

Veleszületett rendellenességek epidemiológiája

Epidemiology of congenital anomalies

Szerzők: Valek Andrea, Szabó Miklós

Beküldve: 2022. 07. 13., | Elfogadva: 2023. 11. 17. | doi: <https://doi.org/10.24365/ef.12088>

ÖSSZEFOGLALÓ

A veleszületett rendellenességek a test szerkezetének vagy működésének számos olyan rendellenességét foglalják magukban, amelyek a méhen belüli fejlődés során keletkeznek. Népegészségügyi jelentőségüket mutatja gyakori előfordulásuk, valamint az 5 éves kor alatti halálozásban játszott meghatározó szerepük. Az általuk okozott tartós megbetegedés nagy terhet ró az érintett egyénekre, családjaikra és a társadalomra.

A veleszületett rendellenességeket klinikai következményeik alapján major és minor kategóriákba sorolják. A morfológiai rendellenességek lehetnek izoláltak, amikor egy szervet vagy szervrendszert érintenek, és lehetnek több szervrendszert érintő multiplex rendellenességek. Megkülönböztetünk malformációs, deformációs, diszrupciós és diszpláziás elváltozásokat. A multiplex rendellenességek között előfordulnak szindrómák, asszociációk és szekvenciák. A kiváltó ok szerint két csoportba oszthatók: genetikai és nem genetikai eredetű, ún. teratogén ágens által okozott rendellenességekre. A teratogén ágensek lehetnek anyai betegségekből eredők, fertőző kórokozók, fizikai behatások, valamint gyógyszerek és egyéb kémiai anyagok. Azonban a veleszületett rendellenességek nagy részének oka ismeretlen, mások pedig multifaktoriálisak lehetnek, azaz genetikai és környezeti hatások együttesen játszanak szerepet kialakulásukban. A közlemény az előzőleg felvetett meghatározások kiterjesztésével és részletesebb kifejtésével foglalkozik.

Kulcsszavak: veleszületett rendellenesség; epidemiológia; fenotípus; genetika; teratogén

SUMMARY

Congenital anomalies encompass various abnormalities in the structure or function of the body that develop prenatally. They represent a significant public health issue due to their high incidence and prominent role in causing mortality among children under the age of five. Congenital anomalies contribute to long-term disability, which takes a significant economic burden on individuals, families, health care systems and societies.

In terms of clinical implications, these anomalies are classified as major or minor. Morphological abnormalities are more often isolated, when they affect a single organ or organ system, or they can also be multiplex affecting several organ systems simultaneously. Malformation, deformation, disruption and dysplasia are distinguished. Multiplex disorders include syndromes, associations and sequences. Congenital anomalies can be categorized based on whether they are caused by genetic or nongenetic factors like exposure to teratogenic agents. Teratogenic agents include maternal diseases, infectious agents, physical factors, drugs and other chemicals. Nevertheless, the cause of the majority of congenital anomalies remains unknown, while others may be multifactorial, involving a combination of genetic and environmental factors. The purpose of this article is to expand upon and provide further elaboration on the definitions previously established.

Keywords: congenital anomaly; epidemiology; phenotype; genetics; teratogen

BEVEZETÉS

A veleszületett rendellenességek (VR) népegészségügyi szempontból kiemelt jelentőségű betegségek. A VR-ek az érintettek és családtagjaik életminőségére gyakorolt kedvezőtlen hatáson kívül a társadalomra is nagy terhet rónak. Nagyban hozzájárulnak a magzati veszteségekhez, a csecsemő-, valamint gyermekhalandósághoz. A számottevő halálozáson felül a maradandó egészségkárosodások még tovább növelik a VR-ek okozta rokkantsággal korrigált elvesztett életéveket. Mind az egyén mind a társadalom számára kimagasló a VR-ek költségvonzata, egyrészt az érintett egyén és családtag kieshet az aktív foglalkoztatottságból, másrészt megemelkedik az orvosi, szociális és oktatási szolgáltatások költsége is.

A VR-ek olyan szerkezeti (strukturális) vagy funkcionális rendellenességek, amelyek a méhen belüli élet során alakulnak ki, és amelyek születés előtt, születéskor vagy néha csak később ismerhetők fel (WHO, 2023. February 27). A funkcionális rendellenességek közé tartoznak az anyagcsere veleszületett hibái és a degeneratív rendellenességek (pl. izomsorvadás). Szűkebb értelemben a veleszületett fejlődési rendellenességek a megtermékenyítéstől a születésig terjedő időszakban kialakuló szerkezeti rendellenességek. Egyes rendellenességek, mint például az ajakhasadék és a gerincferdülés, születéskor nyilvánvalók, míg más súlyos állapotok, mint például a veleszületett szívhibák és a veleszületett anyagcsere-hibák, kevésbé könnyen felismerhetők. Más betegségek az élet későbbi szakaszában, 1 éves kor után jelentkezhetnek, például a Huntington-kór. A VR-ek kóroka heterogén, gyakran multifaktoriális vagy ismeretlen, ezért a Betegségek Nemzetközi Osztályozása 10. változata (BNO-10) Q00–Q99 kódokkal az érintett szervrendszer alapján sorolja azokat csoportokba. A születés előtt és az első életévben diagnosztizált elváltozások nyilvántartásával foglalkozó adatgyűjtések, betegregiszterek és epidemiológiai kutatások többsége ezt a nevezéktant használja.

ELŐFORDULÁS ÉS JELENTŐSÉG

A VR-ek különböző meghatározása végett az előfordulásukról csak megadott feltételek mellett lehet nyilatkozni – szerkezeti vagy funkcionális elváltozások is, csak major vagy minor rendellenes-

ségek is, milyen korban észlelt megbetegedések gyakoriságáról beszélünk. A 2000-es évek közepe óta számos erőfeszítés történt a VR halálozási terheinek becslésére, azonban a VR-ek kedvezőtlen kimenetelhez (halálozás és megbetegedés) való hozzájárulásának több csoport által generált becslései globálisan eltérnek. Míg egyes eltérések a különböző adatforrások és módszerek használatának tulajdoníthatók, az eltérések nagy része a „veleszületettnek” minősített állapotok eltérő terminológiájának használatából adódik (Malherbe, Modell, Blencowe, Strong & Aldous, 2023).

Az anyák és gyermekek egészségének javításáért dolgozó amerikai nonprofit szervezet, a March of Dimes az Egészségügyi Világszervezettel (World Health Organization, WHO) együttműködve 2006-ban dolgozott ki először modellezett becsléseket valamennyi országra vonatkozóan. A VR-ekről szóló globális jelentése szerint évente 7,9 millió gyermek születik a világon genetikai vagy részben genetikai eredetű súlyos rendellenességgel, ami az újszülöttek körülbelül 6%-át teszi ki. További százezrek születnek olyan VR-vel, amelyek fogamzás utáni káros behatások következtében alakulnak ki. A jelentésben bemutatott adatok azt mutatják, hogy évente legalább 3,3 millió öt év alatti gyermek hal meg VR miatt, és a túlélők közül 3,2 millióan maradandó fogyatékossgal élnek életüket. A VR-ek születési gyakorisága országonként igen eltérő. A jelentéshez adatokat szolgáltató 193 ország közül a VR-ek aránya Szudánban volt a legnagyobb (1000 élveszülöttre 82 VR), míg Franciaországban volt a legkisebb (1000 élveszülöttre 39,7 VR). Magyarországot a jelentés az alacsony gyakoriságú országok közé sorolta (1000 élveszülöttre 48,9 VR). A leggyakoribb öt VR a veleszületett szívhibák, a velőcső záródási rendellenességek, a hemoglobin elváltozásai, a Down-szindróma és a glükóz-6-foszfát dehidrogenáz enzim defektusa (Christianson, Howson & Modell, 2006).

A WHO-val együttműködő Maternal and Child Epidemiology Estimation csoport által készített 5 év alatti gyermekek halálozási okainak becslése az összes WHO-tagállamra kiterjed a 2000–2019-es évekre vonatkozóan. Eredményeik szerint világszerte évente 240 000 újszülött hal meg a születést követő 28 napon belül VR miatt. A VR-ek további 170 000 gyermek halálát okozzák 1 hónapos és 5 éves kor között. A VR előfordulása az alacsony és közepes jövedelmű országokban sokkal gyakoribb, mint a fejlett országokban, ahol tízből kilenc gyermek súlyos VR-gel születik.

Megállapították, hogy az újszülöttkori és az öt éven aluliak halálózása az elmúlt 20 évben összességében javult, miközben a VR-ek egyre nagyobb arányt képviseltek az újszülöttkori és az öt éven aluliak halálózási okai között. A vizsgálat korlátai között említik, hogy az alacsony és közepes jövedelmű országokra vonatkozó becslések valószínűleg alulbecsültek, amelyeket minimális becslésnek kell tekinteni (Perin et al., 2023). A legfrissebb WHO jelentés is megerősítette, hogy a leggyakoribb VR-ek napjainkban is változatlanul a szívhibák, a velőcső záródási rendellenességek és a Down-szindróma voltak (WHO, 2023. February 27).

A Globális betegségteher vizsgálat (The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study, GBD) 1990 óta rendszeresen kutatja és publikálja az egyes betegségek és sérülések globális egészség hatásait. A GBD 369 különböző betegség és sérülés előfordulását, halálózását, és a velük összefüggésbe hozható maradandó egészségkárosodások mértékét becsüli. Az adott betegséggel, illetve sérüléssel összefüggésbe hozható elvesztett életéveket (years of life lost, YLL), rokkantsággal töltött éveket (years lived with disability, YLD) és rokkantsággal korrigált elvesztett életéveket (disability-adjusted life-years, DALY) kalkulálnak, ez utóbbi a károsodott egészségi állapotban leélt évek és a várható élettartam előtti halál miatt elvesztett életévek egyesített mérőszáma. A 369 betegségre, illetve sérülésre vonatkozó eredményeket nemenként, korcsoportonként 204 országra és területre vonatkozóan rendszeresen közzé teszik. A 2010-es tanulmány szerint a VR-ek világszerte 510 400 halálesetet okoztak, ami az összes halálózás 1%-a (a csecsemőhalálózás 6%-a, az 1–4 éves kor közötti halálózás 2,5%-a). Mindezek alapján a legtöbb halált okozó betegségek rangsorában a VR 23. helyen áll. A koraszülöttségből adódó szövődmények a 15.-ek, az asphyxia és traumák okozta újszülöttkori encephalopathiák a 24.-ek a rangsorban. Mivel a VR miatti halálózások általában az élet korai szakaszában következnek be, az okozott elvesztett életévekben (YLL) kifejezett teher még nagyobb, ebből a szempontból a VR a 14. helyen áll az összes betegség sorában. Ebben a rangsorban is az ischaemiás szívbetegség vezet, és a koraszülöttségből adódó szövődmények (7.), valamint az újszülöttkori encephalopathiák (10.) is megelőzik a VR-et (Lozano et al., 2012). A VR-ek rokkantsággal korrigált elvesztett életévek (DALY) tekintetében még kiemelkedőbb súllyal bírnak. A teljes népességre vonat-

kozóan a VR-ek a DALY okaként 1990-ben a hatodik, 2019-ben a tizedik helyen álltak az összes betegség rangsorában. A 0–9 éves korosztály alcsoportjában a 4. leggyakoribb tényezőnek bizonyultak. A 0–9 évesek között 1990-ben az összes DALY 6,6%-ért, 2019-ben 8,6%-ért voltak felelősek a VR-ek (Global Burden Disease and Injury Collaborators, 2020).

A VR-ek előfordulásának követésére számos országban surveillance rendszerek működnek. Az európai országok közötti adatgyűjtés összehangolására jött létre a EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies), a VR-ek epidemiológiai felügyeletére szolgáló népesség-alapú nyilvántartások 23 ország együttműködésén alapuló európai hálózata. A EUROCAT az élveszületések, a 20. terhességi héttől kezdődő magzati halálózások és a magzati rendellenesség miatti terhességmegszakítások (Termination of Pregnancy for Fetal Anomaly, ToPFA) alkalmával azonosított VR-ekre vonatkozó adatokat gyűjti és elemzi. A EUROCAT a strukturális és a kromoszóma-rendellenességekre összpontosítva a major VR-ek gyakoriságát monitorozza. A legfrissebb (2020. évi) adatok alapján 10 000 főre 253,4 fejlődési rendellenesség jutott, amelyből 190 mutatkozott az élveszülettek körében, míg a maradék esetek a magzati korban, élveszületést nem eredményező esetekből származtak. Mindezek alapján az élveszülettek körében a major fejlődési rendellenességek előfordulása közel 2%-ra tehető (EUROCAT, 2020).

Magyarországon a teljes lakosság körében a halálózások 0,2%-áért felelősek a veleszületett fejlődési rendellenességek (BNO10 Q00-99). Ugyanakkor a csecsemőhalálózás (1 éves kor alatti halálózás) második leggyakoribb okai, és az összes csecsemő haláleset egynegyedét (25%) okozzák. Csecsemőkorban a VR-ek 1000 élveszületett közül 1 halálát okozzák. Bár jóval kisebb a halálózás az 1–4 éves életkori csoportban – 100000 gyermekből 5 gyermek halálát okozza VR – a haláloki sorrendben mégis ez áll az első helyen, a meghalt 1–4 éves gyermekek egyharmadánál (35%) VR szerepel a halál okaként (Hungarian Central Statistical Office Dissemination database, 2023 June).

Magyarországi VR morbiditási adatokat a Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása (VRONY) gyűjti a BNO-10-es revízió alapján szintén a 17-es ún. Q főcsoportba sorolt „veleszületett rendellenességek, malformációk

és szindrómák” betegség megnevezések szerint. A VRONY adatai szerint a VR-ek gyakorisága hazánkban 5%-os, ami az éves születésszám alapján mintegy 5000 magzatot/újszülöttet/csecsemőt érint. Ehhez a sokasághoz csatlakoznak azok az esetek, amelyek nem magzati korban vagy a születést követően közvetlenül, hanem csak később, akár évek múlva kerülnek felismerésre. A VRONY-ba bejelentett leggyakoribb fejlődési rendellenességek a pitvari sövényhiány, a Down-szindróma, a kamrai sövényhiány, a vese egyéb meghatározott veleszületett rendellenességei és a dongaláb voltak (Csáky-Szunyogh & Formanek Balku, 2022).

OSZTÁLYOZÁS

A veleszületett fejlődési rendellenességek között a következményeik szerint major és minor rendellenességeket különböztetünk meg. A major VR-ek jelentős egészségügyi, szociális vagy kozmetikai következményekkel járnak az érintett egyénre nézve, és jellemzően orvosi beavatkozást igényelnek. Ezek azok az állapotok, amelyek a VR-ekhez kapcsolódó halálesetekért felelősek és a túlélők számára élethosszig tartó szellemi és/vagy fizikai fogyatékoságot okozhatnak. A major rendellenességek prevalenciája 2–4 százalék között mozog a vizsgált populációtól függően. Például gyakori major rendellenesség a szívkamrák közötti sövény hiánya, vagy az ajak- és szájpadhasadék. Ezzel szemben a minor VR-ek, bár a lakosság körében gyakoribbak, olyan szerkezeti elváltozások, amelyek nem jelentenek jelentős egészségi problémát, és általában korlátozott szociális vagy kozmetikai következményekkel járnak az érintett egyén számára (például alacsony ülő fülek, rendellenes tenyéránc). Sok esetben ezek a rendellenességek nem kerülnek bejelentésre. Ugyanakkor vizsgálatok támasztják alá, hogy mégis lehet jelentőségük, mert három vagy több minor malformáció jelenléte major rendellenesség vagy szindróma fokozott kockázatával jár együtt (Leppig, Werler, Cann, Cook & Holmes, 1987).

A VR-ek osztályozásának másik módja az, hogy az adott rendellenesség önmagában (izolált) vagy más rendellenességekkel együtt (multiplex) fordul elő. Az izolált fejlődési rendellenességek egy szervet vagy szervrendszert érintenek. Lehetnek malformációk, deformációk, diszrupciók és diszpláziák, azonban ezen rendellenességek

előfordulhatnak multiplex rendellenességek alkotó elemeként is.

A malformáció olyan általában nem progresszív morfológiai elváltozás, amely az embrionális korban történő kóros fejlődési folyamat következtében alakul ki, egy érintett struktúra egyáltalán nem, vagy csak részben vagy rendellenes módon alakul ki. Ide tartoznak a szív sövényhibái, ajak- és szájpadhasadékok, a velőcsőzáródási rendellenességek. A deformáció a normálisan fejlődő magzat testrészeinek külső vagy belső ok miatt létrejövő alak és méret torzulása. Gyakori külső mechanikai tényezők a kevés magzatvíz, vagy az ikerterhesség. Belső ok is vezethet a kevés mozgásból adódó deformációhoz – motoros beidegzési zavar, központi idegrendszeri defektus, öröklött izomelfajulás. Nagyrészt a szervfejlődés után alakulnak ki, és a születés után általában reverzibilisek, de ha a gesztáció korai időszakában keletkeznek, akkor az eltérések maradandók is lehetnek. Relatív gyakori deformációs rendellenesség a dongaláb, csípőficam. A diszrupció a normálisan fejlődő szervre ható romboló mechanikai erő hatására alakul ki, amely az érintett testrész teljes vagy részleges pusztulását eredményezi, és a szomszédos szövetek fejlődési leállítását okozhatja, ami másodlagos fejlődési rendellenességhez vezet. Hátterében állhat érelzáródás, amely a vérellátás megszűnése miatt az adott szerv, vagy annak egy részének az elhalásához vezet (pl. bél elzáródások, pencephaliák). A másik kiváltó oka lehet az amputáció, amelynek jellegzetes példája az amnionszalag leszorítás miatt kialakult végtaghiányok. A legtöbb diszrupciós eset egyszeri esemény, amely inkább sporadikus, mint öröklődő, így az ismétlődés kockázata nagyon csekély. A diszplázia a sejtek vagy szövetek növekedésének és fejlődésének szövettani rendellenessége. A diszpláziák lehetnek lokalizáltak (pl. anyajegy) vagy generalizáltak. Utóbbira példa a csontok olyan rendellenes növekedése, amely törpe növést eredményez (achondroplasia) (Hennekam et al., 2013).

A multiplex rendellenesség lehet szindróma, asszociáció vagy szekvencia. A szindróma kettő vagy több szervrendszerben észlelhető közös kórokra visszavezethető elváltozás. Szindrómát okozhatnak kromoszóma-elváltozások, méhen belüli fejlődés során elszennvedett fertőzések és egyéb külső teratogén hatások. Ide tartozik a Down-szindróma, veleszületett rubeola-szindróma, magzati alkohol-szindróma. Az asszociáció olyan morfológiai rendellenességek mintázata,

amelyek nem állnak egymással ok-okozati összefüggésben, kórokuk jelenleg még nem ismert, de gyakrabban fordulnak elő együttesen, mint ahogyan az a véletlenszerűség alapján várható lenne. A tudományos ismeretek bővülésével egyre több asszociáció közös okára derül fény. Ennek nyomán várható, hogy a napjainkban asszociációként számon tartott számos VR a jövőben a szindróma kategóriába kerül átsorolásra. Az asszociáció legismertebb formája a VACTERL-asszociáció, mely mozaikszó, az elváltozással érintett szervek kezdőbetűiből tevődik össze: vertebrális (csigolya) rendellenességek, anális atrézia (végbélnyílás elzáródás), cardiális (szív) hibák, tracheo-oesophageális fistula (légcső-nyelőcső sipoly), vagy nyelőcső elzáródás, renális (vese) rendellenesség és limb (végtag) defektusok alkotják (Solomon, 2011). A szekvencia esetében is több szervrendszer eltérése észlelhető, azonban egy elsődlegesen károsodott szervrendszer miatt jön létre a többi rendellenesség. Gyakori példa a Pierre Robin-szekvencia, amelyben a kis állkapocs, az elsődleges anatómiai hiba, ami kiálló nyelvhez (normális méretű) vezet, ami viszont zavarhatja a szájpadlás záródását, és következésképpen szájpadhasadékat hozhat létre (Hsieh & Woo, 2019). Potter szekvencia esetén az elsődleges rendellenesség az oligohidramnion (kevés magzatvíz), amely miatt a magzat mozgása korlátozott, és ez dongaláb, ízületi rendellenességek, lapos arc, kis állkapocs kialakulásához vezet. Ezenkívül a tüdő fejlődése is elmarad, a korlátozott magzati légzőmozgások miatt (Thomas & Smith, 1974).

KÓROKOK

A VR-ek okai lehetnek genetikai és nem genetikai eredetűek. A genetikai és molekuláris kutatások fejlődése következtében a VR-ek közül egyre többnek tudják meghatározni az okát, azonban körülbelül 65%-uknak jelenleg is ismeretlen az eredete. Az anomáliák kb. 25%-a multifaktoriális eredetű, azaz genetikai és környezeti tényezők egyaránt szerepelnek kialakulásukban. Tisztán genetikai ok 12–25%-ban azonosítható, és 10–13%-ban tehető felelőssé valamilyen környezeti hatás a kialakulásukért (Feldkamp, Carey, Byrne, Krikov, & Botto, 2017).

A genetikailag egyértelműen meghatározott öröklődő betegségek kromoszomális vagy monogénes (Mendel-féle) genetikai hibák kö-

vetkeztében alakulnak ki. Ezen kívül léteznek nem mendeli öröklődési mintázatot mutató genetikai rendellenességek is. A genetikai eredetű rendellenességek lehetnek öröklöttek vagy új mutáció következményei.

A kromoszóma-anomáliák származhatnak a kromoszómák osztódási hibáiból (számbeli eltérések) vagy szerkezeti eltérésekből. Az emberi sejtekben 22 pár testi (autoszóma) és egy pár nemi kromoszóma található. A kromoszómák számbeli rendellenességeinek két típusa van: poliploidia, a 23-as haploid szám abnormalis többszöröse (például triploidia 69 kromoszómával); és aneuploidia, egy egész kromoszóma elvesztése vagy elnyerése (monoszómia, illetve triszómia). Egy adott aberráció jelen lehet az összes testi sejtben, vagy bizonyos sejtvonalakban (mozaikosság). Az aneuploidia példái a triszómia-szindrómák (Down-szindróma /21 triszómia/, Edward-szindróma /18 triszómia/, Patau-szindróma /13 triszómia/), illetve a nemi kromoszómák számbeli eltérései /Turner-szindróma és Klinefelter-szindróma/. A kromoszómák szerkezeti eltérései a kromoszóma megváltozásából (nagyértékű kiesés/deléción, duplikáció, áthelyeződés/transzlokáció és megfordulás/inverzió) erednek. A kiegyensúlyozott hordozók nem betegek, teljes kromoszóma anyaguk van, ami szerkezeti átrendeződött. Azonban az utódokban a kromoszómák kiegyensúlyozatlanná válhatnak, amikor is a kromoszóma-átrendeződések deléciónkat (részleges monoszómia) és duplikációnkat (részleges triszómia) eredményeznek. Például a 22. kromoszóma mikrodeléciónja (q11) okozza a DiGeorge-szindrómát, amely szívfejlődési rendellenességgel, a mellékpajzsmirigyek és a csecsemőmirigy hiányával vagy alulfejlettségével jár. Minor eltérések, mint például távol álló szemek (hipertelorizmus), fülkagyló rendellenesség, vékony ajkak és a kis méretű állkapocs (mikrognátia) kísérhetik (Szutmutku et al., 2022).

A monogénes rendellenességeket egyetlen gnpár határozza meg, a betegség átvitele a mendeli öröklődési szabályok szerint történik. Az Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) az emberi gének és genetikai fenotípusok átfogó, hiteles, szabadon hozzáférhető és naponta frissített tárháza, amely jelenleg több mint 16 000 génről tartalmaz információkat (Hamosh, Scott, Amberger, Bocchini, & McKusick, 2005). Az öröklésment autoszomális, ha a gén testi kromoszómán, azaz autoszómán helyezkedik el. Autoszomális domináns öröklődés esetén egy mutáns gén is elég

a rendellenesség tovább örökítéséhez. Az érintett személynek legalább egyik szülője beteg, ilyenkor 50% a valószínűsége, hogy egy utód is érintett lesz (pl. Marfan-szindróma). Autoszomalisan recesszív öröklődő rendellenesség megjelenéséhez a gén mindkét kópiájának mutációja szükséges. Egy érintett személynek akár mindkét szülője is egészséges lehet, azonban ez esetben mindketten hordozók kell, hogy legyenek. Két egészséges hordozónak 25% az esélye arra, hogy érintett gyermekük szülessen. A kaukázusi népcsoportban a leggyakoribb ilyen betegség a cisztás fibrózis, melynek során a külső-belső nyálkahártyák nedvességéért, az elválasztott nyák sűrűségéért felelős sejtfali szállítófehérje nem megfelelően működik, ezért a szervezet mirigyei a normálisnál sokkal sűrűbb váladékokat termelnek. Az X-hez kötött recesszív öröklődésű betegségeket a nemi kromoszómán, az X-kromoszómán bekövetkezett mutációk okozzák. A férfiak gyakrabban érintettek, hiszen csak egyetlen X kromoszómájuk van. A beteg férfi lánya hordozó lesz, de fiának nem örökíti a betegséget. Hordozó nőnek 50% esélye van arra, hogy fia beteg lesz, és 50% arra, hogy lánya is hordozó lesz. Beteg nőnek minden fia beteg, illetve minden lánya hordozó lesz. Ilyen öröklődés menetet mutat a hemofília A, ahol a véralvadási faktor hiánya miatt kóros vérzékenység lép fel.

Nem mendeli öröklődési mintázatot követő genetikai rendellenességek lehetnek a mitokondriális kromoszóma által hordozott elváltozások. A genetikai sérülés a sejtanyagcsere zavarát okozza, amelynek hátterében leggyakrabban a mitokondriális légzési lánc (oxidatív foszforiláció) enzimkomplexeinek génmutációja áll. A mitokondriális öröklődés kizárólag az anyai vonalon keresztül történik (pl. Leigh-szindróma) (Koopman, Distelmaier, Smeitink, & Willems, 2013). Továbbá ide tartoznak az imprinting (ivar-sejt-specifikus géncsendesítés) rendellenességek. A szülői eredetű hatások akkor jelentkeznek, amikor a génnek a nemtől függően szelektíven inaktiválódnak (elnémulnak), tehát az átadó szülő neme befolyásolja bizonyos gének kifejeződését vagy nem kifejeződését az utódokban. Az imprintingért gyakran epigenetikai (örökítő anyag megváltozása nélküli) változások felelősek. A Prader-Willi- és az Angelmann-szindrómában a fenotípust az határozza meg, hogy a mikrodélációt az apa (Prader-Willi-szindróma) vagy az anya (Angelman-szindróma) örökíti át az utódra (Horsthemke & Wagstaff, 2008).

A multifaktoriális betegségek több gén és környezeti hatás együttes fennállása esetén alakulnak ki. Az ilyen rendellenességek az érintett egyén családtagjai között gyakrabban fordulnak elő. Jellemző, hogy az eltérés gyakorisága és a rokonsági fok fordítottan arányos. Ide tartoznak általában az izolált fejlődési rendellenességek, például szívfejlődési hibák, velőcső záródási rendellenességek, szájpadhasadék, valamint a gyakori ún. mennyiségi komplex betegségek, mint a cukorbetegség, magasvérnyomás-betegség, asztma, epilepszia.

A nem genetikai eredetű, szerzett VR-eket a teratogén ágensek okozzák. Teratogénnek nevezük az olyan környezeti anyagokat, amelyek expozíciója esetén az embrióban/magzatban szerkezeti vagy működési rendellenességek alakulhatnak ki. A teratogén hatások csoportjai az anyai megbetegedések, fertőzések, fizikai behatások, gyógyszerek és egyéb kémiai anyagok. A teratogén ágensek ismeretének jelentőségét az adja, hogy a behatások elkerülésével, az anyai betegségek kezelésével, védőoltásokkal a legtöbb ilyen természetű VR megelőzhető.

Mind a magzat, mind az anya genetikai felépítése meghatározza a teratogén anyagokkal szembeni fogékonyságot. A genetikai fogékonyság mértéke független a VR-ek közvetlen okaként ismert genetikai állapotoktól (ld. korábban). Olyan magzatoknál, akiknél egy enzimvariáns miatt a folsav metabolizmus károsodott, megnő a velőcsőzáródási rendellenesség gyakorisága, amely azonban csökkenthető a fogamzás előtti időszakban és a várandósság korai szakaszában alkalmazott anyai folsavpótlással ("Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group", 1991). A méhen belül fenitoin expozíció az érintett csecsemők 3–10%-ánál VR-et okoz. Kimutatták, hogy azok a csecsemők lesznek betegek, akiknél a fenitoin lebontása zavart szenved, és felhalmozódnak a köztes teratogén metabolitok (Wlodarczyk, Palacios, George, & Finnell, 2012). Bizonyos VR-ek eltérő gyakorisággal fordulhatnak elő a különböző rasszok vagy nemek között. A nemi szervek, a vese és húgyúti rendellenességek és az ajak-szájpad hasadék gyakrabban fordulnak elő a férfiaknál, mint a nőknél (Sokal, Tata, & Fleming, 2014).

A kialakuló rendellenességek típusát az intrauterin expozíció időpontja és időtartama határozza meg. Ha a teratogének a beágyazódás előtti

időszakban, a fogantatás utáni első két hétben hatnak, a mindent vagy semmit elv érvényesül, és a terhesség olyan korán vetéléssel végződhet, hogy lényegében észrevétlen marad. Ezzel a VR kifejlődésének a lehetősége semmisül meg. Az embrionális kor (fogantatás utáni 2-8 hét) a szervek kifejlődésének szakasza, amelyet a gyors sejtdifferenciálódás és sejtváندorlás jellemez. Ez a legveszélyeztetettebb időszak, mivel az aktívan osztódó sejtek rendkívül érzékenyek a káros anyagok hatásaira. Az embrionális korban kialakuló rendellenesség típusa attól függ, hogy az expozíció idején éppen melyik szerv(-ek) tart(-anak) érzékeny differenciálódás szakaszában (Polifka & Friedman, 2002). Az embrionális időszak végére, bizonyos kivételektől eltekintve a szervek lényegében kialakulnak. Az ezt követő magzati időszakot (másodiktól a kilencedik hónapig) döntően a növekedés és a funkcionális érés jellemzi. A magzati időszakban bekövetkező teratogén hatások elsősorban szellemi és növekedési visszamaradást okoznak, de a szem, a nemi szervek, a központi idegrendszer és a vérképzőrendszerek a magzati időszakban is tovább fejlődnek, és továbbra is érzékenyek a teratogén hatásokra (Luteijn et al., 2014).

Teratogén ágensek típusai

A VR-eket okozó fertőzések az ún. TORCH-csoportba tartoznak: toxoplazma, „egyéb fertőzések”, rubeolavírus, citomegalovírus és herpeszvírus (Neu, Duchon, & Zachariah, 2015). „Egyéb fertőzés” lehet szifilisz, listeriosis, bányahimlő, vagy parvovírus B19, Zika-vírus és lymphocytás choriomeningitis vírus, humán immundeficiencia vírus (HIV) által okozott megbetegedés. A kislejűség, a vízfejűség és az agyi meszesedés a TORCH-fertőzések csoportjában leggyakrabban előforduló következmény, ami fejlődési késedelemhez, pszichomotoros retardációhoz és görcsrohamokhoz vezet. A veleszületett rubeola szindróma további jellemzői a kisszeműség, a szívfejlődési rendellenességek, a veleszületett szürkehályog és a sükettség.

Anyai megbetegedések által okozott VR-ek úgy keletkeznek, hogy a magzatra toxikus anyagcseretermék vagy ellenanyag a méhlepényen átjutva károsítja a magzatot. Ilyen anyai betegség például a cukorbetegség, a fenilketonúria, az androgént termelő daganatok, az autoimmun megbetegedések. A fenilketonúriában szenvedő nők gyermekei a terhesség alatt tartott szigorú diéta nélkül súlyos szellemi visszamaradottsá-

got, kislejűséget és szívhibákat mutatnak (Hanley, Clarke, & Schoonheydt, 1987). Nem annyira közismert, de az anyai elhízás és magasvérnyomás-betegség is VR fokozott kockázatával jár együtt, jóllehet a mechanizmus jelenleg még ismeretlen.

Fizikai tényezők, a hő és a sugárzás, szintén szerepet játszanak a VR-ek kialakulásában. A hőterhelés oka lehet csupán egy forró fürdő vagy szauna használata, vagy akár anyai láz. A magas anyai hőmérséklettel összefüggő megbetegedések közé tartoznak a velőcső záródási rendellenességek, a kislejűség, az értelmi fogyatékoság, a hipertónia, a hipotónia és a görcsrohamok. A túlzott ionizáló sugárzásnak való kitettség magzati halált, növekedési zavarokat, szomatikus rendellenességeket, mutációkat, kromoszómatorzást és rosszindulatú daganatokat okozhat.

A gyógyszerek teratogén hatását kötelező állapotmodellekben vizsgálni, azonban az eredmények nem mindig alkalmazhatók az emberre. Így a gyógyszerek vagy vegyi anyagok és a VR-ek kapcsolatára vonatkozó adatok elsősorban az expozíciónak kitett betegek eseteiről szóló jelentésekből származnak, ahol kapcsolat igazolása gyakran epidemiológiai vizsgálatokkal történik. A gyógyszerek VR-t okozó hatására jellemző példát szolgáltatnak a folsavantagonisták (pl. trimetoprim, metformin, fenitoin, fenobarbitál, valproát, metotrexát), amelyek növelik a velőcső- és esetleg a szív- és érrendszeri rendellenességek, szájpadahasadékok, illetve húgyúti rendellenességek kockázatát (van Gelder et al., 2010). A koleszterinszint-csökkentő szerek, mint például a sztatinok (HMG-CoA redukáz gátlók) szedése ellenjavallt terhesség alatt, mert a sejtmembrán morfogenezisében fontos koleszterin bioszintézisének megzavarása miatt súlyos VR-eket okozhatnak, pl. végtag-rendellenességet, veleszületett szívbetegséget és központi idegrendszeri-rendellenességet (Petersen et al., 2008). A súlyos akne kezelésére használt orális izotretinoin fülrendellenességeket (mikrotia a hallójárat atresijával vagy anélkül), központi idegrendszeri rendellenességeket (vízfejűség, kisagyi rendellenességek, súlyos szellemi fogyatékoság) görcsökkel, látóideg/retinális rendellenességeket, szívrendellenességeket okozhat (Hanson & Leachman, 2001). A széles körben alkalmazott vérnyomáscsökkentő angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátló gyógyszerek expozíciója a terhesség korai szakában a magzati vese növe-

kedési zavarát, vesehypopláziát, vesediszpláziát okoz. Későbbi expozíció a magzati vesében az angiotenzinogén I angiotenzin II-vé történő átalakulást blokkolja, és ezért a magzatban alacsony vérnyomást, elégtelen vese-vérátáramlást és anuriát, következményes oligohidramniont okoz (Bullo, Tschumi, Bucher, Bianchetti, & Simonetti, 2012).

Az élvezeti szerek fogyasztása is káros a magzatra. A terhesség alatt alkoholt fogyasztó anyák gyermekeinél előfordulhat viselkedési zavar, magzati alkoholszindróma. Az anyai krónikus vagy túlzott alkoholfogyasztás, különösen a terhesség első trimeszterében magzati alkoholszindrómához vezethet, illetve a gyermeknél viselkedési zavart okozhat. Jellegzetessége, hogy az újszülött növekedése elmaradt, koponya-arc rendellenességek láthatóak, az agyi rendellenességek változók (Feldman et al., 2012). A várandósság alatt mind az aktív mind a passzív dohányzás az alacsony születési súly és koraszülés kockázatának növekedésével jár. A magzati károsodást az oxigénhiányos állapot és a dohánytermékek káros kémiai anyagai okozzák. A végtagok vagy ujjpercek kialakulásának elmaradása vagy zavara a nikotinnak az erekre gyakorolt vasoaktív hatásaiból eredhet (Holbrook, 2016).

A teratogén hatású kémiai anyagok közé tartozik az ólom és a higany. A metil-higany expozíció, elsősorban a szennyezett halak fogyasztása révén, súlyos központi idegrendszeri-károsodást,

valamint enyhébb intellektuális, motoros és pszichoszociális károsodást okozhat (Harada, 1978).

KÖVETKEZTETÉS

A veleszületett rendellenességek epidemiológiájának ismerete kulcsfontosságú a hatékony megelőzési stratégiák kidolgozásához és a megfelelő egészségügyi szolgáltatások biztosításához. A felügyeleti rendszer létfontosságú információkat szolgáltat a rendellenességek gyakoriságáról, térbeli eloszlásáról és időbeli tendenciáiról. Az adatok gyűjtésével és elemzésével azonosítani lehet a nagy kockázatú csoportokat és a földrajzi halmozódásokat, lehetővé téve az időben történő vizsgálatokat és célzott közegészségügyi válasz lépéseket. Az adatok szisztematikus gyűjtése segít a betegségek hátterében álló okok és mechanizmusok tudományos megismerésében. Ez az ismeret alapozza meg a prevenció olyan célzott intézkedéseit, mint a genetikai tanácsadás, a fogamzás előtti gondozás (folsavpótlás, védőoltások) és a prenatális szűrés. Az adatok rendszeres gyűjtésével mérhető és értékelhető a bevezetett megelőző intézkedések hatékonysága is. Ezen túlmenően az adatok megkönnyítik az erőforrások elosztását, beleértve az egészségügyi szolgáltatásokat, a speciális oktatási és szociális létesítményeket, valamint a támogató hálózatokat, amelyek az érintett egyének és családjaik egészségét és jólétét szolgálják.

HIVATKOZÁSOK

Bullo, M., Tschumi, S., Bucher, B. S., Bianchetti, M. G., & Simonetti, G. D. (2012). Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension*, 60(2), 444-450. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196352>

Christianson A., Howson C., Modell B. (2006). *March of Dimes Global Report on Birth Defects: The Hidden Toll of Dying and Disabled Children*. March of Dimes Birth Defects Foundation. White Plains.

Csáky-Szunyogh Melinda & Formanek Balku Eszter (2022). *Jelentés a Veleszületett rendellenességek Országos Nyilvántartás 2010-2020. évek adatairól*. N. N. Központ.

EUROCAT. (2020, 2022. December 20). *Prevalence charts and tables*. https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en

Feldkamp, M. L., Carey, J. C., Byrne, J. L. B., Krikov, S., & Botto, L. D. (2017). Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study. *BMJ*, 357, j2249. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2249>

- Feldman, H. S., Jones, K. L., Lindsay, S., Slymen, D., Klonoff-Cohen, H., Kao, K., Rao, S., & Chambers, C. (2012). Prenatal alcohol exposure patterns and alcohol-related birth defects and growth deficiencies: a prospective study. *Alcohol Clin Exp Res*, 36(4), 670-676. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01664.x>
- Global Burden Disease and Injury Collaborators (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 396(10258), 1204-1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
- Hamosh, A., Scott, A. F., Amberger, J. S., Bocchini, C. A., & McKusick, V. A. (2005). Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Res*, 33(Database issue), D514-517. <https://doi.org/10.1093/nar/gki033>
- Hanley, W. B., Clarke, J. T., & Schoonheydt, W. (1987). Maternal phenylketonuria (PKU)--a review. *Clin Biochem*, 20(3), 149-156. [https://doi.org/10.1016/s0009-9120\(87\)80112-1](https://doi.org/10.1016/s0009-9120(87)80112-1)
- Hanson, N., & Leachman, S. (2001). Safety issues in isotretinoin therapy. *Semin Cutan Med Surg*, 20(3), 166-183. <https://doi.org/10.1053/sder.2001.28209>
- Harada, M. (1978). Congenital Minamata disease: intrauterine methylmercury poisoning. *Teratology*, 18(2), 285-288. <https://doi.org/10.1002/tera.1420180216>
- Hennekam, R. C., Biesecker, L. G., Allanson, J. E., Hall, J. G., Opitz, J. M., Temple, I. K., Carey, J. C., & Elements of Morphology Consortium (2013). Elements of morphology: general terms for congenital anomalies. *Am J Med Genet A*, 161A(11), 2726-2733. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36249>
- Holbrook, B. D. (2016). The effects of nicotine on human fetal development. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 108(2), 181-192. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21128>
- Horsthemke, B., & Wagstaff, J. (2008). Mechanisms of imprinting of the Prader-Willi/Angelman region. *Am J Med Genet A*, 146A(16), 2041-2052. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32364>
- Hsieh, S. T., & Woo, A. S. (2019). Pierre Robin Sequence. *Clin Plast Surg*, 46(2), 249-259. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2018.11.010>
- Hungarian Central Statistical Office. *Dissemination database*. (2023 June). <https://statinfo.ksh.hu/Statinfo/themeSelector.jsp?&lang=en>
- Koopman, W. J., Distelmaier, F., Smeitink, J. A., & Willems, P. H. (2013). OXPHOS mutations and neurodegeneration. *EMBO J*, 32(1), 9-29. <https://doi.org/10.1038/emboj.2012.300>
- Leppig, K. A., Werler, M. M., Cann, C. I., Cook, C. A., & Holmes, L. B. (1987). Predictive value of minor anomalies. I. Association with major malformations. *J Pediatr*, 110(4), 531-537. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(87\)80543-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(87)80543-7)
- Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V., Abraham, J., Adair, T., Aggarwal, R., Ahn, S. Y., Alvarado, M., Anderson, H. R., Anderson, L. M., Andrews, K. G., Atkinson, C., Baddour, L. M., Barker-Collo, S., Bartels, D. H., Bell, M. L., ... Memish, Z. A. (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380(9859), 2095-2128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)
- Luteijn, J. M., Dolk, H., Addor, M. C., Arriola, L., Barisic, I., Bianchi, F., Calzolari, E., Draper, E., Garne, E., Gatt, M., Haeusler, M., Khoshnood, B., McDonnell, B., Nelen, V., O'Mahony, M., Mullaney, C., Queisser-Luft, A., Rankin, J., Tucker, D., . . . Yevtushok, L. (2014). Seasonality of congenital anomalies in Europe. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 100(4), 260-269. <https://doi.org/10.1002/bdra.23231>

- Malherbe, H. L., Modell, B., Blencowe, H., Strong, K. L., & Aldous, C. (2023). A review of key terminology and definitions used for birth defects globally. *J Community Genet*, 14(3), 241-262. <https://doi.org/10.1007/s12687-023-00642-2>
- Neu, N., Duchon, J., & Zachariah, P. (2015). TORCH infections. *Clin Perinatol*, 42(1), 77-103, viii. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2014.11.001>
- Perin, J., Mai, C. T., De Costa, A., Strong, K., Diaz, T., Blencowe, H., Berry, R. J., Williams, J. L., & Liu, L. (2023). Systematic estimates of the global, regional and national under-5 mortality burden attributable to birth defects in 2000-2019: a summary of findings from the 2020 WHO estimates. *BMJ Open*, 13(1), e067033. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-067033>
- Petersen, E. E., Mitchell, A. A., Carey, J. C., Werler, M. M., Louik, C., Rasmussen, S. A., & National Birth Defects Prevention, S. (2008). Maternal exposure to statins and risk for birth defects: a case-series approach. *Am J Med Genet A*, 146A(20), 2701-2705. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32493>
- Polifka, J. E., & Friedman, J. M. (2002). Medical genetics: 1. Clinical teratology in the age of genomics. *CMAJ*, 167(3), 265-273. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12186175>
- Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. (1991). *Lancet*, 338(8760), 131-137. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1677062>
- Sokal, R., Tata, L. J., & Fleming, K. M. (2014). Sex prevalence of major congenital anomalies in the United Kingdom: a national population-based study and international comparison meta-analysis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 100(2), 79-91. <https://doi.org/10.1002/bdra.23218>
- Solomon, B. D. (2011). VACTERL/VATER Association. *Orphanet J Rare Dis*, 6, 56. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-56>
- Szumutku, F., Kadar, K., Kovacs, A. F., Lengyel, A., Pinti, E., Nemethi, Z., Abonyi, T., Csaky-Szunyogh, M., Fekete, G., & Haltrich, I. (2022). [Clinical aspects of 22q11.2 microdeletion syndrome]. *Orv Hetil*, 163(1), 21-30. <https://doi.org/10.1556/650.2022.32299> (A 22q11.2-microdeletios szindróma klinikai jellemzői.)
- Thomas, I. T., & Smith, D. W. (1974). Oligohydramnios, cause of the nonrenal features of Potter's syndrome, including pulmonary hypoplasia. *J Pediatr*, 84(6), 811-815. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(74\)80753-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(74)80753-5)
- van Gelder, M. M., van Rooij, I. A., Miller, R. K., Zielhuis, G. A., de Jong-van den Berg, L. T., & Roeleveld, N. (2010). Teratogenic mechanisms of medical drugs. *Hum Reprod Update*, 16(4), 378-394. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp052>
- WHO. (2023. February 27). *Congenital Anomalies—Key Facts*. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>
- Włodarczyk, B. J., Palacios, A. M., George, T. M., & Finnell, R. H. (2012). Antiepileptic drugs and pregnancy outcomes. *Am J Med Genet A*, 158A(8), 2071-2090. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35438>

Információk a szerzőről

Valek Andrea

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati
Klinika, Neonatológiai Tanszéki Csoport, Budapest
Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Budapest
valek.andrea@med.semmelweis-univ.hu

Szabó Miklós

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati
Klinika, Neonatológiai Tanszéki Csoport, Budapest

Copyright © 2023 Valek Andrea, Szabó Miklós. Kiadó: Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ.
Ez egy nyílt hozzáférésű cikk a CC-BY-SA-4.0 licencszerződés alapján.