

Многоплодие и тератология

1. Многоплодие при човека – близнаци
2. Тератология
3. Фактори, оказващи влияние върху зародишевото развитие – тератогенни фактори:
 - ✓ фактори на околната среда – физични, химични и биологични
 - ✓ генетични фактори
4. Видове малформации



Многоплодие у човека

■ Едноплодие (унипарност):

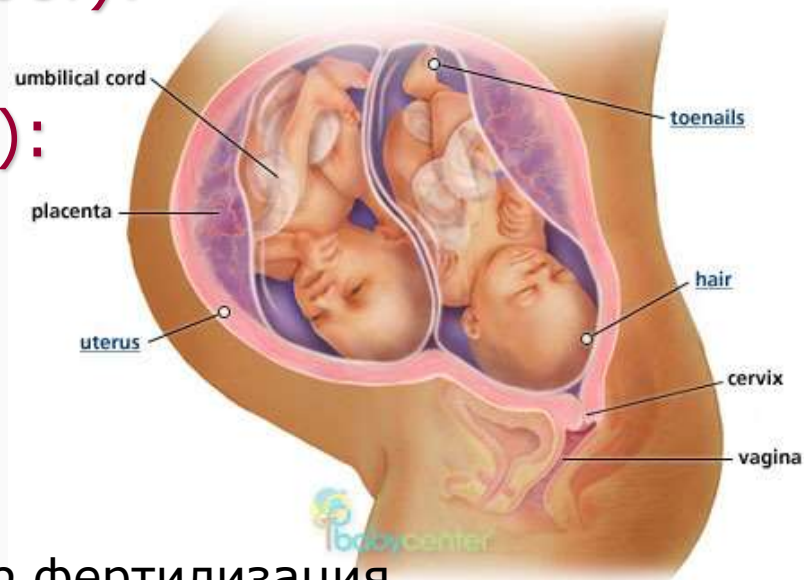
✓ типично за човек

■ Многоплодие (мултипарност):

- ✓ близнаци – 1:80 раждания
- ✓ тризнаци – 1:80² раждания
- ✓ четиризнаци – 1:80³ раждания
- ✓ петзнаци – 1:80⁴ раждания
- ✓ шестзнаци – 1:80⁵ раждания

■ Многоплодна бременност:

- ✓ при стимулация с GnTH
 - изкуствено оплождане – *in vitro* фертилизация
 - артефициална инсеминация
- ✓ близнаци:
 - 125 млн. – 2006 г. (~1.9% от човешката популация)
 - 32.6/1000 нормални раждания – 2008 г.
(>3% от живородените деца в САЩ)
 - продължителност на бремеността ~37 седмици – 60% от близнаците са преждевременно родени
 - поднормено тегло, 3 пъти по-висока смъртност
- ✓ Yoruba – голяма етническа група в Нигерия:
 - 45 близнаци на 1000 нормални раждания (4.5%)
 - висока консумация на гулия ⇒ натурален прогестерон



Двуплодие

- **двуплодие** – раждане на две деца от една бременност
- **близнаци** – деца от една бременност, родени от едно раждане

- ✓ **еднояйчни (монозиготни) близнаци**

- множество (обикновено два) плода, получени от разделяне на една зигота

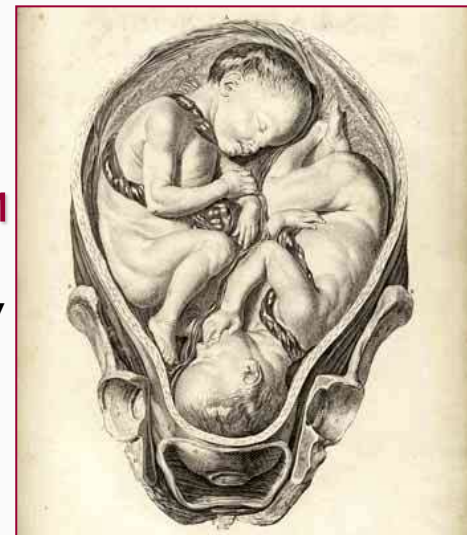
- ✓ **двужайчни (дизиготни) близнаци**

- множество (обикновено два) плода, получени от две зиготи

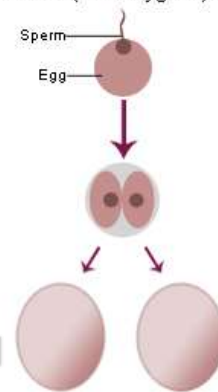
- ✓ **полизиготни близнаци**

- множество плода, получени от две или повече зиготи

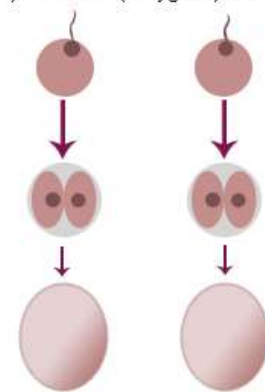
- ✓ **свързани (Сиамски) близнаци**



a) Identical (Monozygotic) Twins



b) Fraternal (Dizygotic) Twins



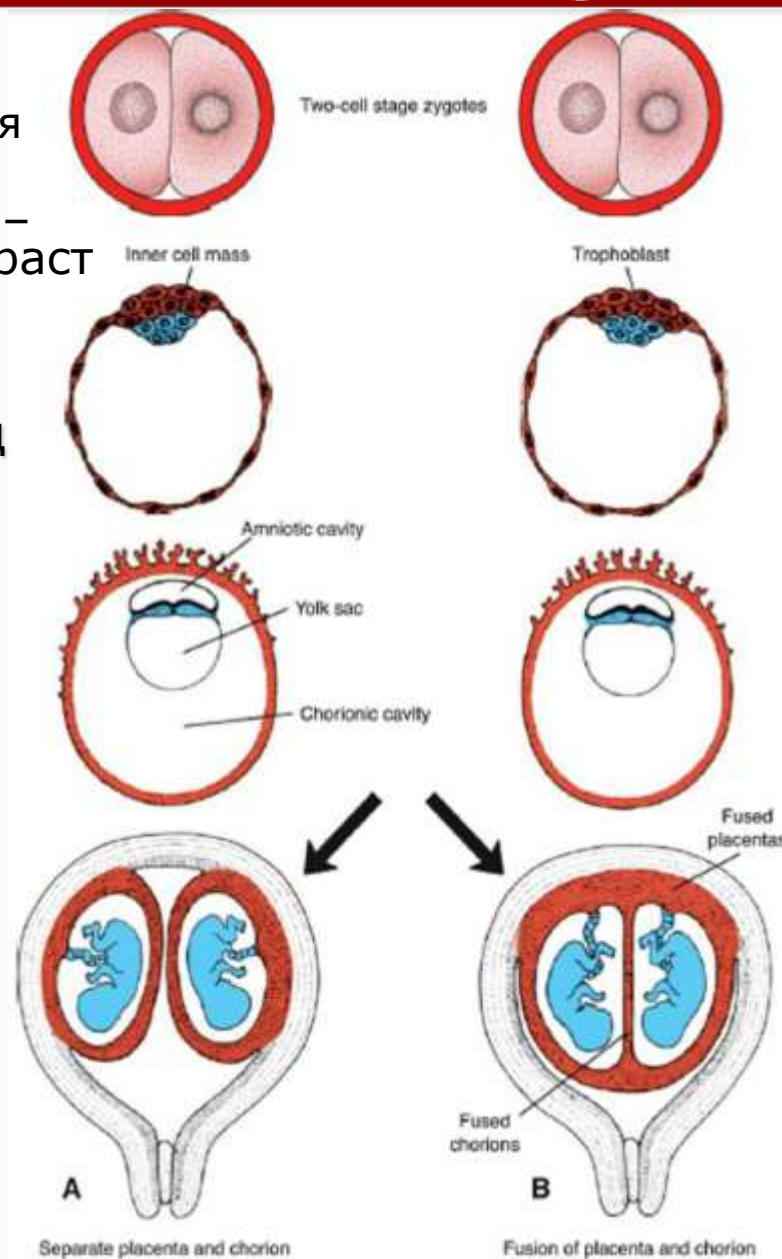
Двуяйчни близнаци

■ Дизиготни фетуси:

- ✓ $\frac{2}{3}$ от всички – 7-11/1000 раждания
- ✓ 90% от близнаците
- ✓ нарастват с майчината възраст – удвояват се на 35-годишна възраст
- ✓ при асистирана репродукция

■ особености:

- ✓ развиват се от два овоцита от II ред
⇒ ДВЕ ЗИГОТИ
- ✓ оплодени от два сперматозоида
- ✓ притежават отделни обвивки (амниална и хориална) ⇒ биамниални и бихориални фетуси
- ✓ притежават отделни плаценти
 - еритроцитен мозаицизъм – при сливане на плацентите
- ✓ могат да бъдат от различни полове
- ✓ различни външни белези
- ✓ различна принадлежност:
 - генетична
 - имунологична
 - кръвногрупова



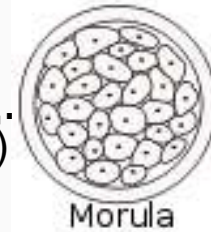
Еднояйчни близнаци

■ Монозиготни фетуси:

- ✓ общ брой – 10 млн. за 2006 год. (0.2% от човешката популация)
- ✓ 3-4/1000 раждания
- ✓ 8% от всички близнаци

■ особености:

- ✓ развиват се от един овоцит от II ред ⇒ една зигота
- ✓ оплоден от един сперматозоид
- ✓ разделени ⇒ два бластомера:
 - отделни плаценти, амнион и хорион (биамниоти, бихориоти)
 - монохориоти, биамниоти
 - монохориоти, моноамниоти
- ✓ свързани (Сиамски) ⇒ аномалии
- ✓ винаги са еднополови
- ✓ идентични външни белези
- ✓ еднаква принадлежност:
 - генетична
 - имунологична
 - кръвногрупова



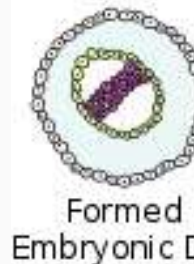
Cleavage
→
Days 1-3



Cleavage
→
Days 4-8



Cleavage
→
Days 8-13



Cleavage
→
Days 13-15



■ Тератология Gr. *τέρας, τέρας* – чудовище:

- ✓ наука за забележимите аномалии в естествения свят – реални и въображаеми
- ✓ Etienne Geoffroy Saint-Hillar (1772-1844)

■ История на тератологията:

- ✓ древността, Средновековие, Ренесанс
- ✓ научна ера – експериментална тератология
 - Mary Shelley's *Frankenstein* (1818)

■ Принципи на тератологията:

- ✓ склонността към тератогенеза зависи от генотипа на развиващия се плод и майчиния геном
- ✓ податливостта към тератогени варира в зависимост от етапа на развитие по време на експозицията
- ✓ манифестирането на абнормално развитие зависи от дозата и времето на действие на тератогена
- ✓ тератогените действат по специфични начини (механизми) върху развиващите се клетки и тъкани за да инициират абнормална ембриогенеза
- ✓ проявите на абнормално развитие са смърт, различни малформации, забавяне на растежа и функционални нарушения



ETIENNE GEOFFROY ST. HILLAR,
(Zoologie),
Membre de l'Académie des Sciences,
Doyen de l'Université (1800-1810) de St. Louis, 1810.



A conjoined goddess (6500 BC)
from Anatolia (Stevenson 1993).

**Светилище от
Çatal Hüyük,
Турция**





Тератогенеза (monster making):

- ✓ създаване на фетална уродливост
- ✓ образуване на вродени малформации
- ✓ вероятност за многоплодие – 0.5-1%

Teratogenesis



Вродени малформации (аномалии):

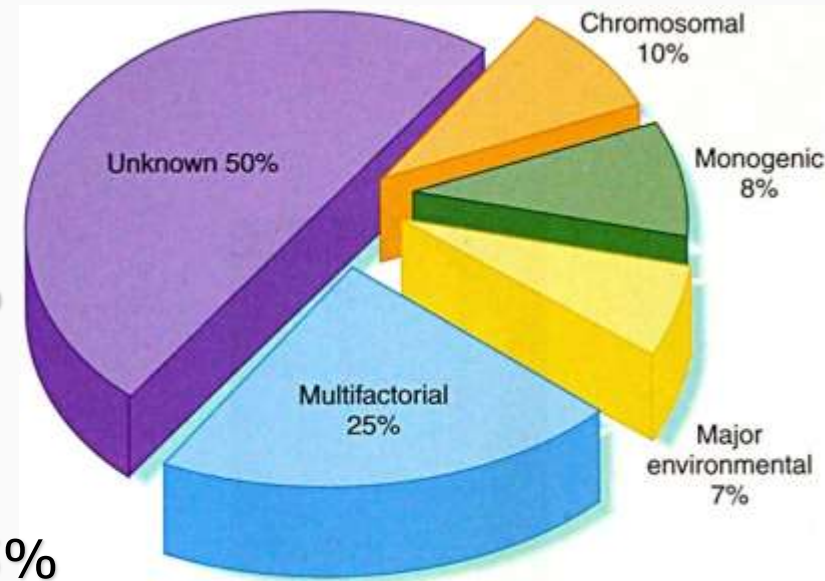
- ✓ структурни, функционални, метаболитни и поведенчески дефекти при раждането

Структурни аномалии – 4-6%:

- ✓ 2-3% от новородените
- ✓ 2-3% до 5-год. възраст
- ✓ 21% от детската смъртност

Тератогенеза – етиология:

- ✓ неизвестна причина – 40-60%
- ✓ генетични фактори – 15-18%
- ✓ фактори на околната среда – 7-10%
- ✓ комбинирана причина – 20-25%



Рискови тератогенни периоди

■ Фази:

- ✓ “чувствителна” –
бластогенеза и ембриогенеза
- ✓ “критична” – периоди:
 - предембрионален
(предиференционен)
 - ембрионален
 - фетален

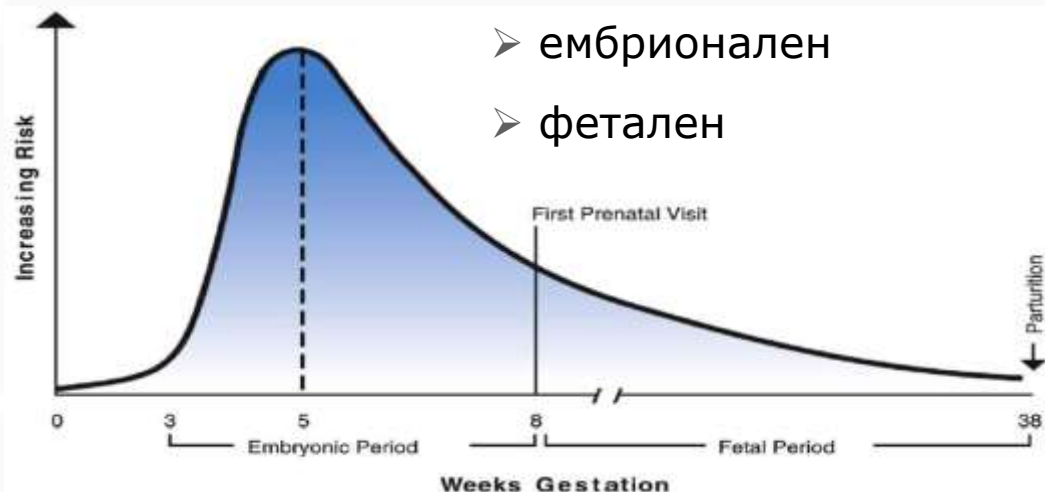


TABLE 9.1 Teratogens Associated with Human Malformations

Teratogen	Congenital Malformations
Infectious agents	
Rubella virus	Cataracts, glaucoma, heart defects, hearing loss, tooth abnormalities
Cytomegalovirus	Microcephaly, visual impairment, intellectual disability, fetal death
Herpes simplex virus	Microphthalmia, microcephaly, retinal dysplasia
Varicella virus	Skin scarring, limb hypoplasia, intellectual disability, muscle atrophy
Toxoplasmosis	Hydrocephalus, cerebral calcifications, microphthalmia
Syphilis	Intellectual disability, hearing loss
Physical agents	
X-rays	Microcephaly, spina bifida, cleft palate, limb defects
Hyperthermia	Anencephaly, spina bifida, intellectual disability
Chemical agents	
Thalidomide	Limb defects, heart malformations
Aminopterin	Anencephaly, hydrocephaly, cleft lip and palate
Diphenylhydantoin (phenytoin)	Fetal hydantoin syndrome: facial defects, intellectual disability
Valproic acid	Neural tube defects; heart, craniofacial, and limb anomalies
Trimethadione	Cleft palate, heart defects, urogenital and skeletal abnormalities
Topamax (topiramate)	Cleft lip and/or cleft palate
Lithium	Heart malformations
SSRIs	Heart malformations, neural tube defects, anal atresia, facial clefts, and many other defects
Opioids [codeine, hydrocodone, oxycodone]	Neural tube defects, heart defects, gastroschisis
Amphetamines	Cleft lip and palate, heart defects
Warfarin	Skeletal abnormalities [nasal hypoplasia, stippled epiphyses]
ACE inhibitors	Growth retardation, fetal death
Mycophenolate mofetil	Cleft lip and palate, heart defects, microtia, microcephaly
Alcohol	FAS, short palpebral fissures, maxillary hypoplasia, heart defects, intellectual disability
Isotretinoin (vitamin A)	Isotretinoin embryopathy: small, abnormally shaped ears, mandibular hypoplasia, cleft palate, heart defects
Industrial solvents	Spontaneous abortion, prematurity, low birth weight, heart, craniofacial, and neural tube defects
Organic mercury	Neurological symptoms similar to those of cerebral palsy
Lead	Growth retardation, neurological disorders
Hormones	
Androgenic agents	Masculinization of female genitalia: fused labia, clitoral hypertrophy [ethisterone, norethisterone]
DES	Malformation of the uterus, uterine tubes, and upper vagina; vaginal cancer; malformed testes
Maternal diabetes	Various malformations; heart and neural tube defects most common
Maternal obesity	Neural tube defects, heart defects, omphalocele

SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; ACE, angiotensin-converting enzyme; FAS, fetal alcohol syndrome; DES, diethylstilbestrol.

Тератогенни фактори



CATALOG OF
TERATOGENIC
AGENTS ELEVENTH
EDITION
Thomas H. Shepard, M.D.
Ronald J. Lemire, M.D.

TABLE 9.1 Teratogens Associated with Human Malformations

Teratogen	Congenital Malformations
Infectious agents	
Rubella virus	Cataracts, glaucoma, heart defects, hearing loss, tooth abnormalities
Cytomegalovirus	Microcephaly, visual impairment, intellectual disability, fetal death
Herpes simplex virus	Microphthalmia, microcephaly, retinal dysplasia
Varicella virus	Skin scarring, limb hypoplasia, intellectual disability, muscle atrophy
Toxoplasmosis	Hydrocephalus, cerebral calcifications, microphthalmia
Syphilis	Intellectual disability, hearing loss
Physical agents	
X-rays	Microcephaly, spina bifida, cleft palate, limb defects
Hyperthermia	Anencephaly, spina bifida, intellectual disability
Chemical agents	
Thalidomide	Limb defects, heart malformations
Aminopterin	Anencephaly, hydrocephaly, cleft lip and palate
Diphenylhydantoin [phenytoin]	Fetal hydantoin syndrome: facial defects, intellectual disability
Valproic acid	Neural tube defects; heart, craniofacial, and limb anomalies
Trimethadione	Cleft palate, heart defects, urogenital and skeletal abnormalities
Topamax [topiramate]	Cleft lip and/or cleft palate
Lithium	Heart malformations
SSRIs	Heart malformations, neural tube defects, anal atresia, facial clefts, and many other defects
Opioids [codeine, hydrocodone, oxycodone]	Neural tube defects, heart defects, gastroschisis
Amphetamines	Cleft lip and palate, heart defects
Warfarin	Skeletal abnormalities [nasal hypoplasia, stippled epiphyses]
ACE inhibitors	Growth retardation, fetal death
Mycophenolate mofetil	Cleft lip and palate, heart defects, microtia, microcephaly
Alcohol	FAS, short palpebral fissures, maxillary hypoplasia, heart defects, intellectual disability
Isotretinoin (vitamin A)	Isotretinoin embryopathy: small, abnormally shaped ears, mandibular hypoplasia, cleft palate, heart defects
Industrial solvents	Spontaneous abortion, prematurity, low birth weight, heart, craniofacial, and neural tube defects
Organic mercury	Neurological symptoms similar to those of cerebral palsy
Lead	Growth retardation, neurological disorders
Hormones	
Androgenic agents	Masculinization of female genitalia: fused labia, clitoral hypertrophy [ethisterone, norethisterone]
DES	Malformation of the uterus, uterine tubes, and upper vagina; vaginal cancer; malformed testes
Maternal diabetes	Various malformations; heart and neural tube defects most common
Maternal obesity	Neural tube defects, heart defects, omphalocele

SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; ACE, angiotensin-converting enzyme; FAS, fetal alcohol syndrome; DES, diethylstilbestrol.

■ Тератогенни фактори – предизвикват аномалии:

- ✓ фактори на околната среда – тератогени
- ✓ генетични фактори
- ✓ химични агенти

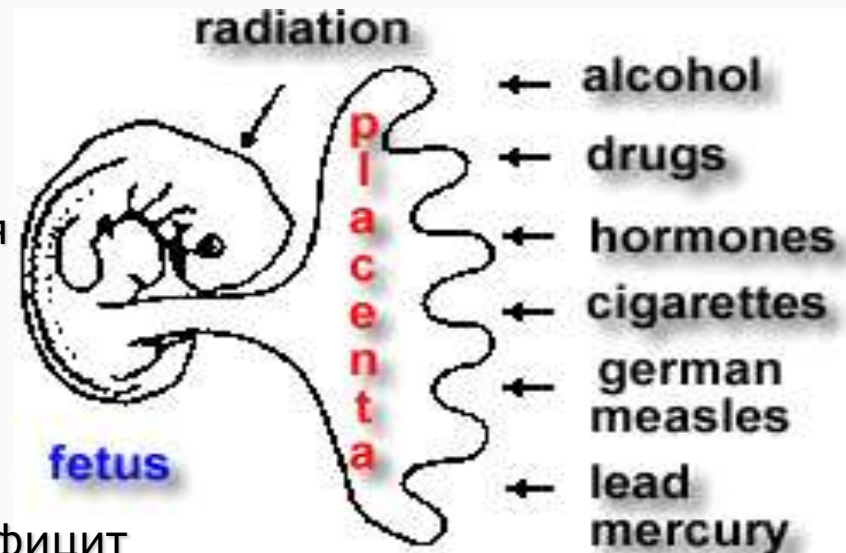
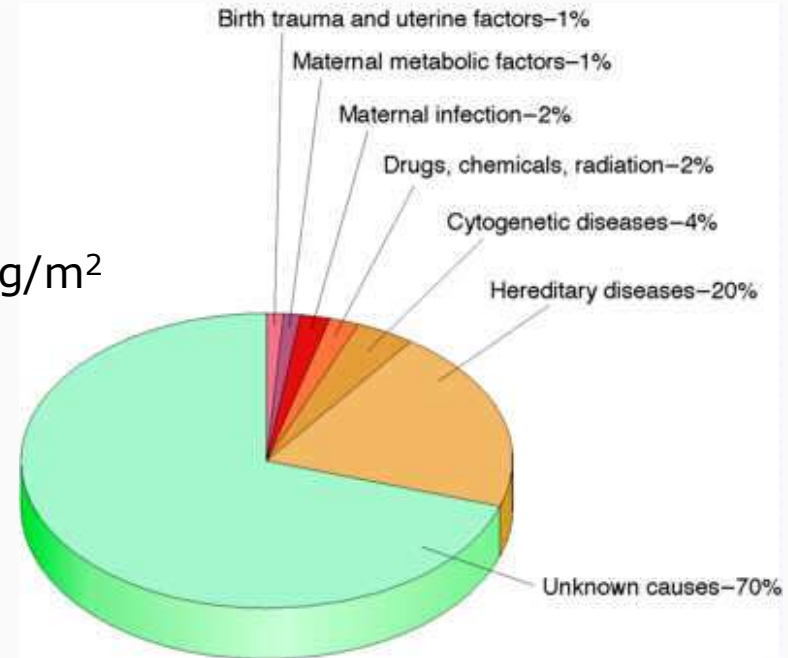
■ Ефект на тератогените:

- ✓ майчин&фетален генотип
- ✓ доза и продължителност на въздействие на агента
- ✓ етапа на развитие



Фактори на околната среда:

- ✓ болести на майката:
 - диабет и затлъстяване – BMI >29kg/m²
 - фенилкетонурия
- ✓ инфекциозни агенти:
 - вирусни инфекции
 - рубеола, варицела
 - цитомегаловирус
 - генитален херпес вирус
 - HIV вирус
 - невирусни инфекции
 - токсоплазма и сифилис
- ✓ екофактори:
 - йонизираща радиация
 - други физични фактори – температура, газове ⇒ хипоксия
 - тежки метали – Hg, Pb
 - химични вещества, вкл. лекарствени препарати
 - сперматогенни фактори – алкохол, никотин, хормони
 - метаболитен дисбаланс и хранителен дефицит – йоден дефицит



Химични тератогени

✓ *Phocomelia*: липса на проксималната част на крайниците



Thalidomide:

- ✓ въведен в практиката като седативно средство през 1950 г.
- ✓ приет от бременни жени във връзка със сутрешно повръщане
- ✓ резултат: 10-12 000 новородени с фокомелия
- ✓ Д-р Widukind Lenz в Германия и Д-р McBride в Австралия
- ✓ антинеопластични средства, антипсихотици и антидепресанти



Генетични фактори

Генетични фактори:

- ✓ хромозомни дефекти
- ✓ генни мутации

Хромозомни дефекти:

✓ промяна в структурата:

- транслокации – синдром на Down
- делеции
- кръгови хромозоми
- дупликации
- инверзии
- центрични фрагменти



✓ промяна в броя – анеуплоидия:

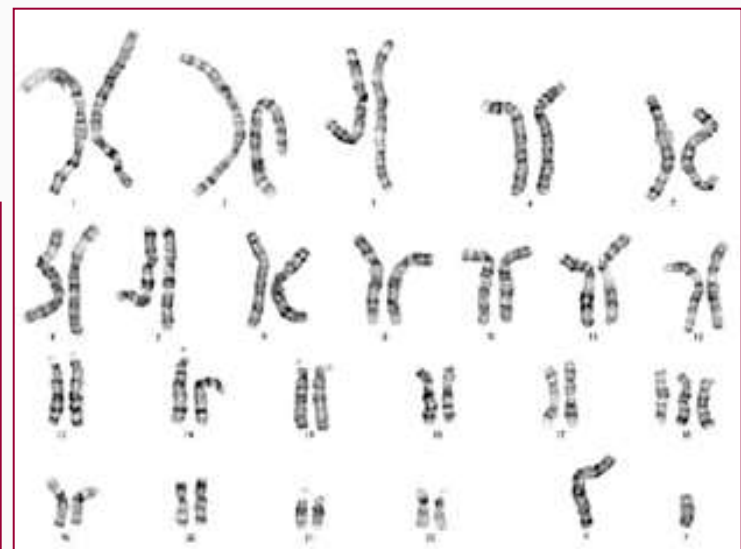
- тризомия 13 – синдром на Patau
- тризомия 18 – синдром на Edwards



✓ аномалии на половите хромозоми

TABLE 8-3 Variations in Numbers of Sex Chromosomes

Sex chromosome complement	Incidence	Phenotype	Clinical factors
XO	1:3000	Immature female	Turner syndrome: short stature, webbed neck, high and arched palate (Fig. 8.8).
XX		Female	Normal
XY		Male	Normal
XXY	1:1000	Male	Klinefelter syndrome: small testes, infertility, often tall with long limbs
XYY	1:1000	Male	Tall, normal appearance; reputed difficulty with impulsive behavior
XXX	1:1000	Female	Normal appearance, mental retardation (up to one third of cases), fertile (in many cases)



Видове малформации

- Вродени малформации (аномалии, родови дефекти):
 - ✓ структурни, функционални, метаболитни и поведенчески дефекти при раждането

- **малформации** – по време на органогенезата (3 – 8 г.с.):

- ✓ пълна или частична липса на структура
- ✓ промяна в нормалната ѝ конфигурация

- **разрушаване** –

вследствие на деструктивни процеси:

- ✓ морфологична увреда на оформени структури

- **деформации** – вследствие на механични сили:

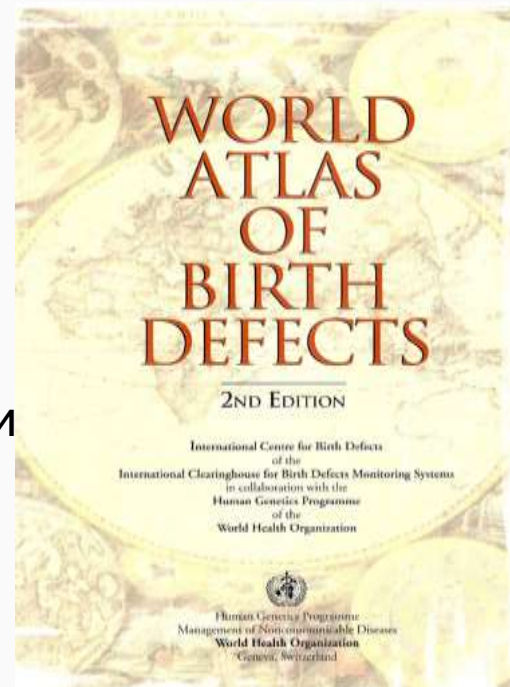
- ✓ често засягат мускулоскелетната система
- ✓ могат да бъдат обратими постнатално

- **синдром:**

- ✓ група аномалии, които се срещат заедно и имат специфична обща причина

- **асоциация:**

- ✓ неслучайна поява на две или повече аномалии, които се срещат едновременно по-често, отколкото поотделно



Дисморфология

- дисморфология:

- ✓ наука за вродените малформации у човек (родови дефекти), техния произход и точна номенклатура

- дисморфизъм:

- ✓ аномалия в морфологичното развитие
- ✓ аломорфизъм
- ✓ способност за изява в други различни морфологични форми

- медицинско приложение:

- ✓ клон на клиничната генетика
- ✓ клинична дисморфология



There are all kinds of classification and data challenges that are tough to overcome [in birth defect surveillance]. It almost makes cancer tracking look easy.

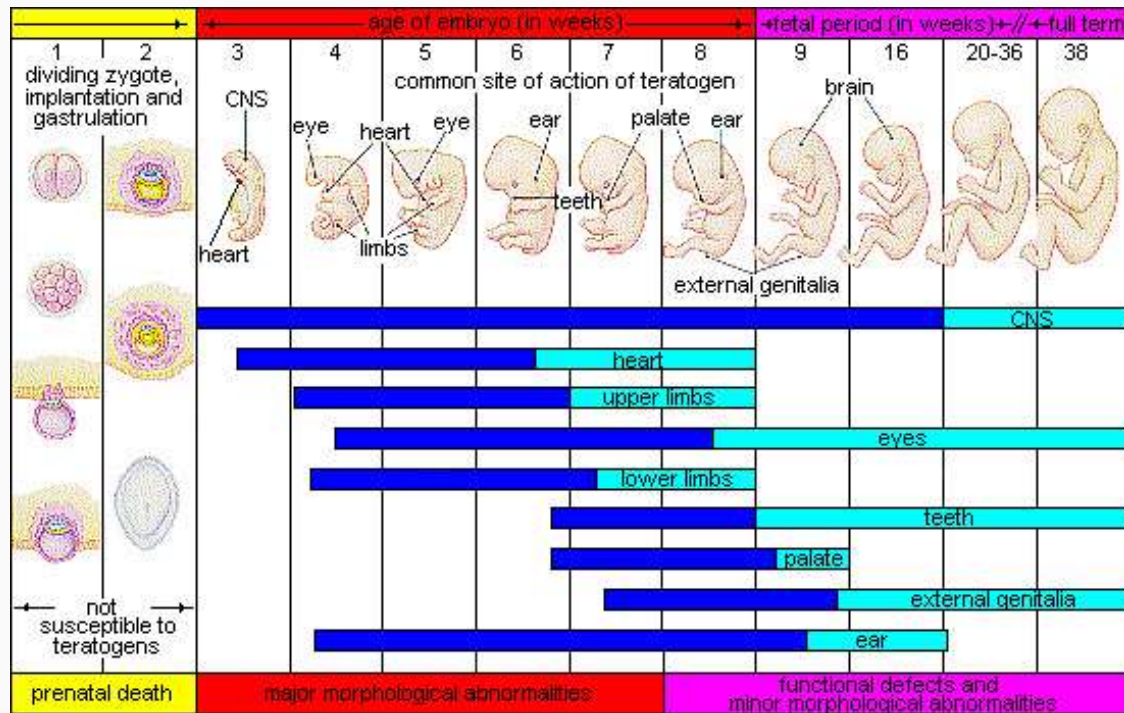
—Ted Schettler

Science and Environmental Health Network

- Незначителни структурни аномалии – при 15% от новородените:
 - ✓ микротия (малки уши), пигментни петна и др.
 - ✓ често са асоциирани с големи структурни аномалии – 3% по-голям риск с една, 10% с две и 20% с три и повече малки аномалии от развитие на големи структурни аномалии

■ Конгенитални аномалии (дефекти на новороденото) – при 4-6% от новородените:

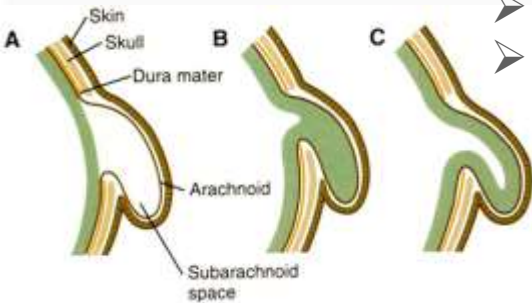
- ✓ водеща причина за ~25% от смъртните изходи при новородените
- ✓ 2-3% от живородените
- ✓ 2-3% при деца до 5-годишна възраст



Вродени малформации

■ Значими конгенитални аномалии:

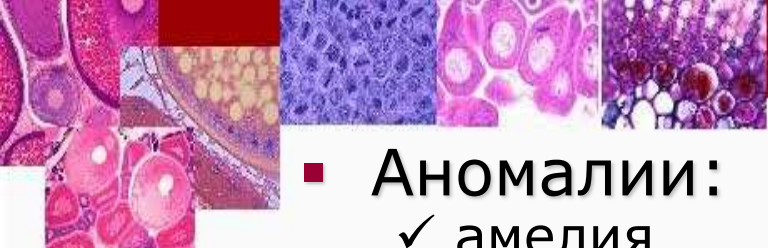
- ✓ дефекти на нервната тръба
 - аненцефалия, менингоцеле и др.
- ✓ дефекти на други органи от:
 - двигателен апарат и сърдечно-съдова система
 - храносмилателна и дихателна системи
 - пикочо-полова система



✓ дицефални свързани близнаци

		Main Embryonic Period (in weeks)						Fetal Period (in weeks)					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	16	32	38		
Period of dividing zygote, implantation, and bilaminar embryo 													
Morula Amnion Blastocyst Embryonic disc		Neural tube defects (NTDs) Mental retardation CNS											
Embryonic disc Amnion Blastocyst Embryonic disc		TA, ASD, and VSD Heart											
Not susceptible to teratogenesis Death of embryo and spontaneous abortion common		Amelia/Meromelia Upper limb Amelia/Meromelia Lower limb Cleft lip Upper lip											
		Low-set malformed ears and deafness Ears											
		Microphthalmia, cataracts, glaucoma Eyes											
		Enamel hypoplasia and staining Teeth											
		Cleft palate Palate											
		Masculinization of female genitalia External genitalia											
		TA – Truncus arteriosus; ASD – Atrial septal defect; VSD – Ventricular septal defect											
		Major congenital anomalies						Functional defects and minor anomalies					

Деформации на крайниците



■ Аномалии:

- ✓ амелия
- ✓ хемимелия
- ✓ меромелия
- ✓ фокомелия



TABLE 10-2 Common Structural Types of Limb Malformations

Term	Description
Amelia (ectromelia)	Absence of an entire limb
Acheiria, apodia	Absence of hands, feet
Phocomelia	Absence or shortening of proximal limb segments
Hemimelia	Absence of pre- or postaxial parts of limb
Meromelia	General term for absence of part of a limb
Ectrodactyly	Absence of any number of digits
Polydactyly	Excessive number of digits
Syndactyly	Presence of interdigital webbing
Brachydactyly	Shortened digits
Split hand or foot	Absence of central components of hand or foot

■ Аномалии на пръстите:

- ✓ ектродактилия
- ✓ полидактилия
- ✓ синдактилия
- ✓ брахидактилия



✓ bird-boy
A. Paré (1520)



Видове малформации

- **Асиметрично свързани близнаци:**

- ✓ 10% от всички случаи

- **разновидности:**

- ✓ автозит

- независим близнак от двойката свързани близнаци

- нормален, напълно развит

- ✓ паразит

- по-малък и неоформен, силно недоразвит



Свързани близнаци

■ Симетрично свързани (Сиамски) близнаци:

- ✓ идентични близнаци със свързани *in utero* тела
- ✓ честота – 1:50000-100000 раждания
- ✓ честота на оцеляване – около 25%
- ✓ по-голяма честота (3:1) при сестри

■ форми:

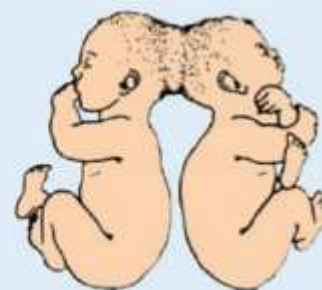
- ✓ *thoracopagus* – 56%
- ✓ *craniopagus* – 6%
- ✓ *pygopagus* – рядко срещано



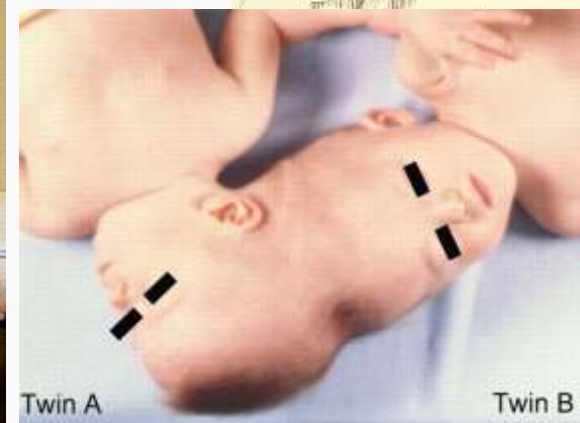
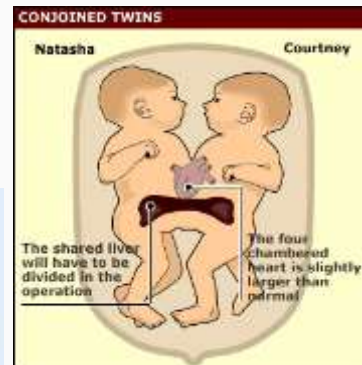
Thoracopagus



Pygopagus



Craniopagus



Разделяне на свързани близнаци



And on a happier note...
Siamese twins who were separated
at birth were rejoined today
after twenty-three years!



"WELL SO MUCH FOR THE SECOND OPINION, SHOULD WE TRY FOR TWO MORE?"

Благодаря...