

# DIAGNOSTICUL PRENATAL

## *Prenatal diagnosis*

**Prof. Dr. Valeriu Popescu, Dr. Andrei Zamfirescu**

*Clinica de Pediatrie și Neurologie Pediatrică, Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu“, București*

### REZUMAT

Prin utilizarea unei tehnologii moderne, multe malformații congenitale și anomalii genetice pot fi diagnosticate în prezent înainte de a 20-a săptămână de sarcină.

În lucrare sunt discutate:

1. Cuplurile la risc: situații cu risc scăzut (sub sau egal cu 1/100); situații cu risc moderat (1/20-1/100) și situații cu risc crescut (1/20 sau mai mare)
2. Tehnicile utilizate în stabilirea diagnosticului prenatal: examenul radiologic; amniografia; fetoscopia; ecografia; amniocenteza; studiul vilozităților chorionice (efectuat între a 9-a și a 11-a săptămână de gestație)
3. Entități ce beneficiază de diagnosticul prenatal (anomaliile cromozomiale, anomaliile de închidere ale SNC, bolile metabolice, bolile recesive X-linkate, hemoglobinopatiile, alte entități)
4. Condiții prealabile pentru diagnosticul prenatal
5. Reacția cuplurilor la diagnosticul prenatal

**Cuvinte cheie:** Diagnosticul prenatal; situații „la risc“; tehnici utilizate; entități ce beneficiază de diagnosticul prenatal; condiții prealabile pentru diagnosticul prenatal; reacția cuplurilor la diagnosticul prenatal

### ABSTRACT

Another reproductive option that is now available is prenatal diagnosis. By utilizing increasingly sophisticated technology, many congenital malformations and genetic defects can now be diagnosed prior to twenty weeks of pregnancy.

The authors present:

1. Couples at risk
2. Techniques used for prenatal diagnosis: X-rays; amniography; fetoscopy; echography; amniocentesis; chorionic villi sampling (CVS);
3. Conditions amenable to prenatal diagnosis (chromosome abnormalities, CNS closure defects, metabolic diseases, X-linked recessive diseases, hemoglobinopathies, miscellaneous);
4. Prerequisites for prenatal diagnosis;
5. Reaction of couple to prenatal diagnosis

**Key words:** Prenatal diagnosis; couples at risk; techniques used for prenatal diagnosis; conditions amenable to prenatal diagnosis; prerequisites for prenatal diagnosis; **reaction of couples to prenatal diagnosis**

Prin utilizarea unei tehnologii moderne multe malformații congenitale și anomalii genetice, în creștere, pot fi în prezent diagnosticate înainte de a 20-a săptămână de sarcină.

### CUPLURI „LA RISC“

Identificarea unui cuplu „la risc“ de a avea un copil afectat de o boală genetică sau de o anomalie

Adresă de corespondență:

Prof. Dr. Valeriu Popescu, Spitalul Clinic de Copii „Victor Gomoiu“ Bulevardul Basarabia, Nr. 21, Sector 2, București

cromozomială necesită luarea în discuție a următoarelor situații (Galjaard H, 1980; Milunsky A, 1979):

- *Situații cu risc scăzut* (mai mic sau egal cu 1/100)
  - a. Femeie cu vârsta de 38 de ani sau mai mică
  - b. Cupluri care au avut anterior un copil cu trisomie primară (trisomie 13, trisomie 18, trisomie 21 etc)
  - c. Cupluri cu grad primar de rudenie ce au avut un defect al tubului neural.
- *Situații cu risc moderat* (1/20-1/100)
  - a. Mame cu vârsta de 39 de ani sau mai mare
  - b. Toți care sunt „purtători“ a unei translocării (ex: D/G sau G/G)
  - c. Copil anterior cu un defect de închidere a SNC
  - d. Cazuri în care fiecare părinte este purtător al unei boli autozomal recesive.
- *Situații cu risc crescut* (1/20 sau peste)
  - a. Ambii părinți sunt „purtători“ a unor boli autozomal recesive
  - b. Unul din părinți are o boală autozomal dominantă
  - c. Mamele sunt „purtătoare“ a unei boli recesive X-linkate
  - d. Părinții au avut doi copii cu un defect de închidere a SNC
  - e. Mama este „purtătoare“ a unei translocării (ex: D/G sau G/G)
  - f. Fiecare părinte este un „purtător“ balansat deleție-inserție

## TEHNICI UTILIZATE PENTRU DIAGNOSTICUL PRENATAL

Există multe tehnici și proceduri disponibile pentru diagnosticul prenatal al bolii genetice și anomaliilor/deficitelor la naștere.

a. *Examenul radiologic.* Această investigație poate fi valoroasă în cazuri selectate, implicând anomaliile tubului neural, nanismul (dwarfismul) și anomaliile de densitate osoasă cum ar fi osteogeneza imperfectă (Dinna ND și colab, 1982). Examenul radiologic nu este utilizat frecvent datorită unei posibile creșteri a riscului unui copil nenăscut de a dezvolta leucemie în perioada preșcolară.

b. *Amniografia.* Este efectuată prin injectarea unui lipid solubil, colorat radio-opac, în cavitatea uterină, urmat de evaluare prin examen radiologic. Inițial această procedură a fost utilizată între a 16-a și a 20-a săptămână de gestație, când se pune în discuție o anomalie a SNC la un copil încă nenăscut, datorită imposibilității – în acea etapă – de a utiliza

pentru diagnostic: determinarea alfa-fetoproteinei (Harger JH și colab, 1991) în lichidul amniotic precum și a ecografiei. În prezent amniografia este utilizată rar.

c. *Fetoscopia* constă în inserția unui instrument fibroscopic în cavitatea uterină pentru examinarea vizuală sau pentru recoltarea de eșantioane de sânge sau tegument pentru studiu (Mahoney MJ, 1981; Rodeck CH și colab, 1980). În cazuri selectate, fetoscopia poate fi un instrument de diagnostic valoros. Prin fetoscopie sau direct prin puncție placentară poate fi efectuat diagnosticul prenatal al hemoglobinopatiilor, incluzând siclemia și beta-talasemia. Această tehnică este încă utilizată în Europa pentru diagnosticul prenatal al hemoglobinopatiilor.

Sângele fetal obținut prin fetoscopie poate fi utilizat în diagnosticul hemofiliei (factorii VIII, IX), bolii von Willebrand, al deficienței de alfa-1-antitripsină, bolii granulomaroase cronice, neutropeniei congenitale și antigenelor eritrocitare. Biopsiile de tegumente la făt prin fetoscopie au făcut posibil diagnosticul prenatal al unor boli de piele, incluzând ichtioza, eritrodermia ichtioziformă și epidermoliza biuloasă (Mahoney MJ, 1981; Rodeck CH, 1981).

d. *Ecografia* (ultrasonografia) oferă o vizualizare a uterului, placentei și fătului (Hobbins JC și colab, 1979). Prin această metodă se poate determina mărimea craniului fetal, în scopul diagnosticării anencefaliei și evaluării gradului de osificare a craniului fetal în unele boli geentice ca osteogenesis imperfecta, nanism și hipofosfatazia congenitală (Robinson HP și colab, 1980). Ecografia a fost, de asemenea, utilizată în diagnosticul prenatal al hidrocefaliei (Hobbins JC și colab, 1979). Ecografia poate facilita diagnosticul altor anomalii congenitale în primele 20 de săptămâni de gestație (Hobbins JC și colab, 1979). Aceste anomalii includ nanismul (dwarfismul), rinichii polichistici, agenezia renală, anomaliile mebrelor, malformații congenitale de cord, pulmonare și ale tubului digestiv.

În general, ecografia este efectuată anterior amniocentezei pentru a indica poziția fătului, localizarea placentei, prezența a mai multor feți și vârsta gestațională

e. *Amniocenteza* este o procedură care se efectuează la aproximativ 16 săptămâni după ultimul ciclu menstrual. Metoda constă în inserția unui ac steril prin peretele abdominal al mamei în cavitatea uterină. Se extrag aproximativ 20 ml de lichid amniotic. Lichidul amniotic conține celule ale fătului, care sunt viabile în proporție de aproximativ 50% și care vor crește când se realizează o cultură. Este posibilă examinarea cromozomilor (normali

sau anormali în număr sau structură), analiza enzimelor, analiza celulelor prin utilizarea tehnicii de restricție a endonucleazelor.

f. *Studiul vilozităților chorionice* (Chorionic villi sampling – CVS). Este indicat de a fi efectuat între a 9-a și a 11-a săptămână de gestație. CVS este utilizat pentru diagnosticul feților cu anomalii cromozomiale, al bolilor genetice de metabolism și al sicklemiei.

## ENTITĂȚI CE BENEFICAZĂ DE DIAGNOSTICUL PRENATAL

Entitățile ce beneficiază de diagnosticul prenatal sunt prezentate în tabelul 1.

**Tabelul 1.** Entități ce beneficiază de diagnostic prenatal

Anomalii cromozomiale
Anomaliile de închidere ale SNC
Bolile metabolice
Bolile recesive X-linkate
Hemoglobinopatiiile
Malformațiile cardiace
Malformațiile de tub digestiv
Malformațiile renale
Malformațiile pulmonare

Anomaliile cromozomiale care beneficiază de diagnosticul prenatal sunt prezentate în tabelul 2.

**Tabelul 2.** Situații la risc pentru anomalii cromozomiale ce pot fi depistate prin diagnostic prenatal

Femeie care are 35 de ani sau peste
Cupluri care au un copil cu anomalii datorate unei nondisjunctii cromozomiale (ex: trisomia primară sindromul Down)
Fiecare părinte este un purtător de translocatii „balansate“
Copil anterior cu o translocatie anormală de novo
Fiecare părinte este un purtător ale unei deleții-insertii „balansate“
Femei ce prezintă mozaic cromozomial

Cel mai mare număr de amniocenteze se efectuează mamei care sunt „la risc“ de a avea un copil cu o anomalie cromozomială (Gobbus MS și colab, 1979). Aproximativ 80% dintre amniocenteze sunt efectuate la femeile care au vârsta de 35 de ani sau peste. Riscul de a avea un copil cu o anomalie cromozomială nondisjuncțională crește cu vârsta mamei (tabelul 3).

**Tabelul 3.** Riscul de a avea un copil cu aberație cromozomială

Vârsta mamei	15	20	30	35	40	45
Risc pentru sindrom Down	1/10.000	1/2.000	1/1.000	1/300	1/100	1/30
Risc pentru orice aberație cromozomială	1/450	1/500	1/400	1/200	1/70	1/20

Date recente au demonstrat că ar putea fi vorba de o creștere minimă a riscului legat de vârsta paternală (Stene J și colab, 1981).

Un al doilea grup larg de analiză cromozomială constă în studiul unor cupluri care au avut anterior un copil cu o anomalie cromozomială nondisjuncțională și sunt la risc crescut pentru apariția din nou a acestei anomalii. Cele mai multe cupluri din această categorie au avut un copil cu sindrom Down.

Anomaliile de închidere ale SNC (anencefalie și spina bifida chistică) reprezintă al doilea grup ca frecvență de anomalii la naștere diagnosticate prenatal (Milunsky A, Alpert E, 1976; Kimball ME și colab, 1977; Milunsky A și colab, 1980). Metoda de diagnostic constă în o combinație între ecografie, determinarea alfa-fetoproteinei în lichidul amniotic, iar în cazurile echivoce determinarea prin electroforeză a acetilcolinesterazei (Wald NJ și colab, 1981; Milunsky A și colab, 1982).

Mai mult de 80 de boli metabolice sunt în prezent disponibile diagnosticului prenatal (Galjaard H, 1980; Milunsky A, 1979, Grabowski GA și colab, 1982). Diagnosticul este efectuat prin culturi ale celulelor din lichidul amniotic cu evaluarea enzimelor specifice (Wald NJ și colab, 1981; Milunsky A și colab, 1982).

Bolile metabolice care pot fi diagnosticate prenatal sunt prezentate în tabelele 4,5,6,7 și 8.

Bolile X-linkate pot fi clasificate în două grupe (Bernstein RE, 1980). O grupă poate fi diagnosticată numai pe sexul fătului și include distrofia musculară tip Duchenne. În această situație, 50% dintre cei de sex masculin vor fi genetici și fenotipic normali și 50% vor fi afectați de o boală particulară. Unele date preliminare indică că este posibil de a diagnostica distrofia musculară tip Duchenne *in utero* prin intermediul fetoscopiei și probei de sânge fetal pentru evaluarea nivelului creatin fosfokinazei (Bernstein RE, 1980). Deoarece multe din aceste probe sanguine sunt fals negative, această abordare nu este recomandată pentru uzul clinic.

Diagnosticul prenatal specific poate fi efectuat pentru diverse boli recesive X-linkate ce includ și hemofilia, sindromul Hunter, boala Fabry și sindromul Lesch-Nyhan (Bernstein RE, 1980). Înainte de a efectua testele specifice de diagnostic, este necesar de a efectua amniocenteza și cariotipul pentru a determina sexul fătului. Dacă fătul este de sex feminin nici un alt test nu este necesar.

**Tabelul 4.** Diagnosticul prenatal al bolilor metabolișimului carbohidrailor

Afecțiunea genetică	Enzima deficitară	Modul de transmitere	Diagnostic prenatal
Aspartilglucozaminuria	Aspartil glucozil amine amino hidrolaza	AR+	Posibil
Fucosidoza	Alfa-L-fucosidaza	AR	
Galactozemia	Galactozo-1-fosfat uridil transferaza	AR	Efectuat
Deficiența de galactokinază	Galaktokinaza	AR	Efectuat
Deficitul de glucozo-6-fosfataza (glicogenoza I)	Glucozo-6-fosfataza	AR	Efectuat
Boala de stocare a glicogenului (boala Pompe) (tipul II)	Alfa-1.4.glucozidaza (acid maltaza)	AR	Efectuat
Boala de stocare a glicogenului (tipul III)	Enzima de debranșare (amilo-1-6-glucozidaza)	AR	Efectuat
Boala de stocare a glicogenului (tip IV)	Enzima de branșare	AR	Efectuat
Boala de stocare a glicogenului	Fosforilaz kinaza	AR	Posibil
Anemia hemolitică ereditară	Deficitul de piruvat kinază	AR	Potențial posibil
	Glucozofosfat isomerază	AR	Potențial posibil
	Hexokinaza	AR	Potențial posibil
	Fosfofructokinaza	AR	Potențial posibil
	Aldolaza	AR	Potențial posibil
	Izomeraza triazofosfat	AR	Potențial posibil
	Fosfoglicerat kinaza	AR	Potențial posibil
Manosidoza	Alpha-manosidaza	AR	Posibil
Mucolipidoza I	Alpha-N-Acetil neuraminidaza	AR	Posibil
Mucolipidoza II	Deficiențe multiple de enzime lizozomale	AR	Efectuat
Mucolipidoza III (pseudo-Hurler)	Deficiențe multiple de enzime lizozomale	AR	Posibil
Mucolipidoza IV	Deficit de mucolin-1	AR	Efectuat
Deficiența izomerazei fosfohexozei	Izomeraza fosfohexozei	AD	Posibil
Deficiența piruvat decarboxilazei	Piruvat decarboxilază	AR	Posibil
Deficiența de piruvat dehidrogenază	Piruvat dehidrogenază	AR	Potențial posibil
Deficiența de piruvat carboxilază	Piruvat carboxilază	AR	Posibil

În prezent este posibil diagnosticul prenatal al sicklemiei (*sickle cell anemia*) și beta-talasemiei (Little PFR și colab, 1980; Jones JR și colab, 1982; Alter BP, 1981; Fletcher JC, 1979; Chang JC și colab, 1982; Orkin SH și colab, 1982). Pentru aceste studii au fost utilizate sângele fetal și celulele din lichidul amniotic. Prima abordare utilizează sângele fetal obținut prin fetoscopie sau prin aspirație placentară. Fetoscopia și aspirația placentară sunt asociate cu un risc de avort spontan de 3-5% dintre cazuri. Au fost raportate rezultate fals pozitive și fals negative.

O nouă metodă implică harta genică prin restricție enzimatică (Little PFR și colab, 1980; Jones JR și colab, 1982; Alter BP, 1981; Fletcher JC, 1979;

Chang JC și colab, 1982; Orkin SH și colab, 1982). Siclemia poate fi identificată într-un fragment particular de ADN. ADN-ul poate fi extras din culturile de celule din lichidul amniotic sau din celulele amniotice necultivate. Alfa și beta-talasemia pot fi, de asemenea, diagnosticate prenatal prin restricție enzimatică (Hobbins JC și colab, 1979; Robinson HP și colab, 1980).

Un număr crescut de anomalii pot fi diagnosticate prenatal prin ultrasonografie (ecografie). Acestea includ nanismul (*dwarfismul*) anomaliiile extremităților, hidrocefalia, agenezia renală și alte anomalii ale aparatului genito-urinar, bolile congenitale de cord, anomaliiile pulmonare și ale tubului digestiv (Hobbins JC și colab, 1979; Robinson HP și colab, 1980).

**Tabelul 5.** Diagnosticul prenatal al aminoacidopatiilor și bolilor de metabolism înrudite

Afecțiunea genetică	Deficiența enzimatică	Mod de transmitere	Diagnosticul prenatal
Anomalii ale ciclului ureei – Hiperamoniemia tip I – Hiperamoniemia tip II – Citrulinemia – Aciduria arginino succinică – Hiperargininemia	Carbamil fosfat sintetaza Ornitin carbamil transferaza Arginin succinat sintetaza Arginin succinat liaza Arginaza	AR XLD AR AR AR	Posibil potențial Efectuat Posibil Efectuat Posibil potențial
Hiperlizinemia persistentă	Lizin-cetoglutarat reductaza	AR	Posibil
Leucinoza (MSUD – Maple syrup urine disease)	Cetoacid decarboxilaza cu lanț ramificat	AR	Efectuat
Hipervalinemia	Valin transaminaza	AR	Potențial posibil
Acidemia izovalerică	Izovaleril-CoA dehidrogenaza	AR	Efectuat
Aciduria beta-metilcrotonică	Beta-metil crotonil CoA carboxilaza	AR	Posibil
Deficitul de beta-ketotiolază	Beta-ketotiolaza	AR	Potențial posibil
Aciduria metilmalonică	Metil-malonil-CoA racemaza, metil-malonil-CoA mutaza,	AR	Efectuat
Acidemia propionică	Propionil-CoA carboxilaza	AR	Efectuat
Homocistinuria	Cistationin beta-sintaza	AR	Posibil
Sulfacistinuria	Sulfit oxidaza	AR	Posibil
Histidinemia	Histidaza	AR	Posibil
Hiperfenilalaninemia tip I, II, IV, V, VI	Dihidropteridin reductaza	AR	Posibil
Cistationinuria	Gamma cistationaza	AR	Potențial posibil
Hiperglicinemia non-cetotică	Glicin decarboxilaza	AR	Efectuat
Acidemia glutarică Tip I Tip II	Glutaril-CoA dehidrogenaza Electrotransfer flovoprotein	AR AR	Efectuat Posibil
Hiperornitinemia Tip I Tip II	Ornitin decarboxilaza Ornitin aminotransferaza	AR AR	Posibil Posibil

## CONDIȚII PRELABILE PENTRU DIAGNOSTICUL PRENATAL

Cea mai importantă condiție prelabilă care trebuie avută în vedere în diagnosticul prenatal al unor malformații congenitale și boli genetice este ca entitatea care trebuie să fie diagnosticată să fie disponibilă investigațiilor (Golbus MS și colab, 1979; Bernstein RE, 1980; Stephenson SR și colab, 1981).

Multe publicații au indicat în ultimii 20 de ani că prin utilizarea ultrasonografiei (ecografiei) și amniocentezei, un cuplu poate fi asigurat că viitorul copil va fi normal atât mental cât și somatic. Din nefericire, unele tipuri de anomalii congenitale nu sunt încă diagnosticate prenatal. Acestea includ entități precum palatoschizis izolat, unele tipuri de retard mental. Diagnosticul prenatal se dezvoltă însă rapid și multe entități au devenit diagnosticabile prin tehnici variate.

O discuție amănunțită cu un cuplu trebuie să preceadă diagnosticul prenatal (Garver KL, 1977 și 1979). În această discuție cu cuplul trebuie să fie

inclusă o „schițare“ descriere a riscului pe care îl prezintă un copil cu o boală genetică sau cu o malformație congenitală prin o amănunțită descriere a aspectelor medicale, sociale și economice ale unei entități patologice particulare. Amniocenteza și riscurile sale asociate trebuie să fie, de asemenea, discutate. Problemele tehnice care pot apărea trebuie să fie prezentate cuplului.

Acestea includ:

- incapacitatea de a obține lichid amniotic necesar pentru culturi;
- posibilitatea ca celulele materne să contamineze lichidul amniotic;
- insuficiența celulelor din lichidul amniotic de a „crește“ în cultură.

Decizia privind diagnosticul prenatal trebuie să fie o decizie reciprocă/comună, după o matură evaluare a tuturor factorilor, incluzând și situația de a avea un copil cu anomalii la naștere. Trebuie luată în discuție, de asemenea, posibilitatea unui avort spontan sau unei „injurii“ fetale.

Amniocenteza trebuie efectuată la aproximativ 16 săptămâni de gestație. Este preferabil a efectua



**Tabelul 6.** Diagnosticul prenatal al bolilor congenitale de metabolism al lipidelor

Afecțiunea	Enzima deficitară	Mod de transmitere	Diagnostic prenatal
Boala de tezurizare a esterilor de colesterol	Hidrolaza esterului acid colesteril	AR	
Boala Fabry	Alfa-galactozidaza	XLR	
Hipercolesterolemia familială	Absența sau deficiența receptorilor de pe suprafața celulară	AD	
Boala Farber	Acid ceramidaza	AR	
Boala Gaucher Tipul I (adult) Tipul II (infantil) Tipul III (juvenil)	Glucocerebrozidaza Glucocerebrozidaza Glucocerebrozidaza	AR	
Gangliozidoza GM <sub>1</sub> Tipul I (infantil) Tipul II (juvenil) Tipul III (adult)	Beta-galactozidaza Beta-galactozidaza Beta-galactozidaza	AR	
Gangliozidoza GM <sub>2</sub> Tip I (boala Tay-Sachs) Tip II (boala Sandhoff) Tip III (boala Tay-Sachs juvenilă) Tip IV (boala Sandhoff) Tip V (gangliozidoza adultă sau cronică)	Hexozaminidaza A Hexozaminidaza A și B Hexozaminidaza A  Hexozaminidaza A și B Hexozaminidaza A	AR	
Sfingolipodistrofia GM <sub>3</sub>	Transferaza acetilgalactoză aminil	AR	
Boala Krabbe	Galactocerebrozid beta-galactozidaza	AR	
Leucodistrofia metacromatică Infantilă Juvenilă Adultă	Arilsulfataza A Arilsulfataza A Aril sulfataza A	AR	
Mucosulfatidoza	Aril sulfataza A, B și C și steroid sulfataza	AR	
Boala Niemann-Pick Tip A Tip B Tip C Tip D Tip E	Sfingomielinaza Sfingomielinaza Sfingomielinaza Nesigur Nesigur	AR	
Sindromul Refsum	Alfa-hidrolaza acidului fitanic	AR	
Sialidoza I și II	Neuraminidaza	AR	
Boala Wolman	Lipaza acidă	AR	Efectuat

această procedură precoce în cursul sarcinii. Cu toate acestea, la 10 săptămâni de sarcină, de exemplu, există doar 30 ml de lichid amniotic în medie și procedura este tehnic foarte dificilă. La 16 săptămâni de sarcină există în medie 160 ml de lichid amniotic iar uterul este mai accesibil obstetricianului.

Procedura trebuie efectuată de un medic experimentat în tehnica amniocentezei transabdominale.

Analizele de laborator, cum ar fi cultura celulelor din lichidul amniotic, cariotiparea, evaluarea enzimelor, evaluarea alfa-fetoproteinei trebuie efectuate într-un laborator care este expert în aceste proceduri.

## REAȚIA CUPLURILOR LA DIAGNOSTICUL PRENATAL

Chiar dacă amniocenteza este o procedură clinică ușor disponibilă, multe cupluri au o mare dificultate de a decide utilizarea sa.

Trebuie evaluată valoarea morală și etică a acestei proceduri.

Cuplurile care decid avortul produsului de concepție când este vorba de o boală genetică sau o anomalie congenitală prezintă mai multe probleme de „vinovăție” și „depresie” decât cuplurile care au decis avortul, în principal, pentru motive sociale

**Tabelul 7.** Diagnosticul prenatal al dezordinilor/anomaliilor metabolismului mucopolizaharidelor

Mucopolizaharidoza	Enzima deficitară	Modul de transmitere	Diagnosticul prenatal
MPZ (IH) Sindrom Hurler	Alfa-I iduronidaza	AR	Efectuat
MPZ (IS) Sindrom Scheie	Alfa-I-iduronidaza	AR	Posibil
MPZ I HS (complex Hurler-Scheie)	Aalfa-I-ioduronidază	AR	Posibil
MPZ II (sindromul Hunter) – severă	Iduronat sulfatază	XLR	Efectuat
MPZ II sindrom Hunter – forma ușoară	Iduronat sulfatază	XLR	Posibil
MPZ III Sindrom Sanfilippo – tip A	Heparan N-sulfataza	AR	Efectuat
MPZ III Sindrom Sanfilippo – tip B	N-acetil-alfa-D- glucozaminidaza	AR	Efectuat
MPZ III Sindrom Sanfilippo – tip C	Alfa-glucozaminidaza	AR	Posibil
MPZ IV sindrom Morquio	Hexozamin-6-sulfataza	AR	Efectuat
MPZ V – vacant	–	–	–
MPZ VI Sindromul Maroteaux-Lamy	Ariilsulfataza B (N- acetilgalactozamin-4- sulfataza)	AR	Efectuat
MPZ VII Deficiența de beta-glucuronidază	Beta-glucuronidaza	AR	Efectuat
MPZ VIII – Deficiența de glucozamin-6-sulfataza	Glucozamin-6-sulfataza	AR	Posibil

**Tabelul 8.** Diagnosticul prenatal al diverselor boli genetice biochimice

Anomalia genetică	Enzima deficitară	Mod de transmitere	Diagnosticul prenatal
Acatalzemie	Catalaza	AR	Posibil
Deficiența de ade- nozin- deaminaza(ADA)	Adenozin amino-hidroxilaza	AR	Posibil
Sindromul Chediak-Higashi	Necunoscut	AR	Potențial posibil
Imunodeficiența combinată	Adenozin deaminaza	AR, XLR	Efectuat
Hiperplazia congenitală a medulosuprarenalei			
Tipul I	21,22 desmolaza	AR	Potențial posibil
Tipul II	3-steroid dehidrogenaza	AR	Potențial posibil
Tipul III	21-hidroxilaza	AR	Efectuat
Tipul IV	11-hidroxilaza	AR	Posibil
Tipul V	17-hidroxilaza	AR	Potențial posibil

**Anomalii ale metabolismului colagenului**

Sindromul Ehlers-Danlos			
Tipurile I-IV	Nesigur	AR, AD	Potențial posibil
Tipul V	Lizil oxidaza	XLR	Potențial posibil
Tipul VI	Hidroxilizina	AR	Potențial posibil
Tipul VII	Precolagen peptidaza	AR	Potențial posibil
Cutis laxa	Lizil oxidaza	XLR	Potențial posibil
Osteogenesis imperfecta tip I	Necunoscut	AR	Efectuat
Sindromul Marfan	Anomalii ultrastructurale	AD	Potențial posibil
Cistinoza (nefropatică)	Acumulare intracelulară de cistină	AR	Efectuat

*Anomalii ale sintezei glutationului*

Deficiența de glutation sintaza	Glutation	AR	Posibil
Deficiența de alfa-glutamyl cisteina sintetaza	Alfa glutamil-cisteina	AR	Posibil
5-oxoprolinuria (aciduria piroglutamică)	Glutation	AR	Posibil
Deficiența de prolidază	Prolidaza	AR	Posibil

*Anomalii ale metabolismului folatului*

Deficiența de metilen-tetrahidrofolat reductaza		AR	Posibil
Deficiența de tetrahidrofolat metiltransferaza	Tetrahidrofolat metil transferaza	AR	Posibil

*Alte anomalii biochimice*

Hipofosfatazia	Fosfataza alcalină	AR sau AD	Efectuat
Deficiența de fosfatază acidă lizosomală	Fosfataza acidă	AR	Efectuat
Distrofia musculară miotonică	Linkaj locus-uri secretorii DM și ABH	AD	Efectuat
Sindromul „nail-patella”	Linkaj ABO	AD	Posibil
Aciduria orotică	Orotat fosforibozil transferaza și orotina-5-fosfat decarboxilaza	AR	Posibil

*Porfiriile*

Porfirie eritropoietică congenitală	Uroporfirinogen-1-sintetaza Uroporfirinogen-3-cosintetaza	AD	Efectuat
Coproporfiria ereditară	Coproporfirinogen oxidaza	AD	Posibil
Porfirie acută intermitentă	Porfobilinogen deaminaza	AD	Efectuat
Protoporfiria	Hem sintetaza	AD	Posibil

*Hemoglobinopatii*

Sicklemie		AR	Efectuat
Beta-talasemia		AR	Efectuat
Alfa-talasemia		AR	Posibil

*Diverse alte anomalii*

Zaharopinuria	Dehidrogenaza aminoacidică semialdehid glutamat	AR	Posibil
Sindromul nefrotic congenital	Alfa-fetoproteina crescută în lichidul amniotic	AR	Efectuat
Sindromul Lesch-Hyhan (deficitul de HGPRT)	Hipoxantin-guanozin fosforibozil transferaza	XLR	Efectuat
Maladia Menkes	Anomalie a metabolismului cuprului	XLR	Efectuat
Deficiența de steroid sulfatază	Steroid sulfataza	XLR	Efectuat
Disgenezie pituitară primară	Evaluarea nivelurilor de prolactină în lichidul amniotic	AR	Efectuat
Xeroderma pigmentosum	Anomalie de reparare a ADN-ului	AR	Efectuat
Ataxia-telangiectazia	Anomalii de reparare a ADN-ului	AR	Posibil
Anemia Fanconi		AR	Efectuat
Sindromul Bloom		AR	Posibil



(Blumberg BD și colab, 1975). Când un avort este efectuat pentru rațiuni psiho-sociale, sarcina este, de obicei, nedorită și neplanificată. Sfârșitul unei sarcini, când o boală genetică sau o anomalie congenitală a fost diagnosticată prenatal, se încheie cu concluzia: sarcină dorită sau planificată.

Posibilele implicații psihologice, în cazul în care copilul este afectat de o boală genetică, pot constitui o importantă parte a deciziei cuplului. Deseori acest copil prezintă sentimentul de a nu fi fost dorit sau că ar fi o „povară“ pentru părinții săi, deoarece următorul copil afectat este avortat.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Alter BP** – Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies. A status report. *Lancet*, 1981, 2, 1152-1154.
2. **Antenatal diagnosis**. US Department of Health, Education and Welfare. Public Health Service National Institute of Health, NIH Publication, nr. 79, 1973, 1979.
3. **Bernstein RE** – Prenatal diagnosis of X-linked diseases. *Clin Genet*, 1980, 18, 147-150.
4. **Blumberg BD, Golbus MS, Hanson KH** – The psychological sequelae of abortion performed for a genetic indication. *Am J Obstet Gynecol*, 1975, 122(7), 799-808.
5. **Chang JC, Kan YW** – Medical intelligence: a sensitive new prenatal test for sickle cell anemia. *N Engl J Med*, 1982, 307(1), 30-32.
6. **Chayen S** – An assessment of the hazards of amniocentesis. *Br J Obstet Gynaecol*, 1978, 85(suppl 2), 1-41.
7. **Dino ND, Yacoub UA, Dadlee JF et al** – Midtrimester diagnosis of Osteogenesis imperfecta, type II. *Birth defects: Original article series* 18(3A), 125-132, 1981.
8. **Fletcher JC** – Prenatal diagnosis of the hemoglobinopathies: ethical issues. *Am J Obstet Gynecol*, 1979, 135(1), 53-56.
9. **Galjaard H** – Genetic metabolic disease – early diagnosis and prenatal analysis, Elsevier/North Holland Inc, New York, 1980.
10. **Garver KL** – Genetic counseling in primary obstetric care. *Obstet Gynecol Ann*, 1979, 8: 87-123.
11. **Garver KL, Marchese SL, Boas EG** – Amniotic fluid-culture failure: possible role of syringes. *N Engl J Med*, 1976, 295:286.
12. **Golbus MS, Loughman WD, Epstein CJ et al** – Prenatal genetic diagnosis in 3.000 amniocentesis. *N Engl J Med*, 1979, 300(4), 157-163.
13. **Grabowski GA, Desnick RJ** – Prenatal diagnosis of inherited metabolic diseases. Principles, pitfalls and prospects. *Methods Cell Biol*, 1982, 26, 96-163.
14. **Harger JH, Doshi N, Marchese S et al** – Increased amniotic fluid alpha-fetoprotein due to a holocardium amorphous twin. *Clin Genet*, 1981, 19, 257-261.
15. **Hobbins JC, Grannum PA, Berkowitz RL et al** – Ultrasound in the diagnosis of congenital anomalies. *Am J Obstet Gynecol*, 1979, 134(3), 331-345.
16. **Hook FB, Chambers GM** – Estimated rates of DS in live births by one year maternal age intervals for mothers aged 20-49 in a New York state study – implications of the risk figures for genetic counseling and cost and benefit analysis of prenatal diagnosis programs. *Birth Defects: Original Article Servier*, 1977, 13(3A), 123-141.
17. **Jones JR, McCormack M, Dietzel C et al** – Antenatal diagnosis of sickle cell disease: amniotic fluid cell DNA analysis. *Obstet Gynecol*, 1982, 59(4), 484-489.
18. **Jackson L (ed)** – CVS newsletter. Philadelphia, Jefferson Medical College of Thomas Jefferson University, feb, 1985.
19. **Kimball ME, Milunsky A, Alpert E** – Prenatal diagnosis of neural tube defects III. A re-evaluation of the alpha-fetoprotein screening. *Obstet Gynecol*, 1977, 49(5), 532-536.
20. **Little PFR, Annon G, Darling S et al** – Model for antenatal diagnosis of  $\beta$ -thalassemia and other monogenic disorders by molecular analysis of linked DNA polymorphism. *Nature*, 1980, 285(15), 144-147.
21. **Mahoney MJ** – Fetoscopy. *Pediatric Ann*, 1981, 10(2), 61-68.
22. **Milunsky A** – Genetic disorders and the fetus. Plenum Publishing Corp, New York, 1979.
23. **Milunsky A, Alpert E** – Prenatal diagnosis of neural tube defects. I. Problems and pitfalls. Analysis of 2.495 caqes using the alpha-fetoprotein assay. *Obstet Gynecol*, 1976, 48(1), 1-5.
24. **Milunsky A, Alpert E** – Prenatal diagnosis of neural tube defects. III. A re-evaluation of the alpha-fetoprotein assay. *Obstet Gynecol*, 1977, 49(5), 532-536.
25. **Milunsky A, Alpert E, Neff RK et al** – Prenatal diagnosis of neural tube defects IV. Maternal serum alpha-fetoprotein screening. *Obstet Gynecol*, 1980, 55(1), 60-66.
26. **Milunsky A, Sapirstein VS** – Prenatal diagnosis of open neural tube defects using the amniotic fluid acetylcholinesterase assay. *Obstet Gynecol*, 1982, 59(1), 1-5.
27. **NICHD National Registry for Amniocentesis Study Group** – Multicenter amniocentesis for prenatal diagnosis. Safety and accuracy. *JAMA*, 1976, 236(13), 1471.
28. **Orkin SH, Little PFR, Kazazian HHjr et al** – Improved detection of the sickle mutation by DNA analysis. Application to prenatal diagnosis. *N Engl J Med*, 1982, 307(1), 32-36.
29. **Perry TB, Vekemans MJ, Lippman A et al** – Chorionic villi sampling: Clinical experience, immediate complications and patient attitudes. *Am J Obstet Gynecol*, 1985 151(2), 161-165.
30. **Robinson HP, Hood VD, Gibson AM et al** – Diagnostic ultrasound: early detection of fetal neural tube defects. *Obstet Gynecol*, 1980, 56(6), 705-710.
31. **Rodeck CH, Eadi RA, Gordan CM** – Prenatal diagnosis of epidermilysis bullosa letalis. *Lancet*, 1980, 1, 949-952.
32. **Simoni G, Brambati B, Danesino C et al** – Efficient direct chromosome analysis and enzyme determinations from chorionic villi sample in the first trimester of pregnancy. *Hum Genet*, 1983, 63, 349-357.
33. **Simoni G, Brambati B, Danesino C et al** – Diagnostic application of first trimester trophoblast sampling in 100 pregnancies. *Hum Genet*, 1984, 66, 252.
34. **Simpson NE, Dallaire L, Miller JR et al** – Prenatal diagnosis of genetic disease in Canada. Report of a collaborative study. *Can Med Assoc J*, 1976, 115, 739.
35. **Stene J, Stene E, Stengel-Ruthowsky S et al** – Paternal age and Down's syndrome - data from prenatal diagnosis (DFG). *Hum Genet*, 1981, 59, 119-124.
36. **Stephenson SR, Weaver DD** – Prenatal diagnosis. A compilation of diagnosed conditions. *Am J Obstet Gynecol*, 1980, 141(3), 319-343.
37. **Wald NJ, Cuckle HS** – Amniotic fluid acetylpholinesterase electrophoresis as a secondary test in the diagnosis of anencephaly and open spina bifida in early pregnancy. Report of the collaborative acetylcholinesterase study. *Lancet*(1), 1981, 1-5.