

Vrozené vývojové vady

Vrozené vývojové vady jsou odchylky od normálního prenatálního vývoje plodu, které překračují míru variability běžné populace a mohou být pro svého nositele patologické. Narušení může být jak na strukturální, tak i na funkční úrovni. Podkladem je **abnormální ontogenetický vývoj**, jehož příčinou mohou být faktory genetické, vnějšího prostředí či multifaktoriální.

Klinická závažnost závisí na typu, charakteru, rozsahu, a lokalizaci vady (od kosmetických odchylek po stavy neslučitelné se životem),

Vývojové vady mají vlastní kategorii v MKN-10 (<https://mkn10.uzis.cz/prohlizec/MKN-10>).

Historie

Vrozená vývojová vada je fenomén, který lidstvo provází již od jeho počátků. Kosterní nálezy nám přinášejí svědectví o výskytu strukturních vrozených vad z dob, kdy o nějakém průmyslovém znečištění prostředí nemohla být ani řeč. Na vrozené vývojové vady je tak třeba pohlížet jako na nežádoucí, ovšem přirozeně se vyskytující abnormality ve vývoji lidského jedince.

Již z období starověku a středověku se zachovaly některé zápisy o jedincích s vrozenou vadou a jejich často neradostným osudu. Známy je například řeckého státu Sparty, kde byla oficiálně prováděna infanticida postižených jedinců. Šlo vlastně o negativní eugenická opatření v praxi; kromě Sparty je aplikovaly i jiné starověké státy. Ve středověké Evropě byly vrozené vady často vysvětlovány působením démonických sil, což někdy mívalo neblahé následky nejen pro postižené dítě, ale i pro jeho matku. V novověku se s rozvojem lékařských věd (zejména embryologie) pohled na příčiny a důsledky vrozených vad začal zásadně měnit.

Ve dvacátém století pak byla u řady vrozených vad objasněna příčina a identifikovány obecné rizikové faktory. Downův syndrom byl popsán anglickým pediatrem **Johnem Langdonem Downem** již v roce 1866, ovšem teprve v roce 1959 francouzský genetik a pediatr **Jérôme Lejeune** identifikoval jako příčinu tohoto syndromu nadpočetný chromozom 21. Do historie výzkumu vrozených vad i celé moderní medicíny se zapsala nechvalně známá "*thalidomidová aféra*". V souvislosti s užíváním **thalidomidu** (původně přímo doporučeného na ranní nevolnosti, bolesti hlavy apod.) těhotnými ženami se na přelomu 50. a 60. let 20. století po celém světě narodilo minimálně 6000 dětí s vážnými vrozenými vadami (převážně vady končetin, typicky typu fokomelie – v rámci tzv. thalidomidového syndromu). Díky prudkému rozvoji genetiky a mapování lidského genomu byla do dnešního dne objevena řada genů způsobujících monogenně podmíněné vrozené vady (jako je například achondroplazie).

Témata vrozených vývojových vad, jejich prenatální diagnostiky a celkového přístupu k narozeným i nenarozeným postiženým jedincům jsou i dnes velmi problematická, nejen z pohledu lékařského a sociálního, ale zvláště etického.

Rozdělení vrozených vad

Podle mechanismu vzniku:

- **Malformace** – abnormální vývoj orgánu/tkáně již od počátku těhotenství (srdeční vady, rozštěpy páteře, polydaktylie, rozštěpy).
- **Disrupce** – patologické narušení normálního vývoje orgánu/tkáně (malformace končetin vyvolané amniotickými pruhy – ovinutí, zaškrcení končetiny jako následek amniocentézy).
- **Deformace** – mechanické poškození doposud zdravého orgánu/tkáně, (pes equinovarus při nedostatku **plodové vody**).
- **Dysplasie** – abnormální uspořádání buněk, formujících příslušný orgán/tkáň (osteogenesis imperfecta, dysplazie ledvin).

Podle četnosti a komplexnosti:

- **Isolované vady** – nejsou asociované s dalším vadami či anomáliemi (izolovaná polydaktylie).
- **Sekvence** – následek patologicky zahájené kaskády dějů (sekvence Potterové neboli tzv. oligohydramniální sekvence, při agenezi ledvin nedostatek plodové vody vede k deformaci obličeje tlakem stěn dělohy a k hypoplazii plic – bez dostatku plodové vody se nemohou správně vyvíjet).
- **Asociace** – vývoj spolu s jinými vadami (**VACTERL/VATER** asociace z angl. *vertebral defects, anal atresia, cardiac defects, tracheo-esophageal fistula, renal anomalies, and limb abnormalities*).
- **Syndrom** – je komplex fenotypových vlastností (anomálií), které jsou typické pro definovanou klinickou diagnózu (Downův syndrom).

Příčiny vrozených vad

Příčiny vrozených vývojových vad mohou být různé. Obecně lze říci, že na abnormálním prenatálním vývoji a na vzniku vrozené vývojové vady se mohou podílet faktory genetické, faktory zevního prostředí a kombinace obou skupin faktorů. Přesná příčina mnoha typů vrozených vad zůstává i dnes neznámá.

Genetické příčiny

Chromozomální aberace

Představují specifickou skupinu diagnóz, která je v rámci MKN-10 klasifikace (<https://mkn10.uzis.cz/prohlizec/kl>)

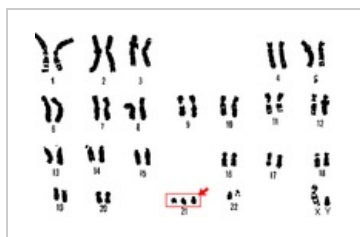
asifikace) řazena k vrozeným vývojovým vadám. Jsou zapříčiněny strukturálními či numerickými odchylkami v karyotypu a často se projevují komplexně – jako syndromy (například syndrom Downův, Edwardův, Patauův, Turnerův atd.).

Monogenně podmíněné vrozené vady

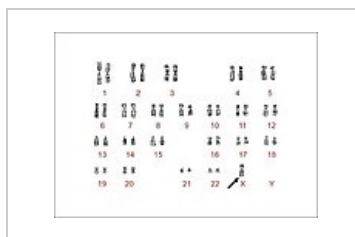
Způsobené mutací v jednom genu. Patří sem například některé významné vrozené vady skeletu a pojiva jako je například achondroplasie či Marfanův syndrom. Určitou výhodou je v tomto případě možnost cílené molekulárně-genetické diagnostiky za účelem ověření diagnózy (a to i v rámci prenatalní diagnostiky).

Multifaktoriálně podmíněné vrozené vady

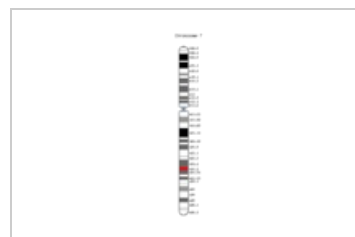
Představují velmi rozsáhlou skupinu, která etiologicky stojí na rozhraní mezi vadami podmíněnými geneticky a vadami podmíněnými faktory zevního prostředí. V případě multifaktoriálně podmíněných vrozených vývojových vad se totiž uplatňují obě skupiny faktorů.



Aneuploidie (Downův syndrom, trizomie 21)



Monozomie (Turnerův syndrom 45,X)



Bodová delece genu (cystická fibróza)

Vnější faktory (teratogeny)

Vnější faktory, které jsou schopné zapříčinit vznik vrozené vývojové vady, nebo riziko takovéto vady významným způsobem zvyšují, obecně označujeme jako **teratogeny**. Podobně jako mutageny, můžeme i teratogeny rozdělit na tři hlavní skupiny:

Biologické

Patří sem zejména různí původci infekčních onemocnění. Mezi prokázané teratogeny patří **viry** (*Rubivirus* (zarděnky), *Cytomegalovirus*, *Herpesviry*, *Parvovirus B-19*, virus chřipky, HIV aj.), **bakterie** (*Treponema pallidum* (syfilis)), ale i například **prvok** *Toxoplasma gondii* (toxoplasmóza).

Chemické

Mezi teratogeny chemické povahy patří řada **chemických látek** užívaných v průmyslu či zemědělství (organická rozpouštědla, polychlorované bifenyly, těžké kovy atd.). Významnou skupinou jsou **léčiva** a léčivé přípravky.

Mezi významné teratogeny patří cytostatika (např. již nepoužívaný Aminopterin), dále některá antibiotika (zejména **tetracykliny**), antiepileptika (fenytoin, valproát), lithium, **warfarin**, **thalidomid**, ACE-inhibitory, látky steroidní povahy, retinoidy atd.

Významným teratogenem je rovněž **alkohol** (etylalkohol, jehož abúzus v těhotenství způsobuje fetální alkoholový syndrom) a některé další drogy (pervitin aj.). Nebezpečné mohou být i jiné choroby matky – například diabetes mellitus, fenylketonurie, myasthenia gravis a další.

Fyzikální

Do této skupiny patří hlavně různé typy **ionizujícího záření** (RTG záření, gama-záření atd.), dále i vysoká teplota a mechanické teratogeny (např. amputace končetin amniotickými pruhy).

Podrobnější informace naleznete na stránce Teratogeny.

Prenatální diagnostika

Prenatální diagnostika zahrnuje soubor postupů a metod využívaných v diagnostice u dosud nenarozeného lidského jedince. Vývojové vady jsou zřejmě nejvýznamnější skupinou diagnóz, které lze prenatalně diagnostikovat. Pro časný záchyt vrozených vad slouží screeningové programy u těhotných.

Časná diagnostika VV umožní upravit prenatalní, perinatální i **postnatální péči** které vede k úplné či významné korekci (císařský řez, časná chirurgická intervence). Vzácně je možná i **prenatální terapie** plodu (například u obstrukčních vývojových vad močového systému).

V případě závažných či se životem neslučitelných vývojových vad je v řadě zemí světa v souladu s platnou legislativou možné těhotenství **předčasně ukončit** a plod tak usmrtit (v České republice je v současné době legální umělé ukončení těhotenství z genetických důvodů **do 24. týdne těhotenství**).

Neinvazivní

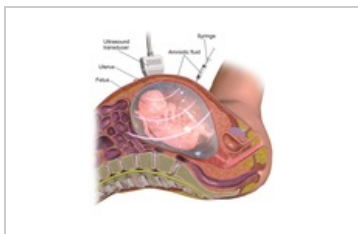
Patří sem **neinvazivní** metody, používané zejména v **screeningových** programech. Příslušné metody jsou pro matku i plod vesměs **bezpečné a nezatěžující**.

V první řadě jde o biochemické vyšetření specifických markerů (podle načasování a použitých markerů rozlišujeme prvotrimestrální a druhotrimestrální screening), které je vlastně vyšetřením semi-invazivním (vyžaduje odběr periferní krve matky). Dále jde o ultrazvukové vyšetření, které lze provádět jako součást **screeningu vrozených vývojových vad** (kombinovaný screening prvního trimestru) nebo i cíleně (například cílené fetální echokardiografické vyšetření při podezření na vývojové vady srdce).

Invazivní

Tyto metody jsou používány cíleně, při zvýšeném riziku určité vrozené vady. Metody jsou invazivní, jsou tedy pro matku i plod **relativně rizikovější**. Mezi nejčastěji prováděné metody patří amniocentéza, odběr choriových klků a kordocentéza. Pomocí těchto metod je možné získat vzorek tkáně plodu k cytogenetickému či molekulárně-genetickému vyšetření.

Z historických důvodů je možné zmínit fetoskopii, při které lze plod v děloze přímo prohlédnout (dnes se již fetoskopie prakticky vůbec nevyužívá).



Amniocentéza

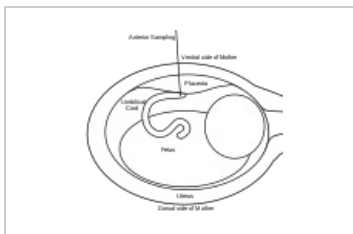


Schéma provedení kordocentézy



Prenatální UZ (absence nosní kosti)

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Prenatální diagnostika.*

Příklady vrozených vad

Vrozené vady podle orgánových soustav

- Rozštěpové vady (rozštěpy obličeje • rozštěpové vady neurální trubice).
- Vrozené vady nervové soustavy.
- Vrozené vady dýchací soustavy.
- Vrozené srdeční vady.
- Vrozené vady gastrointestinálního traktu.
- Vrozené vady močové soustavy.
- Vrozené vady pohlavních orgánů (vývojové vady dělohy a pochvy • kryptorchismus).
- Vrozené vady končetin.

Chromozomální aberace

- Downův syndrom.
- Edwardsův syndrom.
- Patauův syndrom.
- Turnerův syndrom.
- Klinefelterův syndrom.

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Chromozomální aberace.*

Mitochondriálně dědičné vady

Vznikají **mutací mtDNA** (přenos od matky), velká fenotypová variabilita v důsledku mnohočetných genotypů mitochondrií.

Nejznámější je **syndrom MELAS** (Myopatie, Encephalopatie, Lactic Acid, Stroke).

Monitorovací systémy

Obor, který se zabývá výskytem vrozených vad v populaci a jeho trendy, se nazývá **populační teratologie**. V druhé polovině dvacátého století začaly vznikat první epidemiologické programy, zaměřené na monitorování výskytu vrozených vad v populaci. Byla to i nechvalně známá thalidomidová aféra, která upozornila na potřebu takového monitorování, které je schopné rychle zaznamenat změny v **incidenci vrozených vad**. První registry vznikaly většinou ve větších nemocničních zařízeních nebo v rámci některých univerzit.

Objevily se první **populační registry**, které pokrývaly výskyt VVV na celém území příslušného státu (Československo bylo jedním z prvních států). **Povinná, celoplošná a pravidelná registrace** byla u nás zahájena v roce **1964**. Díky zapojení **Národního registru vrozených vad České republiky** (<https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--narodni-zdravotni-registry--narodni-registr-reprodukčního-zdraví>) do mezinárodních struktur, jsou tato data dostupná i v mezinárodním srovnání.

Odkazy

Související články

- Screening vrozených vývojových vad
- Teratogeny
- Teratogeneze
- Prenatální diagnostika

Použitá literatura

- ŠÍPEK, Antonín, et al. *Vrozené vývojové vady* [online]. ©2008-2010. [cit. 2009-06-03]. <<http://www.vrozene-vady.cz/>>.

Externí odkazy

- MKN-10 klasifikace: VROZENÉ VADY, DEFORMACE A CHROMOZOMÁLNÍ ABNORMALITY (Q00–Q99) (<https://old.uzis.cz/cz/mkn/Q00-Q99.html>)
- Národní registr vrozených vad (<http://www.uzis.cz/registry-nzis/nrvv>) (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky)
- ICBDsr (<http://www.icbdsr.org/>) (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research)
- EUROCAT (<https://www.ulster.ac.uk/>) (European Surveillance of Congenital Anomalies)