

Prirojene razvojne nepravilnosti

Inherent fetal anomalies

Ksenija Geršak, Blaž M. Geršak

Povzetek: Nastanek in razvoj prirojnih nepravilnosti ploda preučuje taratologija. Med razvojem se občutljivost celic in tkiv na teratogene spreminja. Razvojne nepravilnosti delimo na pomembnejše oz. večje in manjše. Več nepravilnosti lahko povežemo v vzorec, ki je sekvenca, sindrom ali asociacija. Po morfogenezi delimo nepravilnosti v malformacije, deformacije, disrupcije in displazije.

Gljučne besede: taratologija, embriogeneza, razvojne nepravilnosti

Abstract: Teratology is the study of environment-induced malformations. Susceptibility to a teratogenic agent varies with the developmental stage. Anomalies may occur as major or minor. If several anomalies are present, they may fall into a pattern, such as specific sequence, syndrome or association. According to abnormal morphogenesis, four types can be classified: malformation, deformation, disruption and dysplasia.

Keywords: teratology, embryogenesis, fetal anomalies

1 Uvod

V civilizacijah starega veka so prirojene razvojne nepravilnosti predstavljale čudež, drugačnim novorojenčkom pa so pripisovali magični ali simbolni pomen. Številne nepravilnosti so postale tudi del mitoloških zgodb (sirenomelija, kiklopija s holoproencefalijo). Kljub napredku v razumevanju naravnih pojavov in razvoju znanosti so nastanek nepravilnosti še v novem veku povezovali z nadnaravnimi silami.

Vse do 20. stoletja je veljalo prepričanje, da maternica zelo dobro ščiti plod pred vsemi zunanjimi vplivi. Avstralski zdravnik Gregg je leta 1941 prvi opisal značilne telesne napake pri otrocih tistih mater, ki so prebolele rdečke v prvem trimesečju nosečnosti (1). V 40-letih je postal zanimiv tudi vpliv pomanjkanja joda na razvoj otroka. Vendar so šele tragične posledice jemanja talidomida v šestdesetih letih privedle do večjega zanimanja in preučevanja škodljivega delovanja zdravil na plod.

Odkrite nepravilnosti nas spodbujajo in silijo k prepoznavanju motenj v embrionalnem razvoju človeka, k iskanju vzrokov nastanka in vrednotenju napovedi za kakovost življenja po rojstvu.

2 Teratologija

Nastanek in razvoj prirojnih nepravilnosti ploda preučuje taratologija. Okolje lahko škodljivo deluje na zarodek (embriotoksično delovanje) ali na plod (fetotoksično delovanje). Kadar je rezultat tega škodljivega delovanja prirojena telesna napaka ali spremenjeno delovanje organa, govorimo o teratogenem učinku (1, 2).

Ob rojstvu ima 2-5% otrok prirojene razvojne nepravilnosti. Vzrok njihovega nastanka ostane v 65-70% primerov nepojasnen, v 20% jih lahko povežemo z različnimi genetskimi dejavniki, v 2-3% najdemo

kromosomske nepravilnosti, v 2-3% je njihov vzrok okužba matere in v enakem odstotku so povezane s teratogeni (3).

Teratogeni iz našega okolja niso le zdravila, ampak tudi sevanja, strupi, kemikalije in povzročitelji okužb. Teratogeno lahko deluje tudi spremenjeni metabolizem in materine bolezni.

2.1 Razvojna stopnja zarodka in ploda

Med razvojem se občutljivost celic in tkiv na teratogene spreminja. Zato je teratogeno delovanje povezano z razvojno stopnjo zarodka oz. ploda. Glede na občutljivost tkiv ločimo tri obdobja (1, 4):

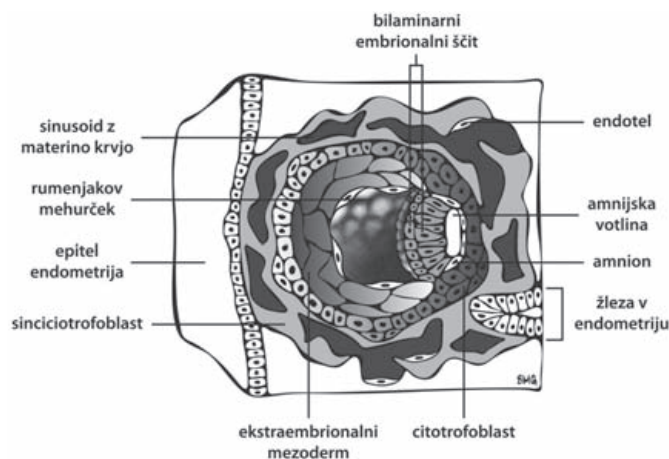
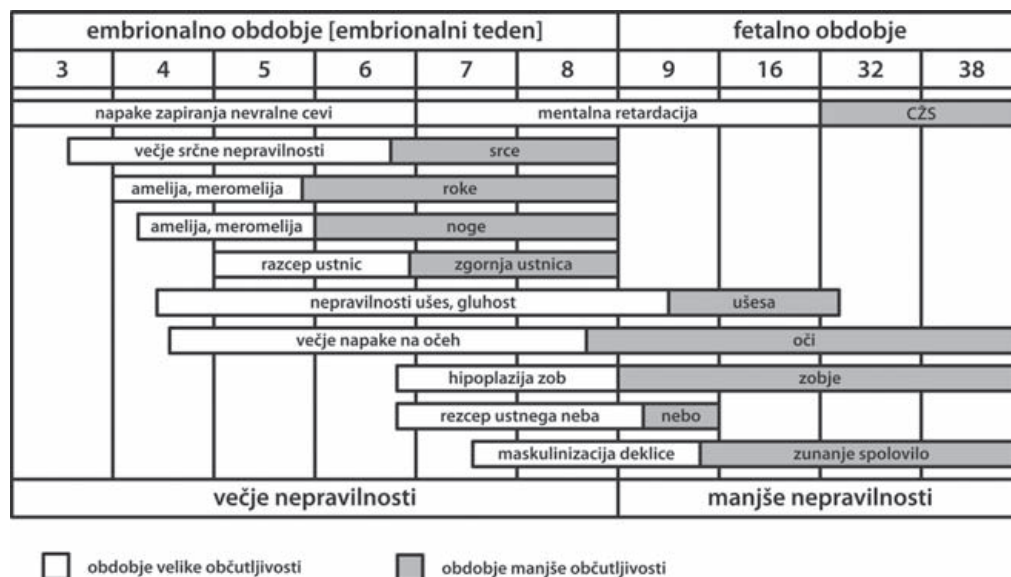
- obdobje oploditve in vgnezditev zarodka v maternično sluznico,
- embrionalno obdobje od 3. do 8. embrionalnega tedna (5. do 10. tedna nosečnosti) in
- fetalno obdobje od zaključenega 8. embrionalnega tedna do poroda (slika 1).

V obdobje oploditve in vgnezditev so prehranjevanje zarodka, izmenjava plinov in stik s teratogeni odvisni od difuzije. Na poti skozi jajcevod zarodek dodatno ščiti ovojnica zona pelucida. V dveh dneh po stiku z endometrijem ovojnica degenerira in izgine. Vgnezditev blastociste poteka peti do šesti dan po oploditvi, osmi do deseti dan pa je potopljena v endometrij (4). Močni teratogeni delujejo citotoksično in zarodek uničijo kot celoto. Če je poškodovanih le nekaj celic, zdrave totipotente celice nadomestijo propadle. Preživeli zarodek in kasneje plod ne kaže razvojnih nepravilnosti. Propad zarodka ali popolno regeneracijo opisujemo kot »reakcija vse ali nič«.

Vgnezdena blastocista je sestavljena iz embrioblasta in trofoblasta. Del trofoblasta se diferencira v notranjo plast citotrofoblast in zunanjo plast sinciotrofoblast (slika 2).

Slika 1: Obdobje razvoja in občutljivost tkiv na teratogene. (prilagojeno iz Moore KL, Persaud TVN (4)).

Figure 1: Critical periods of development and teratogenic influences. (adapted from Moore KL, Persaud TVN, (4))



Slika 2: Vgnezdjena blastocista, 8.-9.dan po oploditvi. Figure 2: Implanted blastocyst of about 8-9 days.

Do konca drugega tedna razvoja se materine kapilare v okolici implantacijskega mesta razširijo v sinusoidne, ki so anastomoze napolnjene s krvjo med spiralnimi arterijami in endometrijskimi venami. Trofoblastne celice topijo celice sinusoidov in se brez prekinitev nadaljujejo v endotel sinusoidov (slika 2). Zaradi razlik med arterijskim in venskim tlakom se v sinusoidih in prostorih trabekularnega sinciotrofoblasta začne pretakati kri (5).

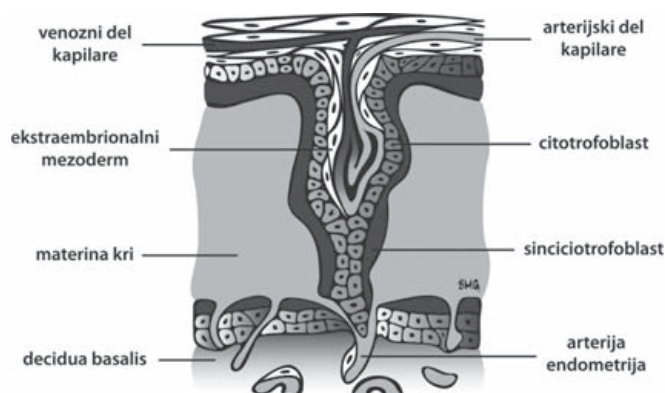
V **embrionalnem** obdobju se vzpostavi izmenjava snovi med materino krvjo in zarodkom. Kapilare v resicah nastajajoče placente se povežejo z žiljem zarodka. Ko se pojavi srčni utrip v 4. tednu

zarodkovega razvoja (6. teden nosečnosti po zadnji menstruaciji) je cirkulacijski sistem pripravljen na prenos snovi in kisika.

Histogenezi sledi nevrulacija in organogeneza. Na začetku tretjega embrionalnega tedna ima zarodek obliko okrogle plošče ali ščita. Ko ščit raste v dolžino, se ob robovih viha in dobi valjasto obliko. Na spremembo oblike vpliva nastanek nevrnalne cevi, razvoj mezoderma in nastanek črevesja. Konec četrtega embrionalnega tedna je trebušna stena zaprta, telo oblikujejo osemindvajset škržnih lokov in somitov. V drugem mesecu začnemo starost zarodka izražati v milimetrih, s sedno dolžino teme-trtica. V tem obdobju se oblikujejo zasnove za vse pomembnejše organe in organske sisteme. V času organogeneze nastane tudi večina razvojnih nepravilnosti (slika 1) (6, 7).

V **fetalnem obdobju** plod predvsem raste. Po intenzivni organogenezi se razvijajo naprej centralni živčni sistem, oči, ušesa, zobje in zunanje spolovilo (slika 1) (4). Hkrati posamezni organski sistemi tudi funkcionalno dozorevajo. Teratogeni motijo rast ploda kot celote ali pa vplivajo na delovanje posameznih organov. Prirojene razvojne napake so lahko povezane tudi z okvarami žilja in motnjami v prehranjevanju posameznih delov telesa, lahko so posledica nepravilnosti maternične votline ali pomanjkanja plodovnice.

Ko resice dokončno oblikujejo posteljico, postane prehajanje snovi odvisno še od transplacentarnega gradienta, starosti posteljice ter presnove in pretoka krvi v njej. Do četrtega meseca nosečnosti prestopajo snovi in plini skozi sinciotrofoblast, citotrofoblast, ekstraembrionalni mezoderm in endotel kapilar z njegovo bazalno membrano (slika 3). Po četrtem mesecu izgine del citotrofoblasta in del mezoderma. Bariero sestavljajo samo še sinciotrofoblast in endotel kapilar z bazalno membrano (5).



Slika 3: Placentina bariera.
Figure 3: Placental barrier.

2.2 Mehanizmi delovanja teratogena

Mehanizmi škodljivega delovanja so odvisni od lastnosti teratogena. Povzročijo kromosomske nepravilnosti, nastanek novih mutacij in motijo sintezo deoksiribonukleinske kisline. Spremenjeno je delovanje encimov, transport elektronov dihalne verige in zaloge celične energije. Delitev celic je upočasnjena zaradi pomanjkanje prekurzorjev in substratov ali prisotnosti antagonistov.

Posledice so pospešena ali nepravilna apoptoza, zmanjšana biosinteza, spremenjena celična migracija, mehanična disrupcija tkiv ali organov in karcinogeneza (8, 9).

3 Razvojne nepravilnosti

Klinično prepoznavanje razvojnih nepravilnosti, dismorfologijo, je razvil kot samostojno področje medicinske znanosti v sredini sedemdesetih let David Smith.

Njegovi monografiji Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation and Smith's Recognizable Patterns of Human Deformation sta še danes temelj v obravnavi otrok z razvojnimi nepravilnostmi (10, 11).

3.1 Število in vrste ugotovljenih nepravilnosti

Izolirana nepravilnost je lahko omejena samo na en organ, organski sistem ali na določen del telesa. V populaciji so prisotne med 3–5%. Prevladujejo srčne napake, razcepi ustnic in/ali neba ter napake v zapiranju nevralne cevi.

Multiple razvojne nepravilnosti zajamejo več organov ali organskih sistemov.

Izolirane in multiple nepravilnosti delimo še na pomembnejše ali večje (major) in na manjše (minor) (slika 4) (6).

V splošni populaciji ima približno 2% novorojenčkov pomembnejše prirojene nepravilnosti in 4% ali manj manjše. Večje nepravilnosti so povezane z zahtevnejšo medicinsko in predvsem kirurško obravnavo otroka in imajo slabšo napoved. Manjše nepravilnosti praviloma niso pomembno povezane z delovanjem in izgledom organa ali dela telesa

(obrazne nepravilnosti, razvojne nepravilnosti ušes in nohtov, kožne spremembe, ingvinalna kila) (6).

IZOLIRANA / VEČ NEPRAVILNOSTI	VELIKA / MAJHNA NEPRAVILNOST	NEPRAVILNOSTI MORFOGENEZE	SPREMEMBA	VZROK NASTANKA
		malformacija	intrinzična	genetski teratogeni okolje
deformacija	ekstrinzična intrinzična	mehanska sila primarna malformacija		
disrupcija	destruktivna	žilne nepravilnosti teratogeni okužbe mehanska sila		
displazija	intrinzična	genetski		

Slika 4: Nepravilnosti morfogeneze in vzroki nastanka.
Figure 4: Abnormal morphogenesis and underlying causes.

3.2 Vzorec pojavljanja nepravilnosti

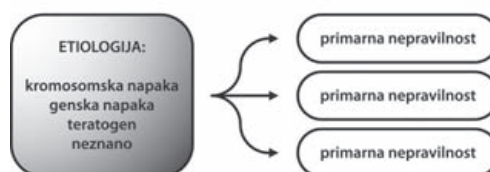
Razvojne nepravilnosti poskušamo povezati v vzorec (sekvence, sindromi in asociacije) (7, 8, 9, 10, 11).

Sekvenca je več različnih razvojnih nepravilnosti, ki nastajajo v določenem zaporedju zaradi ene same začetne nepravilnosti (slika 5a). Najznačilnejši primer je sekvenca po Potterjevi. Primarna motnja v razvoju ledvic vodi v zmanjšano količino plodovnice. Zaradi pomanjkanja plodovnice pride do sekundarnih nepravilnosti (spremenjen obraz, hipoplazija pljuč, sklepne nepravilnosti z deformacijami udov).

A - sekvenca



B - sindrom



Slika 5: Sekvenca (A) in sindrom (B).
Figure 5: Sequence (A) and syndrome (B).

Sindrom je več različnih razvojnih nepravilnosti, ki se pojavljajo skupaj kot prepoznaven vzorec (slika 5b). Znani vzrok (genetska nepravilnost, teratogen) povzroči več nepravilnosti, ki zajamejo

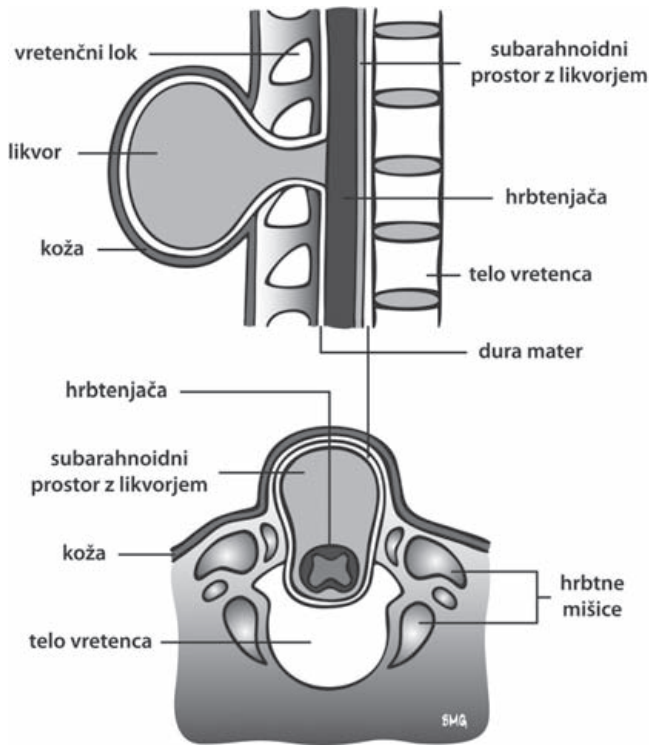
različne organe in organske sisteme. Primera sta Downov sindrom in alkoholni sindrom.

Asociacija je več različnih razvojnih nepravilnosti, ki se pojavljajo skupaj pogosteje kot posamezno. Imajo le delno prepoznaven vzorec, brez znanega vzroka nastanka. Primer asociacije je VATER (V – nepravilnosti vretenc, A – atrezija anusa, TE – traheo-ezofagealna fistula, R – nepravilnosti ledvic). Ko postane vzrok znan, se asociacija prevede v že znano skupino nepravilnosti oz. v nov sindrom ali sekvenco.

3.3 Nastanek razvojne nepravilnosti

Napake v morfogenezi delimo v štiri skupine (slika 4) (6, 7).

Malformacija je po obliki nepravilen razvoj organa ali dela organa. Motena je celična migracija, diferenciacija, proliferacija, apoptoza. Nastanejo v embrionalnem obdobju in med organogenezo zaradi različnih vzročnih dejavnikov (genetski vzroki, teratogeni, vplivi okolja). Primeri malformacij so napake v zapiranju nevralne cevi (slika 6), zajčja ustnica in srčne napake.

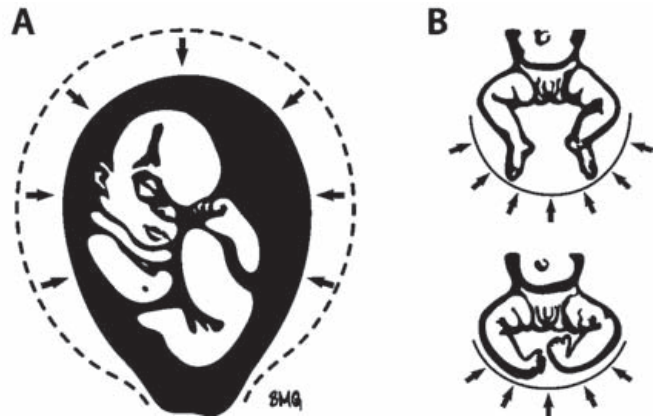


Slika 6: Spina bifida z meningocele.
Figure 6: Spina bifida with meningocele.

Deformacija je sprememba prvotne oblike ali strukture telesnih delov zaradi nepravilnega delovanja mehanskih sil (slika 7a). Nastanejo v fetalnem obdobju, na normalno zasnovanih tkivih, organih ali delih telesa. Med mehanske vzroke spadajo tudi nepravilnosti maternice, nepravilna lega ploda in večplodna nosečnost. Deformacije so lahko povezane tudi z nekaterimi malformacijami, ki imajo za posledico zmanjšano gibanje ploda (primer je spina bifida), z agenezijo ledvic

zaradi zmanjšane količine plodovnice (slika 7b), lahko pa so tudi posledica živčno-mišičnih boleznih ploda.

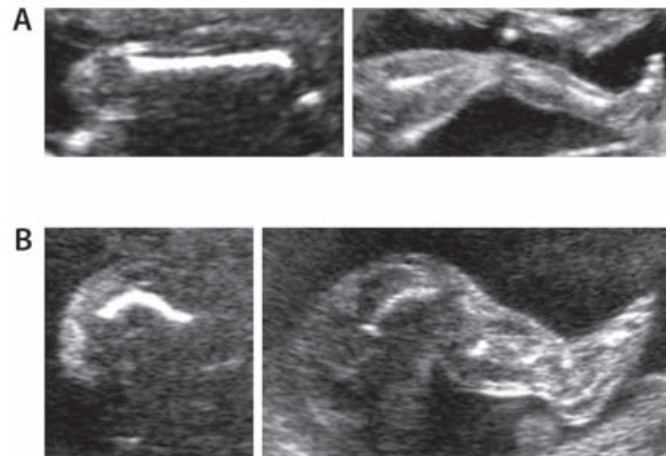
Disrupcija je uničenje naravne prvotne oblike ali strukture telesnih delov zaradi delovanja destruktivnih sil. Nastanejo v embrionalnem ali fetalnem obdobju na posameznih omejenih področjih telesa. Odmrtje normalno zasnovanih telesnih struktur lahko povzročijo žilne nepravilnosti, motnje prekrvavitve, anoksija, teratogeni, okužbe in tudi nepravilne mehanske sile ali amnijski trakovi. Primeri so manjkajoči prsti ali udi (slika 8).



Slika 7: Zmanjšana količina plodovnice (A) in deformacija stopal (B).
Figure 7: Oligohydramnion (A) and talipes (B).



Slika 8: Meromelija z manjkajočim delom roke.
Figure 8: Meromelia, absence of the hand.



Slika 9: Ultrazvočno vidna normalna (A) in displastično ukrivljena stegenica (B).
Figure 9: Ultrasound examination of normal and dysplastic femur.

Displazija je nepravilen razvoj, nepravilna velikost, oblika ali zgradba celic. Posledica je spremenjeno delovanje ali organizacija tkiv v organizmu, predvsem zaradi genetskih vzrokov. Nastanejo v embrionalnem ali fetalnem obdobju, nadaljujejo se tudi po rojstvu in zajamejo celotno telo. Največkrat so vzrok mutacije, ki vodijo v pomembnejše encimske motnje ali spremembe presnove, kot so nekatere skeletne nepravilnosti (slika 9), kopičenje razgradnih produktov v celicah in tkivih, ektodermalne displazije.

4 Zaključek

Odkrite nepravilnosti nas spodbujajo in silijo k prepoznavanju motenj v embrionalnem razvoju človeka, k iskanju vzrokov nastanka in vrednotenju napovedi za kakovost življenja po rojstvu. Kljub strahu in negativnemu odnosu do prirojenih telesnih nepravilnosti so zdravila le v mahnem odstotku vzrok njihovega nastanka.

5 Literatura

1. Simpson JL. Principles in teratology. In: Simpson JL, Golbus MS, eds. Genetics in Obstetrics & Gynecology. WB Saunders, 1992: 241-91.
2. Koren G. Maternal-fetal toxicology, a Clinician's Guide. Marcel Dekker, 2001.
3. Geršak K. Zdravila v nosečnosti. V: Geršak K, Bratanič B. Zdravila v nosečnosti in med dojenjem. Pliva, 2005: 11.
4. Moore KL, Persaud TVN. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology, 6th ed. WB Saunders, 1998: 1-563.
5. Vraspir-Porenta O. Embrionalni razvoj človeka. V: Meden-Vrtovec H, ur. Neplodnost. Cankarjeva založba, 1989: 37-57.
6. Twining P, McHugo JM, Pilling DW. Textbook of foetal abnormalities. London: Churchill Livingstone, 2000: 1-572.
7. Cochard LR. Netter's atlas of human embryology. Icon Learning System, 2002: 1-50.
8. Nyhan WL. Structural abnormalities. A clinical approach to diagnosis. Clinical Symposia 1990; 42: 1-32.
9. Finnell RH. Teratology: General considerations and principles. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: S337-42.
10. Graham JM, ed. Smith's Recognizable Patterns of Human Deformation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988: 1-183.
11. Jones KL Jr, ed. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988: 1-857.