ajută la precizarea malformațiilor scheletului. Radiografia toracelui evidențiază torace alungit, asemănător unui clopot. Diametrele antero-posterior și transvers sunt

micșorate. Coastele sunt scurte, demineralizate și orizontalizate, cu o proeminență remarcabilă a cartilajelor condro-costale (confundate cu mătăniile costale rahitice). Pot fi evidente tulburările de ventilație sau zone de condensare, dacă se supraadaugă afecțiuni acute bacteriene. Claviculele sunt situate mai sus și au formă de ghidon de bicicletă. Examinarea radiologică a altor segmente osoase confirmă membre scurte, falange scurte (+/- polidactilie postaxială), aspectul de trident al marginii acetabulare, osificarea prematură a epifizei proximale a femurului.



Sindromul Ellis-Van Creveld. Copil de 3 ani. Osificarea prematură a epifizei proximale a femurului. Aspect de trident al marginii acetabulare.

Electrocardiografia, ecocardiografia Doppler prezintă date despre malformațiile cardiace existente. Ultrasonografia renală evidențiază nefrocalcinoza, agenezia renală asociată acestui sindrom. Examenul histologic al zonelor de creștere confirmă dezorganizarea condrocitelor.

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, ortoped, oftalmolog, genetician, chirurg maxilofacial.

Diagnosticul clinic se stabilește în baza semnelor clinice: nanism disproporțional, polidactilie postaxială, displazie ectodermică, asociate cu anomalii ale organelor interne, inclusiv MCC.

Diagnostic prenatal. Screening-ul ecografic (trimestrele I-II) poate evidenția mișcări fetale lente, stagnarea creșterii intrauterine, oligohidramnios (prezent în agenezia renală), despiciăturile palatine, polidactilia, sindactilia, hipertelorismul, malformațiile cardiace, membrele scurte, condrodizplazii. Ecocardiografia fetală concretizează caracterul leziunilor cardiace. Diagnosticul molecular bazat pe studiul celulelor fetale colectate prin amniocenteză sau biopsia corionului confirmă diagnosticul (2/3 dintre bolnavi) prin studiul ADN-ului (mutații în gena EVC 4p16).

Tratamentul specific lipsește. **Tratamentul chirurgical** prevede corecția malformațiilor.

Evoluția și prognosticul este greu de prevăzut, existând forme clinice de gravitate variabilă. Majoritatea copiilor (60-70%) mor în perioada perinatală din cauza asfixiei (torace îngust, hipoplazie pulmonară) și IC congestive. Doar 1/5 dintre bolnavi supraviețuiesc perioadei perinatale. Leziunile renale agravează prognosticul și evoluția bolii. Puținele cazuri care ating vârsta adolescenței au talie mică, dezvoltă, de obicei, insuficiență renală cronică. Unele persoane ating vârsta de 40-45 ani și pot avea un mod de viață obișnuit, acomodat la deficiențele persistente. **Riscul recurenței** este de 25% în cazurile cu transmitere autozomal-recesivă și de 50% în familiile consangvine.

Q.87.0 SINDROMUL GOLDENHAR (MIM 164210)

(Sinonime: displazia oculoauriculovertebrală, microsomia hemifacială)

Definiție. Sindromul Goldenhar, denumit și displazia oculoauriculovertebrală sau microsomia hemifacială, este o maladie ereditară caracterizată de anomalii ale feței, ochilor, urechilor și vertebrelor asociate cu malformații viscerale.

Istoric. Maladia a fost descrisă prima dată de Maurice Goldenhar în 1952 prezentând cazul unui copil cu asimetrie facială, microotie ipsilară leziunilor feței și anomalii ale vertebrelor cervicale. Ulterior Gorlin și colab., Saraux și colab. (1963) au demonstrat că maladia este o displazie oculoauriculovertebrală unilaterală care se asociază și cu leziuni ipsilare ale altor organe, inclusiv a osului radial.

Incidența este de 1:3000 – 1:26500 născuți vii.

Genetică. Boala poate avea atât transmitere autozomal-dominantă, cât și recesivă și este cauzată de mutații în gena HFM locus 14q32. Există păreri că sindromul Goldenhar apare drept consecință a hemoragiilor fetale produse în regiunile arcului brahial în perioada embriogenezei [MIM]. Persoanele de sex masculin sunt afectate mai frecvent (M/F 3/2).

Simptomatologie. Maladia este simptomatică de la naștere prin:

Dismorfia cranio-facială, întâlnită la 65-70% din pacienții afectați, este caracterizată printr-o asimetrie facială (hipoplazia osului zigomatic, a maxilarului, mandibulei și a musculaturii faciale). La o parte dintre pacienți se observă anomalii de dezvoltare (unilaterală) a urechilor (urechi mici cu accesorii cutanate preauriculare și fistule, anotie), despicătură palatină și/sau labială, anomalii de dezvoltare ale dinților, macrostomie. Ultima este con-

diționată atât de hipoplazia mușchiului depresor al unghiului gurii, cât și de agenezia glandelor parotide întâlnite destul de frecvent la acești bolnavi.



Sindromul Goldenhar. Dismorfie cranio-facială. A – hipoplazia osului zigomatic, a maxilarului, mandibulei și a musculaturii faciale; B – macrostomie (gură de pește), coloboma pleoapelor; C – accesorii cutanate preauriculare și fistule. (Division of Pediatric Surgery, Department of Surgery, University College of Medical Sciences and G.T.B. Hospital, New Delhi 110 095.)

Anomaliile de dezvoltare ale organelor sistemului respirator, ipsilaterale (pe aceeași parte) asimetriei feței (60-67%): atrezia coanelor, fistulă traheoesofagiană cu sau fără atrezia esofagului, hemihipertrofia laringelui, traheei, aplazia sau hipoplazia pulmonilor, defecte de formare a lobilor pulmonilor, traheomalacie.

Anomaliile de dezvoltare oftalmologice în sindromul Goldenhar se evidențiază destul de precoce și sunt caracterizate prin microftalmie, anoftalmie uni- sau bilaterala, blefarofimosă, îngustarea sau despicătura pleoapelor, colobomă iridiană, strabism, anomalii ale retinei. În jurul a 35% dintre cazuri la acești bolnavi se constată neoplazii epibulbare (dermoid, lipodermoid), mase ovoidale cu diametrul de până la 10 mm de culoare galbenă sau roz.



Sindromul Goldenhar. Colobomă iridiană și a pleoapei de sus. Chist dermoid epibulbar.

Malformațiile congenitale de cord, întâlnite în sindromul Goldenhar cu o variație de 15-58%, sunt determinate de anomalii complexe cu evoluție severă. Printre cele mai grave sunt clasate anomaliile de dezvoltare ale va-

selor pulmonare, tetralogia Fallot, ventriculul unic, drenajul venos pulmonar aberant total, transpoziția vaselor mari, atrezia pulmonară asociată cu DSV, DSA, PCA. Hemodinamica, în aceste cazuri, este marcată de hipervolemie, apoi de hipertensiune pulmonară și ICC. Mai rar, au fost înregistrate anomalii de poziție ale cordului, coarctația de aortă, anevrismul aortic, dublă cale de ieșire a ventriculului drept [188].

Malformațiile de dezvoltare ale sistemului nervos central, frecvente în sindromul Goldenhar, sunt determinate de microcefalie sau hidrocefalie, encefalocel occipital, formațiuni tumorale în corpii caloși, malformația Arnold-Chiari, siringohidromielie. Manifestările clinice sunt polimorfe și în 5-15% dintre cazuri duc la retard mental de diferit grad.

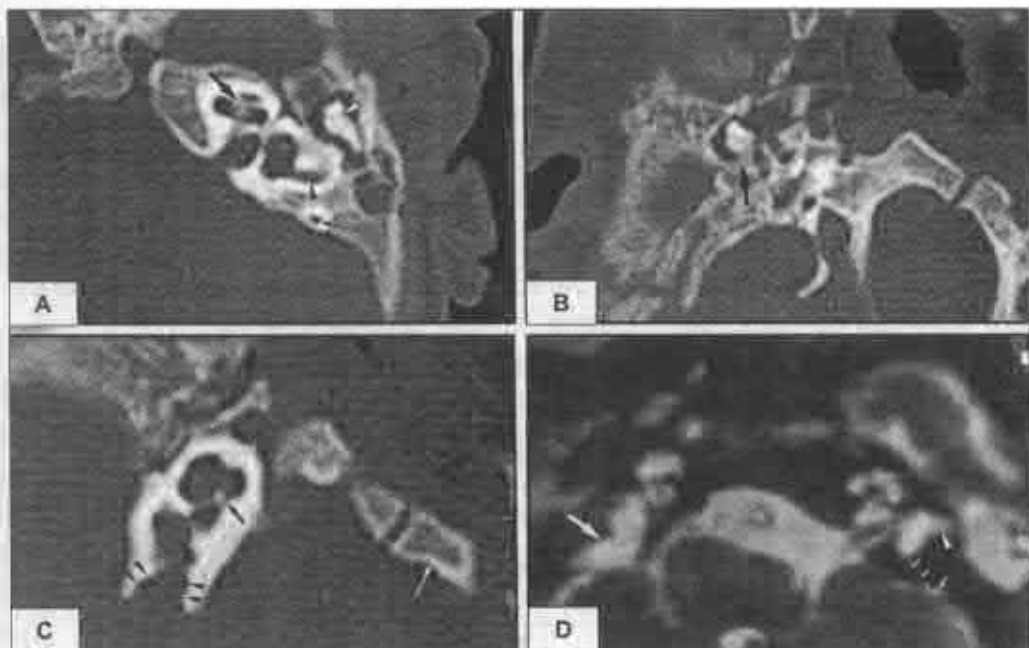
Anomaliile de dezvoltare ale sistemului osos sunt caracteristice prin semivertebre, anomalii de dezvoltare ale toracelui (hipoplazie unilaterală, anomalii ale coastelor), scolioză, cifoasă, aplazia radiusului și/sau a degetului mare, fuzionarea vertebrelor cervicale. Din cauza leziunilor osoase cervicale flexia sau extensia maximă a segmentului cervical este extrem de redusă, fenomen care poate produce complicații serioase în procesul de reanimare al copilului, în caz de anestezie generală [18].

La o parte dintre bolnavi se întâlnesc anomalii de dezvoltare ale rinichilor (rinichi și/sau uretere duble, poziții ectopice ale rinichilor, agenezie renală, reflux vezicoureteral, rinichi polichistic), sindromul aspleniei, arteră ombilicală unică, *situs inversus* [185, 188].

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, ortoped, urolog, oftalmolog, chirurg maxilofacial, surdolog, genetician.

Investigații paraclinice selective. Ecografia (cord, abdomen, cavități oculare) este necesară în vederea aprecierii formelor anatomice ale MCC, ale malformațiilor renale, depistării formațiunilor tumorale intracavitare. Audiografia este utilă pentru aprecierea tipului și gradului de hipoacuzie. Bronhoscopia se folosește în cazurile în care apar crizele de apnee, în weesing-ul persistent. Se pot depista anomaliile traheei, fistula traheoesofagiană, anomaliile de structură ale bronhiilor. Evaluarea spirometriei aduce date suplimentare în diagnosticul bolii.

Examenul radiologic furnizează date despre gradul afecțiunilor vertebrelor (hipoplazie, fuziune cervicală, malformația Arnold-Chiari, scolioză), pulmonilor (hipoplazie, hipertensiune pulmonară), cordului (cardiomegalie, anomalie de poziție) etc. Examinarea prin TC, RMN este cea mai performantă tehnică în depistarea anomaliilor cerebrale (agenezia corpilor caloși, hipoplazia emisferelor, neoplazii intracraniene) și leziunilor osoase ale feței.



Copil de 3 luni cu sindromul Goldenhar. A, TC. A – secțiune axială (1 mm) a osului stâng temporal normal; B – secțiune axială (1 mm) a osului temporal drept: canal auditiv îngust, deformarea structurilor cohleare interne; C – secțiune axială (1 mm). Asimetrie marcantă a structurilor osoase ale craniului bazal; D – secțiune axială (1 mm) 3D a ambelor oase temporale. Săgeata mare: malformație a structurilor aparatului vestibular; săgețile mici – structuri normale.

Diagnosticul clinic se stabilește în baza simptomatologiei distinctive (asimetrie facială cu microftalmie sau anoftalmie unilaterală, accesorii cutanate preauriculare și fistule, malformații multiple ale organelor interne).

Diagnostic prenatal. Ecografia fetală (începând cu primele 11-14 săptămâni de sarcină) poate pune în evidență: stagnarea creșterii intrauterine a fătului, oligohidroamnios, dismorfia cranio-facială, malformații ale scheletului, creierului, cordului, rinichilor. În cazuri cu malformații grave se recomandă întreruperea sarcinii. Studiul arborelui genealogic (forme familiale de boală, consangvinitate familială), identificarea purtătorilor sau a celor sigur afectați este utilă pentru profilaxia bolii.

Tratament specific lipsește. **Tratamentul chirurgical** prevede corecția malformațiilor la momentul oportun.

Evoluția și prognosticul sunt determinate de amploarea sindromului malformativ, oportunitatea și rezultatele corecției chirurgicale. O parte dintre bolnavi decedează în primii ani de viață, cauza principală fiind insuficiența cardiorespiratorie.

SINDROMUL HERMANSKY-PUDLAK (MIM 203300)

(Sinonim: Albinism asociat cu diateză hemoragică)

Definiție. Sindromul Hermansky-Pudlak este o boală autozomal-recesivă rară care se caracterizează prin albinism oculo-cutanat, sindrom hemoragic recidivant, malformații ale organelor interne.

Istoric. Primele cazuri de boală au fost raportate de Hermansky-Pudlak, în 1959. Ei au descris cazul a 2 persoane albișoare (un bărbat și o femeie) care sufereau de hemoragii repetate, femeia decedând la vârsta de 33 ani.

Incidență. Maladia este rară, incidența fiind estimată la 5/100000 locuitori.

Genetică. Sindromul este determinat de o mare eterogenitate genetică implicând următoarele gene: HPS1; HPS3; HPS4; HPS5; HPS6; HPS7; HPS8; DTNBP1 (dystrobrevin-binding protein); RU HPS6; RU2, KIAA1017 BLOC1S3, BLOS3 din cromozomii: 19q13, 11p15-p13, 10q24.32, 10q23.1, 5q14.1, 6p22.3, 3q24, 22q11.2-q12.2. Boala are transmitere autozomal-recesivă. În funcție de locusul mutației, sunt descrise 8 tipuri ale sindromului Hermansky-Pudlak.



Simptomatologie. Semnul clinic principal este culoarea albă a pielii, părului și a ochilor cauzate de defectul unei sau mai multor gene care sunt responsabile de producerea de melanină. Ca rezultat, melanina se secretă foarte puțin sau deloc. Persoanele născute cu o formă mai puțin severă de albinism prezintă păr și piele albe la naștere, dar acestea se închid la culoare odată cu vârsta. Albinismul este însoțit adesea și de lentigine, nevi pigmentari. Al 2-lea tip de albinism ca frecvență este

cunoscut sub denumirea de albinism ocular. Este caracterizat de absența culorii ochilor, însă pielea și părul au pigmentație normală. Există 5 forme de albinism ocular, unele producând mai multe probleme decât altele. Persoanele cu albinism pot avea o culoare a ochilor care variază de la un albastru-gri spre maroniu. De aceea, câteodată, din cauza luminii reflectate de retină aceste persoane par a avea ochii roșii. Toate persoanele cu albinism oculocutanat prezintă mișcări involuntare ale ochilor (nistagmus) și sensibilitate crescută la lumină. Pot exista strabismul, slăbirea vederii până la orbire. La unele persoane se înregistrează o frecvență mai înaltă a neoplaziilor, inclusiv cele oculare [78].

Malformații de cord: canal atrioventricular, sindromul hipoplaziei inimii stângi, comunicare anormală a venelor cave superioare, defectul septului atrial, sinus coronarian.

Alte afecțiuni: epistaxis, maladii restrictive ale pulmonilor, colită granulomatoasă, hemoragii intestinale, insuficiență renală, diateză hemoragică. Indicele protrombinic, numărul de celule plachetare și timpul parțial al tromboplastinei sunt în limite normale. Timpul de scurgere este alungit.

Diagnosticul se stabilește pe baza semnelor clinice caracteristice.

Tratament. Nu există tratament care să poată înlocui melanina absentă. Se pot doar trata și nu vindeca problemele oculare care însoțesc albinismul. De obicei, sunt necesari ochelarii de vedere care pot fi întunecați la culoare pentru a slăbi efectele cauzate de prea multă lumină solară. Persoanele cu albinism trebuie să evite expunerea prelungită la soare, deoarece poate duce la cancer de piele. Dacă expunerea nu poate fi evitată, ochelarii de soare și cremele cu factor de protecție solară ridicat sunt de mare utilitate.

Prognostic. Exceptând rarele cazuri care pot produce hemoragii catastrofale, accidente cerebrale, infarctul miocardic (anomalia coronarelor), durata de viață a persoanelor cu albinism nu este redusă.

Q87.2. SINDROMUL HOLT-ORAM (MIM 142900)

(Sinonime: displazia atriodigitală, sindromul mână – cord)

Definiție. Sindromul Holt-Oram, denumit și sindromul mână-inimă, este o maladie cu transmitere autozomal-dominantă caracterizată prin malformații cardiace, musculare și scheletice.

Istoric. M. Holt și S.Oram au fost primii care au descris sindromul mână-inimă în 1960 analizând cazul unei familii în care membrii a patru generații sufereau de malformații congenitale de cord și anomalia degetului mare la mână (insertie laterală). În 1961 McKusick și colab. comunică cazul unei mame și a fiicei sale care aveau defect al septului interatrial și mâini cu trei degete.

Incidența patologiei este estimată la 1:100000 nou-născuți cu afectarea egală a ambelor sexe [160].

Genetică. Transmiterea bolii este autozomal-dominantă cu penetrabilitate completă. Prin studii genetice s-a demonstrat că fenotipul pacienților cu sindromul Holt-Oram este determinat de mutații în genele TBX3, TBX5 localizate pe cromozomul 12q24.1-q22. La $\frac{3}{4}$ dintre pacienți maladia are caracter familial. [MIM, 32].

Simptomatologia este determinată de *malformații severe ale scheletului*, în special ale membrilor superioare, afectarea cardiacă. Defectele scheletice sunt caracterizate prin afectarea policelui (absența, hipoplazia, hipertofia sau poziționarea vicioasă a degetului mare la mână – 85%), afectarea radiusului (absența, hipoplazia sau fuzionarea cu osul ulnar – 64%), anomalia osului navicular, os carpal unic. Patologia osului carpal se atestă în toate cazurile acestui sindrom. Uneori, acest semn clinic este unicul care poate sugera prezența maladii. Printre alte anomalii ale membrilor au fost observate focomelia, mâna cu 3-4 degete.



Malformații ale membrilor superioare în sindromul Holt-Oram. Focomelie. Hipoplazia osului radial, mâini cu 3-4 degete, anomalii de poziționare a degetului mare.

Anomaliile sistemului muscular sunt paralele celor scheletice. Se atestă absența sau hipoplazia următoarelor grupe de mușchi: grupul tenar (policelile nu este capabil să efectueze opoziția); grupul trapez (extrapoziționarea omoplaților, umeri căzuți); mușchiul deltoid, biceps, triceps, mușchii extensori ai mâinii, abductor ulnar, supinator. Frecvent în procesul patologic sunt implicați mușchii pectorali (absența mușchiului pectoral mare). Musculatura membrului inferior nu este afectată. Leziunile pot fi uni- sau bilaterale, unice sau asociate, bilateral simetrice sau asimetrice. Se constată o frecvență mai mare (69%) a anomaliilor mâinii stângi care au și o gravitate mai mare.

Cu frecvență diferită se întâlnesc și alte anomalii ale scheletului: *pecus excavatum*, hipertrofia părții exterioare a claviculei, anomalii ale vertebrelor și a apofizei coracoide a omoplatului, cifoscolioză, clinodactilie, brahidactilie, hipoplazia mușchiului deltoid.

Malformațiile congenitale de cord izolate sau asociate se atestă în proporție de 75-85%. Cele mai des întâlnite MCC sunt: DSA (tip ostium primum, ostium secundum), DSV, atrezia tricuspidei, anomalia vaselor coronariene,

transpoziția vaselor mari, prolapsul valvei mitrale. Mai rar, au fost observate coarctăția de aortă, tetralogia Fallot, stenoza, hipoplazia AP, ductul arterial patent, malformația arcului aortei, re poziția arterei subclaviculare, hipoplazia inimii stângi, canalul atrioventricular complet, ventriculul unic. Deseori leziunile cardiace conduc la apariția HTP care agravează semnificativ starea pacientului. În jurul a 30-35% dintre pacienți se nasc cu bloc atrioventricular de diferit grad care are o evoluție progresivă până la bloc atrioventricular complet. Indiferent de faptul că acești pacienți manifestă bradicardie, la ei se pot declanșa crize de tahicardie paroxistică, inclusiv flutter atrial. Anomaliile de dezvoltare ale căilor de conducere pot fi și izolate [3].

Printre anomaliile asociate (25%) în sindromul Holt–Oram pot fi: sindromul Rokitansky–Kuster–Hauser, atrezia rectului, fistula recto-vaginală, agenezia renală (unilaterală), atrezia duodenală. O parte dintre copii suferă de hipoacuzie de grad diferit. În literatură sunt descrise mai multe cazuri de focomelie asociată cu diferite tumori, în special, limfosarcoame, anemie hipocromă, uremie [23]. Nivelul intelectual al copiilor nu este afectat.

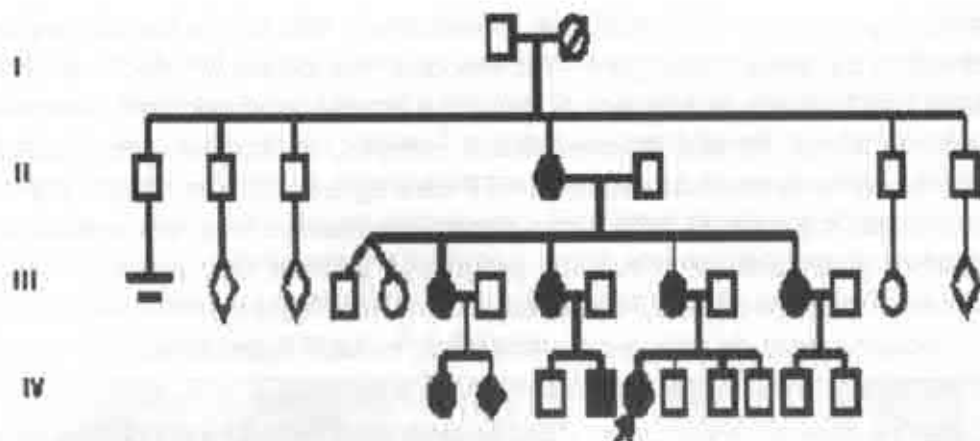
Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, ortoped, genetician.

Investigații paraclinice selective. Examenul radiologic evidențiază anomaliile osoase, apreciază schimbările hemodinamicii pulmonare, determină mărimea taliei cordului. Electrocardiografia prezintă: bloc atrioventricular de diferite grade (95%), bloc de ramură stângă a fasciculului His, disfuncția nodulului sinuzal, bradicardie, fibrilație/flutter atrial, tahicardie supraventriculară, sindromul WRW, complexe ventriculare premature. Ecocardiografia Doppler confirmă defectele cardiace primare, apreciază gradul de complianță ventriculară. RMN denotă hipoplazia musculaturii afectate și coexistența dezorganizării progresive neuro-musculare.

Diagnosticul postnatal se stabilește în baza simptomatologiei clasice (malformații cardiace asociate cu anomalii ale scheletului, în special ale mâinii).

Diagnostic prenatal. Ținând cont de severitatea malformațiilor întâlnite în sindromul Holt–Oram și transmiterea autozomal-dominantă a bolii, diagnosticul prenatal are o deosebită importanță și este obligatoriu pentru familiile în care există cazuri de boală. Posibilitățile actuale de a apela la metode de concepție in vitro cu material genetic sănătos conservat (banc ADN) încurajează aceste familii afectate să aibă un copil sănătos [160].

Identificarea purtătorilor sau a celor sigur afectați se începe prin analiza arborelui genealogic.



Arborele genealogic al unui pacient cu sindromul Holt–Oram.



Sonografia tridimensională a fătului. Secțiune sagitală. Scurtarea membrului superior. Absența policelului.

Ecografia fetală efectuată cu aparate performante și de specialiști calificați în domeniu, permite evidențierea malformațiilor membrului superior în 50% dintre cazuri încă în primele 11 săptămâni de sarcină. Totodată s-a constatat că evaluarea foarte precoce a markerilor ecografici “de linia a doua” în trimestrul I determină o creștere a procentului de rezultate fals pozitive. Ținând cont de aceste date, FMF (Fetal Medicine Foundation), care susține screening-ul prenatal precoce (de trimestru I)

pentru anomaliile cromozomiale, recomandă ca acest test să se facă între 11 + 6 și 12 + 6 săptămâni de gestație [177].

Tratamentul medical este simptomatic și este direcționat împotriva complicațiilor. Insuficiența cardiacă, hipertensiunea pulmonară sunt tratate după principiile generale acceptate în cardiologia pediatrică. Este necesară monitorizarea tulburărilor de ritm. Profilaxia endocarditei bacteriene este indicată în prezența focarelor cronice de infecție, după intervenții chirurgicale.

Tratamentul chirurgical prevede corecția chirurgicală a malformațiilor existente. În blocul atrioventricular simptomatic se implantează *pacemaker-ul*. Bolnavii beneficiază de proteze ale membrului.

Evoluție. Prognostic. În cazuri severe de boală, dacă nu se intervine operatoriu, deseori apare insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea pulmonară care sunt cauza decesului precoce. Alte complicații grave sunt tulburările de conductibilitate, flutterul atrial, endocardita bacteriană. Formele ușoare și moderate de boală sunt compatibile cu o evoluție îndelungată și nu afectează grav calitatea vieții copilului. Riscul recurenței este de 50% în cazurile familiale de boală. În mutații *de novo* riscul recurenței bolii la următoarele sarcini este mic (1%).

SINDROMUL IVEMARK (MIM 208530)

(Sinonim: sindromul aspleniei sau ageneziei splenice asociate cu malformații cardiace)

Definiție. Sindromul Ivemark este o malformație congenitală gravă ce reunește tabloul clinic al aspleniei, malformațiilor cardiace și heterotaxiei organelor interne.

Istoric. Prima descriere aparține lui Ivemark, Oldfelt și Zetterstrom în anul 1959.

Incidența este în jurul a 1:6000 nou-născuți vii.

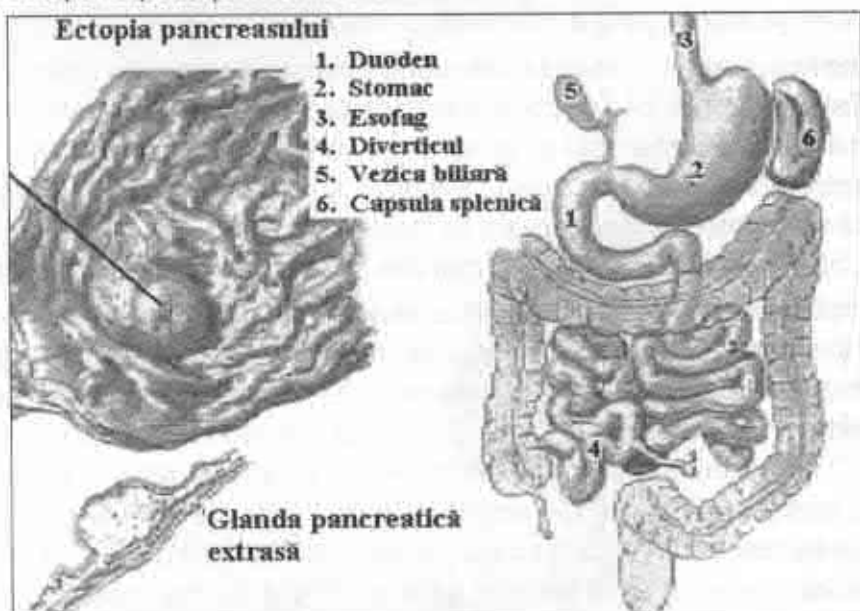
Genetică. Genele responsabile pentru sindromul Ivemark nu sunt cunoscute. Este știut doar că controlul splenogenezei care se sfârșește la a 4-a săptămână de gestație este asigurat de gena HOXD11. Cele mai frecvente sunt cazurile sporadice de boală. Simpson și Zellweger (1973) afirmau că maladia se întâlnește mai frecvent în familiile consangvine, modul de transmitere fiind recesiv. Sunt afectate mai des persoanele de sex masculin.

Simptomatologie. Tabloul clinic este determinat de gradul leziunilor viscerale și caracterul heterotaxiei organelor interne. Boala poate fi diagnosticată din primele zile de viață. Primele manifestări clinice la nou-născut sunt determinate de masă corporală mică, detresa respiratorie și insuficiența cardiacă. Copiii manifestă cianoză, tahipnee, geamăt expirator, retracție sternală și intercostală, bătăi ale aripilor nasului, crize de apnee, diminuarea murmurului respirator, impuls jugular accentuat. Principala cauză a detresei respiratorii la acești bolnavi este hipoxia, susținută de malformații grave ale sistemului cardiorespirator, poliglobulie și heterotaxia organelor interne, în special hernia diafragmatică. Copiii au dificultăți severe de alimentație care le agravează și mai mult starea generală prin deshidratare, tulburări metabolice grave. Fenotipul pacientului nu este schimbat.

Malformațiile de cord ce se regăsesc în simptomatologia sindromului Ivemark sunt: transpoziția vaselor magistrale (72%), stenoza, atrezia arterei

pulmonare (88%), drenajul venos pulmonar aberant total (72%), cale dublă de ieșire a ventriculului drept, canal atrioventricular, DSA, DSV, atrezia valvei tricuspidiene, vena cavă superioară dublă. Evoluția defectelor cardiace este extrem de gravă prin complexitatea lor și tulburările importante ale hemodinamicii. Din primele zile apar semne de insuficiență cardiacă congestivă cu edeme, hepatomegalie, pericol de formare a trombilor endovasculari și declanșarea edemului pulmonar [111, 213].

Heterotaxia (poziționarea anormală sau transpoziția organelor) completează simptomatologia sindromului Ivemark. Se diferențiază două forme de heterotaxie: completă și incompletă. Deseori se întâlnesc forme intermediare de poziționare anormală a organelor. Poate fi o situație a stomacului pe dreapta, situarea pe centru sau pe stânga a ficatului. Intestinul poate fi rotat incorect și poate avea o obstrucție pe traiect (volvulus). Inimaginabile sunt variațiile ectopiilor organelor în sindromul Ivemark. Drept exemplu este cazul unui pacient decedat și care la prima vedere în timpul autopsiei nu avea glanda pancreatică. Cercetarea ulterioară a demonstrat că pancreasul a fost translocat pe suprafața internă a stomacului.



Translocația pancreasului în stomac

De obicei, ectopia organelor este asociată cu anomalii structurale ale organelor: ectopia și hidronefroza renală; despicătura pancreasului, fibroza parenchimului, chisturi.

Anomaliile aparatului respirator întrunesc anormalități în formarea, poziționarea plămânilor. Plămânii sunt hipoplazici, sunt observate anomalii în procesul de lobalizare, formare a traheii, bronhiile și vasele pulmonare sunt hipoplazice. Caracteristic pentru sindromul Ivemark este isomerismul pulmonar (imagine în oglindă).

Investigații paraclinice selective

Examenul radiologic pune în evidență dextropoziția cordului, apreciază debitul pulmonar, hernia diafragmatică. Se recomandă înainte de radiografie introducerea unui tub radioopac sau a unei substanțe de contrast în stomac.

Electrocardiografia în dextrocardie evidențiază aspect de tip ventricular drept în precordialele stânga și de tip ventricular stâng în precordialele drepte. Prin inversarea electrozilor la membrele superioare se obține un traseu obișnuit. De regulă, electrocardiograma este modificată în toate cazurile și reflectă interesarea diferitor compartimente ale cordului.

Ecocardiografia prezintă date despre anomaliile cardiace existente. Examenul sângelui periferic pune în evidență prezența unor particule nucleare rotunde și bine delimitate (corpi Howell-Jolly sau Heinz) observate în eritrocite ce sunt caracteristice sindromului aspleniei. Concomitent se poate depista leucocitoză, poliglobulie cu reticulocitoză și normoblastocite. Angiografia arterei mezenterice confirmă absența splinei.

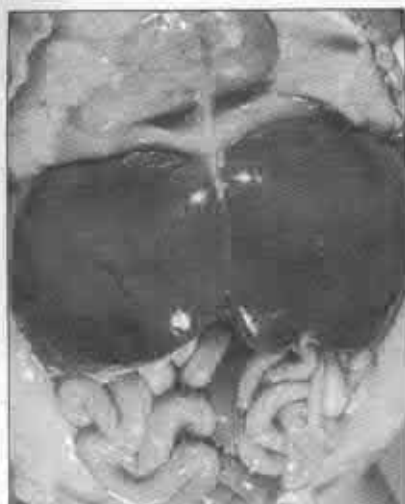
Diagnosticul se stabilește, de obicei, la naștere în baza datelor clinice ce caracterizează absența splinei, malformațiile sistemului cardiovascular și amplasarea anormală a organelor interne. Deseori din cauza evoluției grave a bolii și decesului precoce al copilului, diagnosticul se stabilește post-mortem.



*Radiografie anteroposterioară.
Nou-născut.
Dextropoziția cordului. Stomac
situat mai sus de diafragm.*



*Angiografia arterei mezenterice.
Absența vascularizării în regiunea
splinei.*



Sindromul Ivemark. Imagini autopsie nou-născut. Dextropoziția cordului. Ficatul situat pe centru.

Tratamentul este simptomatic și include administrarea următoarelor remedii medicamentoase: atenolol (tahicardie); enalapril (HTA); antibiotice (profilaxia infecțiilor), aspirină (pericol de tromboembolie). Se consideră oportună administrarea inhibitorilor trombocitari – persantine. Intervențiile chirurgicale sunt contraindicate în cazurile aspleniei. În unele cazuri este posibilă procedura Fontan, șuntul Glenn sau se face un transplant de cord.

Diagnosticul prenatal este unica posibilitate de a preveni nașterea unui copil cu sindromul Ivemark. Ecografia fetală și ecocardiografia (trimestrele I – II) sunt foarte utile în diagnosticul sindromului Ivemark. Din săptămâna a 11-a se pot obține informații certe despre poziționarea organelor la făt, absența splinei, existența malformațiilor de cord [173].

mații certe despre poziționarea organelor la făt, absența splinei, existența malformațiilor de cord [173].



Sonografie fetală. Secțiune transversală la nivelul toracelui (27 săptămâni și 6 zile). Structură chistică hipoecogenă (stomac). Cordul este poziționat în hemitoracele drept DSV larg și CAV. (Imagini Nari Yamamoto, J Ultrasound, Med, 2007).

Precauții.

- Implicații dentare:
 - Evitarea stresului prin sedatie/anestezie
 - Profilaxia infecției (antibiotice)

- Administrarea precaută a remediilor vasoconstrictoare
- Hidratare suficientă în pericol de tromboembolii

Evoluția și prognosticul sunt nefavorabile. Majoritatea copiilor (60-70%) decedează în perioada perinatală din cauza insuficienței cardiorespiratorii. Pe parcursul anilor la copiii supraviețuitori apare IC, infecții fulminante, tromboze, edem pulmonar, hipertensiune pulmonară, insuficiența cardiacă, congestivă, retardul somatic și psihomotor.

SINDROMUL KABUKI (MIM 147920)

(Sinonim: sindromul Niikawa-Kuroki)

Definiție. Sindromul Kabuki întrunește un complex de malformații congenitale caracterizat prin dismorfie cranio-facială distinctivă, malformații ale organelor interne, anomalii integumentare, hematologice și imune.

Istoric. Sindromul Kabuki a fost descris în 1981 de un grup de savanți japonezi (Norio Niikawa, Yoshikazu și colab.). Inițial a fost lansată ipoteza unei embriopatii accidentale cu evoluție gravă. Healt și colab. (1989), Silengo și colab. (1986), Courtens și colab (2000) au descris mai multe cazuri familiale de boală și au confirmat caracterul dominant de transmitere a bolii.

Incidența bolii este de 1:32000 născuți vii.

Genetică. Cercetările efectuate de Maas NMC și colab. (2007) au demonstrat că în cadrul acestui sindrom au loc mutații în peste 17 exoni ai cromozomului 8p22-p23.1 sau translocații balansate tip 46,XY,t(15;17)(15q;21q). În cazurile familiale de boală maladia are transmitere autozomal-dominantă.

Simptomatologie. Majoritatea deformațiilor caracteristice sindromului Kabuki sunt prezente la naștere. Copiii au masă corporală mică, sunt evidente tulburările de supt și deglutiție cauzate de despicătura labio-palatină, imaturitate.

Dismorfia cranio-facială este caracterizată prin: craniostenoză, microcefalie, epicant, alungirea fantelor palpebrale, ochi larg deschiși, rădăcina nasului turtită, filtru alungit, plică și/sau șanț preauricular.

Refluarea alimentelor în nazofaringe crește riscul de aspirație, apnee acută, pneumonie, insuficiență respiratorie acută.

Anomaliile creierului: chisturi subarahnoidiene, agenezia corpilor caloși, polimicrogirie, stenoze medulare. Manifestările clinice sunt variate și fără o semnificație deosebită, cu excepția cazurilor de hemoragii intrachistice sau meningeale cu care se poate complica. Nu rareori afecțiunea se poate face



Sindromul Kabuki. Dismorfie cranio-facială.

cunoscută prin manifestările unei hidrocefalii evolutive și instalarea unei hipotonii marcate, hemipareze sau hemiplegii, sau a unor convulsii generalizate sau localizate. Copiii au comportament autistic, iar evoluția lor se caracterizează printr-o întârziere remarcabilă psiho-intelectuală și somatică.



Brahidactilie, clinodactilie

Anomaliile sistemului musculoscheletic sunt caracterizate prin brahidactilie, clinodactilie, anomalii ale vertebrelor și coastelor, hipoplazia sau pseudoartroza claviculei, laxitatea articulațiilor, luxația șoldului și a pateleii.

Malformațiile de cord, întâlnite la mai mult de jumătate din bolnavii cu sindromul Kabuki (63%) sunt complexe, au evoluție cu insuficiență cardiacă congestivă. Printre cele mai frecvent întâlnite anomalii de cord sunt hipoplazia inimii stângi, coarctația aortei, defecte ale septurilor. Mai rar se întâlnesc stenoza subvalvulară a aortei, valva bicuspidă a aortei, stenoza AP, canalul atrioventricular

complet, tetralogia Fallot, dubla cale de ieșire a VD, transpoziția vaselor mari, drenajul parțial aberant al venelor pulmonare, anomalia Ebstein, ventriculul unic [59, 254].

Anomaliile integumentare, semn patognomonic pentru sindromul Kabuki, sunt caracterizate prin dermatoglife patologice (pernuțe digitale, păr cârlionțat, gropițe în buza inferioară), absența incisivilor, microdonție, vitiligo, unghii displazice, concave, hipertricoză, hernie inghinală, ombilicală.



Sindromul Kabuki. Anomalii integumentare. A – absența incisivilor; B – gropițe în buza inferioară; C – hernie ombilicală.

Anomalii ale organelor sistemului respirator: hipoplazia plămânilor.

Anomaliile sistemului auditiv sunt asociate cu otite recurente, hipoacuzie neurosenzorială și/sau de conductibilitate.

Anomalii oftalmologice: ptoză, strabism, hipoplazia sau atrofia nervului optic, sclere albastre, colobomă, epicant, anomalii de refracție, telangiectazii pe retină.

Afecțiuni endocrine: hipotiroidie, hipoglicemie, micșorarea în ser a nivelului hormonului de creștere, telarhe premature.

Anomalii ale tubului digestiv: fistule recto-vaginale, mal rotații ale intestinului, anomalii ale vezicii biliare asociate cu malabsorbție, boala de reflux.

Anomalii urogenitale: displazie, distopie renală, rinichi dubli, obstrucție sau dublarea ureterelor, hipoplazia vezicii urinare, criptorhidie, micropenis.

Afecțiuni hematologice și imune: purpură trombocitopenică imună, anemie hemolitică autoimună, imunodeficiență selectivă IgA, hipogamaglobulinemie, hipoglicemie.

Alte afecțiuni descrise la copiii cu sindromul Kabuki: diabet insipid, diabet zaharat, artrogripoză, colangită sclerozantă, *cutis laxa*, *acanthosis nigricans*, trombocitopenie, hernie diafragmatică, fibroză hepatică [180].

Investigații paraclinice selective. Radiografia scheletului, ultrasonografia abdomenului, glandei tiroide, ecocardiografia ne ajută în diagnosticul

malformațiilor existente. RMN reprezintă "standardul de aur" în diagnosticul anomaliilor creierului.

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, oftalmolog, ortodont, chirurg maxilofacial, urolog, neurolog, surdolog, ortoped, endocrinolog, genetician.

Diagnosticul clinic se stabilește în principal pe baza manifestărilor clinice caracteristice (fenotip particular, anomalii multiple ale organelor interne, anomalii integumentare, maladii hematologice și imune).

Diagnosticul prenatal. Ecografia fetală (11-14 săptămâni) poate aduce informații despre existența malformațiilor. Diagnosticul molecular este dificil din cauza numărului mare de gene implicate în producerea bolii.

Tratamentul medical este simptomatic, fiind fără răspuns favorabil.

Tratamentul chirurgical prevede corecția chirurgicală a malformațiilor.

Evoluția și prognosticul sunt foarte rezervate.

SINDROMUL KALLMANN 2 (MIM 147950)

(Sinonim: displazie olfactogenitală)

Definiție. Sindromul Kallmann este o maladie ereditară familială ce cuprinde hipogonadism hipogonadotrop, criptorhidie, anosmie sau hiposmie și malformații ale organelor interne.

Istoric. Primele descrieri a 5 cazuri de hipogonadism asociate cu anosmie au fost raportate de Rosen (1965). Ulterior Kallmann întregeste simptomatologia acestui sindrom care îi poartă numele.

Incidență. Prevalența acestei afecțiuni se situează în jurul valorii de 1/10000 de bărbați și 1/50000 de femei.

Genetică. Genele identificate până în prezent și ale căror mutații se fac răspunzătoare de imprimarea fenotipului morbid sunt situate una – pe brațul scurt al cromozomului X în imediata vecinătate a regiunii pseudoautozomale (Xp22.3), denumită KAL1, și alta – pe brațul scurt al cromozomului 8 (8p11), denumită KAL2. În funcție de gena mutantă, transmiterea ereditară a bolii se realizează după modul recesiv legat de cromozomul X (gena KAL1), sau după cel autozomal-dominant (gena KAL2). Aproximativ 30% din bolnavi au rude afectate, restul fiind cazuri sporadice, apărute ca urmare a unor mutații *de novo* sau a unor accidente survenite în cursul embriogenezei.

Simptomatologie. Atrezia coanelor, întâlnită frecvent în sindromul Kallmann reprezintă o obstrucție osoasă sau membranoasă, uni- sau bilaterală.

Atunci când este bilaterală, este diagnosticată imediat la naștere, întrucât determină asfixia nou-născutului. Diagnosticul se pune pe baza rinoscopiei anterioare și posterioare, probei stiletelor, endoscopiei nasului cu optici măritoare și a radiografiei cu substanță de contrast introdusă în nas, bolnavul fiind în poziție declivă dorsală [269].

Hipogonadismul hipogonadotrop în sindromul Kallmann este caracterizat de deficit izolat în gonadotropină a căror acțiune se răsfrânge asupra activității sistemului hipotalamo-hipofizar, determinând un deficit secretor fie al factorului hipofiziotrop hipotalamic pentru hormonii gonadotropi hipofizari, fie al acestor hormoni, afectând sinteza FSH-ului și a LH-ului care se manifestă clinic prin întârzierea dezvoltării pubertare, subdezvoltarea testiculelor și a penisului, amenoree primară la femei. Absența caracterelor de sexualizare secundară.

În multe cazuri acești copii pot prezenta o întârziere a dezvoltării staturale și alte semne proprii diferitor deficite secretorii hipofizare.

Anosmia, semn patognomonic al sindromului Kallmann, apare ca urmare a leziunii analizatorului olfactiv (sistemul periferic din mucoasa nazală, căile olfactive de conducere și bulbii olfactivi) care se găsește în paleo-cortexul olfactiv.

Malformațiile cardiace se atestă în sindromul Kallman în jurul a 45-50% din cazuri. Cele mai grave dintre ele sunt: fibroelastoză, dublă cale de ieșire VD, MCC conotruncale.

La o parte dintre bolnavi se observă criptorhidie, hipoacuzie neurosenzorială, colită ulceroasă, hipostatură.

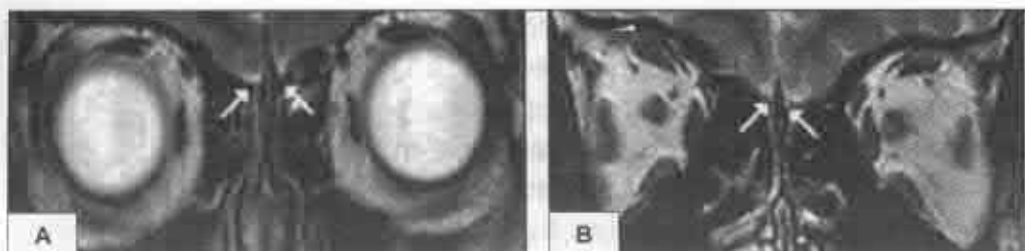
Investigații paraclinice selective: se vor determina în special vârsta osoasă și gonadotropinele, prolactina, steroizii sexuali și adrenalinei, TSH, T4 liberă, ECG, ECOCG, CT, RMN (craniană).



Sindromul Kalman. Fotografie. Băiat 15 ani. Penis și scrot mic.



Sindromul Kallmann. Atrezia coanelor. Cicatrice postoperatorie.



Sindromul Kallmann. RMN plan T2. A – aplazia bulbilor olfactivi; B – hipoplazia bulbilor olfactivi.

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, urolog, ginecolog, neurolog, genetician.

Diagnosticul se stabilește pe baza datelor clinice și paraclinice.

Tratament. În perioada neonatală în cazul atreziei bilaterale a coanelor numai introducerea unei pipe de tip anestezie în cavitatea bucală și faringe poate salva micul pacient. Tratamentul hipogonadismului hipogonadotrop vizează administrarea de gonadotrofine corionice. Tratamentul chirurgical prevede restabilirea căilor nazale și corecția malformațiilor existente.

Evoluția și prognosticul sunt favorabile pentru viață.

SINDROMUL KARTAGENER (MIM 244400)

(Sinonim: sindromul cililor imobili asociat cu situs inversus)

Definiție. Sindromul Kartagener este o maladie ereditară cu transmitere autozomal-recesivă caracterizată prin asocierea dischineziei ciliare primare cu situs inversus.

Istoric. Încă în 1904 Siewer a publicat cazul unui pacient cu bronșectazii și situs inversus, de aceea sindromul cililor imobili cu situs inversus mai este numit de unii specialiști sindromul Siewer. Kartagener și Horlacher în 1933 descriu cazul unei familii unde mai mulți membri aveau bronșectazii, dextrocardie și polipi nazali. Studiile ulterioare au demonstrat că boala este produsă de anomalii genice.

Incidență. Estimările actuale ale sindromului Kartagener sunt cuprinse între 1:8500 și 1:10000 nou-născuți, sau 20% din toate dextrocardiile asociate cu situs inversus [160].

Genetică. Boala este determinată de mutații recesive ale unor gene autozomale: DNAI1, CILD1, ICS, PCD ce codifică proteina DNAI1 (Dynein, axonemal, intermediate chain 1), localizate în cromozomul 9p21-p13); genele DNAH5, HL1, PCD, CILD3 din cromozomul 5 (5p15-p14); DNAH11, DNAHC11, CILD7 din cromozomul 7 (7p21) precum și de mutații în genele

CSX/NKX2-5, KIF3AP5P (responsabile de heterotaxie). Părinții sunt purtători heterozigoți de gene patologice, clinic asimptomatici.

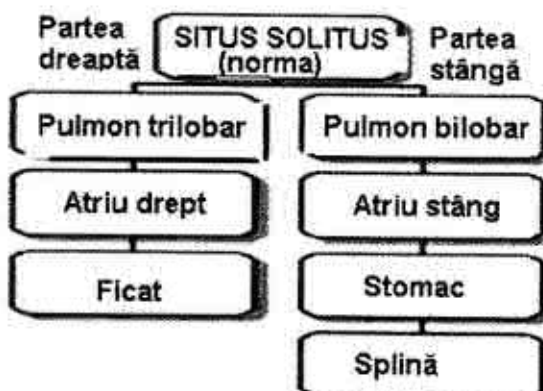
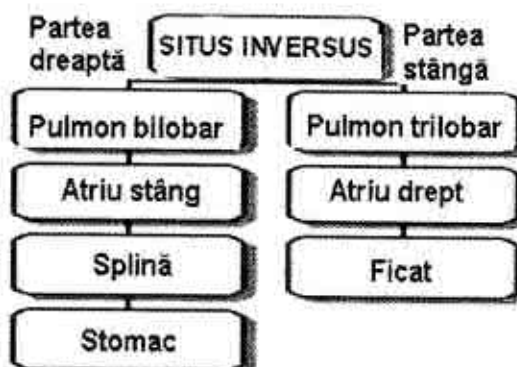
Simptomatologie. Manifestările clinice de bază includ infecții respiratorii repetate, bronșectazii, dextrocardie, infertilitate. Boala debutează din primele zile de viață și evoluează ascendent. Primul semn de boală este congestia nazală cronică urmată de:

Afecțiuni cronice ale aparatului respirator: rinită cronică, sinuzită recurentă sau cronică cu sau fără anosmie, bronșită recurentă sau cronică, weesing, tuse cronică, bronșectazii, polipi nazali. Aceste disfuncționalități sunt cauzate de absența sau imobilitatea cililor tractului respirator ce blochează drenajul mucusului arborelui bronșic, malformații de dezvoltare ale sinusurilor paranasale (absența) și a pulmonilor [244]. În cazul izomeriei pe dreapta ambii plămâni sunt trilobari, în izomeria pe stânga plămânii sunt plasați hilar.

Anomaliile de poziție ale organelor interne (pulmon, ficat, splină, stomac). Se diferențiază mai multe forme de ectopie a organelor interne:

1. *Situs inversus:* poziție inversă, rotire în jurul poziției obișnuite a organelor toracelui și/sau a organelor abdominale. Stomacul este situat pe partea dreaptă, plămânul drept este bilobar (N trilobar), ficatul este situat pe stânga, iar pulmonul stâng este bilobar. Poziția cordului în situs inversus poate fi cu: dextrocardie (situs inversus total) și cu levocardie (situs inversus parțial). Condiția anatomică cu situs inversus complet este asociată cu MCC în 3-5% dintre cazuri. Situs inversus parțial este asociat cu asplenie [21].

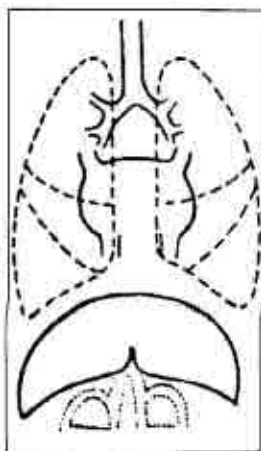
2. *Situs solitus cu dextrocardie.* Se întâlnește în circa 0,6-0,8% din totalul malformațiilor congenitale. Dextrocardia în această situație anatomică în 90% dintre cazuri este asociată cu malformații



grave: transpoziția vaselor magistrale (50-70%), DSV (60-80%), stenoza și/sau atrezia AP, ventricul unic (15-40%), cale dublă de ieșire a VD (10-18%), drenaj venos total aberant, vena cavă inferioară întreruptă, vena cavă superioară dublă [129].

3. Situs ambiguus, sau sindromul heterotaxiei este caracterizat prin 3 situații anatomice:

- Situație în care organele interne sunt poziționate pe partea dreaptă și se constată asplenie.
- Organele interne sunt situate în partea stângă a corpului și se determină polisplenie.
- Organele interne ocupă o poziție mediană, situație tolerată foarte prost de pacienți. Starea bolnavilor este extrem de gravă. Sunt prezente semnele de insuficiență cardiorespiratorie acută care evoluează rapid spre deces [37].



Heterotaxia cu poziționarea mediană a organelor se întâlnește mult mai rar, constituind în jurul a 6% din totalul cazurilor cu situs inversus.

Alte manifestări frecvent întâlnite în sindromul Kartagener: hidrocefalie, cefalee, anomalii urogenitale (hipoplazia organelor genitale), anomalii de dezvoltare ale scheletului, hipocratismul digital, hipomobilitatea spermatozoizilor ce produce infertilitate.

Investigații paraclinice selective. Sindromul cililor immobili poate fi confirmat la examenul electronic microscopic al epiteliului din căile respiratorii. Sunt utile cercetarea clearance-ului muciliar din eliminările nazale, cercetarea imunofluorescentă a epiteliului bronșic (opacitate), examenul sputei, pulsoximetria, biopsia epiteliului bronșic (videomicroscopia), analiza conținutului spermei (imotilitatea spermatozoizilor). Radiografia pulmonară standard pune în evidență dextrocardia cu sau fără talie schimbată, distensie pulmonară (hiperinflație), imagini areolare pseudochistice în ambele câmpuri pulmonare. Ecocardiograma prezintă informații despre formele anatomice ale malformațiilor cardiace, gradientul presional în stenoze, presiunea în AP.

Electrocardiografia arată semne de hipertrofie ventriculară dreaptă în SP severe, HTP, hipertrofie biventriculară în TVM. Tomografia computerizată spiralată este examenul cel mai informativ în confirmarea existenței bronșectaziilor și emfizemului bulos. De obicei procesul este bilateral. Tomografia secțională permite vizualizarea poziției inverse a organelor. Imagistica prin rezonanță magnetică ajută la evaluarea modificărilor pulmonare, în special în cazul bolii vasculare.



Sindromul Kartagener. A – TC spiralată-bronșectazii; B – TC axială- dextrocardie (VS morfologic este situat pe dreapta; VD morfologic e poziționat pe stânga); C – TC axială – situs inversus.

Testele funcționale pulmonare constau în: spirometrie de rutină, oximetrie, gaze sangvine capilare și permit aprecierea funcției respiratorii.

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, genetician.

Diagnosticul clinic se stabilește în baza semnelor clinice caracteristice și rezultatelor examenului paraclinic.

Diagnosticul prenatal prevede studiul arborelui genealogic, identificarea purtătorilor sau a celor sigur afectați (de obicei, aceste persoane sunt heterozigote). Ecografia fetală (trimestrele I-II) arată stagnarea creșterii fătului, situs inversus, malformațiile cardiace. Testul molecular: mutații în gena DNA11, DNAH5.

Diagnostic diferențial se face cu:

- Fibroza chistică
- Situs inversus (izolat)

Evoluție. Prognostic. Sindromul Kartagener este considerat „tratat” când se obține o reducere substanțială a simptomatologiei și o progresie foarte lentă a patologiei. Tratamentul medical prevede administrarea antibioticelor, remediilor ce contribuie la micșorarea sindromului obstructiv. Tratamentul chirurgical include intervenții de corecție a malformațiilor, lobectomia în bron-

șectazii stabile, transplant pulmonar. Riscul recurenței este de 25%. 50% din persoane sunt fenotipic sănătoase, dar sunt purtătoare de genă patologică.

SINDROMUL KLIPPEL–FEIL (118100)

Definiție. Sindromul Klippel–Feil este o malformație congenitală a coloanei vertebrale cervicale, caracterizată clinic prin absența aparentă a gâtului cu implantarea capului direct pe trunchi, asociată cu anomalii ale organelor interne și afecțiuni neurologice.

Istoric. În 1912 Maurice Klippel și André Feil comunică cazul unei femei de 46 ani care avea gât scurt, iar examenul radiologic a constatat contopirea vertebrelor cervicale cu vertebrele de sus ale segmentului toracic. Shaver și colab. (1986) descriu cazul unei familii în care 31 de membri din 3 generații aveau leziuni similare celor descrise de Klippel–Feil, demonstrând astfel caracterul ereditar al bolii.

Incidența sindromului Klippel–Feil tip I este de circa 0,025 – 0,16/1000 nou-născuți; tip II – 7,3/1000 nou-născuți.

Genetică. Studiile efectuate de Goto și colab. (2006) au identificat că la unii bolnavi cu sindromul Klippel–Feil au loc mutații (deleții, translocații tip t (5; 8) (q35.1; p21.1). Formele familiale de boală au un mod autozomal-dominant de transmitere pentru tipul II. Tipurile I și III de obicei au transmitere autozomal-recesivă. Genele implicate în producerea bolii nu sunt stabilite. Se presupune că fuziunea vertebrelor cervicale este rezultatul omisiunii unei segmentări normale a somitelor cervicale în săptămânile 3-8 ale vieții fetale (Bouwes Bavinck și colab., 1986).

Simptomatologia este determinată de efectele secundare produse de anomaliile vertebrelor cervicale, anomaliile scheletului, de gravitatea tulburărilor hemodinamicii cauzate de MCC și capacitatea funcțională a sistemului excretor renal. Manifestările clinice cuprind:



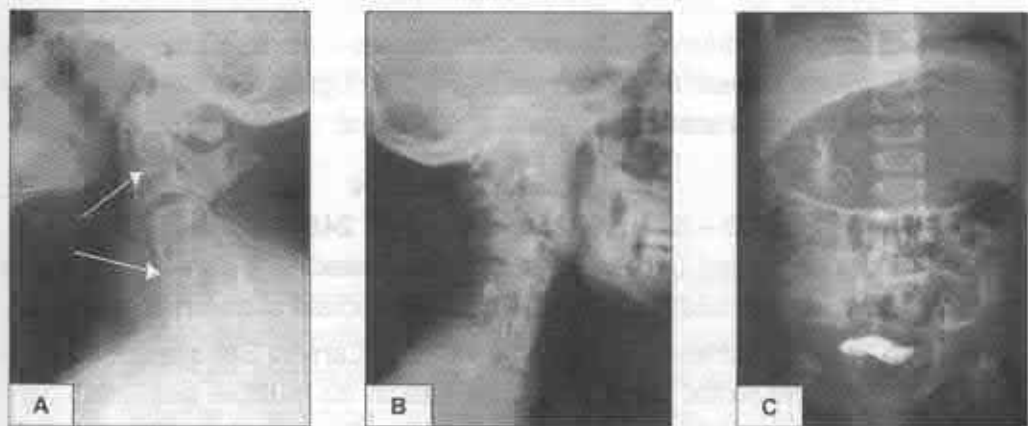
Facies leonin: craniostenoză, asimetria craniului.

Dismorfie facială: facies leonin (80-90%) caracterizat prin: craniostenoză, asimetria craniului facial, proeminența arcadelor sprâncenoase și a pomeților, accentuarea masivului central al feței, păr coborât pe ceafă, gât scurt, rigid, *pterygium colli*, alungirea lobulilor urechilor.

Anomalii de dezvoltare ale scheletului (90-100%). Există trei forme (tipuri) anatomice ale sindromului Klippel-Feil: tipul I – fuziune vertebrală cervicală cu bloc la care participă mai multe vertebre; tipul II – deficit de segmentare completă doar la 1 sau 2 niveluri cervicale (poate include și fuziune atlanto-occipitală) și tipul III – asociază la oricare dintre tipurile precedente defecte de segmentare la nivelul toracelui inferior sau lombar (Gunderson și al., 1967). Printre alte anomalii ale scheletului se întâlnesc: coaste cervicale, incurbarea claviculelor, modificări cutanate în zona spatelui (sinuzite dermice, pete cu păr, gropițe, hemangiectazie), atrofia mușchilor centurii scapulare, spina bifida, polidactilie, oligodactilie, scolioză congenitală (60%), torticolis (21-50%), anomalia Springel (30%). Ultima este caracterizată prin hipoplazia unui omoplat care este neobișnuit de ridicat (6-8 cm față de omoplatul sănătos), omoplatul este răsucit înăuntru și produce limitarea mișcărilor în membrul superior din partea afectată și poziționare aleasă a degetelor pumnului. Deseori se observă pierderi de păr pe cap. La o parte dintre bolnavi apar crize convulsive. Ca urmare a presiunii exercitate de vertebre asupra măduvei cervicale pot apărea tulburări respiratorii severe, tetraplegii (20%). Dacă anomaliile nu sunt controlate rapid, pot apărea complicații amenințătoare pentru viață [233].

Malformații de cord (15%): anomalii ale arcului aortic, dilatarea trunchiului pulmonar, defecte septale, deseori asociate cu HTP [231].

Anomalii ale tractului urinar (30%): ectopie renală, hidronefroză, rinichi dublu, megaureter. La o parte dintre bolnavi simptomatologia renală este dominantă, are evoluție progresivă spre insuficiență renală cronică.



Radiografie cervicală. Sindromul Klippel-Feil. A – tip I – fuziune vertebrală cervicală la care participă mai multe vertebre; B – tip II – fuziune vertebrală între două vertebre cervicale; C – tip III – fuziune între două sau mai multe vertebre cervicale asociate cu fuziuni ale vertebrelor toracice sau lombare.

La 1/3 dintre bolnavii cu sindromul Klippel-Feil se atestă diferite anomalii dentare (microdonție, anomalii de ocluzie). Mai rar se întâlnesc hipoacuzia (25%), despicătura bolții palatine, despicătură labială, boltă ogivală (15%).

Investigații paraclinice selective. Radiografia, TC, RMN sunt metodele de elecție în diagnosticul leziunilor osoase și al complicațiilor acestora.

Ecocardiografia, ultrasonografia abdomenului, pielografia intravenoasă ajută în diagnosticul malformațiilor organelor interne.

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, ortoped, neurolog, genetician.

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza triadei clinice caracteristice (facies „leonin”, modificări radiologice caracteristice, prezența malformațiilor viscerale).

Tratamentul medical este simptomatic și urmează a preîntâmpina apariția insuficienței cardiace și renale. Copiii cu sindrom spinal compresiv necesită supraveghere deosebită. În stadiile precoce asociate cu sindrom radicular, în situația absenței convulsiilor, este utilă terapia fizică pentru păstrarea mobilității cervicale.

Tratamentul de bază include corecțiile chirurgicale la timpul oportun. În fazele tardive ale bolii intervenția chirurgicală devine extrem de periculoasă din cauza complicațiilor neurologice ce pot să apară în timpul anesteziei generale.

Evoluție. Prognostic. În formele grave de boală evoluția și prognosticul sunt asociate cu un handicap motor sever. Tulburările circulatorii în bazinul arterelor bazilare, secundare blocurilor funcționale, complică starea bolnavilor și pot produce diferite stări accidentale. La o parte dintre bolnavi pe parcursul anilor se observă retard mental de diferit grad. Formele ușoare nu alterează semnificativ starea generală a bolnavilor.

SINDROMUL LARSEN

(AD – MIM 150250; AR – MIM 245600)

Definiție. Sindromul Larsen este o maladie ereditară caracterizată prin dislocații largi ale articulațiilor, dismorfie cranio-facială și anomalii viscerale.

Istoric. Prima descriere a bolii aparține lui L. J. Larsen, Schottstaedt și Bost (1950) care au prezentat cazul unui copil născut cu multiple deformații congenitale, printre care cele mai grave erau dislocațiile articulare. Steel și Kohl (1972), Gorlin și colab. (1976) raportează numeroase cazuri de familii în care mai multe persoane din diferite generații prezentau semne clinice caracteristice sindromului Larsen din care rezultă că maladia este o boală ereditară.

Incidență. Sindromul Larsen se întâlnește relativ rar, incidența fiind estimată la 1:5000 născuți vii.

Genetică. Maladia are transmitere autozomal-dominantă, dar poate fi și autozomal-recesivă. Studiile de ultimă oră au demonstrat că în apariția sindromului Larsen un rol decisiv îl au mutațiile în gena FLNB locus 3p14.3, 3p21.1-p14.1 ce codează proteina citoscheletică filamin B [22, 141].

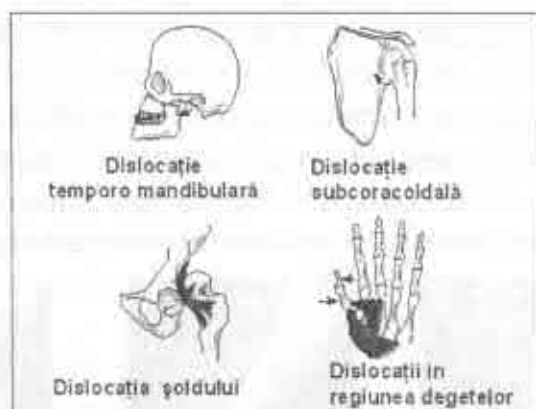
Simptomatologie. Fenotipul bolii este variabil, de la forme severe la forme cu evoluție moderată. Manifestările clinice principale sunt prezente la naștere.

Dismorfia facială este caracterizată prin: față aplatizată cu hipoplazia segmentelor medii ale feței, frunte lată cu proeminență centrală, hipertelorism, nas cu punte lată și adâncită, palat dur despicat.



Sindromul Larsen. Fenotip caracteristic.

Semnul patognomonic pentru sindromul Larsen sunt dislocațiile multiple în articulații, fără leziuni ale oaselor (100%). Se observă dislocații congenitale în articulațiile humerusului, cotului (65%), șoldului (80%), genunchiului (80%), dislocații în C1-C2, hipermobilitate generalizată [115].



Anomaliile de dezvoltare ale creierului sunt frecvent întâlnite în sindromul Larsen. Simptomatologia lor este extrem de variată și reflectă următoarele defecte anatomice: microcefalie, pahigirie, colpocefalie, hidranencefalie, agenezia corpilor caloși, encefalocel, holoprosencefal, malformația Arnold-Walker, malformația Dandy-Walker. Unele dintre aceste anomalii se asociază cu diformități faciale de tipul ciclopiei, craniu bifid, malformația ra-

hidiană Klippel–Feil, nevrita nervului facial. Evoluția leziunilor cerebrale este complicată de convulsii repetate, întârziere remarcabilă intelectuală.

Anomaliile de dezvoltare ale scheletului însoțesc în totalitate sindromul Larsen. Cele mai evocatoare sunt malformațiile segmentelor distale ale membrelor. Degetele și, în special falangele distale, sunt deformate, au formă nonconică și cilindrică, numite degete în formă de spatulă. În marea majoritate dintre cazuri malformațiile degetelor sunt asociate cu piciorul var sau piciorul echin (72%), anomalii ale vertebrelor (84%) și toracelui (55%), scolioză taraco-lombară (60%), cifoză cervicală (50%) și statură mică. Adulțul nu depășește talia de 152 cm.



Sindromul Larsen. Malformații distale ale membrelor. Degete în formă de spatulă. Picior var.

Malformațiile congenitale de cord se atestă în jurul a 50-55% dintre cazuri în sindromul Larsen. Printre cele mai frecvente sunt stenoza AP și stenoza Ao. De obicei, evoluția este benefică, nu alterează esențial starea bolnavului și nu necesită corecție chirurgicală. În cazuri excepțional de rare în sindromul Larsen pot fi întâlnite anomalii multiple de cord [228].

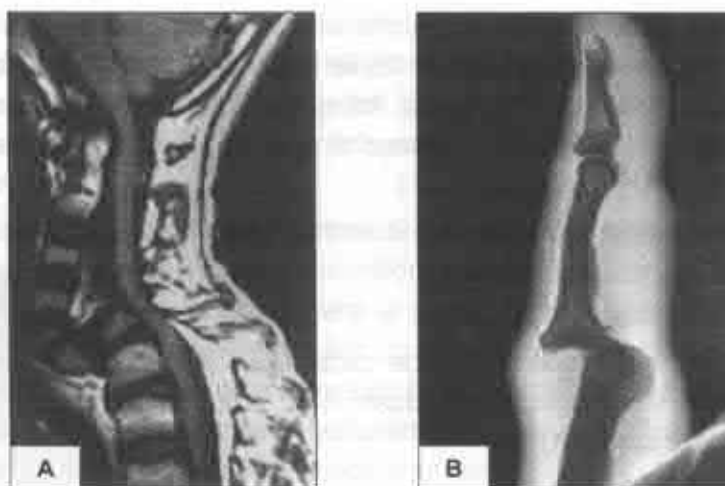
Investigații paraclinice selective. Radiografia este examenul de bază în stabilirea diagnosticului clinic. Pot fi evidențiate toate malformațiile scheletului, se poate constata gradul leziunilor zonelor de creștere.



Sindromul Larsen. Copil de 8 ani. Radiografie. Scurtarea falangelor distale. Închiderea prematură a zonelor de creștere. Anomalie de dezvoltare a humerusului.

Tomografia computerizată, efectuată cu aparate de mare performanță, poate evidenția leziunile existente, precum și lărgirea spațiilor lichidiene ventriculare sau extraventriculare în circa 82% dintre cazuri.

RMN ne permite o evidență mai bună a imaginilor lezionale, oriunde ar fi acestea localizate. Scintigrafia osoasă permite a aprecia nivelul și gradul leziunilor osoase.



Sindromul Larsen. A – RMN transsagitală a segmentului sagital. Îngustarea canalului rahidian la nivelul C7/T1. B – Scintigramă. Dislocația și subluxația falangei proximale.

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, ortoped, neurolog, surdolog, genetician.

Diagnosticul pozitiv se stabilește în baza simptomatologiei caracteristice (copil de statură mică cu fața aplatizată, multiple dislocații în articulații, MCC).

Diagnostic prenatal. Ecografia fetală efectuată la termene de 11-14 săptămâni poate evidenția anomaliiile scheletului, malformațiile cardiace și cele cerebrale. Diagnosticul molecular (ADN, ARN) este indicat în cazuri familiale de boală.

Evoluție. Prognostic. Sunt descrise cazuri foarte grele cu handicap sever și impotență funcțională (articulații) gravă. Deseori, acești copii decedează în primul an de viață. În formele ușoare de boală copiii duc un mod de viață destul de activ.

SINDROMUL LEOPARD (MIM 151100)

Definiție. Sindromul cu acronimul LEOPARD (Lentigines, ECG abnormalities, Ocular hipertelorism, Pulmonar stenozis, Abnormal genitalia, Retardation of growth, sensorineural Deafness) reprezintă o boală genetică cu

transmitere autozomal-dominantă, cauzată de mutații în brațul lung al cromozomului 12.

Istoric. Prima raportare a maladiei îi aparține lui Gorlin L. J. în 1969.

Incidența nu este cunoscută.

Genetică. Sindromul LEOPARD este o afecțiune cu transmitere autozomal-dominantă. Fiecare individ afectat are o probabilitate de 50% de a transmite gena defectă urmașilor, indiferent de sex. Din punctul de vedere al defectului genetic s-au identificat mutațiile în gena PTPN11 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 11), locus 12q24.1. Predispoziția persoanelor cu sindromul LEOPARD la dezvoltarea malignităților este asociată de mutații în gena RAF 13p25 [57, 121].

Simptomatologia clasică care determină numele acestui sindrom cuprinde:

- Lentigo multiple
- Schimbări electrocardiografice caracteristice (anomalii de conducere, inclusiv bloc atrio-ventricular complet)
- Hipertelorism
- Stenoza arterei pulmonare
- Anomalii de dezvoltare ale organelor genitale (criptorhidie, hipospadie, penis mic, hipoplazia uterului, ovarelor, ovare chistice)
- Retard staturo-ponderal însemnat cauzat de hiposecreția hormonului somatotrop
- Surditate.



Sindromul LEOPARD.
Copil de 14 ani.
Lentiginoză. Scolioză.

Cu variație diferită tabloul clinic al sindromului LEOPARD este completat și de alte leziuni:

Dismorfie cranio-facială (96%): față triunghiulară, macrocefalie, hipertelorism, epicant, prognatism mandibular, rădăcina nasului lată, urechi jos plasate și răsucite, bolta palatină înaltă, gât scurt, *pterygium colli*.

Alte malformații congenitale de cord (71-80%): dextrocardie, defecte ale septului atrial, defecte ale septului ventricular, anomalii de dezvoltare a vaselor magistrale, drenaj venos aberant, cardiomiopatie hipertrofică, rar displazia valvei mitrale.

Alte leziuni ale pielii și derivatelor ei: pete hiperpigmentare (cafea cu lapte), onicodistrofii, piele hiperelastice [58];

Anomalii oftalmologice: colobomă (iris, retină), tumori ale corneei, episcant, ptoză, strabism.

Anomalii ale scheletului osos: cifoscolioză, spina bifida, torace carenat sau excavat, malformații de dezvoltare ale claviculei, sternului, ale coastelor sau absența ultimelor, sindactilii, cubitus valgus.

Tulburări endocrine: amenoree primară, menarhe tardive [261].

Dezvoltarea psiho-emoțională a copiilor cu sindromul LEOPARD este în limitele normei, exceptând o cotă de 20 la sută copii cu retard mental ușor sau moderat. Bolnavii sunt susceptibili la apariția infecțiilor respiratorii, limfangioamelor și a altor malignități, în special a tegumentelor, glandelor mamară, ovarelor.

Investigații paraclinice selective. Radiografia scheletului osos își păstrează utilitatea în evidențierea leziunilor osoase. Electrocardiograma este specifică prin tulburări de conducere la diferite nivele care în unele cazuri se transformă în bloc atrioventricular complet. Ecocardiografia cu Doppler, ecografia abdominală permit diagnosticul malformațiilor existente. TC, RMN precizează nivelul și caracterul leziunilor organelor implicate. Audiografia este indicată tuturor pacienților cu acest sindrom.

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, ortoped, endocrinolog, ginecolog, urolog, surdolog, genetician.

Diagnosticul este foarte dificil la copilul mic în lipsa lentiginelor. Este admisă stabilirea diagnosticului în baza criteriilor clasice elaborate de Voron și al. (1976). Decelarea a > 3 semne clinice susține diagnosticul clinic.

Diagnostic diferențial se face în principal cu afecțiuni care evoluează cu lentigine.

- Sindromul Carnei (SC), descris în anul 1985 de autorul ce-i poartă numele, reunește un grup eterogen de boli genetice produse de mutații în gena PRKARIA, 17q22-24 și caracterizate prin lentiginoză generalizată asociată cu formațiuni tumorale multisistemice de tip mixom (cord, piele, glanda mamară, tiroidă, testicule, ovare, suprarenale)
- Sindromul Peutz-Jeghers (SP-J), descris în 1921 de către L. A. Peutz și în 1944 de H. Jeghers, boală multisistemică ereditară produsă de mutații dominante ale genei LKB1 din cromozomul 19, caracterizată prin polipoză intestinală care se asociază cu lentiginoză. Boala este caracterizată prin dureri abdominale cronice (70%), hemoragii digestive (18-20%), care pot persista pe durata a câtorva ore sau zile. Polipii sunt de obicei localizați în intestinul subțire și prezintă neoplazii multiple cu pedicul ce

își au începutul din mucoasă, țesut conjunctiv. Lentigo apar după primii ani de viață, sunt localizate, de obicei, periorificial (ochi, nas, gură, orificiul anal, uretral), pe mucoase, uneori pe coapse. Leziunile cutanate pot diminua sau dispărea odată cu protruția polipilor.

Diagnosticul prenatal, realizat în trimestrele I-II de sarcină, furnizează date despre malformațiile organelor interne, anomaliile scheletului. Prelevarea celulelor fetale din lichidul amniotic sau vilozitățile corionului face posibilă identificarea genei mutante (According, Digilio și colab., 2006). Examenul molecular este indicat tuturor persoanelor cu lentiginoză familială [265].

Diagnostic molecular. Mutația în gena PTPN11 locus 12q22 sau în gena RAF 13p25 confirmă diagnosticul pozitiv (Digilio, 2002 și Legius, 2002). Toți copiii cu lentiginoză necesită consultația geneticianului.

Tratament. Nu există date privind eficiența unei terapii patogenetice a bolii. Pentru lentiginoză, ce acoperă suprafețe mari de piele și produc defecte cosmetice, sunt recomandate loțiuni și creme cu efect local.

Tratamentul chirurgical prevede corecția malformațiilor existente.

Evoluție. Prognostic. Istoric natural. În cazuri grave de boală moartea survine în perioada copilăriei prin insuficiență cardiorespiratorie. Formele ușoare de boală sunt bine tolerate de majoritatea pacienților în prezența tratamentului de suport.

Profilaxie. Obiectivele profilaxiei pot fi realizate folosind contracepția voluntară, fecundarea *in vitro*, diagnosticul prenatal. Se urmărește evitarea apariției și/sau transmiterii mutațiilor, diagnosticul presimptomatic al purtătorilor de gene mutante, evitarea căsătoriilor consangvine, prevenirea nașterii unui copil cu genotip anormal. Riscul recurenței maladiei este de 50%.

SINDROMUL MARFAN (MIM 154700)

Definiție. Sindromul Marfan este o maladie ereditară a țesutului conjunctiv cu transmitere autozomal-dominantă, antrenând anomalii ale inimii, scheletului și ale ochilor.

Istoric. Boala a fost descrisă de Antonio Marfan în 1896.

Incidența bolii este estimată la 1: 3000; 1:5000; 1:10000 cazuri în populația generală.

Genetică. Maladia este determinată de mutații (peste 100) în gena FBN1 de pe cromozomul 15q15-q21.3 care codifică o glicoproteină numită fibrilina-1, cu rol esențial în formarea fibrelor elastice ale țesutului conjunctiv. Mu-

tațiile se transmit pe cale autozomal-dominantă. Marea majoritate (75%) din pacienții cu sindromul Marfan au antecedente familiale, 15 – 30% din toate cazurile sunt cauzate de mutații genetice *de novo*. Actualmente este unanim acceptat faptul că polimorfismul clinic în aceste cazuri este produs de spectrul efectelor pleotrope ale genei fibrilinei 1 localizată la nivel 15q21.1. Prin pleotropie se înțelege fenomenul în care o singură genă produce efecte fenotipice diverse în mai multe sisteme și organe. Cu cât numărul de celule sau țesuturi în care gena respectivă este activă este mai mare, cu atât mai exprimat va fi polimorfismul clinic printr-un număr mare de mutații în gena fibrilinei sau mutații și ale altor gene [192].

Simptomatologie. Tabloul clinic se confruntă cu numeroase manifestări care sunt dominate de anomalii și deformările aparatului locomotor, cărora li se alătură malformațiile sistemului cardiovascular și leziunile oculare. Manifestările clinice sunt foarte variate, de la forme severe de boală, până la forme cu evoluție moderată sau chiar ușoară. Debutul bolii este precoce cu:

Dismorfie cranio-facială. Bolnavul prezintă dolicocefalie, față subțire și alungită, retrognație, micrognație, fante palpebrale înguste așezate oblic în jos, microftalmie, anoftalmie, prognatie, boltă palatină ogivală, hipoplazie molară, urechi deformate, jos inserate.

Malformațiile sistemului locomotor, atestate în marea lor majoritate la bolnavii cu sindromul Marfan, sunt caracterizate de creșterea disproporțională a membrilor superioare în raport cu cele inferioare (mâini foarte lungi), arahnodactilie (degete lungi și subțiri). Pe umeri, coapse apar striuri atroifice.



Sindromul Marfan. Degete "în ciocan"; Arahnodactilie.

La bolnavii cu sindromul Marfan se atestă accelerarea procesului de creștere a oaselor, în special a membrilor și stagnarea dezvoltării maselor musculare. Subiecții atinși de această boală sunt slabi, foarte înalți și cu o tonicitate musculară redusă. Slăbiciunea sistemului ligamentar contribuie la



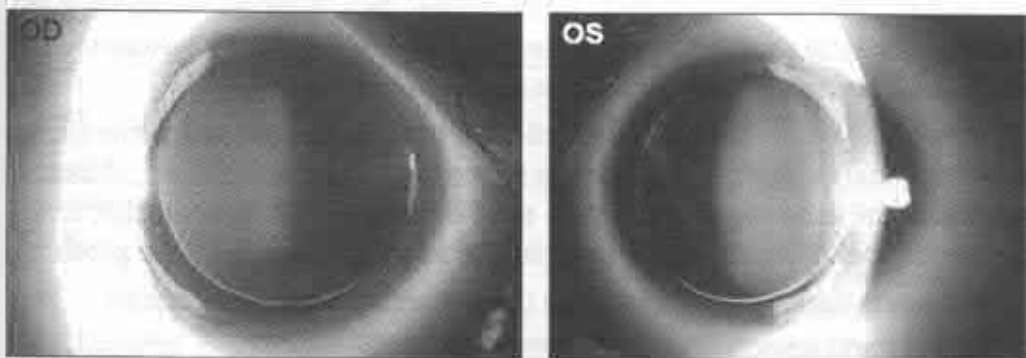
dezvoltarea hipermobilității articulare, protruția fosei acetabule de diferit grad, subluxația pateleii cu hidrartroză. Leziunile degenerative ale suprafețelor articulare se complică cu contracturi, deformația genunchilor (*genu recurvatum*), degetelor (degete în formă de ciocan), rotația medială a maleolei. Pe fundalul acestor leziuni frecvent se produce deformația coloanei vertebrale, prin cifoasă toracică sau lombară, scolioză, spondilolisteză. Importante sunt deformările toracelui, întâlnite constant fie sub forma unui stern în carenă, fie a unui stern infundibuliform, însoțite de modificări semnificative la nivelul abdomenului. Micșorarea volumului cavității toracice, hipotonia și musculatura toracelui subdezvoltată reduc reexpansiunea pulmonilor,

micșorează suprafața alveolelor, reduce volumul schimbului de gaze. Apar semne clinice complementare traduse prin respirație paradoxală (accentuarea mișcărilor abdomenului pentru compensarea deficitului motor al mușchilor intercostali), pneumotorax spontan, apnee de somn, boli obstructive pulmonare, hipoxemie cronică. Hipotonia musculaturii faciale, a laringelui, precum și dimensiunile mici ale mandibulei produc defecțiuni de vorbire, fapt ce complică și mai mult socializarea acestor persoane [49].

Malformațiile de cord, atestate la 90-95% dintre bolnavi, sunt determinate în marea majoritate a cazurilor de patologia aortei și a valvulelor. În sindromul Marfan are loc degenerarea chistică a mediei aortei, transformarea mixomatoasă a valvulelor, deseori se produce calcificarea prematură a acestor structuri, toate contribuind la tulburări funcționale exprimate clinic prin regurgitare valvulară, stabilă sau lent evolutivă spre insuficiență cronică. Procesul de degenerare a mediei este mai pronunțat la rădăcina aortei. Se produce dilatarea, anevrismul și disecția aortei. Clasificarea disecției aortei presupune două forme clinice de boală, diferențierea cărora determină managementul diagnostic și terapeutic al acestor bolnavi. Disecția în spațiul aortei descendente definește tipul A, afecțiunea aortei descendente – tipul B. Manifestările clinice sunt dominate de durere lancinantă, prelungită, cu localizare în funcție de locul disecției. În cazurile afecțiunii aortei ascendente durerile sunt localizate în toracele anterior, cu iradieri spre umeri și zona cer-

vicală. Leziunile crossei aortei produc dureri în regiunea toracică anterioară și cea posterioară. Patologia aortei descendente este caracterizată de dureri în regiunea interscapulo-vertebrală și lombar-abdominală. La tabloul clinic expus se pot asocia fenomene ischemice periferice, tulburări cerebrale. Severitatea leziunilor cardiace este raportată la pericolul disecției și rupturii aortei care au un sfârșit letal în cazurile când asistența chirurgicală întârzie. Printre alte malformații de cord atestate în sindromul Marfan sunt defectul septului atrial, defectul septului ventricular.

Afecțiunile oculare pot fi evidențiate la aproximativ 70-80% dintre pacienți. Specifice sunt anomalii de structură și poziționare a cristalinului (cristalin mic, rotund, subluxat), a irisului (iris hipoplazic, coloboma iridiană, iridodonie) și musculaturii ciliare. În afara acestor leziuni se observă sclere albastre, extinderea cavităților globului ocular, astigmatism, cataractă, retinită pigmentară, glaucom, dezlipirea retinei.

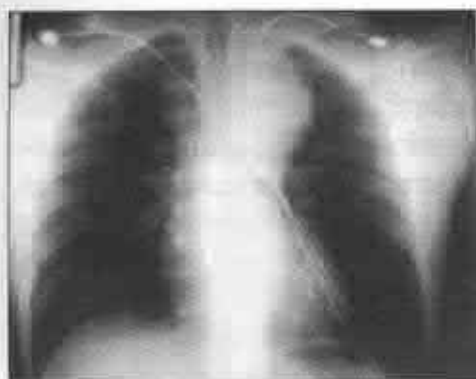


Sindromul Marfan. Subluxația cristalinului

Simptomatologia neurologică debutează prin cefalee, dureri lombare, ectazia tunicii dure a măduvei osoase, semne de compresiune a nervilor intracranieni (anomalii ale coloanei vertebrale), colaps. Evoluția acestor manifestări nu este continuă, existând o interdependență de poziția corpului, surmenajul fizic și gradul de dezvoltare al maselor musculare.

Dezvoltarea psihomotorie și intelectuală a copilului se realizează în condiții normale.

Investigații paraclinice. Examenul radiologic, combinat, în cazuri dificile, cu aortografia, TC și RMN este de mare utilitate în aprecierea localizării, gradului de deteriorare al segmentelor afectate. Radiografia toracelui este semnificativă prin talie mică a cordului, dilatarea aortei ascendente sau a segmentului descendent.



*Radiografie toracică antero-posterioară.
Dilatarea aortei.*

Radiografia scheletului pune în evidență creșterea marcată a segmentelor mediane osoase, care sunt în același timp și mai subțiri. Se poate aprecia și nivelul protruziei fosei acetabulare.

Ecocardiografia Doppler furnizează date despre modificările aortei și ale valvulelor, apreciază gradul de prolapsare și regurgitare al valvulelor. Ecografia cardiacă transesofagiană furnizează mai multe date necesare

în stabilirea diagnosticului. În axul longitudinal al aortei se observă mișcări liniare, focale ale intimei, lumen dublu cu un orificiu de intrare și unul sau mai multe orificii de ieșire, rupturi liniare cu/sau fără extensie, lichid pericardic, îngroșarea peretelui aortic, dilatarea aortei ascendente, jet excentric de insuficiență aortică, jet de regurgitare aortică, prolaps aortic.

Tomografia computerizată (toracică cu substanță de contrast) evidențiază: aorta ascendentă dilatăată; zone dense liniare la nivelul mediastinului, rădăcinii aortei și aortei ascendente; inflamație sau hemoragie pe traseul afectat; lichid pericardic; pneumotorax; pneumomediastin; adenopatii mediastinale și hilare.

RMN este foarte utilă în distincția clară a tuturor tipurilor afecțiunii.

Consultația specialiștilor: pediatru, cardiolog, oftalmolog, ortoped, neurolog, genetician.

Diagnosticul sindromului Marfan se stabilește în cazul identificării minimum a câte un criteriu major din 2 sisteme și câte un criteriu minor din 3 sisteme [51].

Diagnosticul diferențial se face cu un șir de maladii cu fenotip Marfan:

- Homocistinuria
- Sindromul Beals (mutații în gena FBN2, 5q23-q21)
- Sindromul Ehlers Danlos
- Trisomia 8
- Sindromul Lujan – Fryns (maladie X-lincată)
- Anevrismul sau disecția familială a aortei
- Sindromul prolapsului mitral familial
- Sindromul Sticler

Diagnosticul clinic în prezent se stabilește în baza criteriilor Ghent (1996).

Criteriile de diagnostic ale sindromului Marfan. Ghent (1996)

Sisteme afectate	Criterii majore	Criterii minore
Sistemul locomotor	<i>Pectus excavatum</i> <i>Pectus carinatum</i> ce necesită corecție chirurgicală Raportul lungimii segmentului superior al corpului la cel inferior < 0,86 Amplitudinea mișcărilor mâinilor față de înălțimea corpului > 1,05 Scolioză (> 20°) sau spondilolisteză Extindere limitată în articulația cotului (< 170°) Talpă plată Protruzia fosei acetabule	Dismorfie cranio-facială <i>Pectus carinatum</i> moderat Hipermobilitate articulară Boltă palatină ogivală Anomalii dentare
<i>Organum visus</i>	Ectopia cristalinului	Solidificarea corneei Hipoplazia irisului sau a mușchilor ciliari
Cardiovascular	Dilatarea rădăcinii aortei	PVM Dilatarea AP Dilatarea sau disecția altor segmente ale aortei
Aparatul respirator		Pneumotorax spontan
Tegumente		Striuri atroifice pe umeri, trunchi, coapse Hernii recidivante
Sistemul nervos	Ectazia tunicii medulare în segmentul lombar	
Genetică	Istoric familial pozitiv Mutații în gena fibrilinei 1	

Tratamentul medical este simptomatic și urmărește prevenirea insuficienței cardiace, scăderea postsarcinii, corecția acuității vederii, menținerea la valori normale a cantității de Mg. Copiii detectați cu semne de dilatare a aortei sunt supuși tratamentului îndelungat cu β-blocanți. Bolnavii sunt monitorizați timp îndelungat. În raport cu gradul dilatării aortei, 1-2 ori pe an se efectuează ecocardiografia transtoracică.

Tratamentul chirurgical constă în refacerea aortei, protezarea valvulelor afectate, corecția leziunilor scheletului (toracoplastie). Indicație pentru tratamentul chirurgical al aortei sunt formele toracice simptomatice de boală și dilatarea sinusului Valsalva mai mare de 5 cm la copilul mare.

Complicații. Cele mai grave complicații ale sindromului Marfan sunt anevrismul aortic expansiv și disecția de aortă. Ultima este o afecțiune cu o mortalitate ridicată de 1%/oră în primele 24 de ore după debut și de 75% la două săptămâni în cazuri netratate. Rata mortalității este semnificativ mai mare când este implicată aorta ascendentă (tipul A), comparată cu aorta descendentă (tipul B). Se delimitează următorii factori de risc pentru disecția aortei în sindromul Marfan: diametrul aortei > 5 cm; extinderea dilatației aortei în afara ariei sinusului Valsalva; dilatarea progresivă > 5% sau 2 mm anual; cazuri familiale de disecție a aortei.

Evoluția este foarte variabilă. Netratați, pacienții cu forme grave ale sindromului Marfan au o viață mai scurtă, decesul survenind cel mai frecvent prin disecția aortică sau insuficiență cardiacă.

Prognosticul bolii Marfan s-a îmbunătățit remarcabil în ultimii ani, datorită diagnosticului precoce și posibilităților corecțiilor chirurgicale.

Diagnosticul prenatal. Ecografia fetală efectuată la 11–14 săptămâni de sarcină poate depista majoritatea anomaliilor scheletului și ale cordului. Examenul molecular al fătului este indicat la toate gravidele cu sindromul Marfan. Pentru cazurile familiale de boală examenul molecular postnatal nu este obligatoriu. Riscul recurenței este de 50%.

SINDROMUL MAYER–ROKITANSKY–KÜSTER–HAUSER (MIM 277000)

(Sinonim: sindromul absenței congenitale a uterului și vaginului)

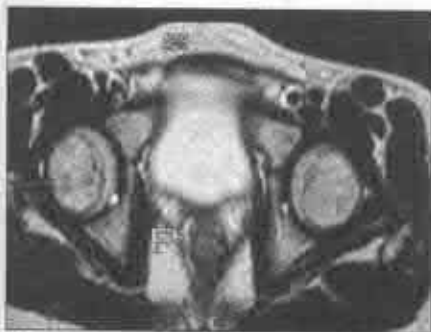
Definiție. Sindromul Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser este o maladie caracterizată prin aplazia uterului în prezența semnelor sexualizării normale, asociată cu diferite anomalii viscerale.

Genetică. Boala este cauzată de mutații în gena WNT4 localizată pe brațul scurt al cromozomului 1 locus p35. Mutațiile în gena MRKH sunt responsabile de dezvoltarea malformațiilor de cord. Examenul citogenetic a depistat în cazul acestui sindrom translocății în cromozomii 45,X,t(y;18) (p11;p11) 45, X/ sau cariotip normal (46, XX). În majoritatea cazurilor mutațiile sunt *de novo*. Transmiterea formelor familiale de boală este autozomal-dominantă.

Incidența este estimată la 1:4500 femei.

Simptomatologie. Fenotipul bolnavilor este de obicei normal, cu excepția unor cazuri rare în care se observă facies asimetric. Primul semn de boală este amenoreea primară. Examenul obiectiv constată anomalii de dezvoltare ale organelor genitale (75%), printre care aplazia uterului și a porțiunii superioare a vaginului sunt cele mai frecvente. Funcția ovarelor și semnele secundare de maturizare sunt bine dezvoltate, fără semne de virilizare. Printre anomaliile asociate sunt enumerate anomaliile de dezvoltare ale scheletului (40%): anomalia Klippel-Feil, scolioza cervicală, fuziunile vertebrale, toracice sau/și lombare, anomaliile de dezvoltare ale coastelor, *spina bifida*, sindactilia, polidactilia, brahifalangia, ectrodactilia, absența radiusului, despicătura policelui, displazia atrio-digitală. Concomitent, la aceste persoane pot fi depistate anomalii ale sistemului urinar (40%): agenezie, hipoplazie, ectopie renală, rinichi în formă de potcoavă, hidronefroză; anomalii ale cordului (15%): fereastră aorto-pulmonară, defectul septului atrial, malformații conotruncale (stenoză AP, tetralogia Fallot); anomalii de dezvoltare ale aparatului auditiv (10-25%); îngustarea canalului auditiv cu sau fără anomalii ale pavilioanelor, hipoacuzie sau surditate [133, 189].

Investigații paraclinice selective. Examenul de laborator constată nivel la limita normei a hormonului foliculostimulent, luteinhormonului, 17- β -estradiolului și testosteronului. Ecocardiografia, ultrasonografia abdominală evidențiază malformațiile existente. Deși ecografia organelor genitale poate furniza date despre anatomia uterului, această investigație nu confirmă și aplazia vaginului. TC, RMN, examenul laparoscopic sunt investigațiile cele mai informative în confirmarea diagnosticului.



TC(T2 sagitală). Absența țesutului uterului.



Laparoscopie. Hipoplazia uterului. (Fidele. *Pelvic Anatomy in Rokitansky Syndrome. Obstet Gynecol 2007*).

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, surdolog, ortoped, ginecolog, genetician.

Diagnosticul clinic se stabilește în baza datelor clinice: amenoree primară, aplazie utero-vaginală cu păstrarea funcției ovarelor și existența semnelor de sexualizare secundară, malformații ale organelor interne și ale scheletului.

Diagnosticul diferențial se face, în special, cu atrezia izolată a uterului sau a vaginului.

Diagnostic prenatal. Ecografia fetală (trimestrele I-II) evidențiază malformațiile existente, inclusiv absența uterului între vezică și rect. Diagnosticul se confirmă prin examen citogenetic.

Evoluția și prognosticul sunt influențate de gradul leziunilor morfologice și posibilitatea corecțiilor chirurgicale.

SINDROMUL MELNICK-NEEDLES (MIM 309350)

Definiție. Sindromul Melnick-Needles este o osteodisplazie generalizată, X-lincată cu transmitere dominantă asociată cu variate malformații viscerale.

Istoric. Primele comunicări ale acestui sindrom aparțin lui Melnick și Needles care în 1966 au raportat cazul unei familii în care mai mulți membri din diferite generații aveau un aspect particular al feței, variate diformități ale oaselor tubulare lungi, o parte dintre ei aveau obstrucția uretrei și alte malformații. În 1968 Coste și colab. detaliază caracteristicile osteopatiei și confirmă incidența înaltă a exoftalmului în acest sindrom.

Incidența maladii nu este cunoscută. Mai frecvent sunt afectate persoanele de gen feminin, raportul M/F fiind de 1/3.

Genetică. Maladia este X-lincată cu transmitere dominantă. Robertson și colab. (2006) au demonstrat că defectul genetic este determinat de o mutație în gena FLNA din cromozomul Xq28.



*Sindromul Melnick-Needles.
Dismorfie cranio-facială.*

Simptomatologia este prezentă la naștere. Fenotipul este variabil, de la forme severe la forme cu caractere minime de boală. În această perioadă se observă: exoftalm, fontanele larg deschise, oase tubulare incurbate, hipoplazia sau absența halucelui și a policelui, omfalocel, hipotonie marcată, hipertricoză.

Dismorfia cranio-facială intrunește: față mică cu obraji rumeni și plini, frunte proeminentă, plice supraorbitale aprofundate, ochi larg deschiși, hipertelorism, strabism, urechi

deformate cu pavilioane mari, despicătură palatină, dentiție întârziată, gât scurt, hiperplazia segmentelor mediale ale feței, micrognație, păr cârlionțat.

Anomalii ale scheletului: umeri căzuți, scurtarea claviculei, sternului, omoplaților, *pectus excavatum*, coaste deformate, hipoplazia sinusurilor paranazale, vertebre toracice alungite și concave, cifoscolioză, *coxa valga*, oasele bazinului desfăcute, dislocația femurului, membre scurte, incurbarea humerusului, ulnei, radiusului, tibiei, *genu valgum*, limitarea extensiei pateleii, scurtarea falangelor distale, cot în formă de conus, acroostioliză, talpă plată, picioare valg.

Anomalii integumentare: hirsutism, piele hiperelastică, dentiție rară, unghii subțiri.

Anomalii ale sistemului urogenital: hidronefroză, stenoza uretrei, criptorhidie, hipospadie.

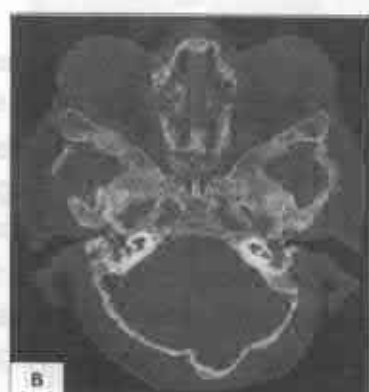
Malformații de cord: insuficiența, prolapsul valvei mitrale și a tricuspidei, hipertensiune pulmonară, scăderea complianței miocardului ventricular.

Această maladie se individualizează prin statură mică, retard motor, tulburări ale mersului, voce răgușită, otite recurente.

Investigații paraclinice selective. Examenele radiologice vor pune în evidență variatele leziuni ale scheletului, vor evidenția întârzierea închide-



Sindromul Melnick-Needles.
Anomalii ale scheletului;
incurbarea humerusului, ulnei,
radiusului, picior valg.



TC. A – imagini axiale. Displazie osoasă (subfieri) caracteristică tipică în sindromul Melnick-Needles; B – TC axială. Hipoplazie cohleară.

rii zonelor de creștere. Radiografia scheletului facial evidențiază modificări specifice displaziei osoase, caracteristice acestui sindrom.

Ultrasonografia organelor interne, ecocardiografia pun în evidență malformațiile existente.

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, urolog, surdolog, ortoped, ginecolog, otorinolaringolog, genetician.

Diagnosticul clinic se realizează coroborând antecedentele heridocolaterale cu malformații ale scheletului (oase tubulare incurbate), dismorfie cranio-facială, malformații ale organelor interne.

Diagnostic prenatal. Ecografia fetală (trimestrele I-II) poate evidenția malformațiile existente la o mare parte dintre bolnavi.

Tratamentul este axat pe prevenirea insuficienței cardiace (diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie, digitalice) precum și a complicațiilor infecțioase posibile.

Evoluția și prognosticul sunt influențate de gradul leziunilor morfologice și posibilitatea corecțiilor chirurgicale.

SINDROMUL MULIBREY (MIM 253250)

(Sinonim: sindromul nanismului Mulibrey)

Definiție. Sindromul Mulibrey este o maladie ereditară cu transmitere autozomal-recesivă care asociază retard staturo-ponderal, pericardită constrictivă, hepatomegalie, hipoplazia glandelor endocrine.

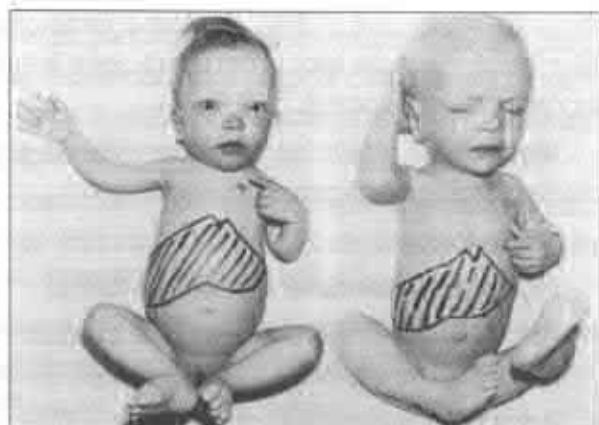
Istoric. Mulibrey în 1970 a raportat o familie cu doi frați de vârste diferite care aveau mai multe anomalii comune, printre care nanismul, pericardită constrictivă, hepatomegalia și afecțiunile retinei dominau tabloul clinic.

Incidență. Sindromul Mulibrey este o maladie rară cu incidența de 1:40000 nou-născuți vii. Incidența este mai mare în regiunile unde numărul de familii consangvine în populație este mai mare.

Genetică. Transmiterea bolii este autozomal-recesivă. Prin studii genetice s-au identificat mutații la nivelul genei TRIM37 (tripartite motif-containing 37), localizată pe cromozomul 17 locus q22-q23.

Simptomatologie. Boala poate fi diagnosticată la naștere. Nou-născutul are masă corporală și talie mică care se mențin și în perioada postnatală. Se determină fontanele și suturi largi, voce specific înaltă (96%), tulburări de supt și deglutiție (50%).

Dismorfie cranio-facială: macrocefalie (81%), scafocefalie, dolicocefalie, față triunghiulară, telecant, hiperelorism, frunte lată și înaltă cu baze frontale evidențiate, punte nazală lată și joasă (90%), filtru scurt, schizopalatin (2%), absența sinusurilor frontale și sfenoidale, hipoplazia limbii (80%).



Sindromul Mulibrey. Fenotip caracteristic.

Malformații ale sistemului musculo-scheletal (90%):

corp disproporțional dezvoltat, torace „în butoi”, umeri înguști (94%), extremități scurte și fine, plante și palme mari (57%), lordoză lombară (96%), fibroză displastică a oaselor lungi (25%), hipoplazia mușchilor fesieri cu deplasare grațioasă (52%), hipotonie musculară (68%), urmată de retard motor (29%), nanism din primul an de viață (95%). Zonele osoase de creștere corespund vârstei. Talia persoanelor adulte de sex masculin este 136-161 cm, a celor de sex feminin variază în limitele 126-151 cm [126].

Anomalii de dezvoltare ale cordului. Pe lângă pericardita constrictivă – semn patognomonic sindromului Mulibrey, sunt prezente defecte ale septului interventricular (8%), ale septului interatrial (5%), persistența canalului arterial (3%), fibroelastoză, depozitarea sărurilor de Ca în pericard, cardio-



Radiografie toracică. Copil de 12 ani cu sindromul Mulibrey. Depozite de Ca în pericard. Vascularizare excesivă a pulmonilor.

miopatia restrictivă (12%), dilatarea venelor periferice (11%). Evoluția leziunilor cardiace este lent progresivă spre insuficiență cardiacă congestivă cu prognostic nefavorabil.

Malformații oftalmice: degenerescență pigmentară a retinei (79%), hipoplazia coroidiei, astigmatism, strabism.

Alte patologii:

- Hipoplazia glandelor endocrine (94%)
- Anomalii ale creierului asociate cu dizazrie: dilatarea ventriculelor cerebrale și a șei turcești (44%). Nivelul de inteligență este păstrat.
- Anomalii urogenitale (criptorhidie – 6%)
- Anomalii dentare, în special, hipodontia dintelui molar II (50%)
- Hipoplazia glandelor endocrine: deficit al hormonului de creștere, ACTH, cortizol, hormoni sexuali și hormoni tiroidieni.
- Retard verbal (30%)
- Nevi cutanați (65%)
- Hepatomegalie (45%)
- Tumoarea Wilms (12%)

Copiii cu sindromul Mulibrey sunt predispuși la infecții respiratorii (51%) și a urechii medii (38%) [99].

Investigații paraclinice selective. Examenul imunologic relevă nivel scăzut al TSH-lui, ACTH-lui, cortizolului și T3, T4. Teste biochimice: nivel crescut al izofermenților hepatici (ALT, AST) al gama-glutamyltransferazei. Radiografia scheletului denotă: oase tubulare subțiri și scurte, hiperplazia stratului cortical și îngustarea canalului medular; displazie fibrochistică a membrelor inferioare (15%); șaua turcească poziționată anormal, deformată (în formă de „J”). Examinarea radiologică cardio-toracică descoperă umbră cardiacă normală sau puțin mărită. În forme grave de boală se observă cardiomegalie, accentuarea desenului pulmonar sau semne de boală vasculară pulmonară (HTP). Examenul electrocardiografic frecvent arată prezența undelor T turtite sau inversate, segmentul ST este discret subdenivelat, complexe QRS microvoalate. Axa complexelor QRS este, adesea, deviată la dreapta, iar undele P sunt deformate, croșetate sau bifide (datorită întârzierii conducerii în țesutul atrial, secundară fibrozei). Anomaliile de repolarizare ventriculară sunt constante. Ecocardiografia poate pune uneori în evidență îngroșarea pericardului și confirmă existența altor MCC.

Diagnosticul clinic se stabilește pe baza criteriilor majore (retard fizic, dismorfie cranio-facială distinctă, modificări radiologice caracteristice, retinopatie) și a criteriilor minore (voce înaltă, hepatomegalie, nevi cutanați, displazia fibrochistică a oaselor tibiei).

Diagnosticul prenatal este posibil prin examen ecografic și citogenetic. Ultimul este indicat în familii cu risc crescut (persoane bolnave în generațiile I-II). Identificarea mutațiilor genei TRIM37 confirmă diagnosticul.

Tratamentul medical se axează pe substituția hormonală, prevenirea complicațiilor infecțioase, a insuficienței cardiace și a insuficienței hepatice.

Evoluția și prognosticul. Evoluția bolii este întotdeauna severă prin gravitatea invalidității pe care o determină și riscurile nefavorabile ale infecțiilor și tumorilor cu care se pot asocia. Complicația majoră o constituie insuficiența cardiacă progresivă. Decesul survine în jurul vârstei de 10-12 ani.

SINDROMUL NOONAN (MIM 163950)

(Sinonim: sindromul Turner masculin)

Definiție. Sindromul Noonan (SN) este o maladie genetică determinată de o mare eterogenitate alelică, transmisă autozomal-dominant, care în forma clasică se manifestă prin dismorfie cranio-facială specifică, nanism, asociate cu malformații viscerale, printre care anomaliile cardiace sunt dominante.

Istoric. Primele relatări ale trăsăturilor esențiale ale bolii aparțin lui Koblinsky (1883). A. Noonan și Ehmke în 1962 definesc simptomatologia clasică a acestei maladii. Inițial sindromul Noonan a fost denumit „Turner masculin” ținându-se cont de fenotipul turnerian cu genotip normal.

Incidența maladii este de circa 1/1000, 1/2500 nou-născuți vii (Tartaglia și colab., 2001).

Genetică. Boala are transmitere autozomal-dominantă și dispune de o mare eterogenitate alelică. În majoritatea cazurilor (50-65%) mutațiile au loc în gena PTPN11 care codifică proteina SHP2 din cromozomul 12q24.1 Alte gene implicate sunt: gena SOS1, KRAS, RAF1, BRAF, MEK1, MEC2. 50% dintre cazurile de boală reprezintă mutații *de novo*. Maladia se întâlnește mai frecvent la persoane de gen masculin. Cariotipul acestor bolnavi este normal [40, 116].



Sindromul Noonan.
Hipostatură.

Simptomatologie. Sindromul Noonan are o simptomatologie dominată de disgenezie gonadală cu nanism exprimat, simptome cardiace, tulburări hematologice și dismorfie cranio-facială evocatoare [54, 136].

Dismorfia cranio-facială, prezentă în totalitate la bolnavii cu sindromul Noonan, întrupește: față triunghiulară, microcefalie, nas mic cu rădăcina turțită și narine deschise anterior, filtru lung, ochi cu fante palpebrale orientate oblic în sus și în jos și din afară înăuntru (antimongolian), hipertelorism, ptoză unilaterala sau bilaterală, epicant, strabism, exoftalmie moderată, acromia irisului, micrognație, gură mică și întredeschisă, bolta palatină ogivală, urechi mici cu pavilioane îngroșate, deformate și jos poziționate. Linia de inserție a părului este coborâtă. În circa 35% dintre cazuri gâtul este scurt, asociat cu *pterygium colli*. Scurtarea gâtului este cauzată de absența, scurtarea, fuzionarea vertebrelor cervicale.



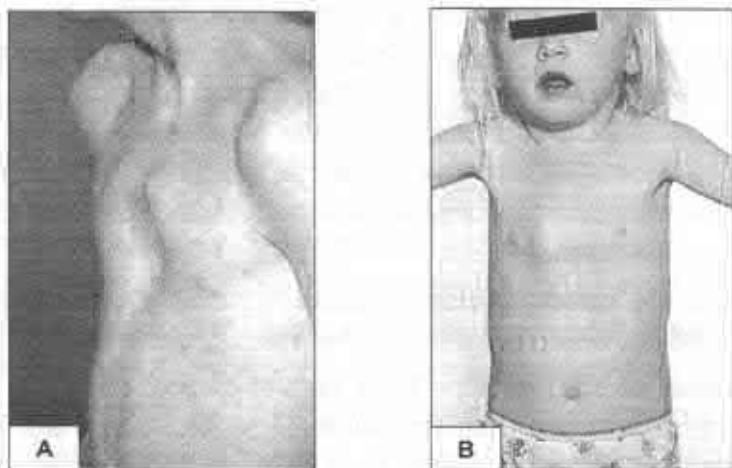
Sindromul Noonan. Dismorfie cranio-facială evocatoare.

Stenoza arterei pulmonare, cu sau fără valve displazice, asociată cu cardiomiopatia hipertrofică sunt defectele cardiace „clasice” în sindromul Noonan (80-90%). Mai rar se întâlnesc defectele septale atriale și ventriculare canalul atrioventricular comun, hipoplazia inimii stângi, coarctația aortei, tetralogia Fallot, canalul arterial persistent, anomalia valvei mitrale (10% – 26%). Leziunile cardiace în sindromul Noonan determină starea și calitatea vieții bolnavilor. Starea bolnavului depinde de gradul și localizarea focarelor hipertrofice ale miocardului, ritmul progresării hipertrofiei, prezența sau absența gradientilor intraventriculari. În unele cazuri manifestările clinice ale cardiomiopatiei hipertrofice sunt prezente la naștere prin insuficiență cardiacă congestivă brutal instalată. Copiii manifestă dispnee, tahicardie, edeme, hepatomegalie de stază. Copiii mai mari cu cardiomiopatie hipertrofică pot să acuze durere precordială, intoleranță la efort fizic, sincope, palpitații. În literatură sunt descrise cazuri de moarte subită [40].

Anomalii de dezvoltare ale sistemului urogenital: hidronefroză, agenezia calicilor, hipogonadism, pubertate tardivă, criptorhidie. În cazurile cu criptorhidie bilaterală băieții sunt sterili.

Afecțiuni ale organelor hematopoietice: diateză hemoragică, maladia Von Willibrand, deficiența parțială a factorilor de coagulare VIII, XI, XII, trombocitopenie, leucemii mielomonocitare și limfoblastice. Copiii cu sindromul Noonan sunt predispuși la dezvoltarea neoplaziilor (neurofibromatoză, hemangiom).

Anomalii ale scheletului osos (53-62%): *pectus excavatum* inferior, *pectus carinatum* superior, scolioză, cifoză, cifoscolioză, omoplați ridicați, *cubitus valgus*, sindactilie și/sau clinodactilie, brahidactilie, anomalii de dezvoltare ale vertebrelor, coastelor, claviculelor, contracturi sau hipermobilitate în articulații. Copiii prezintă artralgi, mialgii, hipotonie musculară.



Sindromul Noonan. Anomalii ale toracelui: A – piept infundibuliform; B – piept în carenă.

Alte schimbări: tulburări de supt și înghițit în perioada de sugar, vomisme frecvente, dificultăți de vorbire, lentigine unice sau multiple, hipercheratoză, cicatrice cheloide, pete hiperpigmentare (cafea cu lapte), hernie ombilicală, edeme posterioare, limfedeme, dermatoglife exprimate prin plică simiană unilaterală, pernute digitale. O parte dintre bolnavi au diferite anomalii dentare (microdonție, oligodonție, erupție dentară întârziată, anomalii de ocluzie dentară). La circa 15-35% dintre pacienți se constată miopie, hipoacuzie sau surditate neurosenzorială. Debilitatea mentală severă este asociată cu sindromul Noonan doar în circa 20% dintre cazuri. Restul pacienților au o întârziere mentală, neînsemnată care este observată doar în

Înșușirea programei școlare. Copiii cu sindromul Noonan sunt mai mici cu circa 10% față de copiii sănătoși de aceeași vârstă. S-a constatat că la persoanele de gen feminin hipostatura este mai neînsemnată, în comparație cu cele de gen masculin.

Investigații paraclinice selective. Examenul de laborator vizează aprecierea gradului trombocitopeniei, timpului parțial al trombotoplastinei, determinarea valorilor factorilor de coagulare VIII, XI, XII, evidențierea nivelului plasmatic al hormonului foliculostimulator, luteinhormonului și a testosteronului. Gonadotrofinele urinare sunt crescute, în timp ce 17-cetosteroizii au valori normale sau puțin micșorate. Radiografia aduce date importante privind anomaliiile toracelui, vertebrelor, degetelor. La majoritatea persoanelor cu sindromul Noonan zonele osoase de creștere rămân mult timp deschise. Electrocardiografia prezintă schimbări esențiale în toate cazurile de boală. Se constată devierea axei electrice a cordului spre dreapta, hipertrofia ventriculului drept, inversiunea undei T. În 20-30% dintre cazuri, există unde Q patologice. Hipertrofia VS apare mai târziu. Ecocardiografia este o metodă utilă în diagnosticul MCC și al cardiomiopatiei hipertrofice. Ea furnizează informații despre anomaliiile viscerale existente, gradul hipertrofiei musculare, gradientul interventricular și complianța ventriculară. Examenul citogenetic prezintă un cariotip normal.

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, oftalmolog, chirurg maxilofacial, urolog, neurolog, ortoped, hematolog, genetician.

Diagnosticul se stabilește pe baza datelor clinice: dismorfie cranio-facială tipică, *pterygium colli*, nanism, anomalii de dezvoltare ale scheletului osos și malformații viscerale, printre care MCC se întâlnesc aproape în totalitate.

Diagnosticul ecografic prenatal prezintă informații care pot semnala existența malformațiilor de dezvoltare (translucență nucală, polihidramnios). Analiza prenatală a ADN-lui recombinat este necesară în cazuri speciale. Absența mutațiilor în genele enumerate nu exclude diagnosticul de SN, deoarece în producerea acestei boli sunt implicate și alte gene.

Diagnosticul diferențial se face cu maladiile care au simptomatologie comună:

- Sindromul Turner (*pterygium colli*, retard statural similar)
- Sindromul alcoolismului fetal (dismorfie cranio-facială asemănătoare)
- Sindromul Costello
- Sindromul LEOPARD (lentigine, mutații în gena PTPN11)

Tratamentul este simptomatic. În cazurile asociate cu nanism exprimat Chris J H Kelnar (2003) recomandă administrarea hormonilor de creștere.

Tratamentul chirurgical prevede corecția malformațiilor [128].

Prognosticul este determinat de gravitatea tulburărilor endocrine și a malformațiilor. Persoanele diagnosticate precoce și care au fost supuse tratamentului de substituție hormonală au un prognostic mai bun. Durata vieții este redusă semnificativ. Este necesar de menționat că disgenezia organelor genitale nu se constată în toate cazurile SN și aceste persoane pot avea copii.

SINDROMUL ORBELI (MIM 277900).

(Sinonim: sindromul deleției 13q)

Definiție. Sindromul Orbeli întrunește un complex de anomalii congenitale caracterizate printr-un sindrom malformativ complex, retinoblastom și retard mental.

Istoric. Prima descriere a sindromului este cea a lui Orbeli (1970) sub denumirea de monosomie parțială a cromozomului 13q.

Genetică. Cauzele bolii sunt asociate cu deleții în brațul lung al cromozomului 13 segmentul q13-q32. 15-18% dintre cazuri sunt familiale.

Simptomatologia deleției în segmentul q13-q31 nu este marcată de diformități majore, în timp ce în afecțiunile segmentului q32 este dominată de:

Dismorfie cranio-facială caracterizată de microcefalie, microftalmie, hipertelorism, colobomă, aniridie, despicătură labiopalatină sau palat dur ogival, despicătura mandibulei, pavilioanele urechilor deformate.

Anomalii ale sistemului musculo-scheletal: hipoplazia sau absența degetelor mari la pumni, contopirea degetelor și a oaselor metatarsiene la membrele inferioare, sindactilie, brahidactilie, picior strâmb, anomalii de dezvoltare ale vertebrelor, hipotonie.



Sindromul Orbeli. A – hipoplazia policelui; B – absența policelui; C – contopirea degetelor la membrele inferioare.

Anomalii ale sistemului nervos: hipoplazia sau aplazia corpiilor caloși, anencefalie, hidrocefalie, aplazia tractului olfactiv, hipoplazia nervului optic, encefalocel. Manifestările clinice sunt extrem de variabile constând din pareze sau paralizii ale membrelor inferioare și tulburări sfincteriene anale și vezicale, anosmie. În unele cazuri ușoare malformațiile cerebrale sunt bine tolerate.

Malformații cardiace: defectul septului atrial, defectul septului ventricular, tetralogia Fallot, canal arterial patent, coarctația de aortă, *situs inversus*, trunchi aortopulmonar comun.

Malformații ale organelor tractului gastrointestinal: atrezia duodenală, maldadia Hirschprung, mal rotație a intestinului, atrezia orificiului anal, aplazia sau scurtarea unor segmente ale intestinului, transpoziția organelor interne.

Malformații ale sistemului urogenital: hipoplazie renală, dilatarea sistemului colector renal, hidronefroză, ambiguitate sexuală, aplazia sau absența uterului, criptorhidie.

Anomalii hematologice: deficiență de producere a factorilor VII și X.

Copiii cu sindromul Orbeli au o statură mică, retenție în dezvoltarea psihonoemoțională, deseori suferă de surditate și sunt slabvâzători [71].

Investigații paraclinice. Pentru stabilirea diagnosticului sunt necesare următoarele investigații: aprecierea nivelului factorilor VII, X (test hematologic); examenul cu raze X al scheletului, examenul cu ultrasunet al organelor interne și al cordului. În cazul suspjecției anomaliilor de dezvoltare a creierului, a retinoblastomului se va utiliza TC, RMN.

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, oftalmolog, urolog, neurolog, hematolog, genetician.

Diagnosticul prenatal. Malformațiile caracteristice sindromului Orbeli în marea lor majoritate pot fi evidențiate antenatal prin ecografia fetală.

Evoluția și prognosticul sunt în raport cu expresivitatea sindromului malformativ și a retinoblastomului. În jurul a 25% dintre bolnavi nu supraviețuiesc primului an de viață. Supraviețuitori au un handicap fizic și mental însemnat, iar leziunile organelor interne au o evoluție progresivă până la insuficiență poliorganică care alterează semnificativ calitatea vieții.

SINDROMUL PETERS-PLUS (MIM 604229)

Definiție. Sindromul Peters-Plus este o eredopatie rară, apărută în urma mutației bialelice în gena beta-1,3-galactoziltransferază, caracterizată prin membre scurte și late, asociate cu malformații viscerale, retard fizic și mental.

Istoric. În 1906 Peters a raportat cazul a 3 frați care prezentau leziuni grave ale ochilor asociate cu retard fizic și mental care nu era descris până atunci, boala primind numele autorului.

Incidență. Maladia este rară, de aceea incidența nu este cunoscută.

Genetică. S-a demonstrat că maladia este determinată de o mutație în domeniul genei beta-1,3-galactoziltransferază (B3GALTL), localizată pe brațul lung al cromozomului 13 locus 13q12.3. Boala are transmitere autozomal-recesivă.

Simptomatologie. Manifestările clinice sunt variate și depind de mărimea defectelor genice. Copiii se nasc cu masă corporală mică și au un fenotip distinct prin dismorfie cranio-facială: microcefalie (22%), macrocefalie (8%), fontanelă anterioară largă, facies rotund în copilărie, frunte proeminentă, micrognație, urechi mici malformate, canale auditive înguste, hipertelorism, buza de sus conturată în formă de arc, cu fisuri de un roșu aprins, despicătură palatină, gât lung.

Anomalii oftalmologice: nistagmus, ptoză, glaucom, cataractă, miopie, coloboma irisului și a retinei.

Malformații de cord: defect de sept atrial, defect de sept ventricular, stenoză pulmonară.

Malformații ale sistemului musculo-scheletal: anomalii de dezvoltare ale toracelui (torace în carenă, hiperplazia cartilajelor costale), claviculelor, sternului, coastelor, hipermobilitatea articulațiilor (cu excepția cotului), creste iliace plate, scolioză, vertebre scurte, scurtare rhizomelică a oaselor lungi, mâini, picioare scurte și late, clinodactilie, sindactilie.

Malformații ale organelor urogenitale: hipospadie, hipoplazia labiilor mari și a clitorului, criptorhidie, vagin și uter rudimentare, hidronefroză, dublarea rinichilor și a ureterelor.

Anomalii ale organelor tubului digestiv: atrezia rectului, vezică biliară dublă.

Anomalii integumentare: plică palmară unică, dinții incisivi laterali de sus absenți sau fixați anormal, hernie ombilicală și inghinală. Frecvent este întâlnit un hirsutism foarte evident.

Malformații ale creierului: hidrocefalie, agenezia corpilor caloși, ventriculomegalie, atrofia creierului.

Dezvoltarea staturo-ponderală și neuropsihică a copilului cu sindromul Peters-Plus, ca și inteligența, sunt mult sub limita normei. Înălțimea adultului de sex masculin nu depășește 141-155 cm la bărbați și 128-151 cm la femei [25].

Investigații paraclinice selective: radiografia scheletului, ECG, ultrasonografia (cord, abdomen), TC, RMN (creier).

Consultații ale specialiștilor: pediatru, neurolog, cardiolog, ortoped, urolog, genetician.

Diagnosticul clinic se stabilește în baza fenotipului distinct (mâini, picioare scurte și late), anomalii oftalmologice, malformații viscerale, retard fizic și mental.

Diagnostic prenatal. Ecografia fetală (trimestrele I–II) poate evidenția malformațiile existente, polihidramnios.

Tratamentul medicamentos este simptomatic.

Tratamentul chirurgical constă în corecția malformațiilor.

Evoluție. Prognostic. Istoric natural. În cazuri grave de boală copiii decedează în perioada primului an de viață, cauzele principale fiind insuficiența cardiorespiratorie, dificultățile de alimentare și pneumoniile prin aspirație produse de anomaliile cavității bucale, precum și prin caracterul progresiv demential al tulburărilor neuropsihice.

SINDROMUL POLAND (MIM 173800)

Definiție. Sindromul Poland este un model clasic de afectare congenitală unilaterală a corpului uman, caracterizată prin defect de mușchi pectorali pe o parte de corp și sindactilia cutanată pe partea ipsilaterală, asociate cu malformații ale organelor interne.

Istoric. Simptomatologia bolii a fost descrisă prima dată de către Trier în 1965 și completată ulterior de Alfred Poland.

Incidență. Sindromul Poland este o maladie destul de rară, regăsimuse la 1/20 000 – 50000 nou-născuți vii. Sexul masculin este de 3 ori mai des afectat decât cel feminin. Frecvența afectării părții drepte este mai mare de 3 ori ca afectarea părții stângi.

Genetică. Modul de transmitere a bolii este autozomal-dominant. Genele responsabile de producerea bolii nu sunt stabilite. Cea mai populară ipoteză este cea care susține că hipoplazia sau absența unilaterală a mușchiului pectoral, semn clinic evocator al sindromului Poland, apare drept consecință a tulburărilor hemodinamicii prin artera subclaviculară a embrionului (săptămâna a 6-a de gestație).

Simptomatologie. Manifestările clinice la naștere sunt variabile. Caracteristice sunt:

- Aplazia musculară (unilaterală) a capătului sternal al mușchiului pectoral mare, a mușchiului dințat anterior, *latissimus dorsi*, *infraspinos* sau *supraspinos*
- Dismorfia cranio-facială (ptoză, prognatism mandibular, urechi cu pavilioane deformate și accesorii preauriculare)
- În 19% dintre cazuri sindromul Poland debutează cu tulburări respiratorii severe și moarte prematură.

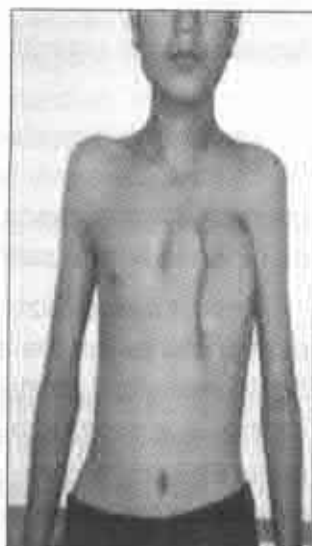
În perioadele ulterioare tabloul clinic este dominat de afecțiuni unilaterale ale toracelui asociate cu alte leziuni ale scheletului și organelor interne.

Anomaliile de dezvoltare ale toracelui, atestate în marea majoritate (75%) dintre cazuri, sunt caracterizate de hipoplazia osoasă unilaterală a toracelui, absența cartilajelor coastelor II-V, anomalii de dezvoltare ale vertebrelor cervicale (simptom-complexul Klippel–Fill), ale claviculelor, toracelui (*pectus excavatum*, *pectus carinatum*), anomalii scheletice spinale (scolioză, semivertebre, agenezie de coaste), deformații ale coastelor, hipoplazia sau absența sternului, absența sau hipotrofia țesutului subcutanat, inclusiv a mușchilor pectorali și glandei mamare (unilateral). Absența mușchiului pectoral mic este variabilă. Deoarece leziunile musculare sunt izolate în mușchii pectorali (mare și mic), disfuncționalitatea hemitoracelui afectat nu se observă.

Printre anomaliile asociate sindromului Poland mai sunt: aplazia glandelor mamare și a mameloanelor; absența în petice a părului axilar; malformații urogenitale (agenezie renală, rinichi dublu, reflux ureteral, testicule necoborâte); anomalii gastrointestinale (hernii ale ficatului, colită ulceroasă, stenoză pilorică); anomalii de dezvoltare ale vaselor retinei. Conform unor studii efectuate, la persoanele cu sindromul Poland s-a constatat o incidență mai mare a proceselor tumorale pulmonare (teratom toracic, fibrom pleural), ale mamarelor, limfoame și leucemii.



Sindromul Poland. Atrafia capătului sternal al mușchiului pectoral mare. Accesorii preauriculare.



Sindromul Poland. Hipoplazie osoasă unilaterală a toracelui.

Caracteristice pentru sindromul Poland sunt leziunile scheletale extratoracice: hipoplazia ipsilară a membrului superior și a omoplatului, anomalia Springel, sindactilia, brahidactilia, mâna cu 3-4 degete, anomalii ale membrilor inferioare (picior turtit, sindactilie).



Hipoplazia ipsilară a membrului superior. Anomalii de dezvoltare a degetelor. Mână cu 4 degete.

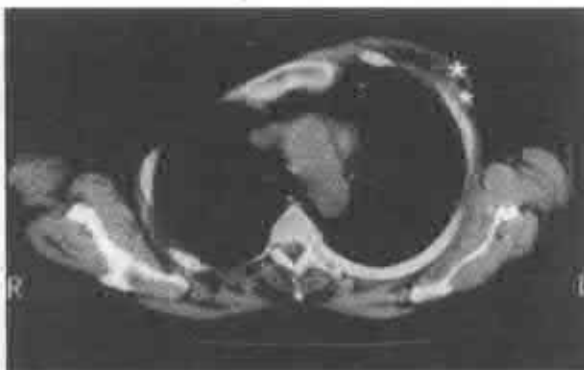
Malformațiile cordului, unice sau asociate, sunt prezente la circa 25% dintre bolnavi. Cele mai frecvent întâlnite MCC sunt transpoziția vaselor mari, coarctata aortei, dextrocardia. Evoluția malformațiilor deseori este agravată de hipertensiunea pulmonară și insuficiența cardiacă congestivă [75].

Anomaliile de dezvoltare ale pulmonilor sunt caracterizate prin hipoplazia pulmonului pe partea afectată, însoțită deseori de proces inflamator cronic, boală vasculară pulmonară și insuficiență respiratorie cronică.

Riccardi (1978), Parano și colab. (1995) au raportat cazuri ale sindromului Poland în care, concomitent cu simptomatologia clasică, se observa hipoplazia ipsilară a mușchiiului gluteu și/sau a mușchilor femurului. Maladia poate fi asociată cu sindromul Moebius, sindromul Adams–Oliver, sindromul Goldenhar, maladia Klippel–Feil.

Investigații paraclinice selective. Pentru estimarea gradului leziunilor organice ale toracelui investigațiile cele mai informative sunt TC și RMN.

Examenul radiologic al toracelui și al segmentului cervical, la fel, pot evidenția anomaliile osoase existente: hipoplazia osoasă unilaterală a toracelui, absența cartilajelor coastelor II-V, anomalii de dezvoltare ale vertebrelor cervicale (simptomocomplexul Klippel–Feil). În MCC, în funcție de formele anatomice, pot fi vizualizate cardiomegalia, semne radiologice caracteristice HTP. Electrocardiografia exprimă indirect parametrii hemodinamici fundamentali ai MCC. Ultrasonografia (cord, abdomen) prezintă date valoroase privind starea anatomică a organelor cercetate.



*Sindromul Poland. TC. axială. Absența mușchiului pectoral stâng. Hipoplazia hemitoracelui stâng. *Controlateral – musculus pectoralis major și musculus pectoralis minor.*

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, ortoped, genetician.

Diagnosticul clinic se stabilește în baza deformațiilor caracteristice: malformații unilaterale ale toracelui, sindactilie, polidactilie, mână cu 3-4 degete pe partea afectată; anomalia Klippel–Feil, asociate cu malformații congenitale ale organelor interne.

Diagnostic prenatal. Ecografia fetală (trimestrele I–II) poate evidenția malformațiile existente.

Diagnostic diferențial.

- Sindromul Holt–Oram
- Simptomocomplexul VACTERL (vertebral anomalies, anal atrezia, cardiac defect, tracheosofageal fistula, renal abnormalities, limb abnormalities).

Tratamentul este simptomatic și urmărește prevenirea insuficienței cardiorespiratorii.

Tratamentul chirurgical constă în corecția leziunilor scheletului (toracoplastie), corecția MCC. Se menționează precauțiile în timpul anesteziei generale în cazul asocierii cu simptomocomplexul Klippel–Feil.

Prognosticul este determinat de malformațiile organelor interne. În ultimii ani, datorită diagnosticului precoce și posibilităților corecției chirurgicale, prognosticul s-a îmbunătățit remarcabil.

SINDROMUL RUBINSTEIN–TAYBI (180849)

Definiție. Sindromul Rubinstein–Taybi (SRT) este o boală monogenică cu transmitere autozomal-dominantă care se caracterizează prin anomalii ale membrilor (membre scurte, haluce lat și gros) asociate cu malformații viscerale și retard mental.

Istoric. A fost descris prima dată de H.J. Rubinstein și N. Taybi în 1963.

Incidența este estimată la 1/6000 – 1/10 000 născuți vii, sau 1/300-500 copii până la 5 ani instituționalizați cu retard mental (Padfield și colab., 1968). Se întâlnește în egală măsură la ambele sexe.

Genetică. Sindromul RT este determinat de mutații la nivelul genelor care codifică proteina de cuplare: CREB (CREB binding protein) localizată pe cromozomul 16p13.3. Roelfsema și colab. (2005) în studiile lor asupra a 92 bolnavi cu SRT au identificat peste 30 de mutații în gena CREB. Zimmerman și colab. (2007) au expus părerea că în SRT se produc mutații și în gena EP300P din cromozomul 22q13, dar importanța acestei gene în determinismul total al bolii este redusă. Mutațiile în marea majoritate dintre cazuri sunt *de novo* [14, 201].

Simptomatologie. Tabloul clinic este variabil, de la forme severe la forme cu evoluție moderată. Fenotipul caracteristic este observat la naștere. Distinctiv este chipul neobișnuit al nou-născutului care prezintă o masă corporală mică, haluce lat și gros, fontanelă și suturi largi [235].

Dismorfie cranio-facială (100%) care se modifică în timp: microcefalie, „*naevus flaemus*” (angiom plan difuz, apărut de obicei la față și având o culoare roșie vie), sprâncene arcuite și groase, gene lungi, hipertelorism, fante oculare înguste, antimongoliene, ptoză uni- sau bilaterală, nas cu rădăcină proeminentă și sept care în partea de jos depășește limita narinelor (nas de areolă), hipoplazie maxilară, micrognație, retrognație, urechi malformate, lipsite de textură și jos plasate, buza de sus scurtă, gură mică, limbă mare, boltă palatină ogivală.



Sindromul Rubinstein-Taybi. Dismorfie cranio-facială. A – nou-născut cu chip neobișnuit; B – fante oculare înguste, antimongoliene, nas de areolă.

Anomalii de dezvoltare ale membrelor (100%): mâini scurte, brahidactilie, sindactilie, polidactilie, clinodactilie, degetele mari late și groase, pernute digitale, linie transversală palmară unică. Falanga a doua a degetului mare la mână are deviație radială asemănătoare unei luxații. Mișcările de aducție ale degetului mare sunt limitate. Alte degete la mâini sunt late și aplatizate pe falanga distală (degete lopată). Picioarele sunt scurte, halucelul este lat și gros, se determină șanț lat între degetul unul și doi, talpă plată.



Sindromul Rubinstein-Taybi, Degete lopată. Haluce lat și gros.

Alte anomalii ale scheletului osos: scolioză, spina bifida, coaste scurte, stern mic și deformat, anomalii de dezvoltare ale vertebrelor, hipoplazia oaselor bazinului, instabilitate C1-C2 și patelo-femurală, dislocația patelui, luxație de șold. Copiii aproape în totalitate (90-98%) sunt de statură mică. Înălțimea unei femei mature nu depășește 147 cm, a unui bărbat, 153 cm.

Anomalii oftalmologice (69%): ptoză, obturația canalului lacrimal, strabism, despicătura pleoapei, glaucom, macrocornee, microftalmie, colobomă, cataractă congenitală, atrofia nervului optic, cheloizi pe cornee, amiotrofie gravă, hipermetropie, astigmatism.

Anomalii dentare: anomalii de ocluzie, dinți supranumerari, dinți în formă de gheară, incisivi răsuciți, microdonție, dinți groși și fără smalt [26].

Anomalii ale sistemului nervos: agenezia corpiilor caloși, megalencefal (malformație în care masa creierului este mult dezvoltată în volum și greutate, consecutiv căreia este mult mărită și cutia crania-



Anomalii dentare. Dinți fără smalt.

nă, impunând diferențierea ei de hidrocefalie). Din primele luni de viață copiii sunt hipotonici, prezintă o întârziere însemnată a dezvoltării lor psihosomatice și verbale. Deseori, evoluția bolii este intercalată de tulburări de coordonare, convulsii generalizate din ce în ce mai frecvente. La aceste stări se pot asocia tulburări de somn, tulburări nocturne de respirație.

Malformații de cord (32,6%): defecte de sept atrial și ventricular, canal arterial persistent, coarctația aortei, stenoza AP, valvă de aortă bicuspidă, hipoplazia inimii stângi, tulburări de conductibilitate.

Leziuni cutanate (50%): piele hiperelastică, hirsutism, nevi multipli, cicatrice cheloidiene pe față. Deseori, la acești copii sunt depistate dermatoglife patologice (pernuțe digitale, textura pielii cu multe plice, plică palmară unică).

Anomalii urogenitale: rinichi hipoplazici, agenezie renală unilaterală, hidronefroză, reflux vezicouretral, testicule mici, necoborâte, hipospadie.

Tulburări endocrine: hipotiroidism, insuficiență primară a glandelor suprarenale prin tumori sau hipoplazie, pubertate precoce, apariția precoce a menstruelor la fetițe.

Retardul mental se asociază frecvent acestui sindrom. QI acestor copii este sub 70. Indiferent de handicapul psihic pe care îl au, aceste persoane pot fi comunicative, posedă afinitate la recepția sunetelor muzicale, deseori devenind muzicanți.

Alte anomalii: polisplenie, megacolon, meningiom, leucemii, limfoame, predispoziție cancerosă, hemangiom. La circa 5% dintre bolnavii cu sindromul Rubinstein–Taybi au fost constatate neoplazii neurale.

Investigații paraclinice: Examenul radiologic al scheletului evidențiază: brahidactilie, sindactilie, polidactilie, hiperplazie osoasă și a țesuturilor moi ale degetelor mari, deviație radială a falangei mijlocii a degetului mare la mână, hipoplazia oaselor carpale și metacarpiene, anomalii ale toracelui și vertebrelor. TC, RMN este sugestivă în depistarea anomaliilor creierului (meningiom, neoplasme) și ale organelor interne (polisplenie). ECG poate evidenția hipertrofiile ventriculare, tulburările de ritm care se întâlnesc în cadrul MCC caracteristice sindromului Rubinstein–Taybi. Ultrasonografia abdominală, a glandei tiroide, a cordului sunt utile în confirmarea malformațiilor existente.

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, oftalmolog, chirurg maxilofacial, urolog, neurolog, ortoped, logoped, endocrinolog, genetician.

Diagnosticul clinic se stabilește în baza fenotipului caracteristic și se confirmă prin teste citogenetice.

Diagnosticul prenatal. Ecografia fetală (trimestrele I-II) poate detecta: întârzierea creșterii intrauterine, megaloencefalie, alte malformații existente. Examenul ADN confirmă diagnosticul (deleții în gena CBR, cromozomul 16).

Tratament. Nu există un tratament specific, care să ducă la vindecarea bolii, ci doar tratament simptomatic axat pe preîntâmpinarea complicațiilor posibile (IC, tromboembolie, insuficiență renală). Este necesară monitorizarea continuă a copilului, de către o echipă formată din părinți, medici de diferite specialități.

Tratamentul chirurgical prevede corecția malformațiilor.

Evoluție. Prognostic. O mare parte dintre bolnavi decedează în primul an de viață, cauzele principale fiind aspirațiile și insuficiența cardiacă. La copiii mai mari activitățile zilnice sunt limitate de retardul mental și de anomalii fizice. Dacă părinții nu sunt purtători ai unei gene mutante, riscul de a mai avea un copil afectat este neglijabil (1%). Se recomandă diagnostic prenatal în cazul sarcinilor ulterioare.

SINDROMUL SAETHRE-CHOTZEN (MIM101400)

(Sinonim: Acrocefalosindactilie, tip III)

Definiție: Sindromul Saethre-Chotzen prezintă o maladie ereditară cu transmitere autozomal-dominantă caracterizată de craniostenoză, anomalii ale membrelor asociate cu malformații ale organelor interne.

Istoric. În 1931 Saethre descrie pentru prima dată cazul unei familii unde mama și două fiice, precum și alte rude pe linia mamei prezentau acrocefalie, facies distinct, sindactilie cutanată la degetele II-III, III-IV (picior). Chotzen în 1932 identifică malformații similare în altă familie unde tata și 2 feciori erau afectați. În timp, s-a dovedit că simptomatologia acestui sindrom este asociată și cu malformații ale organelor interne și predispoziție la apariția neoplaziilor.

Incidența este în jurul a 1/25-50000 nou-născuți vii.

Genetică. O contribuție importantă în producerea bolii au mutațiile în genele TWIST, FGFR2 și FGFR3 localizate în porțiunea distală a brațului scurt al cromozomului 7 locus p22-p21, precum și mutațiile în genele FGFR2, BEK, CFD1, JWS, FGFR2, BEK, CFD1, JWS de pe cromozomul 10q26. Malcom și colab., Reid și colab. (1993) în studiile lor au identificat la bolnavii cu sindromul Saethre-Chotzen diferite translocatii: t(7;10)(p21;q21.2); t(2;7)(p23;p22). Boala are transmitere autozomal-dominantă.

Simptomatologie. Gravitatea afectării fenotipice depinde în principal de mărimea dezechilibrului genetic. De obicei, manifestările clinice sunt pre-

zente în perioada neonatală sau la sugar, care, deși variază la diferiți pacienți, realizează un aspect fenotipic caracteristic:



Sindromul Saethre–Chotzen.

Dismorfie cranio-facială: brahicefalie, plagiocefalie, acrocefalie, trigonocefalie, față aplătizată și asimetrică, frunte înaltă și lată, linie pilooasă jos plasată, hipoplazia maxilarului, prognatism mandibular, hipertelorism, orbite adânci, urechi mici cu helix proeminent și cartilaj apical deformat, despicătura palatinului, palatin înalt, nas alungit, deviația septului nazal.

Malformații ale scheletului: craniosinostoză coronală, lambdoidă, fontanele largi, acrocefalie, sinostoză radioulnară, sindactilie (mâini, picioare), falange terminale bifide (II-III), absența osului metatarsian I, brahidactilie, clinodactilie, *halux valgus*, variate anomalii ale vertebrelor, inclusiv fuzionarea acestora, clavicule scurte, *coxa valgă*. Oasele pelviene sunt mici.

Anomalii oftalmologice: *epicanthus*, fante palpebrale mongoliene, orbite mici și asimetrice, hipertelorism, strabism, *buftalmos*, ptoză, blefarofimoză, malformații ale canalului lacrimal, atrofia nervului optic, anomalii de refracție.

Anomalii dentare: dinți supranumerari, microdonție, hipoplazia smalțului dentar, anomalii de ocluzie.

Malformații de cord: persistența canalului arterial, defecte septale.

Copiii cu sindromul Saethre–Chotzen sunt mici de statură, au predispoziție la dezvoltarea neoplaziilor (risc major pentru cancer la sân la femei). O parte dintre bolnavi suferă de hipoacuzie conductoare, au probleme de dicție și comportament (iritabilitate, agresivitate sau depresie profundă). Gradul de inteligență este normal sau se observă retard mental ușor până la moderat.

Investigații paraclinice selective: ecocardiografia, ECG, radiografia segmentelor implicate ale scheletului sunt utile în diagnosticul bolii.

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, oftalmolog, neurolog, ortoped, genetician.

Diagnosticul clinic se stabilește pe baza manifestărilor clinice distinctiv: craniostenoză, dismorfie facială evocatoare, sindactilie.

Diagnosticul clinic diferențial se impune în situații în care este evidențiată simptomatologia unei craniostenoze

Diagnosticul prenatal. Ecografia fetală evidențiază malformațiile existente. Examenul citogenetic, efectuat după prelevarea lichidului amniotic sau a vilozităților corionului poate confirma existența mutațiilor, translocațiilor în cromozomii 7p21, 10q26.

Tratamentul este simptomatic. La momentul oportun se efectuează corecția malformațiilor (cranioplastie, corecția diformităților faciale, a anomaliilor de ocluzie, a malformațiilor cardiace, sindactiliilor etc.).

Evoluție. Prognostic. Formele ușoare de boală nu alterează semnificativ calitatea vieții. Malformațiile grave, neoplaziile influențează direct prognosticul bolii.

SINDROMUL SOTOS (MIM 117550)

(Sinonim: Gigantism cerebral)

Definiție. Sindromul Sotos este o boală caracterizată prin creștere excesivă în copilărie, dismorfie cranio-facială distinctă, malformații ale organelor interne, retard mental de diferit grad.

Istoric. Primele descrieri aparțin lui Sotos în 1964 care a raportat cazurile a 5 pacienți cu trăsături ale feței similare celor de acromegalie, bărbie proeminentă, creștere accelerată în perioada copilăriei și retard mental. Ulterior Hook și Reynolds (1967), Bejar (1970) au publicat mai multe observații asupra unor copii care aveau la naștere o lungime mai mare de 55,2 cm, mâini și picioare lungi, talia având o evoluție accelerată în prima copilărie, dar la maturitate nu depășea înălțimea de 184,3 cm la bărbați și 172,9 cm la femei. La toți acești pacienți nivelul hormonului de creștere era normal.

Incidență. Nu se cunosc date exacte despre incidența acestei boli, ea fiind inclusă în registrul bolilor rare.

Genetică. Analiza citogenetică evidențiază mai multe defecte genetice. Kurotaki și colab. (2002, 2003, 2005), examinând 122 cazuri sporadice de boală, au detectat mutații în gena NSD1 (nuclear receptor binding SET domain protein 1) de pe cromozomul 5q35. La 45% dintre acești bolnavi se observau microdeleții, la 14% – mutații punctiforme și la 2 – mozaicism. Baujat și colab. (2004) într-un studiu asupra 20 bolnavi cu sindromul Sotos au detectat mutații în brațul scurt al cromozomului 11p15. Imazumi și colab. în 1990 au descris cazul unui copil cu sindromul Sotos la care a fost determinată translocatie balansată tip t(5;8)(q35;q24.1). Mutațiile în marea



Sindromul Sotos.
Dismorfie facială.

majoritate a cazurilor sunt *de novo*. Maladia are transmitere autozomal-dominantă.

Simptomatologie. Boala poate fi suspectată la naștere. Nou-născuții sunt macrosomi, cu mâini și picioare lungi, cu dismorfie cranio-facială evocatoare prin macrocefalie, dolicocefalie, bose frontale fante palpebrale mongoliene, nistagmus, strabism, despicătura palatului dur, gât scurt, *pterygium colli*, hipertelorism, micrognație/retrognație, nas mic dar bulbos cu punte adâncită, urechi răsucite, jos inserate. La o parte dintre pacienți au loc tulburări de supt și deglutiție, secundare anomaliilor cavității bucale [104].

Anomalii ale scheletului: membre lungi, sindactiliile, clinodactilie, campodactilie, palme și tălpi late cu cute profunde, *genu valgus*, *pectus carinatus*, hipermobilitate articulară, cifoză toracică, scolioză. De obicei, cifoză toracică dispare, iar scolioza are evoluție progresivă, apare spondilolisteza. Se observă întârziere motorie variabilă. Copiii stau, se târăsc și merg mult mai târziu față de semenii lor sănătoși. La majoritatea dintre ei apar diferite probleme de vorbire.



Sindromul Sotos. A – mâini și picioare lungi, dolicocefalie, scolioză; B – talpă, palmă late cu cute profunde.

Anomalii ale creierului: microgirie, agenezia corpilor caloși, ventriculomegalie, hidrocefalie însoțite de crize de convulsii, hipotonie, hiperreflexie, mișcări încetinite. Se observă de asemenea întârzieri variabile în dezvoltarea cognitivă.

Anomalii urogenitale: rinichi polichistici, reflux vezicoureteral, aminoacidurie, megavezică, hidroureter [Cole, 1996].

Anomalii integumentare: unghii subțiri și late. Linia piloasă plasată jos pe frunte, anomalii dentare, dermatoglife palmo-plantare, hernie ombilicală, inghinală, urechi cu pavilioane mari deformatate, jos plasate.

Alte patologii: predispoziție la neoplazii (tumora Wilms, tumori ale testiculelor, gangliogliom (Deardorff, 2004), neuroblastom (Nagai, 2003)), reflux gastroesofagian, constipații.

Investigații paraclinice selective: ecocardiografia, ECG, radiografia zonelor de creștere, TC, RMN (anomalii ale creierului, tumori cerebrale).

Diagnosticul clinic se stabilește luând în calcul semnele clinice, studiul familial, excluzând alte maladii, cum sunt sindromul Marfan, homocistinuria, sindromul Sticler, sindromul Klinefelter, sindromul Ehlers–Danlos etc.

Diagnostic prenatal. Ecografia fetală efectuată la termene de 11–14 săptămâni de sarcină evidențiază polihidramnios, macrocefalie și malformațiile existente. Examenul citogenetic efectuat după prelevarea lichidului amniotic sau a vilozităților corionului poate confirma existența mutațiilor în cromozomul 5q. O alternativă în preîntâmpinarea nașterii unui copil bolnav este examenul genetic preimplanțat.

Tratament. În perioada neonatală copiii sunt supravegheați în condițiile secției de terapie intensivă pentru a monitoriza respirația și activitatea cardiacă. În cazurile dificultăților de supt și înghițire copiii se alimentează prin gavaj gastric. Tratamentul medicamentos este axat pe măsurile de preîntâmpinare a complicațiilor patologiei aortei (administrarea betablocanților), prevenirea IC. Tratamentul chirurgical prevede corecția malformațiilor existente la copii.

Evoluție. Prognostic. Supraviețuirea bolnavilor este variabilă. Riscul recurenței este minim pentru delețiile *de novo* și de circa 15% atunci când boala este moștenită.



*Sindromul Sotos.
Urechi displastice.
Cutis laxa.*

SINDROMUL TAR (MIM 27400)

Definiție. Sindromul TAR (Thrombocytopenia Absent Radius Syndrome) este un sindrom malformativ cu transmitere recesivă, caracterizat prin trombocitopenie amegacariocitară, aplazia bilaterală a radiusului și multiple malformații ale organelor interne.

Istoric. Simptomocomplexul clasic a fost descris în 1969 de J. Hall.

Incidența constituie 0,42/100000 nou-născuți vii. Boala are o incidență mai mare în familiile consangvine.

Genetică. Modul de transmitere a bolii este autozomal-recesiv, deși a fost constatată și transmitere autozomal-dominantă sau autozomal-dominantă cu penetricitate redusă. Studiile ARN-ului au evidențiat în sindromul TAR mutații (microdeleții 200 Kb) în genele HoxA10, HoxA11, HoxD11 și C-MPL localizate pe brațul lung al cromozomului 1, locus q21.1 sau 1p34. În 75% dintre cazuri boala este moștenită pe linia mamei [130].

Simptomatologia clasică include trombocitopenia megacariocitară asociată absenței osului radial (de obicei bilateral) în prezența degetelor mari.

Dismorfia cranio-facială care completează fenotipul bolnavilor cu sindromul TAR este caracterizată de brahicefalie, față triunghiulară, frunte proeminentă, hipertelorism, strabism, ptoză, nas lung și bombat la vârf, bărbie proeminentă, pavilioane mari.

Anomalii ale sistemului musculo-scheletal. Semnul patognomonic al bolii este absența osului radial, dar se întâlnesc și alte anomalii, cum sunt: tetrafo-comelia, *spina bifida*, anomalii de dezvoltare ale coastelor, hipoplazia oaselor carpane, metacarpale și a falangelor, hipoplazia sau aplazia osului ulnar sau a



Sindromul TAR. A – hipoplazie bilaterală a radiusului; B – palma pare a fi crescută din umăr.

humerusului, care dau impresia că palma ar fi crescută din umăr. De obicei, membrele sunt radial plasate, iar mișcările sunt limitate. În marea majoritate a cazurilor boala implică doar membrele superioare. În cazurile afecțiunilor membrilor inferioare se constată absența fibulei *coxa vara*, luxația de șold, instabilitatea patelui. Caracteristic pentru sindromul TAR este retardul fizic important.

Manifestările hematologice ale bolii sunt caracterizate de trombocitopenie, hipoplazia sau absența megacariocitelor, peteșii, hemoragii de diferită intensitate și care apar din primul an de viață. Numărul de trombocite în cazurile netratate scade progresiv sub limita de 190 000. Concomitent, la acești copii se observă diferite reacții leucemoide cu majorarea numărului de granulocite peste 30000 asociate de anemie severă. Mecanismul patogenetic esențial al leziunilor hematologice este explicat de mutații în gena C-MPL (1p34) care codifică receptorul pentru trombopoietină. C-MPL este un membru al superfamiliei de receptori citokinici care după recepția semnalului intervine în tirozin-fosforilarea proteinelor celulare. Strippoli și col. 1998, într-un studiu pe 9 cazuri, au evidențiat mutații punctiforme ale genei C-MPL în 8 cazuri, și absența expresiei C-MPL pe suprafața megacariocitelor în toate cazurile. În lipsa recepției semnalului transmis de trombopoietine, megacariocitele nu proliferază. Gena C-MPL este implicată și în maturarea celulelor stem, iar trombopoietina ar putea avea un rol antiapoptotic asupra celulei stem. Aceste două mecanisme ar putea explica evoluția către anemia aplastică. Caracteristice pentru sindromul TAR sunt eozinofilia, hipogamaglobulinemia, hiperplazia medulară. Evoluția anomaliilor hematologice este lent progresivă.

Malformațiile congenitale de cord, atestate la copiii cu sindromul TAR în circa 90% dintre cazuri, pot fi în forme izolate (hipoplazia, stenoza valvulelor arterei pulmonare, stenoze arteriale multiple, stenoza valvulelor tricuspidiene, vena cavă superioară bilaterală, defectul septului atrial, coarctația aortei) sau complexe (transpoziția vaselor mari, tetralogia Fallot). Malformațiile cu șunt stânga-dreapta evoluează progresiv spre boala vasculară pulmonară (HTP). Insuficiența cardiacă instalată precoce agravează starea acestor bolnavi și determină prognosticul cazului. La unii dintre pacienți se apreciază valori înalte ale tensiunii arteriale.

Anomalii ale sistemului nervos central: mielinizare întârziată, hipoplazia cerebelului, agenezia corpilor caloși. Manifestările clinice ale malformațiilor cerebrale sunt diverse, de la forme cu crize convulsive frecvente la forme asimptomatice bine tolerate de pacient. În unele cazuri anomaliile cerebrale sunt confirmate doar după deces la examenul patomorfologic. Majoritatea copiilor au retard mental de diferit grad.

Anomalii extrascheletice: embriotoxon, pupile ectopice, atrofie corioretiniană, retinopatie pigmentară, lentigine unice, seboree, anomalii de refracție; disfuncții endocrine (pubertate tardivă, retard staturo-ponderal, hipotiroidism); anomalii urogenitale (hipoplazia, distopia, polichistoza rinichilor, rinichi în formă de potcoavă, dedublarea ureterelor, nefropatie tubulointerstițială, insuficiență renală, hipoplazia uterului și a vaginului – 57%). O mare parte dintre bolnavi manifestă intoleranță la lactoză care evoluează cu vomisme repetate, diaree, erupții cutanate, eozinofilie. Vocea acestor copii este răgușită. La unii dintre ei se constată hipoacuzie de diferit grad. Nivelul inteligenței este păstrat, sau se apreciază un retard mental ușor [88].

Investigații paraclinice. Examenul hematologic (macrocitoza eritocitară, creșterea valorilor HbF, nivelul seric ridicat al trombopoietinei și reducerea marcată sau absența seriei megacariocitare medulare), radiografia scheletului, examenul ecografic al cordului, electrocardiografia, ecografia organelor interne sunt necesare în confirmarea diagnosticului.

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, oftalmolog, endocrinolog, urolog, ortoped, hematolog, genetician.

Diagnosticul clinic se bazează pe manifestările clinice specifice, teste hematologice și alte examinări paraclinice.

Diagnostic prenatal. Ecografia fetală (trimestrele I-II) permite vizualizarea absenței sau hipoplazia oaselor radiale.

Diagnosticul molecular este indicat în familii cu risc major. Se determină mutații (microdeleții) în cromozomul 1q21.1

Diagnosticul diferențial va include maladiile ce au anomalii ale osului radial (sindromul Holt–Oram, sindromul Roberts) și anomalii hematologice (anemia Fanconi)

Tratament. Transplantul alogenic de celule stem este singurul tratament eficace. Încercările terapeutice cu anumite citokine (IL-3, GM-CSF) au un beneficiu terapeutic limitat și sunt însoțite de o toxicitate importantă. Concomitent, se administrează remedii care micșorează gradul insuficienței cardiace, se aplică o dietă lipsită de produse lactate în cazul intoleranței la lactoză.

Evoluție. Prognostic. În jurul a 45% dintre copii decedează până la vârsta de un an. În primii 5 ani de viață 50% dintre cazuri evoluează către anemie aplastică, ocazional fiind raportată și transformarea leucemică (leucemie acută nonlimfoblastică). În cazuri ușoare majoritatea pacienților duc un mod normal de viață.

SINDROMUL TREACHER COLLINS–FRANCESCHETTI (MIM 154500)

Definiție. Sindromul Treacher Collins-Franceschetti este o eredopatie cu transmitere autozomal-dominantă căreia i se asociază numeroase anomalii ale craniului facial, leziuni oculare, viscerale și atrofia coanelor.

Istoric. Dismorfia facială caracteristică bolii a fost descrisă pentru prima dată de Franceschetti și Klein în 1940 sub denumirea de dizostoza mandibulo-facială. În 1946 A. Thomson și E. Treacher Collins au descoperit și alte leziuni asociate dismorfiei faciale.

Incidență. Sindromul Treacher Collins–Franceschetti este o maladie rară, incidența ei fiind estimată de aproximativ 1:40000-70000 nou-născuți sau 6/1000000 în populația generală. Afectează predominant sexul masculin (M/F 2:1).

Genetică. Defectul genetic este caracterizat de mutații în genele TCOF1 și MFD1 situate pe brațul lung al cromozomului 5 locus q32-33. Are loc perturbarea dezvoltării fetale în al doilea arc brahial care produce modificări regionale corelate în structurile ce se dezvoltă din acest arc: ureche, maxilarul superior și mandibula. Modul de transmitere al bolii este autozomal-dominant

Simptomatologie. Dizostozele faciale, atrezia coanelor, defectele cardiace mari simptomatice din primele zile după naștere, produc tulburări severe de respirație și alimentație.

Dismorfie facială distinctă: urechi mici (microtie) cu rudimente și fistule periauriculare, fante palpebrale antimongoliene (80%), coloboma pleoapei de sus (69%), absența totală sau parțială a genelor de jos, asociate cu colobomă medială (53%), linie piloasă joasă (26%), hipoplazie molară, obraji căzuți (81%), hipoplazia mandibulei, micrognație (78%), macrostomie, atrezia coanelor, despicătura palatinului [5].



Sindromul Treacher Collins–Franceschetti. Aspect caracteristic.

Alte malformații întâlnite în sindromul Treacher Collins–Franceschetti:

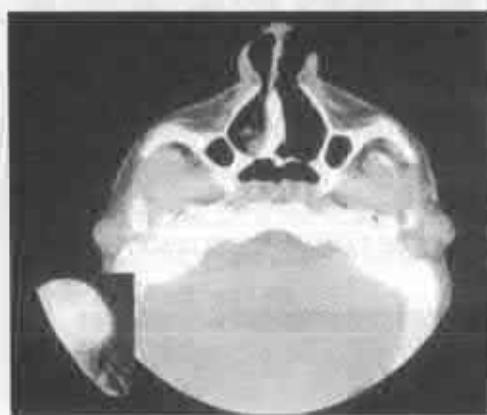
- Fistule oarbe între unghiul gurii și ureche (65%).
- Malformații ale canalului auditiv extern (36%)
- Anomalii de ocluzie dentară, dinți hipoplazici și rar plasați.
- Malformații cardiace (defecte septale)

Complicații

- Tulburări respiratorii, apnee de somn provocate de hipoplazia mandibulei și micșorarea dimensiunilor feței
- Aspirații, secundare dificultăților de supt și înghițire
- Pierderea vederii din cauza erorilor de refracție, anisometropie, strabism și/sau ptoze (37%)
- Surditate conductivă sau senzorială (40%)



Sindromul Treacher Collins–Franceschetti. Fistule oarbe între unghiul gurii și ureche.



TC. Secțiune axială. Atrezia coanelor.

Investigații paraclinice selective. Radiografia, tomografia craniului poate evidenția leziunile osoase, atrezia coanelor.

Ecocardiografia Doppler evidențiază modificările caracteristice malformațiilor de cord. Electrocardiografia relevă devierea axei electrice spre stânga în defectele septale ventriculare. În cazuri grave cu defecte mari de sept se observă semne de hipertensiune pulmonară cu hipertrofia inimii drepte.

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, surdolog, oftalmolog, chirurg maxilofacial, genetician.

Diagnosticul clinic se stabilește pe baza simptomatologiei caracteristice.

Diagnostic prenatal. Ecografia fetală efectuată în trimestrele I-II de sarcină poate detecta dismorfii cranio-faciale, malformațiile viscerale.

Evoluție. Prognostic. În formele severe de boală agravarea este progresivă până la deces, care survine în primii ani de viață, cauzele principale fiind asfixia prin aspirații, hipertensiunea pulmonară și IC.

Tratamentul medical este de obicei simptomatic.

Tratamentul chirurgical axat pe corecția anomaliilor faciale este dificil și asociat cu posibile complicații în procesul de anestezie generală. De obicei, bolnavii necesită intervenții repetate [154].

Evoluția și prognosticul sunt rezervate.

SINDROMUL SMITH-LEMLI-OPITZ (MIM 270400)

Definiție. Sindromul Smith-Lemli-Opitz este o maladie autozomal-recesivă caracterizată prin anomalii congenitale multiple, retard fizic și mental, tulburări biochimice secundare deficitului de producție a 7-dehidrocolesterol-delta-7-reductazei (7DHCR).

Istoric. Boala a fost raportată de Smith, Lemli și Opitz în 1964.

Incidența este estimată la 1 :20000/60000 nou-născuți vii.

Genetică. Maladia este cauzată de o mutație în gena DHCR7 care codifică enzima DHCR7 responsabilă de transformarea 7DHC în colesterol cu locus 11q12-q13 (96%). Circa 20–25% dintre indivizi cu sindromul SLO au cariotipul 46/XY cu fenotip feminin.

Simptomatologie.

Nou-născut: prematuritate, defecte de supt și deglutiție secundare hipotoniei și discordanței motorii orale, iritabilitate, constipații, hipomotilitate, reflux gastroesofagian.

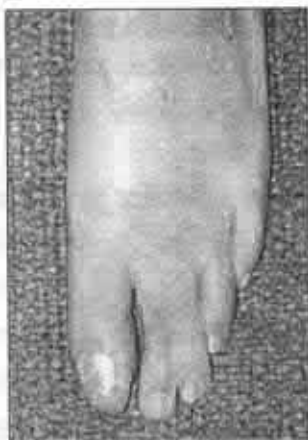
Dismorfie cranio-facială: microcefalie, hipoplazia regiunilor temporale, epicantus, blefaroptoză, lărgirea punții nazale, micrognație, despicătură palatină, urechi inserate jos și rotate posterior, gât scurt, *pterygium colli*.

Caracteristică este forma nasului: nas scurt cu narine largi și răsucite în afară (90%).

Anomalii ale scheletului: sindactilii (85%), polidactilii (25%). Mai rar au fost constatate hipoplazia, scurtarea, clinodactilia degetelor și dorsoflexia halucelui, dislocație sau subluxație de șold, membre inferioare scurte, aducția tălpii.



*Sindromul Smith-Lemli-Opitz.
Dismorfie cranio-facială.*



Sindromul Smith-Lemli-Opitz. Sindactilia. Polidactilia. Clinodactilia.

Malformații ale organelor genitale: hipospadie și criptorhidie (74% dintre băieți), uter bicorn, septarea vaginului, malformații ale labiilor genitale fără dezvoltarea clitorului, pubertate tardivă. La 5% dintre bolnavii cu sindromul Smith-Lemli-Opitz se observă *genitales ambiguous* (la fete – penis la băieți clitor).

Anomalii renale (40%): hipoplazie, agenezie, polichistoză renală, hidronefroză, obstrucția ureterelor.

Disfuncții endocrine (70-85%). Deoarece colesterolul este precursorul hormonilor steroizi, inclusiv al cortizolului, aldosteronului, testosteronului, în sindromul SLO apar schimbări electrolitice severe, hipoglicemie și hipertensiune arterială. Concentrația de testosteron în ser la acești bolnavi este micșorată.

Anomalii de dezvoltare a creierului (55-60%): microcefalie cu hidrocefalie, anomalii ale mielinizării, dilatarea ventriculelor, malformații ale corpiilor caloși și/sau a cerebelului, malformația Dandy-Walker, holoprozencefal. Frecvent malformațiile creierului sunt asociate cu epilepsie, hipotonie, hipertonie. Vocea acestor copii este țipătoare.

Malformații de cord (50%): defectul septului interatrial, defectul septului interventricular, canal atrioventricular, drenaj venos pulmonar aberant, coarctația aortei, duct arterial patent.

Anomalii de dezvoltare a aparatului respirator (40%): malformații ale traheii și laringelui, anomalii de formare a lobilor pulmonari.

Malformații ale tubului digestiv (15-25%): stenoza pilorului, microgastrie, maladia Hirschprung, colestază cronică a cărei intensitate variază de la moderat până la severă, reflux gastroesofagian, hipomotilitate, constipații [158].

Anomalii dentare: macrodonție, microdonție, polidonție, anomalii de ocluzie, bifurcația premolarilor.



Sindromul Smith-Lemli-Opitz . Retrognație. Anomalii de ocluzie.

Anomalii oftalmologice (20%): cataractă congenitală, blefaroptoză, strabism, atrofia sau hipoplazia nervului optic.

Schimbări comportamentale: iritabilitate, perturbarea regimului de somn, agresivitate, comportament autistic. La unele persoane apar fenomene depresive destul de grave.

Alte probleme medicale: otite recurente cu hipoacuzie (neurosenzorială sau conductivă), splenomegalie, retard fizic antenatal și postnatal (85%), retard mental moderat sau sever (90%) [266].

Investigații paraclinice selective. Testele biochimice relevă nivel scăzut al colesterolului seric, valori ridicate ale enzimei 7-dehidrocolesterol reductază). Ultima se determină în ser sau în unele țesuturi (lichid cefalorahidian). Examenul radiologic al organelor afectate, ECG, ecocardiografia Doppler, RMN. TC (creier), ultrasonografia (abdomen, rinichi, organele genitale), audiografia sunt utile în confirmarea diagnosticului.

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, oftalmolog, ortodont, urolog, neurolog, surdolog, ortoped, ginecolog, gastrolog, nutriționist, genetician.

Diagnosticul se stabilește în baza semnelor clinice caracteristice (dismorfie facială caracteristică, anomalii ale organelor genitale, inclusiv ambiguitate sexuală, retard fizic și mental), tulburări metabolice secundare micșorării activității enzimei 7-dehidrocolesterol (7-DHC)-reductazei, hipocolesterolemiei.

Diagnostic diferențial. Multe dintre manifestările clinice ale sindromului Smith–Lemli–Opitz sunt caracteristice altor maladii genetice: trisomia 13, trisomia 18, sindromul Noonan.

Diagnostic prenatal. Studiul arborelui genealogic, identificarea purtătorilor sau al celor sigur afectați (de obicei aceste persoane sunt heterozigote), majorarea concentrației enzimei 7-dehidrocolesterol-reductazei în lichidu amniotic (15-18 săptămâni) sau în vilozitățile corionale (aproximativ la 12 săptămâni de gestație), screening-ul ecografic (stagnarea creșterii fătului, anomalii de dezvoltare a creierului, cordului, rinichilor, membrilor, organelor genitale, hipospadie, alte semne nespecifice (translucența nucală, hidrops) sunt sugestive pentru diagnosticul de sindrom Smith–Lemli–Opitz. Diagnosticul va fi confirmat prin examen citogenetic (mutații în gena DHCR7).

Evoluție. Prognostic. În forme ușoare de boală durata și modul de viață nu sunt afectate considerabil. În forme grave de boală aceste persoane constituie de obicei circa 1/3 din trăitorii în instituțiile de plasament. 10% dintre ei decedază în perioada copilăriei mici ca urmare a gravității malformațiilor și problemelor de alimentare. 5% dintre bolnavi pe parcursul vieții își schimbă sexul.

Tratamentul prevede dietoterapie cu aport sporit de colesterol (gălbenuș), măsuri de protecție contra razelor ultraviolete, tratament psihologic și ocupațional. Starck și colab. (2002) au obținut scăderea constantă a nivelului de 7-dehidrocolesterol (7-DHC) reductază prin administrarea simvastatinei, acizilor biliari și aport de alimente ce conțin colesterol. Se acceptă în perioade de exacerbare a bolii administrarea glucocorticosteroidelor. Este necesar de evitat utilizarea haloperidolului, a preparatelor psihotrope.

Tratamentul chirurgical include intervenții de corecție a malformațiilor și remodelarea sexului. Se utilizează corecția cu orteze a leziunilor tendoanelor.

SINDROMUL STURGE–WEBER–KRABBE (MIM 185300)

(Sinonim: angiomatoză encefalotrigeminală)

Istoric. Prima raportare a unui caz de angiomatoză encefalotrigeminală i se atribuie lui Sturge (1879). Krabbe (1934), Weber (1992) au descris și alte malformații asociate leziunilor vasculare, în special leziunile oftalmologice și cele ale creierului.

Incidență. Nu este cunoscută.

Simptomatologia bolii este determinată de localizarea, dimensiunile anomaliilor vasculare, gradul leziunilor oftalmologice. Deseori la acești bolnavi se atestă macrocefalie.

Angiomatoza cutanată (leziuni facoma-toase „*naevus flammeus vasculosus*”) este localizată pe pielea frunții, pleoapei, obrazului, preponderent pe traseul nervului trigemen. În unele cazuri leziunile cutanate depășesc aria nervului trigemen coborând pe regiunile gâtului, toracelui și ale abdomenului. La unii pacienți sunt implicate mucoasele gingiilor, buzelor și a nasului. Este caracteristică schimbarea nuanțelor culorii pielii afectate de la roz la culoare roșie purpurie. Concomitent, pe pielea feței pot apărea telangiectazii solitare.

Malformații arteriovenoase ale creierului (angiome cerebrale și leptomeningeale, telangiectazii, situate pe aceeași parte pe care se plasează leziunile cutanate). Malformațiile produc asimetrii cranio-cerebrale unilaterale, partea mai mică fiind cea afectată. Clinic, angiomatoza cerebrală se manifestă prin:

- *Crize epileptiforme* (inițial, unilaterale, apoi generalizate)
- *Crize de migrenă*
- *Afazie*
- *Hemipareze*
- *Mono- sau hemiplegii*
- *Retard psihic care progresează în timp*

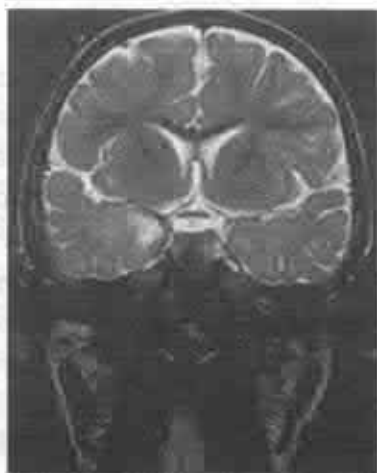
Malformațiile extravasculare în sindromul Sturge–Weber–Krabbe cuprind: stenoza arterei pulmonare (18%); anomalii de dezvoltare ale sistemului ocular (glaucom, *buphthalmos*, exoftalm).

Investigații paraclinice selective. Rezonanța magnetică este investigația imagistică de elecție în anomaliile vasculare, care adesea la examenul prin TC prezintă imagini normale. În unele cazuri este necesară angiografia.

Diagnosticul clinic se stabilește în baza simptomatologiei caracteristice (asimetrii



Sindromul Sturge–Weber–Krabbe „naevus flammeus” vasculosus.



Malformația venoasă prezintă un traiect venos dilatat (angiom venos) la nivelul cerebelului și emisferei drepte.

cranio-cerebrale unilaterale asociate cu leziuni facomatoase „*naevus flammeus vasculosus*”, clinica angiomatozei cerebrale) și a datelor examenului paraclinic.

Evoluție. Prognostic: crizele epileptiforme pot să apară destul de precoce. Deseori, se instalează handicap psihic.

SINDROMUL WILLIAMS–BEUREN (MIM 194050)

Definiție. Sindromul Williams–Beuren este o maladie genetică cu transmitere autozomal-dominantă caracterizată printr-un sindrom malformativ, hipercalcemie idiopatică, retard mental de diferit grad.

Istoric. Primele descrieri ale maladiei ca entitate aparte îi aparțin lui Williams–Beuren (1961).

Incidență: 1/8000 nou-născuți.

Genetică. Sindromul Williams–Beuren este asociat cu pierderea unei porțiuni a brațului lung al cromozomului 7, segmentul 11.23. Acest segment conține peste 20 gene care determină polimorfismul clinic al bolii. Merla și colab. (2006) au demonstrat că defectul genetic nu este determinat doar de haplo-insuficiență genică în segmentul critic cunoscut, ci și de deleții terminale ale brațului lung. Genele implicate în producerea bolii sunt: gena GTF2I, (General transcription factor II-I) care codifică proteina BTK; GTF2IRD1; GTF3; MUS-TRD1; WBS; WBSCR1 (Williams-Beuren syndrome chromosome region 1); WBSCR5 (Williams-Beuren syndrome chromosome region 5); BAP135.

Simptomatologie. Triada clasică descrisă de autor se caracterizează prin facies particular de „elf”, stenoză aortică supravalvulară și retard mental (QI -60). Ulterior a fost descoperită o mare eterogenitate clinică a bolii de la cazuri severe de boală la forme cu simptomatologie foarte discretă. Debutul bolii este consemnat la naștere. Cele mai clare simptome la copilul mic sunt cele ce au la bază hipercalcemia idiopatică întâlnită aproape în totalitate în sindromul Williams–Beuren.

Hipercalcemia infantilă idiopatică se realizează clinic prin: schimbări funcționale ale tractului gastrointestinal (degluțiție dificilă, reflex sever de înecare, colici abdominale); modificări funcționale ale SNC (reacții exagerate la stimuli tactili, somn agitat, întrerupt, în special pe timp de noapte); creștere ponderală deficitară; hipotonie și retard motor în primii 2 ani de viață. S-a constatat că în unele cazuri hipercalcemia poate conduce la calcificarea timpurie (de la vârsta de sugar) a laminei elastice interne a aortei, cu instituirea degenerescenței fibrelor elastice ale aortei cu ocluzie, ruptura intimei și moarte prin infarct miocardic. Nefrolitiază atestată la copii din fragedă copilărie este la fel asocia-

tă tulburărilor metabolice ale calciului (hipercalcemie și hipercalcemie). De la naștere sunt recunoscute și unele *dismorfii faciale*: nas cârn cu vârf bombat, buze pline, filtru lung, umflături sub ochi (pernuțe). Cu trecerea timpului fenotipul pacientului se schimbă manifestând următoarele anomalii:

Facies particular prin trăsături „vesele” și mimică schimbătoare, determinând comparația cu faciesul de „elf” cu frunte lată, obraji plini și lăsați, gură proeminentă cu buze pline, buză inferioară răsfrântă, bărbie mică, hipoplazie molară, retrognatism, iris în formă de stea, strabism, mici umflături „pernuțe” în jurul ochilor, urechi jos plasate.



Sindromul Williams–Beuren. Dismorfie facială. Față de „elf”.

Anomaliile de dezvoltare ale cordului, prezente la aproximativ 75% din copiii cu sindromul Williams–Beuren sunt prezente prin hipoplazia vaselor mari, numite și arteriopatii elastin dependente. Cel mai des întâlnite sunt: stenoza aortică supravalvulară, stenoza supravalvulară a arterei pulmonare și a ramurilor ei, stenoza vaselor coronare, prolapsul valvei mitrale, defectul septului atrial și ventricular. Gradul stenozării variază de la unul ușor până la stenoză critică, care necesită intervenție chirurgicală. Frecvent, la aceste persoane se constată hipertensiune arterială [38, 202].

Anomaliile dentare sunt caracteristice copiilor cu sindromul Williams–Beuren. Se întâlnesc diferite anomalii de ocluzie, dinții sunt mici și rari, anormal poziționați.

Anomalii ale scheletului: cifoscolioză, *pectus excavatum*, stern mic și deformat, deformația claviculelor, coastelor, omoplaților, *hallux valgus*, limitarea mișcărilor în articulații.

Anomalii urogenitale: stenoza arterei renale, hipoplazie, agenezie, ectopie renală, nefrocalcinoză, reflux vezicoureteral, diverticuli vezicali, stenoza uretrei, insuficiență renală.

Anomalii ale organelor tractului gastrointestinal: diverticuli, constipații cronice, reflux gastroesofagian.

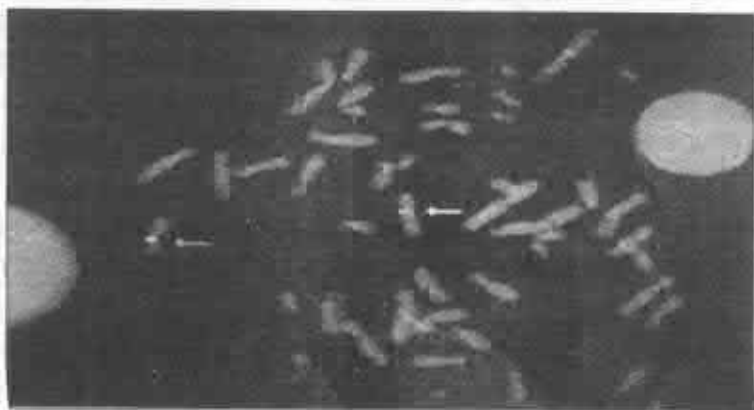
Caracteristicile comportamentale unice îi evidențiază printre semenii pe copiii cu acest sindrom. Vorbitorul, mersul, folosirea toaletei sunt atinse ceva mai târziu decât este considerat normal. Pe de altă parte, aceste persoane sunt foarte plăcute, atente, serviabile, zămbitoare, cu „limba bine pusă”, vorbesc frumos și bine, ceea ce maschează retardul mental ușor. O mare parte dintre copii manifestă hiperacuzie. Anumite frecvențe sau nivele de sunet pot fi dureroase sau îi pot înspăimânta. „Urechea fină” cu auz absolut permite acestor copii să studieze cu succes muzica [63, 86].

Investigații paraclinice selective: testele biochimice (Ca, glucoza); imunologice (aprecierea nivelului de hormoni tiroidieni TSH, T3, T4); investigațiile imagistice (examenul radiologic, TC, RMN, ecocardiografia Doppler, ultrasonografia abdominală) ale organelor afectate, ECG sunt necesare pentru confirmarea diagnosticului.

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, oftalmolog, neurolog, genetician.

Diagnosticul clinic se stabilește în baza dismorfiei faciale caracteristice, prezenței malformațiilor organelor interne, în special, stenoze supravulvulare de aortă și arteră pulmonară, hipercalcemie, hipercalciurie, nefrolitiază.

Diagnostic prenatal. Ecografia fetală (I-II trimestru) permite depistarea precoce a malformațiilor existente. Examenul citogenetic constată deleții în cromozomul 7q11.23.



Test FISH, Deleția 7q11.23.

Tratamentul etiopatogenetic nu este elaborat. Deoarece există riscul accentuării stenozelor și al creșterii tensiunii arteriale, este necesară mo-

monitorizarea permanentă a sistemului cardiovascular. Uneori este nevoie de regim special sau chiar de tratament medicamentos în HTA și IC. Dereglările metabolismului de Ca și al vitaminei D pot persista toată viața și trebuie monitorizate. Dieta rațională va preveni nefrolitiaza care poate avea debut în primul an de viață. Elaborarea unor programe de educație individuală va ameliora adaptarea socială a acestor bolnavi.

Tratamentul chirurgical prevede corecția malformațiilor.

Evoluție. Prognostic. Istoric natural. În cele mai multe dintre cazuri problema se rezolvă de la sine în copilărie, dar, uneori, dereglările metabolismului calciului și vitaminei D pot persista toată viața și necesită monitorizare.

Riscul de recurență este minim în cazuri cu deleții *de novo* și 50% în cazuri familiale de boală.

SINDROMUL X-FRAGIL (MIM 300624)

Definiție. Sindromul X-fragil este o maladie X-lincată caracterizată prin retard mental sever, malformații ale organelor interne și macroorhidism.

Istoric. Acest sindrom a fost descris prima dată în anul 1969 de Lubs care a analizat cazul unei familii cu 4 băieți (3 generații) care sufereau de retard mental sever. Examenul citogenetic al acestor persoane a depistat mutații în brațul lung al cromozomului X. Ulterior, în anul 1991, a fost detectată și gena responsabilă a FMR-1 (*Fragile X Mental Retardation 1*).

Incidență. Maladia se întâlnește la circa 50% din persoanele cu retard mental cu transmitere X-lincată. În populația generală, aproximativ 1 din 1250 bărbați și 1 din 2000-4000 de femei sunt afectate [48].

Genetică. Defectul genetic este situat într-un exon al genei FMR-1 (FRA Mental Retardation) de pe brațul lung al cromozomului X în poziția q27.3 (MIM 309550). FMR1 – este o genă ce este amplu exprimată în viața embrionară, iar postnatal gena rămâne intens activă transcripțional în doar câteva organe, în special în uter, testicule și creier. Produsul genic – proteina FMRP, localizată în citoplasmă, are roluri importante în reglarea metabolismului ce-



Sindromul X-fragil

lular al ARN. Absența FMRP consecutivă inactivării genei FMR1 determină alterările morfofuncționale considerate a fi răspunzătoare de imprimarea fenotipului X-fragil. Boala are transmitere X-lincată dominantă. Femeile cu sindromul X-fragil sunt heterozigote.

Simptomatologie. Tabloul clinic este determinat de localizarea genei responsabile pe cromozom, de numărul celulelor care prezintă X-fragilitate precum și de complexitatea malformațiilor asociate. La nou-născut se observă o hipertonie generalizată, uneori asociată cu agitație motorie și neliniște. Circumferința capului, lungimea gâtului sunt ușor crescute. Stagnarea dezvoltării motricității se caracterizează prin întârzierea și încetinirea ritmului de dezvoltare al funcțiilor locomotorii: disfuncții statico-motorii, de la cele minime la pronunțate; tulburări ale mișcărilor musculaturii fine și exacte, ale gesturilor și mimicii. La femeile heterozigote simptomatologia bolii este mai săracă și mai atenuată ca la bărbații homozigoți.

Dismorfie cranio-facială: macrocefalie, aspect grosolan al feței, frunte înaltă și proeminentă, urechi mari, față alungită, nas teșit, mandibulă proeminentă, prognatism, palat ogival sau palatoschizis, ochi larg deschiși.



Sindromul X-fragil. Aspect grosolan al feței. Torticolis. Retard mental.

Leziuni ale sistemului nervos: epilepsie, exagerarea reflexelor osteotendinoase la membrele inferioare. La 50% dintre persoanele de sex feminin și majoritatea bărbaților dezvoltarea personalității la copiii cu sindromul X-fragil este anevoioasă, rămâne nedevelopată pe tot parcursul vieții. La o parte dintre ei se observă diferite tulburări de comportament (sindromul hiperactivității), stereotipie, manierisme, autism, tendință de automutilare, dificultăți de vorbire, ecolalie, dificultăți în calcule matematice [94, 112].

Anomalii ale scheletului: torticolis, scolioză, cifoscolioză, *pectus excavatum*, talpă plată, scurtarea sternului, claviculelor, coastelor, omoplaților, hiper-mobilitate articulară, hipertonus muscular. Pielea este catifelată, cu striuri.

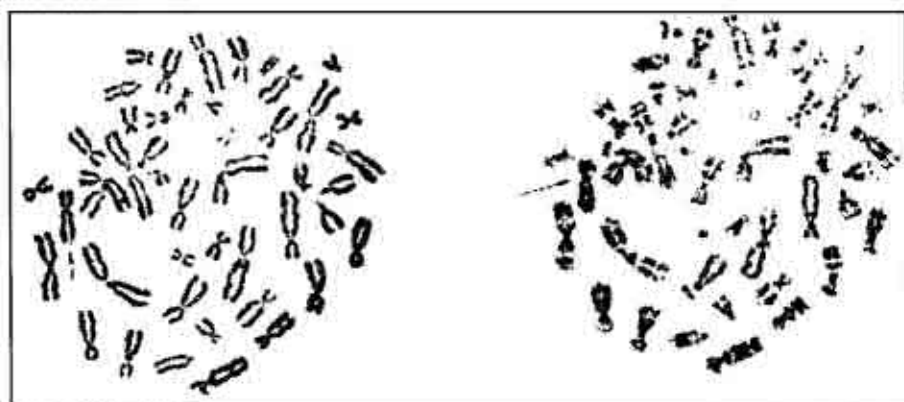
Malformații de cord: prolaps de valvă mitrală, dilatarea aortei ascendente [95].

Anomalii ale organelor genitale: macroorhidism (testicule mari), hipofuncție ovariană, menopauză precoce asociate de obicei cu obezitate.

Investigații paraclinice selective: ecocardiografia; electrocardiografia; audiograma; ultrasonografia abdominală; examenul radiologic al scheletului.

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, oftalmolog, surdolog, neurolog, psihiatru, genetician.

Diagnosticul se stabilește în baza manifestărilor clinice și se confirmă prin examen citogenetic. Ecografia fetală poate evidenția malformațiile existente și macroorhidia. Tehnica PCR neradioactiv permite detectarea mutației în gena FMR-1.



Sindromul romozomului X-fragil (săgeata) prezent într-o metafază colorată convențională și bandată G.

Tratament specific nu există.

Evoluția și prognosticul sunt rezervate în forme cu retard mental sever și malformații complexe. Riscul de recurență – depinde de sexul părintelui transmitător și de dimensiunile alelei permutaționale. Un factor important în determinarea magnitudinii riscului de apariție *X-fragil* este sexul copilului. Copiii cu mutații complete sunt mai ales băieții. Crește penetranța în succesiunea generațiilor.

CAPITOLUL II

BOLI CROMOZOMIALE ASOCIATE

CU MALFORMAȚII CONGENITALE CARDIACE

(MCC)

Cromozomii – corpusculi colorați vizibil în timpul diviziunii celulare, reprezintă structura nucleară a celulelor constituită din ADN și au funcția de transmitere a informației genetice viitoarelor generații. La om, ovulul fecundat și celulele somatice rezultate din mitozele succesive conțin 46 cromozomi, 44 sunt autozomi și 2 sunt sexuali (gonozomi): XX pentru sexul feminin și XY pentru sexul masculin. Celulele somatice se înmulțesc prin diviziune *mitotică*, din care rezultă celule diploide cu 46 cromozomi. Celulele sexuale, spermatozoidul și ovulul, conțin numai câte un set de 23 cromozomi (celule haploide) și se formează din diviziunea *meiotică* a celulelor diploide ale gonadelor. Din celula diploidă a gonadei feminine apar 2 celule haploide (o singură copie) care au câte un set de 22 cromozomi autozomi și câte un gonozom X. Din celula diploidă a gonadei masculine apar 2 celule haploide, una din ele având 22 cromozomi autozomi și un gonozom Y, iar alta 22 cromozomi autozomi și un gonozom X.

Bolile cromozomiale sunt determinate de leziuni fenotipice caracteristice întrunite de obicei într-un sindrom clinic malformativ, expresivitatea clinică a căruia este în funcție de localizarea, mărimea defectului genetic, numărul celulelor afectate. Diagnosticul acestor sindroame este o problemă medicală dificilă, intersectând studii multidisciplinare complexe cu tehnologii costisitoare.

Anomaliile cromozomiale se produc atât în cromozomii somatici, cât și în cei sexuali. Aproximativ 1/3 dintre bolile cromozomiale sunt cauzate de modificarea numărului (aneuploidii) de cromozomi somatici (trisomie, monosomie, poliploidie, mozaicuri, himera), 35% sunt provocate de anomalii cromozomiale structurale (deleții, inversii, translocații, inserții, duplicații) și 35% dintre cazuri apar drept consecință a aneuploidiilor cromozomilor sexuali.

În cazul tuturor sarcinilor există riscul ca fătul să prezinte anomalii cromozomiale. Mai vulnerabile sunt primele 3 luni de sarcină, perioadele următoare având o distribuție discontinuă.

Frecvența apariției anomaliilor cromozomiale în funcție de termenele sarcinii (Telethon, 2001)

Vârsta gestațională (săptămâni)	Anomalii cromozomiale (%)
5-7	17,5
8-11	50,6
12-15	47,0
16-19	32,8
20-27	10,7

Studiile efectuate în domeniul geneticii și teratologiei clinice au demonstrat că doar 6,2% din feții cu aberații cromozomiale au anomalii compatibile cu supraviețuirea și ajung la termenul sarcinii, în rest sarcina se întrerupe în diferite termene prin avort spontan. Frecvența avorturilor variază în funcție de săptămâna gestațională și diminuează pe măsură ce sarcina avansează [95,96,125,198,]

Frecvența avorturilor în diferitele etape din perioada prenatală cauzate de anomalii cromozomiale (Telethon, 2001)

Perioada prenatală	Avorturi spontane, %
Înainte de implantarea în uter	25
Înainte de confirmarea clinică a sarcinii	30
Săptămânile 6 – 28	15 (90% în primul trimestru)
Perioade mai târzii	1

L. Hsu (1998) într-o analiză a literaturii de specialitate relatează că din cele 8841 de avorturi spontane analizate la 3713 (40.87%) s-au constatat anomalii cromozomiale, printre care: trisomii autozomale (52%): poliploidii (22%, din care 16% triploidii); monosomie de cromozom X (19%); aberații structurale, mozaicuri, monosomie autozomală (8%).

Cea mai frecventă trisomie depistată la produșii avortați este trisomia 16 (32%), urmată de trisomia 22 (11%). Un rol important în apariția anomaliilor cromozomiale la făt îl are vârsta mamei.

Incidența (riscului) anomaliilor cromozomiale la nou-născuții vii în raport cu vârsta mamei (Hook EB, 1983).

Vârsta maternă la naștere	Risc de sindrom Down	Risc total de anomalii cromozomiale
20	1/1667	1/526
21	1/1667	1/526
22	1/1.429	1/500
23	1/1.429	1/500
23	1/1.429	1/500
24	1/1.250	1/476
25	1/1.250	1/476
26	1/1.760	1/476
27	1/1.111	1/455
28	1/1.053	1/435
29	1/1.000	1/417
30	1/952	1/385
31	1/909	1/385
32	1/796	1/322
33	1/602	1/286
34	1/485	1/238
35	1/378	1/192
36	1/289	1/156
37	1/224	1/127
38	1/173	1/102
39	1/136	1/83
40	1/106	1/66
41	1/82	1/53
42	1/63	1/42
43	1/49	1/33
44	1/38	1/26
45	1/30	1/21
46	1/23	1/16
47	1/18	1/13
48	1/14	1/10
49	1/11	1/8

Printre anomaliile numerice ale cromozomilor autozomali constatate la cei născuți vii menționăm trisomiile. Trisomia cea mai frecventă este cea a cromozomului 21 (1/700 nou-născuți vii), după care urmează trisomia cromozomului 18 (1/6000-8000 nou-născuți vii), cea a cromozomului 13 (1/1200 nou-născuți vii) și cea a cromozomului 8 (Telethon 2001). Monosomiile autozomale se întâlnesc extrem de rar. Anomaliile numerice ale cromozomilor sexuali mai des observate sunt: sindromul Klinefelter, sindromul Turner și sindromul de trei cromozomi X. Anomaliile structurale ale cromozomilor somatici sunt cauza

unor malformații și deficiențe mentale grave, spre deosebire de anomaliile structurale dezechilibrate ale cromozomilor sexuali care nu influențează fenotipul subiecților, dar pot să influențeze sfera reproductivă a acestora.

Tabelul 4

Frecvența anomaliilor cromozomiale la nou-născuții vii
(Telethon, 2001)

Anomalii cromozomiale	Frecvența (%)
Anomalii cromozomiale numerice:	
- autozomale	0,15
- ale cromozomilor sexuali	0,11
Anomalii cromozomiale structurale:	
- echilibrate	0,52
- dezechilibrate	0,06
Anomalii cromozomiale totale	0,91

ANOMALII ALE CROMOZOMULUI 1 ASOCIATE CU MCC

Cromozomul I este cel mai mare cromozom uman. El conține circa 247 mln. nucleotide și constituie circa 8% din tot conținutul ADN-ului uman. În componența cromozomului I sunt circa 3,148 gene.

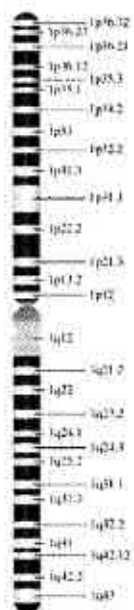
SINDROMUL DELEȚIEI ȘI DUPLICAȚIEI BRAȚULUI LUNG

Simptomatologie: dismorfie facială nespecifică, hiperelasticitatea degetelor, malformații congenitale de cord (DSA, DSV).

SINDROMUL TRISOMIEI 1q32qter

Simptomatologie:

- Masă corporală mică (< 2500 g) la naștere.
- Dismorfie cranio-facială (frunte lată, hipoplazia segmentelor medii ale feței, micrognație).
- Malformații de cord: DSV, DSA, trunchi arterial comun, canalul arterial persistent, insuficiența valvei mitrale, insuficiența valvei tricuspide.
- Anomalii de dezvoltare ale organelor tubului digestiv: pilorostenoză, stenoza sau atrezia intestinului subțire.
- Autism [157].
- Anomalii de dezvoltare ale membrelor (degete lungi, de aceeași măsură).



MONOSOMIA 1p36

Definiție. Monosomia 1p36 este un sindrom genetic caracterizat prin dismorfie cranio-facială, anomalii ale scheletului și ale organelor interne asociate cu retard fizic și mental.

Incidența este estimată la 1/5 000, 1/10000 nou-născuți vii. Boala este mai frecventă la copii de sex feminin, raportul M/F fiind de 1:2.

Simptomatologie

Dismorfie cranio-facială (75%): brahicefalie, fontanela mare largă, sprâncene orizontale, epicant mai mare de 3 mm la naștere, ochi înfundați, hipoplazia segmentelor medii ale feței, nas cu punte lată, filtru lung, bărbie ascuțită, urechi jos plasate, răsfrânte.



Sindromul monosomiei 1p36: Dismorfie cranio-facială.

Hipotonie musculară (95%), cauză secundară care produce disfagie orofaringiană, dificultăți de vorbire, reflux gastroesofagian.

Anomalii ale creierului (75%): hipoplazie, agenezie a corpiilor caloși, heterotrofie nodulară periventriculară. Cele mai multe dintre aceste anomalii ale creierului sunt însoțite de crize convulsive (44-58%), întârzierea dezvoltării psihosomatice și verbale.

Anomalii ale scheletului (41%): scolioză, malformații ale coastelor, asimetria membrelor, întârzierea închiderii zonelor de creștere, picioare scurte și groase cu sau fără sindactilie.

Malformații cardiace (71%): defecte ale septului ventricular și atrial, canal arterial patent, tetralogia Fallot, coarctația aortei, anomalia Ebstein, stenoză infundibulară a arterei pulmonare, anomalii valvulare, cardiomiopatie (23%).

Anomalii oftalmologice (40-52%): strabism, nistagmus, anomalii de refracție. Mai rar sunt întâlnite cataracta, albinismul retinal, coloboma.

Anomalii ale organelor tubului digestiv (25-50%): malrotații ale intestinului, malformații de dezvoltare a pancreasului, a căilor biliare, stenoza pilorului.

Anomalii ale organelor genitale externe: criptorhidie, hipospadie, hipoplazie scrotală, microfalos, hipertrofia labiilor mari și mici, a clitorului și uterului, uter bicorn.

Anomalii renale (20-22%): hidronefroză, ectopia rinichiului drept (ectazie pelviană unilaterală), rinichi în potcoavă.

Alte anomalii: malformații perineale, rectale (fistulă anovezicală, anus vulvar, membrană anală neperforată, stenoza membranei anale, fistulă vezico-intestinală); hipotiroidie (15-20%), telangiectazii, macule hiperpigmentate, plăcă cutanată cervicală extinsă, hipoplazia splinei. În circa 50-60% din cazuri copiii cu monosomia 1p36 au diferite tulburări de comportament (stereotipie, isterie, autobiciuire) și prezintă retard mental de diferit grad [12, 15, 101].

Diagnosticul clinic se stabilește pe baza datelor clinice: dismorfie cranio-facială evocatoare, hipotonie, anomalii ale scheletului, retard fizic și mental și se confirmă prin teste genetice.

Investigații paraclinice selective. Cel mai important test pentru confirmarea diagnosticului este analiza genetică. Heilstedt, Ballif, Howard, Lewis și colab. (2003), Gajecka și colab. (2007) au demonstrat că trisomia 1 în 48- 52% dintre cazuri rezultă prin deleții terminale, 29% – prin deleții interstițiale, 12% prin rearanjamente complexe și 7% – prin cromozomi derivați. În 60% dintre cazuri deleția are loc în cromozomii materni. La 1/3 dintre pacienți boala apare în consecința translocațiilor în cromozomii paterni. Examenul radiologic al organelor afectate, electrocardiografia, ecocardiografia Doppler, RMN. TC (creier), ultrasonografia organelor interne, a organelor genitale și a glandei tiroide contribuie și ele la confirmarea diagnosticului și la aprecierea nivelului de afectare.

Diagnostic prenatal. Ecografia fetală efectuată la 13, 21 și 29 săptămâni ale gestației permite vizualizarea malformațiilor, inclusiv defectele membranei urorectale (hermafroditismul organelor genitale externe, malformații anorectale, fistule vezicovaginale și rectale). Testele standard ale examenului citogenetic pot fi utile în depistarea deleției 1p36. Indicație pentru diagnostic molecular prenatal sunt cazurile în care în familie mai este un copil malformativ sau un părinte este testat cu deleția 1p36.

Evoluție și prognostic. Malformațiile viscerale multiple și severe determină decesul a peste 50% din bolnavi în prima lună de viață. Doar 3% dintre ei supraviețuiesc peste un an, având un retard mental sever.

SINDROMUL TRISOMIEI 1q23 SAU 5qter

Simptomatologie: are fenotipul trisomiei 1q32qter, dar malformațiile viscerale și retardul mental sunt mai complexe. Malformațiile de cord frecvent depistate sunt defectul septului ventricular și stenoza aortei [264].

SINDROMUL TRISOMIEI 1p25 q32

Simptomatologie: Retard mental de diferit grad, ochi înfundați în orbite, micrognație, DSV, tetralogia Fallot.

SINDROMUL DUPLICAȚIEI 1p31-35

Simptomatologie: microcefalie, despicătura palatului dur și moale, anomalii ale organelor genitale externe și interne, malformații congenitale de cord (tetralogia Fallot).

SINDROMUL MONOSOMIEI 1q4


Simptomatologie: microcefalie, brahicefalie, micrognație, epicant, hipospadie, criptorhidie, trunchi arterial comun, DSV, retard mental.

ANOMALII ALE CROMOZOMULUI 2 ASOCIATE CU MCC

Cromozomul 2 are peste 237 mln. nucleotide, reprezintă 6,5% din totalitatea ADN-ului uman și conține 1300-1800 gene.

SINDROMUL DUPLICAȚIEI 2p

Simptomatologie:

- 
- Dismorfie cranio-facială: cap mic, frunte lată, hipertelorism, nas scurt cu punte lată și nări subțiri, fante palpebrale înguste, strabism, urechi jos inserate, hipoplazia maxilarului, micrognație.
 - Anomalii ale scheletului osos: degete lungi, piept în carenă, scolioză, dislocații ale femurului.
 - Anomalii cardiace de poziționare a cordului, stenoză de aortă, cale dublă de ieșire a VD, canal arterial persistent.
 - Anomalii ale aparatului respirator: hipoplazia pulmonilor unilaterale sau bilaterală, anomalii în formarea lobilor pulmonari.
 - Anomalii ale organelor genitale: criptorhidie, scrot și penis mic, hipospadie.
 - Alte anomalii: hernie diafragmatică, hipotonie musculară, anencefalie.
 - Predispoziție la apariția neuroblastomului.

- Retard mental (QI < 50).
- Retard staturo-ponderal.

SINDROMUL DUPLICAȚIEI 2q

(Sinonime: sindromul 2q+; trisomia cromozomului 2q)

Simptomatologie: microcefalie, hipertelorism, nas scurt, micrognație, mâini subțiri, picioare răsucite în afară, cifoscolioză, piept în carenă. Cele mai frecvente malformații cardiace sunt stenoza de aortă, coarctația aortei, defectul septului ventricular.

ANOMALII ALE CROMOZOMULUI 3 ASOCIATE CU MCC

Cromozomul 3 are peste 200 mln. nucleotide, reprezintă 6,5% din totalitatea ADN-ului uman și conține 1100-1500 gene.

SINDROMUL TRISOMIEI 3p

Simptomatologie:

- Dismorfie cranio-facială: fălci mici, dar pline, iris lat, coloromă iridiană, telecantus, nas mic, atrezia coanelor, despicătură palatină, gât scurt, despicătură și accesorii ale buzelor.
- Anomalii ale scheletului: camptodactilie, tălpi desfigurate, sindactilie.
- Anomalii cardiace: canal arterial persistent, defecte ale septului atrial sau ventricular, tetralogia Fallot.
- Anomalii ale creierului: brahicefalie, holoprosencefalie. În funcție de gravitatea și localizarea afectării sistemului nervos central, pot să apară cefalee, crize convulsive, hipotonie musculară, retard mental. QI al acestor copii este < 50.
- Anomalii ale organelor urogenitale: hipoplazie renală, rinichi polichistic, hipogonadism, criptorhidie, scrot și penis mic, hipospadie.
- Alte anomalii: atrezia esofagului, hipercolesterolemie.

Majoritatea pacienților rămân mici de statură și au un retard verbal important. Diagnosticul prenatal evidențiază edem nucal polidramnios, malformații ale scheletului, ale cordului, rinichilor, creierului. Diagnosticul se confirmă prin examenul citogenetic (trisomia cromozomului 3) [257].



SINDROMUL TRISOMIEI 3q

(Sindromul 3q+; sindromul 3q duplicație)

Simptomatologie

- Dismorfie cranio-facială: cap mic, hipertelorism, fălci mici, dar pline, nas mic, despicătură palatină, gât scurt și lat, despicătura buzelor, fante palpebrale oblice (în sus), micrognație, urechi jos inserate.
- Anomalii ale scheletului osos: camptodactilie, brahidactilie, clinodactilie, sindactilie.
- Malformații cardiace: coarctarea aortei, defectul septului ventricular, defectul septului atrial, tetralogia Fallot, canal atrioventricular comun.
- Anomalii ale creierului: holoprosencefalie, atrofia corpilor caloși.
- Anomalii ale organelor urogenitale: hipoplazie, aplazie renală, rinichi dublu polichistic, hipogonadism, criptorhidie, hipoplazia scrotului.
- Alte anomalii: creștere excesivă a părului, unghii hipoplazice.
- Retard mental (QI < 50).
- Hipotonie musculară.
- Retard staturo-ponderal.

SINDROMUL TRANSLOCAȚIEI CROMOZOMULUI 3B

Simptomatologie:

- Fenotip: masă și talie mică la naștere, brahicefalie, frunte lată, față pătrată, fălci mici, hipertelorism, filtru lung, despicătură palatină, despicătura buzelor, colobomă, matitate a corneei, strabism.
- Anomalii cardiace: canal arterial persistent, cale dublă de ieșire a ventriculului drept, defect al septului atrial sau ventricular, tetralogia Fallot.

Diagnosticul se face pe baza semnelor clinice, rezultatelor investigațiilor paraclinice (radiografie cardiotoracică, examenul cu ultrasunet TC, RMN a organelor afectate, electrocardiografie) și se confirmă prin teste citogenetice (cartografierea cromozomilor, examenul FISH).

Evoluție. Prognostic. Cele mai importante probleme medicale și sociale sunt determinate de anomaliile creierului, gradul debilității și severitatea malformațiilor viscerale. Durata vieții pacienților este de obicei normală.

Îngrijirea copiilor ridică numeroase probleme și implică diverși specialiști. Este necesară o susținere psihologică continuă și un sprijin adecvat al părinților pentru a face față problemelor legate de creșterea unor astfel de copii.

ANOMALII ALE CROMOZOMULUI 4 ASOCIATE CU MCC

Cromozomul 4 reprezintă 6-6,5% din totalitatea ADN-lui uman și conține 700-1100 gene.

Q93.3 4 SINDROMUL WOLFF-HIRSCHHORN

(Sinonim: monosomia 4p)

Definiție. Sindromul Wolff-Hirschhorn este o anomalie cromozomială rară care se produce ca urmare a absenței ramurii scurte a cromozomului 4, manifestată clinic prin dismorfie cranio-facială evocatoare, anomalii ale organelor interne și retard psihomotor sever.

Istoric. Primele descrieri ale unei maladii congenitale caracterizată prin dismorfie cranio-facială evocatoare (glabellă proeminentă, filtru mic și „gură de pește”) asociată cu malformații cardiace aparține lui Paper by Wolf și aparte lui Hirschorn și al. (1965).

Incidență. Sindromul Wolff-Hirschorn are o incidență de aproximativ 1/30000-50000 de nașteri, majoritatea cazurilor (55-66%) fiind de sex feminin.

Simptomatologie. Manifestările clinice caracteristice sunt prezente la naștere. Copiii se nasc cu masă corporală mică. Din cauza hipotoniei marcate, a anomaliilor mandibulei și bolții palatine suptul și deglutiția sunt dificile. Frecvent apar aspirații traheale traduse clinic prin polipnee, cianoză, retracție toracică, emfizem. Radiografia pulmonară pune în evidență opacități bilaterale, alterând cu zone de emfizem. Fenotipul pacientului este caracteristic prin:

Dismorfie cranio-facială (75%): „cască de luptător grec” (fruntea și glabella proeminente datorită hipertoniilor mușchilor ridicători de pleoape), microce-



Sindromul Wolff-Hirschorn. Dismorfie cranio-facială. „Cască de luptător grec”. Glabella proeminentă.

falie cu dolicocefalie, asimetria craniului, alopecia vertexului, hipertelorism, fante antimongoliene, epicanț, nas lățit cu margini drepte, gură cu buza superioară scurtă și comisuri coborâte, filtru scurt, microretrogație, urechi foarte cartilagiinoase, jos inserate și dismorfice (helix plat, tragus inversat, sinus sau fistule preauriculare), strabism, hipertelorism, exoftalm, ptoză, nistagmus, colobomă (iris).

Anomalii ale craniului și creierului (25-50%): microcefalie, hidrocefalie, malformații cerebrale și cerebeloase, hidrocefalie, chisturi intraventriculare. În circa 90% dintre cazuri boala evoluează cu convulsii care debutează precoce (3-23 luni), cu incidență maximă în perioada 9-10 luni. Se constată o mare varietate a simptomatologiei crizelor: convulsii tonice sau clonico-tonice uni- sau bilaterale. Durata crizelor este de circa 15-20 min. Crizele pot să se stopeze spontan în perioada vârstei de 2-13 ani.

Malformații de cord (25-50%): defecte de sept atrial, ventricular, anomalii ale valvelor cardiace, canal arterial persistent, atrezia aortei, coarctația aortei, dextrocardia, tetralogia Fallot, atrezia tricuspidei.

Anomalii ale organelor tubului digestiv (25%): anomalii ale vezicii biliare, ficatului, atrezia anusului, reflux gastroesofagian, hernie diafragmatică [62].

Anomalii urogenitale (25-50%): rinichi hipoplazici, agenezie renală unilaterală, hidronefroză, agenezia vaginului, colului uterin, uter de dimensiuni mici, testicule necoborâte, hipospadie.



Implantare proximală a degetului mare. Clinodactilie.

Anomalii ale scheletului (50-70%): sco-lioză/cifoză, coaste supranumerare, semi-vertebre, fuziuni vertebrale, *spina bifida*, luxație congenitală de șold, absența sau aplazia oaselor pubiene, a cocisului, deformația membrelor (degete fusiforme cu pliuri de flexiune supranumerare, implanta-re proximală a degetului mare, clinodactilie, sindactilie, sinostoze radioulnare, oase me-tacarpale suplimentare, *talpes equino-va-rus*), unghii convexe și lucitoare.

Alte anomalii: ectopia corneei, despicătură labială sau palatină (25-50%), anomalii de ocluzie.

Copiii cu sindromul Wolff-Hirschorn sunt mici de statură, au o susceptibilitate crescută la infecții, aproape jumătate dintre ei sunt hipoacuzi și în totalitate au retard mental constant și sever.

Investigații paraclinice selective:

- Examenul radiologic al scheletului este util în confirmarea deformațiilor membrilor, vertebrelor, a scoliozei. Zonele de creștere rămân deschise timp îndelungat.
- Electrocardiografia evidențiază semne de HVS în defecte de sept ventricular, anomalii ale valvelor mitrale, canal arterial persistent, atrezia aortei, coarctarea aortei, HVD – în defectele septale atriale, HTP.
- Ecocardiografia 2D și Doppler furnizează date despre anatomia malformațiilor, determină gradientul presional și redă capacitatea complianței ventriculare.
- RMN, TC sunt cele mai indicate în depistarea malformațiilor cerebrale și cerebeloase.
- Examenul cu ultrasunet al organelor interne permite observarea anomaliilor vezicii biliare, ficatului, rinichilor hipoplazici, ageneziei renale unilaterale, hidronefrozei, uterului de dimensiuni mici.
- Audiografia este indicată tuturor pacienților cu sindromul Wolff–Hirschorn cu scopul de a depista cât mai precoce hipoacuzia.

Consultații ale specialiștilor: cardiolog, oftalmolog, chirurg maxilofacial, urolog, neurolog, audiolog, ortoped, ginecolog, logoped, ORL, genetician.

Diagnosticul clinic se bazează pe datele clinice și paraclinice și se confirmă la examenul citogenetic. Determinarea cariotipului este cea mai utilizată metodă de diagnostic, însă delețiile de mici dimensiuni pot trece neobservate). Analiza cromozomilor de înaltă rezoluție (FISH) poate detecta deleții mici ale benzii 4p16.3, dar rearanjamentele cromozomiale mici (translocatii) pot fi dificil de descoperit chiar și cu această metodă.

În marea majoritate dintre cazuri se evidențiază mutații, translocatii în brațul scurt al cromozomului 4 (4p16.3). La 8-12% dintre persoane au loc translocatii neechilibrate în cromozomul 4, unul dintre părinți fiind purtător al mutației. La 2/3 dintre cazuri rearanjamentele materialului genetic au loc la mamă. În circa 87% dintre cazuri boala apare ca urmare a deleției autozomale *de novo*.

Diagnosticul prenatal determină: întârzierea creșterii intrauterine a fătului, microcefalie, glabellă proeminentă, despicătură labială și palatină, hernie diafragmatică, malformații cerebrale, cardiace, pulmonare, renale.

Tratament. Nu există un tratament specific, care să ducă la vindecarea bolii, ci doar tratament simptomatic. Este necesară monitorizarea continuă a copilului de către o echipă formată din părinți, medici de diferite specialități.



Bandarea cromozomilor. Proba 190b4 și proba 184d6. Deleții în cromozomul 4.

Evoluție. Prognostic. În situația în care deleția 4p are dimensiuni mari, malformațiile grave pot duce la moarte fetală, moarte perinatală sau în primul an de viață (1/3 din copii). Dacă pacientul trece de vârsta de 1 an, el va avea un progres lent, dar constant în dezvoltare. Activitățile zilnice sunt limitate de retardul mental sever și de anomaliile fizice.

Riscul recurenței. Dacă părinții nu sunt purtători ai unui rearanjament cromozomial, riscul de a mai avea un copil afectat (riscul de recurență) este neglijabil. În cazul translocațiilor cuplul respectiv are un risc de 50% de a avea un copil afectat la fiecare sarcină ulterioară.

SINDROMUL MONOSOMIEI 4q

Simptomatologie:

- Dismorfie cranio-facială: cap mare, hipertelorism, fălci mici, nas mic, micrognație, urechi deformate, jos inserate, despicătura palatinului cu disfagie severă.
- Anomalii ale scheletului osos: luxație de șold, anomalii ale vertebrelor, sindactilie, clinodactilie.
- Anomalii ale organelor tubului digestiv: atrezia jejunului.
- Anomalii cardiace: stenoza aortei, DSA, DSV, tetralogia Fallot, atrezia tricuspidei, canal arterial persistent.
- Anomalii ale creierului: hidrocefalie, crize convulsive.
- Anomalii ale rinichilor: rinichi polichistic.
- Alte anomalii: aminoacidurie.
- Retard mental (QI < 50).
- Hipotonie musculară.
- Retard staturo-ponderal.

SINDROMUL TRISOMIEI 4p

Simptomatologie:

- Dismorfie cranio-facială: microcefalie, linie piloasă jos plasată, ochi înfundati, microftalmie, nas scurt.
- Anomalii ale scheletului osos: scolioză, diferite anomalii de dezvoltare a vertebrelor.
- Malformații cardiace: coarctația aortei, defectul septului atrial.
- Retard mental (QI < 50).
- Hipotonie musculară.
- Retard staturo-ponderal.

SINDROMUL TRISOMIEI 4q2

Simptomatologie:

- Dismorfie cranio-facială: microcefalie, brahicefalie, nas mare.
- Anomalii ale scheletului osos: membre scurte.
- Anomalii ale organelor urogenitale: criptorhidie, hipospadie, hipoplazia labiilor mari, hipoplazie renală, hidronefroza.
- Anomalii cardiace: coarctația aortei, defectul septului atrial, tetralogia Fallot, atrezia tricuspidei, stenoza pulmonară.
- Retard staturo-ponderal.

Diagnosticul clinic diferențial al tuturor formelor de anomalii cromozomiale este unul de excludere. Investigațiile necesare pentru aceasta sunt numeroase și variază de la un caz la altul. Important este ca medicii de familie, pediatrii să fie atenți la habitusul pacientului, să analizeze istoricul familiei, să cerceteze minuțios toate organele și sistemele pacientului, să realizeze măsurările antropometrice de rigoare și să decidă consultația acestora în centre specializate [114].

ANOMALII ALE CROMOZOMULUI 5 ASOCIATE CU MCC MONOSOMIA CROMOZOMULUI 5p



(Sinonime: Sindromul „mieunatului de pisică”; Cri du chat syndrome, deleția cromozomului 5p, sindromul Jeune's)

Definiție. Sindromul mieunatului de pisică este o anomalie cromozomială relativ rară care apare ca urmare a deleției brațului mic al cromozomului 5 caracterizată clinic prin dismorfie facială, malformații ale organelor interne, retard mental sever.

Istoric. A fost descris în 1963 de Lejeune.

Incidență: 1: 25 000/50 000 de nașteri (SUA).

Simptomatologie. Bolnavii au un aspect singular în patologia umană. Expresivitatea clinică este determinată de mărimea segmentului deletat și variază la diferiți pacienți. Copiii au o greutate mică la naștere, iar țipătul lor este asemănător mieunatului de pisică, fiind elementul cel mai pregnant al acestui sindrom în perioada neonatală. Țipatul „de pisică” este condiționat de dezvoltarea anormală a laringelui (hipoplazie sau „laringe rustic”). Este un țipăt slab și ascuțit, care dispare după câteva săptămâni. Foarte rar se mai aude și la copii de un an sau puțin mai mari. Imaturitatea laringelui, hipotonia marcată, anomalii severe ale creierului, ale cordului contribuie la apariția unor complicații severe în perioada neonatală, uneori incompatibile cu viața. Printre complicațiile ce intervin în această perioadă cele mai severe sunt: detresa respiratorie, crizele hipoxice, icterul, pneumoniile și insuficiența cardiacă congestivă. Copiii au dificultăți severe de deglutiție care duc rapid la deshidratare, tulburări metabolice, scădere ponderală și, în unele cazuri, la deces [47, 103].



Sindromul Cri du chat.
Dismorfie cranio-facială.

Dismorfia cranio-facială. Fenotipul este caracterizat de față rotundă ca o lună plină la început, ulterior fața se alungește, deseori este și asimetrică. Se determină microcefalie importantă, holoprosencefalie, craniu cu o sutură mediofrontală proeminentă, orientare antimongoliană a ochilor (orientarea ochilor în jos și în afară), hipertelorism cu aplazia rădăcinii nasului, epicant, strabism divergent, gură disproporționat de mare, mandibulă mică. Urechile sunt mari, jos inserate și malformate, cu tuberculi pretragieni. La fel sunt caracteristice paloarea, filtrul alungit, despicătura palatului, uvulei și a buzei, anomalii de ocluzie dentară.

Malformațiile sistemului nervos central sunt determinante în sindromul „mieunatului de pisică”. Cele mai frecvente anomalii sunt caracterizate de: holoprosencefalie, agenezia corpiilor caloși, fuzionarea lobilor frontali, absența bulbilor olfactivi, malformații combinate asociate aproape întotdeauna de crize convulsive, agresivitate marcată și retard psihomotor sever. Coeficientul de inteligență a acestor copii coboară până la 20 sau mai puțin.



Sindromul „mieunatului de pisică”. Fenotip. Retard mental sever.

Malformațiile de cord, întâlnite în jurul a 30-40% dintre cazuri sunt foarte variate, au o evoluție severă, contribuind la dezvoltarea precoce a hipertensiunii pulmonare sau a insuficienței cardiace congestive. Printre cele mai frecvente anomalii de cord sunt înregistrate: defectul septului atrial și ventricular, canalul arterial patent, cale dublă de ieșire a ventriculului drept, atrezia sau stenoza arterei pulmonare [103].

Printre alte anomalii depistate în sindromul „mieunatului de pisică” se numără malformațiile scheletului (picior în formă de „piolet” (târâncop), scoloză, talpă plată sau *equino-varus*, oase metacarpiene sau metatarsiene scurte, sindactilia); anomalii urogenitale (agenezie renală, criptorhidie, hernie inghinală); anomalii oculare (strabism, miopie, cataractă); linie simiană unilaterală. Copiii suportă otite și pneumonii recurente, manifestă hipoacuzie neurosenzorială. Îngustarea laringelui, hipotonia epiglotei, retrognația atestate la ei pun probleme în timpul anesteziei generale. Caracteristice sunt și dermatoglifele cu pliu palmar transvers, triradius axial în poziția „t”. Adulții sunt scunzi – rareori depășesc 150 cm în înălțime, și au un handicap mental sever [39, 215].

Investigații paraclinice selective:

- Examenul radiologic evidențiază: microcefalie, retrognație, reducerea unghiului bazei craniene, șaua turcească malformată, scurtarea dispro-

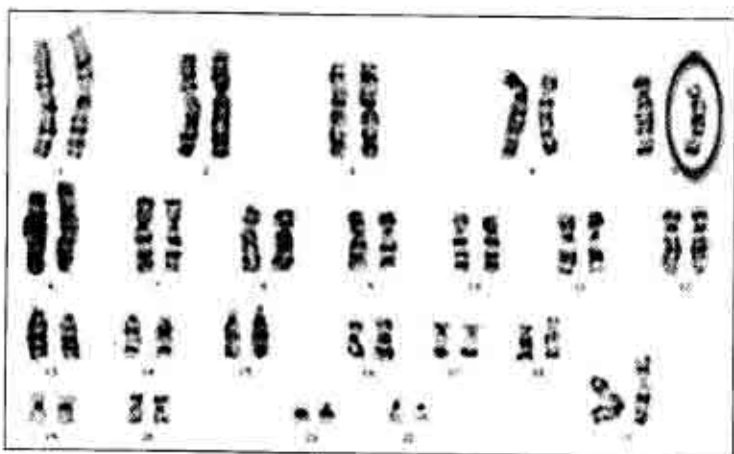
porțională a oaselor metacarpiene III, IV, V, alungirea falangelor proximale II, III, IV, V.

- Electrocardiografia prezintă diferite disritmii, modificări în raport cu anomaliile cardiace existente).
- Ecocardiografia Doppler (malformații cardiace).
- RMN creier (diverse anomalii).

Consultații ale specialiștilor: pediatru cardiolog, neurolog, ortoped, urolog, otorinolaringolog, oftalmolog, psiholog, logoped, genetician.

Diagnosticul clinic se stabilește în perioada neonatală în baza simptomatologiei caracteristice (dismorfie cranio-facială, țipăt asemănător „mieunatului de pisică”, malformații multiple) și se confirmă prin examen genetic.

Diagnosticul de certitudine se bazează pe examinarea cariotipului (deleția brațului scurt al cromozomului 5). În prezența simptomatologiei caracteristice la persoanele cu cariotip normal este necesar diagnosticul molecular (ADN) care evidențiază deleții, haploinsuficiență în segmentul 5p16.2 sau în subbanda 5p15.3 (mutații responsabile de fenotip). Delețiile de obicei sunt spontane, *de novo*, ori accidentul cromozomial survine în cursul formării gameților și ca atare nu este repetabil. 10-15% dintre copii provin din părinți care au o translocatie. Un fragment din brațele scurte este transferat pe un alt cromozom. Deoarece purtătorul translocatiei are toată informația genetică, el este clinic asimptomatic.



Cariograma bolnavului cu sindromul „mieunatului de pisică”.
Deleția brațului scurt al cromozomului 5.

Diagnostic prenatal. Ecografia fetală (trimestrele I-II) relevă markerii caracteristici anomaliilor cromozomiale: hidrops fetal, ventriculomegalie, pliu nucal,

intestin hiperecogen, chist al vilozităților coriale, oligohidramnios, dimensiuni crescute ale placentei, arteră ombilicală unică etc.), microcefalie, malformații ale organelor interne. Cariotipul fetal, efectuat după prelevarea celulelor fetale prin amniocenteză sau biopsia de trofoblast, confirmă diagnosticul.

Tratamentul medicamentos este simptomatic. Sunt necesare programe speciale de recuperare verbală, comportamentală și integrare socială a acestor copii.

Tratamentul chirurgical este axat pe corecția chirurgicală a malformațiilor, lichidarea defectelor cosmetice existente.

Evoluție. Prognostic. 6-10% dintre pacienți decedează în primii 2 ani de viață, cauzele principale fiind detresa respiratorie, pneumonia prin aspirație insuficiența cardiacă congestivă.

Riscul recurenței în cazuri de translocății familiale este de 50%, în timp ce pentru mutațiile *de novo* acest risc este de 1%. Orice cuplu la care s-a născut un copil plurimalformat fără diagnostic exact trebuie investigat citogenetic înainte de a avea un nou copil. Și în ipoteza în care unul dintre ei are o mutație cromozomială, viitoarea sarcină va fi monitorizată.

SINDROMUL MONOSOMIEI 5q35

Simptomatologie:

- Dismorfie cranio-facială: macrocefalie, microcefalie, despicătura palatului dur și/sau a buzei, hipertelorism, micrognație/retrognație, gât scurt, nas mic, dar bulbos, cu punte adâncită, *pterygium colli*, urechi răsucite, jos inserate. Disfagia, secundară anomaliilor cavității bucale complică mult actul de supt și deglutiție.
- *Anomalii ale scheletului osos*: membre scurte, sindactilie, clinodactilie, camptodactilie, scolioză, contracturi în articulații.
- *Anomalii cardiace*: stenoza aortei, defectul septului atrial, defectul septului ventricular, tetralogia Fallot, atrezia tricuspidei, canal arterial persistent, trunchi arterial comun, canal atrioventricular complet.
- Atrofia nervului optic.
- *Anomalii ale creierului*: microgirie, hidrocefalie asociate de crize convulsive, în unele cazuri se dezvoltă „status epilepticus”.
- Anomalii urogenitale: rinichi polichistic, ambiguitate sexuală.

Copiii cu sindromul monosomiei 5q35 manifestă hipotonie, retard staturo-ponderal și mental sever. Gradul de inteligență este cu un $QI < 50$.

SINDROMUL TRISOMIEI BRAȚULUI SCURT AL CROMOZOMULUI 5

Simptomatologie:

- Dismorfie cranio-facială: cap mic, frunte lată, plagiocefalie, fălci mici, hipertelorism, strabism, coloboma pleoapei, urechi jos plasate.
- Anomalii ale creierului: agenezia corpiilor caloși, heterotopie periventriculară.
- Anomalii ale cordului: defectul septului ventricular, prolapsul valvei tricuspidiene.
- Malformații ale scheletului: clinodactilie, picior strâmb, piept în formă de carenă.
- Malformații urogenitale: ectopie renală, hipoplazia uterului, vaginului, ovarelor.
- Neoplazii: limfoame ganglionare și extraganglionare (ficat, splină, pleură, țesuturile moi, timus, sinusurile paranazale).
- Retard mental [146].



Sindromul trisomiei 5p. Fenotip.

SINDROMUL TRISOMIEI BRAȚULUI LUNG AL CROMOZOMULUI 5

(Sinonim: sindromul Hunter–McAlpine)

Simptomatologie:

- Dismorfie cranio-facială: cap mic, frunte lată, ochi larg poziționați, hipertelorism, strabism, epicant, ptoză palpebrală, urechi jos plasate, fălci mici, filtru lung, mandibulă mică, microstomie.
- Anomalii ale scheletului: degete scurte, polidactilii preaxiale, sindactilii.
- Anomalii hematologice: anemie megacariocitară. În 5% dintre cazuri au loc transformări blastocitare.
- Anomalii ale cordului: defecte ale septului atrial sau ventricular, regurgitare mitrală și aortică, boala arterelor coronare, cardiomiopatie.



*Sindromul trisomiei 5q.
Dismorfie cranio-facială.*

- Hipostatură.
- Detresă respiratorie în perioada neonatală.
- Pneumonii recurente.
- Obezitate.
- Retard mental [30].

ANOMALII ALE CROMOZOMULUI 6 ASOCIATE CU MCC

Cromozomul 6 reprezintă 5,5-6,0% din totalitatea ADN-lui uman și conține 1100-1500 gene.

SINDROMUL DELEȚIEI CROMOZOMULUI 6

Simptomatologie:

- Dismorfie cranio-facială: microcefalie, hipoplazia segmentelor medii ale feței, gură mică, hipertelorism, micrognație/retrognație, nas mic, dar bulbos, cu punte adâncită, gât scurt, plică cutanată cervicală, despicătură labio-palatină sau boltă palatină ogivală.
- Anomalii oftalmologice: microftalmie, strabism, megalocornee, atrofia nervului optic, ptoză congenitală.
- Anomalii ale scheletului osos: picior strâmb, dislocații ale șoldului.
- Anomalii cardiace: stenoza, coarctarea aortei, defecte ale septului ventricular sau atrial, trunchi arterial comun, canal atrioventricular.
- Anomalii urogenitale: rinichi polichistic, hidronefroză, penis mic.
- Hipoacuzie.
- Retard mental.
- Retard staturo-ponderal [43].

SINDROMUL TRISOMIEI 6p

Simptomatologie: Nou-născut: masă corporală mică la naștere, dificultăți de supt și înghițit, tulburări respiratorii.

- Dismorfie: craniostenoză, frunte lată, pleoapa de sus atârnată, hipoplazia segmentelor medii ale feței, ochi jos plasați, strabism, blefarofimoză, nas mic, buze înguste, gură mică.
- Anomalii oftalmologice: strabism, ptoză, cataractă congenitală, anomalii de refracție.



- Malformații de cord: defect înalt al septului ventricular, canal arterial persistent, sindromul Eisenmenger, defectul septului atrial.
- Anomalii ale rinichilor: hipoplazie, dislocație, hidronefroză.
- Hipertonus muscular și retard fizic.

SINDROMUL TRISOMIEI 6q

Simptomatologie. Nou-născutul are masă corporală mică, dificultăți de supt și înghițit, tulburări respiratorii.

- Dismorfie cranio-facială: cap mic, brahicefalie, hipoplazia segmentelor medii ale feței, ochi larg plasați, urechi jos inserate, nas mic cu punte adâncă, buze înguste, gură asemănătoare gurii de pește, despicătură palatină și/sau a uvulei sau palat ogival.
- Malformații cardiace: canal atrioventricular, defect înalt al septului ventricular, valve bicuspide ale aortei, coarctarea preductală a aortei.
- Anomalii urogenitale: scrot hipoplazic, hipoplazia labiilor mari și mici.
- Anomalii ale scheletului: scolioză, clinodactilie, sindactilie, talpă *equinovarus*, hipostatură.
- Anomalii oftalmologice: detașarea retinei, glaucom, cataractă, sclere albastre.



De la stânga la dreapta: glaucom congenital, cataractă congenitală, sclere albastre.

- Alte patologii: omfalocel, hipoglicemie, hipotiroidie, contracturi musculare, crize convulsive.
- Retard mental sever.

ANOMALII ALE CROMOZOMULUI 7 ASOCIATE CU MCC

Cromozomul 7 reprezintă 5-5,5% din totalitatea ADN-lui uman și conține 1000-1400 gene.

SINDROMUL MONOSOMIEI 7q

(Sinonim: sindromul cardiofaciocutaneu)

Istoric. Primele descrieri ale sindromului aparțin lui Reynolds și colab. care au raportat în 1986 4 cazuri de boală cu multiple malformații, comune fiind dismorfia facială evocatoare, leziunile cutanate și diferite malformații de cord. Este o maladie rar întâlnită.

Simptomatologia este variată și reflectă gradul de afectare locală a cromozomului. Fenotipul pacienților este foarte asemănător cu cel din sindromul Noonan și sindromul Costello. Nou-născutul are corp și masă corporală mici. La el se observă des detresă respiratorie, dificultăți de supt și înghițit, crize de apnee, semne de insuficiență cardiorespiratorie.

Dismorfie cranio-facială: trăsături grosolane ale feței, macrocefalie, dolicocefalie, brahicefalie, hipoplazia segmentelor medii ale feței, hipertelorism, fante palpebrale mongoliene, ptoză, frunte lată cu cute transversale supraorbitale adânci, nas mic dar bulbos cu punte lată, gât lung, despicătură labiopalatină, dinți mărunți, micrognație, urechi răsfrânte exterior cu lobuli mari și gofrați, limbă bifidă.

Anomalii cardiace: defect înalt al septului ventricular cu hipoplazie sau stenoză infundibulară a arterei pulmonare, cardiomiopatie hipertrofică.

Anomalii de dezvoltare ale scheletului: *pectus excavatum*, *pectus carinatum*, scolioză, cifoscolioză, osteopenie, hipermobilitate articulară, hipotonie musculară, zone de creștere deschise în perioada de adult.

Leziuni cutanate: flascăditate și tendință de a se forma pliuri la nivelul pielii, în deosebi, pe palme și tălpi, cute palmare și plantare adânci, he-



Sindromul cardiofaciocutaneu. Dismorfie cranio-facială. Trăsături grosolane. Urechi deformate. Limbă bifidă. Micrognație.

mangioame, hipercheratoză, ihtioză, dermatită atopică, absența genelor și a sprâncenelor, păr rar și cărlionțat.

Anomalii oftalmologice: ptoză, hipertelorism, exoftalmie, epicant, miopie, displazia nervului optic, scăderea acuității vizuale.

Afecțiuni ale organelor tractului gastrointestinal: tulburări de supt și deglutiție, vome recurente, constipații, reflux gastroesofagian.

Malformații ale sistemului nervos: hidrocefalie, atrofie corticală, hipoplazia lobilor frontali, hipoplazia sau absența corpilor caloși, atrofia structurilor bazei craniene.

Alte schimbări: hipotonie musculară exprimată, hipoacuzie neurosenzorială, splenomegalie, hidronefroză, retard mental sever.

Diagnosticul clinic se stabilește în baza fenotipului caracteristic și se confirmă prin teste citogenetice. Fiind o monosomie autozomială, cariotipul acestor pacienți este caracterizat prin absența brațului lung al cromozomului 7.

Diagnosticul prenatal. Ecografia fetală (trimestrele I-II) poate detecta: întârzierea creșterii intrauterine, polihidramnios, diferite malformații. De obicei, fătul se naște prematur.

Tratament. Nu există un tratament specific. Tratamentul chirurgical prevede corecția malformațiilor.

Evoluție. Prognostic. O mare parte dintre bolnavi decedează în primul an de viață, cauzele principale fiind aspirațiile și insuficiența cardiorespiratorie. La copiii mai mari activitățile zilnice sunt limitate de retardul mental și de anomaliile fizice.

SINDROMUL TRISOMIEI 7p

Simptomatologie:

- Masă corporală mică la naștere
- Dificultăți de supt și înghițit
- Dismorfie cranio-facială discretă: frunte prominentă, craniostenoză, asimetria feței, hipertelorism, ochi jos poziționați, strabism, micrognație, nas mic, urechi malformate, jos inserate, despicătura vălului palatin.
- Anomalii cardiace: coarctația aortei, tetralogia Fallot, displazia valvei tricuspide și a arterei pulmonare, defectul septului ventricular, canal atrioventricular complet.



*Sindromul trisomiei 7p.
Craniostenoză, hipertelorism,
ochi jos poziționați.*

- Malformații ale scheletului: coaste supranumerare, deformația oaselor bazinului, a vertebrelor, membrilor, contracturi în articulații.
- Anomalii integumentare: unghii hipoplastice sau absente, dermatoglife cu pliuri de flexiune distală, creșterea numărului de arcuri, reducerea creștelor dermice, pliuri palmare și plantare adânci. Derma îngroșată realizează un aspect „capitonat”.
- Hipotonie musculară.
- Retard mental sever.

ANOMALII ALE CROMOZOMULUI 8 ASOCIATE CU MCC

Cromozomul 8 reprezintă 4,5-5,0% din totalitatea ADN-ului uman și conține 700-1000 gene.

SINDROMUL TRISOMIEI (MOZAIC) CROMOZOMULUI 8

Definiție. Trisomia 8 (mozaic), prezintă o anomalie cromozomială în care o parte dintre celulele somatice au un set normal de cromozomi, altele – trisomie 8. Manifestările clinice ale bolii sunt determinate de un complex malformativ și retard mental sever.

Incidența trisomiei 8 (mozaic) este estimată la 1/25000-1/50000 nou-născuți vii. Băieții sunt afectați de 5 ori mai frecvent.

Simptomatologie:

- Dismorfie cranio-facială: frunte înaltă și proeminentă, hipertelorism, buze pline, gât scurt, *pterygium colli*, urechi deformate, jos poziționate, micrognație, despicătură palatină.
- Anomalii ale scheletului: camptodactiliile, anomalii de dezvoltare a coastelor, vertebrelor, hipoplazia patelei.
- Anomalii cardiace: defectul septului ventricular, stenoza, hipoplazia arterei pulmonare.
- Anomalii ale organelor urogenitale: hipospadie, criptorhidie, rinichi în formă de potcoavă, hidronefroză.



Sindromul trisomiei 8, Camptodactilie.

- Afecțiuni ale sistemului nervos: agenezia corpiilor caloși
- Șanțuri cutanate pe pielea tălpii.
- Tulburări de comportament (hiperactivitate).

10% dintre bolnavi cu sindromul trisomiei (mozaic) cromozomului 8 decedează în primul an de viață.

SINDROMUL MONOSOMIEI BRAȚULUI SCURT AL CROMOZOMULUI 8

Simptomatologia descrisă reprezintă unul dintre elementele principale de orientare pentru depistarea acestui sindrom. Maladia evoluează progresiv în forme grave care duc la decesul copiilor în perioada primului an de viață. Cauzele principale ale decesului sunt insuficiența cardiorespiratorie, pneumoniile prin aspirație cauzate de dificultăți de supt și înghițit. Fenotipul acestor bolnavi este caracterizat de:

- Dismorfie cranio-facială: cap mic, frunte lată, hipoplazia segmentelor medii ale feței, hipertelorism, nas mic cu nări largi, nistagmus.
- Anomalii ale scheletului: torace în formă de butoi, coaste deformate, malformații ale membrelor.
- Anomalii cardiace: defect înalt al septului ventricular cu hipoplazia sau stenoza infundibulară a arterei pulmonare.
- Anomalii ale organelor genitale externe: hipospadie, criptorhidie.
- Afecțiuni ale sistemului nervos: hidrocefalie.
- Anemie sferocitară congenitală.
- Alte schimbări: hernie inghinală.
- Tulburări de comportament (hiperactivitate).
- Retard mental sever.



Sindromul monosomiei 8p. Torace în butoi. Spațiul interdigital larg.

SINDROMUL MONOSOMIEI 8p23.1

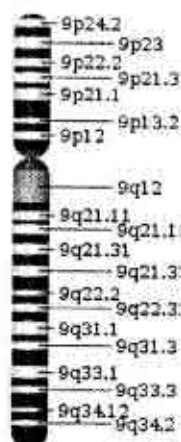
Simptomatologie:

- Dismorfie cranio-facială: cap mic, epicant, gât scurt.
- Hernie diafragmatică.

- Malformații congenitale de cord (stenoză izolată a arterei pulmonare sau asociată cu defectul septului ventricular, comunicare atrioventriculară completă).
- Retard mental sever asociat cu tulburări de comportament (agresivitate, automutilare, sindromul hiperactivității).

ANOMALII ALE CROMOZOMULUI 9 ASOCIATE CU MCC

Cromozomul 9 conține circa 150 mln. nucleotide, reprezintă 4-4,5% din totalitatea ADN-ului uman și conține 800-1200 gene.



SINDROMUL TRISOMIEI CROMOZOMULUI 9

Definiție. Trisomia 9 este o anomalie cromozomială rară caracterizată prin prezența a 3 copii de material genetic, exprimată clinic printr-un sindrom malformativ asociat cu retard psihomotor și verbal.

Istoric. Sindromul a fost descris prima dată în 1973 la testarea limfocitelor unui nou-născut cu multiple anomalii congenitale.

Incidența este mai mică de 1:2000 nou-născuți vii. În circa 50% dintre cazuri trisomia este o mutație (translocatie) balansată prezentă la unul dintre părinți. Mai rar au fost înregistrate cazuri în care rearanjamentele materialului genetic survineau înversiilor cromozomiale. În restul cazurilor mutațiile sunt *de novo*, părinții având cromozomi intacti. Se întâlnește de 2 ori mai frecvent la sexul feminin. Rearanjamentele materialului genetic pot implica diferite segmente ale cromozomului, iar manifestările clinice sunt destul de individuale [117, 156].

Simptomatologia trisomiei totale a cromozomului 9 este caracterizată de:

- Dismorfie cranio-facială: microcefalie, ochi înfundați, micrognație.
- Anomalii ale scheletului: brahidactilie, membre scurte, luxație de șold.
- Dermatoglife cu pliu palmar transvers, inegalitate între pliurile de flexiune ale degetelor, absența sau fuziunea triradiusurilor subdigitale, arcuri digitale multiple.
- Anomalii cardiace: defect al septului ventricular, canal arterial persistent, stenoza sau atrezia arterei pulmonare, cale dublă de ieșire a ventriculului drept, stenoza, coarctarea aortei, canal atrioventricular complet.

- Anomalii ale organelor genitale externe: hipospadie, criptorhidie, micropenis, hipoplazia uterului și/sau a labiilor mari.
- Anomalii ale creierului: microcefalie, agenezia corpilor caloși.
- Hipostatură.
- Retard mental sever.

SINDROMUL TRISOMIEI BRAȚULUI SCURT AL CROMOZOMULUI 9

Istoric. Boala a fost descrisă de Rethore M.O. și colab., în 1980.

Simptomatologie:

- Dismorfie cranio-facială: microcefalie, brahicefalie, hipertelorism, fontanele și suturi craniene larg deschise, obraji proeminenți, gură mare cu comisuri coborâte (gură de pește), ochi larg poziționați, anoftalmie, fante palpebrale antimongoliene, despică-tura pleoapei, strabism, epicantus, nas cârn cu vârful globulos, urechi mari, jos plasate, filtru lung, gât scurt și lat, despică-tura palatinului sau boltă palatină ogivală, despicătură labială, microg-nație,
- Dificultăți de supt și înghițit în primii ani de viață.
- Anomalii ale scheletului: membre cu degete scurte, deseori deformate, clinodactilie, torace în formă de butoi, scolioză, sindactilie, luxație de șold.
- Malformații cardiace: defect al septului ventricular care poate fi de diferite mărimi și evoluează de la forme asimptomatice la forme grave cu insuficiență cardiacă care poate determina decesul bolnavului.
- Anomalii ale organelor genitale externe: hipospadie, criptorhidie, micropenis, hernii ombilicale și inghinale, hipoplazia labiilor mici și mari.
- Afecțiuni ale sistemului nervos: hidrocefalie care poate evolua destul de grav, cu crize convulsive, iritabilitate, tulburări de somn, cefalee. În unele cazuri crizele convulsive pot crea pericol pentru viață.
- Hipostatură.
- Retard mental sever.



Trisomia 9p. Dismorfie cranio-facială.

SINDROMUL TETRASOMIEI 9p

Deși simptomatologia este asemănătoare trisomiei 9p, boala evoluează mult mai grav. Anomaliile cardiace caracteristice pentru tetrasomia 9p sunt: defectul septului ventricular, stenoza, hipoplazia arterei pulmonare.

SINDROMUL TRISOMIEI BRAȚULUI LUNG AL CROMOZOMULUI 9

Manifestările clinice ale anomaliilor de structură a brațului lung al cromozomului 9 sunt în funcție de mărimea și localizarea defectului prezentând următorul tablou clinic:

- Stagnarea creșterii intra- și postnatale.
- Dismorfie cranio-facială: microcefalie, față mică, boltă palatină ogivală, micrognație, despicătura palatului dur și a buzei, nas de acvilă.
- Anomalii ale scheletului: scolioză, luxație congenitală de șold, degete lungi, deseori deformat, clinodactilie, sindactilie, dermatoglife, cute palmare aprofundate.
- Anomalii cardiace: defect al septului ventricular, tetralogia Fallot, arc aortic dublu.
- Hipotonie musculară.
- Hipostatură.
- Retard mental sever [80].



*Degete lungi, dermatoglife.
Cute palmare adânci.*

SINDROMUL TRISOMIEI 9 (MOZAIC)

Anomaliile cromozomiale pot avea loc pe toată suprafața cromozomului, în regiunile brațului lung sau celui scurt. Manifestările clinice sunt în funcție de procentajul de celule afectate (celule cu trei copii ale materialului genetic).

Caracteristicile clinice includ:

- Masă corporală mică la naștere
- *Dismorfie cranio-facială*: față îngustă, ochi înfundați, nas scurt, dar bulbos, despicătura pleoapei (uni- sau bilaterală), urechi mici jos plasate, micrognație, gât scurt.
- *Malformații ale scheletului*: hipoplazia coccisului, cifoscolioză, retard staturponderal.

- *Anomaliile congenitale cardiace* cele mai des depistate în mozaicurile cromozomului 9 sunt defectul septului interventricular, tetralogia Fallot [206].

Diagnosticul trisomiei 9. Formele severe pot fi recunoscute din cursul perioadei de copil mic, caracterizându-se printr-un sindrom dismorfic pronunțat, ce se însoțește de un nanism apărut precoce, de multiple malformații ale organelor interne și retard mental sever. În formele mai puțin severe tabloul clinic este asemănător, manifestările depistate fiind însă mai șterse, iar evoluția mai lentă. În scop de diagnostic al malformațiilor organelor interne și ale creierului se va folosi examenul cu raze X, procedeele imagistice (ultrasonografia, TC, RMN). Examenul cromozomilor este esențial pentru stabilirea diagnosticului de certitudine. Cariograma se caracterizează prin adăugarea unui cromozom la perechea 9. Boala poate fi diagnosticată prenatal. Ultrasonografia fetală efectuată în trimestrele I-II poate evidenția markeri specifici pentru anomaliile cromozomiale: translucența nucală, polihidrops, stagnarea creșterii fătului. Prelevarea celulelor fetale și studiul cariotipului poate confirma diagnosticul. La fel, poate fi studiat nivelul enzimelor galactoză-1-fosfat, trifosfatadenilatekinază care, după cum se știe, participă la reglarea structurii brațului scurt al cromozomului 9 [184].

Tratamentul medicamentos este simptomatic.

Tratamentul chirurgical prevede corecția malformațiilor și a defectelor cosmetice.

Evoluția bolii este marcată de retard staturponderal și retard mental.

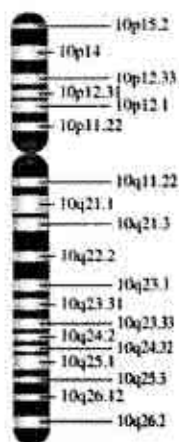
ANOMALII ALE CROMOZOMULUI 10 ASOCIATE CU MCC

Cromozomul 9 are 135 mln. nucleotide, reprezintă 4-4,5% din totalitatea ADN-ului uman și conține 800-1200 gene.

SINDROMUL TRISOMIEI 10p

Simptomatologie:

- Dificultăți de supt și înghițit în primii ani de viață.
- Dismorfie cranio-facială: cap mic, hipoplazia segmentelor medii ale feței, ochi larg deschiși și larg poziționați, șanț preauricular, exoftalmie, anoftalmie, pleopă superioară atârnată, strabism, boltă palatină ogivală, despicătură palatină, despicătura buzei, despicătura uvulei, nas mic, dinți mici.
- Anomalii ale scheletului: cifoasă, torace îngust.



- Hipotonie musculară. La 1/3 dintre pacienți hipotonia complică alimentația copilului, îndeosebi în perioada primului an de viață.
- Anomalii cardiace: defect al septului ventricular.
- Anomalii urogenitale: rinichi în formă de potcoavă, distopie renală, criptorhidie.
- Hipoparatiroidie
- Hipotiroidie
- Hipostatură
- Surditate
- Afonie.
- Miopie de diferit grad.
- Retard mental, verbal și motor.

SINDROMUL TRISOMIEI 10p ȘI A DUPLICAȚIEI 10q

Definiție. Sindromul trisomiei (duplicației) 10p/10q este o anomalie cromozomială rară, caracterizată prin dublarea materialului genetic în brațul scurt și deleție (ruptură) în brațul lung al cromozomului 10 care se manifestă clinic printr-un sindrom plurimalformativ grav asociat cu retard fizic, mental, verbal și pierderea auzului.

Simptomatologie:

- Dismorfie cranio-facială: cap mic, dar alungit, suturi craniene larg deschise, bose frontale, hipoplazia segmentelor medii ale feței, ochi mici, fante palpebrale înguste, ptoză, exoftalmie, anoftalmie, strabism, nas mic dar lățit, urechi mici, deformate, șanț preauricular, mandibulă mică, retrognație, gură cu aspect de „bot de pește”, dinți mici, bolta palatină ogivală, despicătură palatină, despicătura buzei, despicătura uvulei, gât scurt, *pterygium colli*.
- Anomalii cardiace: insuficiență congenitală a valvei mitrale.
- Anomalii ale scheletului: torace în formă de cilindru, cifoză, hipoplazia policelului și a halucelului, picior strâmb, absența unghiilor la degetele piciorului, clinodactilie, camptodactilie, hipotonie musculară, linie palmară unică.



*Dismorfie cranio-facială
caracteristică.*

- Anomalii urogenitale: rinichi în formă de potcoavă, rinichi polichistic, distopie renală, criptorhidie, hernie ombilicală.
- Tulburări endocrine: hipoparatiroidie, hipotiroidie, hipostatură.
- Alte schimbări: surditate, afonie, miopie de diferit grad, retard mental, verbal și motor, dificultăți de alimentație, vomismente, iritabilitate.

SINDROMUL MONOSOMIEI 10p

(Sinonim: deleția părții caudale a brațului scurt al cromozomului 10)

Simptomatologie:

- Masă corporală mică la naștere.
- Dismorfie cranio-facială: cap mic, hipoplazia segmentelor medii ale feței, ochi jos poziționați cu fante palpebrale antimongoliene, ptoză, epicant, boltă palatină ogivală, despicătura palatului dur și a buzei, micrognație,
- Anomalii ale scheletului: anomalii ale degetelor la mâini și picioare.
- Anomalii cardiace: defecte ale septurilor atrial și ventricular.
- Anomalii urogenitale: rinichi în formă de potcoavă, distopie renală, criptorhidie.
- Hipostatură.
- Retard mental, verbal și motor.

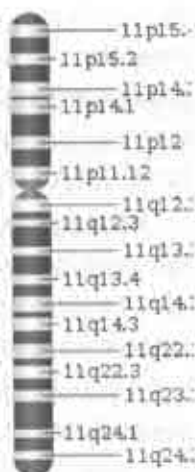
SINDROMUL CROMOZOMULUI 10 INELAR

Definiție. Sindromul cromozomului 10 inelar este o anomalie cromozomială rară, caracterizată prin deleție în capetele ambelor brațe ale cromozomului 10 cu reunirea ulterioară a părților deletate, care se manifestă clinic printr-un sindrom plurimalformativ, expresivitatea clinică depinzând în totalitate de mărimea și locul segmentului afectat.

Simptomatologie:

- Dismorfie cranio-facială: microcefalie, ochi larg plasați, urechi jos poziționate, strabism, micrognație.
- Anomalii ale scheletului: torace în formă de cilindru, clinodactilie.
- Anomalii cardiace: insuficiență congenitală a valvei mitrale.
- Anomalii ale organelor genitale externe: hipospadie, criptorhidie, micropenis, hipoplazia scrotului.
- Hipostatură.
- Retard mental.

ANOMALII ALE CROMOZOMULUI 11 ASOCIATE CU MCC



Cromozomul 11 este alcătuit din 134,5 mln. de nucleotide, reprezintă 4-4,5% din totalitatea ADN-lui uman și conține 1300 – 1500 gene.

SINDROMUL JACOBSEN

(Sinonim: sindromul deleției cromozomului 11q)

Definiție. Sindromul Jacobsen întrunește un complex de anomalii congenitale asociate cu trombocitopenie și retard mental.

Istoric. Petra Jacobsen și colab. (1973) au descris cazul unei familii în care mai mulți membri din 4 generații aveau același fenotip și spectru clinic și au demonstrat că la baza modificărilor sunt mutațiile din cromozomul 11.

Incidența este estimată la 1:100 000 din populația generală [175].

Genetică. Majoritatea cazurilor de boală apar în urma unor mutații sporadice. La aproximativ 10% dintre pacienți unul dintre părinți este purtător de gene mutante. În aceste cazuri boala are transmitere autozomal-dominantă. Gena implicată în producerea bolii este gena JBS localizată pe cromozomul 11 (11q23-11q25). Mai frecvent (75%) sunt afectate persoanele de sex feminin.

Simptomatologie. *Dismorfia cranio-facială* (95%) este caracterizată prin: microcefalie, macrocefalie, scafocefalie, ceafă plată, facies triunghiular, frunte lată, hipertelorism, sprâncene rare, epicant, fante palpebrale așezate



2 ani



5 ani



13 ani

Sindromul Jacobsen. Trigonocefalie. Ptoză. Hipoplazia mandibulei. (Foto-cronologie).

de sus în jos, ptoză, strabism, telecant, nas scurt cu nări răsucite, urechi jos inserate, retrognație, micrognație, unghiul gurii lăsat în jos, filtru lung, buza superioară mică. Copiii se nasc cu o masă corporală mică. O mare parte dintre ei în primele luni de viață au probleme de alimentație secundare hipotoniei marcate, disfuncției actului de deglutiție, anomaliei mandibulei.

Malformațiile de cord se atestă în jurul a 58-65% dintre cazuri. Cele mai frecvent întâlnite malformații congenitale de cord sunt: defectul septului atrial și ventricular, canalul atrioventricular, drenajul venos pulmonar aberant, sindromul inimii stângi hipoplazice.

Anomalii de dezvoltare ale aparatului respirator (40%): lobarizare anormală a pulmonilor, malformații ale traheei și laringelui.

Malformații și disfuncția organelor tubului digestiv (15-25%). Cele mai dese anomalii în sindromul Jacobsen sunt stenoza pilorului, malformațiile căilor biliare și ale pancreasului. Evoluția este destul de severă, pacienții manifestând vome recurente, semne de deshidratare importantă, constipații, stagnarea curbei ponderale.

Anomalii de dezvoltare a creierului: microcefalie, malformații ale corpilor caloși și/sau ale cerebelului, dilatarea ventriculelor.

Afecțiuni oftalmologice: microftalmie, ptoză, coloboma irisului și a retinei, acromia irisului, obstrucția canalelor lacrimale, strabism, anomalii de refracție, ambliopie, microcornee. La o parte dintre bolnavi sunt prezente anomaliile de dezvoltare a vaselor retinei care nu influențează asupra acuității vederii. La o altă parte dintre bolnavi se observă atrofia nervului optic.

Malformații ale organelor urogenitale (40%): hipospadie, criptorhidie, hipoplazie și/sau polichistoză renală.

Anomalii de dezvoltare ale sistemului locomotor: anomalii de dezvoltare a sternului, claviculelor, coastelor, omoplaților, *pectus excavatum*, polidactilii (25%), camptodactilie, contracturi musculare și articulare, clinodactilie, brahidactilie.

Anomalii ale sistemului hematopoietic. Toți copiii cu sindromul Jacobsen manifestă sindrom hemoragic caracterizat prin epistaxis, echimoze, hemoragii interne. Cauzele principale ale acestui sindrom sunt trombocitopenia sau pancitopenia congenitală și alterarea mecanismelor de coagulare, apărute drept consecință a blocului parțial în diferențierea celulelor plachetare. Chiar și în cazurile când numărul de trombocite se normalizează, mecanismele de formare ale trombilor nu sunt reglate, fapt ce induce un pericol permanent de apariție a hemoragiilor spontane. Mai dificile sunt perioadele

de adolescență când menstrele abundente duc la anemii deficitare, în unele cazuri destul de grave.

Predispoziție la infecții recurente (otite, sinuzite). Aceste fenomene sunt caracteristice pentru mai multe sindroame genetice, dar s-a descoperit că în cazul sindromului Jacobsen, contrar altor anomalii cromozomiale, copiii nu au deficiențe imune. Otitele, sinuzitele recurente apar în urma obstruării căilor de drenaj, factor favorizant în apariția și perpetuarea inflamației cronice. Ele pot influența calitatea auzului, contribuind la hipoacuzie constantă. Capacitatea cognitivă a copiilor cu sindromul Jacobsen este redusă: 38% dintre bolnavi au un retard mental mic (QI 50-70), 38% – moderat (QI <50); 8% – sub valorile normale (QI 70-85) și 15% dintre ei au un QI în limitele normei (85-115). Tulburările comportamentale observate la o mare parte dintre bolnavi sunt caracterizate de lipsa de concentrație și atenție, dezadaptare socială, stări depresive, hiperactivitate, autism, agresivitate, obsesii. Copiii sunt foarte retrași, îngândurați, lipsiți de emoții, vorbirea lor este semnificativ întârziată.

Tulburări endocrine. Copiii cu sindromul Jacobsen manifestă hipotiroidie, episoade recurente de hipoglicemie. Producerea hormonului de creștere este deficitară.

Investigații paraclinice selective. Electrocardiografia, examenul ecocardiografic ne ajută în confirmarea malformațiilor cardiace. În cazurile în care sunt suspectate anomalii ale creierului, pulmonilor, examenul RMN și TC sunt foarte utile. Ultrasonografia abdominală, renală, a organelor genitale contribuie la depistarea precoce a multor anomalii și disfuncționalități ale organelor respective. Examenul hematologic este necesar în toate cazurile de boală, deoarece trombocitopenia sau pancitopenia sunt semne distinctive ale sindromului Jacobsen.

Diagnosticul clinic se stabilește în baza semnelor clinice caracteristice: dismorfie cranio-facială (trigonocefalie), anomalii viscerale multiple, sindrom hemoragic persistent, tulburări de comportament, retard fizic și mental.

Diagnostic prenatal. Ecografia fetală prezintă următoarele date caracteristice: edem nucal, stagnarea creșterii fătului, oligohidramnios, trigonocefalie. De obicei, testul A-fetoproteinei are valori normale.



*Sindromul Jacobsen. Ecografie fetală.
Trigonocefalie.*

Cariotipul acestor bolnavi este normal. Examenul citogenetic efectuat prin metoda FISH constată deleții în cromozomul 11q [27].

Tratament medicamentos specific nu există. Copiii cu hipostatură necesită supravegherea endocrinologului și, în cazurile când nivelul hormonilor somatotropi este mic și talia copilului la 10-11 ani este sub 95 cm, se aplică tratament de substituție.

Tratamentul chirurgical prevede intervenții de corecție a malformațiilor. În cazuri grave în care trigonocefalia și leziunile creierului sunt simptomatice (convulsii, cefalee) se efectuează craniotomia cu remodelarea oaselor craniului. De la 2 ani poate fi corectată ptoza palpebrală.

Evoluție. Prognostic. În jurul a 25% dintre cazuri bolnavii decedează în primul an de viață, cauzele principale ale decesului fiind insuficiența cardio-respiratorie, hemoragiile intracraniene. Pericolul apariției hemoragiilor interne face acești copii destul de vulnerabili în timpul intervențiilor chirurgicale. Bolnavii în cauză sunt cruțați fizic și nu li se administrează preparate ce alterează funcția trombocitelor (aspirină, ibuprofen). În forme ușoare de boală durată și modul de viață nu sunt afectate considerabil.

SINDROMUL TRISOMIEI BRAȚULUI SCURT AL CROMOZOMULUI 11

Simptomatologie: macroglosie, hipotonie musculară, hipermobilitate articulară, hepatosplenomegalie, anevrismul septului interatrial.

SINDROMUL TRISOMIEI BRAȚULUI LUNG AL CROMOZOMULUI 11

Simptomatologie:

- Masă corporală mică la naștere.
- Dismorfie cranio-facială: microcefalie, craniourachischizis, anencefalie, față rotundă în formă de lună, hipoplazia segmentelor medii ale feței, filtru lung, microretrognatie, șanț preauricular, strabism, nistagmus, ochi larg poziționați, nas mic, gât scurt și lat, boltă palatină ogivală, despicătură labio-palatină.
- Anomalii ale scheletului: anomalii ale membrilor (șindactilie, clinodactilie), sinostoze radioulnare, contracturi musculare în membre.
- Anomalii cardiace: defect al septului ventricular și/sau defect al septului atrial, canal arterial persistent, stenoza AP, atrezia valvei



Sindromul trisomiei cromozomului 11q. Craniourachischizis.

tricuspide, coarctăția aortei, stenoza valvelor aortei, hipopazia VD, transpoziția vaselor magistrale.

- Anomalii de dezvoltare ale pulmonilor.
- Anomalii urogenitale: hipospadie, criptorhidie, micropenis, hipoplazia scrotului.
- Afecțiuni ale sistemului nervos: anencefalie (absența emisferelor cerebrale și a bolții craniene), agenezia corpilor caloși. Anencefalia de obicei este incompatibilă cu viața, însă sunt și cazuri de supraviețuire. Copiii bolnavi manifestă crize convulsive frecvente, retard mental sever.
- Alte anomalii: omfalocel, hernie inghinală, atrezia anusului.
- Hipostatură.
- Retard mental sever.

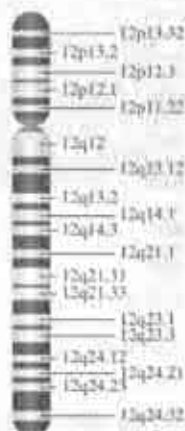
ANOMALII ALE CROMOZOMULUI 12 ASOCIATE CU MCC

Cromozomul 12 este alcătuit aproximativ din 132 mln. de nucleotide și conține în jurul a 4,5% din tot materialul genetic uman. Actualmente în cromozomul 12 sunt descoperite circa 1000-1300 gene.

SINDROMUL TRISOMIEI 12q

Simptomatologie:

- Dismorfie cranio-facială: macrocefalie, față lată, frunte îngustă, filtru scurt, bărbie mică, gât scurt.



Sindromul trisomiei 12q. Dismorfie cranio-facială.

- Anomalii ale scheletului: membre scurte.
- Anomalii ale rinichilor: ectopie renală, hidronefroză.

- Malformații congenitale de cord: canal arterial persistent.
- Retard mental sever [197].

SINDROMUL MONOSOMIEI 12p

Simptomatologie:

- Dismorfie cranio-facială: microcefalie, frunte îngustă, micrognație, ochi jos plasați.
- Malformații congenitale de cord: coarctarea aortei, defectul septului ventricular.
- Retard fizic și mental.

ANOMALII ALE CROMOZOMULUI 13 ASOCIATE CU MCC

Cromozomul 13 este una dintre cele 23 perechi de cromozomi umani. Persoanele sănătoase au 2 copii ale acestui cromozom. El este alcătuit aproximativ din 113 mln de nucleotide și conține în jurul a 3,5-4% din tot materialul genetic uman. Actualmente în cromozomul 13 sunt descoperite circa 300-700 gene.



TRISOMIA 13 (47, 13+). SINDROMUL PATAU

Definiție: sindromul trisomiei cromozomului 13 este o boală cromozomială rară care determină un surplus de material genetic și se manifestă clinic prin anomalii diverse și foarte grave, retard motor, verbal și psihomotor. Sindromul trisomiei 13 este una din cele mai frecvente cauze ale mortalității prenatale. De obicei, bolnavii nu depășesc vârsta de 10 ani.

Istoric. Simptomatologia a fost descrisă în 1657 de Bartboliv, cauza bolii a fost precizată de Patau în 1960. Este demonstrată incidența înaltă în funcție de vârsta mamei. Conform unor studii de ultimă oră, vârsta medie a mamelor ce au copii cu sindromul Patau este de 32 ani. Persoanele de sex feminin sunt afectate de 3 ori mai frecvent [149, 195].

Incidența este estimată la 1/5000 de nou-născuți vii, sau de 1/10000-20000 de nașteri (Wylkie și colab., 1994). În jurul a 80% dintre cazuri se înregistrează trisomie 13 completă, liberă și omogenă. În circa 20% dintre cazuri au loc translocății neechilibrate t(13q;14q) sau t(13q;13q), mai mult de jumătate dintre care sunt moștenite.

Simptomatologie. Triada caracteristică la nou-născut cuprinde:

- Despicătură oro-facială sau gură cu fisură labio-palatină.
- Microftalmie/anoftalmie.
- Polidactilie postaxială.

Dismorfia cranio-facială prezintă interesul unei recunoașteri ușoare în sindromul Patau. În jurul a 70% dintre cazuri este prezentă microcefalia cu suturi larg deschise, frunte teșită, scalp excoriat, tâmpile retrase, microftalmie, anoftalmie, coloboma irisului sau coroidei, cataractă, proeminența rădăcinii și vârfului nasului, gât scurt, urechi deformate jos inserate, schiazo-palatin, despicătura buzei.



Triada clasică în sindromul Patau: Despicătură labio-palatină, anoftalmie (ciclopie), polidactilie.

Malformațiile congenitale de cord: observate aproape în totalitate în sindromul Patau sunt prezentate, în special, de defectele largi ale septului ventricular, persistența canalului arterial care evoluează spre hipertensiune pulmonară. Mai rar se întâlnesc stenoza arterei pulmonare, anomalii complexe: tetralogia Fallot, ventricul unic, sindromul hipoplaziei inimii stângi, transpoziția vaselor mari.

Anomaliile membrelor sunt caracterizate de degete flectate la mâini, suprapunerea degetului mic peste inelar, clinodactilie, dermatoglife cu pliu palmar transvers, bucle radiale, arcuri crescute, unghii înguste și bombate, aplazia radiusului, polidactilie, sindactilie, picior strâmb, proeminență posterioară a călcâiului.

Malformațiile congenitale ale creierului, care comportă holoprosencefalie, fuzionarea lobilor frontali, absența bulbilor olfactivi și a corpurilor caloși, au o evoluție severă. Se asociază cu convulsii din primele zile de viață și contribuie ulterior la apariția unui retard mental sever.

Anomalii ale tubului digestiv: diverticul Meckel, malrotația ansei intestinale, anomalii de dezvoltare ale pancreasului, căilor biliare.



Copil de 18 luni cu sindromul Patau. Alopecia vertexului. Retard mental sever.

Malformații ale sistemului urogenital: uter bicorn, ovare hipoplazice, rinichi polichistici, rinichi în formă de potcoavă, agenezie renală unilaterală, hidronefroză, hipospadie, scrot bifid, hernie abdominală.

Alte anomalii:

- Masă corporală mică la naștere
- Hemangioame
- Colobomă
- Omfalocel
- Trombocitopenie.

Complicații:

- Moarte intrauterină
- Apnee
- Insuficiență cardiorespiratorie acută
- Insuficiență renală acută
- Ocluzie intestinală
- Hipoacuzie
- Orbire [143]
- Retard staturoponderal însemnat

Deseori la copiii cu sindromul Patau în perioada neonatală persistă hemoglobina embrionară și fetală, trombocitopenia.

Risc estimat de trisomie 13 în funcție de vârsta maternă și de vârsta gestațională (Nicolaidis, 2003).

Vârsta mamei	A 12-a săptămână de sarcină	A 16-a săptămână de sarcină	A 20-a săptămână de sarcină	A 40-a săptămână de sarcină
20	1/1886	1/2709	1/4897	1/18013
25	1/1670	1/2399	1/4336	1/15951
30	1/1105	1/1587	1/2869	1/10554
31	1/959	1/1377	1/2490	1/9160
32	1/814	1/1169	1/2114	1/7775
33	1/676	1/971	1/1755	1/6458
34	1/500	1/790	1/1429	1/5256
35	1/440	1/632	1/1142	1/4202
36	1/346	1/497	1/899	1/3307
37	1/269	1/386	1/698	1/2569
38	1/207	1/297	1/537	1/1974
39	1/158	1/226	1/409	1/1505
40	1/119	1/171	1/310	1/1139
41	1/90	1/129	1/233	1/858
42	1/68	1/97	1/175	1/644

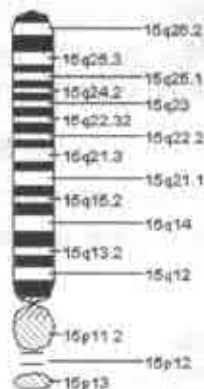
Diagnosticul se stabilește pe baza simptomatologiei clasice (despicătură oro-facială sau gură cu fisură labio-palatină, microftalmie/anoftalmie, polidactilie postaxială) și se confirmă prin testul genetic. Cariotipul arată o trisomie liberă, cu 47 XX (XZ) + 13. În cazul translocației cariotipul se notează: T (13q,14q) și rar t (13q 13q).

Diagnosticul prenatal. Ecografia fetală, ecocardiografia fetală și diagnosticul citogenetic efectuat prin prelevarea celulelor fetale permit diagnosticarea prenatală a acestui sindrom. Triplul test nu este edificator.

Evoluție și prognostic. 50% din copii decedează în prima lună de viață, altă parte pe parcursul următoarelor luni și doar 3% dintre bolnavi supraviețuiesc peste vârsta de un an.

ANOMALII ALE CROMOZOMULUI 15 ASOCIATE CU MCC

Cromozomul 15 este una dintre cele 23 perechi de cromozomi umani. Persoanele sănătoase au 2 copii ale acestui cromozom. El este alcătuit aproximativ din 106 mln. de nucleotide și conține în jurul a 3-3,5% din tot materialul genetic uman. Actualmente în cromozomul 15 sunt descoperite circa 700-900 gene.



SINDROMUL TRISOMIEI BRAȚULUI LUNG AL CROMOZOMULUI 15

Boala clinic se manifestă prin:

- Dismorfie: microdolicocefalie, hipertelorism, filtru proeminent, micrognație.
- Anomalii scheletice: polidactilie, sindactilie, picior strâmb.



Sindromul trisomiei brațului lung al cromozomului 15q2. A – clinodactilie; B – picior strâmb; C – hipertelorism.

SINDROMUL DUPLICAȚIEI BRAȚULUI LUNG (15q22-15qter)

Fenotipul se caracterizează prin: dismorfie cranio-facială (microcefalie, ptoză palpebrală, asimetria feței) și stenoza aortei.

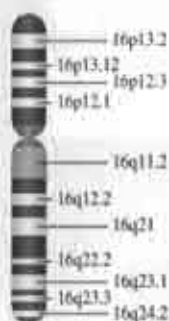
SINDROMUL DELEȚIEI BRAȚULUI LUNG (15q22)

Este denumit și sindromul Potter și cuprinde următoarea simptomatologie: dismorfie cranio-facială; anomalii ale rinichilor (polichistoză), afecțiuni cardiace (canal atrioventricular comun). Persoanele afectate manifestă se-

rioase dezechilibre emoționale, lipsă de maturitate în fața responsabilităților de orice gen. Numărul bărbaților prezentând simptomatologia acestui sindrom este mult mai mare.

SINDROMUL CROMOZOMULUI 15 INELAR

Caracteristici: dismorfie cranio-facială (microcefalie, ptoză, asimetria feței), canal arterial persistent, retard mental sever.



ANOMALII ALE CROMOZOMULUI 16 ASOCIATE CU MCC

Cromozomul 16 este alcătuit aproximativ din 90 mln. de nucleotide și conține în jurul a 3% din tot materialul genetic uman. Actualmente în cromozomul 16 sunt descoperite circa 850-1200 gene.

SINDROMUL TRISOMIEI BRAȚULUI LUNG AL CROMOZOMULUI 16

În sindromul trisomiei brațului lung al cromozomului 16 se evidențiază următoarea simptomatologie:

- Dismorfie cranio-facială: anoftalmie, nas scurt, dar proeminent, buza superioară subțire.
- Anomalii ale scheletului: contracturi în articulații, scolioză, cifoză.
- Malformații congenitale de cord: tetralogia Fallot, defectul septului inter-ventricular, defectul septului interatrial.
- Retard mental sever.

SINDROMUL TRISOMIEI BRAȚULUI SCURT AL CROMOZOMULUI 16

Simptomatologie:

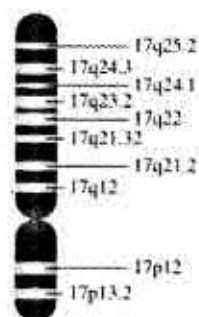


Sindromul trisomiei 16p. Urechi deformate, jos plasate. Aplazia halucelui.

- Dismorfie cranio-facială: microcefalie, baze frontale proeminente, ochi rotunzi, ptoză, hipertelorism, micrognație, urechi deformate, jos plasate, palat ogival, gât scurt.
- Malformații congenitale de cord: tetralogia Fallot, defectul septului inter-ventricular.
- Anomalii ale scheletului: aplazia, hipoplazia policelului, clinodactilie.
- Hipertricoză.
- Retard mental sever.

ANOMALII ALE CROMOZOMULUI 17 ASOCIATE CU MCC

Cromozomul 17 este alcătuit aproximativ din 81 mln. de nucleotide și conține în jurul a 2,5-3% din tot materialul genetic uman. Actualmente în cromozomul 17 sunt descoperite circa 1200-1500 gene.



SINDROMUL TRISOMIEI BRAȚULUI LUNG AL CROMOZOMULUI 17

Tabloul clinic include:

- Dismorfie cranio-facială: cap mic, plagiocefalie, baze frontale, asimetria feței, frunte lată, linie piloasă joasă, ceafă îngustă, hipertelorism, epicant, ochi jos poziționați, punte nazală lată și aplatizată, buza de sus subțire, filtru lung, palat ogival, despicătura buzei, palatului dur și a uvulei, micrognație, gât scurt, *pterygium colli*.
- Anomalii ale scheletului: cifoscolioză, piept în carenă, degete lungi și subțiri, micromelie, sindactilie, polidactilie, hipotonie musculară.
- Malformații congenitale de cord: defect septal atrial, ventricul unic, atrezia valvei mitrale, stenoza subvalvulară a aortei.
- Malformații urogenitale: agenezie, hipoplazie renală, hidronefroză, rinichi polichistic, criptorhidie, despicătura testiculelor.
- Hirsutism
- Retard mental.

SINDROMUL TRISOMIEI BRAȚULUI SCURT AL CROMOZOMULUI 17

Istoric. În 1985 Higgs J F și colab. descriu cazul unei fetețe cu tulburări severe de comportament (automutilare) asociate cu dismorfism facial și malformații ale organelor interne, la care ulterior a fost diagnosticată trisomia 17p. Analiza arborelui genealogic și testările citogenetice au constatat că 15 persoane din această familie, inclusiv tatăl feteței, aveau semne clinice comune și trisomie 17p, întrunind următorul tablou clinic:

- Dismorfie cranio-facială: microcefalie, microftalmie, față subțire și alungită cu hipoplazia segmentelor medii, fante palpebrale plasate antimongolian, hipertelorism, ptoză palpebrală, sprâncene subțiri, plasate orizontal, gene drepte, buza de sus alungită, filtru lung, micrognație, boltă palatină ogivală, urechi deformate, jos plasate, gât scurt, *pterygium colli*.
- Malformații congenitale de cord: defect septal interventricular.
- Anomalii ale sistemului musculo-scheletic: hipotonie marcată, retard motor însemnat, clinodactilie, deformația sternului, retard staturo-ponderal pre- și postnatal.
- Retard mental de diferit grad.



Sindromul trisomiei 17p. Fetiță la 11 luni și 5 ani. Dismorfie cranio-facială. Microftalmie. Urechi deformate. Clinodactilie.

ANOMALII ALE CROMOZOMULUI 18 ASOCIATE CU MCC

Cromozomul 18 este alcătuit aproximativ din 76 mln. de nucleotide și conține în jurul a 2,5% din tot materialul genetic uman. Actualmente în cromozomul 18 sunt descoperite circa 300-400 gene.

TRISOMIA 18 (47, 18+) SAU SINDROMUL EDWARDS

Definiție. Sindromul Edwards este o maladie genetică produsă de trisomia cromozomului 18, cu expresivitate complexă, caracterizată printr-un tablou plurimalformativ specific.

Istoric. A fost descris în 1960 de Edwards.

Incidența este estimată la 1/800 nou-născuți vii. În jurul a 80% dintre cazuri are loc trisomia 18 (47, 18+) completă (nedisjunctie meiotică maternă), incidența căreia crește odată cu majorarea vârstei materne. Trisomia 18 (mozaic) a fost înregistrată la 12-15% dintre bolnavi. Restul cazurilor sunt legate de trisomia parțială cu translocatii sau inversii (moștenite). Boala se observă predominant la persoane de sex feminin (80%).

Simptomatologie. Maladia se manifestă într-un cadru clinic și complex. Copiii se nasc cu masă corporală mică, au dificultăți de deglutiție, alimentația fiind posibilă doar printr-un gavaș cu sondă introdusă pe nas. Deseori la ei se produce sindromul de detresă respiratorie (tahipnee, geamăt expirator, retrație sternală și intercostală asociate frecvent cu cianoză) reprezentând cea mai importantă cauză de deces în perioada neonatală. Evocatoare pentru sindromul Edwards sunt:

Dismorfie cranio-facială: scafocefalie, microcefalie discretă, baze frontale exprimate, frunte mică, hipertelorism, epicant, fante palpebrale mici, hipoplazia arcadelor sprâncenoase, fante palpebrale înguste, orientate orizontal și/sau ptoză palpebrală, microftalmie, nas scurt cu vârf proeminent, microretrogație, gură mică, gât scurt cu cutis laxa, urechi mari, jos inserate și malformate (urechi de „faun”), boltă palatină ogivală. La o parte dintre bolnavi se constată despicătura buzei și a palatului dur, occiput proeminent, bărbie mică, margine foarte plată a orbitei (când copilul plânge se formează două triunghiuri mici cămoase, supraorbital, intern).



Sindromul Edwards.
Dismorfie cranio-facială.



Sindromul Edwards. Aspect caracteristic al poziționării mâinii.



Sindromul Edwards. Picior în piolet.

Mâna în poziție patognomonică cu degetele flectate în pumn, cu indexul acoperind degetele III și IV, auricularul suprapus pe inelar, dermatoglife anormale (exces de arcuri, pliu simian), unghii hipoplazice. Deseori sunt prezente sindactiliile cutanate sau osoase.

Malformații congenitale ale cordului, atestate aproape la toți copiii (90%) alterează și mai mult starea și așa gravă a copilului, fiind și ele o cauză de deces timpuriu. Cele mai frecvente malformații asociate sindromului Edwards sunt defectul septului ventricular, canalul arterial persistent, ventriculul unic, sindromul inimii stângi hipoplazice.

Anomalii de dezvoltare ale scheletului: stern scurt, apendicele xifoid absent sau hipoplazic, bazin îngust, anomalii ale vertebrelor, sindactilie, *varus equin*, plantă convexă, haluce în ciocan, luxație congenitală de șold, picior în piolet (calcaneu prominent, haluce flectat), rudimente digitale suplimentare (mâini, picioare).

Alte malformații: colobomă, opacități corneene, rinichi în formă de potcoavă, ectopie renală, criptorhidie, hidronefroză, megaureter, ureter dublu, diverticul Meckel, stenoză pilorică, atrezie anală, diverse tipuri de hernii sau omfalocel, mameloane

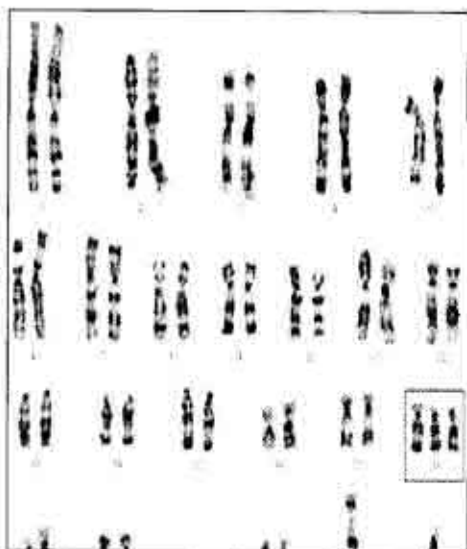


Sindromul Edwards. Rudimente ale degetelor suplimentare (mâini, picioare).

rudimentare foarte îndepărtate. Copiii cu sindromul Edwards sunt mici de statură și au un retard mental sever [108, 127].

Diagnosticul pozitiv se stabilește în baza simptomatologiei evocatoare și a cariotipului caracteristic.

Diagnosticul prenatal. Screening-ul serului matern (triplu test de trimestrele I-II) este de obicei pozitiv. Eco-grafia fetală (trimestrele I-II) constată: întârzierea creșterii intrauterine a fătului, valori crescute ale edemului nucal, plică cutanată cervicală excesivă, micrognație, higromă chistică, chisturi în plexul arterelor coroidiene, poziționare anormală a degetelor mâinii, scurta-re-a osului radial, malformații de cord, defecte ale tubului neural, anomaliile ale tălpii. Un argument în favoarea prezenței unei anomalii cromozomiale este vârstă gestantă peste 35 de ani. În trisomia liberă (dependentă de vârsta mamei) cariotipul este 47 XX (XY) +18.



Cariogramă. Trisomia 18.

Se cunosc și forme cu trisomie parțială și trisomie prin translocatii. În cazuri familiale de boală se indică diagnosticul molecular (ADN) pentru a detecta posibile translocatii robertsoniene, translocatii reciproce sau inversiuni.

Tratamentul medical este simptomatic.

Tratamentul chirurgical prevede corecții chirurgicale ale malformațiilor.

Evoluție. Prognostic. De obicei, moartea survine în cursul primelor 6 luni. Durata vieții este mai mare în formele cu mozaicuri.

Riscul recurenței în sindromul Edwards este în funcție de cariotipul părinților:

- Cariotip normal – risc minim.
- Translocatie la mamă – risc 15-20%, la tată – 3%;
- Translocatie robertsoniană 18/18 – risc 100%.
- Mozaic la un părinte – risc 30-50%.
- Trisomie la mamă – risc 50%.

SINDROMUL DELEȚIEI CROMOZOMULUI 18q (MIM 601808)

(Sinonime: sindromul monosomiei 18q, sindromul Grouchy)

Definiție. Sindromul deleției cromozomului 18q este caracterizat prin malformații multiple, scăderea IgA serice și dermatoglife.

Istoric. Primele descrieri ale sindromului, apărut ca urmare a deleției *de novo* în cromozomul 18q, aparțin lui Grouchy (1960). Ulterior, Subrt și Pokorny (1970), Sulzer și Zierler (1976) demonstrează că maladia poate avea și un caracter familial cu transmitere autozomal-dominantă, prezentând cazuri în care mai mulți membri ai aceleiași familii aveau simptomatologia sindromului deleției 18q. În acest context, Freyns și colab. în 1979 demonstrează că mutațiile la acești pacienți sunt caracterizate de translocția t (14; 18) (p11; q21).

Incidența este estimată la 1/40000 nou-născuți vii. Anual în SUA se nasc în jur de 100 copii cu sindromul deleției 18p, 18q. 80% dintre cazuri sunt mutații *de novo*, 10% sunt condiționate de translocății parentale și la 10% de mozaicuri [41].

Simptomatologie. Boala se manifestă foarte variat, incluzând următorul tablou clinic:



*Sindromul deleției 18q.
Anomalii ale urechii externe.
Antitragus și antehelix
proeminente. Lobulul urechii
deformat.*

Dismorfie cranio-facială: microcefalie, brachicefalie, baze frontale proeminente, fontanele larg deschise, linia piloasă jos plasată, hipoplazia etajului mijlociu al feței, ochi înfundați jos poziționați, fante palpebrale oblice în jos și în afară, marginea superioară a orbitei plată, hipertelorism, strabism, epicant, urechile jos implantate, pavilioanele și lobulii sunt deformați, antitragus și antehelix proeminente.

Șanțul nazal frontal este marcat, nasul scurt, buza superioară scurtă și îngustă, comisurile bucale sunt coborâte („gură de pește”), prognatism, despicătură labio-palatină sau boltă ogivală, uvulă scurtă, buza inferioară groasă și răsucită, gât scurt, limbă despătată. Copiii au dificultăți de supt și deglutiție.

Malformații ale scheletului (51-74%): torace în carenă, torace excavat, coaste supranumerare, scolioză, malformații ale membrilor (degete lungi, fusiforme, hipoplazia osului metacarpal I, sindactilie, clinodactilie), implanta-

re anormală a halucelui și degetului 2 la picior, distanță mare între degetele I-II (picior), picior scobit sau talpă plată, *genu varum*.

Dermatoglife: număr crescut de vârtejuri (creste) pe pulpa degetelor, linie palmară transversală.

Malformații de cord: foramen ovale patent, anomalii de dezvoltare ale vaselor coronariene, canal arterial persistent, atrezia, displazia, stenoza arterei pulmonare, stenoza Ao, defecte septale interatriale și/sau ventriculare, dilatarea aortei ascendente, dilatarea venelor abdominale. Evoluția malformațiilor cardiace este severă, cu insuficiență cardiacă cronică. La acești bolnavi poate fi observată disecția aortei cu complicații severe (anevrism, ruptură și moarte subită).

Leziuni ale sistemului nervos central (97%): demielinizarea celulelor și prelungirilor nervoase, areflexie osteotendinoasă, hipotonie musculară, deficit motor progresiv, coree, holoprosencefalie.

Anomalii urogenitale: criptorhidie, hipospadie, penis mic, hipoplazia labiilor mici.

Anomalii oftalmologice: strabism, nistagmus, hipertelorism, epicant, atrofia nervului optic, degenerescența retinei, colobomă.

Deficitul de IgA serică (30%) se traduce clinic prin susceptibilitate sporită la infecții, care au o evoluție trenată.

Schimbări endocrine (68%): deficiență de producere a hormonului de creștere, hipotiroidie, hipoglicemie.

Alte anomalii: atrezia canalelor auditive cu hipoacuzie (70%), atrezia coanelor, dinți hipoplazici, hernie ombilicală, inghinală, dilatarea rețelei venoase abdominale, păr rar și friabil, eczemă, constipații, situs inversus.

Copiii cu sindromul deleției cromozomului 18q au statură mică, retard mental de diferit grad (QI<70). Vocea lor este aspră, răgușită [41].

Investigații paraclinice selective: examenul radiologic al scheletului, ultrasonografia abdominală, ecocardiografia, ECG, audiografia, RMN (creier).

Consultații ale specialiștilor: endocrinolog, audiolog, oftalmolog, genetician, neurolog, ortoped, imunolog, logoped.

Diagnosticul clinic se stabilește în baza fenotipului caracteristic și se confirmă prin teste citogenetice (monosomia 18q sau cariotip normal).

Diagnosticul prenatal. Ecografia fetală (trimestrele I-II) poate detecta: întârziere de creștere intrauterină, malformații de dezvoltare ale scheletului (degete lungi, fusiforme, sindactilie, clinodactilie, implantare anormală a ha-

lucelui). Ecocardiografia fetală permite detectarea malformațiilor existente. În cazurile în care simptomatologia clasică este prezentă, dar cariotipul este normal se efectuează testul molecular. Examenul ADN-lui confirmă diagnosticul (deleția 18q).

Tratament. Nu există un tratament specific, care să ducă la vindecarea bolii, ci doar tratament simptomatic. S-a demonstrat că administrarea hormonului de creștere influențează pozitiv nu numai la lichidarea deficitului statural, ci contribuie și la ridicarea gradului de inteligență. În cazurile cu disecție de aortă și tahicardie se administrează betablocanți cardioselectivi pe termen lung. Este necesară monitorizarea continuă (9-18 luni) a leziunilor aortei prin ecocardiografie. Tratamentul chirurgical prevede corecția malformațiilor.

Evoluția și prognosticul sunt în funcție de mărimea segmentului deletat. Copiii la care defectul genetic este mic sau moderat au un prognostic mai bun. Tratamentul medicamentos, corecția malformațiilor congenitale în termene oportune, răspunsul adecvat la măsurile de recuperare asigură un mod de viață obișnuit, iar intelectul este păstrat în limitele QI 70-80. Formele clinice cu afectarea importantă a brațului lung al cromozomului 18p, asociată cu malformații grave, evoluează progresiv spre insuficiență poliorganică și deces. Cele mai grave și acute complicații sunt ruptura aortei soldată cu sfârșit tragic în majoritatea cazurilor.

SINDROMUL MONOSOMIEI BRAȚULUI SCURT AL CROMOZOMULUI 18

(Sinonim: sindromul 18 p-)

Definiție. Monosomia cromozomului 18 este un sindrom dismorfic asociat cu scăderea IgA serice, dar cu dermatoglife normale.

Simptomatologie:

- Dismorfie cranio-facială: microcefalie, hipertelorism, ochi rotunzi larg deschiși, strabism, ptoză palpebrală, epicant, față în formă de lună, urechi jos implantate, deformate, micrognație, gât scurt, buza superioară îndoită în formă de arc.
- Malformații ale scheletului: torace în până, anomalii ale membrilor (degete fusiforme cu polixelul sus implantat).
- Malformații congenitale de cord: defect septal interventricular, coarctația aortei, canal atrioventricular, transpoziția vaselor mari.
- Anomalii urogenitale: criptorhidie, hipoplazia organelor genitale.

Copiii cu sindromul monosomiei brațului scurt al cromozomului 18 au un deficit staturponderal însemnat. Părinții pot avea cariotipul normal sau se constată mozaic matern sau translocăție echilibrată.

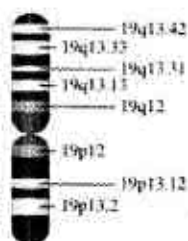
SINDROMUL CROMOZOMULUI 18 INELAR

Sindromul asociază o simptomatologie caracterizată prin:

- Dismorfie cranio-facială: microcefalie, retractia etajului mijlociu al feței, epicant, hipertelorism, strabism, ptoză, colobomă, nistagmus, despicătura palatinului, gât scurt, pterygium colli, gură în formă de „bot de pește”.
- Anomalii ale sistemului nervos central: holoprozencefalie asociată cu tulburări de comportament, hipotonie musculară, retard mental sever.
- Malformații ale scheletului: camptodactilie, clinodactilie, picior strâmb.
- Malformații congenitale de cord: defecte septale atriale, stenoză aortică.
- Deficit de IgA, predispoziție la infecții recurente.

ANOMALII ALE CROMOZOMULUI 19 ASOCIATE CU MCC

Cromozomul 19 este alcătuit aproximativ din 63 mln. de nucleotide și conține în jurul a 22,5% din tot materialul genetic uman. Actualmente în cromozomul 19 sunt descoperite circa 1300-1700 gene.



SINDROMUL TRISOMIEI CROMOZOMULUI 19

Exprimarea morfofuncțională a sindromului trisomiei 19 se limitează la:

- Masă corporală mică la naștere.
- Dismorfie cranio-facială: frunte înaltă, microcefalie, hipertelorism, nas scurt și lat, urechi deformate, rotite spre spate, despicătura palatului dur.
- Malformații congenitale de cord: defectul septului atrial, canal arterial persistent, stenoza arterei pulmonare, trunchi arterial comun.
- Malformații ale scheletului: sindactilie, picior strâmb, hipostatură.
- Surditate.
- Tulburări de comportament: legănare, automutilare, autism.
- Retard mental sever.



ANOMALII ALE CROMOZOMULUI 20 ASOCIATE CU MCC

Cromozomul 20 este alcătuit aproximativ din 63 mln. de nucleotide și conține în jurul a 2-2,5% din tot materialul genetic uman. Actualmente în cromozomul 20 sunt descoperite circa 900 de gene.

SINDROMUL TRISOMIEI 20 (MOZAIC)

Simptomatologie:

- Dismorfie facială: față plată, asimetrică.
- Anomalii de dezvoltare ale sistemului excretor: distopia, hipoplazia rinichilor.
- Malformații congenitale de cord: defectul septului ventricular.

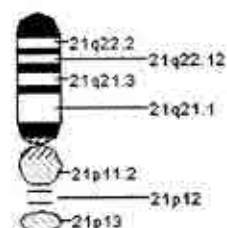
SINDROMUL MONOSOMIEI CROMOZOMULUI 20P13

Simptomatologie:

- Dismorfie cranio-facială: față rotundă și plată, hipertelorism, ochi jos plasați, strabism, nas scurt, filtru lung, microretrognatie, gât scurt.
- Anomalii de dezvoltare ale scheletului: cifoscolioză, anomalii ale toracelui.
- Malformații cardiace: defectul septului ventricular, tetralogia Fallot, canal arterial patent.

SINDROMUL CROMOZOMULUI 20 INELAR

Simptomatologie. Dismorfia cranio-facială nu este caracteristică acestui sindrom. Manifestările clinice se reduc la dezvoltare staturo-ponderală deficitară, anomalii de dezvoltare ale sistemului urogenital (reflux vezico-uretral) și malformații de cord (defect al septului ventricular).



ANOMALII ALE CROMOZOMULUI 21 ASOCIATE CU MCC

Cromozomul 21 este alcătuit aproximativ din 47 mln. de nucleotide și conține în jurul a 1,5% din tot materialul genetic uman.

Q90.0 SINDROMUL DOWN – TRISOMIA 21 (47,21+)

Definiție. Sindromul Down este o afecțiune congenitală, determinată de prezența unui cromozom supranumerar la nivelul perechii 21, care întrunește dismorfie cranio-facială evocatoare, anomalii viscerale, retard fizic și mental.

Istoric. A fost descris în 1866 de Langdon Down care a numit-o „idioțenie mongoliană”.

Incidență. Estimările globale actuale ale sindromului Down sunt cuprinse între 1/600 – 1/800 nou-născuți vii, fiind astfel cea mai frecventă boală cromozomială. Raportată la vârsta maternă, incidența trisomiei libere crește exponențial (vezi tabelul 8). În 90-95% dintre cazuri se constată trisomia 21 liberă și omogenă cauzată de nedisjunția meiotică. Copiii au 47 de cromozomi, cu un cromozom 21 suplimentar. Trisomia 21 liberă și în mozaic cromozomic apare ca urmare a nedisjunției mitotice și se întâlnește în jurul a 2-3% dintre cazuri. Trisomia 21 parțială prin translocății echilibrate, rezultatul unor erori genetice sporadice sau moștenite de la unul din părinți, a fost înregistrată în jurul a 3% dintre cazuri. Trisomiile 21 cu translocăție robertsoniană neechilibrată (între perechile 21 și 14) se întâlnesc în jurul a 1-2% cazuri.

Simptomatologie. Nou-născutul cu trisomie 21 are lungime și greutate mai mică decât parametrii vârstei gestaționale, prezintă hipotonie musculară, hiperextensibilitate, reflexe comportamentale reduse și o dismorfie sugestivă.

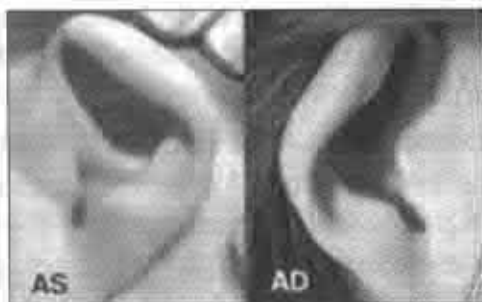
Dismorfie cranio-facială (90%): cap mic și rotund fără microcefalie reală, osul occipital plat, gât scurt și gros, cu exces evident de piele. Ochii au fante palpebrale înguste, orientate oblic de sus în jos și din afară înăuntru. În unele cazuri se constată strabism, pupile excentrice, absența cililor, lagofthalmie și ectropion, pete Brushfield (puncte albicioase pe iris), cataractă, epicant. Nasul este mic, cu nări larg deschise anterior, baza nasului este lărgită. Gura este mică și întredeschisă, cu buze mari, limbă voluminoasă, iar plicatura ei are aspect scrotal. Bolta palatină este ogivală, amigdalele sunt hipertrofice. Erupția dentară este întârziată, dinții sunt mici și rari. Urechile mici jos inserate sunt hipoplazice, cu pavilionul deformat.



Sindromul Down. Nou-născut, 2 ani, 12 ani (cronologie).

Malformațiile cardiovasculare sunt depistate la fiecare al doilea pacient cu sindromul Down. Mai frecvent întâlnite sunt: canalul atrioventricular (40%), defectul septului ventricular (30%), defectul septului atrial (9%), tetralogia Fallot (5%) [1, 35, 151].

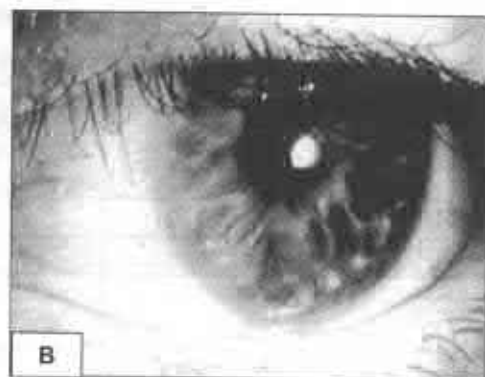
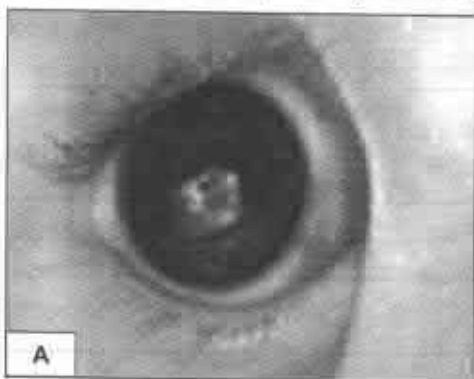
Anomaliile de dezvoltare ale scheletului (60-70%) și leziunile integumentare se manifestă prin membre scurte cu mâini pătrate, străbătute de șanțuri mici cu pliul palmar unic (plica simiană), degete mici și groase, clinodactilia, picioare scurte și late, halucele este depărtat de celelalte degete. Uneori se constată sindactilia, talpă cu aspect plisat, malformații ale oaselor bazinului, absența coastei XII. Evocatoare sunt hipotonia musculară, abdomenul prominent cu hernii și diastaza dreptilor abdominali, elasticitatea ligamentelor. Hipotonia musculară generalizată, hiporeflexia, hiperextensibilitatea contribuie la întârzierea dezvoltării motorii a copilului, poate produce constipații severe, tulburări respiratorii, apnee în timpul somnului, instabilitate atlanto-occipitală cu tulburări de coordonare.



Sindromul Down. Linie simiană. Deformația pavilioanelor urechilor.

Mai rar (5-20%) se observă malformații ale organelor tubului digestiv (stenoză sau atrezie duodenală, anomalia Hirschprung, atrezia rectului, boala celiacă). Majoritatea copiilor cu sindromul Down au semne de hipotiroidie, sunt hipoacuzi și mici de statură. Toți copiii cu trisomia 21 au un deficit mental. Limitele individuale sunt considerabile. 5% dintre acești copii au un coeficient de inteligență de 70-80 (granița inferioară a normalului). Cu un asemenea coeficient sunt mai mult sau mai puțin independenți social. În celelalte cazuri debilitatea mentală evoluează progresiv, puterea de abstractizare și atenție sunt scăzute și cere școlarizare specială. Copiii care supraviețuiesc se integrează greu în viața socială. O parte dintre bolnavii cu trisomia 21 sunt personalități afectuoase, cu sensibilitate muzicală. S-a constatat că copiii cu sindromului Down asociat cu translocare între cromozomul 21 și cromozomul 12 au imunodeficiență și sunt susceptibili la infecții.

Anomalii oftalmologice: epicant, lagofthalmie, ectropion, pete Brushfield (puncte albicioase pe iris), ambliopie, cataractă.



Sindromul Down. A – epicant (pliu); B – lagofthalmie și ectropion, pete Brushfield.

Investigații paraclinice selective: teste imunologice (limfocitele T și B, Ig.A , Ig.M, Ig.G, TSH, T3, T4); ecografie (cord, glanda tiroidă, organele cavității abdominale); ECG; audiograma.

Echipa de supraveghere: pediatru, cardiolog, psihoneurolog, oftalmolog, audiolog, ortoped, genetician.

Diagnosticul se stabilește în baza fenotipului caracteristic. Confirmarea citogenetică este obligatorie.

Diagnosticul prenatal se face în primele luni de sarcină, folosind teste neinvazive (triplu test) și teste invazive (amniocenteza și biopsia de placentă).

Tabelul 6

Rata detecției testelor pozitive în diagnosticul prenatal al sindromului Down în termene diferite de sarcină (trimestrul I).

(Palomaki și colab., 2006). Procentul de rezultate fals pozitive = 5%.

Teste: Vârsta maternală plus:	Termene de gestație (procente (%) de detecție)		
	11 săpt.	12 săpt.	13 săpt.
AFP, β-hCG (ser matern)	69	68	68
AFP, TI	69	68	67
AFP, β-hCG, TN	87	85	83
AFP, TI, TN	87	85	82

AFP-alfafetoproteina; β-hCG-beta hormon gonadotropin; TI-teste invazive; TN- transluență nucală.

Rata detecției testelor pozitive în diagnosticul prenatal al sindromului Down în trimestrul II de sarcină
(Palomaki și colab., 2006)

Teste: Vârsta maternală plus:	Procentul de detecție	Procentul de rezultate fals pozitive
AFP (ser matern)	38%	10%
AFP, β -hCG (ser matern)	60%	8%
AFP, β -hCG, ENC (ser matern)	70%	7%
AFP, β -hCG, ENC, IAP	80%	6%
AFP, β -hCG, ENC, IAP, TI	84%	5%

AFP-alfafetoproteina; β -hCG-beta hormon gonadotropin; ENC-estriol neconjugat; IAP-inhibina A proteină; TI-teste invazive.

Ecografia fetală (trimestrul I): Markerii ecografici principali ai sindromului Down sunt translucența nucală, anomaliile osului nazal, modificarea unghiului frontonazal. Markerii minori sunt determinați de higroma chistică, chisturi de plex coroid, malformații cardiovasculare, hidrocefalie, anomalii ale SNC, pielectazie, omfalocel, atrezia esofagului, duodenului, femur scurt, holoprozencefalie, intestine hiperecogene, artera ombilicală unică, hidronefroză, sindactilie, clinodactilie, ventriculomegalie, anomalii ale circulației în ductus venosus sau rezistență crescută în artera ombilicală etc.

Cariotipul fetal, singurul care poate să stabilească diagnosticul definitiv, se realizează prin amniocenteză cu recoltare de lichid amniotic, biopsie de trofoblast, cordocenteză cu prelevare de sânge fetal. În funcție de rezultatul analizei cromozomiale se calculează riscul de recurență și se acordă sfatul genetic [195].



Ecografie fetală. Sus – Norma. Os nazal prezent. Jos- Sindromul Down. Osul nazal absent.

Riscul recurenței bolii depinde de tipul trisomiei 21. În trisomia liberă, riscul nașterii unui copil cu sindromul Down depinde în principal de vârsta mamei (tabelul 8), în mozaic este < 0,1%, în translocațiile neechilibrate ale cromozomilor tatălui, riscul recurenței este de 1%. În cazul când translocația are loc la mamă riscul recurenței depinde de tipul translocației. Translocațiile dintre cromozomii neomologi (de obicei între cromozomii 21-14) produc un risc de recurență de 10%. Translocațiile dintre 2 cromozomi 21 rezultă întotdeauna cu nașterea unui copil cu sindromul Down. Prin urmare, dacă viitoarea sarcină este monitorizată pot fi eliminate toate temerile nașterii unui copil cu sindromul Down.

Tabelul 8

Riscul apariției sindromului Down în funcție de vârsta maternă
(Palomaki și colab., 2006)

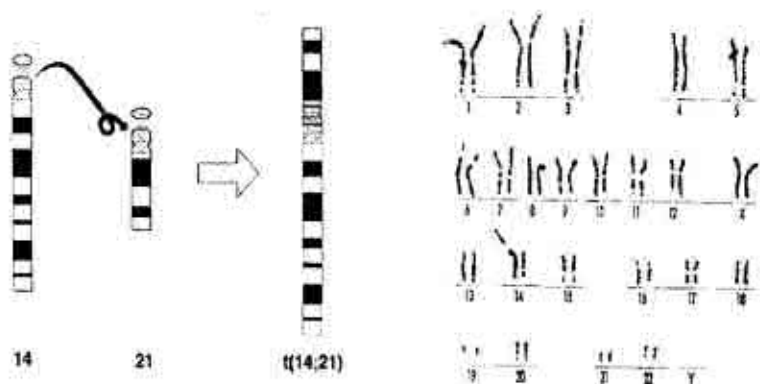
Vârsta mamei	A 12-a săptămână de sarcină	A 16-a săptămână de sarcină	A 20-a săptămână de sarcină	A 40-a săptămână de sarcină
20	1/898	1/1053	1/1175	1/1527
21	1/887	1/1040	1/1159	1/1507
22	1/872	1/1022	1/1140	1/1482
23	1/852	1/999	1/1114	1/1448
24	1/827	1/969	1/1081	1/1406
25	1/795	1/933	1/1040	1/1352
26	1/756	1/887	1/989	1/1286
27	1/712	1/832	1/928	1/1206
28	1/655	1/768	1/856	1/1113
29	1/593	1/695	1/776	1/1008
30	1/526	1/617	1/688	1/895
31	1/457	1/536	1/597	1/776
32	1/388	1/455	1/507	1/659
33	1/322	1/378	1/421	1/547
34	1/262	1/307	1/343	1/446
35	1/210	1/246	1/274	1/356
36	1/165	1/193	1/216	1/280
37	1/128	1/150	1/168	1/218
38	1/98	1/115	1/129	167/1
39	1/75	1/88	1/98	1/128
40	1/57	1/67	1/74	1/97
41	1/43	1/50	1/561	1/73
42	1/32	1/38	1/42	1/55

Având în vedere că procentul feților cu anomalii cromozomiale care mor în uter este mai ridicat față de cel al feților normali, este evident că riscul se reduce continuu pe măsură ce avansează sarcina. Rata mortalității fetale în cazul trisomiei 21, din a 12-a săptămână până la termen este de 30%, iar între a 16-a săptămână și termen, este de 20%.

Q90.2 SINDROMUL TRANSLOCAȚIEI 14;21

Maladia este o formă a sindromului Down produsă de translocatie balansată 14;21. Părinții cu translocatie reciprocă balansată au un fenotip clinic normal, deoarece au tot materialul genetic, dar translocatia are efecte asupra reproducerii. Purtătorii unei astfel de translocatii pot influența asupra formării unor gameți anormali din care, prin fecundarea cu gameți normali, rezultă zigoti cu anomalii citogenetice. Particularitățile clinice ale bolii sunt caracterizate de fenotip cu statură mică, microcefalie, dolicocefalie, microftalmie, cataractă, hipertonus muscular, hernie inghinală, criptorhidie. Printre malformațiile cardiace mai des se observă coarctatia aortei, defectul septului atrial, tetralogia Fallot.

Analiza citogenetică evidențiază trisomie 21 parțială prin translocatie 14;21.



Cariogramă. Translocatie 14;21.

SINDROMUL MONOSOMIEI CROMOZOMULUI 21

Simptomatologie:

- Dismorfie cranio-facială: cap mic, frunte proeminentă, fantele palpebrale antimongoliene, nas lung și lat, filtru alungit, urechi cu pavilioane mari, deformate, jos inserate, micrognație, palat ogival, despicătură labiopala-tină, macrostomie, gât scurt.

- Malformații ale scheletului: torace scurt, bazin îngust, membre scurte, picior strâmb, sindactilie, clinodactilie, cifoscolioză, artrogripoză, hipotonie.
- Malformații ale creierului: creier mic, atrofie, dilatarea ventriculelor.
- Anomalii ale organelor genitale: penis mic, hipospadie, criptorhidie.
- Anomalii ale organelor văzului: colobomă, atrofia nervului optic.
- Malformații de cord: coarctația aortei, canal arterial persistent.
- Retard motor, verbal, mental.

SINDROMUL CROMOZOMULUI 21 INELAR

Simptomatologie:

- Fenotip: statură mică, microcefalie, dolicocefalie, microftalmie, cataractă.
- Malformații ale scheletului: sindactilie, scolioză, tonus muscular crescut.
- Anomalii ale organelor genitale: criptorhidie, hernie inghinală.
- Anomalii de cord: coarctația aortei, DSV, tetralogia Fallot.

ANOMALII ALE CROMOZOMULUI 22 ASOCIATE CU MCC

Cromozomul 22 este alcătuit aproximativ din 49 mln. de nucleotide și conține în jurul a 1,5-2% din tot materialul genetic uman.

SINDROMUL TRISOMIEI PARȚIALE AL CROMOZOMULUI 22

(Sinonim: sindromul Emanuel)

Definiție. Sindromul Emanuel este una dintre puținele maladii ce poate fi moștenită în afara principiilor mendeliene de transmitere și se caracterizează prin fenotip distinct, malformații ale organelor interne, retard mental sever.

Istoric. Primele descrieri ale trisomiei 22 au fost publicate de Uchida și colab. în 1968 sub denumirea de trisomia parțială 22. În 1976 Emanuel și Zackai completează tabloul clinic al maladii, descriind anomaliile creierului și ale sistemului urogenital.

Incidență. Maladia este rară, incidența fiind sub 1/2000 născuți vii.

Genetică. Defectul genetic în 99% dintre cazuri este determinat de translocația nebalansată (11;22), majorarea numărului de cromozomi din perechea 22 (cariotip 47,XX,+der(22)t(11;22)(q23;q11) - pentru fete și pentru băieți - 47,XY,+der(22)t(11;22)(q23;q11). De obicei, la unul dintre părinți se detectează translocație balansată în perechea 22 de cromozomi.

Simptomatologie. Copiii se nasc cu masă corporală mică. În primele zile se observă semne de detresă respiratorie, tulburări de deglutiție, insuficiență cardiacă.

Dismorfie cranio-facială: microcefalie, micrognație, filtru lung, ochii adânci, urechi mici, deformate, jos poziționate, buza superioară proeminentă, hipoplazia mandibulei, despicătura palatinului sau palatin ogival, uvulă bifidă, plică cutanată cervicală excesivă, atrezia canalului auditiv extern.



Sindromul Emanuel. Dismorfie cranio-facială. A – 5 luni; B – 4 ani; C – 15 ani (cronologie).

Anomaliile ale scheletului (100%): hipoplazia sternului, claviculelor, omoplaților, coaste supranumerare, dislocația șoldului, arahnodactilie, degete conice, devierea în valg a ulnei, sinostoze radioulnare, sindactilii, hipotonie, tulburări de ținută.

Malformații de cord (60%): defectul septului atrial, defectul septului ventricular, stenoza arterei pulmonare, stenoza aortei, coarctarea aortei, canal arterial persistent, trunchi arterial comun, tetralogia Fallot, atrezia tricuspidă, atrezia arterei subclaviculare, vena cavă superioară dublă.

Malformații ale creierului și măduvei spinării: malformația Dandy-Walker, agenezia corpilor caloși, absența bulbilor și a tractului olfactiv.

Malformații ale organelor tubului digestiv (20%): atrezia anusului, ectopia și hipertonusul sfincterului anal, maladia Hirschprung, anomalii de formare a lobilor hepatici, a căilor biliare extrahepatice, absența colecistului, polisplenie, reflux gastroesofagian.

Anomaliile ale sistemului urogenital (30%): hipoplazia sau agenezia rinichiului, rinichi polichistic, penis mic, criptorhidie, hernie inghinală.

Anomaliile oftalmologice: ptoză palpebrală, strabism, miopie, rar modificări degenerative ale retinei.

Investigații paraclinice selective: electrocardiograma, ecocardiografia, examenul radiologic al scheletului. TC, RMN sunt utile în depistarea anomaliilor creierului, ficatului. Audiografia este necesară pentru toți bolnavii cu sindromul Emanuel.

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, ortoped, urolog, chirurg maxilofacial, otorinolaringolog, audiolog, oftalmolog, genetician.

Diagnosticul clinic se stabilește în baza semnelor clinice caracteristice și se confirmă prin examen citogenetic.

Diagnosticul prenatal. Ecografia fetală arată stagnarea creșterii intrauterine. Se pot atesta anomalii ale placentei, venă ombilicală unică, polihidramnios. Începând cu primul trimestrul, pot fi observate majoritatea malformațiilor existente. Prelevarea celulelor fetale prin biopsia vilozităților coriale, amniocenteză permite confirmarea prenatală a diagnosticului.

Tratamentul este simptomatic. În funcție de starea somatică a pacienților se va efectua corecția chirurgicală a malformațiilor existente.

Evoluție. Prognostic. Majoritatea pacienților (90%) decedează în primii ani de viață. Cauzele decesului sunt insuficiența cardiacă congestivă, insuficiența hepatică sau renală.

ANOMALII ALE CROMOZOMULUI X ASOCIATE CU MCC

Cromozomul X este alcătuit aproximativ din 153 mln. de nucleotide și conține în jurul a 5% din tot materialul genetic uman. Actualmente în cromozomul X sunt descoperite circa 2000 gene.

Q96.0 SINDROMUL TURNER SAU MONOSOMIA X (45X)

Definiție. Sindromul Turner este o anomalie cromozomială determinată de pierderea completă sau parțială a cromozomului X patern.

Istoric. Modificările somatice ale monosomiei X au fost descrise de Turner în 1938. În 1954 Wilkins a demonstrat absența corpusculului Barr la aceste persoane, iar în 1959 Ford a descris cariotipul monosomic 45X.

Incidența este estimată la 1/2500-1/3000 nou-născuți vii de sex feminin. Incidența în totalul sarcinilor este considerabil mai mare, dar există o rată foarte mare de pierdere a produșilor de concepție 45X0. Aproximativ 2% din toți zigoții umani sunt 45X0, dar mai puțin de 1% din aceste sarcini ajung la termen.





Sindromul Turner

Simptomatologia. Fenotipul este extrem de divers ca urmare a mozaicului accentuat din cromozomul X. Semnele comune ale acestor bolnavi sunt disgenezia gonadelor și hipostatura.

Tabloul clinic este particular în raport cu vârsta.

Nou-născut:

- Limfedeme posterioare, la extremități, cu adâncituri profunde la pliurile de flexiune.
- Exces de piele pe ceafă care este hiperelastică și hipermobilă (*cutis laxa*) și/sau *pterygium coli*.
- Dismorfie cranio-facială: ptoză palpebrală, epicanț, plice suborbitale, boltă palatină înaltă, pavilionele urechilor jos plasate, deformate, rotate contrahelix (posterior).

- Somnolență.
- Dificultăți de supt.
- Hernie cefalorahidiană.

La copilul mic se remarcă:

- Reducerea dezvoltării staturo-ponderale, vârstă osoasă întârziată. Progresiv se instalează un nanism armonios.
- Sindromul dismorfic cuprinde: strabism, ambliopie, micrognație cu anomalii dentare, linie piloasă jos plasată.
- Tegumente laxe, cu nevi pigmentari, telangiectazii multiple. Există o tendință la cicatrice cheloide.
- Anomalii de dezvoltare ale cordului (60-75%): coarctația aortei (patognomic), dilatarea progresivă a rădăcinii aortei cu /sau fără disecție, valva aortică bicuspidă, drenaj anomal al venelor pulmonare, defectul septului ventricular, sindromul inimii stângi hipoplazice, dextrocardie, degenerescență mixomatoasă a valvei mitrale cu insuficiență valvulară severă, hipertensiune arterială.
- Anomalii de dezvoltare ale scheletului: torace în formă de butoi sau torace plat, spina bifida, cubitus valgus, scurtarea oaselor metacarpiene și metatarsiene IV, deformații ale vertebrelor, scurtarea vertebrelor în înălțime, cifoză, scolioză, absența concreșterii epifizelor și a metafizelor (chiar și la maturi), zone de creștere osoasă târziu deschise, displazie congenitală a șoldului.

- Anomalii ale aparatului urogenital: hidronefroză, rinichi în formă de pot-coavă, dedublarea sistemului colector, displazie fibromusculară a arterelor renale.
- Alte schimbări: boala celiacă (în cariotipul Xq – 5%), boala Crohn (3%), hemoragii digestive (hemangiom), anomalii imunologice (tiroidită autoimună), hipotiroidie primară, intoleranță la glucoză, strabism, ambliopie, ptoză, hipoacuzie care debutează de la vârsta 1-5 ani prin tulburări neurosenzoriale care evoluează în timp până la pierderea auzului, otite, mastoidite, colesteatom.

La adolescent. Pe lângă nanism și malformații, se remarcă aspect matur al feței, tendință la obezitate, diabet zaharat, disfuncții hepatice (insuficiență de estrogeni) care pot evolua spre ciroză (40-80%), amenoree primară, absența glandelor mamare, infertilitate feminină, osteopenie, osteoporoză, anevrism și/sau disecția aortei. Se constată absența estrogenilor urinari, hipergonadotrofinurie. Testul Barr este negativ.

Copiii cu sindromul Turner au un nanism armonios care nu este nici hipofizar, nici hipotiroidian. În absența tratamentului cu hormon de creștere talia pacientului este în jurul a 130-150 cm. Inteligența de obicei este păstrată, iar QI-ul este în limitele 90. Dificultățile verbale și de acomodare socială afectează în unele cazuri calitatea vieții, copiii manifestând diferite grade de depresie.

Q96.3 SINDROMUL TURNER CARIOTIP 45X/46XY

(Mozaicism, 45 X/46 XX sau XY)

Clinic, fenotipul este dominat de clona 45 X, de unde și manifestările asemănătoare sindromului Turner. Particularitățile clinice pentru mozaicismul 45X/46 XX sau XY sunt: semne evidente de virilism, vitiligo, hemangiome, neurofibroame. Se constată disociație dintre corp infantil și aspect matur al feței, retard staturo-ponderal, infantilism sexual, retard psihic, indiferență față de sexul opus, involuția ovarelor. Printre malformațiile cardiace mai frecvent au fost înregistrate defectele septale. La aceste persoane se notează o predispoziție la avorturi.

Investigații paraclinice selective în sindromul Turner:

- Teste biochimice (aprecierea glicemiei, valorilor serice ale enzimelor hepatice);
- Teste imunologice: TSH, T3, T4 (anual); gonadotrofină, estrogeni în urină (la fiecare 1-2 ani);

- Examen radiologic pentru aprecierea osteoporozei și stării zonelor de închidere osoasă (o dată la 3 ani).
- ECG.
- Ecocardiografia Doppler în caz de suspectare a patologiei aortei investigația se repetă la 5-10 ani pentru a depista modificările de tip dilatare sau disecție a aortei.
- Angiografia chiar și în cazul ecografiei normale (disecția aortei).
- Ultrasonografia abdominală (steatoză hepatică).
- Ultrasonografia renală (rinichi în formă de potcoavă, dilatarea sistemului colector).
- Ultrasonografia glandei tiroide (hipotiroidie).
- Audiografia (hipoacuzie).
- Transglutaminaza celulară și IgA (suspecție la boala celiacă). Testul se repetă la 2 – 4 ani după vârsta de 4 ani.
- Cromatina sexuală. În gonozomopatiile de tip XO corpusculii Barr lipsesc. În cazurile cu monosomie parțială sau în mozaic corpusculii Barr pot fi pozitivi, dar cu valori reduse.
- Examen citogenetic (hibridizarea fluorescentă *in situ*).

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, oftalmolog, urolog, neurolog, audiolog, ortoped, ORL, logoped, endocrinolog, imunolog, gastrolog, psiholog, hepatolog, ortodont, ginecolog, genetician.

Diagnostic prenatal. Screening-ul ecografic evidențiază: higromă chistică în regiunea nucală fetală, defecte ale inimii, malformații renale și ale scheletului, anasarca sau hidrops fetal, limfedeme.

Examenul cromatinei X detectează absența corpusculilor Barr în nucleeele celulelor pielii la bolnavi cromatin-negativi. La o parte dintre bolnavi cromatina sexuală este prezentă, dar în cantitate mai mică. Aprecierea cariotipului este esențială în stabilirea diagnosticului prenatal. El se va face și la nou-născuți nediagnosticsați antenatal în cazurile când la naștere se constată edeme ale membrelor, *pterigium coli*, coarctația aortei, semne de hipoplazie a cordului, dismorfie facială, nevi pigmentari sau alte malformații.

Diagnosticul pozitiv se stabilește în baza simptomatologiei caracteristice: hipostatură, amenoree primară, malformații viscerale, eliminare excesivă prin urină a gonadotrofinei, nivel scăzut de estrogeni în urină, cariotip particular: monosomie X omogenă; sau cariotip 45,X/46,XX (în mozaic). La o parte dintre bolnavi examenul citogenetic relevă anomalii de structură ale cromozomului X (deleții Xq, Xp, cromozomi inelari).

Tratamentul medical este simptomatic și prevede normalizarea statusului gonadal, mineralizarea osoasă (estrogeni, progesteron, gonadotrofină), armonizarea dezvoltării fizice (hormoni de creștere). Ultimii se administrează doar în cazuri când talia este < 95 cm și după ce vârsta osoasă atinge nivelul corespunzător vârstei de 14 ani. Dacă tratamentul cu hormoni de creștere se inițiază la vârsta de peste 10-12 ani, simultan se administrează doze mici de androgeni. Profilaxia osteoporozei se face prin exerciții fizice și suplimentare cu preparate de Ca (1200-1500 mg/zi), vit. D, estrogeni, bifosfonați. Tratamentul se face sub supravegherea densitometriei osoase. La necesitate se efectuează profilaxia endocarditei infecțioase, tratamentul IC și al maladiilor asociate. Copiii cu sindromul Turner necesită supraveghere continuă a nivelului TA (este necesară măsurarea la toate membrele). La femeile cu sindromul Turner tip fertil sarcina trebuie monitorizată cu strictețe. Persoanele cu disgenезie mixtă a gonadelor (cariotip 45 X/46 XX sau XY) și cu semne de virilism, hermafroditism până la vârsta de pubertate necesită corecție (inclusiv chirurgicală), deoarece pot avea loc transformări neoplazice în materialul gonadic (gonadoblastom). Managementul copiilor cu sindromul Turner mai trebuie să includă elaborarea de programe speciale pentru integrarea acestor persoane în societate (echipe de dans etc.).

Tratamentul chirurgical include corecția chirurgicală a malformațiilor și defectelor cosmetice.

Evoluție și prognostic. Durata de viață este cvasinormală. Nefiind legat de vârsta maternă sindromul Turner nu urmează modelul trisomiilor. Riscul de a concepe un făt cu sindrom Turner este de circa:

- 1/1500 la 12 săptămâni de sarcină.
- 1/3000 la 20 săptămâni de sarcină.
- 1/4000 la 40 săptămâni de sarcină.

SINDROMUL TRIPLO-X (TRISOMIA X)

Incidență. Maladia se întâlnește la 1/850-1/1000 de nou-născuți de sex feminin. Fenotipul nu este întru totul asemănător celui din sindromul Turner. Persoanele afectate de obicei au o talie normală, prezintă dismorfie cranio-facială facies rotund cu fante palpebrale oblice în sus și în afară. Se constată devieri menstruale (cicluri neregulate), avorturi spontane repetate. Gradul de inteligență este la limita de jos a normei. Femeile sunt de obicei fertile, putând avea copii normali cu trisomie X sau trisomie XY.

SINDROMUL TETRASOMIEI (XXXX) ȘI SINDROMUL PENTASOMIEI X (XXXXX)

Incidența este estimată de 1/700 nou-născuți vii de sex feminin. Manifestările clinice sunt caracterizate de: întârzierea pubertății, inteligență scăzută în 2/3 din cazuri, malformații viscerale, inclusiv cele cardiace. Organele genitale nu sunt în general modificate. Fertilitatea este limitată.



ANOMALII ALE CROMOZOMULUI Y ASOCIATE CU MCC

Cromozomul Y este alcătuit aproximativ din 60 mln. de nucleotide și conține în jurul a 0,38% din tot materialul genetic uman. Actualmente în cromozomul Y sunt descoperite circa 86 gene.

Q98.0 SINDROMUL KLINEFELTER CARIOTIP 47, XXY

Definiție. Sindromul Klinefelter este o stare intersexuală caracterizată prin scleroza atrofică a tubilor seminiferi, asociată deseori cu genicomastie bilaterală, aspect eunucoid, testicule anormal de mici, hiperactivitate a hormonilor foliculostimulanți ai hipofizei anterioare și azoospermie cu sterilitate.



Sindromul Klinefelter.
Fenotip.

Istoric. Sindromul a fost descris prima dată de endocrinologul american Harry F. Klinefelter în a. 1942.

Incidența bolii este de circa 1/500, 1/1000 de nou-născuți vii de sex masculin.

Simptomatologie. Expresivitatea maximă a bolii este în perioada de pubertate. În copilărie sindromul Klinefelter poate fi suspectat în prezența unei simptomatologii discrete caracterizată de creștere staturală neobișnuită, anomalii ale organelor genitale, deficit mental de diferit grad până la oligofrenie, asociate în unele cazuri cu malformații ale organelor interne, inclusiv cu MCC.

La pubertate se asociază următoarele semne caracteristice:

Fenotip particular: talie înaltă, genicomastie (30%), pilozitate facială și corporala săracă, linie piloasă jos plasată, dezvoltare disproporțională a membrilor inferioare în raport cu trunchiul, obezitate de tip feminin,

diametrul bitrohanterian mărit, manifestări fruste sau accentuate de hipogonadism caracterizate prin:

- Testicule mici (sub 3 cm lungime x 1,5 cm lățime, deci au un volum < 3 ml) în raport cu scrotul. Din cauza nedezvoltării celulelor germinale, hialinizării tubilor seminiferi, testiculele sunt nedureroase la palpate.
- Penisul poate să se dezvolte normal, realizându-se o disociație peno-orhitică. Funcția sexuală este de obicei păstrată.
- Sclerozialinoza tubilor seminiferi cu hiperplazie-hipertrofie nefuncțională a celulelor interstițiale care sunt asociate cu impotență și sterilitate (10% din bărbații cu azoospermie).
- Piloziitatea facială, axilară și a trunchiului absentă
- Piloziitatea pubiană redusă

Malformații ale scheletului: brahicefalie, clinodactilie, musculatură slab dezvoltată.

Malformații de cord: patologia aortei, prolapsul valvei mitrale.

Vocea persoanelor cu sindromul Klinefelter este ridicată. Dezvoltarea intelectuală la marea majoritate dintre bolnavi este păstrată (la limita inferioară), dar 70% dintre ei au capacități cognitive scăzute determinate de dislexie (tulburări ale înțelegerii cuvintelor scrise). O parte dintre ei au retard mental de diferit grad. Diagnosticul diferențial se face cu sindromul Kallman care asociază hipogonadismul cu anosmia.



*Sindromul Klinefelter.
Adipozitate de tip
genoid. Genicomastie.
Piloziitate redusă*

MOZAICURI ÎN SINDROMUL KLINEFELTER

TRISOMIA XYY (sindromul Jacobs) redă o dismorfie nespecifică cu acnee, deformații ale membrilor superioare, talie înaltă, pubertate tardivă, criptorhidie, tulburări de ritm (extrasistolie, alungirea intervalului P-Q). Descendenții pot realiza trisomie 21. Se asociază tulburări de comportament, în special cu caracter sexual. Incidența este de 1:10 000 nașteri de feți de sex masculin.

CARIOTIP – 46/XX („bărbați XX”), variantă citogenetică și clinică foarte rară (1/10000 de nou-născuți băieți), descrisă în 1967, asociază un fenotip masculin cu modificări gonadice, biologice și de profil psihosexual similar celui din cariotipul XXY.

CARIOTIP – 48, XXXY (TETRASOMIE) sau 48, XXYY (TETRASOMIE)

Incidența este de 1:500 nașteri cu băieți.

Caracteristici:

- Dismorfie cranio-facială: deformații ale craniului, strabism, cataractă, prognatism.
- Anomalii ale scheletului (de obicei ale unei jumătăți de corp) cu degete lungi și încovoiate, sinostoză radiocubitală, osteoporoză.
- Anomalii ale rinichilor: rinichi în potcoavă, ectopie, hipoplazie renală.
- Malformații de cord: defectul septului ventricular.
- Leziuni testiculare: sclerozialinoza tubilor seminiferi cu hiperplazie-hipertrofie nefuncțională a celulelor interstițiale, uneori și cu sterilitate.
- Retard mental de grad diferit și probleme de comportament.
- Semne funcționale (oboseală, slăbiciune, disfuncții erectile).

CARIOTIP – 48/XXXX ȘI 49XXXXX

Fenotip cu față rotundă, hipertelorism, anomalii ale scheletului, retard mental. Malformațiile de cord sunt prezentate de canalul arterial persistent, defectul septului ventricular.

CARIOTIP – 49/ XXXXY

Incidența bolii este de 1:85000 nou-născuți vii de sex masculin.

Manifestările clinice sunt caracterizate de:

Dismorfie cranio-facială: plagocefalie, microsomie hemifacială, frunte proeminentă, suturi craniene deschise, hipoplazia segmentelor medii ale feței, prognatism maxilar, retrognație, urechi deformate, jos plasate, blefaroptoză, strabism, hipertelorism, linie piloasă jos plasată, hipercheratoză.

Anomalii ale scheletului: coaste cervicale, *pectus carinatum*, scolioză, *clinodactilii*, *sindactilii*, hipoplazia falangelor distale, hipoplazia regiunii tenarului.

Malformații congenitale de cord: canal arterial persistent, stenoza pulmonară, defectul septului ventricular;

Anomalii ale organelor urogenitale: hipogonadism, hernie inghinală.

**MOZAICURILE 46, XY/47,XXY; 46, XX/47, XXY; 45, X/46, XY/47, XXY;
46, XX/46, XY/47, XXY**

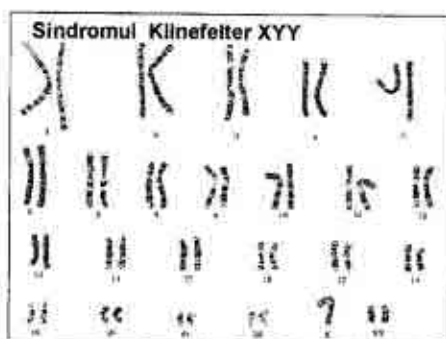
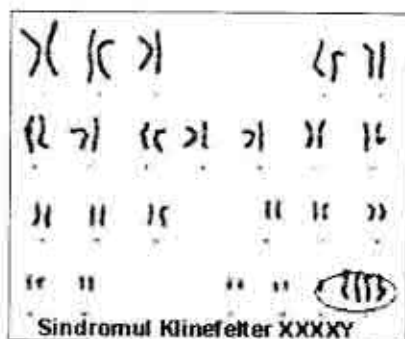
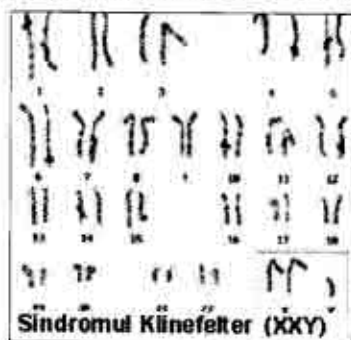
Maladia are o incidență de 1:850 băieți născuți vii. Deseori aceste forme sunt asimptomatice până la pubertate. Manifestările clinice sunt similare sindromului Klinefelter XXY, dar aceste persoane sunt de obicei sterile.

Investigații clinice selective: aprecierea nivelului de 17 corticosteroizi și al gonadotrofinelor (FSH) în urină; examenul radiologic al scheletului; ecocardiografia. În cazurile de suspectare a afecțiunii aortei (anevrism, disecție) examenul ecografic se repetă în fiecare an. Unele dintre aceste cazuri impun aortografia sau RMN pentru a analiza starea pereților aortei. ECG nu este specifică pentru sindromul Klinefelter, dar poate constata alungirea segmentului S-T, extrasistolii sau alte disritmii.

Diagnosticul pozitiv se stabilește în baza simptomatologiei caracteristice, rezultatelor examenului paraclinic. Examenul citogenetic confirmă diagnosticul.

Diagnosticul prenatal. Ecografia fetală poate pune în evidență malformațiile existente, însă diagnosticul de certitudine se pune pe baza kariotipului fetal efectuat după prelevarea celulelor fetale prin amniocenteză sau biopsia de trofoblast. Testul Barr este pozitiv.

Cariotipul sindromului Klinefelter:



Tratament medical. Pentru acest sindrom nu există tratament radical, însă consecințele se pot atenua prin diferite tratamente hormonale (testosteron). De obicei în urma tratamentului se îmbunătățesc capacitățile cognitive, se ameliorează dezvoltarea sexuală, inclusiv creșterea părului pubian, dezvoltarea penisului, îngroșarea vocii și creșterea rezistenței mușchilor. Ginecomastia și defectele genitale se pot trata chirurgical.

Evoluție și prognostic. Speranța de viață a bolnavilor este normală. Pot apărea probleme sociale de adaptare. Un procent variabil dintre pacienți au tulburări de comportament care pot evolua la acte de delicvență. Riscul de recurență nu este mai mare decât în populația generală.

ASOCIAȚIA VACTERL

ACRONIM: Vertebral defect. Anal atresia. Cardiac anomaly.

Tracheoesophageal fistula. Esophageal Atresia. Renal defects and radial Limb dysplasia

Simptomocomplexul clinic, inițial, a fost definit ca sindromul VACTERL (Quan și colab., 1972) apoi asociația VACTERL (Khour și colab., 1983).

Incidența este apreciată de 1:3500 nou-născuți până la 1:10000 născuți vii.

Simptomatologia este determinată de anomaliile vertebrale, sacrale și defectele transesofagiene:

- Anomalii de dezvoltare ale oaselor radiale (lipsa sau dublarea lor).
- Anomalii de dezvoltare ale cordului – 18,5% (DSA).
- Anomalii de dezvoltare ale sistemului urogenital – 42,5% (hidronefroză, anomalii ale ovarelor, uterului, vaginului (3,4%), rinichilor).
- Hermafroditism – 18%.
- Anomalii de dezvoltare ale tractului gastrointestinal – 83% (fistulă și dismotilitatea esofagului, atrezia esofagului, reflux gastro-esofagian, malformații anorectale (72%), anomalii de structură și fixare a intestinului).
- Anomalii de dezvoltare a aparatului respirator – 13% (fistulă traheo-esofagiană, aspirații frecvente).
- Dismorfie cranio-facială (buză de iepure).
- Anomalii musculo-scheletice – 26% (anomalii, hernii ale vertebrelor).

Investigații paraclinice: examen radiologic al organelor afectate; EG; ecocardiografia Doppler; RMN; TC; ultrasonografia (abdominală, renală, a organelor genitale).

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, oftalmolog, ginecolog, urolog, neurolog, ortoped, gastrolog.

Diagnostic prenatal. Ecografia fetală poate evidenția polihidramnios, chisturi renale multiple, MCC, anomalii renale.

Diagnosticul pozitiv se stabilește în baza simptomatologiei caracteristice și istoricului familial

Evoluție. Prognostic. Istoric natural. Sunt nefavorabile, determinate de anomaliile asociate.

Tratamentul medical este simptomatic în caz de IC sau alte manifestări somatice.

Tratament chirurgical include corecții chirurgicale ale malformațiilor.

SINDROMUL ALCOOLISMULUI FETAL (SAF)

Definiția se referă la un patern caracteristic de anomalii, rezultat în urma expunerii fătului uman la alcool, în perioada embrionară și/sau fetală.

Incidența sindromului alcoolismului fetal este variată. În literatură s-au raportat date de la 1 la 300 nou-născuți vii (Olegaard, R, 1979. Suedia) până la 1/1000 nou-născuți vii (SUA. Abel și colab., 1985; Franța – Clarren, S.K., 1988).

Patofiziologie. Există mai multe ipoteze asupra modului de acțiune a alcoolului asupra embrionului și a fătului, printre care:

- Ipoteza efectelor teratogene ale alcoolului asupra embrionului și a fătului. Conform acestei ipoteze alcoolul prin acetaldehidă și alte substanțe, exercită efect teratogen asupra celulelor embrionare și fetale. Această ipoteză este susținută de cercetările efectuate de Kovetsy și colab. 1995 care au demonstrat că ficatul fetal nu conține alcooldehidrogenază (ferment care descompune alcoolul).
- Ipoteza nutrițională. Alcoolul privează țesutul fetal de resurse energetice (glucoză) și material bazal (aminoacizi) pentru formarea proteinelor necesare dezvoltării, proliferării și diferențierii celulare fetale. Cerebelul și hipocampus (regiuni responsabile de sinteza proteică) sunt blocați de alcool (Weinberg, 1985) (Pete și Steele, 1982), Tewari și colab., 1992) (Lin, 1990).
- Ipoteza factorilor hormonal. Alcoolul interferează sinteza factorilor hormonal din glandele maternale și fetale care au rol în dezvoltarea țesuturilor fetale și, în special, a creierului.
- Ipoteza hipoxiei. Alcoolul scade concentrația de oxigen în țesuturile fetale și mărește metabolismul radicalilor liberi anaerobi.

- Ipoteza factorilor genetici: Dacă fondul genetic matern și cel patern sunt îndemne, mamele care renunță la consumul de alcool după nașterea unui copil cu SAF, nasc feți normali.

Simptomatologie. Semnele de boală apar la naștere. Nou-născutul în primele zile după naștere manifestă agitație, tremurături fine, dificultăți de supt, tulburări de ritm somn-veghe. Manifestările clinice ulterioare sunt dominate de întârziere în creștere intra- și extrauterină, anomalii cerebrale cu retard psihic și motor de grade variabile și multiple malformații:



Fenotip. Sindromul alcoolismului fetal.

Dismorfie cranio-facială evocatoare: microcefalie, frunte îngustă, ceafă turtită, hipertelorism, epicant, blefarofimoză, ptoză, strabism, hirsutism, deprimarea rădăcinii nasului, nas scurt, antevergat „în trompetă”, orificii nazale mici, narine aparent îngroșate, filtrul lung, profil aplatizat, buza superioară subțire, îngustă dând impresia unui zâmbet permanent, frunte bombată cu/sau fără inserție înaltă a părului, hipoplazia zonei faciale mijlocii, hipoplazia mandibulei cu retro- sau micrognatism, boltă palatină ogivală, anomalii ale pavilioanelor auriculare, cu retroversia, orizontalizarea părții superioare a lor, mai rar microftalmie.

Afecțiuni ale sistemului nervos: pareze cerebrale, microcefalie, heterotopii glioneuronale, leptomeningee, agenezia corpiilor caloși, meningomielocel, holoprocencefalie, opistotonus, hipotonie musculară, hidrocefalie ocluzivă.

Malformații ale scheletului (40%): trunchi mic, filiform, deformația toracelui, tălpii scurte, anomalii de poziționare a degetelor, falange distale mici, unghii mici, clinodactilie, deficiență de supinație și de extensie a cotului, displazia șoldului, mai rar *spina bifida*.

Malformații cardiace: (45-55%): defect septal atrial, mai rar DSV, tetralogia Fallot, coarctația aortei, drenaj venos pulmonar total sau parțial aberant.

Malformații oftalmologice (50%): hipoplazia papilei optice și tortuozitatea vaselor retiniene. 25% din bolnavi au o scădere severă a acuității vizuale, iar 50% o scădere moderată.

Tulburări comportamentale. Copiii cu sindromul respectiv au un comportament hetero- și autoagresiv (lovirea capului, deprinderi de legănare,

răsucire). Preșcolarul și școlarul sunt hiperkinetici, cu atenție deficitară permanentă, distractibilitate, agresivitate față de ceilalți copii, coordonare săracă, limbaj deficitar, tulburări de memorie, retenție inadecvată a informațiilor, abilitățile matematice deficitare, frecvent este necesară scoaterea din mediu și plasarea instituțională sau familială [137].

Investigații paraclinice selective. Pentru diagnosticul bolii sunt utile următoarele investigații: ecocardiografie, electrocardiografie, radiografia cardiotoracică și a segmentelor osoase afectate, TC, RMN, ultrasonografia creierului, examen oftalmologic.

Consultații ale specialiștilor: pediatru, cardiolog, oftalmolog, ortoped, neurolog, genetician.

Diagnostic prenatal. Screening-ul ecografic poate evidenția dismorfia cranio-facială și alte malformații existente.

Diagnosticul pozitiv se stabilește în baza simptomatologiei caracteristice și istoricului familial.

Evoluție. Prognostic. Sunt determinate de anomaliile asociate.

Tratamentul medical este simptomatic în caz de IC sau de alte manifestări somatice. Tratamentul chirurgical include corecția chirurgicală a malformațiilor.

SINDROMUL SECVENȚIAL PIERRE – ROBIN

Definiție. Sindromul secvențial Pierre–Robin reprezintă complexul morfologic definit de despicătura palatului dur, micrognație și glosoptoză.

Istoric. Această malformație a fost descrisă pentru prima dată de către French, în 1920.

Incidența maladiei variază de la un studiu la altul, cuprinzând valori de la 1:8500 până la 1:30000 copii născuți vii. Variabilitatea este dependentă de rasă, gen. Mai frecvent boala a fost înregistrată la indienii americani, urmată de asiatici, caucazieni, iar cea mai scăzută rată se constată la africani.

Etiopatogenie. Sunt delimitate 3 teorii în apariția sindromului secvențial Pierre-Robin.

- Teoria mecanică: hipoplazia mandibulei (semn distinctiv) se produce în a 7-11-a săptămână de gestație. Oligohidramniosul instalat în această perioadă cauzează despicătura palatinului în formă de U, deplasând limba în sus.
- Teoria neurologică: reținere a conducerii în n. Hipoglos (depistată la electromiografia musculaturii limbii, faringelui și palatului).

- Teoria dereglărilor rombencefalice care produce hipomobilitatea orofacială soldată cu hipoplazia mandibulei.

Genetică. Studiile genetice au evidențiat în sindromul Pierre-Robin un polimorfism genic impresionant:

- mutații în gena GAD67 în cromozomul 2q31
- mutații în gena PVRL1 în cromozomul 12q23-q24
- mutații în gena SOX9 în cromozomul 17q24.3-q25.1
- mutații în gena COL11A1 asociată cu COL11A2. Ultimele 2 gene sunt responsabile de displazia țesutului conjunctiv

Boala se transmite pe cale autozomal-recesivă și X-lincată în forme asociate cu MCC și trisomia 18. Formele clinice cu oligodactilie au transmitere autozomal-dominantă.



Sindromul Secvențial Pierre-Robin. Profil de pasăre.

Simptomatologie.

Triada clasică constă în:

1. Micrognație (91,7%): arcul dentar inferior este retras cu 10-12 mm față de cel superior; corp mic al mandibulei; unghiul mandibular al mandibulei obtuz; condili posterior localizați.

2. Glosoptoză (70-80%). Macroglosie (10-15%). Asocierea glosoptozei și micrognația provoacă tulburări respiratorii severe (apnee în timpul somnului). La fel sunt prezente și dificultățile de deglutiție, obstrucție respiratorie glosio-faringian-laringiană.

3. Despicătura palatinului în formă de „U” – 80%; în formă de „V”, în unele cazuri se constată uvulă dublă sau despicătura uvulei [221].

Alte dismorfii faciale: profil de pasăre, nas ascuțit, gură și buze modificate.

Anomalii ale sistemului auditiv (75%): hipoacuzie (60%), atrezia canalului auditiv extern, anomalii ale arhitectonicii oaselor temporale asociate cu anomalii de osificare a oaselor urechii interne. În circa 80% dintre cazuri anomaliile sunt însoțite de proces inflamator (otită medie).

Anomalii dentare (1/3 cazuri).

Laringomalacie (10-15%).

Anomalii ale scheletului (70-80%): sindactilie, falange displazice, polidactilie, clinodactilie, hiperextensie a articulațiilor, oligodactilie la membrele superioare, *coxa vara*, *coxa valgus*, femur scurt, dislocația șoldului, *genu valgus*, sincondroza articulației genunchiului, malformații ale tibiei, scolioză, cifoză, lordoză, displazia vertebrelor, agenezia osului sacral, sinus coccigian.

Anomalii de dezvoltare ale cordului (5-58%): persistența canalului arterial, *foramen ovale patent*, DSA, stenoza AP, HTP

Anomalii oftalmologice (10-30%): hipermetropie, miopie, astigmatism, scleroza corneei, stenoza canalului nazolacrimonial.

Afecțiuni ale sistemului nervos central (50%): hidrocefalie, epilepsie, hipotonie, retard psiho-verbal.

Anomalii urogenitale (10-15%): hidronefroză, hidrocel.

Alte schimbări: sincope vagale.

Diagnosticul prenatal. Ecografia fetală poate depista micrognația și glosotozia. Examenul citogenetic efectuat prin prelevarea lichidului amniotic și a vilozităților corionice confirmă diagnosticul în cazul depistării mutațiilor în genele respective sus-enumerate.

Diagnosticul diferențial prevede excluderea maladiilor care evoluează cu anomalii severe ale mandibulei:

- Sindromul CHARGE
- Sindromul DiGeorge
- Sindromul alcoolismului fetal
- Sindromul velocardiofacial
- Despicătura izolată a palatinului și a limbii
- Dizostoza mandibulară (sindromul Treacher–Collins)

Consultații ale specialiștilor: pediatru, ORL, cardiolog, neurolog, urolog, oftalmolog, chirurg plastician, stomatolog, logoped, surdolog, genetician.

Tratament medical nu există. Copiii necesită îngrijiri și alimentație prin metode speciale (se folosesc utilaje speciale în despicătura palatinului).

Tratamentul chirurgical include corecțiile malformațiilor. Micrognația nu necesită tratament intervenționist precoce (în primul an de viață), deoarece poate evolua cu ameliorare în timp. La fel este tactica chirurgicală în cazul hipoplaziei (severe) a mandibulei, când intervenția de corecție se efectuează după vârsta de 6 ani. Vom atenționa că intervențiile chirurgicale la acești

copii se pot complica cu dificultăți de intubație. În cazul micrognației severe cu detresă respiratorie se efectuează traheostomia, corecția subperiostală a boltei și glosopexia.



Sindromul secvențial Pierre-Robin. Stare după corecție chirurgicală. Cronologie.

Evoluția și prognosticul sunt rezervate în forme grave de boală asociate cu malformații viscerale și în cazurile corecțiilor chirurgicale tardive. Anomaliile cavității bucale, atestate în acest sindrom, conduc la dificultăți grave de alimentație legate de procesul de supt și înghițire. Refluarea alimentelor în căile respiratorii conduce la apariția sindromului obstructiv acut, apnee acută, pneumonii repetate. Astfel, în perioada neonatală, copilul va fi urmărit și evaluat de pediatru, care va da părinților toate informațiile necesare legate de particularitățile acestei boli. O atenție deosebită trebuie acordată particularităților de hrănire ale acestor copii. În prezent, grație tehnologiilor noi în domeniul chirurgiei plastice, sunt posibile unele corecții ale diformităților existente care să permită pacientului un mod de trai obișnuit, adaptat la handicapul existent.

RUBEOLA CONGENITALĂ

(Sinonim: sindromul Gregg)

Istoric. Rubeola, fiind cunoscută mai bine de 200 ani, multe decenii a fost considerată o maladie cu o evoluție ușoară la copii. Atitudinea față de această maladie brusc s-a schimbat în anul 1941, când oftalmologul australian N. Gregg pentru prima dată a determinat legătura etiologică între rubeola prezentă la femei în termene precoce de sarcină și multiplele anomalii de dezvoltare. În 1943 Svan completează simptomatologia sindromului rubeolei congenitale.

Incidența nu este studiată. Sunt descrise cazuri izolate de boală.

Etiopatogenie. Virusul rubeolei a fost izolat pentru prima dată în anul 1962 concomitent de două grupuri de cercetători americani: T. Beller, F. Neva (Boston) și P. Parkman, E. Busher, M. Artemshtein (Washington). În perioada sarcinii virusul posedă tropism către țesutul embrionar tânăr, provocând în primele trei luni de sarcină infectarea cronică a embrionului și dereglarea dezvoltării lui intrauterine sau așa-numita embriopatie infecțioasă, iar în termene tardive de sarcină, după formarea placentei – fetopatie infecțioasă. Agentul infecțios prin sângele matern în timpul virusemiei generale rapid pătrunde în vasele fetale, apoi în vasele ombilicale, atingând endocardul, de unde masele necrotice ce conțin virus activ pe cale hematogenă migrează prin întregul organism, infectând diverse organe și țesuturi ale fătului.

Acțiunea nefavorabilă a virusului rubeolei asupra fătului se poate manifesta și prin avort spontan (10-40%), nou-născuți morți (20%), deces în perioada neonatală (10-25%). Probabilitatea afectării fătului cu formarea multiplelor anomalii congenitale variază în funcție de termen:

- 0-12 săptămâni (100%). În această perioadă se pot produce diferite malformații congenitale de cord. 20% dintre feți avortează spontan.
- 13-16 săptămâni; riscul de infectare al fătului este de 15%. Mai des se atestă malformații ale sistemului auditiv.

După 16 săptămâni dezvoltarea de obicei este normală. Există un risc mic de surditate, retinopatie.

Sindromul Gregg este o maladie cu transmitere autozomal-dominantă. Gena GLI3 în cromozomul 7p13 codifică proteina ce aparține clasei proteinelor de transcripție.

Simptomatologie. Triada clasică Gregg cuprinde cataracta congenitală, anomalii cardiace, surditate neurosenzorială (Gregg N.M., 1941, 1956).

În perioada neonatală se constată: greutate mică la naștere, hepatosplenomegalie, purpură trombocitopenică, leziuni osoase, meningoencefalită, hepatită, anemie hemolitică, pneumonie, limfadenopatie.

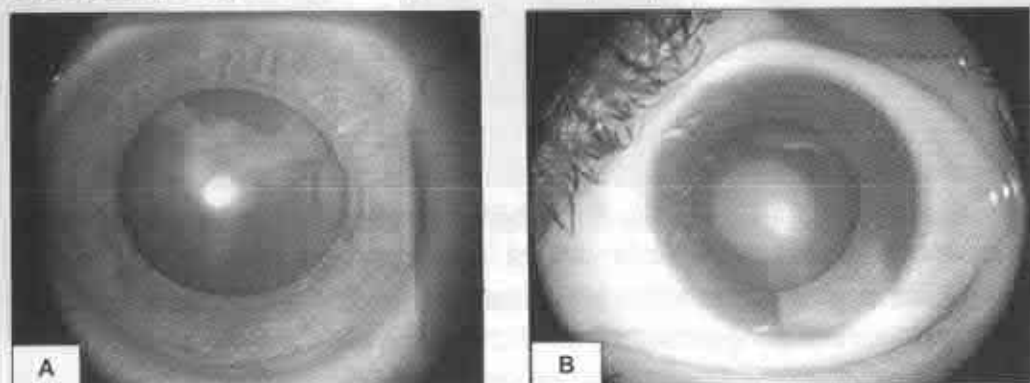
Afecțiuni congenitale ale SNC (82.3%): microcefalie, encefalită, meningoencefalită, hidrocefalie, lipsa unei emisfere cerebrale, dilatarea fontanelor, calcinate la nivelul talamusului. Afectarea SNC nu se determină întotdeauna de la naștere, manifestările pot apărea mai târziu sub formă de convulsii, pareze, retard mental de la un grad ușor până la idiotie.

Afecțiuni ale aparatului auditiv (50%): surditate senzorieurală.

Malformații congenitale de cord (50%): defect de sept atrial, defect de sept ventricular, stenoza arterei pulmonare, persistența canalului arterial.

Anomalii de dezvoltare ale scheletului: polidactilie preaxială (creșterea numărului degetelor I–IV la membrele inferioare), polidactilie postaxială (polidactilia mezinului), polisindactilia mâinilor (concreșterea degetelor învecinate ca rezultat al reducerii incomplete sau lipsei reducerii spațiilor interdigitale în procesul de embriogeneză), dedublarea falangelor distale ale policelui, hipertelorism, afectarea fragmentară a țesutului osos la nivelul oaselor tubulare mari.

Afecțiuni oculare: cataractă, glaucom, retinopatie pigmentară, concreșterea pleoapelor, microftalmie, corioretinită, miopie severă.



Sindromul rubeolei congenitale. A – cataractă; B – glaucom.

Afecțiuni asociate: afecțiuni ale aparatului vestibular, anomalii de dezvoltare ale organelor digestive și urogenitale, hepatosplenomegalie, icter, erupții hemoragice, pneumonii, hipotrofie, hipostatură.

Anomalii biochimice: anemie hemolitică, trombocitopenie.

Investigații paraclinice selective:

- Examenul serologic (în primele 6 luni de viață ale copilului se determină un nivel înalt de anticorpi către virusul rubeolei și prezența IgM specific; de la 6 luni – 1 an de viață se determină un nivel înalt de anticorpi specifici și un nivel scăzut de anticorpi IgG către virusul rubeolei).
- Teste biochimice (bilirubina)
- Ecocardiografia
- Oftalmoscopia
- Ultrasonografia organelor interne
- Radiografia cutiei toracice

Consultații ale specialiștilor: oftalmolog, cardiochirurg, neurolog, surdolog, genetician.

Complicații: panencefalită, diabet zaharat, tiroidită.

Diagnosticul pozitiv al rubeolei congenitale poate fi stabilit în baza analizei datelor clinico-epidemiologice și examenelor de laborator (examenul serologic). În cazul când datele de laborator nu ne confirmă diagnosticul, diagnosticul clinic se bazează pe oricare două simptome de bază (cataractă sau glaucom congenital, viciu cardiac congenital, surditate, retinopatie pigmentară) sau asocierea unuia din simptomele enumerate cu simptomele suplimentare (purpura trombocitopenică, splenomegalia, icterul, microcefalia, meningoencefalita, anomalii ale scheletului, retardul mental).

Tratamentul în rubeola congenitală se efectuează în staționar. În funcție de activitatea infecției, tratamentul se efectuează cu preparate recombinante de interferon și interferonogen. Tratamentul anomaliilor de dezvoltare se efectuează în staționările de profil prin aplicarea metodelor de corecție și reabilitare.

Evoluție. 1/3 dintre pacienți vor duce o viață independentă, 1/3 vor depinde de ajutorul părinților, 1/3 vor necesita asistență instituționalizată. Singura modalitate eficientă de a preveni sindromul de rubeolă congenitală este întreruperea sarcinii!

Profilaxia nespecifică a rubeolei și a consecințelor ei teratogene prevede evitarea contactului femeilor însărcinate cu bolnavi de rubeolă, diagnosticarea exactă și la timp a rubeolei în cazul îmbolnăvirii gravidelor cu suspiecții la rubeolă, determinarea etiologiei focarelor unde s-au aflat gravidele, determinarea statusului imun, monitorizarea serologică a persoanelor neimune (receptive). Este necesar screening prenatal: testarea tuturor gravidelor: titru de Ac în dinamică și Ac tip IgM. Programul de vaccinare în rubeolă: vaccinare în primul an de viață; fetițele la vârsta de 10-15 ani (revaccinare); femeile seronegative înaintea căsătoriei.

CAPITOLUL III

NOȚIUNI GENERALE DESPRE DIAGNOSTICUL PRENATAL AL SINDROAMELOR PLURIMALFORMATIVE

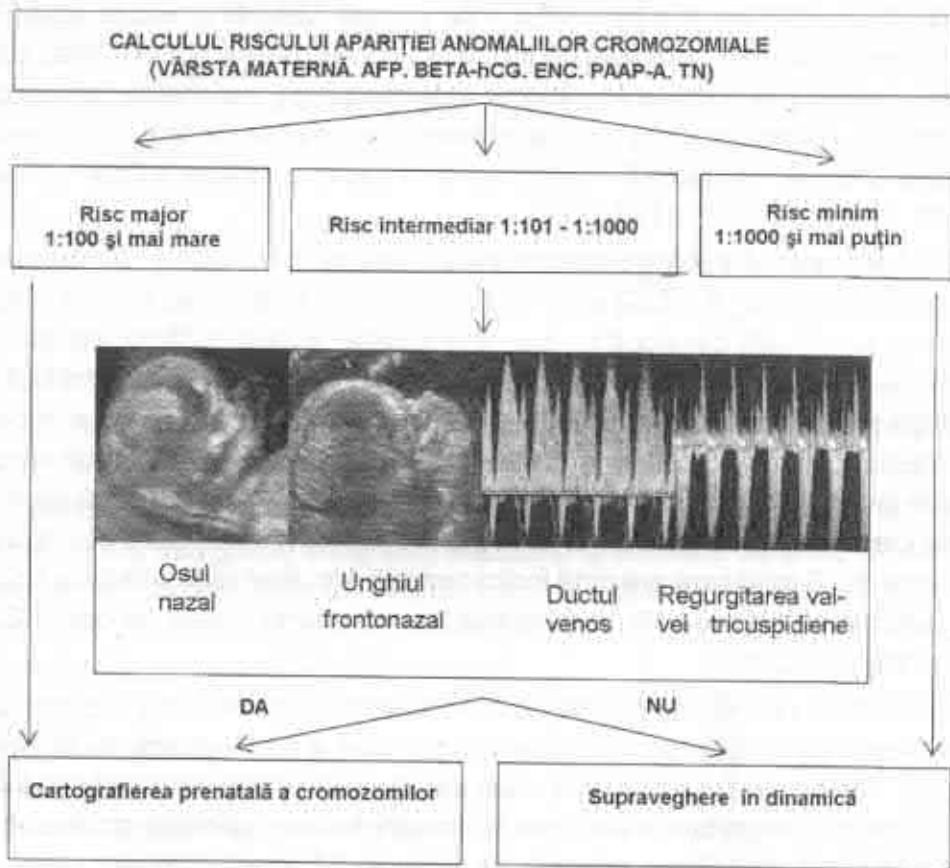
Diagnosticul prenatal reprezintă una din cele mai importante metode de prevenire a nașterii unui copil cu malformații. Progresele tehnologice recente: testul serologic din serul matern, utilizarea ecografiei fetale, procesarea digitală a imaginii, posibilitatea de a preleva și cerceta celulele fetale au oferit noi oportunități în diagnosticul și terapia fetală. S-au întocmit protocoale standardizate pentru evaluarea sarcinii în condiții fiziologice și diferite stări patologice. Recomandările cu cea mai mare autoritate în domeniu sunt cele ale FMF (The Fetal Medicine Foundation), care susțin screening-ul prenatal precoce, de trimestrul I, pentru anomalii cromozomiale. Conform indicațiilor FMF, componenta principală în diagnosticul anomaliilor cromozomiale în perioada prenatală sunt testele de screening de trimestrul I, printre care evaluarea ecografică a translucenței nucale (11 săptămâni) are un rol decisiv [148, 150, 177].

Componentele screening-ului prenatal sunt:

1. Examenul clinic detaliat al gravidei, asociat cu ancheta familială pertinentă.
2. Teste biologice de rutină: grupă sanguină, teste Coombs, glicemie etc.
3. Markerii serici specifici: dozarea alfa-feto-proteinei, beta-hormonului coriogonadotropinei umane; estriolului neconjugat; inhibinei A (PAPP-A); analiza ADN-ului fetal în plasma maternă.
4. Examen ecografic fetal.
5. Testarea genică, materialul de studiu fiind colectat prin amniocenteză sau biopsia vilozităților coriale.
6. Fetoscopia.
7. Radiografia fetală. Ultimele două teste sunt rar utilizate.

În 2005 un grup de savanți englezi condus de K. Nicolaides în baza unor studii multicentrice efectuate pe un lot de 75821 de gravide cu termene de gestație de 11–14 săptămâni, au elaborat un algoritm de depistare a riscului de anomalii cromozomiale. Algoritmul determină riscul individual de apariție a maladiilor cromozomiale având la bază rezultatele examinării femeilor însărcinate în două etape, utilizând sistemul OSCAR (One Stop Clinic for Assessment of Risk). La prima etapă, cu ajutorul unei programe computerizate care include vârsta maternă, indicii alfa-feto-proteinei, beta-hormonului coriogonadotropinei umane, estriolului neconjugat, inhibinei A (PAPP-A) și

translucenței nucale se apreciază riscul individual pentru maladii cromozomiale. În cazul când acest risc este de 1:100 și mai mare gravidei i se propune examenul cariotipului fetal. Riscul mai mic de aceste valori este indicație pentru monitorizarea ulterioară a sarcinii. Valorile intermediare (1:101–1:1000), obținute după testarea la prima etapă, impun necesitatea unui examen aprofundat al gravidei prin evaluarea în timp a osului nazal, indicilor hemodinamici fetalii (regurgitarea valvei mitrale etc.). În cazurile când examenele ecografice nu confirmă indicii patologici, gravida este supravegheată ulterior în grupul cu risc minor [205, 275].



METODE DE SCREENING FOLOSITE ÎN PRIMUL TRIMESTRU DE SARCINĂ (11-14 SĂPTĂMÂNI)

- Vârsta maternă (VM) ≥ 35 ani
- Dublul test (testarea prin AFP+ beta-hCG)
- Triplul test desemnează asocierea dozării AFP cu beta-hCG (gonadotrofina corionică) și estriolul neconjugat (ENC)

- Cvadritestul îmbină: AFP; beta-hCG; ENC și inhibina A-proteină (IAP)
- Evaluarea translucenței nucale
- Evaluarea osului nazal și a unghiului frontonazal (10 săptămâni)

Tehnici neinvazive.

1. Screening-ul markerilor serici materni

Alfafetoproteina (AFP) este o proteină care se formează în ficatul fătului și în sacul vitelin (concentrația maximă este în săptămânile 10-13) și care trece ulterior în lichidul amniotic și secundar în sângele matern, valorile crescând constant până în trimestrul III de sarcină. Valorile crescute ale AFP sunt sugestive pentru defectele de tub neural (anencefalia, spina bifidă), defectele peretelui abdominal (omfalocel, gastroschizis), anomaliile renale cu albuminurie, sarcină multiplă sau semnaleză pericolul de moarte intrauterină a fătului. Valorile mici ale AFP sunt sugestive pentru sindromul Down, trisomia 18, sindromul Turner [10, 150].

Beta-hormonul coriogonadotropinei umane (beta-hCG). Gonadotropina corionică umană (hCG) este o glicoproteină produsă de țesutul trofoblastic și constituită din două lanțuri, alfa și beta, a căror sinteză are loc în momente diferite, dar care se asociază în momentul secreției. Dat fiind faptul că lanțul β este specific pentru hCG, acesta poate fi măsurat chiar și în caz de moleculă intactă. Spencer și colab. (1994) în studiile lor au observat că valorile lanțului liber β sunt mai informative decât ale hCG total și că aceste nivele cresc în caz de sindromul Down și sindromul Turner, spre deosebire de nivelul hCG total care prezintă indici normali. Un nivel redus de beta-hCG este asociat cu trisomia 18. În defectele de tub neural nivelul de beta-hCG este normal [10, 150].

Rezultatele obținute în diferite studii multicentrice cu referință la specificitatea markerilor serici pentru diagnosticul prenatal al unor aneuploidii nu sunt identice, variind de la un studiu la altul, dar în același timp demonstrează cu certitudine rolul important al acestora în prevenirea unor anomalii cromozomiale grave (sindromul Down, trisomia 18, sindromul Turner) [148].

Estriolul neconjugat (ENC) este produs de placentă din precursori furnizați de ficatul fetal. Nivel scăzut poate apărea în trisomia 18 și 21.

Inhibina A-proteină (IAP) este o proteină specifică perioadei de gestație. Micșorarea nivelului ei este sugestivă în trisomia 21. Valorile obținute din determinări au fost interpretate în funcție de valorile mediane pentru respectiva vârstă gestațională, iar rezultatul a fost formulat ca MoM (Multiply of Median) și comparat cu intervalul acceptat pentru risc de 0.4 - 2.5 x MoM.

Folosind programe specializate (Prisca), se pot determina valori ale MoM corectate în funcție de vârsta gravidei, greutatea ei, grupul etnic căruia aparține, statusul de fumătoare/nefumătoare, multiplicitatea sarcinii, eventualele afecțiuni: diabet zaharat etc. Tot aceste programe pot calcula riscul pentru anomaliile urmărite.

Analiza ADN-ului fetal în plasma maternă (provenit din apoptoza celulelor fetale) este una dintre metodele de perspectivă ale diagnosticului maladiilor ereditare. Lo și colab. (1999) au prezentat un șir de argumente care demonstau că în sângele matern în primul trimestru de sarcină apare o cantitate mare de anticorpi față de celulele fetale trofoblastice sau sangvine (trombocite, leucocite) sau eritrocite nucleate de origine fetală (NRBCs = nucleate red blood cells) conținând în nucleul lor o cantitate mare de ADN fetal, care poate fi analizat în aspectul detectării anomaliilor genice la făt [10, 31, 33, 52, 85, 205].

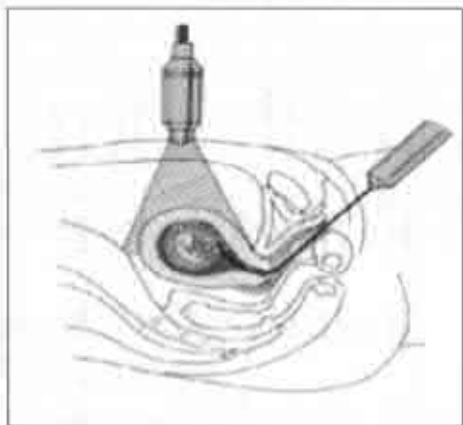
2. Tehnici invazive de diagnostic prenatal

Diagnosticul citogenetic prenatal își propune:

- Identificarea cariotipului fătului
- Examenul AND-lui

Prelevarea materialului pentru testele prenatale se face utilizând tehnici diagnostice invazive ecoghidate:

Biopsia vilozităților coriale (prelevarea de țesut trofoblastic din vilozitățile coriale sub ghidaj ecografic) efectuată la termene de 9-12 săptămâni, folosind următoarele tehnici: biopsia transcervicală cu clește, aspirația transcervicală cu cateter, biopsia transabdominală (placentocenteză). S-a demonstrat că în vilozitățile coriale există un set de celule (citroblaști) care au o activitate mitotică spontană și care permite a obține preparate cromozomiale "directe". Prelevarea de vilozități coriale s-a impus ca metodă de elecție în diagnosticul prenatal de prim trimestru al maladiilor monogenice; este preferată pentru diagnosticul bolilor metabolice, pentru diagnostice de biologie moleculară și citogenetică [31].



Schema prelevării transcervicale a vilozităților coriale.

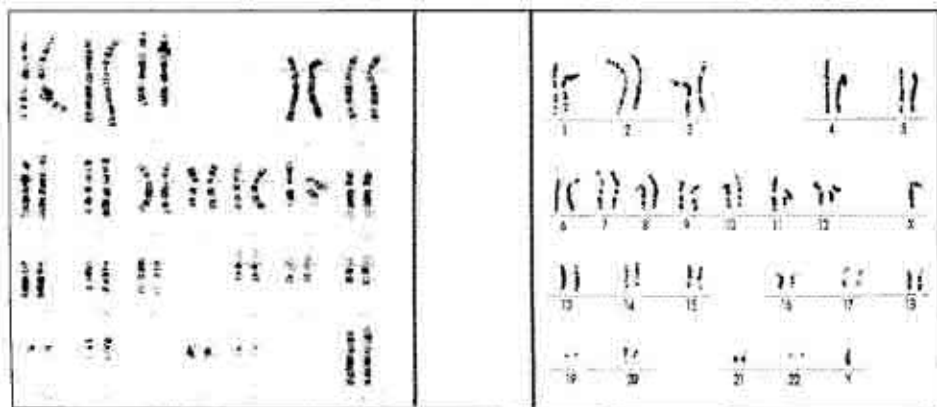
Amniocenteza (prelevarea de lichid amniotic). Lichidul amniotic reprezintă

o suspensie celulară, formată din celule fetale care se descuamează de pe diferite suprafețe ale corpului fătului (cavitatea bucală, căile respiratorii, tractul digestiv, aparatul excretor, epiteliul amniotic). Păstrarea capacității de dividere a acestor celule *in vitro* (păstrate în condiții speciale) stă la temelia examenului citogenetic al fătului. Unele studii sugerează creșterea riscului de anomalii congenitale ale membrilor inferioare (picior strâmb congenital) după efectuarea amniocentezei precoce. Explicația ar fi dată de reducerea cantității de lichid amniotic, procentele raportate fiind 1,3-3,1% [31].

Cordocenteza (analiza limfocitelor sângelui fetal) se practică la paciente care se prezintă târziu pentru diagnostic prenatal.

Fetoscopia (introducerea în uter pe cale transabdominală a fetoscopului, care permite examinarea embrionului sau a fătului și prelevarea țesuturilor pentru examen) ajută la confirmarea unor maladii care nu pot fi diagnosticate prin alte metode (biopsia mușchilor, ficatului etc.)

Identificarea cariotipului fătului. Cariograma reprezintă dispunerea sistematizată a cromozomilor decupați ai unei singure celule, pe baza lungimii, poziției centromerului sau altor criterii morfologice (constricții secundare, sateliți, benzi) precis codificate prin standarde internaționale. Obținerea preparatelor de cromozomi trebuie să satisfacă următoarele condiții: materialul trebuie să conțină celule nucleate în faza de diviziune, să fie posibil blocajul diviziunii celulelor în metafază, obținând astfel preparate cu cromozomi dispuși în același plan. Totalitatea caracterelor (numărul, dimensiunea, structura), cromozomilor într-o celulă determinate prin microscopie constituie cariotipul. Metodologia întocmirii cariotipului este un proces complex și de lungă durată care necesită parcurgerea următoarelor etape:



Cariograma normală A. 46,XX. B. 46,XY.

- analiza vizuală microscopică a preparatelor cromozomiale;
- analiza cromozomilor cu ajutorul desenelor;
- analiza prin fotografiere și aranjarea cariotipului.

Cariotipul normal sau anormal se formulează cu ajutorul unor simboluri și semne, care redau numărul de cromozomi și eventualele anomalii de structură: deficit, surplus sau rearanjamente ale materialului cromozomial. Normele umane sunt determinate de formula: 46, XX; 46, XY.

Analiza ADN-ului este folosită, atât în depistarea mutației, cât și în depistarea purtătorilor sănătoși (heterozigoți pentru gene recesive), în diagnosticul presimptomatic (purtător de gene dominante cu expresie tardivă). Se folosesc fie metode directe (când gena și mutațiile ei sunt cunoscute, iar identificarea acestora este specifică unui individ), fie metode indirecte (când gena nu a fost secvențializată, urmărindu-se transmiterea la mai mulți membri ai familiei a markerilor genetici înlănțuiți cu gena în cauză).

Tehnici utilizate în analiza ADN-ului:

- Izolarea ADN-ului pur (nuclear sau mitocondrial) prin înlăturarea celorlalți constituenți: ARN, proteine, lipide, enzime tip nucleaze.
- Obținerea de fragmente de ADN ce conțin genele de investigat.
- Metoda PCR (Polymerase Chain Reaction).
- Hibridizarea acizilor nucleici.

În practica medicală contemporană pentru identificarea aneuploidiilor este utilizat testul rapid FISH (hibridizarea fluorescentă in situ). Această tehnică utilizează sonde monocatenare marcate radioactiv ce pun în evidență structura unui cromozom sau a unui segment cromozomic pe baza legării complementare a nucleotidelor (adenina cu timina A=T și citozina cu guanina C=G), examinarea în microscopia cu fluorescent utilizând o putere de rezoluție de până la 40Kb (1 Kb = 1000 perechi baze nucleotidice). Folosind una sau mai multe sonde marcate fluorescent, se pot identifica rapid aneuploidiile. Folosind sonde adecvate hibridate pe cromozomi metafazici, se pot identifica diferite anomalii cromozomiale în nucleii interfazici (deleții, duplicații, translocații, inversii).

MARKERII ECOGRAFICI AI MALFORMAȚIILOR CONGENITALE ȘI AI ANOMALIILOR CROMOZOMIALE

Translucența nucală prezintă o colecție lichidiană în regiunea posterioară a gâtului fătului, sau la nivelul întregului corp. Valorile crescute ale edemului nucal sunt direct proporționale cu riscul crescut de anomalii cro-

mozomiale sau alte anomalii și patologii fetale, cariotipul cărora este normal. Cele mai frecvent întâlnite anomalii cromozomiale care prezintă edem nucal însemnat sunt trisomiile 21, 18, 13 și sindromul Turner. La fel, pe baza translucenței nucale crescute în trimestrul I de sarcină se pot detecta 35% dintre feții cu defecte cardiace majore, de aceea se poate spune că translucența nucală crescută reprezintă o indicație pentru ecocardiografia fetală precoce, la fel ca istoricul familial pozitiv sau diabetul zaharat matern [177]. Printre anomaliile de cord care produc translucență nucală crescută sunt: hipoplazia ventriculului stâng, defectele de sept ventricular, defectele de sept atrio-ventricular, tetralogia Fallot, coarctația aortei sau stenoza/atrezia aortei. Mecanismul care duce la creșterea translucenței nucale încă nu este clar, dar se consideră că defectele congenitale sau alte modificări care afectează, fie dezvoltarea, fie funcționarea aparatului cardiocirculator pot predispuce la insuficiență cardiacă fetală care poate da naștere unui edem retronucal. Este necesar de menționat că majorarea dimensiunilor translucenței nucale în trimestrul I nu reflectă neapărat existența unei anomalii cromozomiale sau malformații congenitale, ci este doar un indiciu care impune evaluarea detaliată a sarcinii la etapele II și III ale asistenței medicale. Limită patologică este considerată valoarea edemului nucal $\geq 3\text{mm}$. Măsurarea se face între săptămânile 11–14 de gestație.



Sindromul Down. A - edem nucal; B - ecografie fetală. Edem nucal de 5 mm.

Măsurarea translucenței nucale trebuie să respecte următoarele condiții:

- secțiune perfect sagitală a fătului, cu capul fetal în poziție neutră;
- imagine mărită, astfel încât pe ecran să apară doar profilul fetal și porțiunea superioară a toracelui, iar capacitatea măsurătorilor să fie de 0,1 mm;

- contrast redus, astfel încât liniile ecogenice care definesc translucența nucală să fie clare și subțiri; se măsoară și se ia în calcul grosimea maximă a translucenței [9, 105].

Osul nazal. Evaluarea ecografică a osului nazal și a unghiului frontonazal, folosită ca marker de detecție, în special a sindroamelor Down și Edwards este destul de dificilă din punct de vedere tehnic, dar specificitatea datelor este foarte înaltă. Absența osului nazal constată un mare risc de boală. Pentru evaluarea precisă a acestui test trebuie să se respecte următoarele condiții:

- secțiune sagitală a fătului, cu transductorul paralel cu profilul fetal;
- imagine mărită, astfel încât pe ecran să apară doar profilul fetal și porțiunea superioară a toracelui;
- osul nazal trebuie să apară ca o structură mai ecogenică decât pielea fetală; imaginea ecografică pe baza căreia se poate susține prezența osului nazal este formată din trei linii: două linii paralele, la baza frunții, dintre care cea superioară este imaginea pielii din regiunea respectivă, iar cea inferioară, care trebuie să fie mai groasă și mai ecogenică, este imaginea osului nazal.

Unghiul frontonazal. Acest marker ecografic a fost propus de J. Sonek și colab. în 2006 și prezintă aprecierea unghiului între marginea superioară a maxilarului și osul frontal. Termenele de apreciere sunt în limita 11–13/6 săptămâni. Valorile mai mari de 66,6–89,5° sunt considerate sugestive pentru sindroamele Down și Edwards [10, 31, 275].

Markerii ecografici generali caracteristici pentru anomalii cromozomiale sunt: stagnarea creșterii intrauterine, oligohidramniosul, hidramniosul, tahicardia fetusului, devierea de la limita normei a circumferinței craniului, lungimii femurului, diametrului transversal al pavilioanelor urechilor, lățimea suturii frontale craniene, lungimea maxilarului, osului nazal și a unghiului frontomaxilar, grosimea cordonului ombilical, artera ombilicală unică, dimensiuni crescute ale placentei, viteza fluxului sangvin în ductul venos, regurgitarea valvei tricuspidiene. În primul trimestru de sarcină la termene de 11–14 săptămâni pot fi diagnosticate: anencefalia, encefalocelul, holoprocencefalia, hernia ombilicală (fiziologică până la 12 săptămâni), omfalocelul voluminos (masa herniată poate să conțină ficatul sau stomacul alături de anse intestinale), gastroschizisul, agenezia renală, hidronefroza, pielectazia, megavezica, rizomelia, mezomelia, focomelia, spina bifida. Rata depistării prenatale a malformațiilor este determinată de 2 factori principali: calificarea specialistului de profil și performanța utilajului folosit [105, 142, 260, 275].

METODE DE SCREENING FOLOSITE ÎN AL DOILEA TRIMESTRU DE SARCINĂ

(15-24 săptămâni)

- Vârsta maternă ≥ 35 ani
- Triplul-test (VM + AFP + β -hCG + ENC)
- Markeri ecografici (ventriculomegalie, pliu nucal, intestin hiperecogen, focus ecogen intracardiac, arteră ombilicală unică, chist al plexurilor co-roidiene, regurgitarea valvei tricuspidiene, ductul venos)
- Evaluarea prezenței/hipoplaziei osului nazal și a unghiului frontomaxilar
- Evaluarea morfologică (19-21 săptămâni)
- Evaluarea biometrică
- Velocimetria Doppler (artere uterine: 20-24 săptămâni)
- Rezonanța magnetică fetală (RMN).

Indicații clinice pentru diagnosticul prenatal

- ◆ Vârsta avansată a gestantei (> 35 ani), a tatălui (>45 ani)
- ◆ Prezența markerilor biochimici pozitivi
- ◆ Prezența markerilor ecografici caracteristici maladiilor cromozomiale
- ◆ Prezența malformațiilor vizibile la ultrasonografia fetală
- ◆ Maladii ereditare și patologii cromozomiale la unul dintre părinți
- ◆ Existența în familie a unui copil cu anomalie cromozomială *de novo*.
- ◆ Istoric familial de boală monogenică care poate fi diagnosticată la fetus prin analize biochimice sau ale ADN-lui
- ◆ Rude de gradul I cu o malformație unică de cord sau un sindrom malformativ.
- ◆ Nașteri cu nou-născuți morți
- ◆ Avorturi spontane repetate
- ◆ Determinarea sexului fetal în cazul maladiilor X-lincate în familie
- ◆ Agresiuni teratogene în primul trimestru de gestație sau în perioada pre-concepțională (3 luni anterioare) - folosirea preparatelor medicamentoase teratogene, a narcoticelor, a alcoolului, radiații ionizante etc.
- ◆ Consangvinitate
- ◆ Risc rasial sau etnic

CAPITOLUL IV

PROFILAXIA MALFORMAȚIILOR CONGENITALE CARDIACE

Ultimele decenii ridică cu tot mai multă acuitate problema prevenirii malformațiilor congenitale, inclusiv a MCC. Funcționarea eficientă a unui sistem de prevenție a maladiilor congenitale este raportată în principal la două obiective esențiale:

1. Este important ca instituțiile medicale să fie dotate cu utilaj performant necesar pentru organizarea unei reproduceri sănătoase (diagnosticul preconcepțional, diagnosticul prenatal etc.) și să asigure un nivel înalt de pregătire a cadrului medical în problemele teratologiei, geneticii, diagnosticului contemporan al malformațiilor congenitale.
2. Asigurarea de către Organele de Stat a unui nivel decent de viață, organizarea protecției muncii, ocrotirea mediului ambiant, implementarea programelor de pregătire a adolescenților pentru viața de familie, planificarea conceperii și nașterii unui copil.

Sunt acceptate 3 nivele în profilaxia MCC [227].

Nivelul I. Este organizat de către Centrul Medicilor de Familie al Serviciului de Asistență Medicală Perinatală de nivelul I (unde funcționează și un cabinet de planificare familială), Centrul de Sănătate, Oficiile Medicilor de Familie și are ca obiectiv principal prevenția primară. Un rol decisiv în prevenirea malformațiilor congenitale de cord la nivelul medicinei primare îl au medicii de familie în colaborare cu pediatrii din secțiile consultative.

Prevenția primară include măsuri de preîntâmpinare a cauzelor bolii: a) prin măsuri aplicate mediului; b) măsuri orientate asupra omului.

Prin măsuri de igienă a mediului (păstrarea normelor de calitate a apei, aerului, solului), asigurarea unui nivel decent de viață, eliminarea factorilor ocupaționali nocivi va fi posibilă reducerea unei părți dintre factorii de risc implicați în apariția malformațiilor congenitale de cord.

Prevenția primară a malformațiilor, orientată asupra persoanei în parte, include măsuri având ca scop depistarea și tratamentul maladiilor cronice, respectarea principiilor modului sănătos de viață, fortificarea rezistenței pasive a persoanelor prin vaccinare (în special a fetelor contra rubeolei), ridicarea nivelului de educație sanitară a populației prin intermediul presei, radioului, televiziunii. Educația planificată a populației trebuie începută din liceu. Tinerii trebuie să primească toate informațiile necesare despre efectele acțiunii factorilor mutageni, teratogeni asupra codului genetic uman și să conștientizeze că proble-

mele actuale reale care deteriorează potențialul biologic și genetic al populației tinere sunt bolile sexual transmisibile (sifilisul, infecția cu virusul HIV, infecția cu *Chlamidia*, virusul herpetic, virusul citomegaloviral), consumul de droguri și alcool, fumatul, alimentația nerațională, obezitatea, stresul, diabetul etc.

Ținând cont de faptul că 30-35% din malformațiile congenitale de cord sunt asociate cu diferite maladii genetice (cromozomiale, genice și genomice) este foarte important ca medicul de familie să participe activ în depistarea și trimiterea la consultul geneticianului a copiilor cu simptome evocatoare pentru malformațiile congenitale. Printre acestea pot fi enumerate:

- Tulburări de creștere
- Stigme ale embriogenezei (dismorfie cranio-facială, dermatoglife, malformații congenitale ale scheletului etc.)
- Intersexualitate
- Pubertate precoce sau tardivă
- Hipogonadism, hipospadie, criptorhidie
- Hernie inghinală oblică externă la fete (suspecte la un sindrom de feminizare testiculară). Persoanele sunt cromatin negative

Medicul de familie trebuie să furnizeze toate datele despre rezultatele investigațiilor copiilor efectuate de medicii din cabinetele pentru sugari, de medicii din instituțiile de învățământ preșcolar și liceean, comisariatele militare (în care medicul de familie nu participă) și prin intermediul unor consultații interdisciplinare să decidă asupra necesității consultului medico-genetic al acestor copii. Medicul de familie trebuie să contribuie activ la identificarea cuplurilor cu risc genetic sau malformativ (în perioada preconcepțională) și să asigure consultul acestora în centrele genetice. La fel, medicul de familie trebuie să încurajeze consultațiile premarțiale și să descurajeze sarcina la femei peste 35 ani.

Un rol, nu mai puțin important, în profilaxia malformațiilor de cord la nivelul asistenței primare îl are personalul medical (obstetrician) din cabinetele de planificare familială din cadrul Centrului Medicilor de Familie al Serviciului de Asistență Medicală Perinatală de nivelul I care organizează examinarea premarțială a tinerilor, determină factorii de risc preconcepționali (pentru malformații, boli cromozomiale), acordă asistența necesară atât persoanelor cu dereglări ale funcției de reproducție, cât și femeilor însărcinate. În cazul existenței unui risc major pentru malformații congenitale, este necesară o ecografie fetală de nivelul I. Conform opiniei mai multor specialiști de profil (Haak și colab., 2002; Chasen și colab., 2003), prima ecografie se practică

În jurul vârstei gestaționale de 7+ 3 săptămâni și are rolul de a confirma sarcina, a aprecia anatomia fetală, vârsta de gestație, volumul sacului amniotic, numărul, poziția și viabilitatea feților. În această perioadă sunt vizualizate doar anomaliile grosiere și se pot evidenția unele semne ecografice „de alarmă”. Pentru anomaliile cromozomiale (una din cauzele MCC) sunt caracteristice următoarele „semne de alarmă”.

- Îngroșarea pliului nucal (sugestiv pentru sindromul Down)
 - Excesul de piele pe ceafă (sugestiv pentru sindromul Turner sau pentru sindromul Down)
 - Întârzierea precoce a creșterii (sugestiv pentru trisomii)
 - Placentă mare (sugestiv pentru hidrops, triploidii)
 - Higroma chistică, *pterygium coli* (sugestiv pentru sindromul Turner).
- Prezența semnelor de alarmă necesită consultația specialiștilor de la nivelul II de asistență medicală.

Activitatea medicului de familie în aspectul prevenției malformațiilor congenitale trebuie să se finalizeze cu selectarea familiilor cu risc pentru malformații congenitale și organizarea trimiterii lor spre consult medico-genetic la etapele următoare.

Indicații pentru consultul medico-genetic:

- Vârsta avansată a gestantei (> 35 ani), a tatălui (>45 ani).
- Familii în care este un copil cu sindrom plurimalformativ sau cu anomalie de cord.
- Istoric familial de boală monogenică la unul dintre părinți.
- Familii în care este un copil cu retard fizic și mental important, tulburări severe de comportament.
- Familii în care este un copil cu ambiguitate sexuală.
- Familii în care sunt constatate agresivități teratogene în primul trimestru de gestație sau în perioada preconcepțională (3 luni anterioare).
- Familii în care sunt constatate avorturi spontane repetate, nașteri cu nou-născuți morți.
- Consangvinitate.

Nivelul II asigură asistență medicală în Centrele Perinatologice regionale de nivelul II și cabinetele de investigații cu ultrasunete ale spitalelor raionale.

Aici se inițiază principiile **prevenției secundare**, acordând asistență medicală în probleme de contracepție modernă și diagnostic prenatal. La acest nivel se asigură asistența specializată prin consultul medicului genetician, care întocmește o anchetă genetică corespunzătoare cu aprecierea arborelui genealogic, și se determină tactica de diagnostic și tratament ulterior. În cazul gravidelor cu risc pentru malformații și semne „de alarmă” depistate la ecografia de nivel I, se face a doua ecografie fetală. Ecografia de nivel II se execută transabdominal sau endovaginal și prezintă o ecografie detaliată, efectuată de specialiști care cunosc anatomia fetală și care pot face screening-ul anomaliilor pe baza unor protocoale standard. La acest nivel pot fi diferențiate malformațiile de cord, defectele de tub neural (anencefalie, chisturi cerebrale, encefalocel, holoprozencefalie, hidrocefalie, microcefalie, *spina bifida*), anomaliile scheletice (displazie osoasă, artrogripoză, picior strâmb), malformațiile urogenitale (hidronefroză, hidroureter, agenezie renală, rinichi polichistici), hernia diafragmatică, atrezia esofagiană sau duodenală. Utilizând ecografe performante, aceste anomalii pot fi depistate începând cu a 8-a săptămână de gestație [260].

Nivelul III. Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală.

Măsurile de prevenție a malformațiilor congenitale la acest nivel țin de:

- Stabilirea diagnosticului de certitudine, prin metode contemporane de diagnostic prenatal (ecografie fetală, examenul citogenetic după prelevarea celulelor fetale prin amniocenteză sau biopsia corionului).
- Efectuarea diagnosticului individual al riscului nașterii unui copil malformativ asociat cu unele maladii ereditare (metode computerizate).
- Aprecierea riscului unui individ de a moșteni o boală genetică.
- Diagnosticul genetic preimplantariu pentru cuplurile cu risc major de a transmite descendenților lor o maladie genetică. Se face fertilizare *in vitro* se obțin 1-2 blastomere ce sunt analizate genetic, apoi embrionii neafecțați sunt introduși în uterul femeii, pregătită pentru sarcină.

Concomitent acest centru ghidează:

- Screening-ul populațional sau familial menit să „caute” persoanele deja asociate cu o boală genetică sau predispoziția genetică la o boală în simptomatologia cărora se regăsesc malformațiile congenitale de cord. Unele persoane sănătoase din aceste familii, în special rudele de gradul I, au un risc crescut de a moșteni și a transmite anomalia genică. Există următoarele tipuri de screening populațional sau familial: screening-ul

prenatal (identificarea gravidelor cu risc înalt de maladii genetice; screening-ul neonatal pentru unele maladii genetice care nu se pot depista clinic la naștere, dar au un impact sever asupra copilului dacă se depistează tardiv (fenilcetonuria, hipotiroidia) și screening-ul purtătorilor de mutații dominante sau recesive pentru o anumită boală monogenică.

- Elaborarea Registrelor Naționale ale MCC realizate cu scop de a acumula date despre bolnavii cu MCC, precum și despre rudele lor ce au un risc genetic crescut. Aceste registre permit inițierea unor acțiuni de diagnostic prenatal, presimptomatic care contribuie mult la micșorarea morbidității prin MCC.

ECOCARDIOGRAFIE PRENATALĂ

Diagnosticul prenatal este o metodă eficientă de prevenție a malformațiilor congenitale de cord. Bazele examenului cardiologic prenatal au fost puse încă în anii 1950-1960. Studiile efectuate de Dawes și colab. (1955), Rudolph și Heymann (1967), Friedman și colab. (1983) au relevat particularitățile circulației fetale și modificările hemodinamicii care au loc la nașterea fătului. Descoperirea ultrasunetului în anii 1960-1970 și aprecierea calităților acestuia în diagnosticul medical au creat noi posibilități de a studia patologia cardiacă fetală. Primele examene cu ultrasunet ale cordului în modulul M la făt au fost efectuate de Winsberg în 1972. Lindsey Allan, Lange și colab. în 1980 publică primele date despre parametrii ecocardiografici ai embrionului, obținute în imaginile bidimensionale. Descoperirea efectului Doppler și implementarea dopplerografiei numite PULSATIL și CONTINUU a dat posibilitatea de a cuantifica viteza, direcția fluxului sangvin la făt. (Sahn și Mac, 2000).

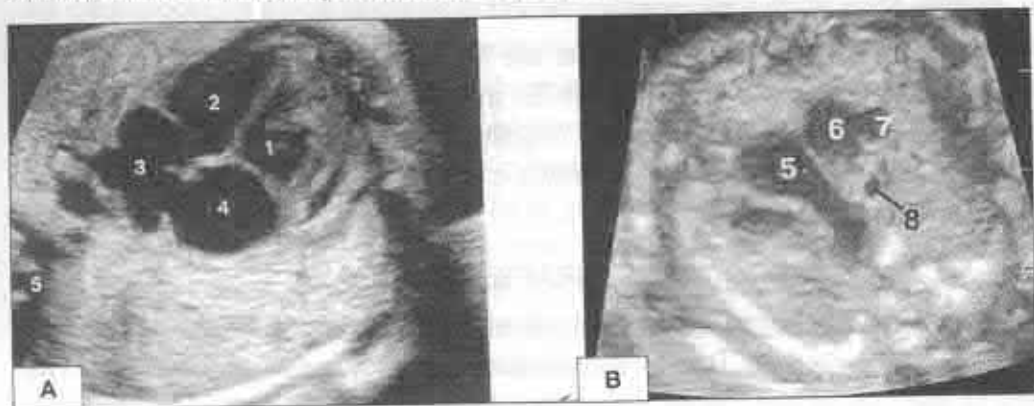
Actualmente examenul ecocardiografic fetal poate fi efectuat utilizând:

- Scanarea bidimensională
- Doppler continuu și pulsatil
- Modulul M
- Doppler color
- Power Doppler

Pentru examenul cordului fătului sunt suficiente 4-5 „secțiuni” transfetale efectuate prin abdomen și torace [274].

Prima imagine reflectă poziționarea cordului cu aorta în partea stângă a coloanei și cu vena cavă superioară spre dreapta. Stomacul și inima la fătul sănătos sunt poziționate în partea stângă. Imaginea cu 4 camere arată poziția atriului stâng în fața coloanei și a VD mai jos de stern. Tractul

de ieșire stâng este prezentat de aortă, vizualizată în centrul VS. Tractul de ieșire drept este reflectat în imagine de trunchiul pulmonar cu origine din VD (poziționat anterior). Vasele magistrale sunt vizualizate în segmentul conexiunii cu arcul ductal și aorta descendentă.



Ecocardiografie fetală. A- imagine cu 4 camere; B- secțiune prin 3 vase. 1-AD; 2- VD; 3-VS; 4-AS; 5- secțiune transversală a coloanei vertebrale. B- secțiune prin 3 vase 5-AP; 6-Ao; 7-VCS; 8-traheea.

Imaginile obținute prin axa scurtă caracterizează arcul ductal anterior și arcul aortei poziționată transversal. Imaginile obținute prin secțiunea apicală furnizează date despre anatomia valvei mitrale. Axa sagitală determină localizarea venei cave inferioare și superioare, care în cordul sănătos se revarsă în AD (Gardiner, 2001; Bronshtein și Zimmer, 2002). Ecocardiografia Doppler prezintă date despre viteza fluxului sangvin prin valvele atrioventriculare și semilunare, în venele și arterele cordului, caracterizează șunturile cardiace, permite a calcula presiunea în vasele magistrale.

O imagine completă a inimii fătului în prezența unui utilaj de performanță se poate obține prin ecografie transabdominală deja în a 16-a săptămână de sarcină și prin ecografie transvaginală în a 12-14-a săptămână de sarcină. Acest lucru a devenit posibil datorită utilizării sondelor vaginale de înaltă frecvență 5-9 MHz și a Doppler-ului color care, permițând o vizualizare rapidă și mai bună a vaselor mici, reduc durata examinării, mărind însă sensibilitatea (Allan, 2003). În opinia mai multor specialiști de vază, vârstele gestaționale optime pentru efectuarea ecocardiografiei sunt săptămânile 18-20 în cazul pacientelor cu risc ridicat și săptămânile 20-24 în cazul pacientelor cu risc scăzut (Kitchiner, 2004). Allan (2003) propune ca ecocardiografia fetală la gravide cu risc crescut să fie efectuată la termene de 12-14 săptămâni, monitorizând sarcina (pentru a detecta defectele neobservate la inițierea examenului) până la 20

săptămâni de gestație. Ecocardiografia fetală la gravidele cu risc ridicat pentru malformații congenitale se va efectua în centre de nivel II sau III.

Indicații pentru ecocardiografia fetală.

1. Mamă cu vârstă > 35 ani la care dublul sau triplul test de trimestru I-II s-a dovedit a fi pozitiv, iar ecografia fetală a prezentat valori crescute ale edemului nucal.

2. Polihidramnios depistat la ecografia fetală de nivel II.

Malformațiile cardiace asociate cu polihidramnios sunt:

- Atrezia valvei tricuspide sau a arterei pulmonare
- Aritmii (tahiaritmii)
- Ectopia cordului
- Agenezia ductului venos
- Tumori cardiace (rabdomiom)

3. Prezența anomaliilor extracardiace diagnosticate în timpul unui examen ecografic al fătului.

Anomalii extracardiace asociate cu MCC și prevalența malformațiilor de cord (Drose, 2000)

Malformații extracardiace	Incidența defectelor cardiace congenitale (%)	Tipuri de defecte cardiace congenitale(%)
Sistem nervos central: - hidrocefalie - agenezia corpilor caloși	4,5-4,8 14,9	DSV, DSA DOVD
Gastrointestinale: - fistulă traheo-esofagiană și/sau atrezie esofagiană - atrezie duodenală - atrezie jejunală - anus neperforat	14,7-39,2 17,1 5,2 11,7	DSV, DSA, TF, CoAo DSV, CAV DSV TF, DSV
Defecte ale peretelui abdominal - gastroschizis - hernie ombilicală - hernii diafragmatice	0-7,7 19,5-32 9,6-22,9	TVM, CAV, DSV TF TF
Aparatul urogenital - agenezie renală (bilaterală) - agenezie renală - rinichi în potcoavă - hidronefroză	42,8 16,9 38,8 2,1	DSV, CoAo DSV, CoAo DSV, CoAo DSV, CoAo

CAV-canal atrioventricular comun; DSV-defect de sept ventricular; DSA-defecte de sept atrial; TF-tetralogia Fallot; CoAo-coarctația aortei; DOVD-ventricul drept cu dublă cale de ieșire; TVM-transpoziția vaselor mari.

4. Factori de risc familiali:

a) Predispoziție genetică la anomalii ale unei singure gene, precum:

- Sindromul Marfan
- Sindromul DiGeorge
- Sindromul Noonan
- Sindromul Holt-Oram
- Sindromul William

b) Existența în familie (gradul I de rudenie) a altor persoane cu malformații congenitale de cord. În cazul nașterii unui copil cu MCC riscul crește în cazul următoarei sarcini cu 2%. Dacă sunt afectați 2 sau mai mulți frați, riscul ajunge la 10%.

c) Existența în familie a mai multor persoane cu sindrom malformativ sau cu retard mental.

Așa dar, diagnosticul prenatal este una dintre metodele principale în prevenirea bolilor congenitale și ereditare grave, permițând în primul rând optimizarea oportunităților terapeutice, cu indicarea selectivă a avortului terapeutic, a diagnosticului preconcepțional, fertilizării *in vitro* și, nu în ultimul rând, face posibilă ameliorarea impactului psihologic negativ, pe care îl are asupra părinților nașterea unui copil malformat. Ecografia fetală în condițiile în care este efectuată la un utilaj performant și de un specialist calificat, conștient de marea responsabilitate asumată, în primul rând față de pacientul reprezentat de făt, dar și față de familia acestuia și nu în ultimul rând față de societate, este metoda de elecție în prevenirea nașterii unui copil cu malformații embrio-fetale, inclusiv cele ce au în simptomatologia lor malformații congenitale de cord.

GLOSAR

Aberație cromozomială

Abatere cu privire la numărul sau structura cromozomilor.

Acid dezoxiribonucleic

ADN - una dintre cele mai complexe molecule organice, se găsește în fiecare celulă a unei ființe vii și este esențial pentru identitatea oricărui organism, fiind un suport al controlului activității celulare și al transmiterii caracterelor ereditare.

Acid nucleic

Compus organic complex, alcătuit dintr-un lanț de nucleotide. Există: ARN (acid ribonucleic) și ADN (acid dezoxiribonucleic).

Acrocefalie (sin. craniu în turn, hipsicefalie, oxicefalie, pirgocefalie)

Malformație din grupul craniostenozelor, datorită osificării precoce a suturilor coronare și sagitale care împiedică dezvoltarea craniului în sens lateral și anteroposterior, permițând ca expansiunea să se facă numai în înălțime.

Agenezie

Defect de dezvoltare a unui țesut sau a unui organ prin afectarea embrionului din cauza unei anomalii a mesajului ereditar sau a unei embriopatii.

Alelă

Forma diferită a unei gene care determină o trăsătură diferită a unui caracter.

Alfaproteină

Proteina care se formează în ficatul și în sacul vitelin și care este prezentă în lichidul amniotic și secundar, în sângele matern.

Amélie

Malformație congenitală ce constă în absența celor patru membre.

Amniocenteză

Procedură de diagnostic prenatal, efectuată în trimestrul al doilea de sarcină; de obicei, prin puncție transabdominală se extrage lichid amniotic care conține și celule fetale. Celulele fetale sunt investigate citogenetic și biochimic cu scopul de a evidenția structura genetică a produsului de concepție.

Anencefalie

Monstruoșitate incompatibilă cu viața, caracterizată prin absența cerebelului și a encefalului, asociată cu absența oaselor plate ale cutiei craniene.

Anencefalomielie

Monstruoșitate incompatibilă cu viața, caracterizată prin absența cerebelului și a măduvei spinării.

Aneuploidie

Număr anormal de cromozomi, în plus sau în minus.

Aniridie

Lipsa congenitală sau posttraumatică a irisului.

Arahnodactilie

Deformație congenitală caracterizată prin alungirea și subțierea excesivă a degetelor, care apar asemănătoare picioarelor unui păianjen.

Arbore genealogic

Reprezentare grafică a legăturilor de rudenie dintre membrii unei familii sau unui grup de familii înrudite.

ARN

Acid nucleic care utilizează informația ereditară purtată de către acidul dezoxiribonucleic pentru a sintetiza proteinele.

Autozomi

Cromozomii somatici sau nesexuali; la om sunt reprezentați de perechile 1-22.

Bandare

Tehnici de colorație speciale, prin care fiecare cromozom apare cu un model caracteristic de benzi transversale, model care permite identificarea fiecărui cromozom, dar și descrierea precisă a aberațiilor cromozomiale de structură, evidențiază diferențele structurale dintre specii apropiate pe scara evolutivă.

Biopsia vilozităților coriale

Procedură de diagnostic prenatal, efectuată în primul trimestru de sarcină; se recoltează cu un cateter țesut extraembrionar, identic genetic cu celulele fetale care se examinează în vederea depistării defectelor citogenetice, enzimatice sau genetice.

Blefarofimosă

Micșorarea deschiderii fantei palpebrale

Brahicefal

Cranii cu diametrele longitudinal și transversal aproape egale.

Brahidactilie

Malformație a degetelor caracterizată prin scurtimea degetelor datorită lipsei unei articulații interfalangiene.

Brahimelie

Prezența unor membre foarte scurte.

Brushfield, pete

Pete cenușii sau galbene, pale, prezente uneori la periferia irisului. Pot apărea independent sau asociat cu sindromul Down.

Camptodactilie

Sechele în urma unor procese metabolice sau malformație congenitală, constând din flexiunea permanentă a unuia sau mai multor degete de la mână, predominând la nivelul articulației falangei cu falangina.

Cariotip

Formula ce exprimă constituția cromozomială a unui individ; cromozomii unei celule somatice sunt ordonați după anumite criterii: mărime, poziția centromerului, constricții secundare, sateliți, model de bandare.

Cataractă

Tulburarea transparenței cristalinului. Cataracta este o peliculă fină, opacă, apărută la nivelul cristalinului, care blochează pasajul fasciculului luminos către retină, cauzând tulburări de vedere.

Chist

Tumoare benignă de forma unei pungii închise, plină cu un conținut lichid, semilichid sau gazos, care se dezvoltă în ovar ca parte a procesului normal de producere de ovule.

Cifoscolioză

Curbare în sens anteroposterior și lateral a coloanei vertebrale.

Citogenetică

Ramură a geneticii care studiază componenții celulari ai eredității: genele, cromozomii.

Colobomă

Malformație congenitală a ochiului constând dintr-o fisură localizată la nivelul pleoapelor, irisului, coroidei sau retinei.

Condromalacie

Ramoliment al cartilajelor articulare, frecvent îndeosebi la nivelul rotulei.

Congenital

Prezent la naștere; nu se referă la cauză.

Coxa valga

Diformitate congenitală sau câștigată, caracterizată prin mărirea unghiului de înclinație al colului femural până la dispariția sa, astfel încât gâtul femurului aproape continuă în aceeași direcție diafiza.

Coxa vara

Diformitate congenitală sau câștigată în care înclinația colului femural se micșorează, ajungând până la un unghi drept sau până la o unghiulație mai mică.

Craniostenoză

Închiderea prematură a suturilor oaselor craniului.

Criptorhidie

Anomalie congenitală caracterizată prin oprirea testiculului în cavitatea abdominală sau în canalul inghinal.

Cromozom

Corpuscul colorat, purtător de informație genetică, vizibil în timpul diviziunii celulare. Ca număr, formă, dimensiune și model de bandare este caracteristic pentru fiecare specie.

Deglutiție

Actul de a înghiți bolul alimentar, un lichid sau salivă, prin trecerea acestora din gură în faringe, executată voluntar, urmată de progresiunea reflexă în faringe și apoi în esofag.

Deleție

Anomalie structurală a genomului constând în pierderea unui segment de genă (deleție de genă) sau a unui segment cromozomial (delecție cromozomială). Segmentul deletat poate fi terminal sau interstițial.

Diploid

Cellulă sau organism cu două seturi de cromozomi pentru fiecare autozom și cu doi cromozomi ai sexului. La om, în celulele somatice numărul diploid de cromozomi este 46, dublu față de gameții.

Displazie

Displazia este un termen prin care sunt definite, în principiu, toate anomaliile de dezvoltare ale unui țesut, ale unui organ sau ale unei părți dintr-un organ. În practică se delimitează: 1. displazii care survin în cursul dezvoltării embrionare sau disembrioplazii - se manifestă prin malformații sau deformații fixe și definitive; 2. displazii produse după naștere, la nivelul unor țesuturi care au conservat capacitatea de reconstrucție și de diferențiere - acestea sunt dobândite și reversibile, afectând îndeosebi țesuturile cu reînnoire rapidă. Displazii care apar după naștere au cauze exogene, de regulă cauze trofice, de unde rezultă relația dintre displazie și distrofii.

Dominant

Caracter controlat genetic care se manifestă fenotipic numai în stare de heterozigot.

Duplicație

Anomalie cromozomială structurală care constă în apariția în doză dublă a unei gene sau a unui segment cromozomial în cadrul aceluiași cromozom.

Durere lancinantă

Durere asemănătoare cu înțepătura provocată de un corp tăios care pătrunde brusc în adâncimea țesuturilor.

Ecocardiografie transesofagiană

Furnizează imagini mai precise ale auriculelor, ale septului interauricular și ale valvei mitrale. Acest examen necesită existența unui material de reanimare, deoarece se poate produce o tulburare de ritm sau o falsă rută după vărsături.

Ecocardiografie transtoracică

Se utilizează o sondă ecografică plasată pe torace, în fața inimii.

Eco-Doppler vascular

Examen ecografic (bazat pe utilizarea ultrasunetelor) destinat explorării arterelor și venelor. Este un examen nedureros, a cărui durată nu depășește 40 minute, nu necesită spitalizare și nu antrenează vreun efect secundar.

Ecografia Doppler

Ecografia Doppler permite evidențierea unui flux de sânge, urină sau orice alt fluid, inclusiv ascultarea semnalului emis de fluidele examinate. Imaginea și sunetele sunt proiectate pe un monitor și se pot imprima pe hârtie. Permite vizualizarea unei structuri anatomice (inimă, artere, vene), la fel ca la orice ecografie, în vederea identificării anomaliilor funcționale.

Ecografie

Examinare imagistică bazată pe ultrasunete, ieftină, fără efecte secundare, de primă intenție pentru abdomen, pelvis, tiroidă, sân, făt, transfronțian, artere, vene, articulații, mușchi, tendoane, ganglioni, glande submandibulare.

Ecografie fetală

Examen care permite vizualizarea fătului, prin folosirea tehnicii cu ultrasunete.

Ecografie intravaginală

Ecografie realizată cu ajutorul a 2 sonde ecografice: una intravaginală și cealaltă suprapubiană.

Ectoderm

Foița superficială a embrionului tridermic al vertebratelor. Ectodermul cuprinde: neuroectoblastul (din care derivă sistemul nervos și organele de simț), epiblastul (formator al epidermului glandelor anexe și fanerelor) și lofoblastul.

Ectropion

Eversiunea uni- sau bilaterală a pleoapei.

Ectopie

Poziție anormală a unui organ.

Encefalocel

Termen generic pentru mai multe malformații congenitale cranioencefalice. Constă din asocierea unui cranioschizis prin care hemiază sub piele dura mater cefalică împreună sau fără o porțiune subiacentă din encefal.

Enoftalmie

Înfundarea globului ocular în orbită.

Embriotoxon

Opacitate inelară corneeană în jurul irisului.

Epispadie

Anomalie congenitală constând în deschiderea uretrei pe fața dorsală a penisului ~ elitotoridian, anomalie congenitală la femeie constând din absența totală sau parțială a peretelui superior al uretrei, flancat de clitoris bifid, ~ subsimfizar, anomalie congenitală la femeie constând din absența totală a peretelui superior al uretrei.

Exoforie

Tendință de a devia ochiul în afară; strabism divergent latent.

Exoftalmie

Propulsie în afară a globului ocular.

Facomatoză

Boală congenitală, de obicei ereditară, caracterizată prin malformații și facoame care afectează nervii, ochii și pielea.

Fenotip

Ansamblul caracterelor observabile, aparente ale unui individ, determinate pe de o parte de factori ereditari (genotip), dar și, într-o oarecare măsură, de influența exercitată prin condițiile mediului ambiant. În patologie, unele modificări ale genomului pot determina fenotipuri caracteristice, definind anumite sindroame.

Fetus

La specia umană, produsul de concepție după a treia lună de sarcină (până în acest moment fiind numit embrion). Fetusul la termen cântărește circa 3 200 g și măsoară circa 50 cm în lungime. La naștere este acoperit de un înveliș sebaceu (vernix caseosa); regiunea cervicală, umerii, axilele și regiunile inghinale sunt acoperite de un păr foarte fin, lanugo. Ritmul său cardiac normal este de 130-160 bătăi/min.

Fibroblast

Celulă fixă a țesutului conjunctiv, fusiformă sau stelată, responsabilă de sinteza fibrelor conjunctive (colagenice, reticulnice sau elastice), a glicozaminoglicanilor, a acidului hialuronic, ca și a altor componente ale substanței fundamentale.

FISH (fluorescent in situ hybridization)

Tehnică utilizată pentru localizarea genelor pe cromozom; în ultimul timp este utilizată în citogenetica clinică.

FIV

Fertilizare in vitro, înseamnă crearea omului în afara corpului uman. Se folosește spermatozoidul bărbatului, ovulul femeii și se efectuează întâlnirea lor în laborator. Acolo se formează embrionul care este transferat la mama purtătoare în 72 ore de la concepție. Fertilizarea nu intervine în complexul genetic al copilului, astfel că între fătul creat in vitro și fătul

procreat natural nu apar deosebiri ale dezvoltării. După stimularea hormonală a ovarelor, ovocitele (ovocitul este celula germinativă feminină) sunt extrase și se pun în contact cu spermatozoizii soțului într-un recipient (eprubetă). Spermatozoizii vor fecunda ovocitele și astfel se vor obține embrioni care vor fi introduși în uterul viitoarei mame, unde aceștia vor continua să se dezvolte în condiții ideale, rezultând sarcina.

Focomelie (Phocomelia)

Malformație congenitală constând din lipsa segmentelor intermediare ale unui membru și atașarea segmentului distal (mână sau picior) direct la centura scapulară sau pelviană.

Gastroschizis (celestoma, schistocelie)

Fisură abdominală. Fisură congenitală a corpului cu eventrație.

Genă

Unitatea de bază a eredității, alcătuită din acid dezoxiribonucleic (ADN). Gena reprezintă o colecție liniară de secvențe dezoxiribonucleotidice transcrise într-o singură moleculă de ADN și care realizează, împreună cu elementele de control adiacente ambelor capete, o unitate structurală și funcțională.

Genetică

Știința eredității. Domenii principale: 1. Genetica biochimică: studiul fenomenelor biochimice implicate în procesele de transmitere a informației, al cărei suport sunt cromozomii. 2. Genetica comportamentului: studiul importanței relative a genotipului în influențarea comportamentului, comparativ cu importanța factorilor de mediu. 3. Genetica formală sau mendeliană: studiul caracterelor ereditare și al transmiterii acestora pornind de la statistica rezultatelor încrucișărilor, hibridărilor. 4. Genetica metabolică: studiul sistemelor enzimactice celulare și al anomaliilor acestora prin metodele și tehnicile geneticii. 5. Genetica moleculară: studiul, la nivel molecular, al structurii și mecanismelor de bază ale expresiei funcționale a materialului genetic. 6. Genetica populațiilor: studiul mecanismelor și modalităților de variație a frecvențelor alelice și genotipice în populații. 7. Genetica umană și medicală: studiul genomului uman în condiții normale și patologice. Genetica medicală stă la baza dezvoltării medicinei moleculare și a medicinei predictive.

Genotip

Constituția genetică a unui organism pentru una sau câteva gene.

Genu valgum

Diformitate a genunchiului, constând din devierea axei gambei în afară față de axa femurului, astfel că ele fac un unghi obtuz deschis în afară. Când este bilaterală, bolnavul are picioarele în X, fețele interne ale

genunchilor lipindu-se în poziție de drepti, în timp ce picioarele stau la distanță unul de altul.

Genu varum

Diformitate a genunchiului, constând din devierea axei gambei înăuntru față de axa femurului, astfel că ele fac un unghi obtuz deschis înăuntru. Când este bilaterală, bolnavul are membrele inferioare în O, marginile interne ale picioarelor lipindu-se în poziție de drepti, în timp ce genunchii sunt la distanță unul de altul.

Genu recurvatum

Diformitate gravă caracterizată prin deformarea condililor femurali și tibiali, la care se asociază lipsa sau hipoplazia rotulei; se însoțește de obicei cu exagerarea extensiunii normale a genunchiului dincolo de 180° , prin laxitatea exagerată a capsulei și ligamentelor posterioare.

Glaucom

Afecțiune oculară caracterizată prin creșterea presiunii intraoculare, degradarea fibrelor nervoase retiniene, alterarea specifică a nervului optic, dureri locale intense și grave tulburări de vedere.

Gonadotrofină

Denumire dată mai multor hormoni care acționează asupra glandelor sexuale, masculine și feminine, stimulând activitatea lor funcțională. Se diferențiază: a) gonadotrofină A și B; b) gonadotrofină corionică (placentară); c) gonadotrofină serică.

Hallux rigidus

Rigiditate dureroasă a articulației metatarsofalangiene, datorată osteoartrozei.

Hallux valgus

Diformitate congenitală sau dobândită a halucelui ce constă în devierea sa în afară.

Hallux varus

Diformitate a halucelui ce constă în devierea sa spre axul median.

Haploid

Despre un nucleu sau o celulă care posedă un singur set de cromozomi, adică o singură copie din fiecare dintre cromozomii proprii speciei (23 la om). Numărul haploizilor de cromozomi se notează cu n .

Heterotrof

Caracterul unui organism de a nu fi capabil să-și sintetizeze componentele celulare proprii, pornind de la modul de obținere a energiei necesare proceselor celulare.

Hidramnios

Afecțiune caracterizată prin creșterea excesivă a cantității de lichid amniotic, însoțită de o hipertonie continuă a uterului.

Hidrocefalie

Creștere a cantității de lichid cefalorahidian, provocând o dilatare a cavităților encefalului. În general, un obstacol, adesea o tumoră este ceea ce împiedică lichidul să se scurgă normal și să iasă spre meninge. Mai rar, hidrocefalia este cauzată de hipersecreție a ventriculelor sau de un defect de resorbție de către meninge.

Hidranencefalie

Malformație congenitală caracterizată prin absența dezvoltării encefalului, care este înlocuit cu o cavitate plină de lichid cefalorahidian.

Hipospadie

Malformație congenitală caracterizată prin deschiderea uretrei pe partea ventrală a penisului, între baza glandului și unghiul penoscrotal.

Histerografie

Radiografie a uterului injectat în prealabil, prin canalul cervical, cu o substanță opacă la radiațiile X.

Holoprosencefal

Orbită mediană unică (ciclopie), nasul fiind înlocuit printr-un apendice proboscidian situat deasupra ochiului.

Heterozigot

Zigot rezultat din unirea a 2 gameți cu compoziție genetică diferită.

Homozigot

Zigot rezultat din unirea a 2 gameți cu compoziție genetică similară.

Hormon HCG (gonadotrofina corionică umană).

Este hormonul care le comandă ovarelor să nu mai elibereze ovule și determină creșterea producției de estrogen și testosteron.

Hormon luteinizant

Hormonul hipofizar intervine în sinteza androgenilor ovarieni la femeie și a testosteronului la bărbat. Hormonul luteinizant sau LH este, ca și hormonul foliculostimulant (FSH), o gonadotrofină hipofizară: el stimulează glandele genitale (ovare sau testicule). Prezența sa în sânge este supusă secreției unui hormon hipotalamic specific, gonadoliberina (GnRH sau LH-RH). Creșterea cantității de hormoni luteinizant și foliculostimulant, asociată cu un nivel coborât al steroizilor sexuali, evocă o insuficiență gonadică, responsabilă de sterilitate. Scăderea simultană a nivelului gonadotrofinelor și steroizilor sexuali la un subiect puber evocă o atingere a hipotalamusului sau a hipofizei. Deficitul de hormon luteinizant poate fi compensat prin administrarea intramusculară a hormonului corionic gonadotrop (h.C.G.).

Inversare

Schimbare de sens, inversare în mutație, tip de schimbare a secvenței bazelor conținute în molecula de ADN, în procesul mutației, în care un

număr de baze aflate într-un segment scurt al catenei își schimbă ordinea într-o secvență inversă decât cea originală.

Ipsilateral

Sinonim cu homolateral, de aceeași parte a corpului.

Iridodonesis

Tremurătură a irisului vizibilă în timpul mișcărilor mici ale globului ocular. Iridodonesis este consecința lipsei de suport a cristalinului. Se observă în subluxația și luxația cristalinului, ca și în afakie.

Izodactilie

Malformație congenitală în care degetele de la mâini sau de la picioare au aceeași lungime.

Lagoftalmie

Imposibilitatea de a închide complet pleoapele.

Lenticon

Deformație conică a cristalinului.

Lentiginoză

Denumire generică pentru afecțiunile în care apar, în număr mai mic sau mai mare, leziuni de lentigo.

Lentigo

Leziune tegumentară benignă, de dimensiuni mici, cel mai frecvent maculară, rar maculo-papulară. Elementele de lentigo, care reprezintă mici nevi pigmentari, sunt mai mult sau mai puțin numeroase, cu localizare de predilecție în regiunea facială, cervicală și la nivelul membrilor superioare. Apar mai frecvent vara decât iarna, debutând în a doua copilărie.

Leptodactilie

Malformație care este caracterizată prin subțierea degetelor de la mâini, de la picioare sau de la toate membrele.

Lichid amniotic

Lichid în care se află fătul în cursul sarcinii. Este clar, transparent, albicios spre sfârșitul sarcinii, cu miros fad, iar volumul său în sarcina la termen variază între 500 și 1200 ml. Prin recoltarea lichidului amniotic, îndeosebi după luna a doua de sarcină, studiul caracteristicilor fizico-chimice, spectrofotometrice și citogenetice ale acestuia permite determinarea maturității fetale, a gradului de suferință fetală în caz de imunizare fetomaternală și diagnosticarea unei eventuale aberații cromozomiale.

Lienografie

Radiografia splinei prin crearea de contrast în urma injectării unei substanțe opacificante, iodate, intraoperatoriu sau transcutanat.

Locus

Punct genomic, identificat cu ajutorul unui marker, ce poate fi localizat.

Luteotropină

Hormonul hipofizar intervine în sinteza androgenilor ovarieni la femeie și a testosteronului la bărbat. Hormonul luteinizant, sau LH, este, ca și hormonul foliculostimulant (FSH), o gonadotrofină hipofizară: el stimulează glandele genitale (ovare sau testicule). Prezența sa în sânge este supusă secreției unui hormon hipotalamic specific, gonadoliberina (GnRH sau LH-RH). Creșterea cantității de hormoni luteinizant și foliculostimulant, asociată cu un nivel coborât al steroizilor sexuali, evocă o insuficiență gonadică, responsabilă de sterilitate. Scăderea simultană a nivelului gonadotrofinelor și steroizilor sexuali la un subiect puber evocă o atingere a hipotalamusului sau a hipofizei. Deficitul de hormon luteinizant poate fi compensat prin administrarea intramusculară a hormonului corionic gonadotrofic (h.C.G.).

Macrocefal

(Persoană) care prezintă fenomenul de macrocefalie.

Macrocefalie

Anomalie congenitală caracterizată prin alungirea craniului și dezvoltarea lui exagerată în comparație cu corpul.

Macrodonție

Prezență a dinților anormal de voluminoși pe un maxilar sau pe ambele. Este o anomalie ereditară care privește toate grupele de dinți.

Macrostomie

Gură mare

Malformație

Anomalie morfologică congenitală a unui organ sau a unei părți a corpului, decelabilă de la naștere sau care se manifestă încă din prima vârstă a copilăriei.

Marasm

Scădere ponderală accentuată a întregului organism, consecutivă unei boli îndelungate sau unei denutriții. La copil, marasmul poate apare în malabsorbție, alimentație deficitară, tulburări metabolice, diaree cronică, boli grave cardiace, pulmonare, renale, boli parazitare (îndeosebi în climatul tropical). Marasm senil este un proces de atrofie care afectează majoritatea țesuturilor în îmbătrânire.

Megalocornee

Mărirea diametrului suprafeței corneei; malformație congenitală asociată obișnuit cu buftalmia.

Meningocel

Hernierea meningelor printr-un defect al craniului sau al coloanei vertebrale.

Micrognație

Dezvoltarea insuficientă a unui maxilar, de obicei a mandibulei, cu deformarea consecutivă a feței.

Micromielie

Dezvoltare incompletă în lungime a măduvei spinării.

Microftalmie

Glob ocular mic.

Microdactilie

Malformație congenitală caracterizată prin micimea unuia sau mai multor degete de la mâini sau de la picioare

Mongoloism

Boală congenitală care se datorește prezenței unui cromozom suplimentar și care se caracterizează prin debilitate mentală și printr-un facies de tip mongoloid.

Mozaic celular

Coexistența la același individ a unor linii celulare diferite genotipic sau cromozomial, derivate din același zigot.

Mutație

Schimbare permanentă a structurii fizice și/sau chimice a genomului (genă sau cromozom care se transmite în succesiunea generațiilor).

Nanism

Dimensiuni anormal de mici ale înălțimii în raport cu înălțimea medie a indivizilor de aceeași vârstă și sex.

Nanomelie

Individ cu membrele scurte, mici. Nanismul cu extremități mici este hipofizar.

Oligodactilie

Anomalie caracterizată printr-un număr mai mic decât normal al degetelor de la mâini sau de la picioare.

Oligohidramnios

Afecțiune caracterizată prin micșorarea cantității de lichid amniotic.

Omfalocel

Reprezintă o malformație congenitală caracterizată printr-un defect de închidere a peretelui abdominal în regiunea ombilicală. Acesta se manifestă printr-o exteriorizare a viscerelor abdominale prin membrana lor, peritoneul. Supravegherea ecografică a fătului permite diagnosticarea unui omfalocel înainte de naștere. Această hernie ombilicală embrionară este tratată în primele zile ale nașterii printr-o intervenție chirurgicală care va reaseza viscerele în interiorul cavității abdominale și în închiderea peretelui.

Oxicefalie

Se caracterizează prin închiderea precoce a suturii coronale și a suturii sagitale. Diametrele antero-posterior și transvers sunt diminuate, diametrul vertical este mărit și bregma ridicată, craniul având formă de trunchi de con cu baza mare inferior.

Pacemaker

Stimulator cardiac.

Pachygyria

Denumirea circumvoluțiilor cerebrale late și cu suprafața netedă, șanțurile dintre ele fiind mai puțin adânci.

Polidactilie

Existența de degete supranumerare la mâini sau la picioare.

Poliglobulie

Boală caracterizată prin creșterea anormală a numărului de globule roșii din sânge și manifestată prin roșeața pielii, prin creșterea tensiunii arteriale și prin mărirea splinei – policitemie.

Poligenic

Caracter condiționat de factori genetici multipli.

Polimorfism

Modificare care nu cauzează boală sau modificare care se întâlnește cu o frecvență de > 1% în populație.

Proband

Membru afectat al unei familii care constituie punctul de plecare al unei cercetări familiale.

Progesteron

Hormon steroid a cărui sinteză are loc în toate organele producătoare de hormoni steroidieni, deoarece el reprezintă o etapă obligatorie în sinteza acestora, dar cantități semnificative sunt secretate în circulație doar de corpul galben și de placentă, concentrațiile fiind variabile în funcție de fazele ciclului ovulator și în sarcină. Circulă legat de transcortină (18%), albumine (80 %) și doar 2% liber. Mecanismul de acțiune al progesteronului este mediat de cuplarea cu receptorul intracelular specific. Efectele includ stimularea diferențierii celulare, îndeosebi la nivelul mucoasei uterine.

Prognatism

Creșterea exagerată a arcului anterior mandibular.

Prolactină

Prolactina este un hormon secretat de hipofiza anterioară cu rolul de a declanșa și de a menține secreția lactată. Secundar, prolactina intervine și în reproducere, creștere și echilibrul hidroelectrolitic. Reglarea secre-

ției se face, în principal, de către TRH, dar și de către alte numeroase amine cerebrale (dopamina – determină hiposecreție).

Pterygium

Pliu cutanat triunghiular cu aspect de aripioară în regiunea gâtului.

Purtător

Individ heterozigot pentru o genă mutantă care poate să nu se manifeste fenotipic.

Rahis

Coloană vertebrală.

Recesiv

Caracter controlat genetic care se manifestă fenotipic numai în stare de homozigot.

Risc de recurență

Posibilitatea de reapariție a unui caracter patologic la descendenții unei familii deja afectată de o tulburare genetică.

Scafocefalie

Craniu cu diametru antero-posterior mărit cu occiput proeminent.

Schiazopalatin

Displicătura palatinului

Schizo-

Element de compunere care introduce în termeni sensul unei separări.

Scleromalacie

Afecțiune care constă în subțierea progresivă a unor porțiuni de scleră și eliminarea zonei respective, lăsând să se vadă prin conjunctivă culoarea neagră a țesutului uveal. Evoluează defavorabil, cu semne reacționale minime.

Screening

Examinarea sistematică (clinică, genetică, biochimică etc.) a tuturor indivizilor unei populații, cu scopul de a identifica subiecții care prezintă risc genetic și a neutraliza acest risc.

Senescență

Îmbătrânire a țesuturilor și a organismului.

Simptom

Manifestare, tulburare funcțională sau senzație anormală resimțite de o ființă și care pot indica prezența unei boli.

Simptomatologie

Totalitate a manifestărilor clinice și de laborator ale unei boli, care permite diagnosticarea bolii respective și diferențierea ei de alte afecțiuni; parte a medicinei care studiază simptomele bolilor; semiologie.

Sindactilie

Malformație congenitală a mâinii sau a piciorului constând în lipirea a două sau a mai multor degete între ele prin sudarea părților moi, oasele rămânând separate.

Sindrom

Complex de simptome asociate, caracteristic pentru o anumită stare patologică a organismului.

Sinofrism

Sprâncene groase unite.

Spina bifida

Malformație congenitală a coloanei vertebrale caracterizată prin lipsa de sudură a arcurilor vertebrale, situate, de obicei, în regiunea lombară și sacrală.

Strabism

Anomalie care constă în lipsa de paralelism a axelor vizuale, având drept urmare privirea încrucișată.

Substituții

Mutații cu sens greșit.

Test de penetrare încrucișată in vitro.

Este un examen ce constă în studierea în laborator a contactului dintre glera cervicală și spermă. Acest tip de test se poate realiza în caz de sterilitate și poate determina dacă glera cervicală este cauza infertilității, dar poate depista și dacă există o sterilitate imunologică. Testul are loc în laborator și constă într-o simplă prelevare simultană de spermă (prin masturbare) și de gleră (preluare efectuată în poziție ginecologică). Este necesară o abținere sexuală prealabilă de 2-4 zile.

Telecantus

Îndepărtarea celor două unghiuri de joncțiune a pleoapelor.

Transcripție

Proces prin care se sintetizează ARN prin copierea informației genetice din ADN.

Translocație

Transferul unui segment cromozomial de pe un cromozom pe altul.

Translocație robertsoniană

Fuziunea brațelor lungi în zona centromerică și pierderea brațelor scurte ale celor doi cromozomi acrocentrici implicați în acest tip de translocații; rezultă un unic cromozom.

Trigonocefalie

Închiderea prematură a suturii metopice estimată a fi 4-16% din craniostenoze; conduce la o frunte ascuțită și asociază hipotelorism; craniul are formă triunghiulară. Sexul masculin este mai afectat.

Trisomie

Prezența unui cromozom suplimentar în perechea normală de omologi.

TSH

Sinonim cu tireostimulină. Hormon secretat de către hipofiză și destinat stimulării sintezei hormonilor tiroidieni, precum și creșterii și proliferării celulelor tiroidiene. Nivelul sangvin este scăzut în hipertiroidism și crescut în hipotiroidie.

Ureterocel

Este o dilatație congenitală a extremității inferioare a uretrei, cauzată de o îngustare a meatului ureteral (orificiul de îmbinare a uretrei la vezică). Complicațiile ureterocelului sunt cele care duc la descoperirea lui în copilărie: pielonefrita, prezența unui calcul în segmentul uretrei dilatate, tulburări de micțiune. Diagnosticul se pune pe baza ecografiei și a urografiei intravenoase. Dacă îngustarea este importantă, se poate lărgi meatul ureteral prin chirurgie endoscopică, fie se poate practica o ureterocistoneostomie.

Uter infantil

Uter foarte puțin dezvoltat, deci de mici dimensiuni. De multe ori, poate fi un uter absolut normal dezvoltat, dar de dimensiuni foarte mici. Apare în sindroamele ce se însoțesc de dezechilibre sau carențe hormonale, cu insuficientă dezvoltare a caracterelor secundare feminine la pubertate (uter infantil, hipoplazie mamară, lipsa părului pubian și axilar). Este evident că și o astfel de afecțiune poate interfera cu procesul de fecundare sau de implantare a embrionului. De multe ori, aceste cazuri sunt însoțite de afectări ale dezvoltării ovariene.

Valgus

Anomalie de poziție la nivelul membrilor, care constă în devierea în afara axului longitudinal a membrului în totalitate sau a unei părți a acestuia.

Valsalva (manevră a lui)

Sinonim cu proba lui Valsalva, este o probă respiratorie constând în efectuarea unei expirații forțate, cu glota închisă. Această probă se efectuează pentru aprecierea capacității de adaptare a aparatului cardiovascular la efort, provoacă în mod normal bradicardie și modificări de volum ale inimii.

Veruci

Veruca este o mică tumoră cutanată benignă provocată de un virus de tip papillomavirus.

Zigot

Celulă rezultată din unirea a doi gameți.

BIBLIOGRAFIE

1. **Abbag F. I.** Congenital heart diseases and other major anomalies in patients with Down syndrome. *Saudi medical journal*. 2006;27(2):219–222.
2. **Alagille D, Estrada A, Hadchouel M et al.** Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *J.Pediatr.* 1987;110:195–200.
3. **Allanson Judith E, Ruth A. Newbury-Ecob.** Holt-Oram syndrome: Is there a „face“? *Journal of Medical Genetics* 1998;118:4:314 – 318.
4. **Anaclerio S, Michielon G, Digilio M et al.** Conotruncal heart defects: impact of genetic syndromes on immediate operative mortality. *Ital Heart J.* 2004;5:624–628.
5. **Andrade Eduardo C, Vanier S. Júnior, Ana L. S. Didoni et al.** Treacher Collins syndrome with choanal atresia: a case report and review of disease features. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* 2005; V.71, n.1, 107-10.
6. **Angioni A, Dallapiccola B.** Anatomic patterns of conotruncal defects associated with deletion 22q11. *Genet Med* 2001;3:45-48..
7. **Aoki Y, Niihori T, Kawame H et al.** Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet.* 2005;37:1038–40.
8. **Atkinson J, Anker S, Braddick O et al.** Visual and visuospatial development in young children with Williams syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology.* 2001;43(5): 330-337.
9. **Atzei A, Huggon I.C. et al.** Relation between nuchal translucency thickness and prevalence of major cardiac defects in fetuses with normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26:154 26-28.
10. **Avgidou K, Papageorgiou A, Bindra R. et al.** Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30.564 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1.761.
11. **Baena N, De Vigan, E. Cariati.** Prenatal detection of rare chromosomal autosomal abnormalities in Europe. *Am J Med Genet.* 2005;Vol.118A Issue 4, Pages 319 – 327.
12. **Bansal A, Heymann W R.** Pemphigus vulgaris in a patient with 1p36 deletion syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 55 Suppl 5:98-9.
13. **Barker David F, Joyce C. Denison et al.** Efficient detection of Alport syndrome COL4a5 mutations with multiplex genomic PCR-SSCP. *Am. J. Med. Genet.* 2007;98:148 – 160.
14. **Bartholdi D, Roelfsema J. H, Papadia et al.** Genetic heterogeneity in Rubinstein-Taybi syndrome: delineation of the phenotype of the first patients carrying mutations in EP300. (Letter) *J. Med. Genet.* 2007;44: 327-333.
15. **Battaglia A.** Del 1p36 syndrome: a newly emerging clinical entity. *Brain Dev* 2005; 27:358-361.
16. **Battaglia A, Carey JC, Viskochil DH et al.** Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS): a history in pictures. *Clin Dysmorphol* 2000;9:25-30.
17. **Battaglia A, Carey JC, Wright TJ.** Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Adv Pediatr* 2001;48: 75-113.

18. **Bayraktar Suleyman, Seher Tabanlı Bayraktar, Emel Ataoglu et al.** Goldenhar's Syndrome Associated with Multiple Congenital Abnormalities. *Journal of Tropical Pediatrics* 2005; 51(6): 377-379.
19. **Beighton P, de Paepe A, Danks D et al.** International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet* 1988;29:581-94.
20. **Bellugi U, Lichtenberger L, Jones W et al.** The neurocognitive profile of Williams Syndrome: a complex pattern of strengths and weaknesses. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12 Suppl. 2000;1 7-29.
21. **Berdon WE and Willi U.** Situs inversus, bronchiectasis, and sinusitis and its relation to immotile cilia: history of the diseases and their discoverers-Manes Kartagener and Bjorn Afzelius. *Pediatr Radiol* . 2004;34:38-42.
22. **Bicknell Louise S, Claire Farrington-Rock, Yousef Shafeghati et al.** A molecular and clinical study of Larsen syndrome caused by mutations in FLNB. *Journal of Medical Genetics* 2007;44:89-98.
23. **Bijan Nik-Akhtar, Manijeh Khakpour, Mohamad Ali Rashed et al.** Association of Holt-Oram Syndrome and Lymphosarcoma. *J Chest* 2008; February 23-29.
24. **Bitsko Rebecca H, Jennita Reefhuis, Paul A. Romitti et al.** Periconceptional consumption of vitamins containing folic acid and risk for multiple congenital anomalies. *Am J Med Genet.* 2007;143:2397 – 2405.
25. **Bleyl Steven B, Janice L, Byrne, et al.** Brachymesomelic dysplasia with Peters anomaly of the eye results from disruptions of the X chromosome near the SHOX and SOX3 genes. *Am J Med Genet.* 2005; Vol. 143A Issue 23, Pages 2785 – 2795
26. **Bloch-Zupan A, Stachtou, J, Emmanouil et al.** Oro-dental features as useful diagnostic tool in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2007;143A: 570-573.
27. **Boehm D, Laccone F, Burfeind P et al.** Prenatal diagnosis of a large de novo terminal deletion of chromosome 11q. *Prenat. Diag.* 2006;26:286-290.
28. **Boileau C, Jondeau G, Mizuguchi T et al.** Molecular genetics of Marfan syndrome. *Curr. Opin. Cardiol* 2005;20(3):194-200.
29. **Boldt Talvikki.** Echocardiography as a diagnostic tool in the fetal and neonatal period. Academic dissertation. Helsinki 2004.
30. **Braddock SR, Henley KM, Potter KL et al.** Tertiary trisomy due to a reciprocal translocation of chromosomes 5 and 21 in a four-generation family. *Am J Med. Genet.* 2000;Jun 19; 92(5):311-7.
31. **Brambati B, Tului L.** Chorionic villus sampling and amniocentesis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005;17:197-201.
32. **Bressan, McDermott, Spencer et al.** TBX5 genetic testing validates strict clinical criteria for Holt- Oram syndrome. *Circulation* 108 Suppl. 2003; 4:358-64.
33. **Brigatti K.W, Malone F.D.** First trimester screening for aneuploidy. *Obst Gynecol Clinics North Am* 2004; 31(1).
34. **Brimblecombe F S, F J Lewis, and M Vowles.** 'Complete 5p' trisomy: 1 case and 19 translocation carriers in 6 generations. *J Med Genet.* 1977 August; 14(4): 271-274.
35. **Bromham N R, J M Woodhouse, M Cregg et al.** Fraser Heart defects and ocular anomalies in children with Down's syndrome *British Journal of Ophthalmology* 2002;86;1367-1368.

36. **Bruce D. Gelb.** Genetic basis of congenital heart disease. *Current Opinion in Cardiology.* March 2004;19(2):110 – 115.
37. **Brueckner M.** Heterotaxia. *Congenital Heart Disease, and Primary Ciliary Dyskinesia Circulation,* June 5, 2007; 115(22): 2793 - 2795.
38. **Bruno E, Rossi N, Thuer O et al.** Cardiovascular findings, and clinical course, in patients with Williams syndrome. *Cardiol Young.* 2003;13:532–536.
39. **Cerruti Mainardi P, Guala A, Pastore G et al.** Psychomotor development in Cri du Chat syndrome. *Clinical Genetics.* June 2000; 57(6): 459-461.
40. **Chan DKH, IFM LO, ACF LAM et al.** A Clinical and Molecular Study of 51 Chinese Families with Noonan Syndrome. *HK J Paediatr (new series)* 2006;11:290-296
41. **Chen C, Lin S, Chern S et al.** Direct transmission of the 18q- syndrome from mother to daughter. *Genet. Counsel.* 2006;17: 185-189.
42. **Chen CC, Lee CC, Chang TY et al.** Prenatal diagnosis of mosaic distal 5p deletion and review of the literature. *Prenat Diagn.* Jan 2004;24(1):50-54.
43. **Chen K. M, Athena M. Cherry, Jin S. Hahn et al.** Mild developmental delay in terminal chromosome 6p deletion *Am J Med Genet.*2005;129A(2); 201 – 205.
44. **Cicero S, Bindra R, Rembouskos Get al.** Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003;23(4):306-310
45. **Colville DJ, Savige J.** Alport syndrome-a review of ocular manifestations. *Ophthalmic Genet .* 1997;18(4):161-73.
46. **Coppedè Fabio, Renato Colognato, Alessia et al.** Polymorphisms in folate and homocysteine metabolizing genes and chromosome damage in mothers of Down syndrome children *Am J Med Genet.*143A (17) 2006 – 2015.
47. **Cornish K, Bramble D.** Cri du Chat syndrome: genotype-phenotype correlations and recommendations for clinical management. *Dev med child neurol* 2002; 44(7): 494-497.
48. **Crawford D. C, Meadows K. L, Newman J. L et al.** Prevalence of the fragile X syndrome in African-Americans. *Am. J. Med. Genet.* 2002;110: 226-233.
49. **Dean JC.** Marfan syndrome. Clinical diagnosis and management. *Eur.J. hum Genetic.* 2007; 15(7):724 – 733.
50. **Deloukas P, Earthrowl ME, Grafham DV et al.** The DNA sequence and comparative analysis of human chromosome 10. *Nature* 2004; 429 (6990): 375-81.
51. **De Paepe A, Devereux R.B, Dietz H.C et al.** Revised criteria for the Marfan syndrome. *AM J Med.Genet.* 1996; 62:417-426
52. **Dhaifalah Ishraq, Jiri Santavy, Jana Zapletalova.** Screening for chromosomal anomalies in the first trimester: A report on the first year of prospective screening For chromosomal anomalies in the first trimester In the Czech Republic. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2006, 150(2):275–278.
53. **Digilio MC, Angioni A, De Santis M et al.** Spectrum of clinical variability in familial deletion 22q11.2: from full manifestation to extremely mild clinical anomalies. *Clin Genet* 2003;63:308 – 313.
54. **Digilio MC, Marino B.** Clinical manifestations of Noonan syndrome. *Images Paediatr Cardiol .* 2001;7:19-30

55. **Digilio MC, Marino B, Capolino R et al.** Familial recurrence of nonsyndromic congenital heart defects in first degree relatives of patients with deletion 22q11.2. *Am. J. Med. Genet.* 2007;143A:158 – 164.
56. **Digilio MC, Marino B, Capolino R, et al.** Clinical manifestations of Deletion 22q11.2 syndrome (DiGeorge/Velo-Cardio-Facial syndrome). *Images Paediatr Cardiol* 2005;23:23-34.
57. **Digilio MC, Pacileo G, Sarkozy A et al.** Familial aggregation of genetically heterogeneous hypertrophic cardiomyopathy: a boy with LEOPARD syndrome due to PTPN11 mutation and his nonsyndromic father lacking PTPN11 mutations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70(2): 95-98.
58. **Digilio M. C, Sarkozy A, de Zorzi A. et al.** LEOPARD syndrome: clinical diagnosis in the first year of life. *Am. J. Med. Genet.* 140A: 740-746, 2006
59. **Digilio MC, Marino B, Toscano A et al.** Congenital heart disease in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet.* 2001;100:269-74.
60. **Dihaj S, Abada A, Baha Ali T et al.** Syndrome d'Apert: à propos d'une observation. *Bull Soc Belge Ophtalmol.* 2005; (295):5-10.
61. **DeLisi Lynn E, Andrea M. Maurizio, Christine Svetina et al.** Klinefelter's Syndrome (XXY) as a Genetic Model for Psychotic Disorders. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 2005;135B:15–23.
62. **Dooren M.F, Brooks, Hoogeboom et al.** Early diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome triggered by a life-threatening event: Congenital diaphragmatic hernia. *Am J Med Genet* 2004;127A: 194 – 196.
63. **Doyle Teresa F, Ursula Bellugi, Julie R et al.** Everybody in the world is my friend hypersociability in young children with Williams syndrome. *Am J Med Genet.*124A: 263 273
64. **Echaniz-Laguna A, Saint-Martin A, Lafontaine Al et al.** Bilateral focal polymicrogyria in Ehlers- Danlos syndrome. *Arch Neurol* 2000;57:123–131.
65. **Elmasry O.A, Martin R.P.** Familial patent arterial duct. *Orphanet encyclopedia.* October 2005; 223-229.
66. **Eley L, Yates LM, Goodship JA.** Cilia and disease. *Curr Opin Genet Dev.* 2005;15:308-14.
67. **Eliez Stephan, Christine M. Blasey.** Velocardiofacial Syndrome: Are Structural Changes in the Temporal and Mesial Temporal Regions Related to Schizophrenia? *Am J Psychiatry* 2001; 158:447 – 453.
68. **Entezami Michael , Alexandra Coumbos, Sanyukta Runkel et al.** Combined partial trisomy 3p/monosomy 5p resulting in sonographic abnormalities. *J.Clinical Genetics.* 2008;52:96-99
69. **Falcon O, Auer M, Nicolaidis K.H. et al.** Screening for trisomy 21 by fetal tricuspid regurgitation, nuchal translucency and maternal serum free beta hCG and PAPP-A at 11+0 to 13+6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27:151.
70. **Fang, Tony D. Nacamuli et al.** Vasculature Associated With Activating GFR Mutations Accompanying Crouzon Syndrome. *Journal of Craniofacial Surgery.* 2004;15(3):437-438.
71. **Favier R, Jones K. L, Cotter F et al.** The 11q terminal deletion disorder: a prospective study of 110 cases. *Am J Med Genet .* 2004;129A, 51-61.

72. **Feenstra Ilse, Lisenka, Vissers et al.** Genotype-phenotype mapping of chromosome 18q deletions by high-resolution array CGH: An update of the phenotypic map. *Am J Med Genet.* 2007; 143A:1858 – 1867.
73. **Feng Zhao, Constance G. Weismann et al.** Mutations That Cause Char Syndrome Provide a Genotype-Phenotype Correlation *Am J Hum Genet.* 2001 October; 69(4): 695–703.
74. **Flynn M. A, Milunsky J. M:** Autosomal dominant syndrome resembling Coffin-Siris syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 140A: 1326-1330, 2006.
75. **Fraser FC, Teebi AS, Walsh S, Pinsky L.** Poland sequence with dextrocardia: which comes first? *Am J Med Genet* 1997; 73: 194-196.
76. **Fujishiro Emi, Yoshikatsu Suzuki et al.** Characteristic Findings for Diagnosis of Baby Complicated with both the VACTERL. Association and Duodenal Atresia *Fetal Diagn Ther* 2004;19:134-137.
77. **Gadzicki D, Baumer A, Wey E t al.** Jacobsen syndrome and Beckwith-Wiedemann syndrome caused by a parental pericentric inversion inv(11)(p15q24). *Ann. Hum. Genet.* 2006;70: 958-964,.
78. **Gahl W. A, Brantly M, Kaiser-Kupfer et al.** Genetic defects and clinical characteristics of patients with a form of oculocutaneous albinism (Hermansky-Pudlak syndrome). *New Eng. J. Med.* 338: 1258-1264, 1998.
79. **Gajecka M, Mackay KL, Shaffer LG.** Monosomy 1p36 deletion syndrome. *Am J Med Genet Semin Med Genet* 2007;145:346-56
80. **Gawlik-Kuklinska Katarzyna, Mariola Iliszko, Agnieszka Wozniak et al.** A girl with duplication 9q34 syndrome. *Am J Med Genet.* 2007; 143A: 2019 – 2023.
81. **Gentile Mattia, Volpe P, Cariola F et al.** Prenatal diagnosis of chromosome 4 mosaicism: Prognostic role of cytogenetic, molecular, and ultrasound/MRI characterization. *Am J Med Genet.* 2005;136A:66 -70.
82. **Chen Harold.** Ellis-van Creveld Syndrome Article Last Updated: Nov 6, 2007.
83. **Gilbert-Barness Enid, Diane Debich-Spicer, John M. Opitz et al.** Conjoined twins: Morphogenesis of the heart and a review *Am J Med Genet* :2003;120A (4):568 – 582.
84. **Gladun E, Groppa S, Ștemberg M și al.** Investigațiile medico-genetice în obstetrică. Îndrumar informativ metodic. Chișinău. 2000. 33 p.
85. **Goetzl L, Krantz D, Simpson J.L.** Pregnancy associated plasma protein A, free hCG, nuchal translucency and risk of pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2004; 104:30.
86. **Gothelf D, Farber N, Raveh E et al.** Hyperacusis in Williams syndrome: characteristics and associated neuroaudiologic abnormalities. *Neurology* 66: 390-395, 2006.
87. **Goto M, Nishimura G, Nagai T et al.** Familial Klippel-Feil anomaly and t(5;8)(q35.1;p21.1) translocation. *Am. J. Med. Genet.* 2006;140A: 1013-1015.
88. **Greenhalgh K. L, Howell R. T, Bottani A et al.** Thrombocytopenia-absent radius syndrome: a clinical genetic study. *J. Med. Genet.* 2002;39: 876-881.
89. **Gripp KW, Lin AE, Stabley DL et al.** HRAS mutation analysis in Costello syndrome: genotype and phenotype correlation. *Am J Med Genet.* 2006;140:1–7.
90. **Gruchy H Nicolas, Marie-Line Jacquemont, Stanislas Lyonnet et al.** Recurrent inverted duplication of 2p with terminal deletion in a patient with

- the classical phenotype of trisomy 2p23-pter. *Am J Med Genet* :2007; 143 (20):2417 – 2422.
91. **Guidelines:** Prenatal Diagnosis best Practice Guidelines: Amniotic Fluid (2005) v.1.01.19p.
 92. **Gupta D, Goyal S.** Cornelia de Lange syndrome. *J. Indian Soc. Pedo Prev Dent-* March 2005; 38-41.
 93. **Gutierrez-Roelens Ilse.** Proof of genetic heterogeneity in cardiac septal defects and in heterotaxy. „Docteur en Sciences Biomédicales" July 2005
 94. **Hagerman Randi J, Sarah M. Coffey, Ricardo Maselli et al.** Neuropathy as a presenting feature in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Am J Med Genet*:2007; 143 (19): 2256 – 2260.
 95. **Hagerman R. J, Synhorst D. P.** Mitral valve prolapse and aortic dilatation in the fragile X syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1984;17: 123-131.
 96. **Haghi M, Dewan A, Jones et al.** Endocrine abnormalities in patients with Jacobson (11q-) syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 2004;129A, 62-63.
 97. **Hale D, Cody J. D et al.** The spectrum of growth abnormalities in children with 18q deletions. *J. Clin. Endocr. Metab.* 85: 4450-4454, 2000.
 98. **Hall Ha Heather E, E. Ricky Chan, Andrew Collins et al.** The origin of trisomy 13 *Am J Med Genet*: 2007; 143A, 2242 – 2248.
 99. **Hamalainen R. H, Mowat D, Gabbett M. T et al.** Wilms' tumor and novel TRIM37 mutations in an Australian patient with mulibrey nanism. *Clin. Genet.* 70: 473-479, 2006.
 100. **Harteveld Cornelis L, Marjolein Kriek, Emilia K. Bijlsma et al.** Telomeric deletions of 16p causing alpha-thalassemia and mental retardation characterized by multiplex ligation-dependent probe amplification *Human Genet.* 2007 Jun 28; Chapter III.
 101. **Heilstedt HA, Ballif BC, Howard LA et al.** Physical map of 1p36, placement of breakpoints in monosomy 1p36, and clinical characterization of the syndrome. *Am J Hum Genet* 2003; 72:1200-12
 102. **Hillier LW, Fulton RS, Fulton LA et al.** The DNA sequence of human chromosome 7. *Nature.* 2003; 424 (6945): 157-64.
 103. **Hills C, Moller JH, Finkelstein M et al.** Cri du chat syndrome and congenital heart disease: a review of previously reported cases and presentation of an additional 21 cases from the Pediatric Cardiac Care Consortium. *Pediatrics.* May 2006;117(5): 924-927.
 104. **Hoglund P, Kurotaki N, Kytola S et al.** Familial Sotos syndrome is caused by a novel 1 bp deletion of the NSD1 gene. (Letter) *J. Med. Genet.* 40: 51-54, 2003.
 105. **Huggon I.C, Turan O, Allan L.** Doppler assessment of cardiac function at 11-14 weeks gestation in fetuses with normal and increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 24(4):390.
 106. **Iacobazzi Vito, Marzia Pasquali, Rani Singh et al.** Response to therapy in carnitine/acylcarnitine translocase (CACT) deficiency due to a novel missense mutation. *Am J Med Genet*:2003; 126(2): 150 – 155.
 107. **Iams J D.** One opinion: an IRA for pregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* Martie 2005.

- 108. Ieshima A.** Trisomy 18 syndrome Edwards syndrome Ryoikibetsu Shokogun Shirizu. 2000;(30 Pt 5):340-348.
- 109. Ilie Angela.** Anomaliile congenitale osoase în regiunea cranio-vertebrală și cervicală. Studiu anatomo-imagistic. Teză de doctorat. Rezumat. București – 2008.
- 110. Imaizumi K, Kimura J, Matsuo M et al.** Sotos syndrome associated with a de novo balanced reciprocal translocation t(5;8)(q35;q24.1). *Am. J. Med. Genet.* 2002;107: 58-60.
- 111. Irfan s. Kathiriya and Deepak Srivastava.** Asplenia Syndrome with associated Congenital Heart Disease Nino Pollacia DDS power pointr American Journal of Medical Genetics. *Semin. Med. Genet.* 2000;97:271-279.
- 112. Jacquemont S, Hagerman R. J, Hagerman P. J, Leehey M. A.** Fragile-X syndrome and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: two faces of FMR1. *Lancet.* 2007;6: 45-55.
- 113. James C. Huhta.** Situs and Echocardiology. *Pediatric Ultrasound Today* 2002;7(5):85-104.
- 114. James Crane, Eva Sujansky, Ann Smith, Holger Hoehn** 4p trisomy syndrome: Report of 4 additional cases and segregation analysis of 21 families with different translocations. *Am. J. Med. Genet.* 2005;4:219-229.
- 115. Jason T. Banks, John C. Wellons et al.** Cervical Spine Involvement in Larsen's Syndrome: A Case Illustration. *J. Pediatrics* 2003;111;199-201.
- 116. Jean-Marie Limal, Be'atrice Parfait, Sylvie Cabrol et al.** Noonan Syndrome: Relationships between Genotype, Growth, and Growth Factors. *The Journal of Clinical Endocrinology. Metabolism* 2006; 91(1):300-306.
- 117. Jehee FS, Johnson D, Alonso LG et al.** Molecular screening for microdeletions at 9p22-24 and 11q23-24 in a large cohort of patients with trigonocephaly. *Clin Genet* 2005;67:503-510.
- 118. Jehee F S, Débora R. Bertola et al.** An 11q11-q13.3 duplication, including FGF3 and FGF4 genes, in a patient with syndromic multiple craniosynostoses *Am J Med Genet:*2007; 143(16):1912- 1918.
- 119. Jihad S, Munier L, Pablo O, et al.** Aortic arch abnormality in a patient with Klippel-Feil syndrome *Vascular* ISSN 1708-5381 2006;14(1): 43-46.
- 120. Johnson Mark C, Anne Hing, Mary K. Wood et al.** Chromosome abnormalities in congenital heart disease. *American Journal of Medical Genetics.* 1998;70(3): 292 - 298.
- 121. Kalidas K, Shaw AC, Crosby AH et al.** Genetic heterogeneity in LEOP-ARD syndrome: two families with no mutations in PTPN11, *J Hum Genet.* 2005;50(1):21-25.
- 122. Kamath B. M, SpinnerN. B, Emerick K. M et al.** Vascular anomalies in Alagille syndrome: a significant cause of morbidity and mortality. *Circulation* 2004;109:1354-1358.
- 123. Karlla K. Welch, MS, Fergal D. Malone.** Advances in Prenatal Screening Nuchal Translucency Ultrasonography in the First Trimester *NeoReviews.* 2002;3:10:202-208.
- 124. Katbleen A. Nanson-Morris, Andrew N, Pelecb The Wisconsin.** Pediatric Cardiac Registry: A Mechanism for Exploring Etiologies of Congenital Heart Defects. *Wisconsin Medical Journal.* 2006; 105(3):45-49.

125. **Kates W. R., Antshel K. M.** Comparing phenotypes in patients with idiopathic autism to patients with velocardiofacial syndrome (22q11 DS) with and without autism. *Am J. Med. Genet.* 2007; 143A: 2642 – 2650
126. **Karlberg N, Jalanko H, Perheentupa J et al.** Mulibrey nanism: clinical features and diagnostic criteria. *J. Med. Genet.* 2004;41: 92-98.
127. **Kawamura H, Hirai K, Usuda K et al.** Cryptorchidism and chromosomal anomalies. Edwards, Patau, Lowe syndrome. *Nippon Rinso.* 2006, Jun 28;2:603-606.
128. **Kelnar Chris J H.** The Role of Somatropin Therapy in Children with Noonan Syndrome. *Treatments in Endocrinology* 2003;2(3):165-169.
129. **Kennedy M.P, Heymut Omran, Margaret W. Leigh et al.** Congenital heart disease and other heterotaxic defects in a large cohort of patients with primary ciliary dyskinesia. *Circulation.* 2007;115:2814-2821..
130. **Klopocki Eva , Harald Schulze, Gabriele Strauß et al.** Complex Inheritance Pattern Resembling Autosomal Recessive Inheritance Involving a Microdeletion in Thrombocytopenia–Absent Radius Syndrome. *Am J Hum Genet.* February 2007;80(2): 232–240.
131. **Krantz I. D, Piccoli D. A, Spinner N. B.** Alagille syndrome, *J. Med.Genet* 1997;34(2):152-157.
132. **Krantz I.D, McCallum J, DeScipio C, et al** Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in NIPBL, the human homolog of *Drosophila melanogaster* Nipped-B. *Nat. Genet.* 2004;36(6): 631-635.
133. **Kula S, A Saygili, FS Tunaoglu, R Olgunturk.** Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome associated with pulmonary stenosis. *Acta Paediatr* 2004;93: 570-82.
134. **Kumar Anil, David W. Sapire, Lillian H. Lockhart et al.** Atrioventricular septal defect with pulmonary atresia in DiGeorge anomaly: Expansion of the cardiac phenotype. *Am J. Med. Genet.* 2007; 61:89-91.
135. **Lacombe D, N Levy, B Arveiler et al.** O syndrome: HRAS mutation analysis in 43 cases *J. Med. Genet.* 2006;43:401-405.
136. **Lee JS, Tartaglia M, Gelb BD et al.** Phenotypic and genotypic characterisation of Noonan-like/multiple giant cell lesion syndrome. *J. Med. Genet.* 2005;42: e11.
137. **Li T K, Hewitt B G, Grant B F.** The Alcohol Dependence Syndrome, 30 years later: a commentary. the 2006 H. David Archibald lecture. *Addiction.* 2007;102(10):1522-1530.
138. **Lindsay EA, Vitelli F, Su H, et al.** Tbx1 haploinsufficiency in the DiGeorge syndrome region causes aortic arch defects in mice. *Nature.* Mar 1 2001;410(6824):97-101.
139. **Lisi Alessandra, Lorenzo D. Botto, Monica Rittler et al.** Sex and congenital malformations: An international perspective. *Am J. Med. Genet.* 2005;134A(1): 49 – 57.
140. **Lykavieris P, Crosnier C, Trichet C et al.** Bleeding tendency in children with Alagille syndrome. *Pediatrics.* 2003; 111:167–170.
141. **Louise S Bicknell, Claire Farrington-Rock, Yousef Shafeghati et al.** A molecular and clinical study of Larsen syndrome caused by mutations in FLNB, *J. Med. Genet.* 2007;44:89–98.

142. **Lowry C, Donoghue VB, Murphy JF.** Aditing hip ultrasound screening of infants at increased risk developmental dysplasia of the hip. *Archives of disease in childhood*, 2005; 90(6): 579-581.
143. **Lueder GT.** Clinical ocular abnormalities in infants with trisomy 13. *Am. J. Ophthalmol.* 2006;141(6):1057-60.
144. **Maas Nicolae MC, Tom Van de Putte, Cindy Melotte et al.** Kabuki syndromeThe C20orf133 gene is disrupted in a patient with J. *Med. Genet.* 2007;44;562-569
145. **Mahajan Sanjay K, Sumeet Sud, Bhriugu Raj Sood et al.** Alport Syndrom. *JACM* 2003;4(4): 337-339.
146. **Mainardi PC, Perfumo C, Cali A et al.** Clinical and molecular characterisation of 80 patients with 5p deletion: genotype-phenotype correlation. *J. Med. Genet* 2001;38(3): 151-158.
147. **Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis J.P.** Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1.330.
148. **Malone Fergal D, Jacob A. Canick, Robert H. Ball et al.** First-Trimester or Second-Trimester Screening, or Both,for Down's Syndrome. *The New England Journal of Medicine.* 2005; 353:19:2001-2100.
149. **Malone F D, Canick J A, Ball R H et al.** First-Trimester or Second-Trimester Screening, or Both, for Down's Syndrome. *The New England Journal of Medicine.* 2005; 353:19:2001-2100.
150. **Malone F D, Wald N J, Canick J A et al.** First- and second- trimester evaluation of risk (FASTER) trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:S56.
151. **Marino Bruno, Luca Diociaiuti, Giulio Calcagni et al.** Outcome in Down syndrome fetuses with cardiac anomalies *Am J. Med. Genet.* 2004;128A:101-102.
152. **Marjolein A. J. van Looij.** Hearing Loss in HDR Syndrome 2007.176p.
153. **Markert M. L. et al.** Thymus transplantation in complete DiGeorge syndrome: immunologic and safety evaluations in 12 patients. *Blood* 2003;102, 1121-30.
154. **Marszalek B.** Clinical Features, Treatment and Genetic Background of Treacher Collins Syndrome. *Journal of Applied Genetics.* 2002;43(2): 223-233.
155. **Martin J, Han C, Gordon L. A. et al.** The sequence and analysis of duplication-rich human chromosome 16. *Nature.* 2004; 432 (7020): 988-994.
156. **Martins N. N, Gaspar H. R, Pinto M. R et al.** Case report of a complete trisomy 9. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* October 2007; 30(4): 620-620.
157. **Matteo Della Monica, Fortunato Lonardo, Francesca et al.** A case of autism with an interstitial 1q deletion (1q23.3-24.2) and a de novo translocation of chromosomes 1q and 5q. *Am J. Med. Genet.* 2007;143A(22): 2733 - 2737.
158. **Matveevskii A, Berman L, Sidi A et al** Airway management of patient with Smith-Lemli-Opitz syndrome for gastric surgery: case report. *Paediatr Anaesth.* 2006; 16:322-4.
159. **Maynard TM, Haskell GT, Lieberman JA, LaMantia AS.** „22q11 DS: genomic mechanisms and gene function in DiGeorge/velocardiofacial syndrome". *Int J Dev Neurosci* 2002; 20 (3-5): 407-19.

160. **McKusick** 'sMendelian Inheritance in Man on CD-ROM. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1998.[http:// www. Ncbi.nlm.nih.gov/Omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim).
161. **Mc Donald-McGinn DM, Tonnesen MK, Laufer-Cahana A et al.** Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative. Cast a wide FISHing net. *Genet Med* 2001;3:23-29.
162. **Mc Kusick VA.** Ellis-van Creveld syndrome and the Amish. *Nat Genet.* Mar 2000; 24(3):203-204.
163. **Mertens Luc, Wim Helbing, Ludger Sieverding, Otto Daniels** on behalf of The Working Group on Cardiac Imaging of the Association for European Paediatric Cardiology. Guidelines from the Association for European Paediatric Cardiology. Standards for training in paediatric echocardiography. *Cardiol Young.* 2005;15: 441-442
164. **Mennuti MT, Driscoll DA.** Screening for Down's Syndrome- Too Many Choices? *N Engl J Med* 2003; 349(15):1471-1473.
165. **Minier F, Carles D, Pelluard F, et al.** DiGeorge syndrome, a review of 52 patients. *Arch Pediatr.* 2005;12(3):254-257.
166. **Mingarelli R, Zuccarello D, Digilio M. C.** A new observation of acro-cardio-facial syndrome substantiates interindividual clinical variability. *Am J. Med. Genet.* 2005; 136A: 84 – 86
167. **Montgomery KT, Lee E, Miller A. et al.** A high-resolution map of human chromosome 12. *Nature.* 2001; 409 (6822): 945-946.
168. **Morales Carme, Anna Soler, Ester Margarit et al.** Trisomy of 19.4 Mb region of chromosome 22 and subtelomeric 17p identified in a male without clinical affection. *Am J. Med. Genet.* 2007; 143A: 2423 – 2429.
169. **Moro F, Pisano T, Dalla Bernardina B et al.** Periventricular heterotopia in fragile X syndrome. *Neurology.* 2006;67:713-715.
170. **Motosuneya T, Asazuma T, Tsuji T et al.** Severe scoliosis associated with Costello syndrome: a case report *Journal of Orthopaedic Surgery.* 2006;14(3):346-9.
171. **Murthy, Bhatia P, Prabhakar T.** Accidental Transection Of Endo Trachealtube During Surgery For Crouzon Syndrome. *Indian J. Anaesth.* 2005; 49 (6): 508 – 510
172. **Naito Yoko, Masataka Higuchi, Goro Koinuma.** Upper airway obstruction in neonates and infants with CHARGE syndrome. *Am J. Med. Genet.* 2007; 143A: 1815 – 1820.
173. **Nari Y, Hidaka N, Anami A et al.** Prenatal Sonographic Diagnosis of a Hiatal Hernia in a Fetus With Asplenia Syndrome. *J. Ultrasound Med* 2007; 26:1257-1261.
174. **Nari Y, Hidaka N, Anami A et al.** Prenatal Sonographic Diagnosis of a Hiatal Hernia in a Fetus With Asplenia Syndrome. *J Ultrasound Med.* 2007; 26:1257-1261.
175. **Nielsen K B, F Egede, I Mouridsen and J Mohr.** Familial partial 7q monosomy resulting from segregation of an insertional chromosome rearrangement. *Med Genet.* 1979. December; 16(6): 461-466
176. **Niyazov D M, Nawaz Z, April N et al.** Genotype/phenotype correlations in two patients with 12q subtelomere deletions *Am J. Med. Genet.* 2007; 143A: 2700 - 2705

177. **Nicolaidis KH, Spencer K, Avgidou K et al.** Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75,821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25: 221-226
178. **Nieminen P, Kotilainen J, Aalto Y et al.** MSX1 gene is deleted in Wolf-Hirschhorn syndrome patients with oligodontia. *J Dent Res.* 2003;82:1013-1007.
179. **Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, et al.** Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Nature Genetics.* 2006; 38: 294-296.
180. **Nobili V, Marcellini M, Devito R et al.** Hepatic fibrosis in Kabuki syndrome. *Am J. Med. Genet.* 2003; 124A: 209-212
181. **Oppelt P, A Kellermann, S Brucker et al.** Clinical aspects of Mayer-Rokitansky-Kuester-Hauser syndrome: recommendations for clinical diagnosis and staging. *Hum Reprod* 2005.
182. **Orphanet Report Series.** Orphanet Journal of Rare Diseases Prevalence of rare diseases: A bibliographic survey Method European Organisation for Rare Disease February 2008 43 p.
183. **Orye E M, Craen, G Laureys, R van Coster, and B van Mele.** Extra Yq and partial monosomy 12p due to a Y;12 translocation in a boy with features of the 12p deletion syndrome. *J Med Genet.* 1985 June; 22(3): 222-224.
184. **Ounjai Kor-anantakul, Chitkasaem Suwanrath, Samornmas Kanngurn.** Prenatal Diagnosis of Complete Trisomy 9: A Case Report and Review of the Literature *Amer J Perinatol* 2006; 23: 131-136.
185. **Parameswaran A, Kumar V, Sasidharan C.K.** Situs Inversus Totalis with Complex Cardiac Malformations in Goldenhar Syndrome. *Kuwait Medical Journal* 2004; 36 (3):212-213.
186. **Petek E, Pertl B, Tschernigg M et al.** Characterisation of a 19-year-old „long-term survivor” with Edwards syndrome. *Genet.Couns* 2003;14(2):239-44.
187. **Pierpont M. E, Basson C.T, D. Woodrow Benson et al.** Genetic Basis for Congenital Heart Defects: Current Knowledge *Circulation* June 12, 2007; p. 30010-20.
188. **Pinheiro A. L. B., Cavalcanti A. L, Oliveira S. B. et al.** Goldenhar's Syndrome - Case Report. *Braz Dent J* (2003) 14(1): 67-70.
189. **Pittock ST, Babovic-Vuksanovic D, Lteif A.** Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser anomaly and its associated malformations. *Am. J. Med. Genet. A.* 2005, 135:314-6.
190. **Prasad C, Chudley AE.** Genetics and Cardiac Anomalies: the Heart of the Matter. *Indian J. Pediatr.* 2002;69:321-332.
191. **Puri R. D, Phadke S. R.** Catel-Manzke syndrome without cleft palate: a case report. (Letter) *Clin. Dysmorph.* 2003;2: 279-281.
192. **Rand-Hendriksen Svend, Lena Tjeldhorn, Rigmor Lundby et al.** Search for correlations between FBN1 genotype and complete Ghent phenotype in 44 unrelated Norwegian patients with Marfan syndrome. *Am J. Med. Genet.* 2007;143A:1968 – 1977.
193. **Rauen K A, Philip D. Cotter.** Cardio-facio-cutaneous syndrome phenotype and del (12q). *American Journal of Medical Genetics.* 2003; 116a:4, 411.

194. **Rebello N, Duarte R, Costa M.J, Leal M.J.** Acrocephalosyndactyly – the coalesced hand. *European Journal of Pediatric Surgery.* 2002; February.12(1): 49-55.
195. **Reddy U.M., Mennuti M.T.** Incorporating First-Trimester Down Syndrome Studies Into Prenatal Screening: Executive Summary of the National Institute of Child Health and Human Development Workshop. *Obstet. Gynecol.* 2006; 107:167.
196. **Roberts A, Allanson J, Jadicoet S. K. et al.** The cardiofaciocutaneous syndrome. *J. Med. Genet.* 2006;43:833-842.
197. **Roberts S H, T Mattina, K M Laurence, G Sorge, and L Pavone.** Partial trisomy 12q: report of a case and review. *J Med Genet.* 1981 December; 18(6): 470–473.
198. **Robertson S. P, Thompson S, Morgan T et al.** Postzygotic mutation and germline mosaicism in the otopalatodigital syndrome spectrum disorders. *Europ. J. Hum. Genet.* 2006;14: 549-554.
199. **Rodriguez L, T. Liehr, K. Mrasek et al.** Small supernumerary chromosome marker generating complete and pure trisomy 18p, characterized by molecular cytogenetic techniques and review. *Am J. Med. Genet.* 2007; 143A: 2727 – 2732.
200. **Rodriguez L., Zollino M., Climent S. et al.** The new Wolf-Hirschhorn syndrome critical region (WHSCR-2): A description of a second case. *Am J. Med. Genet.* 2005;136A:175 –178.
201. **Roelfsema J. H, White S. J, Ariyurek Y et al.** Genetic heterogeneity in Rubinstein-Taybi syndrome: mutations in both the CBP and EP300 genes cause disease. *Am. J. Hum. Genet.* 2005;76: 572-580.
202. **Rose C, Wessel A, Pankau R et al.** Anomalies of the abdominal aorta in Williams-Beuren syndrome—another cause of arterial hypertension. *Europ. J. Pediat.* 2001;160: 655-658.
203. **Rosias, Sijstermans, Theunissen et al.** Phenotypic variability of the cat eye syndrome, case report and review of the literature. *Genet. Counsel.* 12: 273-282, 2001.
204. **Rossi M M, Vajro P, Iorio R et al.** Characterization of liver involvement in defects of cholesterol biosynthesis: long-term follow-up and review. *Am J Med Genet A.* 2005;132:144-151.
205. **Saatci G., Ozkul Y., Taşdemir et al.** Retrospective Analysis of 2295 Cases with Invasive Prenatal Diagnosis. *Perinatal Journal* 2007 December 3; 15:120-127.
206. **Sánchez José María, Nora Fijtman, and Ana Maria Migliorini.** Report of a new case and clinical delineation of mosaic trisomy 9 syndrome *J Med Genet.* 1982 October; 19(5): 384–387.
207. **Sarkozy A., Esposito G., Pizzuti A. et al.** Nonsyndromic Pulmonary Valve Stenosis and the PTPN11 Gene. *American Journal of Medical Genetics* 2003; 116A:(4): 389.
208. **Sanjay K Mahajan, Sumeet Sud, Bhriagu Raj Sood.** Alport Syndrome *JACM* 2003; 4(4): 337-9.
209. **Sanlaville D, Etchevers HC, Gonzales M, et al.** Phenotypic spectrum of CHARGE syndrome in fetuses with CHD7 truncating mutations correlates with expression during human development. *J Med Genet.* Mar 2006;43(3):211-317.

210. **Satoda M, Zhao F, Diaz G. A et al.** Mutations in TFAP2B cause Char syndrome, a familial form of patent ductus arteriosus. *Nat. Genet.* 2000;25:42–46.
211. **Schmidt P, Staboulidou I, Soergel Ph et al.** Comparison of Nicolaidis' risk evaluation for down's syndrome with a novel software: an analysis of 1463 cases. *Arch. Gynecol Obstet.* 2006; Springer-Verlag 2007.
212. **Shaffer L. G. Theisen A. B. et al.** The discovery of microdeletion syndromes in the post-genomic era: review of the methodology and characterization of a new 1q41q42 microdeletion syndrome *Genetics in Medicine.* 2007;(9):607-616.
213. **Sharma S., Gangopadhyay A. N, Sharma S. P.** Ivemark syndrome in association with congenital septum transversum defect and pancreatic divisum. *Indian J Gastroenterol* 2006;25:94-96
214. **Sharma S, Saraf R., Gupta B..** Ellis-Van Creveld's Syndrome (a Case Report) *IJRI.* 2006;16:3.
215. **Sheen V.L, J.W. Wheless, A. Bodell et al.** Periventricular heterotopia associated with chromosome 5p anomalies. *NEUROLOGY.* 2003;60:1035.
216. **Selicorni A, Russo S, Gervasini C et al.** Clinical score of 62 Italian patients with Cornelia de Lange syndrome and correlations with the presence and type of NIPBL mutation. *Clin. Genet.* 72: 98-108, 2007.
217. **Sergi C, Volgtlander T, Zoubaa S et al.** Ellis-van Creveld syndrome: a generalized dysplasia of enchondral ossification. *Pediatr Radiol.* Apr. 2001;31(4):289-93.
218. **Solomon Benjamin D, C. E. Turner, Klugman D et al.** Trisomy 9 mosaicism and XX sex reversal. *Am J. Med. Genet.* 2007; 143A: 2688 – 2691.
219. **Staple L, Andrews T, McDonald-McGinn D et al.** Allergies in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) and patients with chronic granulomatous disease. *Pediatr Allergy Immunol.* May 2005;16(3):226-230.
220. **Stecari T, Elena Halabudenco, Lucia Covalciuc și al.** Lentiginozele: marker cutanat al bolilor monogenice. *Buletin de perinatologie.* 2007;1:26-28.
221. **Stevenson David A, John C., Carey et al.** A novel multiple congenital anomaly-mental retardation syndrome with Pierre Robin sequence and cerebellar hypoplasia in two sisters. *Am J. Med. Genet.* 2007; 143A: 2221 – 2226.
222. **Stemkens D, Broekmans, Kastrop et al.** Variant Klinefelter syndrome 47,X,i(X)(q10),Y and normal 46,XY karyotype in monozygotic adult twins. *Am J. Med. Genet.* 2007; 143A: 1906 – 1911.
223. **Stewart, D.R.** Apert syndrome. *MEDLINE plus medical encyclopedia.* 2003; August 6.
224. **Stevenson Roger E, Cam K. Brasington, Cindy Skinner et al.** Craniofacio-skeletal syndrome: An X-linked dominant disorder with early lethality in males. *Am J. Med. Genet.* 2007; 143A: 2321 – 2329.
225. **Stohler Ryan, Ellen Kucharski, Emily Farrow.** A case of de novo partial tetrasomy of distal 6p and review of the literature. *Am J. Med. Genet.* 2007; 143A: 1978 – 1983.
226. **Stoll C, Gasser B.** Polysyndactyly, complex heart malformations cardiopathy, and hepatic ductal plate anomalies: An autosomal recessive syndrome diagnosed antenatally. *Am J. Med. Genet.* 2003; 119A: 223 – 227.

261. **Writzl K, Hoovers J, Sistermans E A et al.** LEOPARD syndrome with partly normal skin and sex chromosome mosaicism. *Am J. Med. Genet.* 2007; 143A: 136A: 2612 – 2615.
262. **Yamanobe S, Ohtani.** Temporal bone pathology in of Cornelia de Lange syndrome. *Otol Neurolog* 2001 Jan ; 22(1): 57-60.
263. **Yassir WK, Grottkau BE, Goldberg MJ.** Costello syndrome: orthopaedic manifestations and functional health. *J Paediatr Orthop* 2003;23:94–98.
264. **Yolande van Bever, Rooms L., Laridon A.et al.** Clinical report of a pure subtelomeric 1qter deletion in a boy with mental retardation and multiple anomalies adds further evidence for a specific phenotype. *Am J Med Genet:* 2005;135(1):91–95
265. **Yoshida R, Nagai T, Hasegawa T et al.** Two novel and one recurrent PTPN11 mutations in LEOPARD syndrome. *Am J Med Genet A.* 2004 Nov 1;130(4):432-4.
266. **Yu H, Patel SB.** Recent insights into the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Clin Genet.* 2005;68: 383-391
267. **Yu Q, et al.** ENU induced mutations causing congenital cardiovascular anomalies. *Development.* 2004;131: 6211-6223.
268. **Zeesman S, Zwaigenbaum L, Whelan D. T et al.** Paternal transmission of fragile X syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2004;129A: 184-189.
269. **Zenaty Delphine, Patricia Bretones, Cécile Lambe et al.** Paediatric phenotype of Kallmann syndrome due to mutations of fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) *Molecular and Cellular Endocrinology Volumes 254-255,* 25 July 2006, Pages 78-83.
270. **Zhao Jilin, Qingang Hu, Yangxi Chen et al.** A novel missense mutation in the paired domain of human PAX9 causes oligodontia. *Am J. Med. Genet.* 2007; 143A: 2592 – 2597/350.
271. **Zhu G, Gillessen-Kaesbach G, Wirth J et al.** Girl with phenotypic abnormalities and a de novo, apparently balanced translocation 46,XX,t(5;10)(q35.2q11.2). *Am. J. Med. Genet.* 2001; 98(4): 317-319.
272. **Zinkstok J. Van Amelsvoort T.** Neuropsychological profile and neuroimaging in patients with 22q Deletion Syndrome: a review. *Neuropsychol Dev Cogn C Child Neuropsychol.* Feb 2005;11 (1): 21- 37.
273. **Ковтун О.П., Овсова О.В., Николаева Е.Б.** Основы медицинской генетики: методические рекомендации для студентов и врачей постдипломной подготовки УГМА. 2003; 74 с.
274. **Медведев М.В, Ф. Дженти.** Практическое пособие для врачей «Основы эхокардиографии плода», Реал Тайм 2008 97с.
275. **Медведев М.В., Н.А.Алтынник.** Практическое пособие для врачей «Основы ультразвукового скрининга в 11-14 недель беременности», Реал Тайм 2008
276. **Попеску Октавиан:** Синдромы в Педиатрии, Медицинское издательство, Бухарест 1977,477 с.
277. **Козлова С.И., Е.Семанова, Н.С.Демикова, О.Е. Блинникова.** Справочник «Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование», Ленинград. «Медицина», Ленинградское отделение, 1987. 318 с.