

- GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION, NHLB/WHO Workshop report, National Heart, Lung and Blood Institute publication 1995; 2006; 2007
6. MARIO CAZZOLA; MARIA GABRIELLA MATERA Cough and Asthma: The Role of Inhaled Corticosteroids and Beta-2 Agonists / Therapeutic Advances in Respiratory Disease 2008; 2 (1): 7-11
 7. NATIONAL ASTHMA EDUCATION AND PREVENTION PROGRAM. Expert panel report. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: update on selected topics, 2002. Bethesda, Md.: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2003; NIH publication no. 02-5074.
 8. Tratamentul astmului bronic – conceptii moderne. – Chisinau, 2004. – 31 p.
 9. ААЕААІ ЕЕЕІ Е.Е., ОР І АІ ОААА А.Н. Ї ðèì áí áí èá èí ääëÿöèîíí û õ ëþ êí êí ðòèêí ñòáðí è äí â â ëä÷áí èè áðí í òè àèüí í é àñòì û ó ääòáé // Èì ì óí î ì àòí êí àèÿ, àèèáðáí êí àèÿ, èí ò àèòí êí àèÿ. N3, 2001, ñ. 38-47.
 10. Áðí í òè àèüí àÿ àñòì à. Äèí áàèüí àÿ ñòðàòáàèÿ. Èä÷áí è ä è ì ðí ò è è à è è è à áðí í òè àèüí í é àñòì û. – Êèø è í áá, 2002.
 11. Äèí áàèüí àÿ ñòðàòáàèÿ èä÷áí è è ì ðí ò è è à è è è è áðí í òè àèüí í é àñòì û / Ì í ä ðáá. ×ó÷àèè í à Á.Ã. — Ì. : Èçààòáèüñèè è è äí ì «Àòì í ñò áðá», 2008. — 108 ñ

CONSIDERAȚII PRIVIND TABLOUL CLINIC ÎN SINDROAME CONGENITALE ASOCIATE CU MALFORMAȚII CARDIACE

Tatiana Steclari, Oleg Verejan

Catedra Pediatrie Rezidentiat si Secundariat clinic USMF “Nicolae Testemitanu”
Institutul de Cercetari Stiintifice în domeniul Ocrotirii Sanatatii Mamei si Copilului

Summary

Cardiac malformations may be part of congenital syndromes with dissimilar disability. Clinical picture of this pathology meets a particular phenotype characterized by evocation of facial disability, ectodermal dysplasia, abnormalities of various organs and systems, in particular, the skeleton, the urogenital organs, the eyes and the brain. Medical practitioner ability is to make a correct clinical diagnosis, based on the approach to phenotypic expression of the patient is essential and can cause disease prognosis. It was an event rarely seen clinically.

Rezumat

Malformatiile cardiace pot fi o parte componenta a unor sindroame congenitale plurimalformative. Tabloul clinic al acestui tip de patologie întruneste un fenotip particular caracterizat de dismorfie evocatoare, displazie ectodermala, anomalii ale diferitor organe si sisteme, în special, a scheletului, sistemului urogenital, a organelor vazului si a creierului. Abilitatea medicului practician de a realiza un diagnostic clinic corect, pornind de la abordarea expresiei fenotipice a pacientului, este esentiala si poate determina prognosticul bolii. A fost prezentat un caz clinic rar întâlnit.

Actualitatea studiului

Malformatiile congenitale sunt una dintre cauzele principale ale morbiditatii si mortalitatii infantile, fiind depasite în perioada neonatala doar de prematuritate, infectia severa si complicatiile asfixiei [5].

În circa 35% dintre cazuri patologia congenitală implică mai multe organe și sisteme, constituind tabloul clinic al unor sindroame congenitale plurimalformative. Cu această patologie sunt confrunțați medicii din numeroase specialități fenotipice majore, care „pot semnaliza” acest tip de patologie, precum și situațiile concrete, de aceea trebuie să se cunoască rețerile care ar trebui să recomande o analiză genetică. Stabilirea diagnosticului cât mai precoce, inclusiv în perioada prenatală, poate influența asupra indicilor morbidității și mortalității prin aceste maladii, iar în cazurile nasterii copilului, ar contribui la inițierea unui tratament adecvat îmbunătățind prognosticul multor cazuri de boală.

Obiectivul studiului

Elucidarea tabloului clinic la copii cu malformații congenitale cardiace (MCC) prin punerea în evidență a caracterelor fenotipice și a leziunilor extracardiace care ar semnaliza prezența unui sindrom congenital.

Material și metode

Au fost supuși examenului 31 copii (băieți –19, fete – 14) cu vârsta cuprinsă între 5 luni – 17 ani. Criteriul principal de includere a pacienților în studiu a fost prezența malformațiilor congenitale cardiace asociate cu stigmatizabile ale embriogenezei. Studiile au fost realizate în Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului pe perioada anului 2008. Toți bolnavii au fost supuși examenului conform standardelor acceptate în cardiologia pediatrică. S-au efectuat hemoleucograma, teste biochimice (glucoză, uree, ionograma), imunologice (T și B limfocitelor, IgA, IgM, IgG), examenul imagistic al organelor afectate (radiografia, examenul cu ultrasunet, la necesitate TC, RMN). Copiii au fost consultați de specialiștii de profil: ortoped, neurolog, oftalmolog, audiolog, chirurg maxilofacial, genetician.

Tabelul 1

Repartizarea bolnavilor în funcție de sex și formele anatomice ale MCC (abs)

Forme clinice	Băieți	Fete
Defect septal atrial	3	1
Defect septal ventricular	3	3
Defect septal atrioventricular	2	2
Tetralogia Fallot	3	2
Stenoza arterei pulmonare	1	-
Stenoza aortei	2	1
Transpoziția vaselor mari	1	-
Alte	3	2

Rezultate

Analiza istoricului familial a pus în evidență că, la 11 pacienți (35,5%) rude din I și a II generație, prezentau diferite malformații congenitale cardiace, 13 mame (41,9%) au avut în antecedente avorturi spontane, la 5 copii (16,1%) în familie erau persoane cu retard mintal. Este important de reținut că prin interogarea mamelor cu întrebări țintite, s-a constatat că mai multe dintre ele au avut contact cu posibile substanțe cu efect teratogen (soluții pentru prelucrarea pielii, vopsele, solvenți, alcool). În rezultatul examenului clinic și paraclinic s-a constatat că toți copiii investigați, pe lângă MCC, aveau multiple anomalii de dezvoltare ale altor organe și sisteme care determinau un aspect fenotipic particular cu grad diferit de expresivitate și asociere. Printre cele mai frecvente malformații depistate au fost: dismorfie cranio-facială, displazia ectodermală, malformațiile sistemului locomotor, urogenital, ale creierului, leziunile oftalmologice.

Manifestări extracardiace la copiii supuși studiului

Caracterul leziunilor	Bolnavi (n=31)	
	abs	%
Dismorfie cranio-faciala	27	87,1
Malformatii ale sistemului locomotor	19	61,3
Displazie ectodermala	14	45,2
Malformatii ale sistemului urogenital	13	42,0
Leziuni oftalmologice	13	42,0
Malformatii ale sistemului nervos	4	12,9
Alte	11	31,5

Dismorfia cranio-faciala în ansamblu includea, unul sau mai multe dintre următoarele semne: fata rotunda, microcefalie, macrocefalie, craniosinostoza, os occipital plat, asimetrie faciala, fante palpebrale înguste, epicant, hipertelorism, arii malare sterse (hipoplazia osului zigomatic, a maxilarului, mandibulei și a musculaturii faciale), nas lung bulbos cu aripi nazale hipoplazice, atrezia coanelor, filtru scurt, retrognatism, urechi displazice (mici, subțiri cu accesorii cutanate preauriculare), jos plasate, anomalii de dezvoltare a palatului dur și/sau a uvulei (bolta palatina ogivală, despicatoră completă sau parțială) însoțite de insuficiența velofaringiană ce determină refluxul lichidelor pe nas în timpul sugerii, înghițitului, defecte de vorbire (voce nasonată), limba voluminoasă cu plicatura accentuată (aspect scrotal), amigdale hipertrofice.

Deosebit de interesante să-u dovedit a fi rezultatele examenului minutios al sistemului locomotor. Printre anomaliile scheletului, atestate la 61,3% dintre bolnavi au fost: anomalii de dezvoltare ale membrilor (focomelie, clinodactilie, brahidactilie, polidactilie, oligodactilie, camptodactilie, hipoplazia, hipertofia sau poziționarea vicioasă a degetului mare la mână, fuziunea oaselor carpale, protruția fosei acetabule de diferit grad), malformatii ale vertebrelor (semivertebre, vertebre în "forma de fluture"), toracelui (îngustare și aplatizare, *pectus carinatum*, *pectus excavatum*), incurbarea claviculelor, coaste cervicale, coaste scurte, atrofia mușchilor centurii scapulare, umeri jos plasați, torticolis, anomalia Springel, scolioza, lordoza, *spina bifida*, geno-valgus/varus hiperextensibilitate, hipermobilitate articulară, subluxația pateleii. Hipotonia musculară generalizată constatată la majoritatea dintre pacienți, contribuia la întârzierea dezvoltării motorie a copilului, instabilitate atlanto-occipitală cu tulburări de coordonare. De asemenea, au fost constatate semne ale displaziei ectodermale caracterizată clinic prin: unghii displazice, concave, hipertricoza, atrofia sau absența parului, hernie inghinală, ombilicală, anomalii dentare (anomalii de ocluzie, dinți marunți lipsiți de smalt, absența incisivilor), absența frenului labial, buza superioară foarte scurtă, dermatoglife patologice (pernute digitale par cârlionțat, gropite în buza inferioară), vitiligo.

Cercetarea privind implicarea sistemului urogenital a fost inițial axată pe examinarea vizuală atentă a organelor genitale externe și examenul cu ultrasunet. Distribuția malformațiilor acestui sistem de organe era variabilă. Inspectia bolnavilor a decelat ca criptorhidismul era cea mai frecventă anomalie, urmată de hipogonadism, hipospadie. Marea majoritate de adolescente din lotul de studiu aveau amenoree primară. La o persoană cu sindromul Williams-Beuren au fost depistate semne de ambiguitate sexuală. Privitor la anomaliile renale în ordine descrescătoare au fost observate: rinichiul și/sau uretere duble, poziții ectopice ale rinichilor, refluxul vezicoureteral, megaureter, rinichi polichistic, agenezia renală. La 3 dintre bolnavi simptomatologia renală era dominantă, avea evoluție progresivă spre insuficiența renală cronică.

Leziunile oftalmologice, implicau atât structurile anatomice externe, cât și cele a globului ocular. La 4 copii a fost observată ptoza uni sau bilaterală, la 2 copii pete Brushfield (puncte albicioase pe iris), microftalmie, la câte o persoană – blefarofimoză, despicatoră pleoapei superioare, coloboma iridiană, dermoid epibulbar. Majoritatea bolnavilor aveau anomalii de

convergenta (strabism) cu diferit grad de expresivitate. Copiii prezentau diferite acuze: vedere încetosata, scaderea sau absenta unilaterala a acesteia, oboseala ochilor, sensibilitate la lumina puternica, vedere dubla, cefalee. La 1/3 dintre ei au fost constatate diferite anomalii de acomodare si refractie (miopie, hipermetropie, astigmatism). Înafara acestor leziuni, la unii copii au mai fost observate: dislocatia cristalinului, cataracta, retinita pigmentara, glaucom, dezlipirea retinei, lagofthalmie, ectropion, telangectazii pe retina, sclere albastre.

Într-un numar mai mic de cazuri au fost detectate anomalii de dezvoltare ale creierului caracterizate de hidrocefalie, chisti cerebrale. La 2 dintre bolnavi boala evolua cu epilepsie. Semnificative au fost si tulburarile de comportament. Anxietatea, starile depresive, hiperactivitatea, deseori domina starea psihoemotionala a pacientilor. La marea majoritate, se constata retard motor si mental de diferit grad.

Printre alte anomalii au fost observate: situs inversus, malformatii ale tubului digestiv (atrezia esofagului, fistula traheoesofagiana, anomalii de rotatie a intestinului) si a splinei.

La 30% dintre bolnavi s-a constatat hipoacuzie.

Consultatia geneticianului a confirmat diagnosticul urmatoarelor sindroame: s. Marfan (2), s. Kartagener (1), s. Leopard (1), s. Ehlers-Danlos (2), sindromul Char (2), s. Coffin-Siris (1), s. Holt-Oram (1), s. Klippel-Feil (1), s. Williams-Beuren (1), s. Wolf – Hirschhorn (1), s. Patau (2), s. Edwards (1), s. Down (8), s. Turner (1), s. Klinefelter (1), secventa Pierre-Robin (1), sindromul alcoolismului fetal (2), rubeola congenitala (1).

Caz clinic. Bolnavul Dionis C. în vârsta de trei ani si sase luni, greutatea de 19 kg, înaltimea 109 cm, a fost spitalizat în sectia cardiologie a ICSOSM si C cu acuze la fatigabilitate, dispnee, transpiratii, absenta vederii la ochiul drept, hipoacuzie. S-a nascut la termen de la a 4 - a sarcina, a doua nastere cu masa corporala de 2500 gr, lungimea de 48 cm, scor Apar 7. Sarcina în cauza a evoluat cu gestoza severa în primul trimestru. Doua sarcini anterioare s-au finisat cu avorturi spontane la termene de 12 – 13 saptamâni. Din anamneza retinem ca, în perioada neonatala au fost prezente semne de detresa respiratorie, tahipnee, transpiratii abundente, dificultati severe de supt, crize convulsive. La vârsta de cinci luni a fost stabilit diagnosticul de MCC (defect septal atrial cu hipertensiune pulmonara avansata). La vârsta de 1 an si sase luni a fost efectuata plastia septului atrial. Examenul obiectiv la spitalizarea curenta a constatat: asimetria craniului, frunte si glabella proeminente („casca de luptator grec”), alopecia vertexului, par aspru, hipertelorism, epicant, buza superioara scurta, comisuri coborâte, filtru scurt, urechi displazice (mari, subtiri), jos si asimetric înserate, exoftalm, ptoza, strabism, microretrognatie, bolta palatina ogivala, anomalie de ocluzie, dinti marunti lipsiti de smalt, doi incisivi absenti, deformatia toracelui (*pectus carinatum*), scolioza, pozitionarea vicioasa a degetului mare la mâni, hernia linii drepte a abdomenului, criptorhidie pe dreapta, clinodactilie, sindactilie la picioare, retard psihoemotional. Se observa cicatrice dupa plastia septului atrial. Limitele matitatii relative a cordului: limita superioara – spatiul intercostal II; limita stânga – 3 cm lateral de linia medioclaviculara, spatiul intercostal VI; limita dreapta – 2 cm de linia parasternala dreapta. Auscultatia cordului: accentuarea zg. II prin componenta pulmonara, suflu sistolic gr. II dupa scara Levine, cu tonalitate medie, perceput la valva tricuspida (hipertensiune pulmonara), alt suflu sistolic gr. II cu tonalitate joasa perceput pe marginea stânga a sternului (functional). Pe ambele arii pulmonare se ascultau raluri umede. Ficatul cu dimensiuni 3 x 4 x 3 cm, margine rotunda cu duritate medie.

Indicii paraclinici: Hb - 114 g/l; eritrocite - $3,6 \times 10^{12}$; indicele de culoare – 0,96; leucocite - $8,4 \times 10^9$; VSH - 14. Indecel protrombinic- 85%; Fibrinogenul - 2,7g/l; Ureea - 4,4; Creatinina- 0,041; Bilirubina - 9,4; K - 4,16; Ca - 2,14; Fe - 9,4; ALT - 0,42; AST - 0,30; Creatinin fosfochinaza - 49%; Lactat dehidrogenaza - 722; Glucoza - 4,2.

Electrocardiograma: bradicardie (FC - 60/min), hipertrofia ventriculului drept.

Examenul ecocardiografic: Aorta ascendenta-19 (20-40 mm); atriul stâng - 29 (19-40 mm); VD - 14 (7 - 28 mm); DtD VS - 35 (35 – 56 mm); DtS VS - 19 (25-40 mm); VtD VS - 52 (53-5 ml); VtS VS - 12 (23 - 76ml); FS VS - 45 (26%); FE VS - 77 (50%); miscare paradoxala a septului ventricular; valvele îngrosate. Doppler ECOCG: valva mitrala - 0,8; valva tricuspida -

0,8; valva aortica - 1,4; valva pulmonara - 1,0; regurgitatie la valva pulmonara. Functia de pompa a ventriculului stâng normala. Presiunea sistolica în artera pulmonara - 34 mm/Hg (20-30 mm/Hg).

Radiografia toracelui antero-posterioară: desen vascular pulmonar accentuat pe toata aria pulmonara. În regiunea bazala, pe dreapta, se observa opacitati micronodulare, ce sterge conturul diafragmei, hilul pulmonar si cardiomegalie. Indicele cardio-pulmonar 0,58. Cardiomegalie. Stare dupa plastia septului atrial. Bronhopneumonie pe dreapta. HTP gr. II. epileptiform.

Examenul cu ultrasunet al organelor interne: ficatul cu lobul drept - 85 mm (N - 80), lobul stâng - 36 mm (32); vena porta - 5 mm (5 - 8). Vezica biliara: inflexiune (la gât). Pancreasul: 8/7, 29 (8/7, 29). Splina - 72 mm (72-78). Rinichi: drept - 86/30 mm stâng - 78/20 mm (78-82/20-26);



Fig. 1.

Electroencefalograma: frecvent pe traseu se înregistrau paroxisme generalizate, formate din unde lente, hipervoltante delta, cu tendinta la formarea complexului de vârf.

Consultația oftalmologului: Corioretinita pe dreapta, cataracta cicatriciala, juxtapapilara la ochiul drept.

Consultația neuropatologului: epilepsie simptomatica, accese atonice.

Consultația geneticianului: sindromul Wolf - Hirschhorn.

Discuții

Sindromul, reprezinta anomalii multiple congenitale considerate a fi etiopatogenetic corelate în care exista o cauza unica si specifica. Aceste defecte sunt secundare unor anomalii cromozomiale numerice si/sau structurale, a unor mutatii genice de tip mendelian sau a efectelor teratogene a diferitor factori endogeni sau de mediu [2,3]. Bolile cromozomiale sunt cele mai frecvente cauze ce determina aparitia acestui tip de patologie. Transformarile morfogenetice se produc în diferite perioade ale embriogenezei si deseori nu au reflectii asupra starii fizice a mamelor. În cadrul studiului nostru au fost constatate doar 4 cazuri în care mama ar fi indicat existenta unor semne de boala în perioada perioadei embriogenezei. Totodata interogatoriul minutios a dat posibilitatea de a evidientia posibila interactiune a unor factori de mediu cu aparitia malformatiilor cum au fost cazul asocierii bolii cu infectia rubeolica, utilizarea excesiva a alcoolului, a antibioticilor, solventilor, vopselelor.

Expresivitatea clinica a sindroamelor plurimalformative este în functie de localizarea, marimea defectului genetic, sau a numarului celulelor afectate. Majoritatea afectiunilor devin manifeste clinic în perioada neonatala sau în prima copilarie si doar aproximativ 10% dintre ele debuteaza clinic dupa pubertate [1, 2, 3, 4].

Diagnosticul acestor sindroame este o problema medicala dificila, intersectand studii multidisciplinare complexe cu tehnologii costisitoare. Este necesar de mentionat ca în conditiile asigurarii unor tehnologii performante patologia congenitala poate fi diagnosticata antenatal începând cu termene de 8 - 12 saptamâni de gestatie. În perioada postnatala majoritatea sindroamelor congenitale, initial sunt diagnosticate în baza tabloului clinic caracteristic. În cadrul studiului actual s-a constatat ca patologia congenitala a fost suspectata doar într-un caz. Managementul bolnavilor supusi studiului a fost axat în principal pe patologia cardiaca.

Desi în datele literaturii de specialitate se atesta apartenenta de sex a unor sindroame, inclusiv a MCC studiul actual din cauza numarului mic de bolnavi nu a confirmat aceste afirmatii.

Sindromul Wolf-Hirschhorn este o anomalie cromozomiala rara, care se produce ca urmare a absentei ramurii scurte a cromozomului 4, manifestata clinic prin dismorfie craneo-faciala evocatoare

(glabella proeminenta, filtru mic si „gura de peste”), anomalii ale organelor interne si retard psihomotor sever. Primele descrieri apartin lui Wolf si aparte lui Hirschhorn (1965). Incidenta sindromului Wolf–Hirschhorn este aproximativ 1/30000-50000 de nasteri. Manifestarile clinice caracteristice sunt prezente la nastere. Copiii se nasc cu masa corporala mica. Din cauza hipotoniei marcate, a anomaliiilor mandibulei si boltii palatine, suptul si deglutitia sunt dificile. Frecvent apar aspiratii traheale traduse clinic prin polipnee, cianoza, retractie toracica, emfizem. Radiografia pulmonara pune în evidenta opacitati bilaterale, alternând cu zone de emfizem. Fenotipul pacientului este caracteristic prin: dismorfie craneo-faciala (75%): ”casca de luptator grec ” (fruntea si glabella proeminente datorita hipertoniilor muschilor ridicatori de pleoape), microcefalie cu dolicocefalie, asimetria craniului, alopecia vertexului, hipertelorism, fante antimongoliene, epicant, nas latit cu margini drepte, gura cu buza superioara scurta si comisuri coborâte, filtru scurt, microretrognatie, urechi foarte cartilaginoase, jos inserate si dismorfice (helix plat, tragus inversat, sinus sau fistule preauriculare), strabism, hipertelorism, exoftalm, ptoza, nistagmus, coloboma (iris). Anomaliile creierului (25-50%) sunt caracterizate de hidrocefalie, malformatii cerebrale si cerebeloase, hidrocefalie, chisturi intraventriculare. În circa 90% dintre cazuri boala evolueaza cu convulsii care debuteaza precoce (3-23 luni), cu incidenta maxima în perioada 9-10 luni. Se constata o mare varietate a simptomatologiei crizelor: convulsii tonice sau clonico-tonice uni - sau bilaterale. Durata crizelor este de circa 15-20 min. Crizele pot sa se stopeze spontan în perioada vârstei de 2-13 ani. Malformatiile de cord întâlnite în 25-50% dintre cazuri sunt determinate de defecte de sept atrial, ventricular, anomalii ale valvelor cardiace, canal arterial persistent, atrezia aortei, coarctatia aortei, dextrocardia, tetralogia Fallot, atrezia tricuspidei. Concomitent pot fi observate anomalii ale vezicii biliare, ficatului, atrezia anusului, reflux gastroesofagian, hernia diafragmei, rinichi hipoplazici, agenezie renala unilaterala, hidronefroza, agenezia vaginului, colului uterin, uter de dimensiuni mici, testicule necoborâte, hipospadie, *anomalii ale scheletului* (scolioza/cifoza, coaste supranumerare, semivertebre, fuziuni vertebrale, *spina bifida*, luxatie congenitala de sold, absenta sau aplazia oaselor pubiene, a coccisului, degete fusiforme cu pliuri de flexiune supranumerare, implantare proximala a degetului mare, clinodactilie, sindactilie, sinostoze radioulnare, oase metacarpale suplimentare, *talpes equino-varus*), unghii convexe si lucitoare, ectopia corneei, despictura labiala sau palatina, anomalii de ocluzie.

Cazul prezinta interes, în primul rând, prin expresivitatea leziunilor poliorganice. Pe de alta parte, aceasta maladie prezinta si un interes cazuistic.

Concluzii

1. Toti copiii investigati, pe lânga MCC, aveau multiple anomalii de dezvoltare ale altor organe si sisteme care determinau un aspect fenotipic particular cu un grad de expresivitate si asociere diferit. Printre cele mai frecvente malformatii depistate au fost: dismorfie craneo-faciala, displazia ectodermala, malformatiile sistemului locomotor, urogenital, ale creierului, leziunile oftalmologice.
2. Abilitatea medicului practician de a realiza un diagnostic clinic corect, pornind de la abordarea expresiei fenotipice a pacientului este esentiala si poate determina prognosticul bolii.

Bibliografie

1. Dabala Ioan. Genetica Comportamentului Uman (Psihogenetica). Cluj-Napoca 2007. 94p.
2. Pierpont M. E, Basson C.T, D. Woodrow Benson et al. Genetic Basis for Congenital Heart Defects: Current Knowledge Circulation June 12, 2007:p. 30010-20.
3. Rodriguez L., Zollino M., Climent S. et al. The new Wolf-Hirschhorn syndrome critical region (WHSCR-2): A description of a second case. Am J. Med. Genet. 2005;136A:175 – 178.
4. Steclari Tatiana. Sindroame congenitale. Profilaxie. Diagnostic prenatal. Volumul II.Chisinau 2008. 145-150 p.
5. Stratulat P, V. Friptu, Gr. Bivol. Ghid A National de Perinatologie. Principii de organizare si acordare a asistentei perinatale. 2006. 167 pag.