

# INCIDENȚA ANOMALIILOR CROMOZOMIALE ÎN DEPENDENȚĂ DE VÂRSTA GRAVIDEI, DIAGNOSTICUL PRE ȘI POSTNATAL ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Veaceslav Moșin, Aliona Dobrovolskaia-Catrinici, Elena Halabudenco,

Victoria Sacară, Mihail Stratilă

Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală

## Summary

### *Incidence of age-dependent chromosomal abnormalities, pre and postnatal diagnosis in the Republic of Moldova*

With advanced age of the pregnant woman, the risk of pregnancy evolution and appearance of genetic malformations increases. It is therefore important to make earlier a genetic consultation as an effective and in time complex prenatal diagnosis.

This study was intended for coverage of the risk of advanced age of mother in connection with pre-and postnatal data diagnostics in Republic of Moldova over three years.

## Rezumat

Cu vârsta avansată a gravidei, riscul evoluției unei sarcini și apariția malformațiilor genetice crește. În acest context, este important de a efectua un consult genetic precoce cât și un diagnostic prenatal complex efectiv și la timp.

Studiul dat a fost destinat mediatizării riscului unei vârste înaintate a mamei în corelare cu datele diagnosticului pre și postnatal în Republica Moldova, pe parcursul a trei ani.

## Actualitatea

Relația de intercondiționare între starea de sănătate și evoluția socială în ansamblu, cu alte componente ale economiei și calității vieții, este determinată de nivelul general de dezvoltare economico-social, de standardul valorilor individuale, de gradul de cultură, și nu în ultimul rând, de sistemul îngrijirilor de sănătate.

Timp de trei decenii precedente, era considerată o raritate sarcina după 35 de ani, care necesita o monitorizare specială. Actualmente, tendința de a avea copil la vârsta după 35 ani nu mai e ceva neobișnuit și a devenit un obicei comun. Acest fenomen, este condiționat de numărul impunător de căsătorii la o vârstă înaintată. Multe cupluri preferă să își crească copiii deja după ce au o anumită siguranță financiară cu posibilitatea de ai oferi toate condițiile necesare și o relație stabilă.

Începând cu anii 1970 în țările economic dezvoltate se atestă o tendință de creștere a ponderii nașterilor la femei de vârsta peste 35 ani. Studiile referitoare la rata natalității arată, că odată cu creșterea calității vieții, a crescut și numărul gravidelor trecute de vârsta de 35 ani. De exemplu, în SUA pe parcursul ultimilor 30 ani rata nașterilor femeilor de vârsta peste 35 ani a crescut de la 5% până la 13% [1]. În Finlanda, în anul 1997, se atestau 16,7% gravide după 35 ani, iar în 2007, numărul gravidelor a crescut până la 19,2%. Un procentaj aproximativ similar s-a determinat și în Suedia în perioada respectivă [2,3].

În Republica Moldova, în ultimii ani crește ponderea nașterilor la femeile după 35 ani. Conform datelor Centrului Național de Statistică, pe parcursul anilor 1980 - 2010, din numărul total de nașteri pe republică, ponderea natalității la femei peste 35 ani a crescut de la 3,74% până la 7%. Acest indice s-a mărit, în special, din contul născuților din mediu urban. Acum câteva decenii, prevalau nașterile femeilor după 35 ani din mediul rural, iar astăzi raportul natalității în mediul rural și cel urban s-a egalat. Acest fapt a condiționat augmentarea calității de viață a femeii după 35 ani. Urbanizarea populației a îmbinat condițiile mai favorabile de trai, și o creștere a valorilor rolului profesional în societate. A schimbat viziunea femeii de a fi mamă prin prisma oferirii unei eficacități, calități și stabilități pentru viitorul său copil. Din acest

considerent este atât de importantă susținerea femeii după 35 ani, care a hotărât să devină mamă, prin preîntâmpinarea riscurilor cauzate de sarcina târzie.

Multe studii denotă riscuri minime a evoluției unei sarcini la femeile cu o vârstă înaintată, dacă are o stare generală de sănătate satisfăcătoare și echilibrul psiho-emoțional stabil.

Însă siguranța conceperii unui copil sănătos, este condiționat de mai mulți factori: preconcepționali - excluderea patologiilor organice, precum și o stare satisfăcătoare a gravidei până la perioada sarcinei; factori prognostici - consultul genetic anticipat sarcinii, diagnosticul prenatal informativ, precum și; factori de risc - particularitățile psiho-emoționale și evoluția acestei sarcini fără complicații [4].

Odată cu vârsta, sistemul reproductiv al organismului femeii se epuizează, favorizând apariția defectelor de dezvoltare a fătului, care pot apărea în prezența anomaliilor ale materialului genetic, anomalii morfologice ale diferitelor organe sau modificări în homeostazia biochimică a organismului, ceea ce duce la creșterea riscului de a da naștere unui copil cu anomalii cromozomiale. Defectul de dezvoltare a fătului, are un impact de perturbare a calității vieții acestuia, cât și o dezechilibrare a stării psiho-emoționale a mamei la nașterea unui copil cu dezabilități, deasemenea intervine necesitatea anumitor cheltuieli bugetare din partea statului, care însă pot fi preîntâmpinate și minimizate în urma unui diagnostic prenatal la timp.

Gravidelor după 35 ani, se recomandă efectuarea diagnosticului prenatal pe parcursul a trei trimestre de sarcină, pentru identificarea viciilor congenitale a fătului: a) examenul ultrasonografic, b) metode citogenetice și cercetări la nivelul ADN-lui, c) screeningul biochimic. Termenele optime pentru diagnosticul prenatal sunt: trimestrul I de graviditate (9-11 sapt.) când poate fi efectuată biopsia corionului și a testelor de screening serologic; trimestrul II (16-22 sapt.) când se face amniocenteza și triplul test din sangele matern, care în corelare cu alți parametri (ponderea, vârsta gestațională, diabet zaharat, noxe profesionale și obiceiurile negative etc), duc deasemenea la estimarea unui risc [5,6].

Astăzi se cunosc peste 12.000 de anomalii provocate de o mutație sau o alterare a unei gene și incidența lor crește exponențial odată cu avansarea vârstei gravidei după 35 ani. În bună parte, anomaliile cromozomiale survenite pe parcursul formării oului fetal sunt cauzele principale ale avortului spontan care se produce în majoritatea cazurilor (80%) în primul trimestru de sarcină. La gravidele cu vârsta între 35-39 ani, incidența avortului spontan este de 25%, iar la 40-44 ani, riscul crește până la 51%. După vârsta de 45 ani, circa 50% din gravide sunt predispușe avortului spontan [7].

### **Obiectivele**

1. Identificarea solicitării diagnosticului prenatal în Republica Moldova pe perioada anilor 2009-2011, incidența aberațiilor cromozomiale.
2. Determinarea tendinței riscurilor trisomiei 21 condiționate de vârsta gravidei.

### **Materiale și metode**

#### **I. Pacienți**

Studiul clinic a inclus 16 253 persoane, care au efectuat consultul genetic în Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală pe parcursul anilor 2009-2011, din acestea, 10 021 au fost gravide, care au fost supuse diagnosticului prenatal neinvaziv, cât și a celui invaziv.

#### **II. Screeningul prenatal neinvaziv:**

- a.) ecografia sau/și fetoscopia a fost efectuată cu ajutorul ecografului, pentru a vizualiza starea intrauterină fetală, poziția și vârsta gestațională a fătului.
- b.) markeri biochimici din sângele gravidei, pentru a evidenția prezența unor malformații genetice și anomalii congenitale la făt.

#### **III. Screeningul invaziv citogenetic:**

- a.) amniocentezei au fost supuse 1 230 gravide. Manipularea a fost efectuată sub ghidaj ecografic, transabdominal, s-au extras 20 ml lichid amniotic pentru examenarea citogenetică.
- b.) biopsia de corion a fost efectuată la 59 gravide. În condiții aseptice, sub ghidaj ecografic, transcervical, prin aspirația „Portex” s-a absorbit biopsatul din țesutul placentar. Probele au fost extempore transportate în laborator.

#### **IV. Diagnosticul molecular-genetic**

După extragerea ADN-lui din leucocite, chorion și amniocite, au fost utilizate reacția de polimerizare în lanț (PCR), polimorfismul lungimelor fragmentelor de restricție (RFLP), LD-PCR, analiza heteroduplex, electroforeză în gel poliacrilamid și agarosa.

#### **Rezultate și discuții**

Din cele 16 253 persoane consultate pe parcursul anilor 2009-2011 în departamentul genetic a Centrului Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală, 11 197 au fost maturi, 5 056 copii și 10 021 gravide. Ponderea consultațiilor genetice la femei gravide, pe parcursul a trei ani a constituit 33,7% în anul 2009, 32,8% în 2010 și 33,5% în 2011, fapt ce demonstrează că rata investigațiilor genetice prenatale este relativ stabilă pe parcursul ultimelor ani, cu toate că în anul 2011 au fost efectuate cu 296 consulte genetice mai multe decât în 2009. Consecutiv în ultimii trei ani, au crescut numărul consultațiilor genetice efectuate la copii: 1 179 în anul 2009, 1 828 în 2010 și 2 049 în 2011. Totodată, în acești ani a crescut considerabil și numărul investigațiilor efectuate pentru cariotipare (498 în anul 2009, 613 în 2010 și 691 în 2011), ceea ce a determinat și creșterea numărului total a patologiilor depistate (189, 192 și 288 respectiv). Din patologiile determinate o deosebită atenție se acordă anomaliilor cu aberații cromozomiale. În anii 2009-2011 sindromul Down a fost depistat respectiv la 57, 54 și 46 persoane, ceea ce demonstrează o diminuare consecutivă a numărului cazurilor depistate, fapt atestat și în privința cazurilor noi cu sindromul Turner (respectiv 15, 13 și 12). Cu toate acestea, a crescut numărul persoanelor depistate cu sindromul Klinefelter (7 cazuri în 2011 comparativ cu câte 4 în anii 2009 și 2010) și cu sindromul Edwards (3 în 2011 comparativ cu câte 1 caz în anii precedenți).

Astfel, procentul ridicat al nou-născuților diagnosticați anual cu anomalii cromozomiale din care majoritate sunt cele numerice, testarea prenatală se impune ca unica metodă preventivă.

Ecografia fetală la moment rămâne a fi cea mai răspândită metodă de diagnostic prenatal cu ajutorul căreia se pot descoperi modificări ale cordului, sistemului nervos, scheletului, sistemului digestiv, genito-urinar, se calculează cantitatea de lichid amniotic, și se determină posibila existență a unor malformații congenitale. Pe parcursul anilor 2009-2011 au fost efectuate 6 872 investigații ecografice prenatale în care au fost depistate 39 cazuri cu malformații congenitale (10 în 2009, 14 în 2010 și 15 cazuri în anul 2011). Fiind larg accesibilă, din punct de vedere cost/beneficiu, neinvazivă pentru mamă și făt, această metodă este limitată ca posibilitate de diagnostic.

Confirmarea prezenței anomaliilor congenitale în cadrul studiului, a fost efectuat prin intermediul metodei invazive de diagnostic prenatal.

Pe parcursul ultimilor trei ani, au fost efectuate 1 239 amniocenteze. (Complicații în urma acestei metode invazive de diagnostic prenatal pe parcursul anilor 2009 – 2011 nu s-au identificat).

În anii 2009 și 2010 au fost investigate câte 398 gravide, iar în anul 2011 lichidul amniotic a fost prelevat și examinat de la 443 gravide. Aproximativ jumătate (588) din toate investigațiile invazive au fost efectuate la gravide cu vârsta peste 35 ani. În anul 2009 intervenției au fost supuse 198 gravide, ceea ce a constituit 49,7%, iar în anii 2010 și 2011 câte 169 (42,4%) și respectiv 221 (49,9%) cazuri.

În urma investigațiilor invazive s-au depistat 34 patologii ale cariotipului, care au putut fi întrerupte după indicații medicale cu acordul gravidei, dintre care 27 anomalii cromozomiale au

fost numerice, ca exemplu s-au identificat prenatal 5 cazuri de trisomia 21 în anul 2009, 6 cazuri în 2010 și 5 cazuri în anul 2011. Cu toate acestea, în perioada 2009-2011 s-au născut 202 copii cu aberații cromozomiale, marea majoritate (157) fiind diagnosticați cu sindromul Dawn (tab.1).

Tabelul 1

Aberațiile cromozomiale numerice identificate prenatal și postnatal în anii 2009-2011

Patologia	Diagnostic Prenatal 2009	Diagnostic Postnatal 2009	Diagnostic Prenatal 2010	Diagnostic Postnatal 2010	Diagnostic Prenatal 2011	Diagnostic Postnatal 2011
Maladia Down	5	57	6	54	5	46
Sdr. Edwards	1	1	2	1	1	3
Sdr. Patau	0	0	2	0	1	0
Sdr. Turner	1	15	1	13	0	12
Triploidii	1	0	1	0	1	0

Odată ajunsă însărcinată, femeia după 35 ani, conform Ghidului Național de Perinatologie, este inclusă în grupul de risc și necesită o monitorizare adițională, care va include teste specifice pentru depistarea malformațiilor congenitale. Screeningul include determinarea markerilor serici, teste duble, triple sau combinarea lor, determinarea nucleului transparent, investigații ultrasonografice suplimentare, prelevarea lichidului amniotic prin amniocenteză și neapărat consultul la medicul genetician de la Centrul Național de Sănătate a Reproduserii și Genetică Medicală.

Vârsta înaintată a gravidei este deseori cauza dezvoltării unui făt cu malformații congenitale grave.

În anul 2009 din cei 40 803 nou-născuți pe țară, 2 829 copii au fost de la mame cu vârsta după 35 ani, ce prezintă (6,9%), iar 24 din ei au fost diagnosticați neonatal cu trisomia 21. Totodata, în același an, prenatal au fost diagnosticați doar 3 copii cu această aberație cromozomială. Pe de altă parte, din 37 974 nou-născuți de la mame cu vârsta până la 35 ani, 33 copii au fost identificați neonatal cu trisomia 21 și doar 2 gravide au fost diagnosticate prenatal. Pentru anul 2010 tabloul s-a creionat în felul următor: din totalul de 40 474 nou-născuți- 2 840 (7%) copii născuți de la mame cu vârsta peste 35 ani, din acestea, 43 copii au fost determinați neonatal cu trisomia 21, iar prenatal au fost diagnosticate numai 3 gravide. Din 37 634 nașteri de la mame cu vârsta până la 35 ani, neonatal au fost identificați 20 nou-născuți cu trisomia 21, prenatal însă, au fost diagnosticate doar 3 gravide.

Probabilitatea mai mare de apariție la copil a anomaliilor cromozomiale, precum sindromul Down (trisomia 21), este condiționată de vârsta înaintată a mamei.

Incidența trisomiei 21, care afectează 1 copil din 812 nou-născuți din Republica Moldova în perioada studiului efectuat, crește considerabil (1 copil la 85 nou-născuți) odată cu vârsta mamei mai ales după 35 ani, conform studiului. (Tab.2).

Tabelul 2

Incidența maladii Down conform vârstei în Republica Moldova pe anii 2009-2010

Vârsta maternă	< 19 ani	20-24 ani	25-29 ani	30-34 ani	35-39 ani	40-44 ani
Risc	1 : 3 912	1 : 1 783	1 : 1 302	1 : 1 157	1 : 156	1:27
Total nou-născuți în 2009 și 2010	7 824	30 306	24 750	12 728	4 798	825

La nivel mondial, statisticile demonstrează existența unui pericol ca 1 din 365 femei la vârsta de 35 ani, să dea naștere unui copil cu sindromul Down, în timp ce la vârsta de 40 ani, riscul crește la 1 din 109 de femei. La 45 ani, acest risc avansează exponențial și se constată ca un copil din 32 poate fi afectat cu acest sindrom, iar la 49 ani incidența ajunge până la 1 din 11. Deși sindromul Down reprezintă cel mai frecvent tip de anomalie cromozomială, alte bine-cunoscute anomalii sunt sindromul lui Edward (trisomia 18), care apare o dată la 8.000 de nașteri și sindromul Patau (trisomia 13) cu incidența 1:20.000 de nașteri.

În Republica Moldova probabilitatea de apariție a unui copil cu trisomia 21 la femei între 35-39 ani a fost constatată mai mică (1 din 156 nou-născuți), însă odată cu avansare în vârstă probabilitatea și la noi în țară este înaltă, (1 din 27 nou-născuți la vârsta mamei între 40-44 ani).

Din acest considerent, pentru înțelegerea probabilității cauzei anomaliei genetice, managementului situației concrete, aprecierea modalității în care ereditatea contribuie la anomalia respectivă cât și riscul recurenței la persoanele înrudite, este de o importanță complexitatea diagnosticului prenatal, ce face consilierea genetică absolut esențială.

### **Concluzii**

1. În Republica Moldova, se atestă o creștere vădită a ponderii nou-născuților la femei după 35 ani, ceea ce necesită o monitorizare adecvată în prevenirea complicațiilor caracteristice acestei vârste inclusiv prin elucidarea diagnosticului prenatal precoce al malformațiilor cromozomiale.
2. Calitatea vieții unei familii, care a hotărât să conceapă copil la o vârstă ce prezintă risc genetic, ca indicator integral, este proporțională cu valoarea eficacității unui management al diagnosticului prenatal cât și al interesului personal de a procrea un copil sănătos.

### **Bibliografie**

1. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Menacker F, Park MM, Sutton PD. Births: final data for 2001. Natl Vital Stat Rep 2002;51(2):1-102.
2. Carolan M. First time mothers over 35 years: challenges for care? Birth Issues 2004; 13(3): 91-7.
3. Stakes. Parturients, births and newborns 2007. Statistical summary 30/2008. Available from: [http://www.stakes.fi/tilastot/tilastotiedotteet/2008/tt30\\_08.pdf](http://www.stakes.fi/tilastot/tilastotiedotteet/2008/tt30_08.pdf) Nov.6
4. Ghidul A Național de Perinatologie "Principii de organizare și acordare a asistenței perinatale", Ediția a doua Chișinău, 2006, (31) 167 pag
5. Ghidul B National de Perinatologie "Serviciul prenatal regionalizat: niveluri și conținut", Ediția a doua Chișinău, 2006, (66) 201 pag
6. Managing Newborn Problems: A Guide for Doctors, Nurses and Midwives. Geneva, WHO; 2003.
7. Paladi Gh., Gagauz O., Penina O. Îmbătrânirea populației în Republica Moldova: consecințe economice și sociale. Chișinău, 2009, 208 pag