

**UNIVERSITATEA „OVIDIUS” DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL DE DOCTORAT MEDICINĂ**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**ALGORITM DE DIAGNOSTIC ȘI MANAGEMENTUL
ANOMALIILOR CONGENITALE LA COPIL**

**Conducător de doctorat,
Prof.univ.dr. Constantin TICA**

**Student-doctorand,
Dr. CAPĂȚÎNĂ Dănuț**

CONSTANȚA, 2015

CUPRINS

Lista prescurtărilor utilizate	5
Introducere	7

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

CAPITOLUL I. ANOMALIILE CONGENITALE - DATE GENERALE11

1.1. Anomalii congenitale - definiții	11
1.2. Date epidemiologice și socioeconomice	14
1.3. Aspecte etiopatogenice	29
1.3.1. Cauzele negenetice	31
1.3.2. Cauzele genetice	45
1.4. Relevanța identificării cauzelor defectelor congenitale	49

CAPITOLUL II. CLASIFICAREA ANOMALIILOR CONGENITALE56

2.1. Clasificarea patogenică	58
2.2. Clasificarea clinică	64
2.3. Clasificarea anomaliilor congenitale în funcție de gravitate	71
2.4. Tipuri de anomalii congenitale în funcție de aparat	73

CAPITOLUL III. INVESTIGAREA ȘI DIAGNOSTICAREA ANOMALIILOR CONGENITALE.....78

3.1. Tehnici de screening și diagnostic prenatal	78
3.2. Consilierea genetică a cuplurilor cu risc malformativ	102
3.3. Diagnosticul postnatal al malformațiilor congenitale	107
3.4. Conduita practică în diagnosticul anomaliilor congenitale	109

CAPITOLUL IV. ABORDAREA TERAPEUTICĂ ȘI PROFILAXIA ANOMALIILOR CONGENITALE115

4.1. Modalități de abordare terapeutică a anomaliilor congenitale	117
4.2. Profilaxia primară	118
4.3. Direcții de profilaxie secundară	123
4.4. Măsuri de recuperare și reintegrare socio-familială a copiilor cu malformații.....	124

CONTRIBUȚIE PERSONALĂ

CAPITOLUL V. METODOLOGIA CERCETĂRII129

5.1. Scopul cercetării	130
5.2. Obiective: generale și specifice	131

5.3. Material și metode de lucru	133
5.4. Procedura de lucru	137

CAPITOLUL VI. REZULTATE ȘI DISCUȚII144

6.1. Studiul epidemiologic retrospectiv - cazuri cu anomalii congenitale investigate, diagnosticate și / sau tratate la SCJU „Sf. Apostol Andrei” Constanța, în intervalul 2008 - 2013	144
6.2. Studiul epidemiologic prospectiv - cazuri cu anomalii congenitale investigate, diagnosticate și / sau tratate la SCJU „Sf. Apostol Andrei” Constanța, în intervalul 01.01. - 31.12.2014	173
6.3. Studii de caz	199
6.4. Discuții	213
6.5. Considerații etice	226

CAPITOLUL VII. PROTOCOL DE DIAGNOSTIC AL PACIENTULUI CU ANOMALII CONGENITALE230

7.1. Algoritm clinico-paraclinic de diagnostic și tratament a anomaliilor congenitale.....	230
7.2. Contribuții originale în abordarea anomaliilor congenitale - realizarea unui model de registru pentru evidența malformațiilor congenitale.....	249
7.3. Elemente de originalitate și perspective deschise de lucrarea de doctorat.....	250
7.4. Dificultăți întâmpinate și surse potențiale de eroare	252

CONCLUZII254

Propuneri	258
Bibliografie	262

Anexe

Anexa 1. Fișă de evaluare clinică a copilului cu malformații congenitale

Anexa 2. Registrul național de malformații congenitale

CUVINTE CHEIE:

- *malformații congenitale*
- *factori de risc*
- *algoritm diagnostic*
- *profilaxie*
- *management*

I. ASPECTE INTRODUCTIVE

Teza propriu-zisă prezentată pe parcursul a 261 pagini, are atașată o bibliografie ce cuprinde 291 titluri și două anexe (*Anexa 1. Fișă de evaluare clinică a copilului cu malformații congenitale; Anexa 2. Registrul național de malformații congenitale*), fiind structurată în două părți principale:

1. PARTE GENERALĂ - extinsă pe 127 pagini, reprezintă o sinteză bibliografică a stadiului actual al cunoașterii în domeniul cercetat și este dezvoltată în 4 capitole:

Capitolul I. Anomaliile congenitale – date generale

Capitolul II. Clasificarea anomaliilor congenitale

Capitolul III. Investigarea și diagnosticarea anomaliilor congenitale

Capitolul IV. Abordarea terapeutică și profilaxia anomaliilor congenitale

2. CONTRIBUȚIE PERSONALĂ – în cele 134 pagini sunt prezentate, în detaliu, cercetările personale, respectând metodologia de realizare a unei cercetări științifice; cuprinde trei capitolele - material și metode, rezultate și discuții, urmate de concluzii, propuneri, bibliografie și anexe.

Lucrarea se finalizează cu concluzii teoretice și practice în ceea ce privește etiopatogenia și algoritmul de diagnostic al malformațiilor congenitale, precum și prezentarea unor propuneri ce vizează abordarea acestei patologii, cu realizarea unui model de registru pentru evidența malformațiilor congenitale și realizarea unei profilaxii adecvate.

Anomaliile congenitale (AC) reprezintă o problemă actuală în patologia umană, ca urmare a frecvenței, aspectelor etiopatogenice și implicațiilor medico-sociale, ceea ce impune întreprinderea unor pași esențiali în organizarea serviciilor oferite copiilor cu malformații. Cunoașterea nivelului prevalenței bolii și a factorilor etio-patogenetici generatori de anomalii ale dezvoltării este necesară pentru construirea unei imagini reale despre malformațiile congenitale, imagine care va avea rolul de a sta la baza strategiilor și măsurilor ce se impun în acest domeniu¹.

Actualitatea temei este reflectată în activitatea de cercetare științifică, ce se desfășoară în ritm alert pe plan mondial și ale căror rezultate sunt valorificate în lucrări publicate periodic, având ca temă anomaliile congenitale, abordate din perspectiva

¹ Centers for Disease Control and Prevention. Update on overall, prevalence of major birth defects—Atlanta, Georgia, 1978–2005., MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008;57(1):1–5.

identificării factorilor de risc și a mecanismelor etiopatogenice, în scopul diagnosticării și realizării unei profilaxii cât mai precoce și adecvate.

Deseori, AC pun probleme dificile de diagnostic, mai ales atunci când vorbim de un sindrom plurimalformativ, iar pentru părinți problemele esențiale sunt îngrijirea și recuperarea copiilor afectați sau/și prevenirea/ reducerea riscului malformativ la o nouă sarcină. Etiologia patologiei malformative este în mare parte necunoscută, dar se estimează că o bună parte dintre anomalii sunt determinate de mutații ale unor gene care sunt implicate în controlul proceselor de dezvoltare².

Studiile realizate până în prezent relevă faptul că avem încă numeroase deficiențe în a depista și trata anomaliile congenitale, că baza tehnico-materială a instituțiilor cu profil genetic medical este insuficientă pentru abordarea unor metode de diagnostic citogenetice și moleculare performante, iar departamentele cu profil chirurgical nu au toate echipamentele necesare, pentru a interveni în toate situațiile ce necesită corecția malformațiilor congenitale. Pe de altă parte, specialiștii din diferite domenii conexe necesită instruire continuă, pentru a îmbunătăți calitatea serviciilor medicale prestate.

Demersurile care trebuie întreprinse pentru profilaxia malformațiilor congenitale trebuie asociate cu largi și complexe acțiuni de educație pentru sănătate adresate atât femeilor gravide cât și populației în general³. Se impune să atragem atenția asupra factorilor de risc, înțelegerii problemei, a importanței diagnosticului prenatal și a respectării indicațiilor prescrise de medic.

În acest context, este nevoie de activități susținute, consecvente, planificate și cu continuitate, derulate coordonat în cadrul unui Program Național de prevenire și reducere a mortalității și morbidității copiilor prin malformații congenitale și patologii ereditare, care să permită îmbunătățirea situației la acest capitol.

Astfel, studiul prezent a fost proiectat în vederea furnizării de repere științifice (evidențe) pentru formularea ipotezelor de lucru privind abordarea strategică a problemei determinate de malformațiile congenitale în rândul populației din județul Constanța, care să permită atât identificarea factorilor implicați în determinismul anomaliilor congenitale realizarea unui algoritm de diagnostic cât mai precoce și stabilirea managementului de caz optim, cât și pentru aprecierea impactului (psihologic, social, economic etc) pe care malformațiile congenitale îl au asupra stării de sănătate a populației.

² Amany M. A ; Shadia Abd el Kader ; Azza A. Abd El Hamid, Hassan M. Gaafar (2011), *Assessment of Risk Factors for Fetal Congenital Anomalies among Pregnant Women at Cairo University Hospitals*. Journal of American Science;;7(12) <http://www.americanscience.org>

³ Siega-Riz AM et al (2009). *National Birth Defects Prevention Study. The joint effects of maternal prepregnancy body mass index and age on the risk of gastroschisis*. Paediatr Perinat Epidemiol. 23(1):51-7

II. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

2.1. Metodologia cercetării

Cercetarea are ca punct de plecare un *studiu restropectiv* de amploare, bazat pe o cazuistică investigată pe o perioadă de 6 ani (2008 – 2013) în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța „Sf. Apostol Andrei” (Lotul I) și fundamentează observațiile și concluziile, care susțin importanța stabilirii mecanismului etiopatogenic și a diagnosticării cât mai precoce a anomaliilor congenitale, de preferință în perioada intrauterină, precum și stabilirea corectă a momentului instituirii tratamentului chirurgical.

În a doua etapă a cercetării, am realizat un *studiu prospectiv*, de tip orizontal, în vederea identificării variantelor clinico-evolutive de AC prezente la copiii diagnosticați și tratați în Clinica de Chirurgie și Ortopedie pediatrică a SCJU Constanța în intervalul 01.01. – 31.12.2014 (Lotul II), cu selectarea și prezentarea unor studii de caz elocvente.

Scopul cercetării a fost cel de a evalua factorii cauzali, circumstanțele de diagnostic, modalitățile de tratament și evoluție postoperatorie, pe un lot de pacienți de vârstă pediatrică cu anomalii congenitale, diagnosticați și tratați în Clinica de Chirurgie și Ortopedie pediatrică a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța. Cercetarea s-a finalizat cu realizarea unui protocol de investigare și diagnostic precoce a AC la copil și un model de registru pentru monitorizarea anomaliilor congenitale.

Obiective generale:

1. *Identificarea factorilor etiopatogenici implicați în determinismul anomaliilor congenitale și a metodelor optime de investigare în vederea diagnosticării precoce a acestora.*
2. *Evaluarea particularităților clinico-paraclinice și optimizarea tratamentului complex la pacienții cu anomalii congenitale, cu evidențierea indicațiilor majore pentru instituirea tratamentului chirurgical.*

Obiective specifice:

1. Realizarea unui studiu epidemiologic retrospectiv și determinarea prevalenței anomaliilor congenitale, în perioada 2008 - 2013, raportată la SCJU „Sf. Apostol Andrei Constanța”:
2. Aprecierea particularităților clinico-evolutive la pacienții diagnosticați cu anomalii congenitale care au necesitat intervenție chirurgicală.

3. Identificarea modificărilor citogenetice ce se asociază cu un prognostic nefavorabil și care conferă astfel, posibilitatea realizării unei profilaxii adecvate și alegerii unei metode de tratament adecvate.
4. Identificarea modalităților optime de depistare precoce a anomaliilor congenitale și îmbunătățirea screening-ului actual în depistarea anomaliilor fetale.
5. Evaluarea eficacității terapeutice a diverselor metode chirurgicale utilizate în tratamentul sindroamelor malformative în vederea identificării tehnicilor optime.
6. Argumentarea indicațiilor, momentului și volumului optim al intervenției chirurgicale în tratamentul defectelor congenitale.
7. Stabilirea unui algoritm diagnostic-curativ la pacienții cu anomalii congenitale.
8. Identificarea rolului și locului anomaliilor congenitale în sănătatea publică și posibilitățile de reducere a impactului lor asupra familiei și societății.

2.2. Rezultate și discuții

Au fost incluse în studiu cazurile diagnosticate cu AC la copii, începând cu anul 2008 până în 2014 și analizate în corelație cu sexul, mediul de proveniență (rural, urban), tipul nașterii (naturală, cezariană), greutatea la naștere (<2700 g, >2700 g), vârsta gestațională (<37 săptămâni, >37 săptămâni) și scorul APGAR (<7 și >7). De asemenea, am notat datele demografice, vârsta părinților și statutul social al acestora, antecedente heredo-colaterale, informații despre sarcină (dacă sarcina a fost supravegheată și dacă s-a efectuat diagnosticul antenatal), date despre naștere (vârsta gestațională, tipul nașterii, greutatea la naștere și scorul APGAR), tipul malformațiilor (malformațiile unice / multiple, izolate, asociate), managementul imediat postnatal, vârsta copilului și starea generală la internare, managementul medical și chirurgical la nivelul centrului specializat, complicațiile postoperatorii și la distanță, cauzele deceselor, perioada de spitalizare, evoluția pe termen scurt și mediu.

Culegerea datelor s-a realizat prin colaborarea cu serviciile de statistică medicală ale spitalului și prin studierea registrelor de evidență a copiilor cu AC, din cadrul secției de neonatologie / chirurgie pediatrică. Diagnosticul histopatologic și cel citogenetic a fost efectuat în cadrul Serviciului Clinic de Anatomie Patologică al Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța „Sf. Apostol Andrei”.

Prelucrarea și interpretarea datelor acumulate a fost realizată prin metode epidemiologice, statistico-matematice și computerizate.

Analiza finală a datelor obținute a presupus și compararea lor cu datele existente în literatura medicală de specialitate până în acest moment, utilizând metode statistice

relevante în acest sens, ce au permis identificarea modalităților optime de depistare precoce a anomaliilor congenitale și îmbunătățirea screening-ului actual în depistarea anomaliilor fetale.

1. Studiul epidemiologic retrospectiv – cazuri cu anomalii congenitale investigate, diagnosticate și / sau tratate la SCJU „Sf. Apostol Andrei Constanța” în intervalul 2008 – 2013

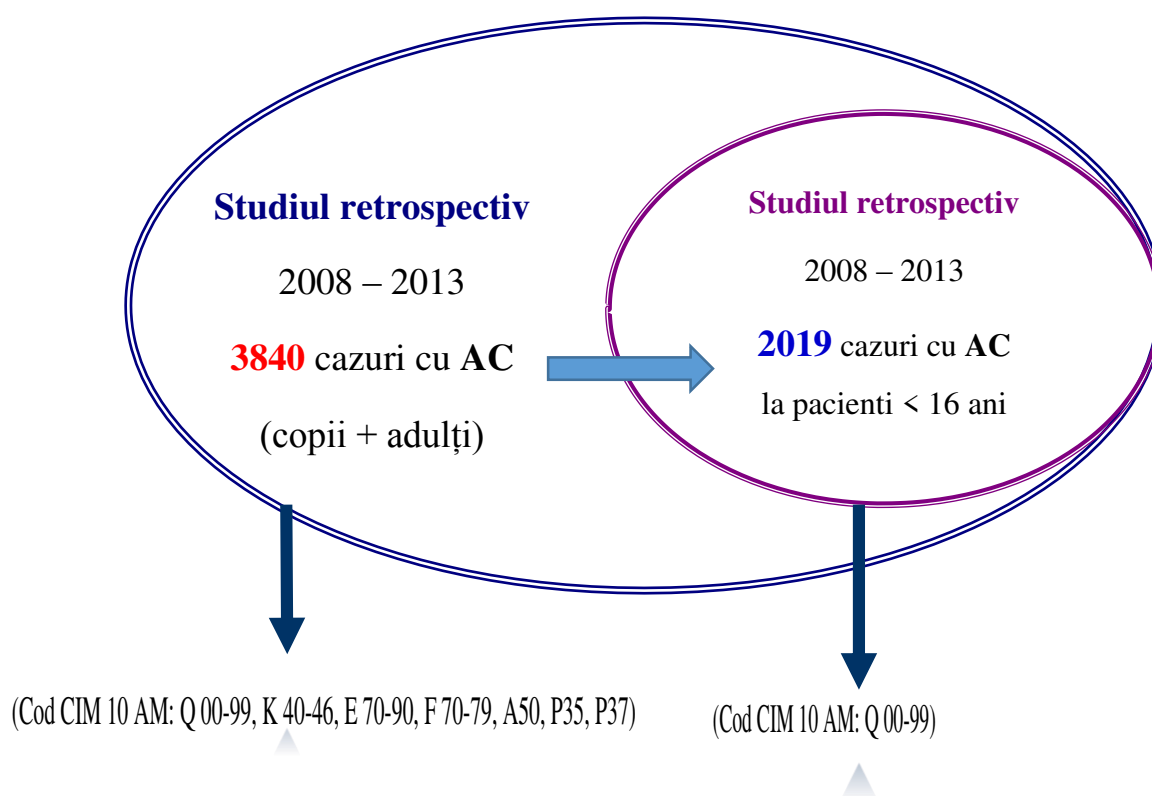


Fig.1. Caracterizarea lotului I de subiecți

➤ **Prevalența anomaliilor congenitale, în perioada 2008 - 2013, raportată la SCJU „Sf. Apostol Andrei Constanța”**

În perioada studiată, au fost raportate 3840 de cazuri (copii și adulți) (Cod CIM 10 AM: Q 00-99, K 40-46, E 70-90, F 70-79, A50, P35, P37) (Fig. 1), cu diverse forme clinice de anomalii congenitale, înregistrându-se o prevalență totală de 1,74, iar prevalența cea mai mare dintre anomalii au avut-o cele osteo-articulare (4,16 la 100.000 nou-născuți), urmate de anomaliile aparatului circulator (Q20 – Q28), cromozomopatiile (Q90-Q99) și anomaliile SNC (Q00-Q07).

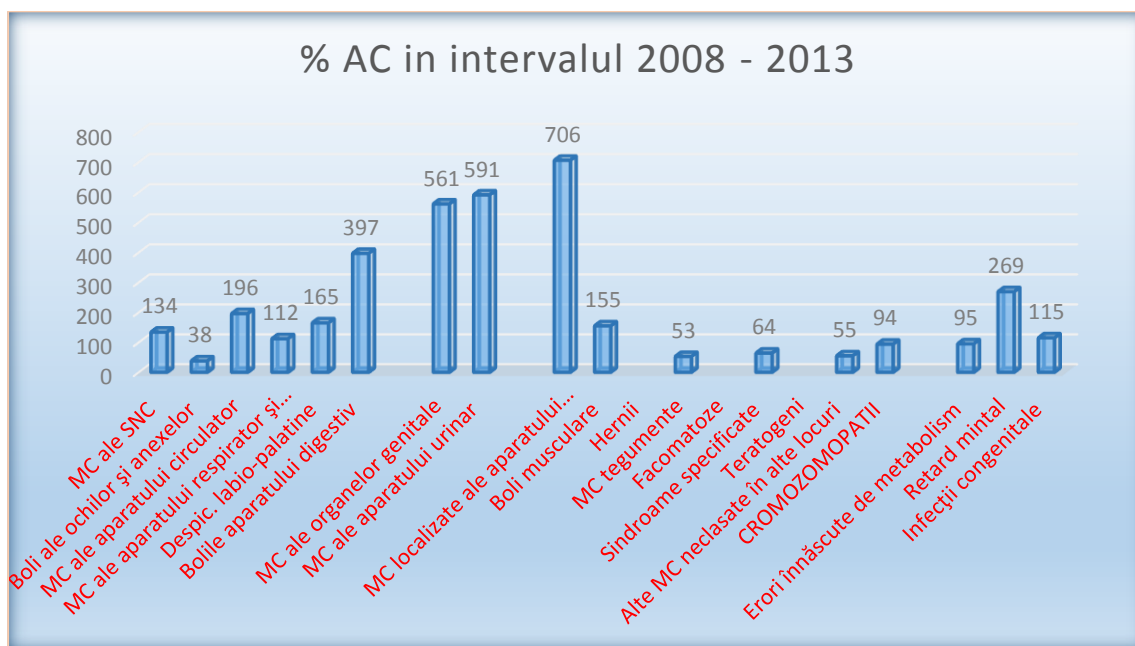


Fig.2. Distribuția anomaliilor congenitale în funcție de grupa OMS de anomalii congenitale, SCJU „Sf. Apostol Andrei Constanța” (2008 – 2013)

Distribuția pe ani a anomaliilor congenitale cu Cod CIM 10 AM: Q00 – Q99 (Fig. 3) investigate la SCJU „Sf. Apostol Andrei Constanța” (2008 – 2013) arată o scădere globală a acestei patologii la pacienții sub 16 ani, cu o reducere de peste 57% a incidenței AC în 2013 comparativ cu anul 2008.

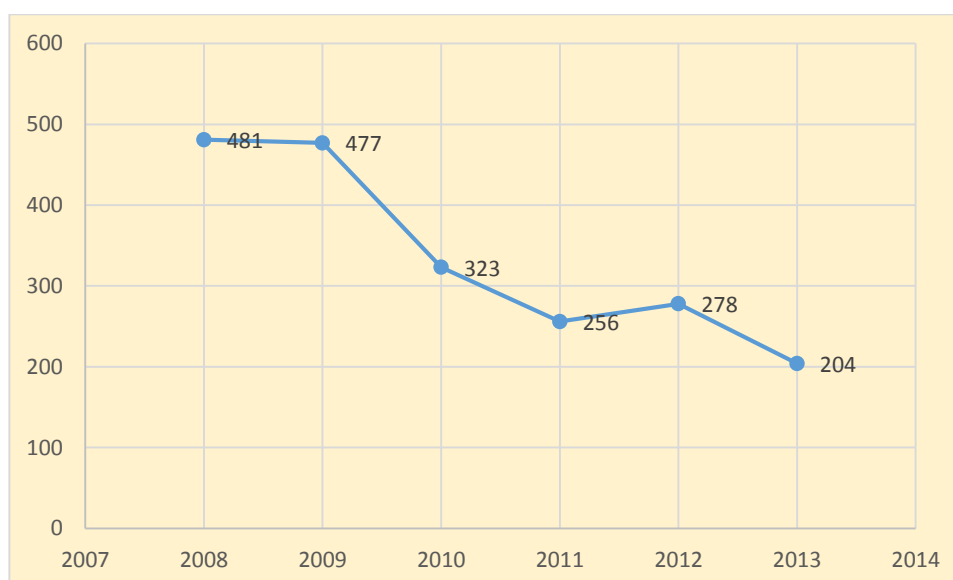


Fig.3. Distribuția anomaliilor congenitale cu Cod CIM 10 AM: Q00 – Q99 investigate la SCJU „Sf. Apostol Andrei Constanța” (2008 – 2013) pe anii incluși în studiu.

➤ **Repartiția anomaliilor congenitale după mediul de proveniență** evidențiază o preponderență a cazurilor în mediului urban (69.73%), comparativ cu mediul rural (20.27%) (raport MU : MR = 2.3 : 1).

➤ **Repartiția anomaliilor congenitale după genul bolnavului** arată că 52.40% dintre cazurile investigate și diagnosticate cu AC între anii 2008 – 2013, au fost de gen masculin. Cu excepția anului 2009, când s-a înregistrat o frecvență mai mare a AC la pacienții de genul feminin și totodată cea mai mare incidență din cei 6 ani, prevalența AC la pacienții de gen masculin a fost constant peste 50%.

➤ Un alt factor de risc investigat în acest studiu a fost **vârsta părinților copiilor cu anomalii congenitale** (vezi Tabel 1).

Tabel 1. Distribuția anomaliilor congenitale cu Cod CIM 10 AM: Q00 – Q99 investigate la SCJU „Sf. Apostol Andrei Constanța” (2008 – 2013) în funcție de vârsta părinților

Categoria de vârstă		Vârsta maternă Limite: 15 – 42 ani Media: 27.68 ani Dev.std. 3.32		Vârsta paternă Limite: 19 – 47 ani Media: 31.28 ani Dev.std. 3.43	
		Frecvența	Procent	Frecvența	Procent
Valid	10 - 20 ani	164	9	118	6
	21 - 30 ani	1132	55	1142	54
	31 - 40 ani	639	32	673	36
	41 - 50 ani	84	4	86	4
	Total*	1891	100,0	1879	100,0

*Total cazuri la care au fost menționate date legate de vârsta părinților

Vârsta maternă a variat între 15 și 42 de ani, cu o vârstă medie de 27,68 de ani și o deviație standard de 3,32. După cum se poate observa în tabelul 1, doar 55% dintre mamele copiilor diagnosticați cu anomalii congenitale, au avut o vârstă optimă reproductivă. Vârsta paternă a variat între 19 și 47 de ani, vârsta medie paternă fiind de 31,28 de ani, iar deviația standard de 3,43.

➤ **Analiza repartiției cazurilor de anomalii congenitale, în relație cu vârsta gestațională și greutatea la naștere.**

În perioada luată în studiu, din cele 2019 de cazuri de AC înregistrate, 672 (33.28%) au provenit din sarcini care s-au încheiat prematur (înainte de 37 de săptămâni), 1283

(63.54%) s-au născut la termen (37 – 40 de săptămâni de sarcină), iar restul de 64 (3.16%) au avut o vârstă gestațională mai mare de 40 săptămâni. (Tabel 2)

În ceea ce privește greutatea la naștere, 483 (23.93%) de copii au avut o greutate la naștere mai mică de 2700 grame, iar restul de 1536 (76.07%) de copii au avut peste 2700 grame la naștere.

Tabel 2. Distribuția cazurilor de AC în funcție de vârsta gestațională și greutatea la naștere

Nr. cazuri diagnosticate cu AC în intervalul 2008 – 2013				
Cod CIM 10 AM: Q00 – Q99				
Greutatea la naștere		Vârsta gestațională		
< 2700 g	483(23.93%)	< 37 săpt.	37 – 40 săpt.	> 40 săpt
> 2700 g	1536 (76.07%)	672 (33.28%)	1283 (63.54%)	64 (3.16%)

Studiul asupra greutății înregistrate la naștere a evidențiat pentru copiii cu naștere prematură și greutate mică ($G < 2700$ grame) diferențe anuale ale prevalenței (11% în 2008 și 32% în 2011)($p \leq 0,05$), comparativ cu cei cu greutate normală (28% în 2010 și 11% în 2013)($p < 0,005$). În ceilalți ani, diferențele nu au avut o semnificație deosebită.

Tabelul 3. Distribuția anuală a cazurilor de anomalii congenitale, în relație cu tipul nașterii și scorul APGAR raportate în perioada 2008 – 2013 la SCJU „Sf. Apostol Andrei” Constanța

Anul	Nr. Cazuri	Tipul nașterii				Scor APGAR			
		Naturală		Cezariană		< 7		> 7	
		Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
2008	481	398	82.81	83	17.19	101	21.01	380	78.91
2009	477	386	81.00	91	19.00	91	18.99	386	81.01
2010	323	262	81.14	61	18.86	83	25.59	240	74.41
2011	256	198	77.37	58	22.63	59	23.14	197	76.86
2012	278	212	76.17	66	23.83	74	26.41	204	76.17
2013	204	153	74.91	51	25.01	46	22.49	158	74.99
Total	2019	1609	79.19	410	10.81	454	22.71	1565	77.29

De-alungul celor șase ani luați în studiu, s-a constatat că prevalența nașterilor naturale este în scădere, în cazul copiilor cu AC și variază între 74.91% (în anul 2013) și 82.81% (în anul 2008), în timp ce prevalența nașterilor prin cezariană este în creștere și variază între 17.19% (în anul 2008) și 25.01% (în 2013) (Tabel 3).

➤ ***Distribuția cazurilor de AC în relație cu antecedentele reproductive și anamneza familială***

47% din cuplurile cu copii diagnosticați cu anomalii congenitale au prezentat antecedentele reproductive de avorturi spontane, al căror număr a variat între 1-5 avorturi spontane, media fiind de 0,97, iar deviația standard de 1,32 (vezi Fig. 4). Totodată, 20% dintre cupluri au prezentat avorturi spontane recurente în primul trimestru al sarcinii.

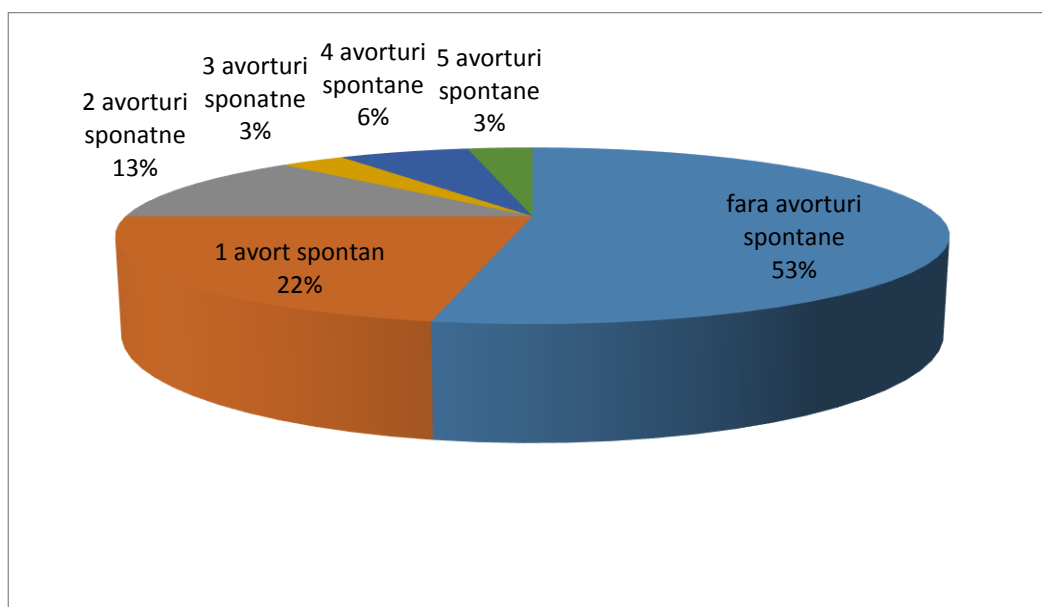


Fig.4. Clasificarea cuplurilor cu copii cu AC în funcție de prezența avorturilor spontane

➤ ***Distribuția cazurilor de AC în relație cu frecvența și tipul anomaliilor cromosomiale identificate la părinții copiilor diagnosticați cu anomalii congenitale***

În intervalul 2008 – 2013 au fost raportate 74 de cupluri investigate genetic, în vederea interpretării unor anomalii cromozomiale identificate la producții de concepție sau copii diagnosticați cu anomalii congenitale. Efectuarea analizei citogenetice la ambii membri ai cuplului a relevat prezența de anomalii cromosomiale echilibrate pentru 12,16% din cupluri (9 cupluri). Pentru cuplurile cu anomalii cromosomiale acestea au fost prezente în proporție de 66,64% la sexul feminin și 33,36% la sexul masculin. Pe lângă anomaliile cromosomiale echilibrate, au fost identificate polimorfisme cromosomiale (heteromorfism). Frecvența polimorfismului cromosomal în funcție de numărul total al cazurilor a fost 5,24%.

➤ **Distribuția cazurilor de AC în relație cu caracterul izolat sau multiplu, al prezenței anomaliilor congenitale.**

În intervalul 2008 – 2013, din cele 2019 de cazuri cu anomalii congenitale, **60.26%** (1217 cazuri) au fost diagnosticate cu **anomalii izolate**, iar dintre acestea cele mai frecvente fiind cele **scheletice** (24.95%) și **cardiace** (20.23%) (Tabelul 4).

Tabelul 4. Distribuția cazurilor de anomalii congenitale izolate, investigate la SCJU „Sf. Apostol Andrei” Constanța, în perioada 2008-2013

Anul	Anomalii congenitale izolate						
	Nr. Cazuri	Cardiace		Scheletice		Altele	
		Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
2008	253	54	21.34	72	28.46	127	50.19
2009	229	53	23.14	74	32.31	103	44.98
2010	208	43	20.67	54	25.96	111	53.36
2011	198	38	19.20	37	18.68	123	62.12
2012	173	32	18.50	35	20.23	106	61.27
2013	156	27	17.31	32	20.51	97	62.17
Total	1217	247	20.32	304	24.95	667	54.72

➤ **Anomalii congenitale multiple.**

Prezența asocierii unor anomalii diferite la același caz s-a înregistrat într-un număr semnificativ scăzut ($p \leq 0,05$) față de cele izolate. În cei 6 ani de studiu au fost observate 802 de cazuri cu AC multiple (39.74% din totalul cazurilor de AC).

Dintre acestea, ponderea cea mai mare au avut-o cazurile de asociere a 2 anomalii (40.10%), urmate de cazurile de asociere a 4 anomalii (30.27%) și cazurile de asociere a 3 anomalii (24.24%).

Dintre *sindroamele plurimalformative*, cel mai frecvent întâlnit a fost *sindromul Langdon Down*, determinat de trisomia 21 și care se caracterizează printr-un fenotip specific de dezvoltare anormală.

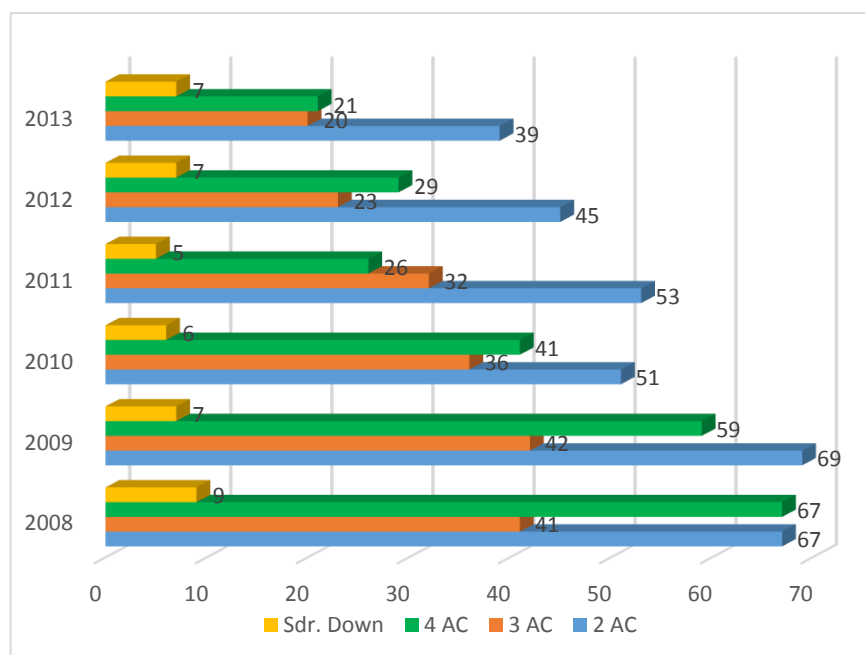


Fig.5. Prevalența cazurilor de anomalii congenitale multiple, în relație de numărul de anomalii asociate, raportate la SCJU „Sf. Apostol Andrei” Constanța, în perioada 2008-2013

➤ **Tipul anomaliei congenitale depistate în funcție de mecanismul de producere**

În ceea ce privește tipul anomaliilor congenitale, în studiul de față s-au identificat 202 entități, predominând malformațiile, displaziile și deformațiile (vezi Tabel 5).

Tabel 5. Distribuția anomaliilor congenitale în funcție de tipul anomaliei, la SCJU „Sf. Apostol Andrei” Constanța, în perioada 2008-2013

Variante clinico-genetice (entități)	Solitare		Asociate		Total
	Nr	%	Nr	%	
Malformații (38 entități)	232	28.93	593	48.78	825
Disrupții (9 entități)	43	5.36	52	4.27	95
Deformații (6 entități)	116	14.46	69	5.67	185
Displazii (21 entități)	108	13.46	178	14.63	286
Alte AC neclasate (26 entități)	92	11.47	142	11.67	234
AC multiple specificate (102 entități)	211	26.31	183	15.04	394
TOTAL (202 entități)	802	100	1217	100	2019

Aproximativ 1/2 dintre anomaliile congenitale diagnosticate reprezintă malformații (825 cazuri), din care 2/3 sunt cazuri cu malformații asociate, fiind urmate de AC multiple specificate (394 cazuri), displazii (286 cazuri) și AC neclasate (234 cazuri)

➤ **Factori etiopatogenici implicați în apariția anomaliilor congenitale**

Prevalența factorilor etiopatogenetici este ilustrată în cifre în tabelul nr 5. De menționat că **43,21%** din cazurile de anomalii congenitale investigate **nu au** avut o **cauză etiopatogenică cunoscută**.

Tabel 5. Distribuția anomaliilor congenitale în funcție de factorul etiopatogenic, la Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf. Apostol Andrei” Constanța, în perioada 2008-2013

FACTORUL ETIOPATOGENIC		Număr de cazuri cu AC	% din totalul cazurilor cu AC
Factori genetici 1124 cazuri	<i>Cromozomiali</i>	78	3.85
	<i>Monogenici</i>	234	11.61
	<i>Poligenici-multifactoriali</i>	812	40.21
Factori teratogeni		23	1.12
Factori necunoscuți		872	43.21
TOTAL		2019	100

55,67 %

➤ **Tipul de tratament aplicat copiilor diagnosticați cu AC și vârsta la operație**

Dintre pacienții lotului I, 487 de copii, respectiv 24,12% dintre cazuri au necesitat o procedură chirurgicală, iar restul au fost tratați conservator (vezi Fig.6), iar în ceea ce privește vârsta copiilor la care s-a efectuat intervenția chirurgicală valorile statistice obținute relevă o medie de 58 de luni, cu un minimum de 1 lună și un maxim de 198 luni.

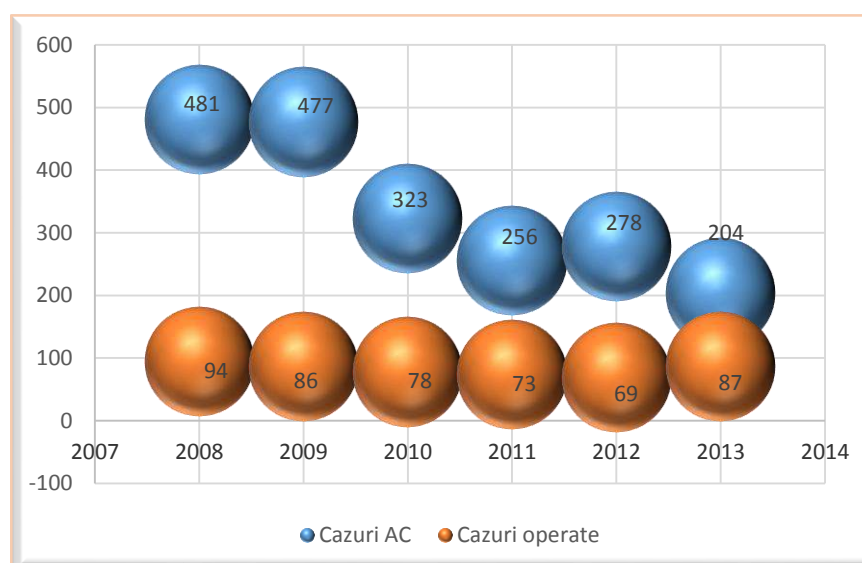


Fig.6. Distribuția cazurilor cu AC investigate și tratate chirurgical între anii 2008 - 2013

➤ **Durata spitalizării și evoluția postoperatorie**

Durata spitalizării pacienților operați, a fost între 5 și 89 de zile, cu o medie de 21 zile. Marea majoritate a cazurilor (71%), au avut o durată de spitalizare de maxim 20 de zile. În 8% dintre cazuri pacienții au dezvoltat puseu febril postoperator, cu durată de 3 – 10 zile, în medie la 7 zile postoperator. Antibioprolaxia postoperatorie a fost administrată la 86% din cazurile operate și la 21% dintre cele tratate nonoperator.

2. Studiul epidemiologic prospectiv - cazuri cu anomalii congenitale investigate, diagnosticate și / sau tratate la SCJU „Sf. Apostol Andrei Constanța” în intervalul 01.01. – 31.12.2014

Conform datelor statistice raportate pentru anul 2014 la nivelul SCJU „Sf. Apostol Andrei” Constanța, din cele 384 de cazuri cu anomalii congenitale investigate / tratate în spital, 251 cazuri au fost diagnosticate (Cod CIM 10 AM: Q00 – Q99) la categoria de vârstă 0 – 16 ani (vezi tabelul 6), reprezentând 65% din cazurile înregistrate.

Raportat la numărul total de cazuri investigate/tratate pe fiecare categorie de vârstă, cea mai mare frecvență a AC diagnosticate a fost înregistrată la bolnavii cu vârsta 6 – 16 ani, respectiv 2.61%, iar cea mai mică incidență a fost înregistrată categoria 17 – 85 ani (0.24%), aceștia beneficiind de servicii medicale pentru altă patologie decât cea malformativă.

Tabel 6. Distribuția anomaliilor congenitale cu Cod CIM 10 AM: Q00 – Q99, investigate la SCJU „Sf. Apostol Andrei Constanța” în anul 2014

Anul	TOTAL CAZURI (Q02 - Q99) copii	Gen masculin	Decedați	Rural	Sub 1 an	1 - 4 ani	6 - 16 ani	17 – 85 ani (≥ 85)	TOTAL CAZURI (Q02 - Q99)
2014	251	154	3	98	83	60	108	133	384
TOTAL EXTERNAȚI AN 2014	55.654	26.735	1.452	16.314	5.813	3.480	4.135	55.270	
Procent cazuri (%) cu AC din nr. total cazuri investigate / pe categorii de vârstă					1.43	0,17	2.61	0.24	0.69

Conform datelor obținute se observă că în cursul anului 2014, din cele 251 cazuri cu AC, cele mai frecvente au fost cu implicarea aparatului uro-genital (Q50-Q56 + Q60-Q64), respectiv 1/3 din cazuri, urmate de MC osteo-articulare (Q65- Q79), 15.11%, și bolile aparatului digestiv (Q38-Q45), cu 6.25%. Restul tipurilor de anomalii congenitale au fost cu o frecvență de sub 5%.

În funcție de vârsta gestațională și greutatea la naștere, cazurile cu malformații congenitale la care s-a intervenit chirurgical au fost mai frecvent cu greutate normală la naștere și născuți la termen (56.86%), urmați de cei cu greutate mică la naștere și prematuri (30.00%).

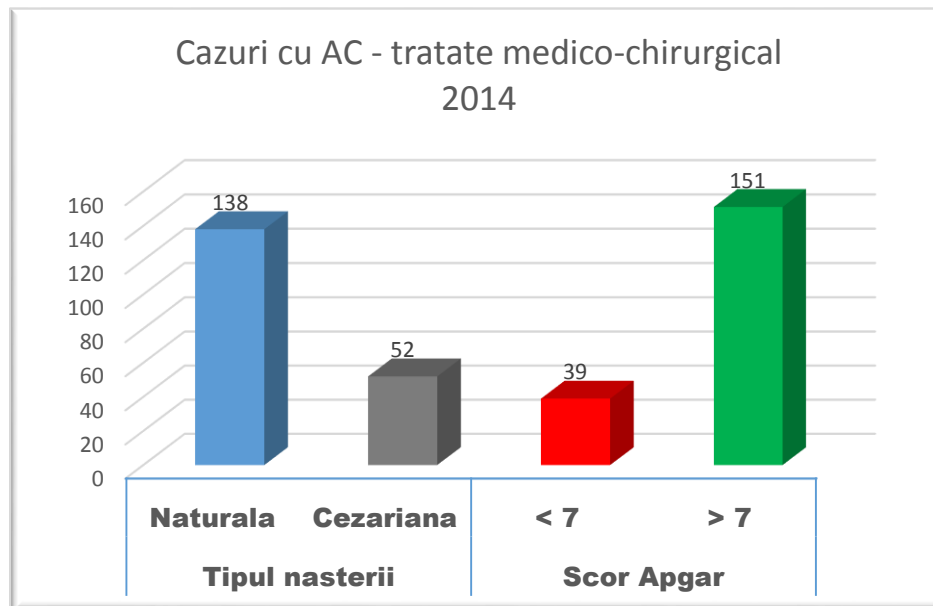


Fig.7. Distribuția cazurilor de anomalii congenitale tratate medico-chirurgical în 2014, în relație cu tipul nașterii

Principalele afecțiuni pentru care s-a intervenit chirurgical, în cadrul secției de Chirurgie pediatrică a SCJU „Sf. Apostol Andrei” Constanța, sunt reprezentate de anomaliile sistemului urinar, urmate de malformațiile aparatului genital și aparatului digestiv.



Fig.8. Anchiloglosie. Frenectomie



Fig.9. Cheiloschizis.



Fig.10. Extrofie cloacală



Fig.11. Fuziunea labiilor

Următoarea analiză a vizat tipul de tratament administrat (etiologic, patogenic, al complicațiilor sau adjuvant) pentru fiecare grupă de afecțiuni. Pornind de la premiza că mecanismul etio-patogenetic al variantelor structurale de anomalii congenitale este diferit, am încercat să stabilesc locul și rolul tratamentului chirurgical în strategia terapeutică a variantelor clinice de anomalii congenitale.

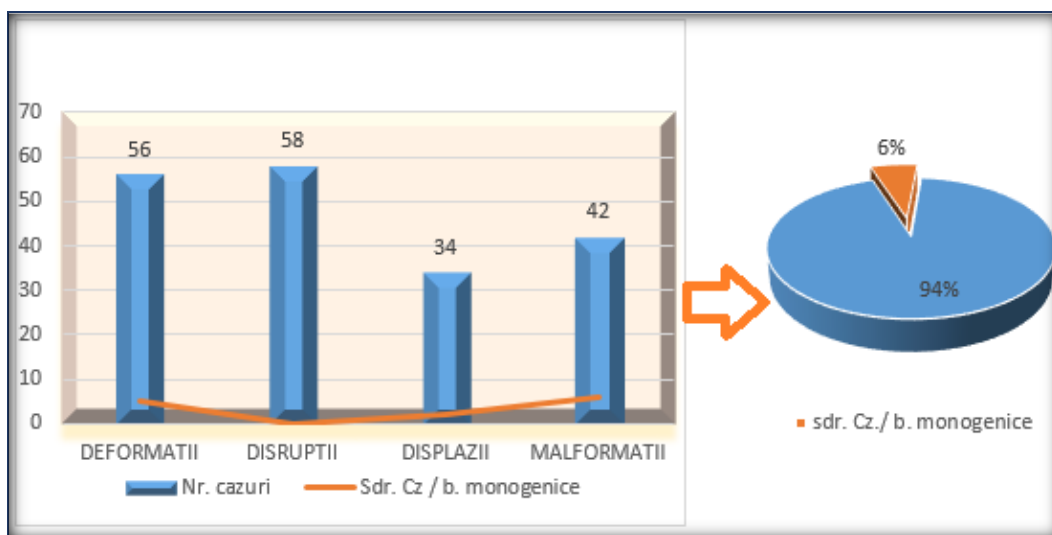


Fig.12. Distribuția cazurilor în funcție de tipul patogenic

Astfel, ponderea tratamentului chirurgical (inclusiv ortopedic) în diferite tipuri de anomalii congenitale merge de la 94% în sindroame plurimalformative, deformații și disrupții la 6% în variantele clinico-genetice (sindroame cromosomiale, monogenice) (Fig. 12).

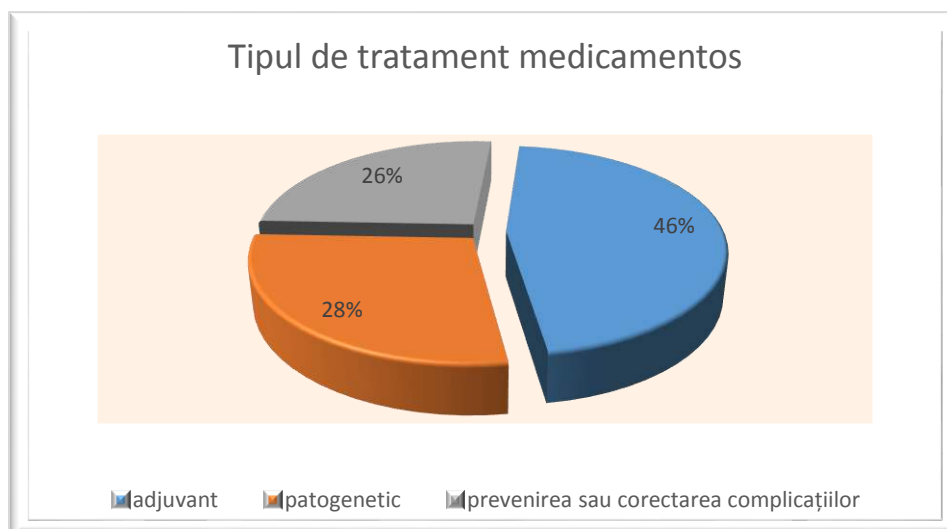


Fig.13. Distribuția cazurilor în funcție de tipul tratamentului medicamentos administrat.

În privința tratamentului medicamentos, în cea mai mare parte a cazurilor acesta a fost administrat ca adjuvant în 46% din cazuri (pre-/postoperator), patogenetic (28%), iar în 26% din cazuri s-a adresat prevenirii sau corectării complicațiilor sau cu rol substitutiv (Fig.13).

De asemenea, am corelat perioada de spitalizare cu anumiți factori care ar fi putut influența evoluția și am constatat că principalii factori care au corelat pozitiv și au avut rol de factor prognostic negativ, au fost (Tabel 7):

- precocitatea diagnosticului: - pacienții diagnosticați antenatal au avut o perioadă de spitalizare mai redusă ($p=0.054$) comparativ cu cei fără diagnostic precoce, respectiv $6,07 \pm 4,23$ zile *versus* $7,16 \pm 5,62$ zile;
- tipul nașterii: nou-născuții extrași prin intervenție cezariană au avut o durată a spitalizării ușor mai mare comparativ cu cei născuți natural ($8,67 \pm 6,43$ zile *versus* $7,28 \pm 5,32$ zile), $p=0,756$;
- greutatea la naștere: cazurile cu *greutate mică* la naștere (<2500 gr.) au avut o perioadă de spitalizare semnificativ mai mare comparativ cu cei cu greutate normală la naștere, respectiv $9,12 \pm 8,73$ *versus* $6,24 \pm 6,27$ zile ($p=0,526$);
- vârsta gestațională: nou-născuții prematuri au avut o perioadă de spitalizare semnificativ mai mare comparativ cu cei născuți la termen ($11,06 \pm 7,11$ zile *versus* $7,37 \pm 6,47$), $p=0,468$.
- tipul anomaliei congenitale: malformațiile simple (în general deformațiile) au avut o perioadă de spitalizare semnificativ mai mică comparativ cu malformațiile complexe (sindroamele plurimalformative și malformațiile grave), respectiv $2,46 \pm 2,11$ zile *versus* $17,87 \pm 9,34$), $p=0,754$.

Tabelul 7. Tabel de corelații între durata de spitalizare și principalii factori de influență a evoluției postoperatorii

Variabila	Durata spitalizare *1 (medie±DS)	Durata spitalizare *2 (medie±DS)	p-value
precocitatea diagnosticului	6,07±4,23	7,16±5,62	0,054
tipul nașterii	8,67±6,43	7,28±5,32	0,756
greutatea la naștere	9,12±8,73	6,24±6,27	0,526
vârsta gestațională	11,06±7,11	7,37±6,47	0,468
tipul anomaliei congenitale	2,46±2,11	17,87±9,34	0,754

Durata spitalizare *1	Durata spitalizare *2
diagnostic antenatal	postnatal
cezariana	naturala
<2500 gr	>2500 gr
<38 sapt	38 - 40 sapt
simpla	complexa/grava

Investigațiile cuprinse în protocoalele de lucru au fost reprezentate de: ecografie (transfontanelară, cardiacă, abdominală), radiografie, scintigrafie, urografie, cistografie retrogradă, tomografie computerizată, examen RMN, laparoscopie diagnostică. Intervențiile chirurgicale au fost realizate în cadrul blocului operator al Spitalului Clinic Județean „Sf. Apostol Andrei” Constanța.

Abordarea completă a tratamentului anomaliilor congenitale la copil a presupus și prezentarea a patru cazuri de AC diagnosticate la vârstă pediatrică: laparoshizis, atrezie duodenală, sindrom plurimalformativ, uropatie malformativă. Alegerea nu a fost întâmplătoare, acestea fiind malformații severe sau dintre cele mai frecvente anomalii congenitale care au avut ca indicație un tratament chirurgical.

DISCUȚII

Numeroase statistici internaționale, naționale și regionale apreciază că frecvența globală a malformațiilor congenitale, vizibile la naștere și decelabile prin examen clinic la nou-născuții vii și morți, este cuprinsă, în medie, între 1,5 – 2% (COVIC M. și colab., 2011). În studiul prezent, prevalența cazurilor cu AC, investigate și tratate la SCJU „Sf. Apostol Andrei” Constanța, în intervalul 2008 – 2013, a fost 1,74 încadrându-se astfel în statisticile raportate la nivel național și mondial.

În ceea ce privește tipurile de malformații congenitale întâlnite la copiii din cadrul lotului studiat, acestea au îmbrăcat un aspect heterogen, defectele congenitale interesând

aproape toate aparatele și sistemele organismului. Cea mai mare prevalență dintre anomalii au avut-o cele osteo-articulare (4,16 la 100.000 nou-născuți), urmate de anomaliile aparatului circulator (Q20 – Q28), cromozomopatiile (Q90-Q99) și anomaliile SNC (Q00-Q07).

Statistica prezentată diferă de alte studii din literatura de specialitate, unde cele mai frecvente anomalii congenitale raportate sunt cele ce implică sistemul nervos (anencefalia, spina bifida, hidrocefalia etc.), malformațiile congenitale de cord (defectele septale, persistența de canal arterial, stenoza aortică), urmate de despicăturile labiale cu sau fără despicături palatine, stenoză pilorică, luxație congenitală de cord (Covic M. și colab., 2011), iar după Oster și colab. (2013), malformațiile congenitale de cord (MCC) reprezintă cea mai frecventă categorie de anomalii congenitale (AC) fiind prima cauză de mortalitate infantilă datorată AC.

Multe studii au demonstrat predominanța AC la genul masculin (Hollier LM et al., 2000; Lei Z., 1992), însă în acest studiu genul copilului nu influențează incidența anomaliilor congenitale ($M : F = 1,2 : 1$), aspect care concordă și cu rezultatele altor studii în care se arată că ambele genuri sunt egal distribuite (Akhavan Karbasi et al., 2009; Biri A. et al., 2005).

În studiul prezent, se poate remarca faptul că populația feminină cu risc crescut este cea cu vârsta peste 35 de ani (1/3 din cazuri, fără o diferență semnificativă comparativ cu datele din literatura de specialitate), cu expunere la factori teratogeni, fizici sau chimici, cu antecedente de avorturi spontane repetate (47%), cu feți născuți cu anomalii congenitale.

Multiparitatea pare a fi un alt factor de risc asociat cu anomaliile congenitale, fiind evidențiată la 56.16% din cazuri. Încă din 1990, Sipila P și colab. menționau într-un articol, o frecvență mai crescută a anomaliilor congenitale la mamele multipare, în special la cele care aveau peste 3 nașteri. Deși în literatura de specialitate se menționează faptul că anomaliile congenitale minore și majore sunt mai comune la sarcinile gemelare, și mai frecvent la monoziagoți (Rabah M. Shawky, Doaa I. Sadik, 2011; Blickstein I, Keith L G, 2007), în studiul prezent gemelăritatea nu poate fi considerată un factor de risc malformativ, în condițiile în care doar 2.8% din cazurile cu AC provin din sarcini gemelare.

În ceea ce privește profilaxia periconcepțională cu acid folic și vitamine, din datele analizate reiese că aceasta a fost făcută doar la 34.58% din cazuri.

Consumul de alcool etilic în gestația precoce crește riscul de naștere a unor copii cu malformații diverse⁴, iar fumatul crește riscul de sarcină ectopică, avort, naștere

⁴ Olimpia Oprea și colab., (2013) Raport de cercetare privind frecvența și cauzele malformațiilor fetale în județul Timiș, ISBN 978-606-8427-81-2, <http://prenataldiagnosis.ro/wp-content/uploads/12/Raport-de-cercetare-.pdf>

prematură, moarte fetală. Ambele comportamente au fost identificate în studiul prezent în peste 50% din cazurile cu anomalii congenitale investigate. Asocierea dintre fumatul matern și riscul malformativ este cu atât mai importantă la mamele care nu iau acid folic periconcepțional⁵.

Istoricul de avorturi spontane și nou-născuți morți la lotul de studiu a fost obținut la 47% din cazuri, datorându-se probabil unor malformații severe incompatibile cu viața după cum sunt menționate și în alte studii⁶. De asemenea, un factor important pentru dezvoltarea embrio-fetală normală este și starea de sănătate a mamei. Este binecunoscut faptul că stările patologice ale mamei (afecțiuni cronice, dismetabolii ereditare materne) pot induce malformații la copii⁷.

Consumul matern de alcool și droguri, au fost asociate cu risc crescut de anomalii congenitale. Acești factori corelează naștere prematură/nou-născut mort, nașterea prin cezariană și avorturi repetate în antecedente (Tabel 8).

Tabel 8. Analiza multivariată a cazurilor cu AC cu diferite caracteristici ale nou-născutului

Variabila dependentă	Variabila independentă	[95 % CI]	P-value	R ²
Anomalii congenitale	Consum matern de alcool Consum matern de droguri	1.92;54.71 2.24;12.44	0.007 <0.001	0.10
Naștere prematură/nou-născut mort	Anomalii congenitale Naștere prin cezariană Avorturi repetate	2.57;20.67 0.78;3.22 1.12;2.55	<0.001 0.056 0.012	0.16
Scor APGAR	Paritate Fumatul matern Consum de vitamine în sarcină	0.07;0.24 -0.76;-0.15 0.20;0.86	<0.001 0.004 0.002	0.04
Greutate la naștere	Fumatul matern Naștere prin cezariană	-313.91;-158.47 -134.62;-11.45	<0.001 <0.001	0.04
Perimetrul cranian	AC în fratrie Avorturi repetate Fumatul matern Prematuritate	0.82;2.19 0.06;0.30 -0.62;-0.01 -0.51;-0.01	<0.001 0.001 0.019 0.042	0.05

Scorul APGAR corelează pozitiv cu paritatea și consumul de vitamine în sarcină, în timp ce acesta se corelează negativ cu fumatul matern în timpul sarcinii. Greutatea la

⁵ Honein MA, Rasmussen SA, Reefhuis J, Romitti P, Lammer EJ, Sunl, et al. (2007), Maternal smoking, environmental tobacco smoke, and the risk of oral clefts. *Epidemiology*;18(2):226–33.

⁶ Devi R, Tilak P, Rajangam S. (2007) Multiple congenital anomalies – an aetiological evaluation. *Bombay Hosp J*.

⁷ Rizk Francine , Salameh Pascale , Hamadé Aline, (2014), Congenital Anomalies: Prevalence and Risk Factors, *Universal Journal of Public Health* 2(2): 58-63, , <http://www.hrpub.org>

naștere a fost negativ afectată de fumatul matern în timpul sarcinii și se corelează invers proporțional cu nașterea prin cezariană. Perimetrul cranian se corelează pozitiv cu prezența AC în fratrie și avorturi repetate în antecedente și negativ cu fumatul în timpul sarcinii și prematuritatea. O incidență relativ crescută a AC la primipare a fost observată și de Desai și colab., în timp ce Anand și colab. nu au găsit nici o corelație semnificativă între gradul nașterii și malformația congenitală.

Cazurile cu AC incluse în studiul prezent au fost mai frecvent nașteri la termen. Este binecunoscut faptul că un făt anormal este mai frecvent născut prematur sau avortat, având în vedere că un procent semnificativ din cazuri au o anomalie cromosomală. Acesta este un fenomen de „selecție naturală”. Astfel că, relația dintre prematuritate și anomalii congenitale - este o *cauză* sau *efect* - este dificil de comentat.

Stabilirea unui diagnostic clinic și genetic cert este esențială pentru orientarea tipului de investigații și analize genetice recomandate (cariotip, FISH, MLPA). Majoritatea cazurilor cu anomalii cromosomiale se finalizează cu un avort spontan, astfel că frecvența acestora la naștere este de aproximativ 0.6% (Connor and Ferguson-Smith, 1991). Trei până la patru procente din totalul nașterilor se asociază cu malformații congenitale majore, retard mental sau boli genetice, iar rata se dublează către vârsta de 7 – 8 ani, ca urmare a manifestării mai târziu a bolilor genetice sau a depistării tardive (Rabah M. S, Doaa I. S, 2011; Rahele A, et al., 2014). Și în cazul studiului prezent, frecvența de 3,8% a cazurilor cu malformații congenitale și anomalii cromosomiale asociate concordă cu raportările altor studii.

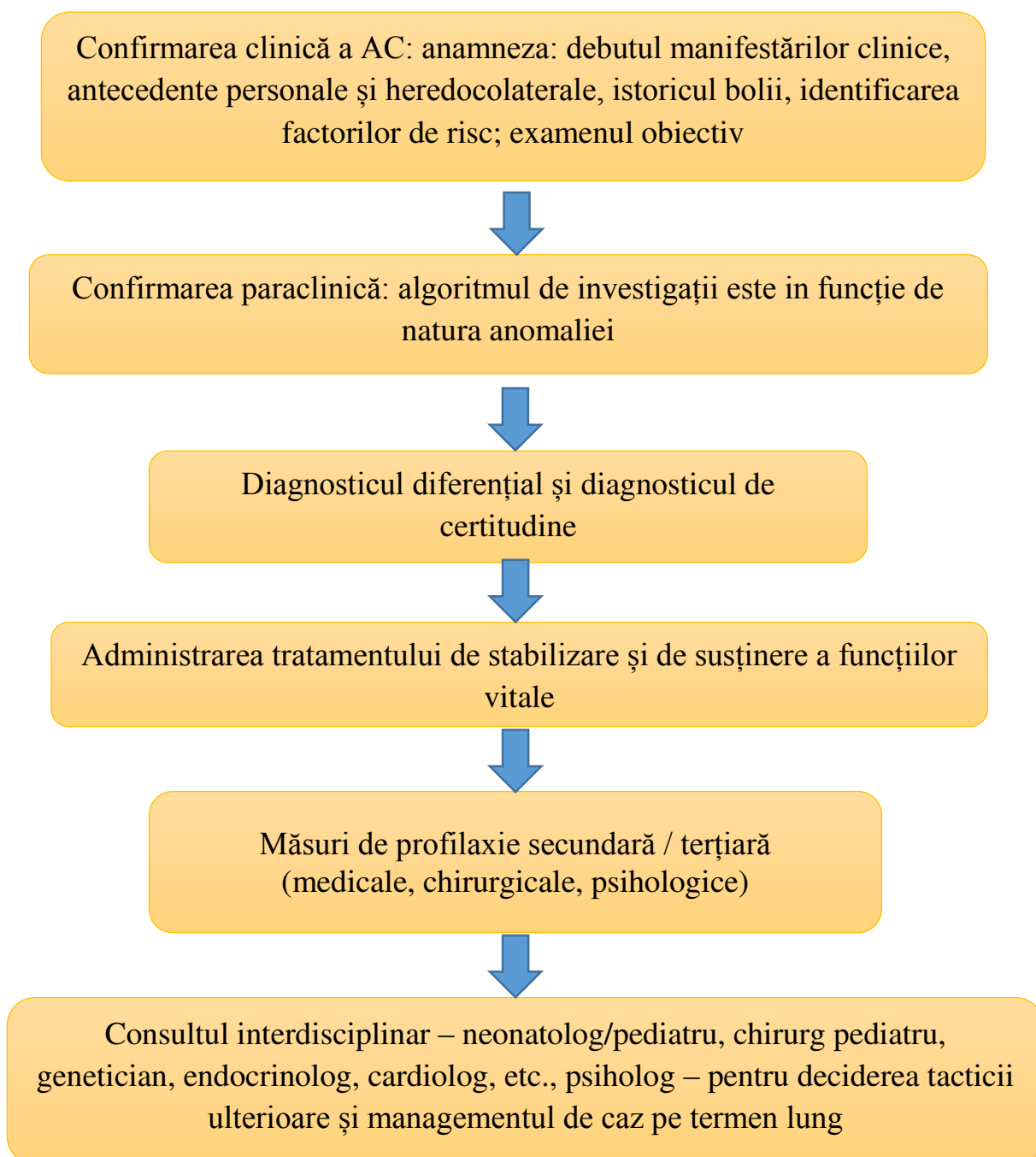
Dintre cazurile cu anomalii cromosomiale depistate, trisomia 21 a fost cea mai frecventă anomalie (52.56%), ceea ce este în concordanță și cu datele din literatura de specialitate (Navsaria și colab. 1993; Kenue și colab. 1995; Al Husain și Zaki 1999). Au fost depistate 2 cazuri și respectiv 1 caz cu alte aneuploidii, respectiv trisomie 13 și 18, de asemenea, o frecvență ce concordă cu datele prezentate și de alte studii. Dintre anomaliile gonosomiale, sindromul Turner a fost cel mai frecvent diagnosticat în acest studiu, iar forma clasică de cariotip (45,X) a fost mult mai frecventă comparativ cu mosaicismul somatic (45,X/46,XX). Sindromul Klinefelter a fost al doilea cel mai frecvent sindrom ce implică cromosomii sexuali, cazurile respective prezentând un fenotip clasic.

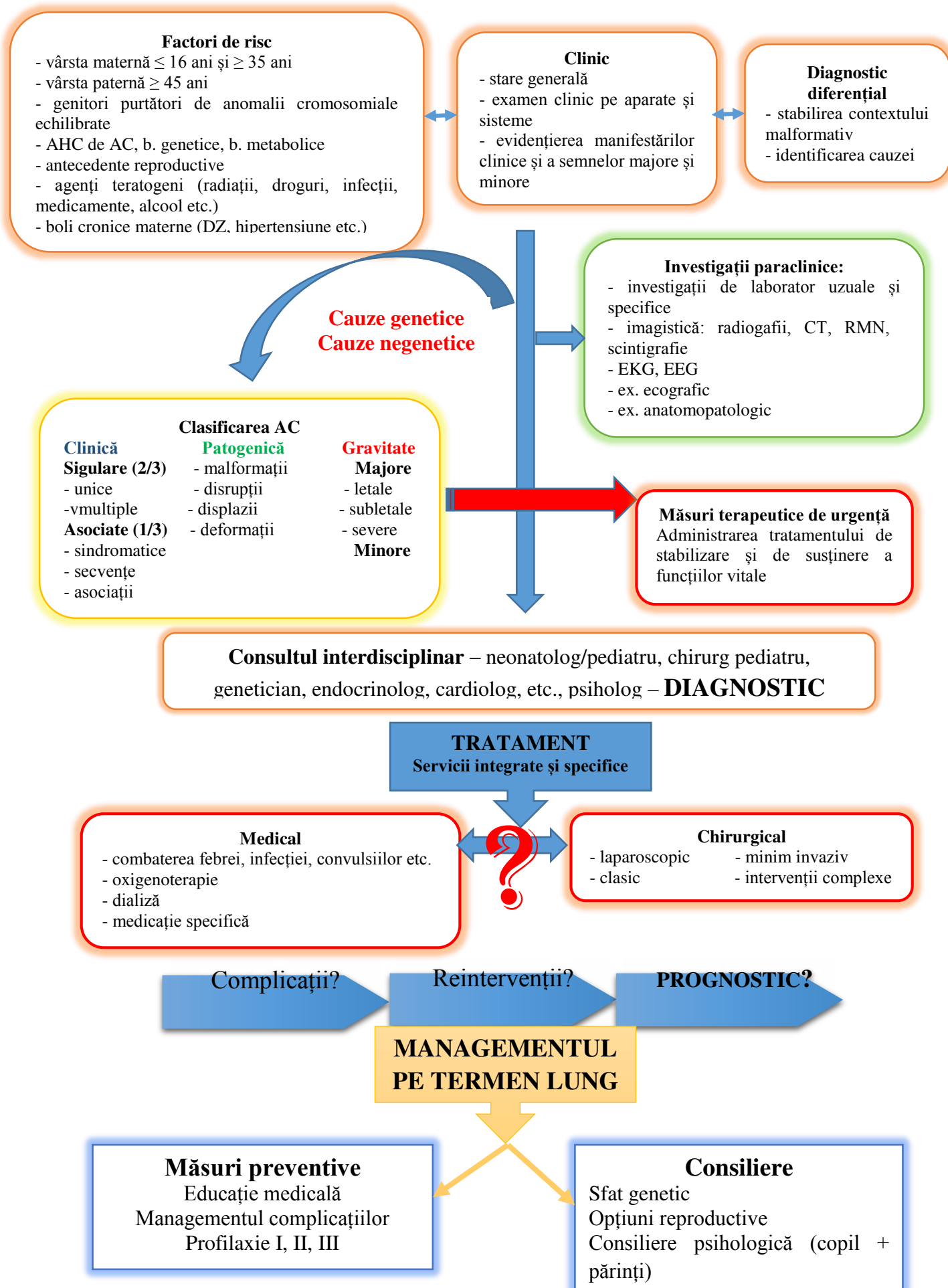
Raportat la cazurile care au asociat anomalii cromosomiale, 84.62% au fost anomalii numerice, iar restul anomalii structurale sau metafaze care au prezentat material cromosomic suplimentar de origine necunoscută.

2.3. Protocol de diagnostic al pacientului cu anomalii congenitale

Reducerea prevalenței la naștere și a mortalității și morbidității infantile atribuite anomaliilor congenitale pot fi obiective realizabile printr-un management optim și măsuri de profilaxie instituite cât mai precoce (vezi algoritmul de diagnostic).

ALGORITMI GENERALI DE CONDUITĂ ÎN CAZUL ANOMALIILOR CONGENITALE





III. CONCLUZII

Dincolo de latura medicală reprezentată de patologia în sine, problematica malformativă cu care se confruntă practica medicală în prezent, a devenit una dintre prioritățile cercetării științifice medicale, ca urmare a frecvenței și a gravității anomaliilor congenitale.

Posibilitatea depistării și diagnosticării precoce prin mijloace cât mai puțin invazive a afecțiunilor congenitale este benefică în stabilirea conduitei terapeutice și a evoluției pe termen lung.

Estimarea numărului de malformații fetale în județul Constanța, în perioada 2008 – 2014, prezintă valori relativ stabile, fără să înregistreze o creștere alarmantă conform statisticilor mondiale.

Raportat la vârsta genitorilor, cea mai mare incidență a malformațiilor congenitale a fost înregistrată la grupele de vârstă 20 – 40 ani, grupe cu fertilitate maximă, dar îndeosebi după 35 de ani, vârstă care reprezintă un factor de risc recunoscut.

Nivelul educațional insuficient al femeii gravide a contribuit la creșterea numărului de malformații fetale, această categorie de gravide neapelând la consultația prenatală.

Paradoxal, în studiul efectuat, procentul cazurilor cu anomalii congenitale nu a fost strict influențat de mediul de proveniență al gravidei, alimentație, grup sanguin, Rh, vârstă gestațională, afecțiuni asociate sarcinii (diabet zaharat, anemii, HTA, alergii). De asemenea, nu s-a constatat o legătură cu utilizarea antibioticelor, antiinflamatoarelor, tratamentului hormonal și anticoagulant în timpul sarcinii. Consumul de alcool nu a fost recunoscut de nici o gravidă, iar fumatul nu pare să fi influențat starea fătului la lotul luat în studiu. Cu toate acestea, acești factori de risc nu trebuie minimalizați și trebuie luat în considerare faptul că poate nu au fost suficient evidențiați în documentele medicale.

Cel mai frecvent anomalii congenitale au interesat aparatul locomotor, cardiovascular, sistem nervos central și digestiv, urmate de malformațiile genetice și cele cu etiologie nespecificată.

În concluzie, anomaliile congenitale continuă să reprezinte o importantă cauză de morbiditate și mortalitate infantilă și pediatrică, în special în țările dezvoltate. La nivel de individ, povara bolii este mai importantă la categoriile vulnerabile, costurile uneori foarte mari de îngrijire și tratament specific - atunci când este disponibil - îi afectează disproporționat pe cei din categoriile defavorizate economico-social, și mai ales pe copii.

Screeningul anomaliilor congenitale ar trebui făcut în fiecare țară și chiar în diferite regiuni geografice ale aceleași țări pentru a putea stabili prevalența lor, modul de apariție, natura lor, de a identifica cauzele și factorii de risc asociați și nu în ultimul rând de a preveni sau reduce incidența patologiei malformative.

Este imperios necesar să existe un cadru legislativ care să faciliteze accesul la diagnostic precoce și tratament adecvat (servicii uneori înalt specializate și indisponibile pe plan național) în centre de referință specializate, care să beneficieze de sprijinul unei palete largi de practicieni din sănătate, de integrarea serviciilor medicale cu cele sociale și educaționale, precum și de sprijin din partea familiei.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Akhavan Karbasi S, Golestan M, Fallah R, Mirnaseri F, Barkhordari K, Sadr M. (2009), Prevalence of congenital malformations. *Acta Med Iran*;47(2):149-153
2. Al Husain M, Zaki OK (1999), A survey of 1,000 cases referred for cytogenetic study to King Khalid University Hospital, Saudi Arabia. *Hum Hered*, 49: 208-214.
3. Amany M. A. et al, (2011), Assessment of Risk Factors for Fetal Congenital Anomalies among Pregnant Women at Cairo University Hospitals. *Journal of American Science*;7(12) <http://www.americanscience.org>
4. Biri A. et al., (2005) Birth prevalence and distribution of congenital anomalies in a university hospital. *PerinatolDergisi* 2005;13:86-90
5. Blickstein I., Keith L.G., (2007), *Prenatal Assessment of Multiple Pregnancy*, CRC Press, ISBN 0203931661
6. Centers for Disease Control and Prevention. Update on overall, prevalence of major birth defects—Atlanta, Georgia, 1978–2005., *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57(1):1–5.
7. Covic M, Ștefănescu D, Sandovici I (sub redacția), (2011), *Tratat de genetică medicală*, Ediția II, Polirom, Iași
8. Devi R, Tilak P, Rajangam S. (2007), Multiple congenital anomalies – an aetiological evaluation. *Bombay Hosp J* [Review articles]. Available at: <http://www.bhj.org/journal/2007>.
9. Gagnon A, Wilson RD, Allen VM, et al. (2009), *Evaluation of prenatally diagnosed structural congenital anomalies*. *J Obstet Gynaecol Can*.;31(9):875-81.
10. Gorduza E. V., (2007), *Compendiu de genetică umană și medicală*; Editura Tehnopress, Iași, 333-338.
11. Hollier LM et al. Cunningham FG. (2000), Maternal age and malformations in singleton births. *Obstetrics and gynecology*;96:701-6
12. Honein MA, Rasmussen SA, Reefhuis J, Romitti P, Lammer EJ, Sunl, et al. (2007) Maternal smoking, environmental tobacco smoke, and the risk of oral clefts. *Epidemiology*;18(2):226–33.

13. Kenue RK, Raj AK, Harris PF, el-Bualy MS (1995). *Cytogenetic analysis of children suspected of chromosomal abnormalities*. J Trop Pediatr, 41: 77-80
14. Lei Z. (1992), Epidemiology of birth defects among children in 8 provinces in China. Zhonghua yi xue za zhi;72:412-5, 46-7.
15. Navsaria D, Mathews T, Conte RA, Verma RS (1993). Chromosomal anomalies in 1,000 children referred with suspected genetic disorders. Hum Hered, 43: 137-140.
16. Oprea O. și colab., (2013), Raport de cercetare privind frecvența și cauzele malformațiilor fetale în județul Timiș, ISBN 978-606-8427-81-2, <http://prenataldiagnosis.ro/wp-content/uploads/2013/12/Raport-de-cercetare>
17. Oster ME, Lee KA, Honein MA, Colarusso T, Shin M, Correa A., (2013), Temporal Trends in Survival Among Infants with Critical Congenital Heart Defects, Pediatrics.;131:e1502–e1508.
18. Rabah M. S, Doaa I. S, (2011) Congenital malformations prevalent among Egyptian children and associated risk factors, The Egyptian Journal of Medical Human Genetics 12, 69–78
19. Rahele A, Mehrdad M, Peimaneh A, Sadegh H., (2014), *Associated Risk Factors and Prevalence of Congenital Malformations in Ardabil*, Iran, Iranian Journal of Neonatology, Article 7, Volume 5, Abstract, Autumn, Page 3-4
20. Rizk F., Salameh P., Hamadé A., (2014), Congenital Anomalies: Prevalence and Risk Factors, Universal Journal of Public Health 2(2): 58-63, , <http://www.hrpub.org>
21. Siega-Riz AM et al., (2009), National Birth Defects Prevention Study. The joint effects of maternal prepregnancy body mass index and age on the risk of gastroschisis. Paediatr Perinat Epidemiol. 23(1):51-7
22. Sipila P., Von Wendt L., Hartikainen-Sorri A.L., (1990), The grand multipara-still an obstetrical challenge? Arch Gynecol Obstet;247(4):187
23. Tinker Sarah C., Gilboa S, Reefhuis J, et al., (2015) *Challenges in Studying Modifiable Risk Factors for Birth Defects*, Curr Epidemiol Rep 2:23–30, DOI 10.1007/s40471-014-0028-y
24. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) - website <http://www.eurocatnetwork.eu/>
25. <http://www.uptodate.com/contents/genetic-and-environmental-causes-of-birth-defects>
26. <https://www.nichd.nih.gov/news/resources/spotlight/Pages/062712-alcohol-drug-related-birth-defects.aspx>
27. Orphanet – bază de date pentru boli genetice (<http://orphanet.infobiogen.fr>)
28. World Health Organization. *Birth Defects. Report by the Secretariat. Sixty-Third World Health Assembly. Provisional agenda item 11.7* [Internet]. 2010 Apr [cited 2011 Nov]. Available from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_10-en.pdf.