

# WRODZONE WADY ROZWOJOWE TWARZOCZASZKI I KOŃCZYN

*Dr med. Anna Materna-Kiryłuk*

*Katedra i Zakład Genetyki Medycznej UM w Poznaniu*

## **Wrodzona wada rozwojowa**

Wrodzona wada rozwojowa nazywamy wszelkie zewnętrzne lub wewnętrzne morfologiczne odchylenia od prawidłowego rozwoju bez względu na etiologię, patogenezę, czas powstania i moment ustalenia rozpoznania

## **DYSMORFOLOGIA**

- Dysmorfologia jest nauką zajmującą się wadami wrodzonymi.
- Lekarz dysmorfolog analizuje wady występujące u dziecka oraz ocenia dziecko pod kątem tzw. „cech dysmorfii”, czyli nieprawidłowości wyglądu, które niekiedy naprowadzają na rozpoznanie określonego zespołu wad.

## **Etiologia wad**

- Czynniki genetyczne (aberracje chromosomowe, mutacje pojedynczych genów, uwarunkowania wielogenowe)
- Czynniki środowiskowe (teratogeny)
- Czynniki mieszane

Etiologia 60% poważnych wad rozwojowych pozostaje nieznana.

W powstaniu 85% wrodzonych wad rozwojowych o poznanej etiologii czynniki genetyczne odgrywają istotną rolę.

## **Podział patogenetyczny**

- Malformacje:  
wynikają z działania czynników wewnętrznych na proces rozwojowy, np. rozszczep podniebienia
- Dysrupcje:  
wynikają z działania czynników zewnętrznych na pierwotnie prawidłowy proces rozwojowy, np. zespół pasm owodniowych
- Deformacje:  
wynikają z działania czynników mechanicznych na proces rozwojowy, np. końsko szpotawość stóp
- Dysplazje:  
wynikają z nieprawidłowego różnicowania komórek w tkanki, np. dysplazje kostne, dysplazje ektodermalne

## **Podział mnogich wad rozwojowych**

- Sekwencje:  
stanowią kaskadę nieprawidłowości, wynikająca z pojedynczego defektu rozwojowego lub czynnika mechanicznego, np. sekwencja Pierre-Robin (pierwotna wada jest mikrognatia)
- Kompleksy:  
stanowią efekt zakłóconego rozwoju obszaru rozwojowego lub jego części, np. nieprawidłowy przebieg tętnicy u zarodka może spowodować hipoplazję kości i mięśni zaopatrywanych przez tę tętnicę; holoprosencefalia
- Zespoły:  
stanowią liczne wrodzone wady rozwojowe wykazujące łączność patogenetyczną, np. z. Downa, z. Marfana

•Asocjacje:

stanowią nielosowe połączenia wad, których składowe występują częściej razem niż mogłyby występować przypadkowo, np. asocjacja **VACTERL**

**V** wady kręgow (vertebral anomalies)

**A** zarośnięcie odbytu (anal atresia)

**C** wady serca (cardiac anomalies)

**TE** przetoka tchawiczo-przełykowa (tracheoesophageal fistula)

**R** wady układu moczowego (renal/urinary anomalies)

**L** wady kończyn (limb defects)

**Podział epidemiologiczny**

•Wady mnogie i izolowane

•Wady duże (upośledzające czynności organizmu) i drobne (bez poważnych następstw)

•Wady letalne i nie ograniczające przeżywalności

•Wady występujące rodzinnie i pojawiające się sporadycznie

**WRODZONE WADY ROZWOJOWE DOTYCZĄCE POSZCZEGÓLNYCH UKŁADÓW**

**Wady ośrodkowego układu nerwowego (OUN)**

Około 25% embrionów obciążonych jest wada OUN

Około 40% zgonów w pierwszym roku życia jest związanych w pewien sposób z wada OUN

Wydaje się, że wiele głównych neurologicznych zaburzeń takich jak np. mózgowie porażenie dziecięce, ma często początek w okresie prenatalnym, a nie perinatalnym

Etiologia wad OUN

•Czynniki środowiskowe (5%)

- czynniki zakaźne (toksoplazmoza)
- toksyczne
- fizyczne (promieniowanie X)

•Czynniki genetyczne

- jednogenowe (7,5%)
- chromosomowe (6%)
- wieloczynnikowe ok. 20%

Wady cewy nerwowej

•bezmózgowie (anencephalus, acranium)

•przepukliny oponowa czaszki i oponowo-mózgowa (encephalocoele)

•rozszczep kręgosłupa torbielowaty (spina bifida cystica)

- przepuklina oponowa kręgosłupa
- przepuklina oponowo-rdzeniowa
- przepuklina rdzeniowa

Wady cewy otwarte i zamknięte

**OTWARTE**

•powstają w okresie neurulacji

•tkanka nerwowa ma kontakt ze środowiskiem zewnętrznym - niepokryte skóra

•podwyższony poziom AFP i acetylocholinoesterazy w płynie owodniowym

## ZAMKNIETE

- powstają po okresie neurulacji
- tkanka nerwowa nie ma kontaktu ze środowiskiem zewnętrznym - pokryte skóra

### Epidemiologia wad cewy nerwowej

- zróżnicowanie geograficzne zapadalności na wady cewy nerwowej
  - wysokiej zapadalności (Walia, Irlandia): 3,05-6,79/1000 żywych i martwych urodzeń
  - średniej zapadalności (ok. 1/1000)
  - niskiej zapadalności (0,1-0,6/1000)
- zróżnicowanie pod względem płci
  - częstsze u płci żeńskiej, za wyjątkiem niskich rozszczepów kręgosłupa (poniżej odcinka piersiowego), które przeważają u chłopców.
- częściej występują u dzieci martwo urodzonych i często wśród poronionych płodów

### Etiologia wad cewy nerwowej

- wieloczynnikowa
  - czynniki genetyczne
  - czynniki środowiskowe
- przykład współdziałania tych dwóch czynników w powstawaniu choroby

### Czynniki środowiskowe

- niedobór kwasu foliowego
- teratogeny:
  - hipertermia matczyna
  - cukrzyca
  - ekspozycja na pewne związki i leki w okresie ciąży
  - arsenik, alkohol, ołów w wodzie pitnej
  - leki (karbamazepina, kwas walproinowy, aminopteryna, warfaryna)
  - hiperwitaminoza A
- zespół pasm owodniowych
- niedobór witaminy B<sub>12</sub>(?)

### Ryzyko ponownego wystąpienia wady cewy nerwowej

- ryzyko powtórnego wystąpienie wady cewy nerwowej w rodzinie, jeżeli jest ona uwarunkowana wieloczynnikowo, zostało ustalone na podstawie badań epidemiologicznych (ryzyko empiryczne)

### Zapobieganie wadom cewy nerwowej

- planowanie ciąży
- profilaktyka pierwotna suplementacja kwasem foliowym
- badania w kierunku wykluczenia cukrzycy ciężarnych
- unikanie czynników ryzyka

### Pierwotna **profilaktyka** wad cewy nerwowej suplementacja kwasem foliowym:

- wszystkie kobiety o ryzyku populacyjnym w okresie rozrodczym powinny pobierać 0,4 mg kwasu foliowego dziennie.
- kobiety, które urodziły dziecko z WCN powinny pobierać 4 mg kwasu foliowego począwszy od 3 miesięcy przed planowanym zajściem w ciążę i kontynuować przez 8-12 tygodni po zapłodnieniu.

### Wodogłowie (hydrocephalus)

•Wodogłowie to stan, w którym dochodzi do nadmiernego gromadzenia płynu mózgoworodzeniowego w komorach mózgu lub w przestrzeni podpajeczynówkowej

•Patomechanizm:

- nadmierne wydzielanie płynu
- utrudnienie w krążeniu płynu
- zaburzenia we wchłanianiu
- nieznanne

### Wodogłowie – przyczyny

•wodogłowie płodowe (stwierdzone prenatalnie)

- zwężenie wodociągu mózgu z przyczyn genetycznych lub nabyte
- zespół Dandy-Walkera
- przepuklina kręgosłupa lub czaszki
- holoprosencephalia
- aberracje chromosomowe
- krwotoki prenatalne
- zakażenie wewnątrzłonowe (toksoplazmoza i inne)
- nowotwory

•wodogłowie u dzieci do 2 r.ż.

- późny objaw sytuacji zaistniałych prenatalnie - zwłaszcza rozszczepy kręgosłupa, zwężenie
- wodociągu mózgu i zakażenia wewnątrzmaciczne
- okołoporodowy krwotok około- i dokomorowy
- ropne zapalenie opon
- nowotwory i torbiele
- tętniak żyły wielkiej Galena
- mukopolisacharydoza

•wodogłowie dziecięce

- późny objaw sytuacji zaistniałych we wcześniejszych okresach
- nowotwory dołu tylnego czaszki
- zwężenie wodociągu lub zespół Dandy-Walkera o wolno narastającym wodogłowie

### Wodogłowie o podłożu genetycznym

•Wodogłowie może dziedziczyć się jako cecha recesywna sprzężona z chromosomem X lub też stanowić część składowa zespołu

### Małogłowie

•Obwód głowy poniżej 3. centyla dla wieku. Jest on nieproporcjonalnie mały w stosunku do długości i masy niemowlęcia.

•Etiologia bardzo heterogenetyczna (np. zakażenie wirusem różyczki, wrodzona toksoplazmoza,

małogłowie prawdziwe autosomalne recesywne, zespół Edwardsa itp.)

### Kraniosynostozy

- deformacje czaszki związane z przedwczesnym zarastaniem szwów czaszkowych (kształt czaszki zmienia się w zależności od szybkości zarastania poszczególnych szwów):

- Zespół Pfeiffera (Kraniosynostoza, polidaktylia, syndaktylia)

- Zespół Aperta (Kraniosynostoza, charakterystyczna syndaktylia)
- Zespół Crouzona (Kraniosynostoza, nie stwierdza się zmian w kończynach)
- u dziecka z kraniosynostozą powinna być przeprowadzona kontrola przez lekarza ortodonta między 3 a 4 rokiem życia

### **Wrodzone wady rozwojowe układu kostnego**

- Okres aktywnego formowania się kończyn trwa od 4 do 7 tygodnia ciąży.
- 2/1000
- Typy:
  - polidaktylia
  - syndaktylia
  - ektrodaktylia
  - oligodaktylia
  - wady poprzeczne kończyn
  - artrogrypoza
  - duża grupa dysplazji kostnych!

### **Rozszczep wargi i/lub podniebienia**

- Do połączenia wargi dochodzi zwykle przed 35 dniem od zapłodnienia. Jeśli do tego nie doszło, efektem może być zaburzone połączenie się blaszek podniebienia, które następuje między 8 a 9 tygodniem ciąży.
- Najczęściej uwarunkowany wieloczynnikowo.
- Jest także składowa wielu zespołów wad (Treacher-Collinsa, zespołu Patau, zespołu pasmowodniowych i innych).

### **Zespoły wad spowodowane czynnikiem środowiskowym**

- Szereg czynników środowiskowych, zwanych **teratogenami**, jest odpowiedzialnych za powstawanie wrodzonych wad rozwojowych.
- Dla wszystkich czynników teratogennych istnieje okres krytyczny uszkodzenia płodu (zwykle 4- 8 tydzień ciąży).
- Teratogeny
  - Chemiczne (leki, u\_ywki, szkodliwe substancje w miejscu pracy)
  - Fizyczne (promieniowanie)
  - Biologiczne (wirusy, pierwotniak *Toxoplasma gondi*)

### **Alkoholowy zespół płodowy (FAS)**

- Związany ze spożywaniem przez matkę alkoholu w czasie ciąży.
- Nawet jednorazowe „upicie się” jest dużym zagrożeniem dla płodu!

### **Cechy charakterystyczne**

- Upośledzenie umysłowe
- Małogłowie
- Wrodzone wady serca
- Wrodzone wady nerek
- Rozszczep podniebienia
- Bardzo charakterystyczny wygląd twarzy

### **Teratogeny biologiczne**

- Wirus różyczki (wrodzona wada serca, zacma, małogłowie, uposledzenie umysłowe, głuchota, małocze, retinopatia)
- Cytomegalowirus (małogłowie, uposledzenie umysłowe)
- Toxoplasma gondi* (małogłowie, uposledzenie umysłowe, zapalenie siatkówki i naczyńówki)

### **Rejestry wrodzonych wad rozwojowych**

1972 - WHO zaleca tworzenie rejestrów chorób genetycznych

1974 - idea powołania rejestru wad obejmującego kraje Unii Europejskiej

1979 - utworzenie EUROCAT

1.04.1997r. utworzenie Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych (PRWWR)

włączonego do EUROCAT-u 1.06.2001r.

Do PRWWR zgłaszane są wady rozwojowe u dzieci przed ukończeniem 2 roku życia a także wady rozpoznane prenatalnie i stwierdzone u dzieci martwo urodzonych.

Więcej informacji na stronie: [www.rejestrwad.pl](http://www.rejestrwad.pl)