

Teratogeny

- Teratogen je látka, jejíž působení na embryo nebo plod způsobí jeho abnormální vývoj
- Může působit jak přímo, tak přes mateřský organismus

Lidské teratogeny

- Fyzikální (záření, teplo, mechanické vlivy)
- Chemické (chemikálie, léky)
- Biologické (infekce, plísně...)
- Metabolické dysbalance (onemocnění matky)

Působení teratogenu

- Na úrovni molekulární – struktura a funkce nukleových kyselin (genů) a proteinů
- Na úrovni buněk – apoptosa, proliferace a migrace
- Na úrovni organismu – energetický metabolismus

Učinek teratogenu závisí na:

- Dávce
- Délce působení
- Času působení
- Genetické výbavě plodu i matky

Dávka a délka působení

- Jednotlivá dávka v graviditě znamená daleko menší riziko pro plod než dlouhodobé a pravidelné užívání
- Nízká dávka má menší vliv jako dávka vysoká – prahový efekt

Kritické vývojové periody

- Do 14.-18. dne po koncepci platí pravidlo „vše nebo nic“
- 18.-90. den období organogeneze - tj. nejcitlivější období pro vznik VVV
- Mezi 5.-7. týdnem gravidity je nejvíce senzitivních period pro jednotlivé orgány

Jednotlivá kritická období

- 3.-6. týden - CNS, srdce
- 4.-7. týden - končetiny a oči
- Konec 6.-8. týden - zuby
- Konec 6.- začátek 12. týdne - patro
- Polovina 7.-12. týden - zevní genitál
- 4.-12. týden - uši

Mezi 5.-7. týdnem - nejvíce senzitivní period

Záření

- Vliv mutagenní
- Vliv teratogenní - růstová retardace, velké VVV až smrt plodu

- Hraniční dávka 0,6 Gy
- Teratogenní dávka 2,0 Gy
- Běžná vyšetřovací rtg. dávka 0,01Gy

Hypertermie

- Příčina - hyperpyrexie při infekci, (zaměstání, sauna, slunění)
- VVV- defekty neurální trubice, mikroftalmie, hypoplasie středové části obličeje, PMR

Léky

Genetická výbava plodu i matky ovlivňuje:

- Placentární transport
- Absorpci léku
- Metabolismus
- Distribuci
- Vazbu na receptory

- Rozdělení léků pro praxi do kategorií

- A

- B

- C

- D

- X

- Food and Drug Administration, 1980

A

- V kontrolovaných studiích nebylo prokázáno riziko pro plod v I. trimestru ani ovlivnění vývoje plodu v dalším období gravidity
- Přípravek se jeví jako bezpečný

B

- Reprodukční studie na zvířatech neprokazují riziko pro plod, ale chybí kontrolované studie u žen
- Reprodukční studie na zvířatech prokázaly nežádoucí účinky, které však v kontrolovaných studiích u žen nebyla potvrzeny

C

- Studie na zvířatech potvrzují teratogenní, embryotoxický či jiný nežádoucí účinek na plod, ale kontrolované studie u žen nejsou
- Chybí studie na zvířatech a člověku
- Přípravek se má podávat opatrně a pouze v případech, kdy benefit pro ženu z jeho podání převyšuje potenciální riziko pro plod

D

- Je prokázané riziko pro lidský plod
- Lék je možné podat v situaci, kdy je jeho podání pro ženu nezbytné např. život zachraňující a kdy není jiný bezpečnější lék pro plod k dispozici

X

- Studie na zvířatech i na člověku jednoznačně prokazují teratogenní účinek
- Jsou to léky absolutně kontraindikované v graviditě

Nejčastěji zmiňované léky s teratogenním účinkem

- Thalidomid
- Hydantoin
- Valproová kyselina
- Warfarin
- Trimetadion
- Aminopterin
- Methotrexat
- Cyklofosfamid

- Retinoidy
- Lithium
- Antithyreoidika
- Androgeny
- Penicilamin
- Enelapril, Captopril
- Antituberkulotika-Streptomycin

Thalidomid

- Poruchy organogeneze-redukční deformity končetin, vady srdeční, GIT, urogenitálního traktu, orofaciální, mikroocie, defekty CNS
- Antiproliferativní působení (t.č. cytostatikum)

Hydantoinátový syndrom

- Mírná faciální stigmatisace, hypoplasie středové části obličeje, růstová retardace, poruchy chování, mírná MR, hypoplasie prstů, nehtů
- Antiepileptika zvyšují obecně riziko VVV asi 3x vyšší riziko při kombinované terapii ale riziko při epi záchvatech je ještě vyšší
- Prevence - Acidum folicum

Aminopterin a Methotrexat

- Antagonista kyseliny listové
- Faciální dysmorfie, rozštěpy obličejové, malá dolní čelist, anomálie uší, hydrocefalus, růstová a mentální retardace, aborty

Warfarin

- Kumarinové antikoagulans
- Faciální dysmorfie - hypoplasie nosní chrupavky
- Defekty CNS

Retinoidy

- Rozštěpové vady obličeje, mikrognatie, oční anomálie, dysplasia uší
- Vady CNS
- Hypoplasie thymu
- Defekty končetin

Obecná pravidla léčby žen

- Pamatovat, že ženy ve fertilním věku mohou být těhotné
- Vyhýbat se lékům s prokázaným teratogenním účinkem či se zajistit účinnou antikoncepcí
- Volit starší dlouhodobě prověřené preparáty a raději jen monoterapii

Infekce

- Toxoplasmosa
- Rubeola
- Cytomegalovirus
- Herpes viry
- Others (enteroviry, parvoviry, HIV, příušnice, spalničky, syfilis)

• TORCH

Toxoplasmosa

- Riziko fetální infekce a poškození se mění s délkou gravidity
 1. trimestr – riziko infekce 4-15%, hrozí ale těžší postižení (encefalitida, hydrocefalus, hepatitis, ascites)
 2. trimestr – riziko infekce 30%, postižení těžší až lehké (ložiska v CNS, hydrocefalus, event. příznaky postižení chybí a projeví se později v dětství nejčastěji jako chorioretinitis)
 3. trimestr – riziko infekce 60%, děti klinicky po porodu v pořádku

- Průkaz akutní toxoplasmosy
 - Serokonverze nebo podstatný vzestup protilátek (3 týdny odstup)
 - Positivní IgG při negativním IgM v prvních 2 trimestrech = chronická infekce matky bez rizika pro plod (ve 3. trimestru však nutné ještě došetřit, pro možnost infekce v počátku grav.)
 - Avidita protilátek (nejčastěji IgG) je vysoká u chronické infekce a vylučuje infekci v posledních 3 měsících.
 - DNA analýza (PCR) + serologie
- Prenatální diagnostika
 - Dříve vyšetřování protilátek z krve plodu
 - Nyní PCR a současně UZ sledování plodu

Rubeola

- VCC (persistující ductus arteriosus, hypoplasie a stenosa arterie pulmonalis, defekty septa, Fallotova tetralogie)
- Postižení oka (katarakta, glaukom, mikroftalmie až slepota)
- Postižení sluchu
- Mentální retardace
- Žloutenka, hepatospenomegalie

- Prevence – očkování

Cytomegalovirus

- Primoinfekce či reaktivace latentního viru event. infekce jiným kmenem CMV
- Při primoinfekci je riziko přenosu na plod cca 40% a riziko klinického postižení 10-15%, závažnost různá.
- Příznaky – poškození CNS s následnou PMR, IU
růstová retardace, hluchota, hepatosplenomegalie
- Prenatální diagnostika – serologie, DNA-PCR

Varicella zoster

- Kožní léze, ulcerace, jizvení až defekty končetin
- Poškození CNS, PMR
- Oční vady

- Prenatální dg. - serologie, DNA-PCR

Metabolické dysbalance

- Fetalní alkoholový syndrom (FAS)
- Fenylketonurie (PKU)
- Cukrovka -Diabetes mellitus (DM)
- Hypothyreosa

Fetální alkoholový syndrom

- Hypotrofie, růstová retardace, PMR
- Faciální dysmorfie
- VCC
- Defekty končetin

- Abusus 60g čistého alkoholu den dlouhodobě
- Spolupůsobí malnutrice matky, deficit as.folicum, horší lékařská péče...

Fenylketonurie

- DPM, dědičnost AR, incidence 1/10000
- V důsledku deficitu enzymu fenylalaninhydroxylasy nebo kofaktoru tetrahydrobiopterinu nedochází k přeměně aminokyseliny fenylalaninu na tyrozin. Příznaky – zvracení, zapáchající moč myšinou, suchá světlá pokožka, plavé vlasy, křeče, změny EEG, PMR.
- Detekce – novorozenecký screening
- Léčba – celoživotní dieta s nízkým obsahem fenylalaninu

- Nedodržování diety v graviditě
 - růstová retardace
 - mikrocefalie
 - VCC
 - mentální retardace

Diabetes melitus

- Pokud dlouhotrvající metabolická porucha, špatně kompenzovaná a s vaskulárními komplikacemi je riziko VVV pro plod 2-3x vyšší
- Diabetická embryopathie
 - CNS - anencefalie, mikrocefalie
 - kardiovaskulární a genitourinární VVV
 - skelet - syndrom kaudální regrese
 - obličej - rozštěpy, postižení oční
- Je-li glykemie před početím a v graviditě udržována v mezích normy, klesá riziko vrozených vad na úroveň běžné populace

Genetické poradenství

- Primární prevence (prekoncepční porada, na základě anamnézy návrh optimálního postupu)
- Sekundární prevence (upravit terapii v graviditě, zajistit specifickou prenatal. diagnostiku)
- Krajní řešení - UPT z genetické indikace

Doporučení k UPT z genetické indikace

- Zákon ČNR č.66/86 a vyhl. MZČSR 75/86 o UPT částka 14 Genetická indikace k UPT
- Indikuje erudovaný genetik do konce 24.týdne gravidity

Důvody k UPT z genetické indikace

- Závažné postižení plodu prokázané metodami prenatalní diagnostiky
- Závažná dědičná porucha s rizikem postižení plodu nad 10%
- Prokázané působení teratogenů a mutagenů na plod (podloženo zdravotní dokumentací!!!)