

Νευροϊνωμάτωση τύπου I, λευχαιμία και μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων: οδοντιατρική αντιμετώπιση εφήβου

Ρέππα Χ.¹, Ταουφίκ Κ.², Υφαντή Κ³. Καββαδία Α.⁴

Η νευροϊνωμάτωση τύπου I αποτελεί κληρονομική συστηματική νόσο που αποδίδεται σε αυτοσωμικό επικρατές γονίδιο από το οποίο ελέγχεται και η ογκοκαταστολή. Στοματικές εκδηλώσεις με εμφάνιση νευροϊνωμάτων ενδοστοματικά αναφέρονται σε 4-7% των περιπτώσεων.

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η παρουσίαση της οδοντιατρικής αντιμετώπισης ενός αγοριού ηλικίας 11 ετών με νευροϊνωμάτωση τύπου I, λευχαιμία και μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, καθώς και η παρακολούθησή του για 5 χρόνια. Σε ηλικία 5 ετών είχε υποβληθεί σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων για χρόνια νεανική μυελογενή λευχαιμία και δύο χρόνια σε εκτεταμένη χημειοθεραπεία. Ο ασθενής είχε δύο νευροϊνώματα εντοπιζόμενα στον ινιακό κόλπο και στην υπερώα καθώς και καφέ/ γαλακτόχρους κηλίδες, εφηλίδες και οζίδια του Lisch, χαρακτηριστικά της νευροϊνωμάτωσης τύπου I.

Ενδοστοματικά διαπιστώθηκαν τερηδόνες, συνωστισμός δοντιών, υφιστάσεις ούλων στην περιοχή #31, #41, ουλίτιδα, ξηροστομία και ατροφία του στοματικού βλεννογόνου, ενώ η ακτινογραφική εξέταση αποκάλυψε κοντές ρίζες με ανώμαλο σχήμα, στενούς πολφικούς θαλάμους και ενασβεστίωση του πολφού. Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιελάμβανε τροποποίηση της συμπεριφοράς για καλύτερη συνεργασία, εφαρμογή προληπτικού προγράμματος, περιοδοντική θεραπεία, αποκατάσταση των τερηδονισμένων δοντιών, ορθοδοντική αξιολόγηση και επανεξέταση ανά τρίμηνο. Κατά την επανεξέταση στον ένα χρόνο είχε βελτίωση στη συμπεριφορά του σε σχέση με τη στοματική υγεία και καλύτερη στοματική υγιεινή καθώς και απουσία τερηδονικών βλαβών. Στην πιο πρόσφατη επανεξέταση 5 χρόνια μετά σε ηλικία 17 ετών η στοματική του υγεία διατηρείται σχετικά καλή.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νευροϊνωμάτωση τύπου I ή νόσος von Recklinghausen αποτελεί πολυσυστηματική γενετική νόσο που επηρεάζει το δέρμα, τα νεύρα και ενίοτε τα οστά, μεταβιβάζεται με αυτοσωμικό επικρατές γονίδιο και στο 50% των περιπτώσεων προκαλείται από αυτόματη μετάλλαξη¹. Το γονίδιο αυτό εντοπίζεται στο

μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 17 και είναι υπεύθυνο για τη σύνθεση μιας πρωτεΐνης της νευροφιμπρομίνης. Η νευροφιμπρομίνη ελέγχει την κυτταρική σύνθεση και διαφοροποίηση καθώς και την ογκοκαταστολή², με αποτέλεσμα όταν υπάρχει διαταραχή στη σύνθεσή της οι ασθενείς να εμφανίζουν λευχαιμία σε υψηλό ποσοστό³. Η νευροϊνωμάτωση εμφανίζεται με συχνότητα 1:2500-4000 γεννήσεις παγκοσμίως⁴, θεωρείται η πιο συχνή αυτοσωμική νόσος, προσβάλλει εξίσου και τα δύο φύλα και δεν εξαρτάται από εθνικά και φυλετικά χαρακτηριστικά. Η διάγνωση της νόσου τίθεται βάση της παρουσίας τουλάχιστον 2 από τα κριτήρια που έχουν θεσπιστεί από τα Εθνικά Ιδρύματα Υγείας⁵. Η θεραπεία της νόσου εξαρτάται από την συμπτωματολογία, τον τύπο και την εντόπιση των βλαβών. Στενή παρακολούθηση επιβάλλεται σε όλα τα περιστατικά λόγω του υψηλού ποσοστού υποτροπής των νευροϊνωμάτων⁶.

Νευροϊνώματα ενδοστοματικά παρατηρούνται στο 4-7% των περιπτώσεων^{7,8,9}, με συνθεστέρα εντόπιση τη γλώσσα, την παρειά, το έδαφος της γλώσσας και την υπερώα^{7,9} και κακοήθης εξαλλαγή τους παρατηρείται σε ποσοστό 3-5%. Η ενδοστοματική παρουσία των νευροϊνωμάτων μπορεί να προκαλέσει σκελετικές ανωμαλίες, υπερπλασία των μεσοδοντίων θηλών, καθυστέρηση ή/και έκτοπη ανατολή των δοντιών καθώς και απλασία δοντιών^{7,10}.

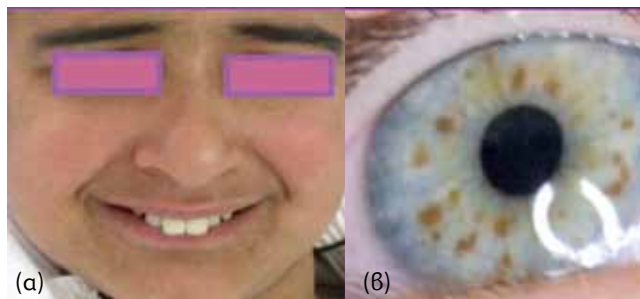
Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η παρουσίαση της οδο-

Λέξεις ευρετηρίου: νευροϊνωμάτωση, υπερώο νευροϊνωμα, *cafe au-lait* κηλίδες, λευχαιμία, νόσος μοσχεύματος κατά του ξενιστή

1. Οδοντίατρος
2. Παιδοδοντίατρος
3. Οδοντίατρος, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια Παιδοδοντιατρικής ΕΚΠΑ
4. Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδοδοντιατρικής, Πανεπιστημίου Αθηνών

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Οδοντιατρική Σχολή, Εργαστήριο Παιδοδοντιατρικής

Αναφορά περιστατικού



Εικ.1: Εξωστοματικά ευρήματα χαρακτηριστικά της νευροϊνωμάτωσης τύπου I. (α) Διάστικτες φακίδες στο πρόσωπο. (β) Οζίδια του Lisch στους οφθαλμούς.

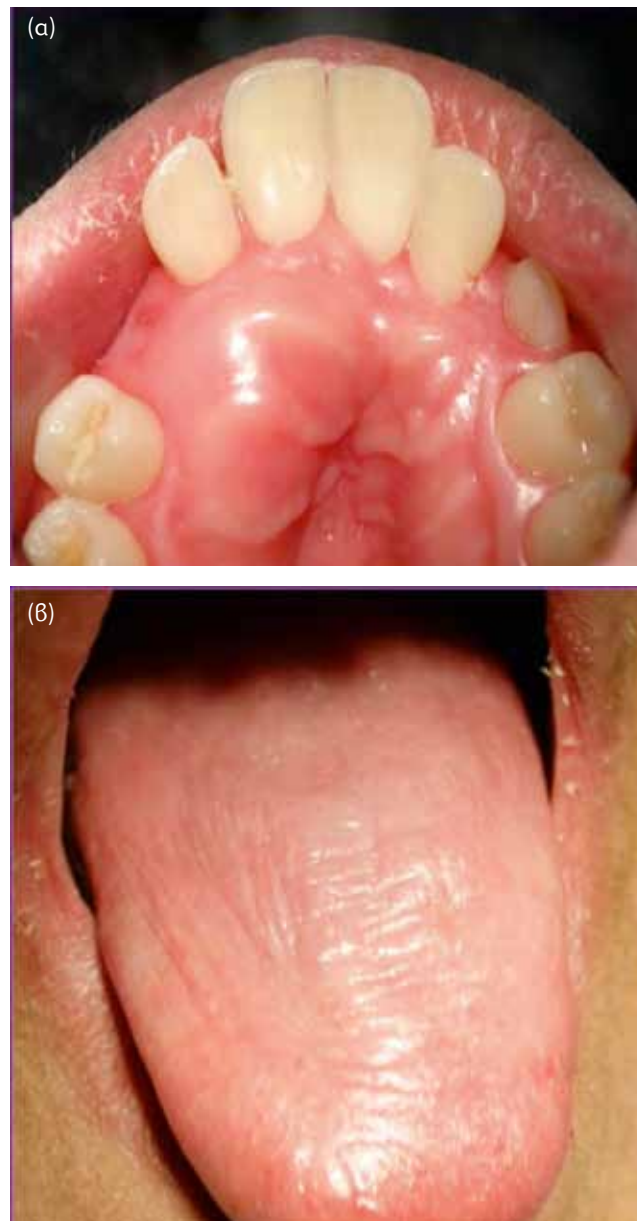
νιαιτρικής αντιμετώπισης ενός αγοριού ηλικίας 11 ετών με νευροϊνωμάτωση τύπου I, λευχαιμία και μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, καθώς και η παρακολούθησή του για 5 χρόνια.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Ο ασθενής προσήλθε στην μεταπτυχιακή κλινική της Παιδοδοντιατρικής του ΕΚΠΑ για οδοντιατρικό έλεγχο, έπειτα από παραπομπή του από το Νοσοκομείο «Παίδων Αγία Σοφία» λόγω φτωχής στοματικής υγείας. Στο ιατρικό ιστορικό αναφερόταν χρόνια μυελογενής λευχαιμία, η οποία όμως δεν μπόρεσε να αντιμετωπισθεί επιτυχώς με χημειοθεραπεία και για την αντιμετώπιση της υπεβλήθη σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε ηλικία 5 ετών με δότη την αδερφή του. Σαν επιπλοκή της μεταμόσχευσης όμως παρουσίασε νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστή (GVHD). Στο ιατρικό ιστορικό αναφέρονταν επίσης και 2 νευροϊνώματα ένα στον ινιακό κόλπο και ένα στην υπερώα. Οι γονείς του ανέφεραν ότι είχε χαμηλές σχολικές επιδόσεις. Αναφορικά με το οδοντιατρικό του ιστορικό έκανε περιστασιακό βούρτσισμα, συχνή -καθημερινή- κατανάλωση ζυμώσιμων υδατανθράκων κυρίως σε υγρή μορφή για την ανακούφιση από την ξηροστομία και δυστυχώς είχε κακή προηγηθείσα οδοντιατρική εμπειρία.

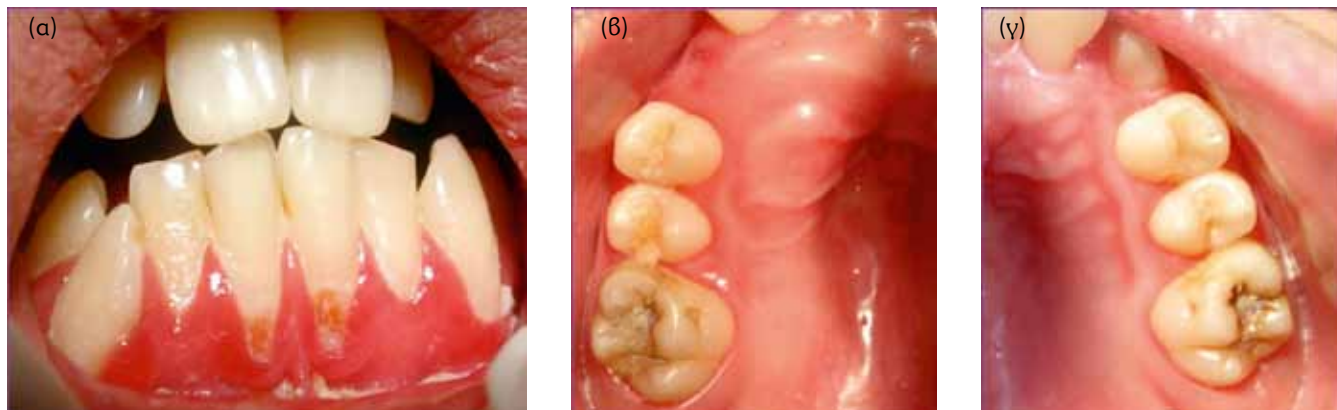
Κατά την οδοντιατρική επίσκεψη ο ασθενής ήταν φοβισμένος. Εξωστοματικά παρατηρήθηκαν café au-lait κηλίδες στο δέρμα, διάστικτες φακίδες στο πρόσωπο (Εικ.1α) και οζίδια του Lisch στους οφθαλμούς (Εικ.1β). Ενδοστοματικά διαπιστώθηκαν ατροφία των ξηροστομικών βλεννογόνων ιδιαίτερα στη γλώσσα (Εικ.2α), έλλειψη σάλιου, ουλίτιδα, υφίζηση των ούλων στην περιοχή των κάτω τομέων και αυχενικές τερηδόνες (Εικ.3α), μασητικές τερηδόνες (#16,26,36,46) (Εικ.3β,3γ) και νευροϊνωμα στην περιοχή της υπερώας (Εικ.2β). Αναφορικά με τη σύγκλειση του ασθενούς, αυτός παρουσίαζε τάξη IIⁿ κατά Angle με συνωστισμό προσθίων καθώς και μειωμένη διάνοιξη του στόματος. Η ακτινογραφική εξέταση έδειξε ότι πολλά δόντια είχαν κοντές ρίζες με εξωτερική απορρόφηση, ανώμαλο σχήμα, στενό πολφικό θάλαμο και ενασβεστίωση του πολφού (Εικ.4).

Τα σημαντικότερα προβλήματα της στοματικής υγείας του ασθενούς ήταν η εντονότατη ξηροστομία, ο πολυτερηδονισμός, η ουλίτιδα, οι κοντές ρίζες, η μειωμένη οδοντική



Εικ.2: Ενδοστοματικά ευρήματα. (α) Ράχη της γλώσσας όπου παρατηρείται έντονη ατροφία βλεννογόνων και απουσία σάλιου. (β) Νευροϊνωμα στην περιοχή της σκληρής υπερώας.

στήριξη και η δυσκολία στη συνεργασία. Η αντιμετώπισή του περιελάμβανε εφαρμογή και εντατικοποίηση της πρόληψης, αποτρύγωση, αποκατάσταση των τερηδονισμένων δοντιών (#16,26,36,46,31,41) καθώς και παρακολούθηση της εξέλιξης του νευροϊνώματος σε συνεργασία με τον ογκολόγο. Πιο συγκεκριμένα, αναφορικά με το σχεδιασμό του προληπτικού προγράμματος αυτό περιελάμβανε α) μηχανική αφαίρεση της ΟΜΠ με βούρτσισμα 2-3 φορές ημερησίως με οδοντόπαστα 1450 ppmF και συχνή χρήση νήματος, β) ενίσχυση της δομής των δοντιών με χρήση φθοριούχων στην ανώτατη επιτρεπόμενη δόση, παράγοντα ενασβεστίωσης για την αποφυγή της εμφάνισης λευκών κηλίδων καθώς και τοποθέτηση καλύψεων



Εικ.3: Ευρήματα αρχικής κλινικής εξέτασης στα δόντια. (α) Ουλίτιδα και υφίζηση ούλων στην περιοχή των κάτω τομέων. (β) Τερηδόνες στην περιοχή #11-16. (γ) Τερηδόνες στην περιοχή #21-26.



Εικ.4: Αρχική πανοραμική ακτινογραφία σε ηλικία 11 ετών. Η διαταραχή της διάπλασης των ριζών είναι εμφανής στα περισσότερα δόντια καθώς εμφανίζουν κοντές και λεπτές ρίζες.

οπών και σχισμών, γ) αντιμετώπιση της ξηροστομίας με λήψη τεχνητού σάλιου, υγρών ροφημάτων αλλά και οδοντότσιχλας με φθόριο και ξυλιπόλη και δ) συχνή επανεξέταση ανά 3μηνο για έλεγχο, εντατικοποίηση της πρόληψης και τοπική εφαρμογή φθορίου.

Επειδή ο ασθενής δεν ακολούθησε τις συστάσεις για τη στοματική υγιεινή και προκειμένου να κινητοποιηθεί, η συχνότητα της επανεξέτασης έγινε ανα μήνα για το πρώτο εξάμηνο, με αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση της στοματικής του υγείας (Εικ.5). Στη συνέχεια οι επανεξετάσεις συστήθηκε να γίνονται ανά εξάμηνο, τις οποίες και τήρησε ως επί το πλείστον μέχρι την πιο πρόσφατη επανεξέταση 5 χρόνια μετά, σε ηλικία 17 ετών. Στο διάστημα αυτό το περιοδόντιο διατηρήθηκε σε σχετικά καλή κατάσταση (Εικ.6), τοποθετήθηκαν προληπτικές καλύψεις οπών και σχισμών σε όλους τους προγομφίους της κάτω γνάθου καθώς και στους δεύτερους μόνιμους γομφίους. Η χρήση οδοντόκρεμας υψηλής συγκέντρωσης φθορίου 5000ppm συστήθηκε από την ηλικία των 16 ετών. Επίσης εμφράξεις σύνθετης ρητίνης έγιναν αυχενικά στους κεντρικούς τομείς (#11,21). Ο ακτινογραφικός έλεγχος (Εικ7) σε ηλικία 17 ετών έδειξε ότι η διάπλαση των δοντιών συνεχίζεται με ολοκλήρωση των ακρορριζίων των γομφίων και προγομφίων, όμως οι ρίζες παρέμειναν λεπτές και κοντές.



Εικ.5: Επανεξέταση στους έξι μήνες όπου παρατηρείται καλή στοματική υγιεινή και υγιές περιοδόντιο.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το περιστατικό αυτό αφορούσε την οδοντιατρική αντιμετώπιση έφηβου ασθενούς με νευροϊνωμάτωση τύπου Ι και λευχαιμία, που αντιμετωπίστηκε με χημειοθεραπεία και μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

Η νευροϊνωμάτωση τύπου Ι πολύ συχνά συνδέεται με την εκδήλωση νεανικής μυελογενούς λευχαιμίας λόγω καταστολής γονιδίων που αναστέλλουν την ογκογένεση, όπως δυστυχώς συνέβη και στην παρούσα περίπτωση^{11,12}. Για την αντιμετώπιση της λευχαιμίας εκτός της χημειοθεραπείας χρειάστηκε να γίνει μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, σαν επιπλοκή της οποίας παρουσιάστηκε και νόσος μοσχεύματος κατά του ξενιστή. Όπως είναι γνωστό οι ασθενείς με GVHD παρουσιάζουν ίνωση και εκφύλιση των σιελογόνων αδένων με αποτέλεσμα εντονότερη ξηροστομία όπως παρουσιάστηκε και στην παρούσα περίπτωση όπου ο ασθενής είχε σχεδόν ολοκληρωτική απουσία σάλιου¹³. Σαν επιπλοκή της ξηροστομίας παρουσιάστηκε πολυτερηδονισμός, ουλίτιδα και υφίξεις των ούλων. Για την πρόληψη του τερηδονισμού συστήθηκε οδοντόκρεμα με τη μέγιστη επιτρεπόμενη περιεκτικότητα φθορίου,



Εικ.6: Κλινική εικόνα περιοδοντίου στην περιοχή των κάτω τομέων 5 χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας όπου το περιοδόντιο διατηρείται σχετικά υγιές.

δηλαδή αρχικά 1450 ppm και μετά την ηλικία των 16 ετών 5000 ppm. Τόσο η ήδη επιβαρυνόμενη ψυχολογική κατάσταση του μικρού ασθενούς όσο και της οικογένειάς του από τη χρόνια ταλαιπωρία λόγω της νόσου επέδρασε αρνητικά στην συνεργασία για την τήρηση του προληπτικού προγράμματος, όπως έχει παρατηρήθηκε και στο παρελθόν σε ανάλογες περιπτώσεις¹⁴. Οι σχολικές επιδόσεις του ήταν φτωχές γιατί όπως είναι γνωστό οι ασθενείς με νευροϊνωμάτωση παρουσιάζουν σε υψηλό ποσοστό μαθησιακές δυσκολίες που κάνουν ακόμα πιο δύσκολη την εκπαίδευση και συμμόρφωση των ασθενών αυτών με τις οδηγίες στοματικής φροντίδας¹⁵. Για τους ίδιους λόγους ο ασθενής δυσκολεύτηκε να εφαρμόσει το ενδεδειγμένο προληπτικό πρόγραμμα και μόνο έπειτα από εντατικοποίηση και ιδιαίτερη επιμονή και υπομονή των οδοντιάτρων μπόρεσε να βελτιώσει τις συνήθειες της στοματικής του υγιεινής.

Αναφορικά με τη διάπλωση των δοντιών, αυτή είχε διαταραχθεί όπως φαίνεται στον ακτινογραφικό έλεγχο λόγω της χημειοθεραπείας και της μεταμόσχευσης στις οποίες είχε υποβληθεί ο ασθενής σε νεαρή ηλικία. Η δυσμενής επίδραση της χημειοθεραπείας στη διάπλωση των δοντιών αναφέρεται να είναι ανάλογη του σταδίου ανάπτυξης του δοντιού¹⁶, με αποτέλεσμα κοντές ή λεπτές ρίζες, στενό πολφικό θάλαμο, πλήρη αναστολή της ανάπτυξης της ρίζας καθώς και διαταραχές της οδοντίνης και της αδαμαντίνης¹⁷.

Παρότι ο ασθενής είχε ανάγκη ορθοδοντικής θεραπείας, επειδή παρουσίαζε II^ο τάξη κατά Angle και συνωστισμό των κάτω τομέων, αυτή δεν συστήθηκε λόγω της διαταραχής στη διάπλωση των ριζών και τον κίνδυνο εμφάνισης κινητικότητας των δοντιών μέχρι και εκγόμεψης τους κατά την ορθοδοντική μετακίνηση¹⁸.

Το μελλοντικό σχέδιο θεραπείας για τη στοματική υγεία του ασθενούς αυτού περιλαμβάνει συχνή επανεξέταση τουλάχιστον ανά τρίμηνο, συμπτωματική ανακούφιση της ξηροστομίας με διατήρηση της λίπανσης και ύγρανσης του στόματος, διατροφικές συμβουλές για αποφυγή λήψης υδατανθρακικών υγρών και συστάσεις για τη συχνή χρήση φθοριούχων στην



Εικ.7: Πανοραμική ακτινογραφία σε ηλικία 17 ετών, όπου φαίνεται πρόοδος στην σύγκλιση των ακρορριζίων των δοντιών, όμως τα περισσότερα δόντια παραμένουν με κοντές και λεπτές ρίζες.

ανώτερη επιτρεπόμενη δόση για την ηλικία του. Σημαντική είναι η παρακολούθηση της εξέλιξης της διάπλωσης των ριζών και της υγείας του περιοδοντίου με ιδιαίτερη μέριμνα στην περιοχή των κάτω τομέων, περιοχή επίφοβη για την ανάπτυξη περιοδοντίτιδας λόγω των κοντών και λεπτών ριζών.

Συμπερασματικά για την οδοντιατρική αντιμετώπιση τέτοιων περιστατικών είναι απαραίτητη η στενή συνεργασία του οδοντιάτρου με τον ογκολόγο. Ο οδοντίατρος θα πρέπει να έχει ιδιαίτερη επιμονή και υπομονή προκειμένου όχι μόνον να γίνει η οδοντιατρική αποκατάσταση αλλά και να επέλθουν θετικές αλλαγές στη συμπεριφορά των ασθενών αναφορικά με τη στάση τους και τις συνήθειες της στοματικής τους υγείας.

SUMMARY

Neurofibromatosis type I, Leukemia and Hematopoietic Stem Cell Transplant: dental management in a teenager.

Reppa Ch., Taoufik K., Yfanti K., Kavvadia K.

Neurofibromatosis type I is an autosomal dominant inherited disorder with oral manifestations in 4-7% of the cases. An 11 year old male with neurofibromatosis I, leukemia and prior hematopoietic stem cells transplantation was referred to our department for oral health evaluation. Intra-orally he had neurofibroma in the palate, severe xerostomia and atrophy of the oral mucosa, gingivitis and gingival recession at teeth #31, #41, multiple carious teeth and crowding. The radiographic examination showed short and slender roots with V shape and narrow pulp chambers. Treatment of this case except of the carious teeth referred mostly to management of the severe xerostomia and its side effects by applying an intensive preventive program. Saliva substitutes, sipping frequently sugar free liquids, topical fluorides for home and office use in the maximum doses compatible with his age, demineralizing mousse,

sealants to all prone surfaces and above all meticulous oral hygiene. The patient was initially reluctant to cooperate in applying this preventive program, however he complied during the 5 years follow up. The management of patients with severe xerostomia due to systemic diseases needs the dentist to be patient and persistent and the patient to comply with the suggested preventive program.

Index Words: *neurofibromatosis, palatal neurofibroma, leukemia, graft versus host disease*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Carey JC, Baty BJ, Johnson JP, Morrison T, Skolnick M, Kivlin J. The genetic aspects of neurofibromatosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1986;486:45-56
- Patrakitkomjorn S, Kobayashi D, Morikawa T, Wilson MM, Tsubota N, Irie A, Ozawa T, Aoki M, Arimura N, Kaibuchi K, Saya H, Araki N. Neurofibromatosis type 1 (NF1) tumor suppressor, neurofibromin, regulates the neuronal differentiation of PC12 cells via its associating protein, CRMP-2. *J Biol Chem.* 2008 Apr 4;283(14):9399-413.
- Ingram DA, Wenning MJ, Shannon K, Clapp DW. Leukemic potential of doubly mutant Nf1 and Wv hematopoietic cells. *Blood.* 2003 Mar 1;101(5):1984-6.
- Adekeye EO, Abiose A, Ord RA. Neurofibromatosis of the head and neck: clinical presentation and treatment. *J Maxillofac Surg.* 1984 Apr;12(2):78-85.
- Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol.* 1988 May;45(5):575-8.
- Korf BR. Malignancy in neurofibromatosis type 1. *Oncologist.* 2000; 5(6):477-85.
- Geist JR, Gander DL, Stefanac SJ. Oral manifestations of neurofibromatosis types I and II. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992 Mar;73(3):376-82.
- Guner EA, Akoulu E, Sutay S, Ceryan K, Sa[ilol O, Pabu[ilc-uoulu U. Plexiform neurofibroma of the tongue: a case report of a child. *Turk J Pediatr.* 2006 Apr-Jun;48(2):155-8.
- Shapiro SD, Abramovitch K, Van Dis ML, Skoczylas LJ, Langlais RP, Jorgenson RJ, Young RS, Riccardi VM. Neurofibromatosis: oral and radiographic manifestations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984 Oct;58(4):493-8
- Friedrich RE, Giese M, Schmelzle R, Mautner VF, Scheuer HA. Jaw malformations plus displacement and numerical aberrations of teeth in neurofibromatosis type 1: a descriptive analysis of 48 patients based on panoramic radiographs and oral findings. *J Craniomaxillofac Surg.* 2003 Feb;31(1):1-9
- Bader JL, Miller RW. Neurofibromatosis and childhood leukemia. *J Pediatr.* 1978 Jun;92(6):925-9
- Matsui I, Tanimura M, Kobayashi N, Sawada T, Nagahara N, Akatsuka J. Neurofibromatosis type 1 and childhood cancer. *Cancer.* 1993 Nov 1;72(9):2746-54
- Αθανασούλη Θ., Νικολάτου Ο., Τσούτζας Γ., Καββαδία Κ., Πεπελάση Ε., :Στοματική υγεία και ογκολογικός ασθενής. 1η Έκδοση, Εκδόσεις Λίτσας, Κεφ 4, σελ 72-81
- Lang, N. P., Cumming, B. R. & Loe, H. (1973) Tooth brushing frequency as it relates to plaque development and gingival health. *Journal of Periodontology* 44, 396-405
- Βαρδαρινός Αθ.: Ποιότητα ζωής σε παιδιά και εφήβους με νευροϊνωμάτωση τύπου 1. Συσχέτιση με κλινικοεργαστηριακές παραμέτρους. Διδακτορική Διατριβή, Θεσσαλονίκη 2008.
- Nolla CM. The development of permanent teeth. *J Dent child.* 1960; 27 (4): 254-66
- Adatia AK. Response of the dental elements to chemotherapy of Burkitt's tumour. *Int Dent J.* 1968 Sep;18(3):646-54
- Rosenberg SW, Kolodney H, Wong GY, Murphy ML. Altered dental root development in long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. A review of 17 cases. *Cancer.* 1987 May 1;59(9):1640-8.

Διεύθυνση για ανάρτυρα

Ρέππα Χριστίνα

Ίδης 59, Γέρακας Αττικής, ΤΚ 15344

Κιν: 6973096014

E-mail: christy_reppa@hotmail.com