

INTERDEPENDENȚA FUMATULUI, CONSUMULUI DE ALCOOL ȘI A FACTORILOR GENETICI CU APARIȚIA ȘI SEVERITATEA DESPICĂTURILOR CONGENITALE LABIO-MAXILO-PALATINE

SMOKING AND ALCOHOL USE INTERDEPENDENCY WITH THE DEVELOPMENT AND SEVERITY OF CONGENITAL CLEFT DEFECTS

Vlad Daniel Scârneciu¹, Andreea Scarneciu³, Camelia Scârneciu¹, Ioan Scârneciu¹, Călin Cobelschi¹, Cecilia Petrovan², Aurel Mironescu¹

¹ Faculty of Medicine, University of Transilvania Brașov,

² Faculty of Dentistry, UMF Tg. Mures,

³ Clinical County Hospital, Tg. Mures

Autor corespondent: Scârneciu Vlad Daniel, e-mail vlad.scarneciu@gmail.com

Abstract:

Smoking and alcohol use have always been risk factors for various disease such as pulmonary and liver disease, cancer but also have high interdependency with the generation of genetic anomalies such as cleft lip and palate. A strong connection has been set between the use of alcohol and tobacco and the severity of the cleft. We have made a study containing 139 patients with clefts hoping to mark the impact that smoking and alcohol consumption, but also other genetic factors have on the development and severity of clefts. Data collection was done through the anamnesis, through a series of questions regarding vicious behavior. The patients included in the study present a large variety of clefts ranging from simple cleft lips to complex labio-maxilo-palatal clefts. Risk factors have been assessed individually but most importantly in conjunction with other risk factors present in our study. While not the only risk factors present in our study, smoking and alcohol consumption during pregnancy have a large impact on the complexity of the clefts

Key-words: *smoking, alcohol, genetic factors, clefts, pregnancy*

Introducere

Despicăturile labio-maxilo-palatine(LMP) sunt una dintre cele mai des întâlnite malformații cranio-faciale, având o incidență de 1 la 700 de nașteri. [2, 4, 13]

Au fost identificați multipli factori favorizanți ai apariției despicăturilor labio-maxilo-palatine printre care enumerăm fumatul, consumul de alcool în timpul sarcinii, consumul de substanțe cu efect teratogen, precum și factorii genetici. Aceștia provoacă despicătura ca și o malformație unică, sau ca parte dintr-un sindrom malformativ mai extins. [1, 15, 18]

Conform organizației mondiale a sănătății (WHO) fumatul este cel mai frecvent factor de risc prezent în populația generală a țării noastre, urmata îndeaproape de consumul de alcool. Pe lângă multiplele efecte nocive asupra fătului,

fumatul și consumul de alcool au un rol extrem de important în apariția despicăturilor labio-maxilo-palatine. (Fig.1, Fig. 2)

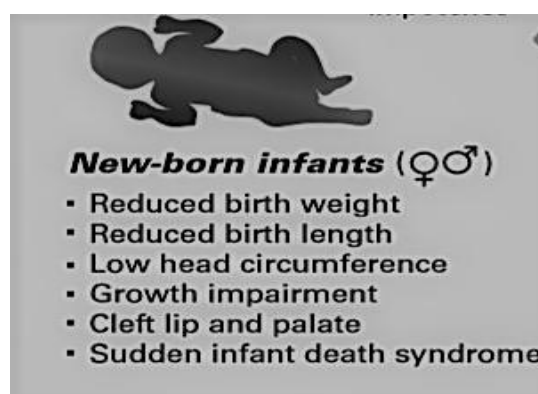


Fig. 1: Schema WHO: Consumul de tutun - corelația cu apariția despicăturilor LMP[19]

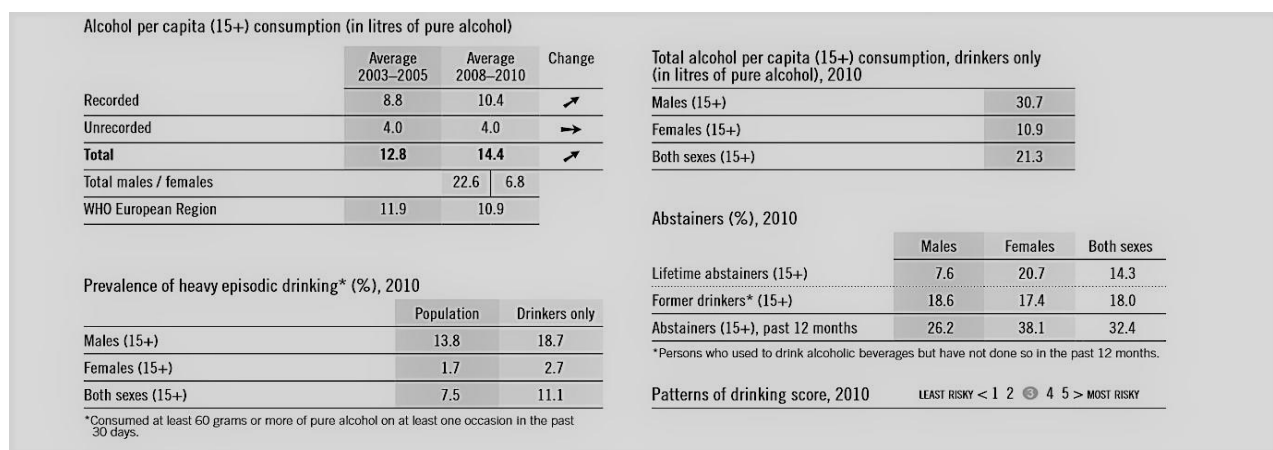


Fig. 2: Schema WHO: Consumul de alcool în România [20]

Consumului de alcool, expunerea la fumul de țigară și consumului de substanțe cu potențial teratogen li se alătură alți factori de risc cum ar fi: aportul alimentar, poluarea habituală sau ocupațională și cosangvinitatea, factori demni de luat în considerare. [9][12]

Printre factorii genetici implicați în declanșarea malformației congenitale, cel mai frecvent întâlnite sunt următoarele: modificări ale genelor MSX, LHX, DLX și a receptorilor lor ce cauzează eroarea de fuziune a factorului de creștere a fibroblaștilor, a factorului de creștere epidermal, a factorului de creștere derivat-plachetar și a factorului de creștere transformator. [10, 14, 15]

Studiul realizat oferă informații nu doar asupra factorilor de risc implicați în etiologia despicăturilor labio-maxilo-palatine, binecunoscuți deja în literatura de specialitate, dar și trage un semnal de alarmă în ceea ce privește impactul asupra severității ce aceștia îl au, cu atât mai mult cu cât aceștia par să își cumuleze potențialul malformativ. [5]

Studiile arată că un grad mai înalt de severitate a despicăturii labio-maxilo-palatine, atrage după sine un tratament mai anevoios și mai costisitor, în special în etapele avansate ale tratamentului (grefarea crestei alveolare), prin prisma cantității de os necesar și a complicațiilor ce pot surveni. [6, 7]

Obiective

Obiectivul studiului realizat este de a evidenția factorii favorizanți și de risc în cazul malformațiilor congenitale de despicătura labio-maxilo-palatină precum și a atrage atenția asupra posibilității combaterii acestora.

Material și metodă

A fost realizat un studiu prospectiv, în perioada 01.01.2013-31.12.2017, în Clinica de Chirurgie Maxilo-Facială din Târgu Mureș. În studiu au fost înrolați pacienții cu despicătură LMP (sindromice și non-sindromice) [11, 16, 17], prezentați consecutiv în ambulatorul de specialitate având vârste cuprinse între 2 luni și 16 ani în număr de 139. Din anamneză s-au identificat factorii de risc prezenți la membrii apropiați ai familiei, cu ajutorul unor serii de întrebări țintite (nr 14). Anamneza ne oferă informații în legătură cu obiceiurile vicioase ale membrilor familiei [9], modul de viață a acestora, expunerea la factori poluanți ocupaționali sau habituali, expunerea la medicamente cu potențial teratogen (AINS, Corticosteroizi, Antiretrovirale) [3, 4], expunerea la fumul de țigară, consumul de alcool, precum și despre rezultatele unor teste genetice familiale efectuate ambulator (prin testarea genetică Panorama). Din anamneza se evaluează cantitatea (evaluare nu foarte exactă - conform relatării aparținătorilor) a intensității expunerii la factorul sau factorii de risc identificați (cantitatea de alcool, numărul de țigări zilnice, medicament și ce doză, antecedente de despicături LMP la ceilalți copii/ copii sănătoși, existența unu grad de rudenie între părinți).

Întrebările țintite din anamneza s-au referit la identificarea prezenței factorilor de risc (6 întrebări):fumat, alcool, medicamente cu potențial teratogen, utilizarea de droguri de mare risc, poluare de mediu sau ocupațională – cantitatea de substanță toxică ingerată (6 întrebări), gradul de rudenie între părinți (consangvinitate) și testarea genetică (dacă

aceasta a fost realizată) și rezultatul acesteia.

Datele colectate prin intermediul anamnezei au fost apoi analizate prin prisma prezenței factorului de risc, a asocierii acestora cu alți factori de risc în corelație cu severitatea despicăturilor labio-maxilo-palatine.

Rezultate și discuții

Mai mult de jumătate (62%) dintre părinții pacienților cu despicătură labio-maxilo-palatină au ca factor de risc fumatul, fie că acesta este al mamei, fie că este un factor de risc prezent în casă la unul dintre membrii apropiați ai familiei (tată, bunic, bunică), fumatul pasiv este prezent la aproximativ 37% dintre cazuri.

70% dintre aparținătorii fumători ai pacienților prezintă un cumul de factori de risc, reprezentați preponderent de factorul fumat, coroborat cu factorul consum de alcool, apoi cu alți factori de risc de tipul compușilor

farmaceutici cu potențial teratogen, la acești pacienți severitatea despicăturii labio-maxilo-palatine este direct proporțională cu numărul de factori prezenți și cu frecvența și intensitatea expunerii. (Tab. 1)

Tabelul 1 notează complexitatea patologiei pe o scală de la 1 la 5 în funcție de complexitatea ei (1-puțin complex cuprinzând despicături simple ale buzei, iar 5 reprezentând o complexitate ridicată cuprinzând despicătură la nivelul buzei, crestei alveolare, palatului dur, vălului palatin și caracterul de bilateralitate, notând cu câte un punct pentru fiecare element în plus față de despicătura simplă de buză superioară). De asemenea se notează expunerea la factorii de risc alcool și tutun cu scăzut (sub 10 țigări pe zi și/sau sub 250ml alcool/zi), mediu (10-20 țigări/zi, 250-500ml alcool/zi) iar crescut (peste 20 țigări pe zi și/sau peste 500ml alcool/zi).

Nr. Pac.	Nr. Factori Risc Tutun + Alcool	Expunere Alcool + Tutun	Factor de risc genetic	Cosangvinitate	Cumul de factori	Complexitate despicătură		
						1	2-3	4-5
4	T sau A	scăzut			1	4	0	0
5	T sau A	mediu			1	4	1	0
8	T sau A	crescut			1	4	0	4
13	T+A	scăzut			2	12	1	0
8	T+A	mediu			2	4	2	2
6	T+A	crescut			2	1	2	3
11	T+A	scăzut	da		≥3	4	5	1
8	T+A	mediu	da		≥3	0	2	6
6	T+A	crescut	da		≥3	2	1	3
5	T	scăzut	da		≥3	2	3	0
10	T	mediu	da		≥3	2	5	3
6	T	crescut	da		≥3	1	1	4
11	A	scăzut	da		≥3	8	1	1
5	A	mediu	da		≥3	2	3	0
2	A	crescut	da		≥3	1	1	0
2	T+A	mediu		da	3	0	1	1
13	-	--		-	-	4	4	5
16			da		≥1	7	6	3

Tab. 1: Factorii de risc decelați în cadrul familiilor cu copii cu despicătură labio-maxilo-palatină, și tipul de despicătură diagnosticată

Apariția despicăturilor labio-maxilo-palatine, în contextul prezenței unor factori genetici este incontestabilă în literatura de specialitate, dar acești factori nu sunt de sine stătător corelați cu o creștere a severității

despicăturilor, dar asocierea lor cu un alt factor (tutun, consum alcool) crește exponențial impactul pe care aceștia îl au asupra severității malformației.

Am identificat 16 cazuri, unde în cadrul

famiilor au mai existat în antecedente alte cazuri de despicături labio-maxilo-palatine la alți copii. Coroborând aceste date cu literatura de specialitate considerăm că incidența despicăturilor labio-maxilo-palatine la următorul copil în cazul în care în familie au mai existat cazuri de DLMP în antecedente este de sub 20%.

Dintre pacienții examinați se identifică 2 cazuri de cosangvinitate între părinți, iar din antecedentele familiale a acestora aflăm ca în familie mai există 2 copii cu malformații congenitale de tip DLMP pentru una dintre familii, respectiv un copil cu malformație congenitală la cea de-a doua familie.

Notabil este însă faptul că o serie de pacienți ce au o patologie cu complexitate ridicată prezintă factori de risc unici sau chiar factori de risc nedecelați / nedecelabili. Probabilitatea ca patologia de față să se manifeste fără prezența unui factor de risc este scăzută, cu atât mai mult cu cât numărul lor în relativitate cu lotul total studiat este ridicat, astfel putem concluda că factorul de risc există și este cel mai probabil un factor genetic, care prin interacțiune cu un factor toxic de mediu duce la declanșarea patologiei. Factorul de risc extern nu poate fi identificat întru-cât aparținătorul (mama) nu își aduce aminte dacă a fost sau nu expusă în timpul primului trimestru la unul dintre factorii toxici. [8]

Concluzii

Studiul realizat conține informații preliminare în legătură cu factorii de risc prezenți la mamele pacienților cu despicături labio-maxilo-palatine. Studiul a încercat să realizeze o conexiune între numărul de factori de risc, intensitatea expunerii la factorii de risc și apariția și severitatea despicăturilor labio-maxilo-palatine, prin intermediul datelor colectate în timpul anamnezei.

Fumatul este un factor favorizant major în apariția despicăturilor labio-maxilo-palatine.

O pondere implicativă similară cu a fumatului în timpul sarcinii o are fumatul secundar (pasiv), astfel demonstrând că efectele expunerii în timpul sarcinii la fumul de țigară au un impact major chiar dacă mama nu prezintă factori de risc proprii.

Severitatea despicăturilor labio-maxilo-palatine este crescândă odată cu numărul de factori de risc prezenți în antecedentele

pacientului, sau mai bine spus în antecedentele membrilor apropiați ai familiei.

Consumul de alcool în timpul sarcinii acționează ca un factor potențator dar și unul favorizant, iar expunerea la cantități mari de alcool, în timpul sarcinii și cu atât mai mult în timpul perioadei de organogeneză duce la creșterea riscului de apariție a despicăturilor labio-maxilo-palatine, precum și a severității acestora.

Factorii genetici sunt bine documentați în literatura de specialitate, iar impactul pe care aceștia îl au asupra apariției și severității despicăturilor labio-maxilo-palatine este incontestabil.

Cosangvinitatea, încă prezentă în populația generală este dovedită ca fiind un factor de risc important în apariția despicăturilor labio-maxilo-palatine dar și a altor anomalii malformative.

Prezența a multipli factori de risc la mamele copiilor cu despicături labio-maxilo-palatine pare să aibă un efect de amplificare a severității patologiei.

Prezența unui antecedent în familie de despicătură labio-maxilo-palatină nu este determinantă pentru apariția unei despicături la copil, dar prezența unei despicături la unul dintre copii, crește șansele ca următorul copil să sufere de aceeași afecțiune cu <20%.

Lipsa factorilor de risc cunoscuți: fumatul, consumul de alcool, cosangvinitatea, antecedentele familiale, compușii biofarmaceutici teratogeni, poluarea habituală NU dovedesc apariția "de novo" a malformației, ci mai degrabă ridică întrebările: Ce factori cu potențial malformativ nu am luat în calcul? și La ce factor de risc a fost expusă mama pacientului în primul trimestru al sarcinii?

Acknowledgements

Aduc mulțumiri doamnei doctor Iacob Alina pentru ajutorul acordat atât pentru pacientura pusă la dispoziție pentru realizarea acestui studiu cât și ca și îndrumător în cazul patologiei de față.

Pentru realizarea acestei lucrări nu s-au folosit fonduri din surse externe.

Bibliografie:

- [1] Adetayo O, Ford R, Martin M. Africa has unique and urgent barriers to cleft care: lessons from practitioners at the pan-african congress on cleft lip and palate. Pan Afr Med J.; Pp. 12: 15, 2012

- [2] Adetayo OA, Martin MC. Demographics of cleft care providers in Africa and reported experience in training and practice: direct analysis of continent-based practitioners. *Cleft Palate Craniofac J.*; Vol :49(3): Pp 286-290, May 2012
- [3] Albano JD, Tilson H. No evidence for increased risk of cleft lip or cleft palate among infants exposed to antiretroviral drugs during pregnancy in the antiretroviral pregnancy registry. *Cleft Palate Cranio faci J.*; Vol. 50(3), pp. 376-37, 2013.
- [4] Bay Bjørn AM1, Ehrenstein V, Hundborg HH, Nohr EA, SørensenHT, Nørgaard M. Use of Corticosteroids in Early Pregnancy is Not Associated With Risk of Oral Clefts and Other Congenital Malformations in Offspring. *Am J Ther.* Vol. 21(2):pp 73-80, 2014.
- [5] Bell JC, Raynes-Greenow C, Bower C, Turner RM, Roberts CL, Nassar N. Descriptive epidemiology of cleft lip and cleft palate in Western Australia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* Vol. 4; 97(2): pp. 101-108, 2013
- [6] Costa AI, Morgado H, Mariz C, Estevão-Costa JM. Secondary Alveolar Bone Grafting in Orofacial Cleft: A Survey of a Portuguese Tertiary Hospital. *Acta Med Port*; Vol 29(3), pp210-6, Mar 2016.
- [7] Díaz Casado GH, Díaz Grávalos GJ. Orofacial closure defects: Cleft lip and palate. A literature review. *Semergen.*; Vol 39(5): pp. 267-271, 2013.
- [8] Gonçalves I. C., Koifman L. S., Oral clefts, consanguinity, parental tobacco and alcohol use: a case-control study in Rio de Janeiro, Brazil, *Braz Oral Res* ;Vol. 23(1):pp 731-732, Jan 2009.
- [9] Huber JC Jr, Brender JD, Zheng Q, Sharkey JR, Vuong AM, Shinde MU, et al. National Birth Defects Prevention Study. Maternal dietary intake of nitrates, nitrites and nitrosamines and selected birth defects in offspring: a case-control study. *NutrJ.* Vol. 12, pp 34, 2013
- [10] Kewalec A, Nelke K, Pawlas K, Gerber H., Risk factors involved in orofacial cleft predisposition – review, Vol 10(1), pp 163-175, *Open Med (Wars)*, Feb 2015;
- [11] Leslie EJ, Standley J, Compton J: Comparative analysis of IRF6 variants in families with Van der Woude syndrome and popliteal pterygium syndrome using public whole-exome databases. *Genet Med*, Vol. 15, pp, 338–344, 2013
- [12] Miloro M, Ghali GE, Larsen Peter, Waite Peter, Peterson`s Principles of Oral and Maxilo-facial Surgery Third Edition, Volume 2, pp 945-77, Peoples Medical Publishing House, USA, 2012.
- [13] Root ED. Moving neighborhoods and health research forward: using geographic methods to examine the role of spatial scale in neighborhood effects on health. *Ann Assoc Am Geogr.* Vol. 102(5): pp. 986-995, 2012.
- [14] Salemi JL, Tanner JP, Kennedy S, Block S, Bailey M, Correia JA, Watkins SM, Kirby RS. A comparison of two surveillance strategies for selected birth defects in Florida. *Public Health Rep.* Vol. 127(4): pp. 391-400, 2012.
- [15] Silberstein E, Silberstein T, Elhanan E, Bardroma E, Bogdanov-Berezovsky A, Rosenberg L. Epidemiology of cleft lip and palate among Jews and Bedouins in the Negev. *Isr Med Assoc J.*;Vol. 6; 14(6): pp. 378-381, 2012.
- [16] Stewart K, Uetani N, Hendriks W: Inactivation of LAR family phosphatase genes Ptpns and Ptpnf causes craniofacial malformations resembling Pierre-Robin sequence. *Development*, Vol. 140, pp. 3413–3422. 2013.
- [17] Ulucan K, Akçay A, Ersoy B, Kiraç D, Akçay T, Ergeç D, Güney AI. Regional dispersion of non-syndromic cleft lip with/without palate Turkish children patients and possible geographical effects. *MÜSBED.* Vol. 2(4): pp 164-168, 2012.
- [18] Wojcicki P, Kozlik MJ, Wojcicka K, Genetic factors in selected complex congenital malformations with cleft defect. *Adv Clin Exp Med*, Vol: 25(5): pp 977-987, , Sept-Oct 2016.
- [19] World Health Organisation, WHO report on the global tobacco epidemic, 2017 http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/248418/European-Tobacco-Control-Status-Report-2014-Eng.pdf?ua=1.
- [20] World Health Organisation, WHO report on alcohol consumption in Romania, 2017, http://www.who.int/substance_abuse/publication/global_alcohol_report/profiles/rou.pdf.