

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "CAROL DAVILA" BUCUREȘTI
FACULTATEA DE MEDICINĂ DENTARĂ

**AFECTIUNI STOMATOLOGICE LA COPII CU
PATOLOGIE GENETICĂ**

- TEZĂ DE DOCTORAT -

REZUMAT

**Conducător științific,
Prof. Univ. Dr. Rodica Luca**

**Doctorand,
Dona Andreea Iordan Dumitru**

**București
2017**

Cuprinsul rezumatului

Cuprinsul tezei de doctorat	3
Noțiuni introductive.....	6
Studiu epidemiologic retrospectiv privind pacienții internați pentru boli genetice asociate cu manifestări orale (Capitolul 7)	8
Studiu privind cunoștințele personalului medical implicat în îngrijirea pacienților cu boli genetice cu manifestări orale (Capitolul 8)	20
Studiu privind implicațiile bolilor genetice asociate cu manifestări orale asupra calității vieții pacienților și a familiei acestuia (Capitolul 9).....	23
Studiu asupra unui lot personal de pacienți cu boli genetice asociate cu manifestări orale (Capitolul 10)	27
Concluzii generale ale temei de cercetare (Capitolul 11)	32
Bibliografie selectivă	34
Anexe.....	37

Cuprinsul tezei de doctorat

Introducere.....	6
Partea I-a Stadiul actual al cunoașterii	7
1. Noțiuni de genetică – scurt istoric și terminologie	7
1.1. Etape ale dezvoltării geneticii ca știință	7
1.1.1. Secolul XIX – Jakon G. Mendel si Ch. Darwin	7
1.1.2. Teoria cromozomială a eredității	8
1.1.3. Descoperirea ADN	8
1.1.4. Deceniile de aur ale geneticii (1960-1980).....	9
1.1.5. Proiectul genomului uman.....	12
1.1.6. Era genomicii.....	12
1.2. Terminologie	13
1.2.1 Ereditatea.....	13
1.2.2. ADN-ul.....	13
1.2.3. Anomaliile congenitale.....	16
1.2.4. Variabilitatea	17
1.2.5. Bolile rare	18
2. Clasificarea bolilor genetice	21
2.1. Bolile cromozomiale.....	22
2.2. Bolile monogenice/moleculare.....	23
2.3. Bolile mitocondriale	24
2.4. Bolile multifactoriale.....	26
2.5. Anomaliile congenitale.....	27
3. Cavitatea bucală – morfofiziologia si morfogeneza	29
3.1. Morfofiziologia.....	29
3.2. Morfogeneza feței.....	32
3.3. Despicăturile labio-palatine	35
3.3.1. Despicăturile izolate	37
3.3.2. Despicăturile asociate cu alte malformații.....	37
3.3.3. Anomaliile dentare asociate despicăturilor.....	37
4. Boli genetice asociate cu manifestări orale	39
4.1. Sindromul Down.....	41
4.2. Sindromul Turner - desgenezia gonadică	42
4.3. Sindromul Patau	43
4.4. Sindromul Edwars	44

4.5. Displazia ectodermală anhidrotică EDA sau Sindromul Christ Siemens Tourene.....	46
4.6. Sindromul Opitz	47
4.7. Incontinența Pigmenti.....	48
4.8. Maladia Cruzon	49
4.9. Secvența Pierre Robin	51
4.10. Beta-talasemia majoră (anemia Cooley).....	51
4.11. Sindromul Prader Wili.....	52
4.12. Mucopolizaharidoza tip 2 -Sindromul Hunter.....	53
4.13. Epidermoliză buloasă	54
4.14. Sindromul Bourneville	56
4.15. Sindromul Ellis van Creveld (displazia mezoectodermală)	57
4.16. Sindromul Niemann-Pick	58
4.17. Neurofibromatoza familială.....	59
4.18. Malformațiile cardiace.....	59
4.19. Sindromul Child	60
4.20. Hipomelanomul lui Ito.....	61
4.21. Sindromul Williams.....	61
5. Sfatul genetic și legislația privind persoanele cu dizabilități	62
5.1. Sfatul genetic	62
5.2. Aspecte legislative	66
Partea a II-a - Cercetarea personală.....	71
6. Prezentare generală.....	71
6.1. Motivație.....	71
6.2. Direcții de cercetare.....	72
6.3. Material și metodă	72
6.4. Metodologia statistică.....	74
7. Studiu epidemiologic retrospectiv privind pacienții internați pentru boli genetice asociate cu manifestări orale.....	77
7.1. Introducere.....	77
7.2. Scop	77
7.3. Material și metodă	77
7.4. Rezultate	78
7.5. Discuții.....	123
7.6. Concluzii.....	125
8. Studiu privind cunoștințele personalului medical implicat în îngrijirea pacienților cu boli genetice asociate cu manifestări orale	126
8.1. Introducere.....	126

8.2. Scopul studiului	126
8.3. Material și metodă	127
8.4. Rezultate	128
8.5. Discuții.....	135
8.6. Concluzii.....	135
9. Studiu privind implicațiile bolilor genetice asociate cu manifestări orale asupra calității vieții pacientului și a familiei acestuia	136
9.1. Introducere.....	136
9.2. Scopul studiului	136
9.3. Material și metodă	136
9.5. Rezultate	137
9.5. Discuții.....	157
9.6. Concluzii.....	158
10. Studiu asupra unui lot personal de pacienți cu boli genetice asociate cu manifestări orale	159
10.1. Introducere.....	159
10.2. Scop	159
10.3. Material și metodă	159
10.4. Rezultate	160
10.4.1. Gradul de adresabilitate către medicul stomatolog pe lotul studiat... 161	
10.4.2 .Cazuri Clinice	163
10.5. Discutii.....	207
10.6. Concluzii.....	209
11. Concluzii finale si direcții viitoare de cercetare	211
Bibliografie.....	214
Anexe.....	222

Noțiuni introductive

Teza de doctorat “ **Afecțiuni stomatologice la copiii cu patologie genetică**”, elaborată sub conducerea doamnei Prof. univ. dr. Rodica Luca, propune o temă interesantă atât din punct de vedere medical cât și social.

Preocuparea pentru copiii cu boli genetice asociate cu manifestări orale presupune o muncă susținută de cercetare științifică, dar și o mare provocare pentru a găsi noi posibilități de diagnostic, soluții terapeutice eficiente și, nu în ultimul rând, de prevenire. Copiii cu dizabilități fizice și uneori mentale ar trebui să ducă o viață decentă, cât mai aproape de normal, să poată participa activ la viața comunității.

Confruntarea cu o astfel de patologie pe parcursul activității clinice m-a determinat să analizez cu mai mare atenție copiii diagnosticați cu boli genetice, inclusiv cu boli cu răsunet la nivelul cavității orale, copii de obicei cu o patologie pluri-organică. Această situație diferențiază și nuanțează activitatea medicului stomatolog în aplicarea terapiei personalizate în funcție de sindromul genetic.

Pentru o cât mai bună cunoaștere a patologiei prin boală genetică, cu sau fără manifestări orale, este necesară munca în echipă multidisciplinară, cu implicarea pediatrului, a medicului de familie, a geneticianului, a stomatologului, a chirurgului BMF, a psihologului, a logopedului, a asistentului social.

Din punct de vedere al medicului stomatolog, consultul precoce, conștientizarea părinților asupra importanței examinărilor periodice pentru asigurarea sănătății orale, urmărirea procesului de creștere și dezvoltare armonioasă a aparatului dento-maxilar, constituie deziderate în supravegherea și tratamentul acestor copii cu dublă patologie.

Studiile întreprinse pentru elaborarea acestei teze de doctorat au fost efectuate în cadrul unui spital de pediatrie din București, spital în a cărui componență există și un compartiment de genetică umană.

Teza de doctorat este structurată în două părți.

În prima parte, „**Stadiul actual al cunoașterii**”, pe parcursul a cinci capitole, am trecut în revistă date generale privind bolile genetice, terminologia, un scurt istoric (Capitolul 1) și clasificarea bolilor genetice (Capitolul 2). Apoi am prezentat unele noțiuni de embriogeneză a extremității cefalice (Capitolul 3) și principalele boli genetice asociate cu manifestări orale (Capitolul 4), iar în final sfatul genetic și aspecte legislative privind persoanele cu dizabilități (Capitolul 5).

În cea de-a doua parte a tezei, „**Cercetarea personală**”, după un prim capitol (Capitolul 6) în care am detaliat motivația și direcțiile întregii cercetări, materialul și metoda folosite pe parcursul cercetării și metodologia prelucrării statistice, în următoarele capitole am prezentat rezultatele și concluziile desprinse în urma studiilor întreprinse:

- ❖ Studiu epidemiologic retrospectiv privind pacienții internați pentru boli genetice asociate cu manifestări orale (Capitolul 7);
- ❖ Studiu privind cunoștințele personalului medical implicat în îngrijirea pacienților cu boli genetice cu manifestări orale (Capitolul 8);
- ❖ Studiu privind implicațiile bolilor genetice asociate cu manifestări orale asupra calității vieții pacienților și a familiilor acestora (Capitolul 9);
- ❖ Studiu asupra unui lot personal de pacienți cu boli genetice asociate cu manifestări orale (Capitolul 10).

Concluziile finale ale tezei sunt prezentate în Capitolul 11.

Studiu epidemiologic retrospectiv privind pacienții internați pentru boli genetice asociate cu manifestări orale (Capitolul 7)

Scopul studiului a fost de a analiza din punct de vedere epidemiologic pacienții diagnosticați cu boli genetice asociate cu manifestări orale internați în două perioade diferite de timp într-un spital cu profil pediatric din București.

Material și metodă

Cercetarea a fost efectuată folosind registrul de internări și documentele medicale ale pacienților internați (foi de observație, diferite analize atașate foii de observație).

Pentru studiul documentelor medicale am solicitat și am primit aprobarea conducerii spitalului și al comisei de etică din spital.

În studiu au fost incluse două loturi de pacienți internați între 1990-1996 (lotul A) și 2010-2016 (lotul B).

Pentru fiecare lot, criteriile inițiale de eligibilitate au fost :

- toți pacienții cu boli genetice internați în unitatea spitalicească în perioadele respective
- diagnosticul de boală genetică stabilit și confirmat de analiza citogenetică

Din totalul pacienților cu boli genetice internați, ulterior pentru studiu au fost reținuți doar pacienții cu boli genetice care prezentau și manifestări orale .

Rezultate

LOTUL A

În intervalul de 7 ani, 1990-1996, au fost efectuate un număr de 36652 de internări. Din totalul internărilor, 687 au fost internări ale pacienților diagnosticați cu boli genetice, ceea ce înseamnă 1,87% din totalul internărilor. Din numărul total de pacienți diagnosticați cu boală genetică, 8,73% au prezentat și patologie cu localizare la nivelul cavității bucale, ceea ce a reprezentat 0,16% din totalul internărilor în perioada analizată.

Repartiția internărilor anuale și pe întregul interval a pacienților cu boli genetice cu sau fără modificări orale este redată în tabelul 7.1 și figurile 7.2. și 7.4.

Anul	Internări n	B. G. n	%	B.G. n	M.O. n	%	Internări N	M.O. n	%
1990	4559	119	2.61	119	8	6.72	4559	8	0.17
1991	4449	116	2.60	116	12	10.34	4449	12	0.26
1992	4936	102	2.06	102	10	9.80	4936	10	0.20
1993	5045	107	2.12	107	9	8.41	5045	9	0.17
1994	6031	98	1.62	98	7	7.14	6031	7	0.11
1995	5731	85	1.48	85	6	7.05	5731	6	0.10
1996	5901	60	1.01	60	8	13.33	5901	8	0.13
Total	36652	687	1.87	687	60	8.73	36652	60	0.16

Tabel 7.1. - Numărul total de internări, al pacienților cu boli genetice și pacienților cu boli genetice cu manifestări orale

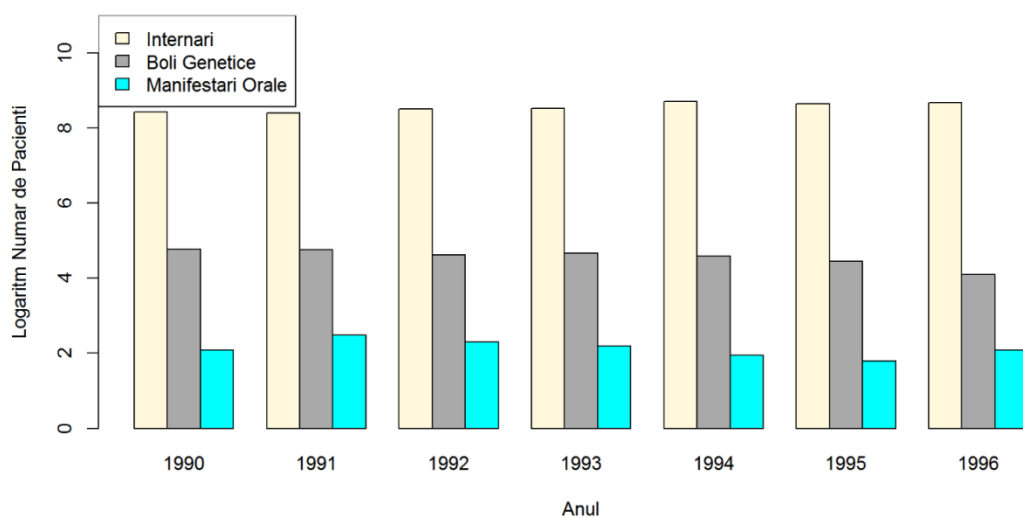


Figura 7.2. - Distribuția de internări, boli genetice și boli genetice cu manifestări orale(pe axa Y un logaritm număr pacienți)

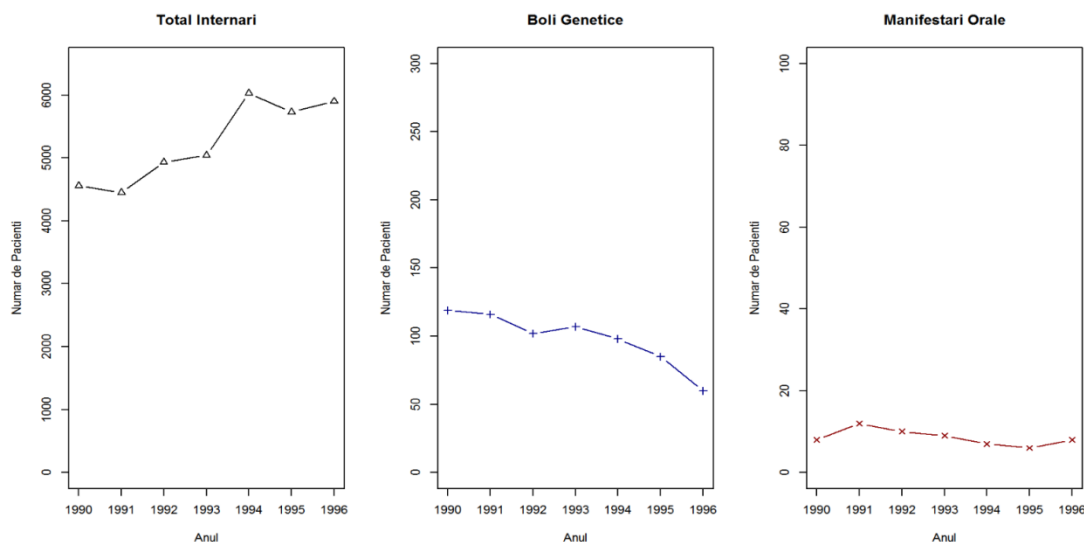


Figura 7.4 .- Reprezentarea grafică a celor 3 parametri (totalul de internări, bolile genetice și bolile genetice cu manifestări orale)

Referitor la pacienții cu boli genetice asociate cu manifestări orale, parametrii luați în studiu au fost următorii:

- vârsta la care s-a diagnosticat boala genetică cu manifestări orale ,
- sexul pacientului
- mediul de proveniență
- rangul copilului
- tipul de leziune orală întâlnită.

Vârsta pacientului în momentul diagnosticării, a fost împărțită în următoarele grupe de vârstă:

- 0 - 1 luna (nou-născut)
- 1 lună -1 an (sugar)
- 1- 6 ani (preșcolar)
- 6 -18 ani (școlar)

Distribuția în funcție de vârsta la care a fost diagnosticată boala arată că diagnosticul a fost precoce în intervalul 0-1 lună la un număr de 34 (56,6%) de pacienți din totalul de 60 diagnosticați cu boli genetice asociate cu manifestări orale.

Repartiția pacienților în funcție de vârstă este prezentată în figura 7.7.

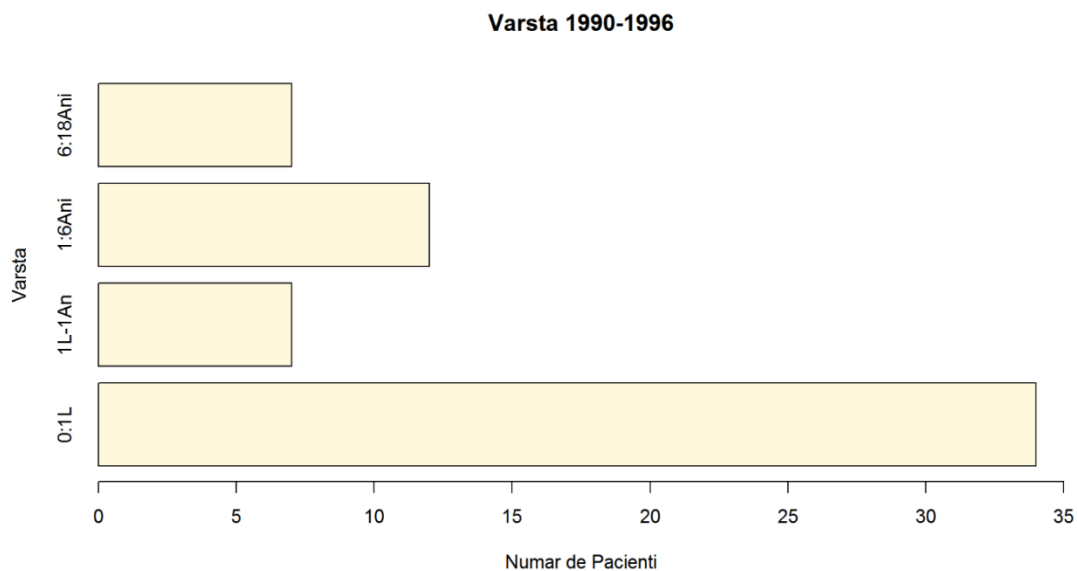


Figura 7.7. - Vârsta la care s-a pus diagnosticul raportată la procentul de pacienți

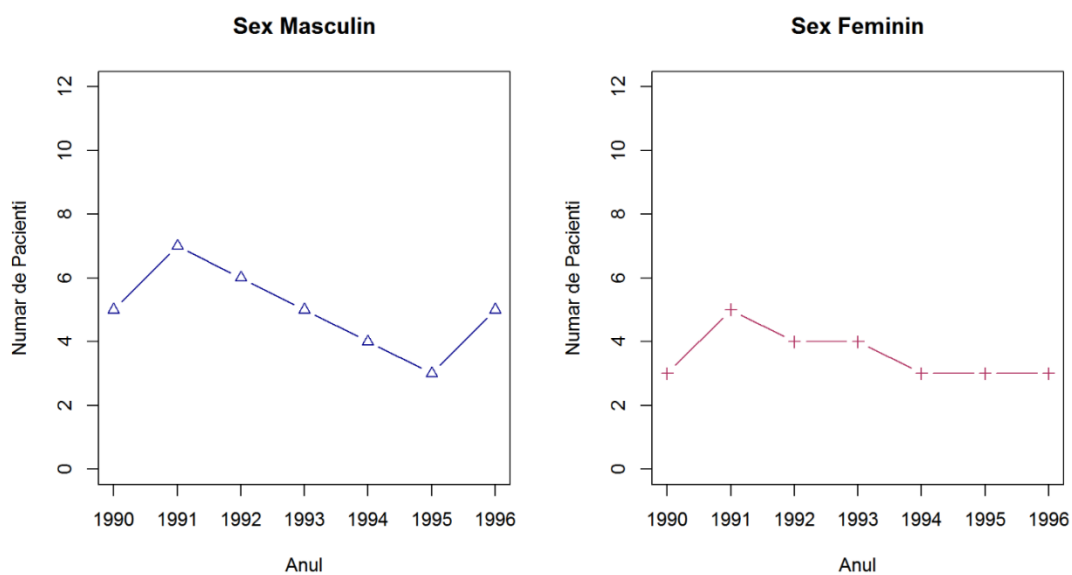


Figura 7.10. – Repartiția pe sexe a bolnavilor diagnosticați cu boală genetică cu manifestări orale

Sexul pacientului, mediul de proveniență și rangul copilului sunt reprezentate în figurile 7.10. și 7.14. și tabelul 7.4.

Anul	Urban - Nr (%)	Rural - Nr (%)
1990	5 / 8 (62.50)	3 / 8 (37.50)
1991	8 / 12 (66.66)	4 / 12 (33.37)
1992	6 / 10 (60.00)	4 / 10 (40.00)
1993	7 / 9 (77.77)	2 / 9 (22.23)
1994	5 / 7 (71.42)	2 / 7 (28.57)
1995	4 / 6 (66.66)	2 / 6 (33.37)
1996	5 / 8 (62.50)	3 / 8 (37.50)
Total	40 / 60 (66.66)	20 / 60 (33.34)

Tabel 7.4. – Repartiția pe mediul de proveniență al pacienților din lotul A

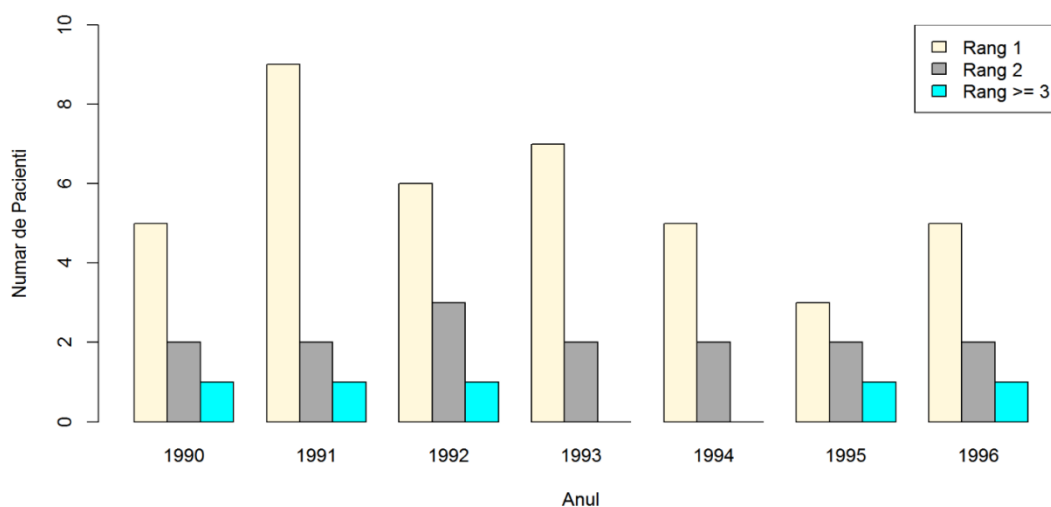


Figura 7.14. - Repartiția pe ani a rangului copiilor din lotul A

Tipurile de leziuni orale întâlnite în bolile genetice au fost grupate în șase categorii:

-categoria I - anomalii osoase și de părți moi: despicăturile labiale*, despicăturile labio-palatine*

-categoria II - anomalii osoase asociate: sindroame genetice asociate cu despicături

-categoria III - anomalii dentare: de număr, de formă, de structură, de erupție, de implantare

-categoria IV - anomalii ale limbii: macroglosie, limbă fisurată, limbă plicaturată, limbă depapilată

-categoria V - anomalii ale mucoasei

-categoria VI - mai multe anomalii orale asociate

* despicături izolate, fără să însoțească o boală genetică, dar cu o posibilă componentă genetică.

Anul	Categorii - Frecvența Absolută (Frecvența Relativă %)					
	Cat. I	Cat. II	Cat. III	Cat. IV	Cat. V	Cat. VI
1990	5 / 8 (62.50)	0 / 8 (0.00)	2 / 8 (25.00)	1 / 8 (12.50)	0 / 8 (0.00)	0 / 8 (0.00)
1991	6 / 12 (50.00)	0 / 12 (0.00)	4 / 12 (33.33)	2 / 12 (16.67)	0 / 8 (0.00)	0 / 8 (0.00)
1992	5 / 10 (50.00)	0 / 10 (0.00)	2 / 10 (20.00)	1 / 10 (10.00)	0 / 10 (0.00)	2 / 10 (20.00)
1993	5 / 9 (55.55)	0 / 9 (0.00)	4 / 9 (44.45)	0 / 9 (0.00)	0 / 9 (0.00)	0 / 9 (0.00)
1994	4 / 7 (57.14)	0 / 7 (0.00)	2 / 7 (28.57)	0 / 7 (0.00)	0 / 7 (0.00)	1 / 7 (14.28)
1995	3 / 6 (50.00)	0 / 6 (0.00)	0 / 6 (0.00)	0 / 6 (0.00)	0 / 6 (0.00)	3 / 6 (50.00)
1996	3 / 8 (37.50)	1 / 8 (12.50)	2 / 8 (25.00)	0 / 8 (0.00)	1 / 8 (12.50)	1 / 8 (12.50)
Total	31 / 60 (51.66)	1 / 60 (1.66)	16 / 60 (26.66)	4 / 60 (6.66)	1 / 60 (1.66)	7 / 60 (11.66)

Tabel 7.6. - Distribuția pe tipuri de leziuni orale întâlnite la pacienții din lotul A

Din analiza tabelului 7.6. și figura 7. 17 reiese că leziunile cele mai frecvente sunt cele din categoria I și II, urmează ca frecvență leziunile din categoria III, adică anomaliile dentare de dezvoltare, apoi leziunile din categoria IV și cele din categoria VI, iar cu frecvența cea mai mică, leziunile din categoria V.

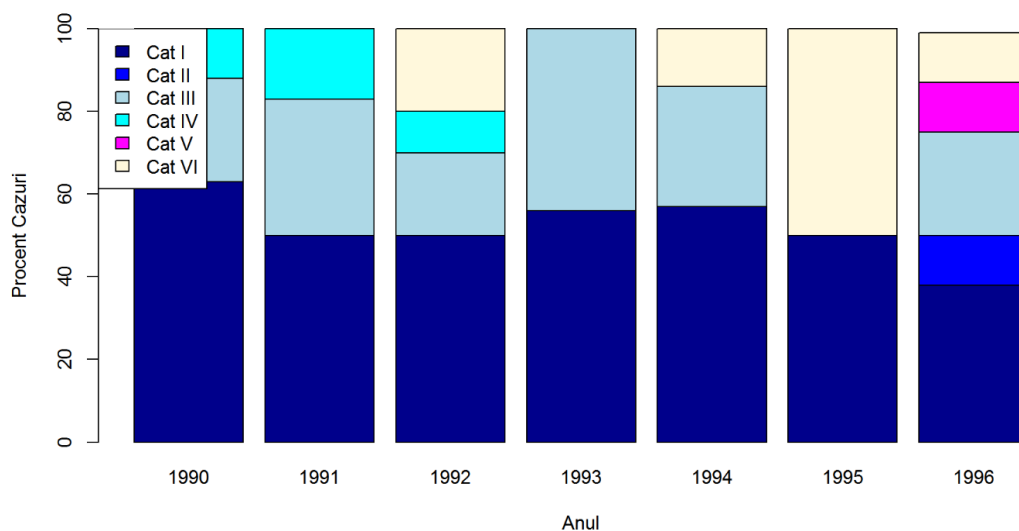


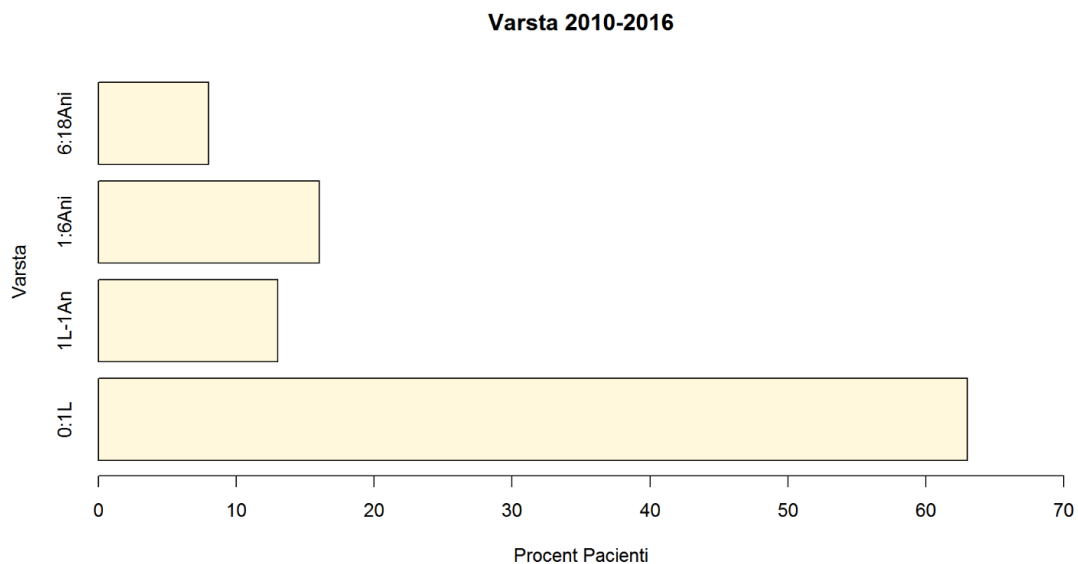
Figura 7. 17. - Distribuția leziunilor bucale întâlnite în sindroame genetice pentru lotul A - procentual

LOTUL B

În intervalul de 7 ani analizat, 2010-2016, s-au efectuat un număr de 50173 de internări. Din totalul internărilor, 4694 au fost internări ale pacienților diagnosticați cu boli genetice, ceea ce înseamnă 9,35%, dintre care 0,35% asociate cu manifestări orale.

În continuare, au fost analizați aceiași parametri ca în Lotul A. Rezultatele obținute au fost ilustrate grafic în tabelele 7.17.,7.19.,7.21 și în figurile 7.32., 7.33, 7.34, 7.35, 7.36, 7.37 existente în cuprinsul tezei.

Analizând distribuția bolilor genetice asociate cu manifestări orale în funcție de vârsta la care a fost diagnosticată boala, s-a observat că la mai mult din jumătate dintre pacienți diagnosticul a fost pus precoce în intervalul 0-1 lună (fig.7.15.).



Tabel 7. 15. - Distribuția în funcție de vârsta la care a fost pus diagnosticul de boală genetică pentru lotul B

În privința distribuției leziunilor orale, cele mai frecvente sunt cele din categoria I și II, adică diferite forme clinice de despicăături labio-maxilo-palatine cu posibilă componentă genetică sau despicăături în cadrul unor boli genetice. Trebuie menționat că față de perioada 1990-1996 a crescut numărul despicăturilor întâlnite în cadrul unor boli genetice. Urmează ca frecvență leziunile din categoria III, adică anomaliile dentare de dezvoltare, apoi cele din categoria IV (modificări la nivelul limbii), iar în final leziunile din categoria V și VI. (tab. 7.23 și fig. 7. 41.).

Anul	Categorii - Frecvența Absolută (Frecvența Relativă %)					
	Cat. I	Cat. II	Cat. III	Cat. IV	Cat. V	Cat. VI
2010	7 / 25 (28.00)	1 / 25 (4.00)	15 / 25 (60.00)	2 / 25 (8.00)	0 / 25 (0.00)	0 / 25 (0.00)
2011	8 / 22 (36.36)	8 / 22 (36.36)	3 / 22 (13.63)	1 / 22 (4.54)	2 / 22 (9.09)	0 / 22 (0.00)
2012	8 / 27 (29.62)	6 / 27 (22.22)	8 / 27 (29.62)	3 / 27 (11.11)	0 / 27 (0.00)	0 / 27 (0.00)
2013	9 / 26 (34.61)	5 / 26 (19.23)	7 / 26 (26.92)	4 / 26 (15.38)	0 / 26 (0.00)	0 / 26 (0.00)
2014	10 / 25 (40.00)	7 / 25 (28.00)	6 / 25 (24.00)	2 / 25 (8.00)	0 / 25 (0.00)	0 / 25 (0.00)
2015	6 / 20 (30.00)	4 / 20 (20.00)	5 / 20 (25.00)	5 / 20 (25.00)	0 / 25 (0.00)	0 / 25 (0.00)
2016	15 / 31 (48.38)	3 / 31 (9.67)	7 / 31 (22.58)	2 / 31 (6.45)	0 / 31 (0.00)	4 / 31 (12.90)
Total	63 / 176 (35.79)	34 / 176 (19.31)	51 / 176 (28.97)	19 / 176 (10.79)	2 / 176 (1.13)	4 / 176 (2.27)

Tabel 7.23. - Repartiția pe ani a tipului de leziune orală întâlnite la pacienții lotului B

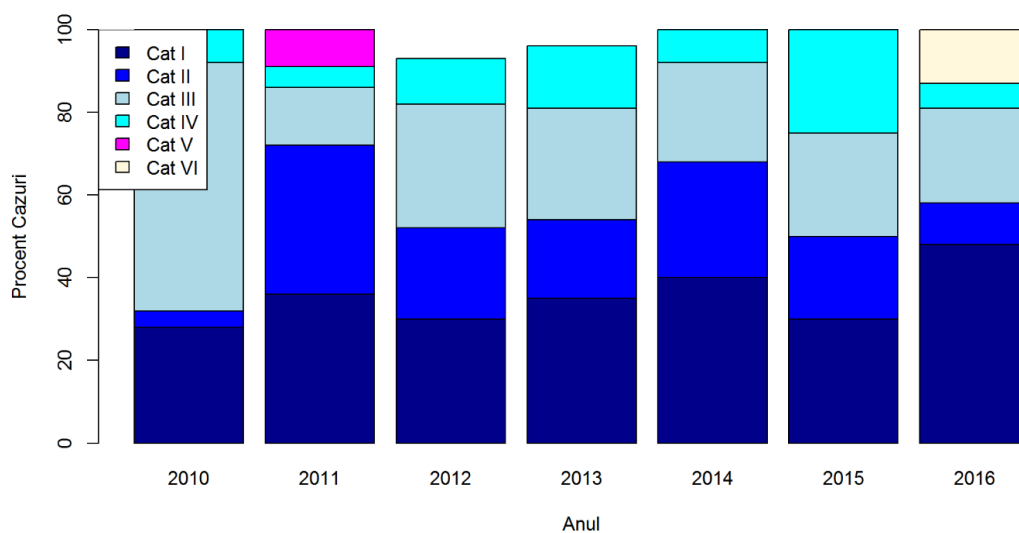


Figura 7.41. - Distribuția leziunilor orale în procente întâlnite la pacienții lotului B

Compararea rezultatelor între cele două loturi

Pentru evidențierea unor eventuale diferențe privind frecvența bolilor genetice și a bolilor genetice cu modificări orale între cele două loturi, au fost comparate rezultatele obținute separat pentru cele două loturi.

Comparația a fost efectuată folosindu-se un test Z bidirecțional pentru egalitatea proporțiilor (tab.7.14).

Comparație	Lot A (1990-1996) %	Lot B (2010-2016) %	Statistică Z	Valoare p Diferență % [IC95%]
Boli Genetice/ Internări	1.87	9.35	-45.1564	< 0.0001 -7.48 [-7.77 la - 7.19]
Modificări Orale / Boli Genetice	8.73	3.74	5.9583	< 0.0001 4.98 [2.80 la 7.16]
Modificări Orale / Internări	0.16	0.35	-5.2295	< 0.0001 -0.19 [-0.25 la - 0.01]

Tabel 7.14. - Comparația între cele 2 loturi studiate .

Prelucrarea statistică a evidențiat diferențe înalt semnificative între cele două loturi în privința numărului de boli genetice cu manifestări orale, ceea ce ne permite să afirmăm că numărul de internări al copiilor cu boli genetice a crescut în perioada 2010-2016, dar a scăzut numărul de internări pentru boli genetice cu modificări orale.

De asemenea, cu ajutorul testului Z bidirecțional de egalitate a proporțiilor s-a evidențiat diferențe semnificative statistic în privința mediului de proveniență a bolnavilor (tab. 7.19).

Comparație	Lot A (1990-1996) %	Lot B (2010-2016) %	Statistică Z	Valoare p [IC95%] ptr diferențe
Mediul Urban	66.66	82.95	-2.6663	0.0077 -16.28 [-29.44 la -3.12]

Tabel 7.19. – Distribuție pe mediu de proveniență a bolnavilor din lotul B

În privința celorlalte variabile evaluate în studiu, vârsta, sexul și rangul copilului, nu s-au remarcat diferențe semnificative statistic între Lotul A și Lotul B. Comparația s-a făcut între medianele variabilelor celor 2 loturi folosindu-se un test Wilcoxon rank sum bidirecțional.

Discuții

Comparând rezultatele obținute pentru cele 2 loturi, s-au remarcat diferențe înalt semnificative între cele 2 perioade, 1990-1996, respectiv 2010-2016. Dacă la lotul A bolile genetice reprezentau 1,87% din numărul total de internări, la lotul B ele au ajuns la 9,35%. Aceasta diferență mare se poate explica prin evoluția ascendentă a cunoștințelor în privința bolilor genetice. În schimb, numărul bolilor genetice cu manifestări orale a scăzut de la 8,73% din totalul bolnavilor diagnosticați cu boli genetice la 3,74%. Aceasta diferență rezultă probabil din faptul că în cazul primului lot diagnosticul era pus fără verificarea prin teste genetice. Odată cu perfecționarea noilor metode de investigare în medicina genetică (cariotip, tehnica FISH, P.C.R.), pentru lotul B s-a putut stabili diagnosticul corect și diversificat al bolilor genetice.

Diferența dintre bolile genetice cu manifestări orale din totalul de internări între lotul A și lotul B demonstrează exact, ca și în cazul celor discutate mai sus, că prin dezvoltarea inovatoare a medicinei și mai ales prin dezvoltarea geneticii, poate fi efectuat diagnosticul de certitudine de boală genetică.

Din punct de vedere al distribuției pe grupe de vârste în momentul diagnosticării, nu au existat diferențe notabile între cele 2 loturi studiate. Este important că pentru cele mai multe cazuri diagnosticul a fost pus precoce, chiar din maternitate, acest fapt reprezentând primul pas spre reușita și încercarea recuperării totale a bolnavului. Dacă diagnosticul de boală genetică este pus precoce se pot stabili acțiuni terapeutice benefice din primele zile de viața ale pacientului.

La fel, nici în cazul comparației în funcție de sexul pacientului nu au existat diferențe semnificative statistic între cele loturi, totuși trebuie precizat că testul Z bidirecțional pentru egalitatea proporțiilor a fost efectuat doar pentru sexul masculin, deoarece în ambele loturi pacienții de sex masculin au fost mai numeroși (pentru lotul A bolnavii de sex masculin au reprezentat 58,33%, iar pentru lotul B 54,54%).

Nici în privința rangului copilului nu au existat diferențe cu semnificație statistică. Tendința generală pentru ambele loturi a fost de scădere a numărului de boli genetice cu manifestări orale cu cât crește numărul rangului copilului.

În privința mediului de proveniență al bolnavilor au existat semnificative statistic între cele două loturi studiate. Comparația s-a efectuat pentru mediul urban, pacienții din cele două loturi provenind în special din acest mediu, folosind tot un test Z bidirecțional de egalitate a proporțiilor. Pentru lotul A pacienții din mediul urban au fost în proporție de 66,66%, iar cei din lotul B au fost 82,95%. Această diferență se poate explica prin tendința populației din România de a se muta din mediul rural în cel urban.

Concluzii

1. Numărul bolnavilor diagnosticați cu boli genetice are tendința să crească.
2. În cazul bolilor genetice asociate cu manifestări orale nu a existat nicio diferență între cele două perioade analizate, în ambele perioade aceste boli fiind mai frecvente la pacienții de sex masculin, la primul copil din familie, la copiii provenind din mediul urban.
3. Vârsta la care s-a stabilit diagnosticul s-a situat în intervalul 0-11lună la peste 50% dintre pacienți.
4. Varietatea tipului de boală genetică cu manifestări orale a crescut, întâlnindu-se boli genetice cu o frecvență extrem de redusă, așa-numitele “boli rare”.
5. Principalele manifestări în cavitatea orală pe întregul interval de timp analizat au fost la primul lot de pacienți despicăturile izolate, de etiologie posibil genetică, iar la al doilea lot, pe lângă acestea, a crescut numărul despicăturilor asociate cu diferite sindroame genetice.

Studiu privind cunoștințele personalului medical implicat în îngrijirea pacienților cu boli genetice cu manifestări orale (Capitolul 8)

Este important ca persoanele care se ocupă de copiii diagnosticați cu boli genetice să cunoască toate aspectele care țin de această patologie pentru a le ameliora calitatea vieții.

Scopul studiului a fost de a aprecierea gradul de cunoștințe al personalului medical cu privire la tipul de leziuni orale întâlnite în cadrul bolilor genetice și asupra tratamentului. acestora s-a utilizat un chestionar cu întrebări deschise.

Material și metodă

Pentru studiu a fost eligibil personalul medical format din asistente medicale și medici rezidenți aflați în stagiul în spitalul în care s-a efectuat studiul epidemiologic descris în capitolul 7.

Ca metodă de lucru am conceput și utilizat un chestionar cu întrebări deschise. Au fost distribuite în mod anonim 40 de chestionare, fiecare cuprinzând câte două întrebări. Prima întrebare, cea privind cunoașterea unor manifestări orale a fost cuantificată cu 10 puncte, iar cea de a doua, cea privind posibile soluții terapeutice utilizate, cu 5 puncte.

Răspunsurile la chestionar au fost interpretate statistic, după calculul prealabil al scorului pentru fiecare întrebare.

Rezultate

Din totalul chestionarelor distribuite 16 nu au fost returnate, ceea ce reprezintă un prag de responsivitate de 60%.

În tabelele 8.2 și 8.3 și din figurile 8.2, 8.4, sunt prezentate rezultatele răspunsurilor la cele două întrebări.

Întrebarea numărul 1	Lot Studiat (n = 24)
Medie Aritmetică (\pm SEM) [IC95%]	3.33(\pm 0.20) [2.90 la 3.75]
Mediană (IQR)	3.00 (1.00)
Min - Max (Range)	1.00 la 5.00 (4.00)
Deviație Standard (Varianta)	1.00 (1.00)
Skewness (Deviantă)	-0.19
Kurtosis (Înălțimea Distribuției)	0.06

Tabel 8.2. – Scorul întrebării numărul 1

Întrebarea numărul 2	Lot Studiat (n = 24)
Medie Aritmetică(±SEM) [IC95%]	2.87(±0.19) [2.47 la 3.27]
Mediană (IQR)	3.00 (3.00)
Min - Max (Range)	1.00 la 5.00 (4.00)
Deviație Standard (Variantă)	0.94 (0.88)
Skewness (Deviantă)	-0.06
Kurtosis (Înălțimea Distribuției)	0.38

Tabel 8.3 - Scorul întrebării numărul 2

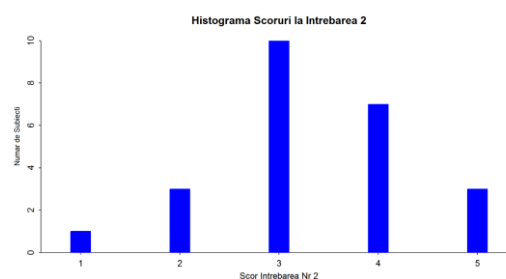
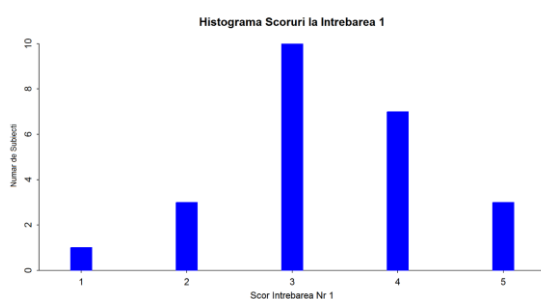


Figura 8.2.- Histograma scoruri la întrebarea 1 Figura 8.4.- Histograma scoruri la întrebarea 2

Cu ajutorul indicelui de corelație lineară Pearson s-a evidențiat că există o corelație pozitivă spre medie, marginal ne semnificativă între răspunsurile la cele două întrebări, adică între cunoștințele despre semnele clinice orale și un eventual tratament (r Pearson=0,364 și $p=0,079$). Cu alte cuvinte, persoanele care au obținut un scor mic la prima întrebare tind să aibă un punctaj mic și pentru a doua întrebare a chestionarului.

Discuții

Răspunsul la prima întrebare, cu o medie de 3,33 din 10 răspunsuri posibile relevă un grad modest de cunoștințe ale personalului medical cu activitate în medicina generală, privind manifestările orale întâlnite în bolile gence.

În mod similar, un grad modest de cunoștințe este relevat și la a doua întrebare, cu o medie de 2,87 din 5 răspunsuri corecte.

Din cele 24 de cadre medicale care au răspuns chestionarului s-a observat că cei care au dat răspuns satisfăcător la prima întrebare au putut răspunde și la a doua întrebare detaliind răspunsul.

Concluzii

Concluzia generală desprinsă în urma acestui studiu este că personalul medical interviuat are cunoștințe limitate referitoare la manifestările orale întâlnite în bolile genetice, afecțiuni de o mare complexitate. Din acest motiv, pe lângă organizarea unor cursuri de instruire, diferențiate în funcție de atribuțiile personalului medical ar fi bine ca echipa interdisciplinară care intervine în supravegherea, tratamentul și recuperarea copiilor cu boli genetice cu manifestări orale să cuprindă și un medic stomatolog.

Studiu privind implicațiile bolilor genetice asociate cu manifestări orale asupra calității vieții pacienților și a familiei acestuia (Capitolul 9)

Lipsa de informare corectă și completă asupra patologiei copiilor diagnosticați cu boli genetice cu răsunet la nivelul cavitații orale poate aduce neajunsuri vieții pacienților și familiilor acestora. De aceea este necesară informarea și conștientizarea părinților asupra importanței consultației medicale precoce a copilului și semnalarea eventualelor patologii existente.

Scopul studiului a fost de a culege informații cu privire la: gradul de conștientizare al părinților privind severitatea bolii genetice asociate cu modificări orale a propriului copil; gradul de integrare al copilului în colectivitate; dacă au cunoștințe despre existența unor centre specializate de suport al copiilor cu asemenea patologie.

Material și metodă

În studiu au fost cuprinși doar părinții/apartinătorii legali ai copiilor internați pentru afecțiuni genetice asociate și cu manifestări orale care au acceptat să completeze un chestionar elaborat special pentru această cercetare. Chestionarele au fost distribuite în mod anonim la 50 de persoane.

Chestionarul a conținut 16 întrebări cu răspunsuri închise și este prezentat în Anexa III.

Prelucrarea statistică a răspunsurilor s-a efectuat diferențiat în funcție de tipul întrebării. Astfel, întrebările 1-7 și 9-12, au fost tratate categorical (existența mai multor categorii pentru valorile pe care le poate lua variabila) și independent, deoarece nu s-au putut cuantifica răspunsurile.

Pentru întrebările 13-16, întrebări care țin de aspectul social (integrarea copilului în societate, existența unor centre medicale specializate), s-a putut face un scor pentru o interpretare statistică. Similar și pentru întrebarea 8 care a permis alcătuirea unui scor.

Pentru variabilele numerice s-au determinat: tendința centrală a distribuției (apreciată cu ajutorul mediei aritmetice și a medianei), tendința la variabilitate (apreciată cu ajutorul variantei, deviației standard și a IQR), tendința la deviație (apreciată cu ajutorul skewness-ului, care pentru o distribuție simetrică ca cea normală are valoarea 0), tendința înălțimii distribuției (măsurată cu ajutorul kurtosisului care pentru o distribuție normală are valoarea 0).

Rezultate

Gradul de responsivitate a fost de 60%, respectiv 30 dintre genitori sau aparținătorii legali au dorit să răspundă acestui chestionar.

Răspunsurile la întrebările 1-3 arată că dintre copiii cu boală genetică 73,33% au fost primul copil născut, că 63,33% au avut greutatea la naștere de 2000-3000 g, iar 16,67% chiar sub 2000g și că 40% dintre părinți au sesizat deosebiri între propriul copil și alți copii la vârsta de sub un an.(fig.9.4)

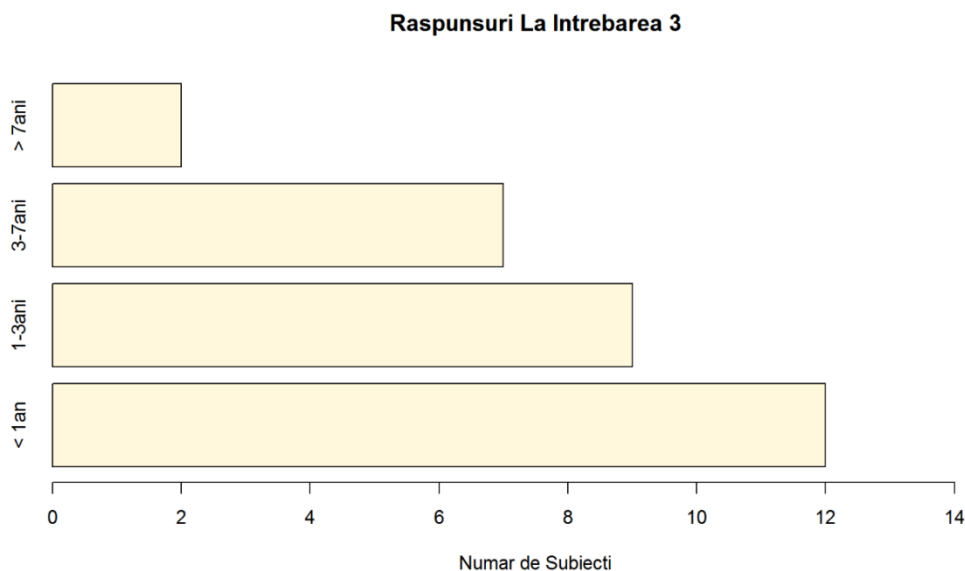


Figura 9.4. - Răspunsul la întrebarea 3

Răspunsurile la întrebările 4 și 5 au arătat că la 50% dintre cazuri diagnosticul bolii a fost pus în maternitate de către medicul neonatolog și pediatru și că în 23,33% dintre cazuri a fost nevoie și de expertiza medicului dentist, iar că la 73,33% dintre cazuri stabilirea diagnosticului a necesitat internarea într-o unitate sanitară.

Interesante au fost răspunsurile la întrebările 13 și 14 privind acceptarea și integrarea copiilor în colectivitate. Dacă în privința frecventării, toți copiii cu vârsta potrivită au mers în colectivitate, în privința acceptării 13,34% dintre copii au sesizat din partea colegilor un comportament diferențiat și, drept urmare, au avut nevoie de consult și terapie psiho-emoțională.

Pentru întrebările 13-16, întrebări cu privire la integrarea copilului în societate și existența unor centre medicale specializate, pentru interpretarea statistică s-a calculat un scor total prin adunarea scorurilor obținute separat pentru fiecare întrebare. Scorul teoretic total a fost între 0 și 4, scorul ideal fiind 0 (copii sunt acceptați ușor în colectivitate, există unități sanitare în teritoriu pentru îngrijirea specializată a copiilor, părinții sunt foarte bine informați) iar scorul 4 scorul care sugerează probleme de atitudine a societății în fața copiilor cu boli genetice cu manifestări orale. Mediana scorului total a fost 1 cu un IQR de 1,75. Histograma obținută arată că distribuția este exponențial negativă sugerând că majoritatea copiilor ce suferă de boli genetice sunt tratați acceptabil de societate, deși au existat situații când ei nu au fost acceptați în colectivități sau părinții nu au fost corect informați ori nu aveau cui să se adreseze pentru consiliere și/sau tratament de specialitate (fig. 9.18).

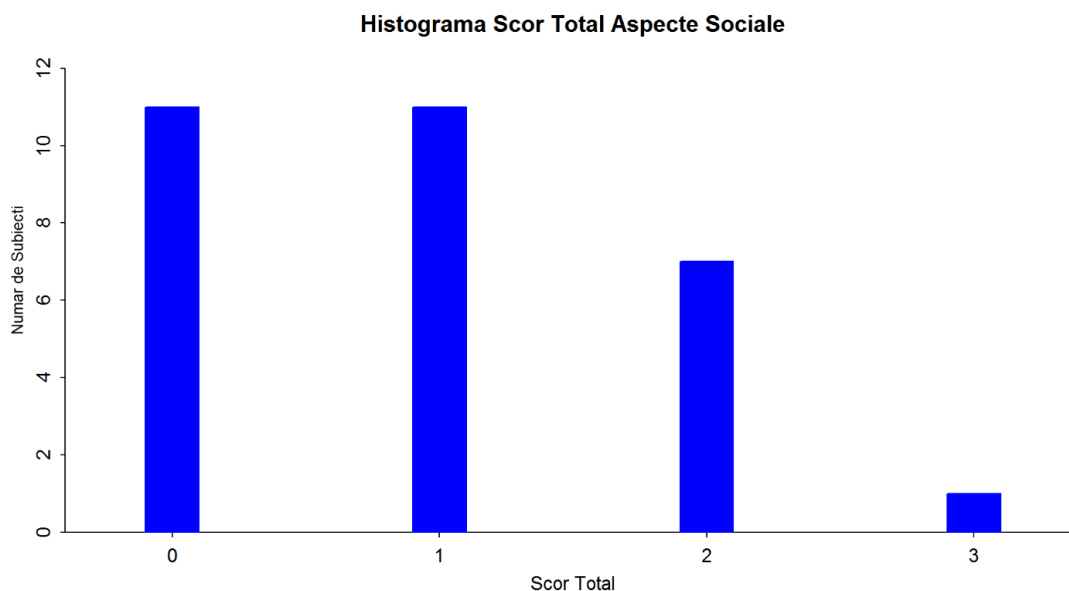


Figura 9.18 - Histograma scor total aspecte sociale

Discuții

Prelucrarea răspunsurilor date la chestionarul individual adresat cuplurilor parentale care au un copil diagnosticat cu boală genetică cu manifestări orale a evidențiat că părinții sunt receptivi la problemele copiilor lor.

Boala genetică s-a manifestat clinic în majoritatea cazurilor la primul copil al cuplului parental și la copiii cu greutate mică la naștere. Manifestările clinice au fost observate în cele mai multe cazuri încă de la naștere, în maternitate. Au fost însă și cazuri mai puțin evidente care au fost remarcate între 1 și 3 ani, toate cazurile fiind diagnosticate totuși până la vârsta de 7 ani.

O parte din aparținători au înțeles necesitatea și importanța consultului specialistului. Pentru diagnostic și tratament a fost necesar ca părinții să consulte mai multe opinii medicale de specialitate (neonatolog, pediatru, medic dentist), iar în cazurile complexe sindromice a fost necesară internarea într-o unitate spitalicească pentru investigații și tratament.

Atunci când diagnosticul a fost stabilit din maternitate, primele măsuri terapeutice au fost aplicate până la vârsta de un an (16,67%).

Pentru rezolvarea situațiilor complexe s-a recurs la soluții multi-disciplinare recomandate de medicul dentist, chirurg B.M.F., neurolog, psihiatru, soluții care au fost aplicate într-o singură etapă sau în mai multe etape terapeutice în funcție de diagnostic și de starea de nutriție. Tratamentul corect al cazurilor până aproape de normal s-a putut realiza într-o singură etapă în proporție de 36,67%, în mai multe etape în 53,33% sau este încă în curs de desfășurare în 10% din cazuri.

La cazurile unde s-au obținut rezultate pozitive, copiii au putut fi integrați în colectivitățile corespunzătoare vârstei. Din afirmațiile părinților, copiii au putut fi integrați în colectivitățile de copii corespunzătoare vârstei în proporție de 86,66%.

Verificând gradul de informare al părinților cu privire de existența unor centre genetice și cabinete de medicină dentară cu personal specializat rezultă că 22 din 30 de cupluri parentale știau de aceste centre.

Concluzii

Părinții sunt receptivi la problemele copilului lor diagnosticat cu boală genetică cu manifestări orale.

O parte dintre aparținători au înțeles necesitatea și importanța consultului specialistului și au solicitat consult inclusiv la medicul dentist.

Majoritatea copiilor au putut fi integrați în colectivitățile de copii corespunzătoare vârstei.

Nu toți părinții au avut cunoștință despre existența centrelor de boli genetice cu asistență medicală specializată, de aceea este necesară o mai buna informare prin cabinetele medicilor de familie, ale medicilor dentiști, prin mijloacele de mass-media și prin școală.

Studiu asupra unui lot personal de pacienți cu boli genetice asociate cu manifestări orale (Capitolul 10)

Alături de studiul retrospectiv și în completarea lui, am examinat personal din punct de vedere stomatologic un lot format din pacienții internați într-o perioadă de 6 luni (1 ianuarie - 30 iunie 2016) sau din pacienți care mi s-au adresat la propriul cabinet.

Scopul studiului a fost de a observa, din punctul de vedere al medicului dentist, manifestările orale asociate unor boli genetice și de a conștientiza părinții și micuții asupra menținerii sănătății orale.

Material și metodă

Lotul a cuprins 52 de pacienți, 25 de sex feminin și 27 de sex masculin cu vârste între 3 săptămâni și 9 ani.

Pacienții au fost examinați conform protocolului de examinare, cuprinzând anamneza și examenul cavității orale. În cazul pacienților internați, pentru examenul clinic general s-au folosit datele consemnate în foile de observație de către medicul pediatru.

Totodată am interviuat părinții pacienților din lot pentru a obține date cu privire la adresabilitatea la medicul stomatolog și asupra unor eventuale tratamente efectuate.

Rezultate

Distribuția pe sexe și în funcție de diagnostic a celor 52 de pacienți care au alcătuit lotul personal este reprezentată în tabelul 10.1.

Boală Genetică	Număr Pacienți		Total Pacienți
	Sex masculin	Sex feminin	
Despicături labio-palatine*	1	1	2
Despicături labiale*	2	3	5
Sindromul Down	5	3	8
Sindromul Bourneville	1	0	1
Sindromul Swith-Opitz	1	0	1
Tetralogia Fallot	1	2	3
Transpoziție de vase mari	1	1	2
Sindromul Patau	1	0	1
Sindromul Edwards	1	0	1
Neurofibromatoză	0	1	1
Incontinentia Pigmenti	0	1	1
Sindromul CHILD	1	0	1
Sindromul Opitz	1	0	1
Sindromul Williams	0	1	1
Sindromul Niemann-Pick	0	1	1
Beta Talaemia Majoră	1	2	3
Talasemia Minoră	3	2	5
Epidermoliză buloasă	0	1	1
Sindromul Prader Willi	2	1	3
Sindromul Ellis Van Creveld	1	0	1
Hipomelanoza ITO	0	1	1
Sindromul Turner	0	2	2
Secvențe Pierre-Robin	1	1	2
Displazia ectodermală anhidrotică	1	0	1
Sindromul Angelman	1	1	2
MPZ-tip1	1	0	1
Total Pacienți	27	25	52

* despicături izolate, fără să însoțească o boala genetică, dar cu o posibilă componentă genetică.

Tabel 10.1-Distribuția pe sexe și în funcție de diagnostic a celor 52 de pacienți din lotul personal

Cei mai mulți pacienți au fost diagnosticați cu sindrom Down (n=8), apoi cu talasemie minoră (n=5) și despicături labiale (n=5).

În tabelul 10.2. este prezentată repartiția pacienților în funcție de relațiile părinților/aparținătorilor privind gradul de adresabilitate la medicul stomatolog și stadiul de finalizare al tratamentului stomatologic.

Tratament	Lot Pacienți (n=52) Frecvența Absolută (Frecvența Relativă %)
Tratament finalizat	14 / 52 (26.92)
Tratament parțial/ întrerupt	17 / 52 (32.69)
Fără tratament	21 / 52 (40.38)

Tabel 10.2. Gradul de adresabilitate la stomatolog și stadiul de finalizare al tratamentului stomatologic

Cazuistică

Din totalul cazurilor descrise, voi ilustra câteva aspecte clinice întâlnite la cazurile nr.3 și nr.11.

Caz 3 - Pacient R.A., sex M, vârsta 2 luni, 2300g

Dg. *Sindromul Patau* (trisomia 13) (boală cromozomială provocată de prezența la nivelul perechii numărul 13 de cromozomi a unui cromozom suplimentar)

AHC: - Mama în vârsta 26 de ani, II-gesta, 1-para (un avort la 10 săptămâni), sănătoasă

- Tatăl în vârsta de 32 de ani, sănătos

Sarcina a evoluat cu dizgravidie tardivă și hipertensiune arterială și a fost monitorizată.

APF: Copil născut în maternitate, vârsta gestațională 33 de săptămâni, greutate 1700g. A necesitat supraveghere în secția de terapie intensivă-neonatală.

De la naștere s-a remarcat despiciatura labio-palatină. (fig. 10.4)



Fig. 10.4. R.A., sex M, 2 luni. Despiciătură labio-palatină

APP: La vârsta de 3 săptămâni a fost transferat în secția de terapie intensivă a spitalului de pediatrie.

A fost efectuat cariotipul și s-a stabilit diagnosticul de Sindrom Patau (trisomia 13)(anexa VII). Consultul a fost efectuat de neonatolog, pediatru, specialist în chirurgie buco-maxilo-facială.

Examen clinic general: Semne de insuficiență respiratorie acută cu SaO₂ de 96 % sub oxigen; cianoza extremităților; cord AV 140/min. Copil alimentat prin gavaj.

Examen facial: Etajul mijlociu și cel inferior modificat semnificativ prin prezența unei despicăături labio-palatine. Maxilarul este scurt, retruziv.

Examen endobucal: Absența dinților, pacientul neavând vârsta erupției; limba mică.

Caz 11 - Pacient S.A.G, sex F, vârsta 5 ani și 2 luni, 15 kg

Dg. *Epidermoliza buloasă* (boală genetică cu transmitere autosomal dominantă sau autosomal recesivă)

Din **AHC** se rețin următoarele:

- Mama, 38 de ani, de la vârsta de 2 ani a prezentat erupție buloasă accentuată de caldură, afecțiune care nu a fost diagnosticată.
- Tatăl, 40 de ani, sănătos.
- O soră, 12 ani, sănătoasă.

APP: Numeroase internări pentru infecții cutanate începând cu vârsta de 3 ani în spitale de pediatrie și de dermatologie.

Examen clinic general:

- leziuni de tip vezicular-bulos izolate sau grupate, uneori denudate și cu semne de suprainfecție la nivelul tegumentelor membrelor superioare
 - leziuni de onicodistrofie sau chiar amputarea unghiei la nivelul membrelor superioare; cicatrici și sinechii mai ales la nivelul tegumentelor supraadiacente articulațiilor interfalangiene. (Fig.10.20).
- Toate leziunile se accentuează și se extind prin expunerea la caldură.



Fig. 10.20 -S.A.G., sex F, 5ani și 2 luni. Aspect palmar

Examen exobucal:

- microstomie; zone cicatriciale cu localizare extinsă și numeroase sinechii. (fig.10.21.).

Examen endobucal:

- activitate carioasă crescută, distrucții coronare întinse și multiple resturi radiculare; zone de smalț hipoplazic la caninii superiori (fig.1o.21).

- mucoasa linguală cu numeroase vezicule; limbă cu aspect depapilat (Fig.10.22).



Fig. 10.21. - S.A.G. Aspect oral



Fig.10.22. - S.A.G. Aspect limbă

Concluzii generale ale temei de cercetare (Capitolul 11)

Principalele concluzii desprinse în urma cercetărilor personale vor fi prezentate separate pentru fiecare din studiile efectuate.

Studiul epidemiologic retrospectiv privind pacienții internați pentru boli genetice asociate cu manifestări orale a condus la următoarele concluzii:

1. Numărul bolnavilor diagnosticați cu boli genetice are tendința să crească.
2. În cazul bolilor genetice asociate cu manifestări orale nu a existat nicio diferență între cele două perioade analizate, 1990-1996 și 2010-2016, în ambele perioade aceste boli fiind mai frecvente la pacienții de sex masculin, la primul copil din familie, la copiii provenind din mediul urban.
3. Vârsta la care s-a stabilit diagnosticul s-a situat în intervalul 0-1 lună la peste 50% dintre pacienți.
4. Varietatea tipului de boală genetică cu manifestări orale a crescut, întâlnindu-se boli genetice cu o frecvență extrem de redusă, așa-numitele “boli rare”.
5. Principalele manifestări în cavitatea orală pe întregul interval de timp analizat au fost la primul lot de pacienți despicăturile izolate, de etiologie posibil genetică, iar la al doilea lot, pe lângă acestea, a crescut numărul despicăturilor asociate cu diferite sindroame genetice.

Studiu privind cunoștințele personalului medical implicat în îngrijirea pacienților cu boli genetice cu manifestări orale a evidențiat următoarele concluzii:

1. Personalul medical interviuat a avut cunoștințe limitate referitoare la manifestările orale întâlnite în bolile genetice.
2. Pe lângă organizarea unor cursuri de instruire, diferențiate în funcție de atribuțiile personalului medical, ar fi bine ca echipa interdisciplinară care intervine în supravegherea, tratamentul și recuperarea copiilor cu boli genetice cu manifestări orale să cuprindă și un medic stomatolog.

Din Studiul privind implicațiile bolilor genetice asociate cu manifestări orale asupra calității vieții pacienților și a familiei acestuia au reieșit următoarele concluzii:

1. Părinții sunt receptivi la problemele copilului lor diagnosticat cu boală genetică cu manifestări orale.

2. O parte dintre aparținători au înțeles necesitatea și importanța consultului specialistului și au solicitat consult inclusiv la medicul dentist.
3. Majoritatea copiilor au putut fi integrați și acceptați în colectivitățile de copii corespunzătoare vârstei. În cazurile particulare a fost necesară asistența psihologică.
4. Nu toți părinții au avut cunoștință despre existența centrelor de boli genetice cu asistență medicală specializată, de aceea este necesară o mai bună informare prin cabinetele medicilor de familie, ale medicilor dentiști, prin mijloacele de mass-media și prin școală.

Concluziile **Studiului asupra unui lot personal de pacienți cu boli genetice asociate cu manifestări orale** au evidențiat:

1. Existența unei varietăți a manifestărilor orale, în cadrul cărora diferitele forme de despicături labio-maxilo-palatine, asociate bolii generale sau dezvoltate izolat, cu posibilă componentă genetică sunt cele mai frecvente.
2. Bolile cele mai grave au fost diagnosticate în maternitate, încă de la naștere și au necesitat asistență medicală pluridisciplinară.
3. La majoritatea pacienților, manifestările orale constatate au coincis cu manifestările descrise în literatura de specialitate, dar au fost întâlnite și excepții, ca în cazul pacientului cu sindrom Opitz.

Posibile **Direcții viitoare de cercetare:**

1. Continuarea și aprofundarea studiilor epidemiologice începute într-un spital de pediatrie pentru lămurirea unor aspecte asupra cărora s-au ridicat semne de întrebare; necesitatea prezenței unui medic stomatolog în echipa medicală, pentru consemnarea cu acuratețe a semnelor clinice orale.
2. Elaborarea unor protocoale de tratament stomatologic în contextul diferitelor boli genetice generale asociate și cu manifestări orale.
3. Alocarea unui număr de ore în planurile de învățământ ale Facultăților de Medicină pentru instruirea studenților cel puțin cu noțiuni de bază stomatologice.
4. Asigurarea unui cadru instituțional organizat în care, în cadrul centrelor medicale specializate pentru boli genetice, bolnavii să poată asistați eficient și din punct de vedere stomatologic.

Bibliografie selectivă

1. **Darwin C**- Originea speciilor. Editura Herald, Bucuresti, 2017: 143
2. **Covic M, Ștefănescu D, Sadovici I**- Genetica medicală. Edtia a II-a. Editura Polirom, Iași, 2011: 1,5,11,13,16,28,154, 217, 298-299, 300, 335,319-320, 379,385,404, 407, 453-457,470-471, 516-518
3. **Gorduza EV**- Compediu de genetică umană și medicală. Editura Technopress, Iași, 2007: 4, 8 , 9,27, 56 154, 203-204, 223-224,259,304,300, 311,422
4. **Shaffer LS, Slovak ML, Campbell LJ** -ISCN 2013-An International System for Human Cytogenetic Nomenclature(2013), S. Karger Publishing, 2013, Basel : 6
5. **Bembea M**-Genetica în Pediatrie –compediu clinic. Editura Risoprint, Cluj-Napoca, 2016: 43-45,106, 127 , 134-136, 245,380,420,441,442
6. **Puiu M, Skrypnyk C**- Mic Ghid de diagnostic în bolile rare. Editura Victor Babeș, Timișoara, 2009: 5, 10, 11,15,21, 37
7. **Tanaka M ,Nishigaki Y, Fuku N, Ibi T, Koga Y**. Therapeutic potential of pyruvate therapy for mitochondrial diseses.-Mitochondrion, Science direct J vol. 7 ,2007: 399-401
8. Facts about Clef Lip and Cleft Palate/Birth Defects/NCBDD/CDC- www.cdc.gov. 2016-03-16
9. **Iordan-Dumitru AD, David E, Daragiu DE, Antipa C**- Morfologia și semiologia dentiei deciduale, Editura Printech, Bucuresti , 2011: 5
10. **Boboc G**- Aparatul dentomaxilar- formare și dezvoltare. Ediția a II-a. Editura Medicală, București, 2016: 7, 16
11. **Țovaru Ș, Țovaru M, Costache M, Demarosi F, Mihai L**- Medicină și patologie orală. Qmed Publishing S.R.L., București, 2012 : 3
12. **Carranza FA, Newman MG,Takei HH**. Carranza's clinical periodontology 11th . St.Louis, Mo 2012: 85-93
13. **Maxim AA**- Anodonția. Editura “Tehnica” Chișinău, 1995 :5
14. http://www.anat.stonybrook.edu/HBA531/EGA/EGA_2001_8.pdf
15. **Chircor L, Surdu L**- Embrilogie umană , Editura Ex Ponto, Constanta 2014: 304, 306, 307
16. **Burlibasa C**(sub redactia) Chirurgie orală și maxiolofacială, Editura Medicală, București, 2001: 1215, 1216, 1219
17. **Bucur A** (sub redacția) -Compediu de chirurgie oro-maxilo-facială vol.1, Editura Qmed Publishing S.R.L., București, 2009: 829
18. **Luca R** -Pedodonție-vol.I, Editura Cerma, Bucuresti, 2003: 1-8, 10,95
19. **Qureschi W. A., Beiraghi S, Salazar L** Dental Anomalies Associated with unilateral and bilateral cleft lip and palate Journal of Dentistry for Children -79:2, 2012

20. **Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK-** Oral pathology-clinical pathologic correlations, 5th , Saunders Elsevier 2008: 356
21. **Enescu D-** Despiciaturile labio-palatine. Principii de abordare terapeuica <http://spitalulgrigorealexandrescu.ro/media/1143/despiciaturile-labio.pdf>
22. **Wong HM, Lai MC, King NM-**Dental Anomalies in Chinese Children with Clef Lip and Palate –Wong et al. Dentistry 2012 2:3
23. **Jones KL -**SMITH’S recognizable patterns of human malformation 7th 2013
24. **Millett D, Welbury R-** Orthodontics and paediatric dentistry . Churchill Livingstone 2000: 134
25. <http://www.nsh.uk/Conditions/Downs-syndrome/Pages/Introduction.aspx>
26. **Luca R, Cureu M-** Sindromul Down- implicații stomatologice la copil și adultul tânăr. Stomatologia (București) 1999; XLV (1): 37-42
27. **Toma V, Maxim AA, Rusu C, Foia Liliana, Ștefan G-** Aspecte epidemiologice ale bolii parodontale la copiii și adolescenții cu sindrom Down. Rev. Med.Chir. Soc. Med. Nat. (Iași) 2007; vol.III, nr.1, Supliment nr.1
28. **Amerongen E, Jong-Lenters M, Marks L , Veerkamp J-**Case Reports in Pediatric Dentistry. Quintessence Publishing, 2009:91
29. **Pinheiro M, Freire-Maia N-** Ectodermal dysplasias :a clinical classification and a causal review. Am J Med. Genet 1994 : 155
30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1327/>
31. <http://www.healthline.com/galecontent/opitz-syndrome-1#1>
32. **Scheuerle A., Ursini MV. -** Incontinentia Pigmenti Initial Posting: June 8, 1999; Last Update: October 28, 2010.-*GeneReviews tm-NCBI BOOKSHELF*
33. **Ivan A, Luca R, Olaru A, Dumitrașcu I, Vinereanu A -** Hipodonția în dentiția temporară-studiu epidemiologic.Revista română de Medicină Dentară 2006 IX(3): 27-35
34. **Cameron AC, Widmer R -** Dental Anomalies.In: Handbook of Pediatric Dentistry.Mosby-Wolfe 1997:179-221
35. **Luca R, Ivan A, Stanciu I-** Anomalii de dezvoltare în Incontinentia Pigmenti . Revista Nationala de Stomatologie 2002; V(1) :11-16
36. **Iordan-Dumitru AD, Luca R-** Anomalii dentare de dezvoltare la un copil cu Incontinentia Pigmenti. Prezentare de caz. Revista Natională de Stomatologie 2013, V(LIX):316-319
37. **Chiriță A, Giurescu R, Puiu M, Duncescu C, Doros G, Boia M, Belengeanu V, Micle I-** Prader Willi Syndrome in Infancy .Romanian Journal of Rare Diseases 2010; Suppl. 1: 61
38. **Volcinschi A, Radulescu A, Iordan-Dumitru AD, Mantea S-**Epidermoliza buloasă. Simpozion Național al Zilei Bolilor Rare , 2013, București
39. **Torres CP, Gomes-Silva JM, Mellara, Carvalho LP., Borsatto MC-** Dental Care Management in a Child with Recessive Dystrophic Epidermysis Bullosa-Braz Dent J (2011) 22(6): 511-516
40. **Luca R ,** Pedodonție-vol.III, Editura Cerma, Bucuresti, 2003:149

41. **Serrano-Martinez MC, Bagan JV, Silvestre FJ, Viguer MT**- Oral lesions in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Oral Dis J 2003 264-268
42. **Northrup H, Krueger DA**- Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference .Pediatr.Neurol 243
43. **Lăcătușu A, Băcanu R, Zborovzky E, Lăcătușu A, Negreanu F**- Traspoziția de vase mari- abordare diagnostică și terapeutică. Pediatru.ro(București) Anul V, nr.13, 2009: 32-44
44. **Pinkham JR, Casamassimo PS, Fields WH, MacTigue DJ, Nowak AJ**- Pediatric Dentistry- infancy through adolescence, 4th edition, Elsevier Saunders, 2005:269
45. https://www.cdc.gov/genomics/gtesting/genetic_counseling.htm
46. https://ro.wikipedia.org/wiki/Listă_de_coduri_ICD-10
47. www.gdb.org

Anexe

Anexa III - Chestionarul adresat părinților și aparținătorilor legali ai unui copil cu boală genetică cu manifestări orale

Stimați părinți,

Vă rugăm, să aveți disponibilitatea, să răspundeți întrebărilor care alcătuiesc un sondaj de opinie în rândul familiilor care au un copil cu boală genetică cu răsunset la nivelul cavității bucale. Chestionarul este confidențial și anonim.

DREPTURILE PACIENTULUI(Extras din Legea 46/2003 privind drepturile pacientului):

*Art.2 – Pacienți au dreptul la îngrijiri medicale de cea mai înalta calitate de care societatea dispune în conformitate cu resursele umane, financiare și materiale.

*Art.3- Pacientul are dreptul de a fii respectat ca persoană umană fără nicio discriminare.

*Art. 8- Informațiile se aduc la cunoștința pacientului într-un limbaj respectuos clar cu minimalizarea terminologiei de specialitate.

*Art.10- Rudele și prietenii pacientului pot fi informați despre evoluția investigațiilor , diagnostic și tratament cu acordul pacientului.

Modalitatea de răspuns este de a bifa varianta care exprimă adevărul
(există unele întrebări cu mai multe răspunsuri adevărate).

1. Acesta este primul dumneavoastră copil?

Primul copil	
Mai mulți copii	

2. Care a fost greutatea la naștere a acestui copil?

Mai mic 2000g	
2000-3000g	
peste 3000g	

3. La ce vârstă a copilului ați sesizat că există deosebiri între el și alți copii de aceeași vârstă?

La naștere	
1 zi-1an	

1-3 ani	
3-7 ani	
peste 7 ani	

4. Cine v-a semnalat acest fapt?(pot fii mai multe multe răspunsuri adevărate)

Părinți	
Medicul neonatolog	
Medicul pediatru	
Medicul dentist	
Rude	
Cazuri asemănătoare în familie.	

5. Stabilirea diagnosticului a necesitat internarea într-o unitate sanitară?

Da	
Nu	

6. La ce vârstă a copilului dumneavoastră au apărut primele probleme la nivelul gurii?
influențând negativ procesul de hrănire și dezvoltarea ponderală?

Naștere	
0 zi-1 an	
1 an-3 ani	
3-7 ani	
peste 7 ani	

7. Primul consult la medicul dentist a fost?

1-3 ani	
3-6 ani	
peste 6 ani	

8. Au fost necesare și părerile altor specialiști în stabilirea diagnosticului? (întrebare cu mai multe răspunsuri adevărate)

Medic dentist	
---------------	--

Pediatru	
Genetician	
Chirurg	
Neurolog	

9. La ce vârstă a copilului dumneavoastră au fost aplicate primele măsuri terapeutice?

Naștere	
1 zi-1 an	
1-3 ani	
peste 3 ani	

10. La ce vârstă ați înregistrat primele beneficii ale tratamentului aplicat?

1 lună-1 an	
1-3 ani	
după 3 ani	

11. Tratamentul a fost aplicat :

Într.o singură etapă	
Mai multe etape	
În curs de desfășurare	

12. Recuperarea a fost :

Totală	
Parțială	
În curs de desfășurare	

13. Copilul dumneavoastră frecventează colectivitatea de copii:

Da	
Nu	

14. Ați observat ca în această colectivitate copilul este tratat diferențiat în comparație cu ceilalți membrii?

Da	
Nu	

15. Cunoașteți faptul că în orașul în care locuiți există centre de boli genetice care să vă ofere informațiile necesare despre boală, modul de transmitere, tratament, susținere psihologică ?

Da	
Nu	

16. Știați că pentru problemele stomatologice ale acestor copii există cabinete de medicină dentară cu personal medical specializat care au soluții personalizate pentru fiecare?

Da	
Nu	

Anexa VII - Cariotip R.A.

