

Дисморфология

Вродени аномалии -
основни понятия, видове,
диференциална диагноза
и клинично значение

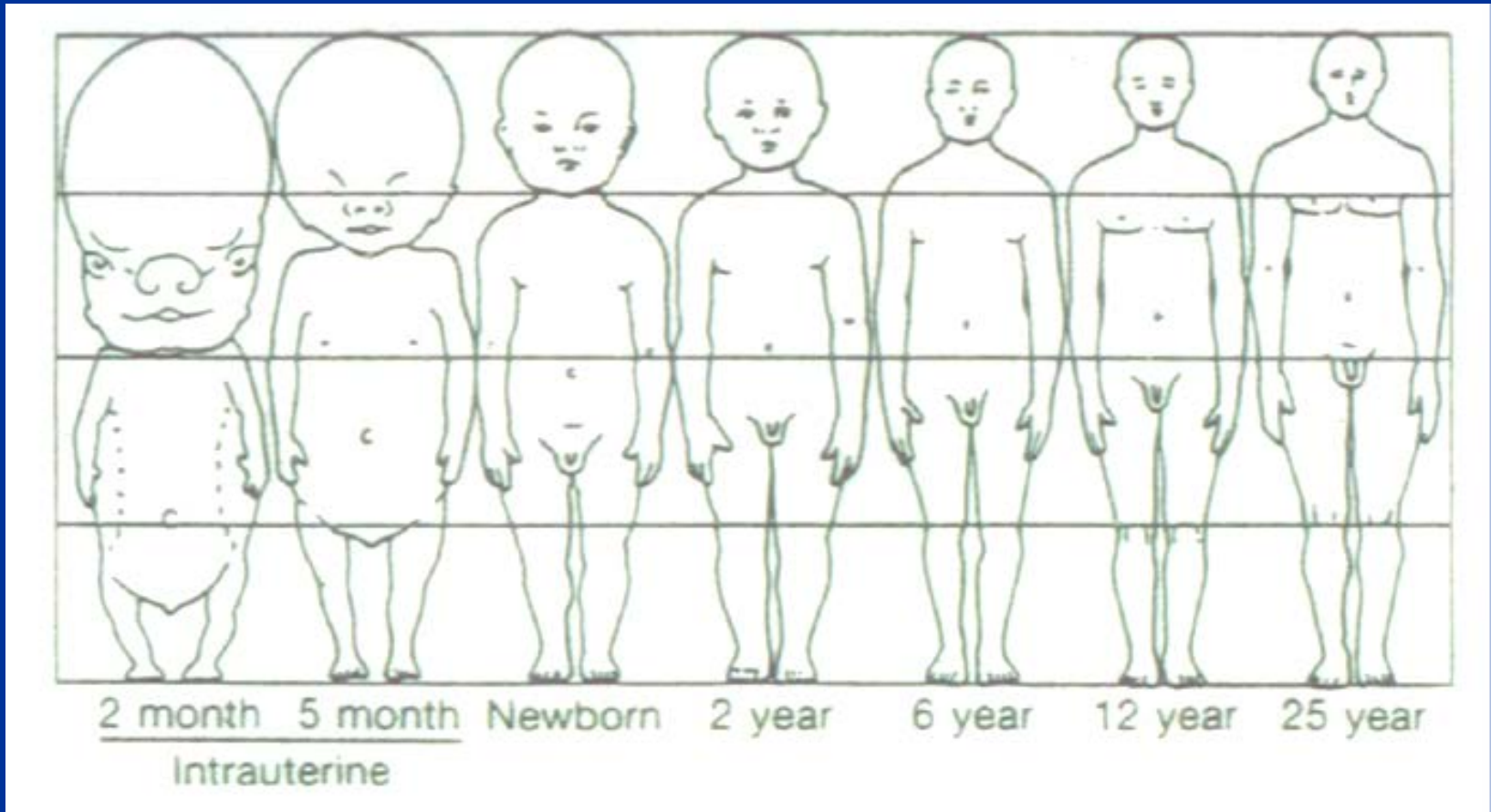
Дисморфология

- Предмет - Клинично идентифициране и описание на вродените структурни дефекти при човека
- История - Терминът „dysmorphology“ е използван за първи път от д-р Дейвид Смит през 1960 год. за да опише изучаването на вродените аномалии при човека.
- “dysmorphologia”
 - dys - отклонение, нарушение
 - morpho - структура

Антропометрия

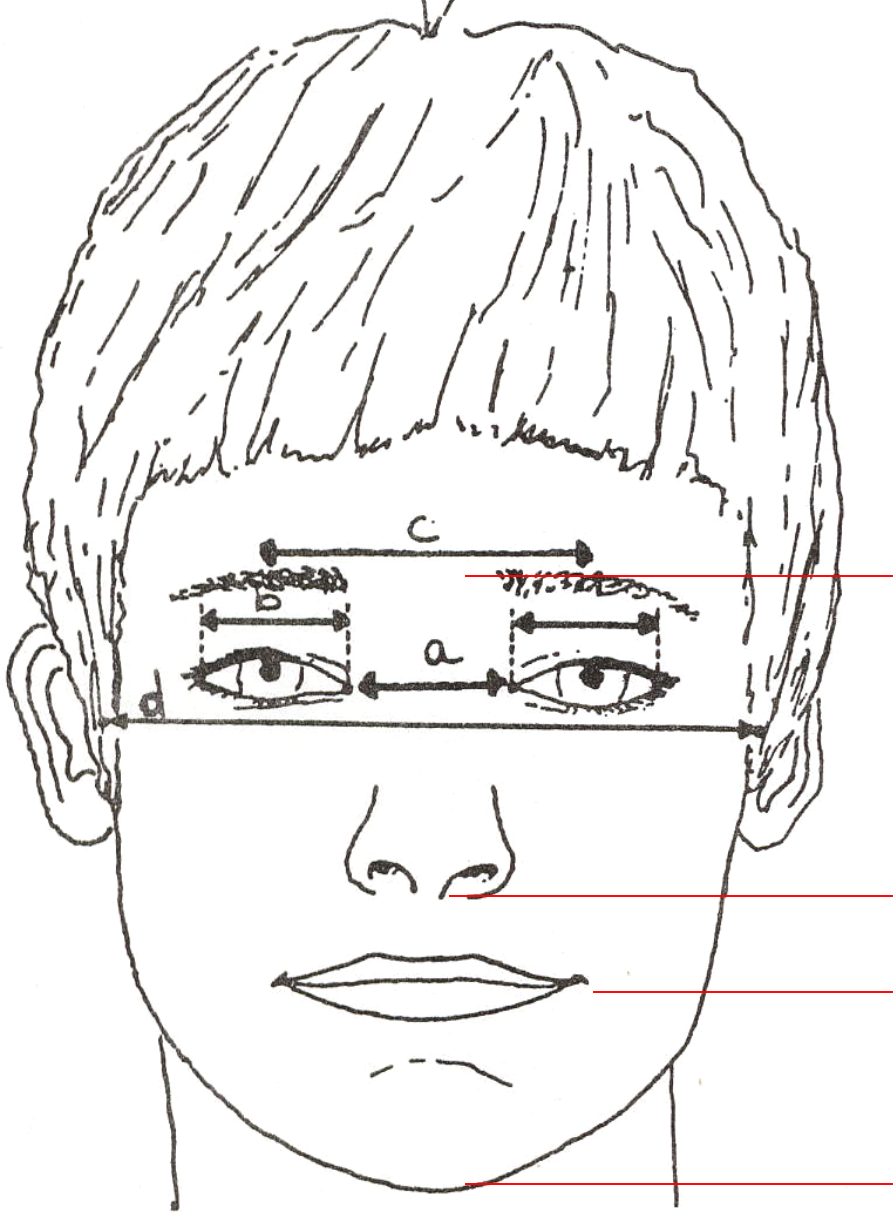
- **Определение -**
 - Наука за измерванията в човешкото тяло
 - Техники за оценка на размера, пропорциите и състава на части от човешкото тяло
- **Антропометрията в помощ на дисморфологията**
- **Антропометричните измервания се използват в случаи, когато има съмнение за вродени аномалии.**

General morphological aspect



Progressive phenotype – change in the proportion of human body

Face



Upper face

Middle face

Lower face

Round, narrow, long, large face...

Upper face

- 1) Forehead
- 2) Eyebrows
- 3) **Eyes:**
 - Orientation of palpebral fissures
 - **Eye distance**

- Intercanthal distance : **a**
- Palpebral fissure: **b**
- Interpupillary distance: **c**
- Bitemporal distance: **d**

Standard:

$$a = b$$

$$c/d = 1/2 \text{ (more precise)}$$

Hypertelorism :

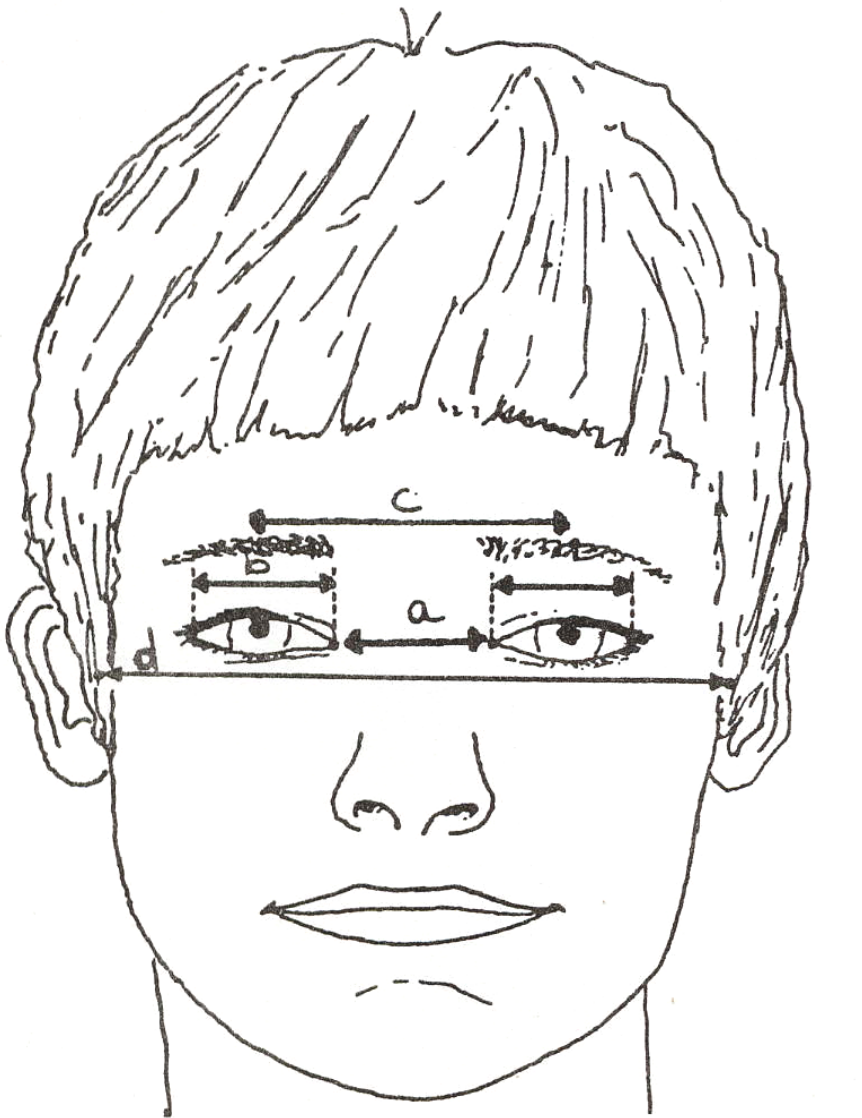
$$a > b$$

$$c/d > 1/2$$

Hypotelorism :

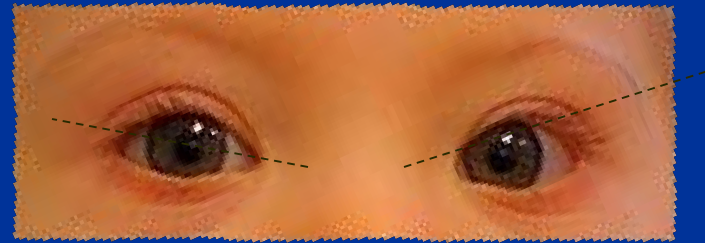
$$a < b$$

$$c/d < 1/2$$



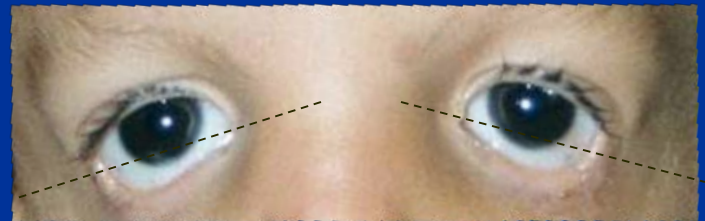
Palpebral fissures

Up-slanting

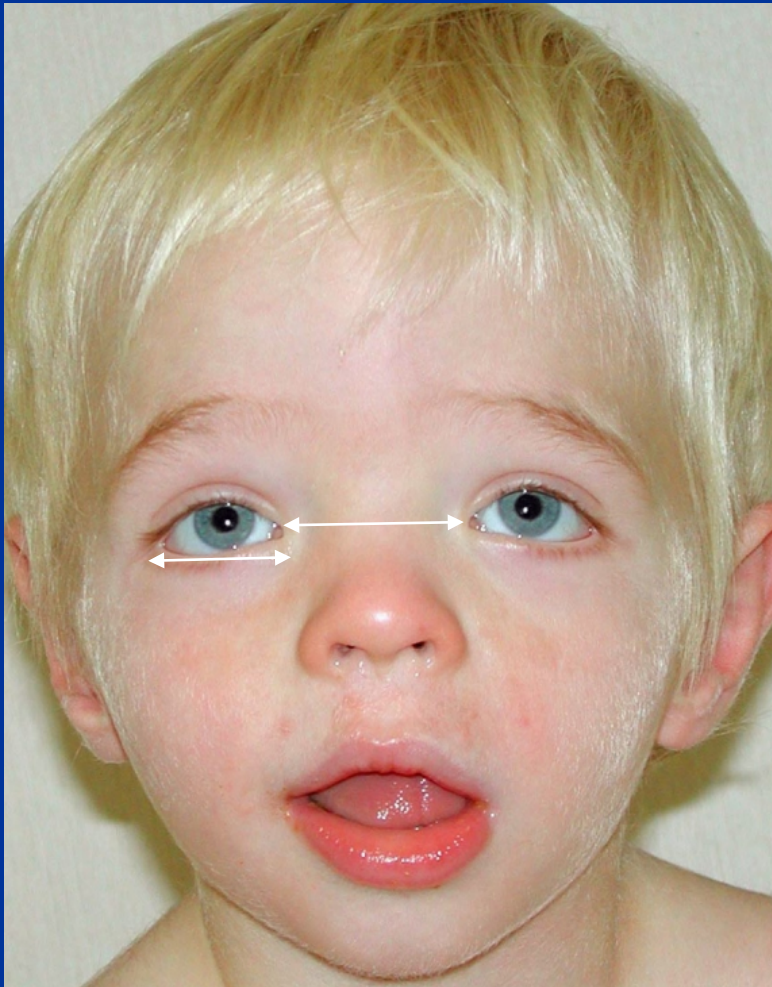


Down syndrome

Down slanting



Treacher Collins syndrome



Hypertelorism
Coffin-Lowry syndrome



Hypotelorism
Holoprosencephaly Microforme

ОСНОВНИ ПОНЯТИЯ

Вродена аномалия

- **Определение** - Морфологичен дефект на определена част от тялото, която променя основната структура или конфигурация на околните или ембриологично свързани с нея други части на тялото
- **Грешка в морфогенезата**
- **Основен елемент на малформативния синдром**

ОСНОВНИ ПОНЯТИЯ

Видове вродени аномалии

Според етиологичния фактор, времето и механизма на действие:

- Малформация
- Деформация
- Дисрупция

ОСНОВНИ ПОНЯТИЯ

Множествени аномалии -
дисморфични комплекси

- Малформативен синдром
- Секвенция
- Асоциация

ОСНОВНИ ПОНЯТИЯ

Малформация

- **Определение** - Морфологичен дефект на орган или участък, който се дължи на ендогенно обусловено нарушение в развитието
- **Първичен дефект** в морфогенезата
- Най-често възниква рано в ембрионалния период (8 седм след оплождане; 3-10 г.с.)
- **Не се коригират спонтанно**
- **Причини** - хромозомни, генни дефекти, тератогенни въздействия, неясни

Малформация

Дефекти в морфогенезата

- **Непълна морфогенеза**
 - √ аплазия / хипоплазия (ан офталмия / микрофталмия)
 - √ непълно разделяне (синдактилия)
 - √ непълно срастване (цепка на небце, Spina bifida aperta)
 - √ непълно преграждане (междукамерен дефект) и т.н.
- **Повишена морфогенеза (полидактилия)**
- **Аберантна морфогенеза (на необичайно място)**

Ембрионално развитие

16 ден - имплантация

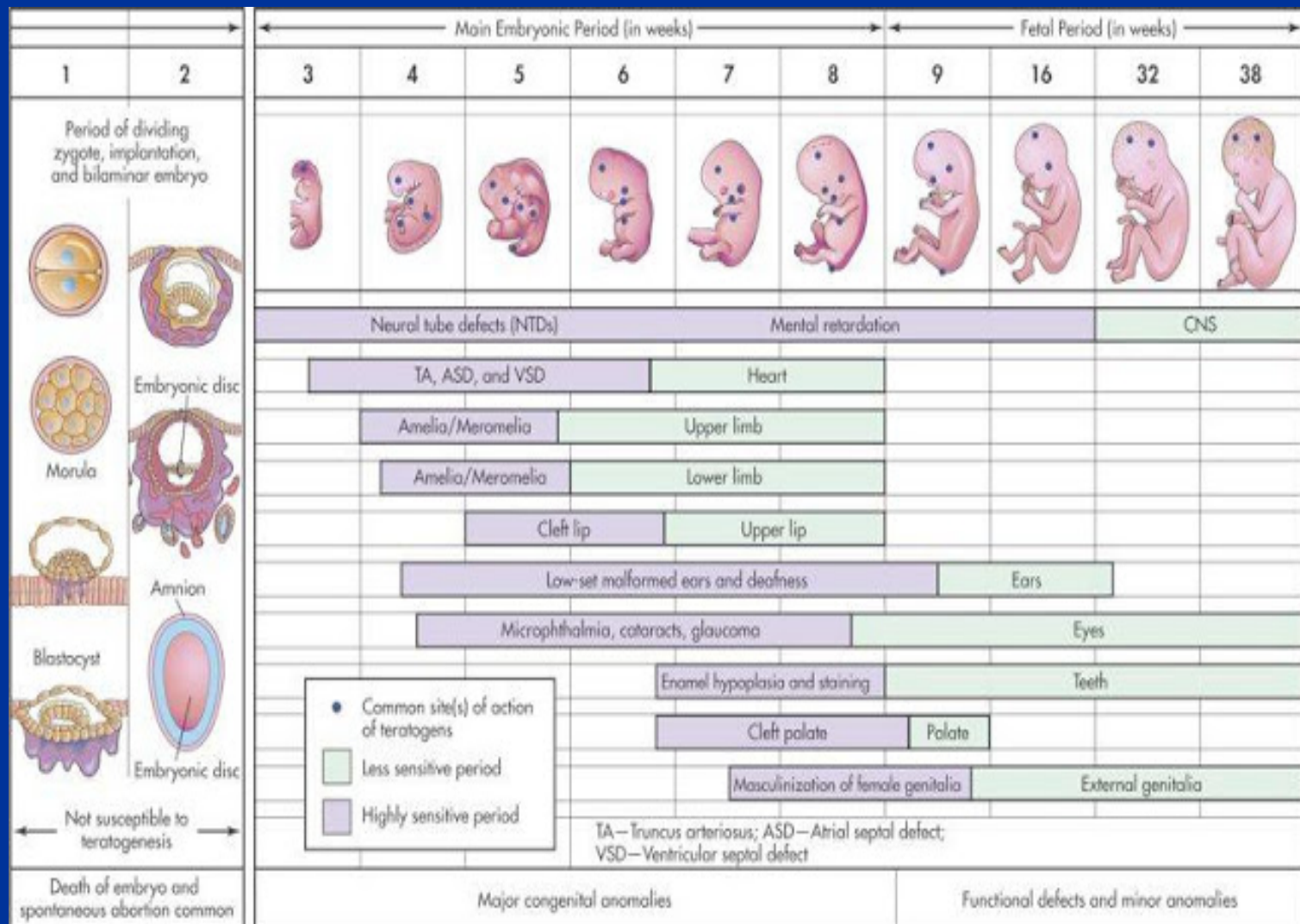
19 ден - формиране на невралната
пластина

25-27 ден - затваряне на невралната тръба

30 ден - зачатъци на крайници

5-7 седмица - оформяне на сърце и
бъбреци

7-10 седмица - полова диференциация



Малформация

- Големи малформации
- Малки малформации
- Малформативна секвенция (последователност)
- Асоциация
- Малформативен синдром
- Неспецифичност на малформациите

Големи малформации

- Малформации с функционално, медицинско или хирургично / козметично значение
- Когато са **изолирани**, най-често са полигенно / мултифакторно унаследяващи се вродени аномалии (вродена пилорна стеноза, цепка на устна/небце, Spina bifida aperta, вроден сърдечен порок)
- Когато са **множествени**, могат да се дължат на хромозомни, моногенни дефекти или тератогенни въздействия

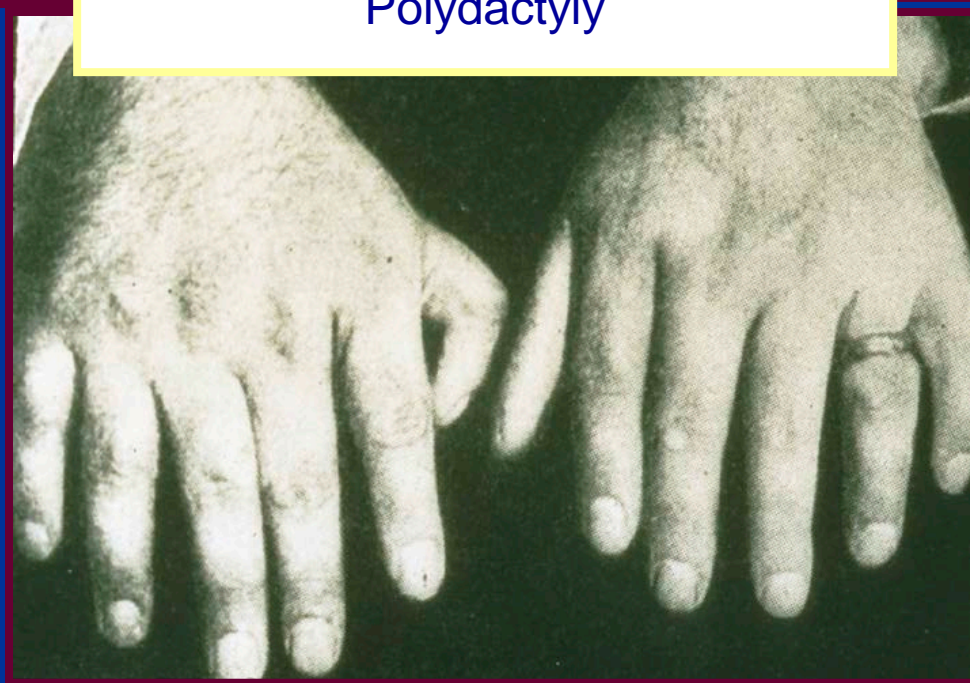
Големи малформации

- Малформации с функционално, медицинско и хирургично значение.





Polydactyly



Малки малформации

- Малки морфологични белези, с незначително или без известно функционално / медицинско значение, наричат се още *дисморфични стигми*
- Откриват се в **2-4%** от човешката популация (в 15% от новородените)
- Клинично значение на малките малформации – когато са **съчетани с голяма малформация** или са налице **3 или повече малки малформации** (в 90% от новородените с 3 или повече малки малформации е налице и голяма малформация)

Малки малформации



Малки малформации – като “варианти на нормата”

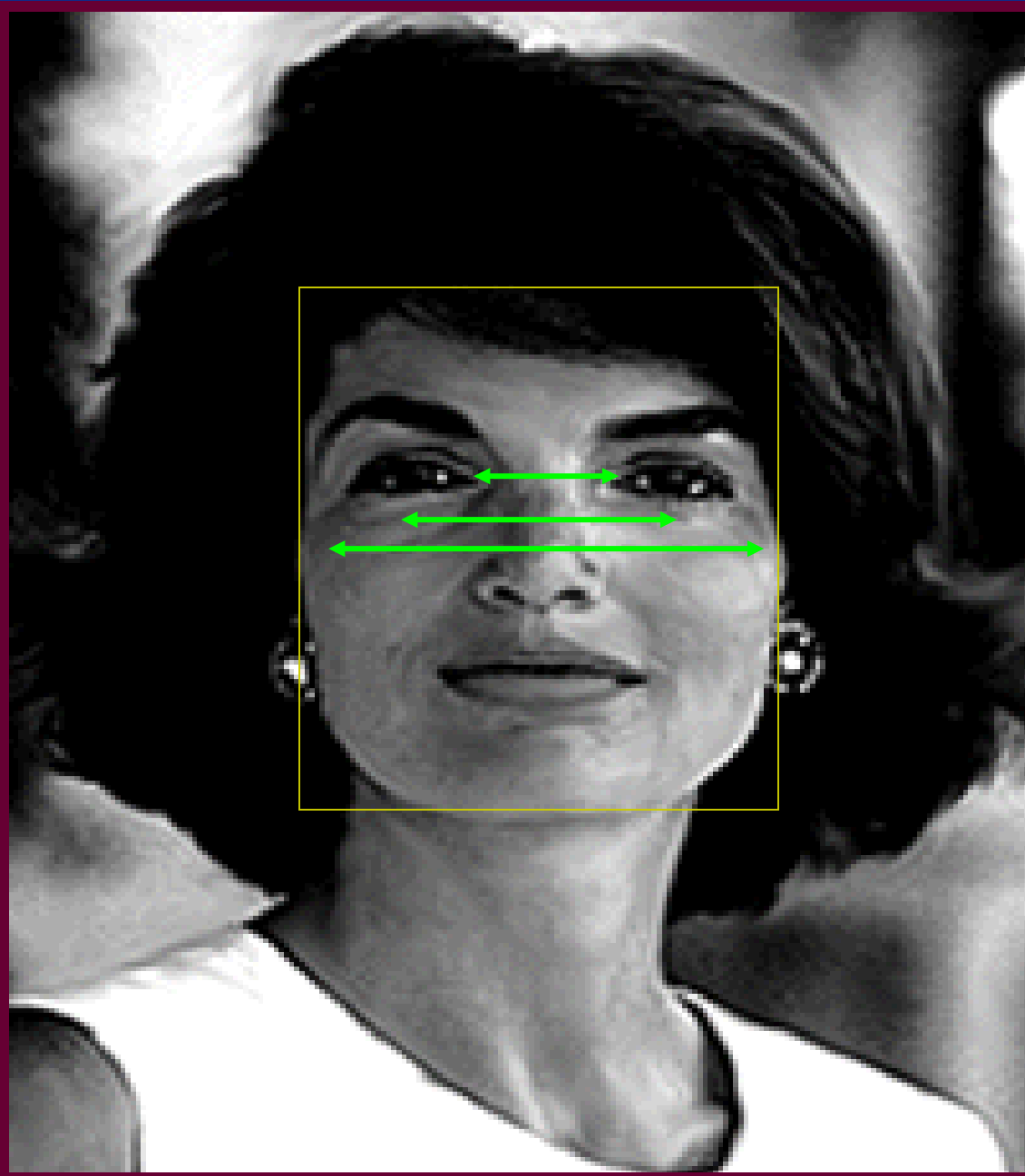
- **“Нормални” морфологични белези**, представляващи варианти на нормата, без медицинско значение, главно с козметичен ефект.
- Откриват се в **> 4%** от човешката популация
- Често имат **характер на фамилни белези**, унаследяват се полигенно / мултифакторно

Съществуването на вариации във фенотипните белези е нормално



- “нормален” спектър на вариации в морфологичните белези, без медицинско значение (например epicanthal folds, hypertelorism, различна форма на носа, ушите)





Hypertelorism

Основни понятия

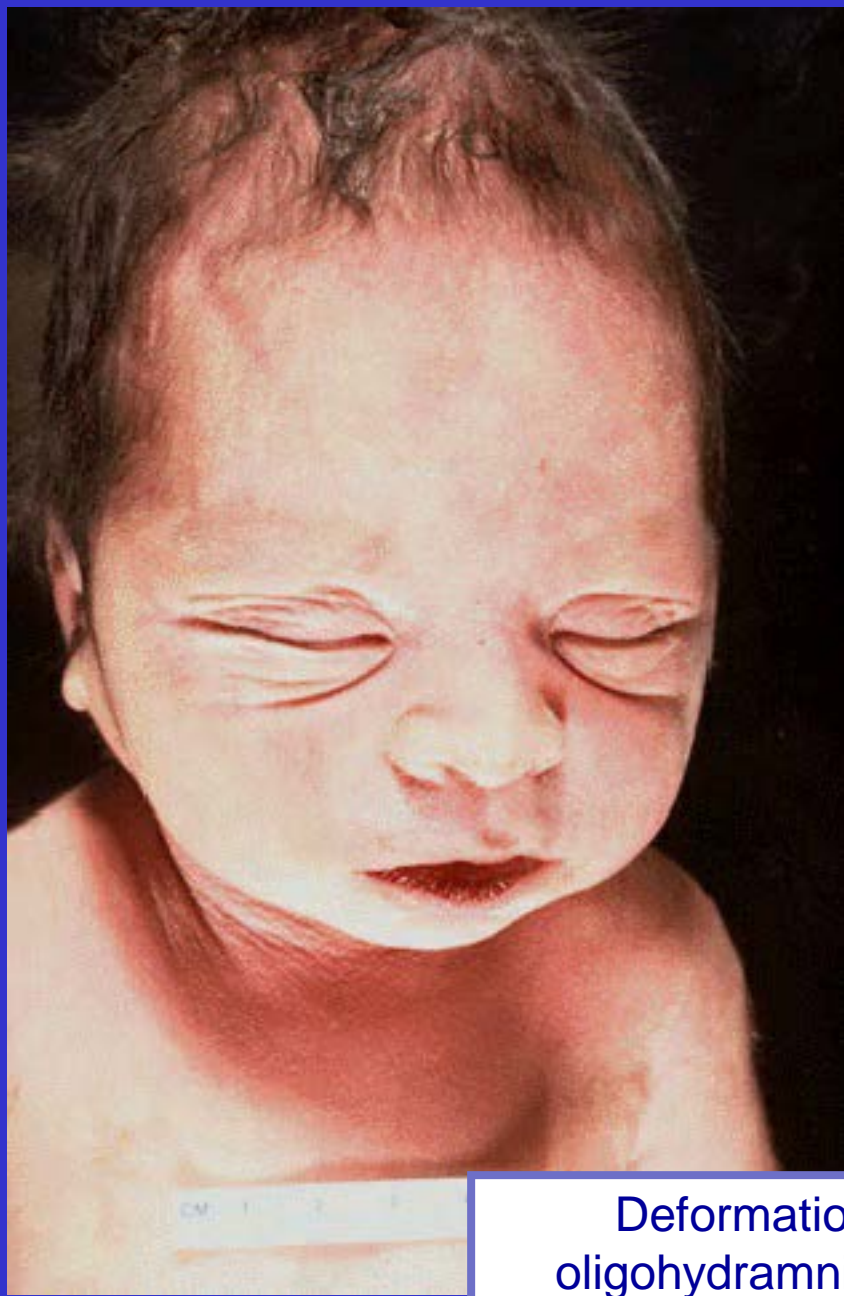
Деформация

- **Определение** - Аномалия във формата или положението на част от тялото, причинена от механични (недисруптивни) въздействия
- **Вторично** възникващ дефект
- Обикновено възниква в по-късния период на **фетално развитие** (от 9-та седм. след оплождане/ след 10 г.с. до раждане)
- Подлежи често на **спонтанна** или **ортопедична корекция**

Основни понятия

Деформация

- **Причини:**
 - ✓ **механични въздействия** (криви ходила, луксация на тазобедрена става)
 - ✓ **функционално обусловени** (артрогрипоза при конгенитална миотонична дистрофия)
 - ✓ **вследствие на малформация** (*pes varus* при *spina bifida aperta*)



Deformations due to oligohydramnios (reduced volume of amniotic fluid)

Основни понятия

Дисрупция

- **Определение** - Морфологичен дефект на орган или част от тялото, в резултат на прекъсване или нарушаване на първоначално нормално протичащ процес на развитие
- **Резултат** - разкъсване, разрушаване на първоначално нормално формирани и развиващи се структури (**вторичен дефект**)

Основни понятия

Дисрупция

- **Фактори:**

- ✓ механични въздействия;
- ✓ инфекции **или** нарушено кръвоснабдяване (водещо до исхемия, хеморагия или адхезия на определена тъкан)

- **Примери:**

- ✓ компресия от върви от амниотични мембрани (ампутация на пръсти, крайници, лицеви структури)
- ✓ нарушено кръвоснабдяване (омфалоцеле, дефект на предна коремна стена)



Amniotic
Bands causing
multiple disruptions



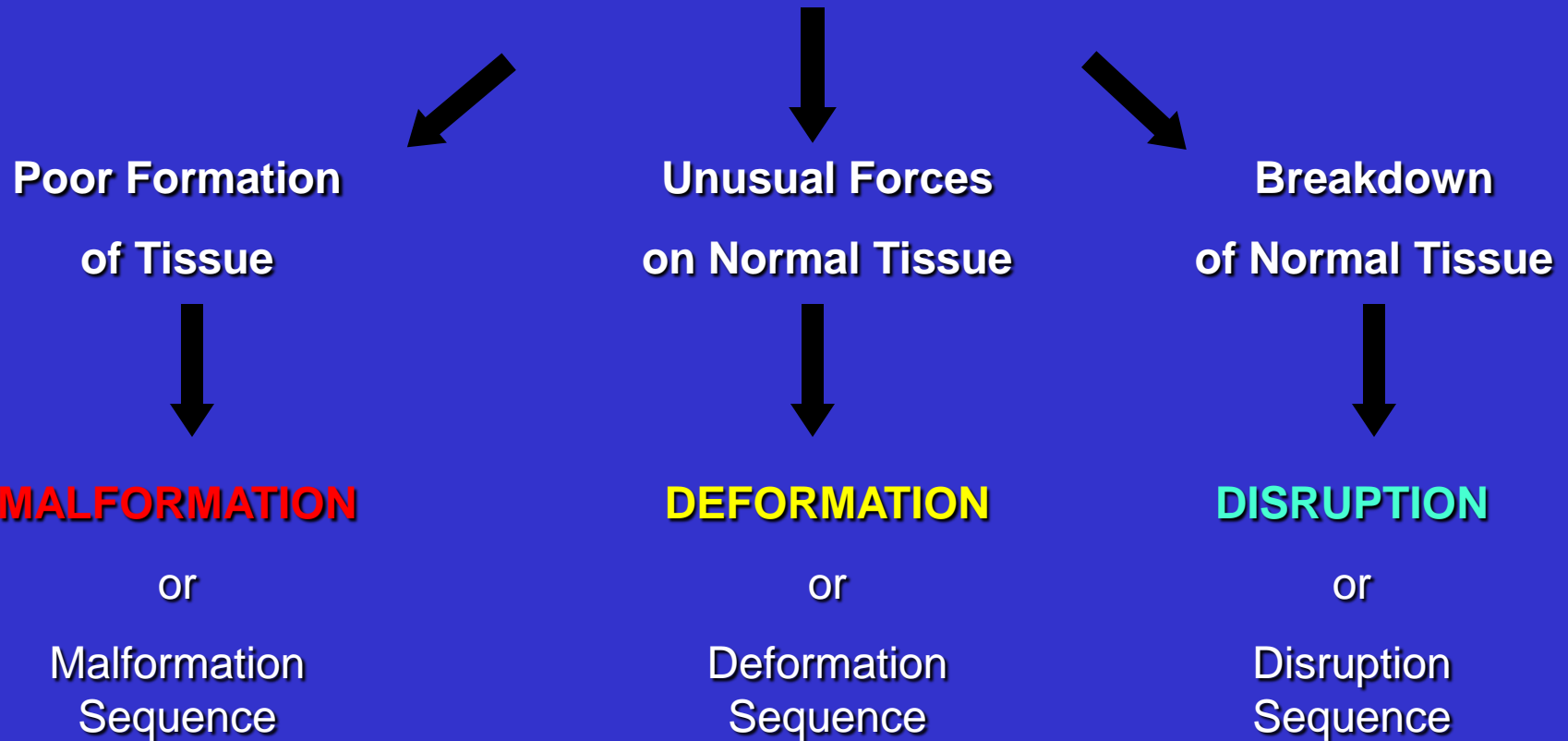


Gastroschisis

Omphalocelle



Types of Problems in MORPHOGENESIS



**The three predominant types of problems in the developmental pathology
of structural defects.**

Основни понятия

Множествени аномалии – дисморфични комплекси

- Секвенция – малформативна,
деформативна
- Асоциация
- Малформативен синдром

ОСНОВНИ ПОНЯТИЯ

Секвенция/sequence (последователност)

- **Определение** - Множествени дефекти, развиващи се последователно, като резултат от единичен известен или предполагаем структурен дефект (малформация или деформация)
- Първичният дефект (малформация или деформация) довежда до **верига от събития**, които засягат развитието на орган или част от тялото
- **Видове** - малформативна; деформативна
- **Неспецифичност** на секвенциите - могат да се срещат като изолирани или да са елемент на различни синдроми

ОСНОВНИ ПОНЯТИЯ

Секвенция (последователност)

Примери:

- Meningomyelocele

club foot, дислокация на тазобедрени стави, hydrocephalia

- Mandibular hypoplasia

глосоптоза, високо небце/ цепка на небце (Robin sequence)

- Agenesis renis

олигохидрамнион, белодробна хипоплазия, лице на Potter, деформация на крайници (Potter sequence)

Етиология: етиологията на първичния дефект

- Sirenomelia sequence



Основни понятия

Асоциация

- **Определение** - Комбинация от три или повече дефекти, които често се проявяват заедно, но не достатъчно постоянно в този комплекс за да се считат за синдром
- Не рядко **съчетание** на няколко морфологични дефекти, които не могат да се идентифицират като секвенция или синдром
- Може да **липсват отделни дефекти** от комплекса от множествени аномалии

ОСНОВНИ ПОНЯТИЯ

Асоциация

- **Примери:**

- **VATER** (Vertebral anomalies; Anal atresia; Tracheo-Esophageal fistula, oesophageal atresia; Radial defect, renal defects)
- **CHARGE** (Coloboma, Heart defects, Atresia choanae, Retarded growth, Genital anomalies, Ear anomalies)
- **Етиология:** неясна, често съдови причини



ОСНОВНИ ПОНЯТИЯ

Малформативен синдром

- Синдром (Syndrome) - от гръцки "появяващи се заедно"
- **Определение** - Повтаряща се комбинация от множествени вродени аномалии, патогенетично свързани помежду си (не представляващи секвенция)
- **Дисморфичен фенотип** - наличие на една или повече големи вродени аномалии, съчетани или не с малки малформации или наличие на повече от 3 малки малформации

Малформативен синдром

Етиология

- **Хромозомна** – синдром на Patau /тризомия 13 (микроцефалия, цепка на лицето, полидактилия, холопрозенцефалия)
- **Генна** – синдром на Meckel-Gruber (енцефалоцеле, цепка на лицето, полидактилия, поликистоза на бъбреци и ч.дроб)
- **Тератогенна** – Фетален рубеолен синдром (глухота, катаракта, вроден сърдечен порок, умствено изоставане)
- **Неясна**

Неспецифичност на вродените аномалии

- Един и същ морфологичен дефект или комплекс от аномалии може да се изрази в различни случаи като:
 - ✓ Изолирана аномалия (малформация/деформация)
 - ✓ Елемент на комплекс от множествени аномалии (секвенция/синдром/асоциация)
 - ✓ Белег в състава на състояния с различна етиология
 - хромозомна болест, моногенно или многофакторно заболяване

Така, зад една и съща по външен вид аномалия може да се крие различна етиология и рискове за повторяемост

Неспецифичност на вродените аномалии

- Няма задължителни, патогномонични симптоми на дисморфичните синдроми, макар че няколко симптома обикновено са с висока диагностична стойност
- Някои симптоми (напр. умствено изоставане, гърчове и др.) може да са важни в клинично отношение, но да имат ниска диагностична стойност, тъй като са много неспецифични (срещат се при десетки, дори стотици синдроми)

Неспецифичност на вродените дномалии

Примери:

- Цепка на небцето

- изолиран дефект (полигенна/многофакторна етиол.);

- тризомия 13 (хромозомна етиол.);

- синдром на Smith-Lemli-Opitz (моногенна/AP тип)

- Лице на Potter

- двустранна бъбречна агенезия (малформация);

- сиреномелия (секвенция);

- вторично, като деформация

при амниотично сълзене



Вродени аномалии = вродени малформации

Клинично значение

- Около 20-25% от смъртността в перинаталния период се дължи на летални малформации
 - 10% в подгрупата с тегло при раждане 500-1500 g
 - 50% в подгрупата с тегло при раждане >1500 g

Вродени аномалии

Честота, според изхода на бременността

- Живородени деца - 3-4%
 - Мъртвородени деца - 10-20%
 - Причина за смърт в перинаталния период - 25-30%
 - Спонтанни аборти - 25-80%
- I-ви триместър - 85%
- II-ри триместър - 25-30%

Вродени аномалии

Причини (дъл според етиологията)

- Многофакторни - 40%
- Моногенни - 14%
- Хромозомни - 8%

----- Генетични - 62%

- Екзогенни (тератогенни) - 7%
- Неясни - 31% (> 40%)

N=1225 случая с ВА, УМБАЛ, МУ - Плевен (1988-2006)

Честота на отделните етиологични групи вродени аномалии

- Хромозомни – 5 - 7 на 1000
- Моногенни – 10 - 14 на 1000
- Многофакторни – 10 - 20 на 1000
- Негенетични (с екзогенна и неясна етиология) – 10 - 20 на 1000

Общо ВА – 35 - 60 на 1000