

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Katedra antropologie a genetiky člověka



Bakalářská práce

Přehled typů končetinových vad u člověka

Summary of types of human limbs defects

Zdeňka Hundsnurscherová

Školitel: doc. MUDr. Miroslav Peterka, DSc.

Praha 2012

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem Přehled typů končetinových vad u člověka vypracovala samostatně a použila jsem citované prameny.

V Praze dne 27. 8. 2012

Zdeňka Hundsnurscherová

Poděkování

Chtěla bych poděkovat svému školiteli doc. MUDr. Miroslavovi Peterkovi, DSc. za cenné rady a pomoc při vypracovávání této práce a za jeho trpělivost při zodpovídání mých dotazů.

Obsah

1. Abstrakt	5
2. Úvod – Prenatální vývoj končetin	7
3. Klasifikace končetinových vad	11
2.1. Vady autopodia	12
2.2. Sirenomelie	16
3. Teratogeny způsobující poškození končetin	19
3.1. Thalidomid	19
3.1.2. Defekty způsobené thalidomidem	20
3.2. Hypoxie	22
3.3. Kouření	23
3.4. Vitamín A	23
3.5. Misoprostol	24
3.6. Hypertermie	25
3.7. Phenytoin	26
3.8. Metotrexát, hydroxyurea a acetazolamid	26
4. Závěr	28
5. Seznam použité literatury	29

1. Abstrakt

Vývoj horních a dolních končetin u člověka je citlivý k narušení během kritické periody, která začíná u horních končetin 25. den od početí a trvá do 35. dne. U dolních končetin nastupuje i končí vývoj o den a až dva později. Po 35. dni embryonálního vývoje pokračuje kritická perioda vývoje končetin, kdy již není možné vyvolat velkou vývojovou vadu, ale pouze vadu malou a tato perioda pokračuje do konce osmého týdne od početí. V začátku kritické periody vznikají vážné končetinové vady (amelie, fokomelie, hemimelie, ektromelie a sirenomelie), později vznikají vady menší postihující především distální struktury končetin (longitudinální preaxiální redukce, longitudinální postaxiální, longitudinální pre- a postaxiální). Na rozdíl od kritické periody existuje tzv. sensitivní perioda tj. perioda, kdy buňky vyvíjejícího orgánu jsou citlivé na negativní vlivy vnějšího prostředí. Obecně vnější negativní vlivy nazýváme teratogeny a do této skupiny patří chemické faktory jako léčiva (thalidomid, vitamín A, misoprostol, phenytoin, metotrexát). Mezi vnější negativní vlivy počítáme také fyzikální faktory, do kterých patří hypoxie a hypertermie, záření a faktory biologické, kterými jsou bakteriální, virové a parazitární infekce. Při vzniku končetinových vad se nejvíc uplatňují chemické a fyzikální vlivy.

Klíčová slova: kritická perioda, teratogen, prenatální vývoj, fyzikální faktor, chemický faktor

Abstract

The prenatal growth of the upper and lower human limbs is sensitive to disruption during the critical period, beginning on day 25 from conception, until day 35 for upper limbs. For the lower limbs the development begins and ends about a day or two later. This period is followed by a minor critical period, when there is no risk of a severe developmental defect, and it lasts up until the end of the week 8 from conception. At the beginning of the critical period large developmental defects can develop (amelia, phocomelia, hemimelia, ektromelia and sirenornelia), later small defects can develop, that affect mainly distal structures of the limbs (longitudinal preaxial reduction, longitudinal postaxial, longitudinal pre- and postaxial). Apart from the critical period, a sensitive period exists, a period in which cells of the developing organs are sensitive to negative effects of the external environment. External negative effects are called teratogens and they generally include factors like drugs (thalidomide, vitamin A, misoprostol, phenytoin, methotrexate). Part of the external negative effects as well, are physical ones, such as hypoxia and hyperthermia, radiation, and also biological factors such as bacterial, viral and parasitic infections. Chemical and physical external effect is the most common cause for prenatal limb defects.

Key words: critical period, teratogen, prenatal development, physical faktor, chemical factor

2. Úvod – Prenatální vývoj končetin

Vývoj končetin začíná ve čtvrtém týdnu od oplození. Horní končetiny se objevují 25. – 27. den a dolní končetiny 27. – 29. den od oplození (O’Rahilly et al., 1956). Vývoj dolních končetin je o den až dva opožděn v porovnání s vývojem horních končetin (Klika, 1986; Moore, Persaud, 2002). Vývoj horních i dolních končetin probíhá podle stejného „stavebního plánu“ (Klika, 1986).

Končetiny se vyvíjejí z končetinových pupenů, což jsou párové výstupky ventrolaterálně na tělní stěně, kde se nachází pásmo ztloustlého ektodermu. Jejich umístění je řízeno Hox geny (geny homeoboxu), které řídí článkování těla u obratlovců a správné uložení jeho částí. Horní končetiny se zakládají na úrovni krčních obratlů, dolní končetiny se zakládají na rozhraní bederních a křížových obratlů (Moore, Persaud, 2002).

Končetinový mezenchym je odvozený z mezodermu. Končetiny jsou kryty apikální ektodermovou lištou, která pravděpodobně indukuje proliferaci mezenchymových buněk v apikální části. Toto spojení je kritické, protože dojde-li k odstranění ektodermové lišty, nedochází ke správnému vývoji a růstu končetin. Mezenchymová vrstva buněk přiléhající k ektodermu je nediferencovaná a stále proliferující velkou rychlostí. Pod touto vrstvou je druhá mezenchymová vrstva, která se naopak diferencuje a vytváří cévy a chrupavky (Moore, Persaud, 2002).

Ve čtvrtém týdnu prenatálního vývoje se distální konec pupenů oplošťuje a vzniká tzv. axopodium, které se v distální části rozšiřuje, čímž vzniká autopodium (Klika, 1986; Chong, 2010).

V pátém týdnu embryonálního vývoje dochází k vytváření kostry končetin v chondrifikačních centrech. Nejprve dochází k chondrifikaci a osifikaci dlouhých kostí. Do konce šestého týdne se vytvoří celá chrupavčitá kostra (Klika, 1986).

V kostech pak dojde k vytvoření primárních osifikačních center od sedmého do dvanáctého týdne, ale nestane se tak u pately, os scaphoideum a ossa cuneiforma. U těchto kostí se tak stane až postnatálně v prvním roce života dítěte. Vývoj a remodelaci kostí řídí geny transformačního růstového faktoru- β aktivin A a kostní morfogenetické proteiny (Moore, Persaud, 2002).

Končetiny se v průběhu vývoje v šestém týdnu diferencují na stylopodium (paže a stehno) a zeugopodium (předloktí a holeň), protože se končetiny ohnou v oblasti lokte a kolene. V této fázi jsou již na autopodiu pozorovatelné prsty, jež jsou spojeny blánou. Prsty se tvoří procesem shlukování mezenchymových buněk v prstové paprsky a zároveň se oddělují

programovanou buněčnou smrtí působící v budoucích meziprstních zářezech. Až na konci 2. měsíce prenatalního vývoje se od sebe zcela oddělí (Klika, 1986; Moore, Persaud, 2002).

Končetiny rostou díky formování kostní hmoty akumulací myoblastů, které musí přicestovat na místo, kde se bude tvořit končetinové svalstvo. Mezenchymové buňky proliferují proximodistálně, čímž jsou zdrojem výživy pro myoblasty. Tak se vytvoří svalový blastém, který se rozděluje na flexorovou a extenzorovou složku. Flexorová složka je na ventrální straně končetin, extenzorová složka je na dorzální straně (Klika, 1986; Moore, Persaud, 2002).

Aby byly končetiny orientované správnými směry, musí dojít k otočení loktů kolem své podélné osy o 90° tak, aby směřovaly dorzálně. Dolní končetiny se musí otočit o 90° mediálně tak, aby kolena směřovala ventrálně (Moore, Persaud, 2002).

Z vývoje končetin je patrné, že tibia a radius, ulna a fibula a palce nohy a ruky jsou homologiemi s ohledem na jejich vývoj (Klika, 1986).

K inervaci končetinových pupenů dochází v pátém týdnu. Nejdříve vrůstají motorické axony do ventrální a dorzální svaloviny, poté vrůstají senzorycké axony. Tato senzorycká a motorická nervová vlákna jsou postupně obklopena buňkami neurální lišty, které vytvoří Schwannovy buňky a myelinové pochvy.

Z aorty se oddělují intersegmentální arterie pro končetinové cévní zásobení a tvoří jemnou síť kapilár. Toto uspořádání je zatím primitivní. Primární axiální arterie se vlévá do marginálního sinu, odkud je krev drenovaná do periferní vény. Během vývoje a růstu cévní síť roste pučením z již vzniklých cév. Primární axiální arterie se poté přemění na arteria brachialis a na předloktí v arteria interossea. Konečné větve a. brachialis jsou a. ulnaris a radialis. Marginální sinus se musí rozpadnout za vzniku prstů, a tak se vyvine konečný žilní systém tvořený vena basilica a v. cephalica. V dolní končetině pak najdeme arteria profunda femoris jako představitelku primární axiální tepny. V holeni je arteria tibialis anteriori a arteria tibialis posteriori (Moore, Persaud, 2002).

Pletence horních a dolních končetin vznikají osifikací chrupavčitých základů z primárních osifikačních center ve velkých kostech v osmém týdnu prenatalního vývoje. Clavicula se jako jediná vyvíjí rozdílně od ostatních a to desmogenní osifikací, čili z vaziva (Klika, 1986).

Kritická perioda ve vnímavosti končetin k teratogenům je vysoká u horních i dolních končetin od poloviny čtvrtého týdne do konce sedmého týdne. Snížená vnímavost je u horních končetin posunuta na šestý týden prenatalního vývoje, kdežto u dolních je v osmém týdnu (Moore, Persaud, 2002).

Vývoj končetin je řízen následujícími geny (Bermejo-Sánchez et al., 2011):

- ***Pitx*** – gen, který zajišťuje správnou morfologii zadní končetiny. V případě, že chybí, má končetina podobnou morfologii jako přední. Spadá do rodiny Hox genů.
- **T-box geny** – jedná se hlavně o geny *Tbx4* a *Tbx5*. Tyto geny řídí iniciaci tvorby končetin, takže při jejich nefunkčnosti končetiny nevzniknou (Takeuchi et al., 2003). Aktivují také fibroblastový růstový faktor (*Fgf10*) v končetinách (Bermejo-Sanchez et al., 2011). Zároveň je jejich role určit identitu přední a zadní končetiny (Takeuchi et al., 2003). Jsou aktivované BMP2 a BMP4 nebo *Wnt* (Barham, Clarke, 2008).
- **FGFs (fibroblastové růstové faktory)** – FGF-4 a FGF-8 jsou růstové faktory apikální ektodermové lišty (Barham, Clarke, 2008).
- ***R-fng (Radical fringe)*** – vymezuje apikální entodermovou lištu, a tím lišta zůstává pouze na špičce končetinového pupene (Barham, Clarke, 2008). Apikální entodermová lišta se proliferuje dorzálně (Laufer et al., 1997).
- **Hox-A a Hox-D klustery** – Hox-A kluster se nachází na sedmém chromozomu a Hox-D na druhém chromozomu. Kódují protein, který je schopný vázat DNA. Dokážou zapnout genetické kaskády a spolupracují s některými z dalších transkripčních faktorů. Mají na starosti proporcionalitu končetin (Barham a Clarke, 2008). Hox geny jsou při tvorbě končetinových pupenů řízeny kyselinou retinovou a ta způsobuje, že se jich tvoří větší množství, které je potřebné (Kalsoon et al., 2011).
- ***Hoxb-8*** – řídí vznik správné identity končetiny a jejích částí – stylopodia, zeugopodia a autopodia (Barham, Clarke, 2008).
- **SHH (Sonic hedgehog)** – spouští expresi BMP, WNT a HOX (Barham, Clarke, 2008). Jeho exprese je spouštěna kyselinou retinovou v končetinovém pupenu přední končetiny. Vlivem SHH dojde k rozlišení anteriorní a posteriorní strany končetiny (Riddle et al., 1993).
- ***Wnt7a*** – zodpovídá za dorzalizaci a zároveň spouští expresi SHH (Barham, Clarke, 2008).
- **BMP** – BMP2 má na starosti diferenciaci osteoblastů a BMP7 reguluje kondenzaci chondrocytů a jejich diferenciaci (Barham, Clarke, 2008).
- ***Sox9*** – je z rodiny genů SOX. Tento gen zajišťuje kondenzaci chondroblastů a poté jejich diferenciaci (Barham, Clarke, 2008).

- *Cbfa1* – má roli transkripčního faktoru, který řídí procesy ve vznikajících strukturách. Kontroluje maturaci chondrocytů a rovněž tak i diferenciaci osteoblastů (Barham, Clark, 2008).

Cíle:

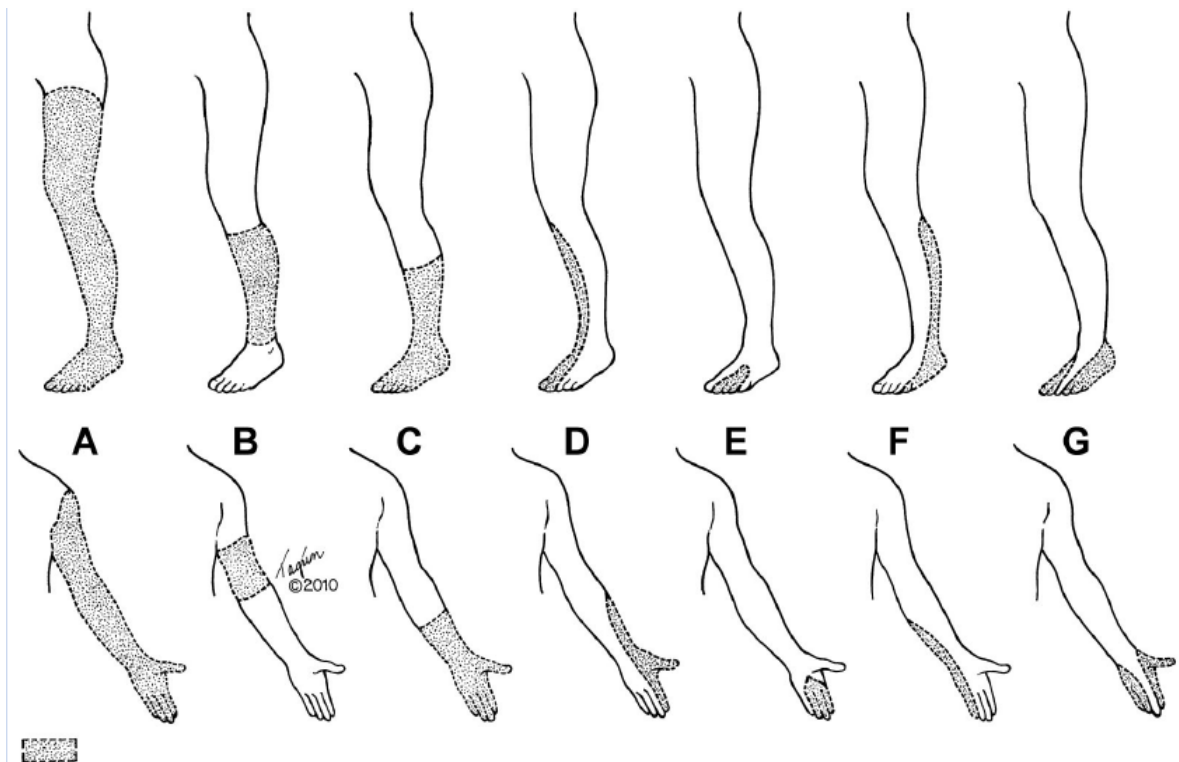
- Seznámit s průběhem vývoje končetin a vymežit kritickou periodu, kdy vznikají končetinové vady při působení teratogenu.
- Popsat a utřídit končetinové vady podle jejich fenotypu.
- Zjistit, které teratogenní látky negativně ovlivňují vývoj končetin.

3. Klasifikace končetinových vad

Končetinové vady mohou být rozdělené do různých skupin podle rozličných kritérií. Jakýkoliv defekt končetin se jmenuje dysmelie (Wiedemann 1962, podle Henkel et al. 1969). Jedná se o všeobecný pojem, který zahrnuje všechny deformity od mírné hypoplazie končetiny až po totální aplazii, což je úplná ztráta dané končetiny. Dále je třeba brát v potaz, zda se jedná o defekty horních či dolních končetin. Tento termín se ovšem nevztahuje na zmnožení částí. Typickým příkladem je zmnožení prstů – polydaktylie. Končetinové vady se mohou vyskytovat ve spojení s jinými deformitami v rámci jednoho syndromu, kterým je například VACTERL, kdy dojde i k defektům ledvin, srdce, jater a dalších částí (Telkes et al., 2011).

Jedno z nejnovějších rozdělení podle Gold et al. (2011) rozděluje končetinové redukční vady na částečnou absenci nebo úplnou absenci a tím doplňuje rozdělení, o která se usilovalo v minulosti (Frantz, O’Rahilly, 1961). Úplnou absenci horní i dolní končetiny již nelze dále nijak rozdělovat, tento defekt se nazývá amelie (z řeckého *melos*, končetina), což je nejvyšší stupeň poruchy vývoje končetin (Frantz, O’Rahilly, 1961).

Částečná absence se dále rozděluje na interkalární, terminální transversální a longitudinální. Interkalární absence se rovněž dále nijak nedělí a termínem je ektromelie. Ektromelie je charakteristická absencí „mezičlánku“ jako například humeru nebo tibie a fibuly (Henkel et al., 1969). Terminální transversální absence se dělí na horní část (humerus), předloktí (ulna a radius), zápěstí (carpus), metakarpální část a na komplex metakarpálních a prstových kloubů. U prvních čtyř částí (humerus, ulna a radius, carpus a metakacarpus) může dojít k vývoji zakrnělých článků. Tomuto defektu se také říká hemimelie, protože dochází k absenci distální poloviny končetiny. U posledního komplexu je další dělení na absenci prstů do tří skupin: absence prstů 2 – 5, 1 – 4, 1 – 5. Longitudinální absence se dělí na preaxiální, centrální, postaxiální a pre – a postaxiální. Každá tato kategorie se také dále rozděluje na dalších několik typů absencí zahrnujících chybění některé z předloketních kostí nebo obou a k tomu ještě různý počet.



Obr. 1: A – úplné chybění (amelie), B – interkalární (ektromelie), C – terminální transverzální (hemimelie), D – longitudinální preaxiální, E – longitudinální centrální, F – longitudinální postaxiální, G – Longitudinální pre- a postaxiální (Gold et al., 2011).

Je nutno pro úplnost dodat, že existuje termín meromelie, což je obecný termín pro jakékoliv chybění části končetiny. Avšak tento termín neoznačuje konkrétní vadu, takže je potřeba deformaci vždy upřesnit (Froster-Iskenius, Baird, 1989).

Jedno z dalších poškození končetin se nazývá fokomelie (z řeckého *foké*, tuleň) a není zmíněno v předchozím rozdělení. Fenotypický projev fokomelie se vyznačuje absencí dlouhých kostí paže a nohy nebo jejich hypoplasticitou. Autopodium může být relativně dobře vyvinuté (Bermejo-Sanchez et al., 2011).

2.1. Vady autopodia

Různé deformace se dají pozorovat i na autopodium. Ruka se vyvíjí mezi čtvrtým a osmým týdnem prenatalního vývoje (Chong, 2010). Úplné chybění ruky se ve starších zdrojích nazývá acheiria (z řeckého *cheir*, ruka) a chybění chodidla je apodia (z řeckého *pous*, podos, chodidlo) (pro zajímavost, slovo *cheir* dalo vznik slovu chirurgie a znamená „ruční práce“). Dále

je absence prstů označená jako adaktylie (z řeckého *daktylos*, prst). Celkem nejasně označuje absenci jednoho či více prstů a je potřeba vždy upřesnit, které prsty chybí. Na prstech mohou chybět články, tento jev se označuje afalangie (falang – článek prstu). Opět není jasné, kolik článků chybí a na kterém prstu.

Na rukách i nohách může dojít k selhání správné funkce programované buněčné smrti, díky níž se od sebe navzájem oddělují prsty. V případě, že v některém místě programovaná buněčná smrt selže, nedojde k oddělení prstů, což nazýváme syndaktylie. Výsledkem je spojení dvou či více prstů vedle sebe. Nejčastěji se od sebe neoddělí prostředník a prsteník (Chong, 2010). Syndaktylie se rozděluje na dva typy: jednoduchá syndaktylie a komplexní syndaktylie. U jednoduché syndaktylie je spojení pouze mezi kůží a měkkou tkání. Tento typ syndaktylie lze chirurgicky velice snadno vyřešit. V případě, že se u jedince vyskytne komplexní syndaktylie, chirurgická korekce není snadná, protože zde došlo k selhání oddělení prstů a jsou spojené kostmi a nehty. Doba, kdy by mělo dojít k oddělení je variabilní a závisí vždy na jednotlivých případech. Nejběžněji se doporučuje korekce mezi šesti měsíci a dvěma lety od narození. V některých případech se oddělení navrhuje co nejdříve, protože by mohlo dojít k špatnému růstu a vývoji prstů a mohla by být negativně ovlivněná jejich funkce (Chong, 2010). V jednom z případů byla zaznamenána zvláštní forma syndaktylie nazvaná makrosyndaktylie. Třetí a čtvrtý prst byly srostlé a ještě abnormálně velké oproti ostatním prstům (Türk et al., 2011).



Obr. 2: Chlapec s makrosyndaktylií (Türk et al., 2011).

Opakem „srůstu“ (víme, že syndaktylie není srůst prstů, nýbrž neoddělení prstů) je vícenásobné rozdělení čili polydaktylie. Ta se vyskytuje nejčastěji v rámci vrozených vad

končetin (Christensen et al., 2011; Kalsoom et al., 2011). Nemusí dojít k zdvojení pouze jednoho prstu a lze ji najít i u jiných živočišných druhů (Robb, Delany, 2012). Rozděluje se na dva typy podle stupně vývoje přidaného prstu/ů a na dva typy podle umístění (Kalsoom et al., 2011). Podle umístění se dělí na preaxiální a postaxiální. Preaxiální je na radiální či tibiální straně končetiny, postaxiální je na straně ulny nebo fibuly (Christensen et al., 2011). Druhé rozdělení podle stupně vývoje prstu se dělí na polydaktylii typu A a B. U polydaktylie typu A dojde k úplnému vyvinutí přídavného prstu i s kostí uvnitř. U typu B dojde jen k vývoji měkké tkáně bez kosti (Christensen et al., 2011). Proto lze snadněji chirurgicky opravit polydaktylii typu B než A, což se provádí co nejdříve je to možné kvůli psychologickým a funkčním důvodům. O polydaktylii je známo, že se nevyskytuje pouze samostatně, ale bývá součástí různých syndromů (Biesecker, 2002; Ellis, Creveld, 2011) nebo také v kombinaci s jinými defekty (Gorani et al., 2011). Je známo 119 různých syndromů, kterých je součástí. U celých 31 je známá genetická příčina a u 16 je zmapovaný lokus (Biesecker, 2002). Jeden z genů, který zapříčiňuje vznik nadpočetných prstů je *Shh* (Grzeschik, 2002). Zmnožení prstů s vyvinutou kostí v nadpočetném prstu je spojeno se zmnožením kůstek metakarpu a metatarsu (McCarthy et al., 1995; Christensen et al., 2011). Polydaktylie může být dědičná nebo způsobená teratogenními faktory, což je ovšem méně časté (Chong, 2010).

V roce 2003 Brower et al. publikovali článek o případu zmnožení chodidla, jinak také zvaném diplopodie. Těhotenství bylo komplikováno oligohydramnion, jinak bylo bez potíží. Porod byl proveden císařským řezem. Zmnožené chodidlo se nacházelo na straně Achillovy šlachy a bylo chirurgicky odstraněno. U novorozence byl ještě objevený neperforovaný konečník (Brower et al., 2003).

Dalším postižením prstů je brachydaktylie. Dochází ke zkrácení prstů na rukách nebo nohách nebo současně. Rovněž může dojít ke zkrácení metatarsálních či metakarpálních kůstek, které jsou zkrácené kvůli předčasnému uzavření jejich epifýz (Kim et al., 2004). Opět může jít o symptom nějakého ze syndromů (Li et al., 2010).

Tyto tři předchozí defekty (syndaktylie, polydaktylie a brachydaktylie) se mohou vyskytovat společně, takže se u pacientů například může vyskytovat symbrachydaktylie (Chong, 2010).

Poslední dva defekty, které mohou postihnout prsty, se nazývají kamptodaktylie a klinodaktylie (Chong, 2010). Kamptodaktylie je stav, při kterém dochází k ohnutí prstů v kloubu mezi články prstů palmárním směrem (k dlani). Může být vrozená nebo nastat až v dospělém věku. Příčinou je špatné uložení svalů nebo šlach v prstu. Klinodaktylie je rovněž

ohnutí prstu, ale kloub vybočuje směrem k ulně nebo k radiu, takže při pohledu na ruku má prst trojúhelníkový tvar. Obě deformace mohou být oboustranné.



Obr. 3: Kamptodaktylie (Chong, 2010).



Obr. 4: Klinodaktylie (Chong, 2010)

Klasifikace s použitím termínů se základy v řečtině se může zdát zapamatovatelná, ale její problém spočívá v nepřesnosti a nejasnosti, dostatečně nepopisuje postižení. Pro klinické využití se více hodí popis podle **Obr. 1** na str. 11.

2.2. Sirenomelie

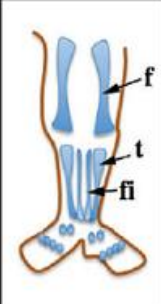
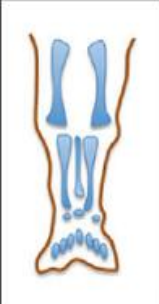
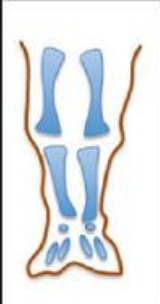
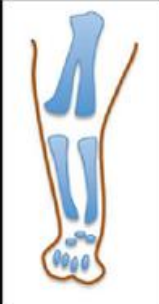
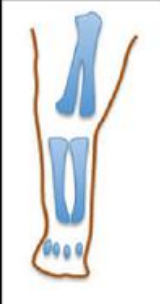
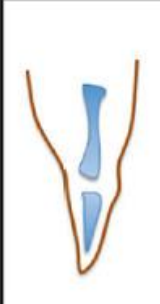
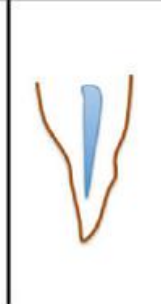
U dolních končetin se může vyskytnout stav, který se nazývá sirenomelie. Jedná se o deformaci kaudální části těla vznikající srůstem dolních končetin v prenatálním období. Srůst končetin se dá kategorizovat podle míry srůstu. V některých zdrojích se sirenomelie uvádí jako syndrom (Ono et al., 2011), jinde ji autoři považují za sekvenci (Sepulveda et al., 1998; Schiesser et al., 2003; Fadhlouli et al., 2010; Garrido-Allepuz et al., 2011; Reddy et al., 2012;). Podle definice Moora a Persauda (2002) se spíš jedná o sekvenci.

Sirenomelie má několik variant podle vyvinutí kostí v zakrnělých končetinách. Nejlepší kategorizace byla vydána roku 1987 (Stocker a Heifetz 1987, podle Garrido-Allepuz et al. 2011). Zde byla rozdělena sirenomelie na tři základní typy v závislosti na míře vyvinutí chodidel: sympus dipus neboli symmelie, sympus monopus neboli uromelie a sympus apus neboli pravá sirenomelie.

Sympus dipus je rozdělen do dalších tří podkategorií. Typ I je nejmírnější forma. Končetiny jsou spojené pouze měkkou tkání a všechny kosti jsou dostatečně vyvinuté. Typ III je už závažnější forma, kdy nejsou vyvinuté fibuly a kosti metatarsů a falangů. Typ II je přechodný mezi Typem I a Typem III. U symmelie jsou ještě vyvinuta chodidla do určité míry rozpoznatelná.

Sympus monopus se vyznačuje nerozeznatelnými chodidly, takže vzniklá struktura spíš připomíná vzhled jednoho chodidla. Opět je rozdělen na podtypy a to na Typ IV, u kterého už jsou srostlé femury a dochází k redukci i distálních částí končetin. U Typu V je redukce končetin ještě patrnější.

Sympus apus neboli pravá sirenomelie se vyznačuje úplně redukovanými chodidly. U Typu VI jsou zřetelné dvě oddělené kosti, nejspíš rudiment femuru a tibie. U posledního Typu VII je vyvinutá pouze jedna kost (Garrido-Allepuz et al. 2011).

Type I	Type II	Type III	Type IV	Type V	Type VI	Type VII
						
Symplus dipus or symmelia			Symplus monopus or uromelia		Symplus apus or sirenomelia	

Obr. 5: Klasifikace sirenomelie (Stocker, Heifetz 1987, podle Garrido-Allepuz et al. 2011).

Sirenomelie se dá diagnostikovat in utero pomocí 3D-CT technologie (Ono et al., 2011). Další zjištěný společný znak této deformace může být anhydramnion (Fadhlaoui et al., 2010; Ono et al., 2011) nebo oligohydramnion (Sepulveda et al., 1998; Banerjee, 2003; Schiesser et al., 2003; Reddy et al., 2012). Rovněž byla zjištěna i růstová retardace (McCoy et al., 1994; Sepulveda et al., 1998; Banerjee et al., 2003; Ono et al., 2011).

Ovšem toto nejsou jediná zjištěná poškození. Na obličejí byly objeveny různé abnormality jako oči posazené daleko od sebe, plochý nos, ustupující brada a nízko posazené uši (Goodlow et al., 1988; Banerjee et al., 2003; Fadhlaoui et al., 2010; Reddy et al., 2012).

Může dojít až k chybění horních končetin (Ono et al., 2011), popřípadě k hypoplázii některých jejich částí, např. palce (Banerjee et al., 2003).

Velice častým jevem jsou hypoplastické plíce (Goodlow et al., 1988; Fadhlaoui et al., 2010; Ono et al., 2011; Reddy et al., 2012). Hrudník taktéž vykazuje známky hypoplasticity (Banerjee et al., 2003; Fadhlaoui et al., 2010). S tím jsou spojeny malformace srdce a cév do něj vedoucích (Goodlow et al., 1988; McCoy et al., 1994; Ono et al., 2011).

Sirenomelie je spojená i s různými deformacemi gastrointestinální soustavy, hlavně její distální části. Tlusté střevo bývá zakončeno slepým váčkem (Goodlow et al., 1988; Banerjee et al., 2003; Fadhlaoui et al., 2010). U jednoho z případů se objevilo propojení do kloaky, ale bez appendixu a kliček na střevech (McCoy et al., 1994). Samozřejmě chybí u skoro všech pacientů konečník (Goodlow et al. 1988; Banerjee et al., 2003; Fadhlaoui et al., 2010; Ono et al., 2011; Reddy et al., 2012). U případu, zkoumaném A. Fadhlaouim et al. (2010), se objevil permeabilní esofagus.

Chybějící konečník souvisí se spojením končetin, na což má taktéž návaznost i absence sekundárních pohlavních znaků a vyústění močové soustavy (Goodlow et al., 1988; Banerjee et al., 2003; Schiesser et al., 2003; Fadhlaoui et al., 2010; Ono et al., 2011; Reddy et al., 2012). Toto může být doprovázeno jednostrannou nebo oboustrannou absencí ledvin, popřípadě mohou být hypoplastické a velice často chybí i močový měchýř (Fadhlaoui et al. 2010; Reddy et al., 2012; Goodlow et al., 1988; Sepulveda et al., 1998; Schiesser et al., 2003; Banerjee et al., 2003). Močový měchýř se může do nějaké míry vyvinout, ale většinou se nevyvine do normálních rozměrů (Fadhlaoui et al., 2010). U případu, který studoval Reddy et al. (2012), se vyvinul jakýsi penis na dorzální straně novorozence, kam ústila uretra.

Pohlavní orgány se můžou často vyvinout (Schiesser et al., 2003), ale opět nedostatečně. Nedojde například k úplnému vyvinutí uteru (McCoy et al., 1994). U novorozenců mužského pohlaví se mohou objevit testes dobře vyvinuté (Fadhlaoui et al., 2010) nebo hypoplastická (Goodlow et al., 1988). Absence gonád není zřídka jevem (Banerjee et al., 2003).

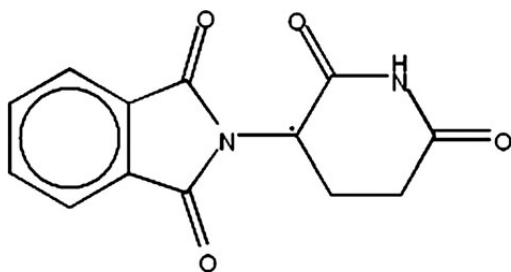
U páteře dochází velice často rovněž k abnormalitám jako například kyfoskolióza (Goodlow et al., 1988; Sepulveda et al., 1998). Nejvíce postižené bývají obratle v lumbosakrální oblasti, os sacrum bývá různě redukována (Goodlow et al., 1988; Sepulveda et al., 1998; Banerjee et al., 2003; Fadhlaoui et al., 2010).



Obr. 6: Novorozenec se sirenomelií (Reddy et al., 2012).

3. Teratogeny způsobující poškození končetin

3.1. Thalidomid



Note: • = asymmetric carbon atom

Obr. 7: Molekula thalidomidu (Kim, Scialli, 2011).

Thalidomid je lék, dříve podávaný ženám v těhotenství jako sedativum pro co nejpříjemnější průběh těhotenství ve spoustě zemí po celém světě. Poprvé byl syntetizován v roce 1954 v tehdejší Západní Německu. Jeho užívání začalo už v roce 1956 proti chřipce (Kim, Scialli, 2011). Gravidním ženám byl předepisován od konce padesátých let až do začátku šedesátých. Před schválením byl testován na laboratorních zvířatech a nevykazoval žádný teratogenní účinek, z čehož se usuzovalo na neškodnost tohoto léčiva oproti jiným sedativům. Ale jeden vedlejší účinek byl znám a to, že thalidomid způsobuje periferní neuritidu. Schválen byl v 46 zemích světa kromě Spojených států amerických, kde ho nestihli schválit. Během doby, kdy Dr. Kelseyová zkoumala výsledky testů o vedlejších účincích thalidomidu, přišly zprávy, že v Západní Německu byl stažen z trhu, protože vykazoval teratogenní účinky (Kelsey, 1988). Byla zaznamenána i postižení gastrointestinálního systému, urogenitálního systému, kardiovaskulárního systému a postižení některých smyslových čidel v obličeji a samozřejmě končetin. Celý tento seznam symptomů se dá shrnout do thalidomidového syndromu (Newman, 1985).

3.1.2. Defekty způsobené thalidomidem

Úplně první novorozenec s prokazatelným thalidomidovým syndromem byla dívka narozená 25. prosince 1956 ve Stolbergu. Matka dívky získala vzorek thalidomidu od manžela pracujícího ve společnosti, která léčivo vyráběla. Dívka se narodila bez uší. Thalidomid se v té době prodával pod názvem Contergan (Lenz, 1988).

Vlivem thalidomidu může docházet k poškození páteře, což se projevuje srůstem segmentů páteře vlivem kostnatění anteriorních páteřních vazů (Edwards, Nichols 1977, podle Newman 1985). Některé obratle mohou chybět obzvláště v křížové části. Tím je zasažen i správný růst, kdy jedinci vystavení vlivu thalidomidu mají kratší hrudník (Brook et al. 1977, podle Newman 1985).

Tento syndrom postihuje rovněž lebeční kosti tak, že lebka bývá nesymetrická, což nese další následky. Někteří jedinci jsou hluší a mají špatnou rovnováhu, což je zapříčiněno změnami v kostech kolem sluchového ústrojí a mají abnormálně malé uši čili mikroci. Ne úplně zřídka je také anocie, úplné chybění uší (Hagen, 1965; Livingstone, 1965).

U velkého množství thalidomidových dětí bylo objeveno jakékoliv poškození zrakového ústrojí. Jedno z typických poškození je mikroftalmie a coloboma iridis, dále třeba kolobom cévnatky, sítnice. Vzhledem k tomu, že je známo, kdy vznikají tato poškození, tak je i známo, že thalidomid musel být užíván už v pátém a šestém týdnu prenatálního vývoje. Překvapující ale je, že nebyl zaznamenán výskyt kataraktů ve spojení s užíváním thalidomidu (Cullen, 1963).

Novorozenci s thalidomidovým syndromem mohou mít hypoplastický můstek, rozšířenou špičku nosu a deformované nozdry. Též dochází k poškození kraniálních nervů, což zapříčiňuje nehybnost obličejových svalů (Newman, 1985).

Thalidomid poškozuje i srdce a celý cévní systém. Objevují se modřiny a mateřská znaménka. Novorozenci mají vrozené srdeční vady (Newman, 1985).

Další malformovaná je gastrointestinální soustava. Atrézie esofagu, duodena a konečníku či aplazie apendixu byly prokázány u některých případů (Shand, Bremmer 1977, podle Newman 1985).

Správný vývoj urogenitální soustavy, jak už je zmíněno výše, je rovněž narušen. Ledviny bývají nesprávně otočené a umístěné, mají tvar podkovy. Dalšími abnormalitami je hydronefróza a zdvojená uretra. Někdy se vůbec nevyvine močový měchýř. U ženských pacientek se občas zdvojí vagina, může dojít k rektálně-vaginální píštěli. U chlapců jako jeden ze symptomů jsou nesestouplá varlata. Tyto defekty mohou vést ke sterilitě (Newman, 1985).

Thalidomid je však nejznámější pro svůj negativní efekt na správný vývoj končetin. Ty mohou být nesymetricky postižené a nejčastěji jsou zasažené horní končetiny zároveň s dolními. Nebyl zaznamenán případ, kdy by pacient měl postižené dolní končetiny bez horních končetin. Také je zřídka zasažena pouze jedna ruka (Hagen, 1965; Newman, 1985).

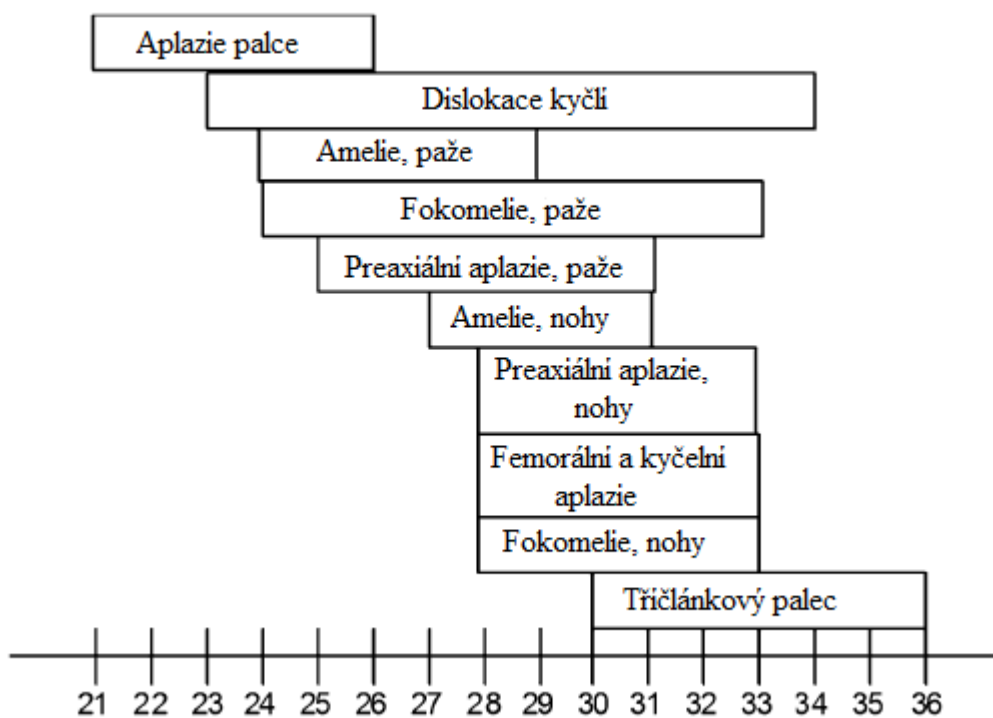
Palce končetin jsou buď hypoplastické nebo se zmnoží jejich články ze dvou na tři. Palec u ruky se nezdvouje oproti palci u nohy. Ukazováček může být podobně postihnut hypoplazií nebo se nemusí vyvinout vůbec. U horních končetin je typická redukce prstů na čtyři a méně a u dolních naopak zmnožení prstů na pět až osm. Také dochází k redukci dlouhých kostí v horní končetině. Tím není vytvořena dostatečná podpora pro dlaň s prsty, která se vychýlí, což je spojeno se ztuhnutím kloubů a vazů. Poškození dále pokračuje vzhůru, kdy jsou ovlivněna ramena a kyčle, kdy klouby vykazují určitý stupeň redukce. Celá paže a noha je ve výsledku zakrnělá a skoro nefunkční. U mnoha případů se vyskytovala fokomelie jako typický projev thalidomidového syndromu. U horních končetin může a nemusí být zasažen glenoidální výběžek (Newman, 1985).

Úplné chybění dolních končetin se objevuje zřídka, ale není vyloučeno. Thalidomid způsobuje hypoplazii femuru, ale více bývá poškozená tibia a fibula s chodidlem, kde se vyskytuje polydaktylie, jak už bylo zmíněno výše. Kolenní kloub může být taktéž nedovyvinutý stejně tak jako acetabulum, které může až chybět. Pánev je rovněž hypoplastická u thalidomidových dětí, přestože *symphysis pubis* není poškozena.

Pro thalidomid je typické, že nedochází k podélnému splynutí lokte nebo kolene, což se může stát u defektů podobným thalidomidovému syndromu, a tak je lze od sebe navzájem odlišit.

Poškození končetin závisí na fázi vývoje, ve kterém byl plod teratogenu vystaven a zároveň také jak dlouho a jaká dávka byla podána matce. Thalidomid nemůže poškodit plod po citlivé periodě. Dále je pravděpodobnost vlivu nějakého neznámého faktoru (Newman, 1985).

V dnešní době je thalidomid stále používán na jeden typ lepry *Erythema nodosum leprosum* (ENL), dále na kožní potíže a některé druhy rakoviny. ENL je zánětlivé onemocnění tukových podkožních buněk. Tato choroba je velice častá v Jižní Americe, obzvláště v Brazílii, kde je právě k její léčbě používán thalidomid. I přes veškerá varování, že thalidomid je silný teratogen a přes poučení o jeho účincích se rodí novorozenci s thalidomidovým syndromem. V letech 1982 – 1999 byl počet takto narozených zhruba 0,8mil. Během let 2000 – 2008 byl tento počet téměř poloviční (Vianna et al, 2011).



Obr. 7: Vymezení kritických period pro vznik deformací způsobené thalidomidem (upraveno podle Kim, Scialli, 2011).

3.2. Hypoxie

Tento jev je v těhotenství běžný, protože jak je obecně známo, plod se vyvíjí v mírně hypoxickém prostředí, které je podobné pohybu ve vyšších nadmořských výškách. Je dokonce nezbytný pro správný vývoj vaskulárního systému (Webster, Abela, 2007).

Hypoxie byla studovaná už v roce 1958 Grabowskim a Paarem (Grabowski, Paar 1958, podle Chernoff, Rogers 2010). Ti vystavili přibližně 950 vajec starých od 18 hodin do devíti dní různým stupňům hypoxie. Poté pozorovali její různé projevy podle délky expozice, stáří a míry hypoxie jako třeba malformace obličejových částí, končetin a ocasu.

Kingdom a Kaufmann (1997) rozdělili hypoxii na tři typy. První typ se nazývá placentální a vyskytuje se v případě, že v mateřské krvi není dostatek kyslíku z důvodu anémie či pobytu ve vysoké nadmořské výšce. Druhý typ je uteroplacentální a nastává tehdy, když krev špatně proudí do uteroplacentální tkáně v důsledku blokace uteroplacentálních arteriol nebo

špatnému zanoření trofoblastu. Třetí a poslední typ je postplacentální a vzniká v případě, že dojde k defektu fetoplacentální perfuze a nedovolí plodu přijímat dostatek kyslíku.

Pokusy provedené na králičích embryích zase ukázala, že svalový tonus v předních končetinách je vyšší než u embryí vyvíjejících se normálně. Embrya vykazující tento jev, zvaný hypertonie, byla vystavena 40 minutám hypoxie. Rovněž byla u těchto mláďat zaznamenaná celkově menší pohybová aktivita.

3.3. Kouření

Kouření je úzce spojené s hypoxií popsanou výše a vyvolává podobné malformace (Neff et al., 2004).

Od roku 1975 až 1984 byla v Maďarsku provedena studie na skoro 1,6 ml porodů, kdy rodičky byly prokázány kuřačky před a během gestace (Czeizel et al., 1994). U matek se monitoroval počet cigaret vykouřených za jeden den a jejich značka. Vzniklé defekty byly rozdělené do šesti skupin, podle postižené oblasti končetiny.

Tato studie přinesla poznatky o kouření během těhotenství, ale její nevýhoda je v tom, že se u rodiček nerozlišoval věk, socioekonomický status, strava, pití kávy, rovněž také metodika sbírání dat by se měla udělat lépe (Derrick et al., 2004).

3.4. Vitamín A

Vitamínem A rozumíme látku s retinoidní částí ve sloučenině. Takže neexistuje pouze jedna chemická látka známá jako vitamín A, ale je jich několik. Jedna z těchto látek se nazývá retinol, který je po chemické stránce alkoholová forma. Rozkládá se na retinal, což je aldehyd a retinovou kyselinu, jinak také známou jako tretinoin. Tretinoin je trans derivát. V lékařství se používá cis izomer isotretinoin (ITR) k léčbě těžkého akné. Prodává se pod registrovanými značkami Accutane® nebo Roaccutane®. Dále se používá etretinát (ETR), kterým se léčí lupénka (Rosa et al., 1986).

Kyselina retinová je rovněž zodpovědná za správný vývoj končetin. Indukuje expresi genu *Shh* v pupenu přední končetiny. Pokud se uměle vloží pod apikální ektodermovou lištu, objeví se zrcadlové duplikace na končetinách (Riddle et al., 1993).

Teratogenní efekt je dokázaný a pacientky jsou upozorňovány na rizika spojená s užíváním těchto léčiv během těhotenství. Předpokládaná doba působení na plod je v pátém týdnu po koncepci (Rosa et al., 1986).

Retinol je velice důležitý pro správný vývoj celého vyvíjejícího se zárodku, nicméně je to jedna ze stěžejních látek ve vývoji končetin. Jakékoliv malé odchýlení od správného množství může mít špatné následky. Vitamín A má vliv na expresi jednoho z Hox genů a to na *Hoxb-1*. Ten zajišťuje správné axiální rozložení těla (Huang et al., 1998).

Nebezpečí vitamínu A nespočívá ve stravě bohaté na tento vitamín, protože dávky jídla obsahující nebezpečné množství vitamínu A by nebylo možné zkonzumovat. Těhotné ženy by se však měly vyhýbat konzumaci jater zvířat, protože ta jsou bohatá na vitamín A. Doporučená denní dávka je 5000 jednotek. Problém nastává v případě, když těhotná žena začne brát potravinové doplňky s tímto vitamínem nebo čistě vitamín samotný. Tehdy vystavuje plod obrovskému riziku poškození. Dokonce je doporučováno, aby ETR byl vysazen 6 měsíců před koncepcí, protože k deformacím plodu může dojít po kratší době od požití poslední dávky ETR (Rosa et al., 1986). Vitamín A lze nahradit jeho prekurzorem beta-karotenem, který je bezpečný, jinak také známý jako provitamin A.

Vitamín A způsobuje široké spektrum defektů. Narušuje správný vývoj neurální trubice, centrálního nervového systému, lebky a obličeje, srdce, urogenitální soustavy, muskuloskeletálního systému a gastrointestinální soustavy. Do kategorie muskuloskeletální defekty spadají právě deformace končetin (Rothman et al., 1995). Je obtížné dokázat, které malformace způsobil vitamín a které ne.

3.5. Misoprostol

Tento syntetický analog prostaglandinu E1 je nejčastěji používaný pro prevenci a léčbu žaludečních vředů, je také používán v gynekologii a porodnictví pro dočistění dělohy po potratu a při přípravě k porodu a k léčbě krvácení, které následuje po porodu. Rovněž se jím dá indukovat potrat v raných stádiích gestace (Običan, Scialli, 2011). Často je používán v Brazílii, kde je potrat legální pouze v případě ohrožení života nebo pokud je těhotenství následkem znásilnění (Philip et al., 2002).

Misoprostol je klasifikován jako látka s označením X, tedy že je v těhotenství je kontraindikován a jeho teratogenní efekt na vyvíjející se plod je dokázaný (Philip et al., 2002).

V roce 2003 se v Brazílii objevil případ novorozence (Bernardi et al., 2003), kdy matka během těhotenství užila misoprostol pro jeho abortivní účinek. Došlo pouze ke křečím v břiše a slabému vaginálnímu krvácení. Matka během těhotenství užívala alkohol a kouřila v průměru tři cigarety denně. Těhotenství bylo řádné ukončeno ve 40. týdnu normálním porodem. Dívka byla do ordinace dopravena v sedmi měsících. Na levé ruce měla redukované články prstů a jeden prst dokonce vykazoval kamptodaktylii. Levou nohu měla viditelně kratší než pravou. Na levém chodidle měla zrcadlové zmnožení prstů a těžko definovatelný palec. Pánev na levé straně byla hypoplastická. Končetiny na pravé straně byly relativně normální. Svalstvo bylo značně hypotonické. Dívka rovněž neměla perforovaný konečník, měla poškozené obličejové nervy a další defekty v obličeji.

3.6. Hypertermie

Výsledky působení tohoto teratogenu byly osvětlené pomocí pokusů s myšmi a s morčaty (Edwards, 1969; Germain et al, 1985). Jiné pokusy byly prováděné například i na kosmanech (Poswillo et al., 1974). Všichni došli k závěrům, že při vystavení vyvíjejících se zárodků v různých stadiích hypertermii se projeví defekty končetin.

Edwards vystavoval vyvíjející se morčata na jednu hodinu denně v různé fázi prenatalního vývoje teplotě o 3,6 °C vyšší než je normální tělesná teplota morčete. Následně se rodila morčata, která se těžkopádně pohybovala, měla ohnuté tibiální diafýzy a spirálně zatočené, bez fibuly, popřípadě byla naznačená fibrózní tkáň, tarzální klouby byly rozšířené a docházelo k vytočení chodidla mediálním směrem. Taktéž byly redukované prsty a to buď úplně, nebo byl hypoplastický jeden nebo více falangů. Kostra celkově nebyla dostatečně pevná (Edwards, 1969).

Pokusy na kosmanech měly za následek ohnutí dlouhých kostí a celkově těžkopádnou motoriku (Poswillo et al., 1974).

Krasy vystavené hypertermii měli mikromelii, zkrácené prsty nebo jejich redukovaný počet (Edwards, 1968).

Hypertermie má pochopitelně teratogenní efekt i na člověka. V roce 2001 byl zaznamenán případ pacientky (Martínez-Frías et al, 2001), která se narodila v 25. týdnu těhotenství, vážila pouhých 470g a zemřela 23 hodin po porodu. Neměla předloktí, ruce a lýtka. Na končetinách měla také celkem rozsáhlé části nekrotické tkáně.

Matka měla během prvního měsíce těhotenství tonsilitidu, kdy požila 2 tablety léku s obsahem kyseliny acetylsalicylové, chlorphenaminem, moroxydinem a phenylephrinem. Neměla horečku. Potom ve druhém a čtvrtém měsíci měla infekci dýchacích cest a dostala horečku 39 °C pokaždé na dva dny. Při druhé a třetí infekci nepožila žádné léky. Tento případ je ovšem sporný vzhledem ke kritické periodě končetin, která se nepřekrývá s infekcí dýchacích cest ve čtvrtém měsíci.

3.7. Phenytoin

Studiem tohoto léku používaného jako antiepileptikum byl prokázán teratogenní efekt při vývoji končetin. Tyto pokusy byly prováděny na králičích embryích Danielsonem et al. (1992). Králičí embrya byla vystavována dávce 150mg a 300mg a po určité době byla zabita a zkoumána.

První skupina vystavená dávce 150mg byla rozdělena na 4 skupiny. 1 skupina byla zkoumána po 2 hodinách od podání dávky a vykazovala rozšíření končetinových plotének, což byl projev edému mezenchymové tkáně. Rovněž došlo k dilataci cév. Druhá skupina byla vyšetřena po 8 hodinách. Na končetinách byly puchýře a projevy krvácení. Třetí skupina byla oddělena po 24h a u ní bylo narušení cév a nekróza tkáně. U poslední skupiny po 48 hodinách objevili amputované články prstů a rozsáhlejší nekrózu než u předchozích skupin.

Druhá dávka byla 300mg a jedinci, kterým byla podaná, měli podobné projevy. Nekróza tkáně končetin byla rozsáhlejší než v předchozích případech.

3.8. Metotrexát, hydroxyurea a acetazolamid

Metotrexát (MTX) je antagonist kyseliny listové (DeSesso a Jordan, 1976) a používá se k léčbě revmatoidní artritidy (O'Dell et al., 1996). Hydroxyurea (HU) je inhibitor syntézy DNA a acetazolamid je inhibitor karboanhydrázy (DeSesso, Jordan, 1976).

Po vystavení kuřecích embryí vlivu metotrexátu (Natekar, 2007) došlo k malformacím končetin. U kontrolní skupiny se nevyskytlo ani jedno úmrtí nebo nějaké malformace. U skupiny, které byl aplikovaný metotrexát se vyskytla úmrtí v celých 28 %. Defekty končetin se

vyskytly ve 49 % případů a zkrácení křídel v 65 % případů. MTX měl vliv i na jiné struktury organismu.

Na králičích embryích byly testované MTX, HU a acetazolamid v dávkách 19,2 mg MTX, 750 mg HU a 1 500 mg acetazolamidu a byla zabita 2-32 hodin po podání léků (DeSesso, Jordan, 1976).

U skupiny, jež byl podaný MTX, byly na předních končetinách objevené absence jednoho či více prstů, hypoplazie palce a syndaktylie, aplazie falangů a splynutí metakarpálních kůstek. U zadních končetin byly defekty podobné těm na předních končetinách, ale hlavně byly patrné malformované konečky prstů.

Skupina s podanou HU měla postižení vážnější než u skupiny s MTX. Na končetinách byly rozsáhlé léze. Často se objevovala fokomelie, hemimelie, kdy úplně chyběly radius a ulna a talus. Metakarpální kůstky a články prstů byly velice zvláště uspořádané. U zadních končetin také došlo k fokomelii, u metatarsu a prstů na noze byla dysplazie. Protože byla postižení rozsáhlejší, byly postižené i kyčle a sakrální a kostrční obratle.

Acetazolamid způsobil to, že se nevytvořily kostní základy pro metakarpální kůstky a kotník (DeSesso, Jordan, 1976).

Tab. 1: Procentuální zastoupení jednotlivých deformací u skupin, kterým byly podané MTX, HU a acetazolamid.

	kontrol. skup.	MTX	HU	Acetazolamid
redukce předních konč.	1 %	85 %	100 %	36 %
redukce zadních končetin	0 %	71 %	100 %	9 %
Hypoplazie a zbržděná osifikace metakarpu	6 %	-	-	48 %
Chrupavčité/hypoplastické kotníky	0 %	-	-	21 %
Bez kostních primordií	-	-	-	88 %

4. Závěr

Končetinové pupeny se objevují na ventrolaterální straně těla od 25. dne embryonálního vývoje. V tomto dni začíná kritická perioda, která pokračuje do 35. dne. Po 35. dni pokračuje kritická perioda možného narušení vývoje končetin, ve které vznikají pouze méně vážně končetinové vady. Od pátého týdne se vyvíjí kostra končetin nejprve z chondrifikačních center, v sedmém týdnu pak dochází k osifikaci z primárních osifikačních center. V šestém týdnu se končetiny diferencují na stylopodium, zeugopodium a autopodium.

Končetinové vady lze třídit podle několika kritérií. Nejprve je lze roztrždit podle rozsahu. Velké končetinové vady vznikají od 25. do 35. dne od oplození a jsou charakteristické tím, že postihují dlouhé kosti. Mezi velké vady řadíme ameliu, fokomelii, ektromelii, meromelii, hemimelii a sirenomelii. Mezi malé vady řadíme všechny ty, které nepostihují dlouhé kosti. Známa je polydaktylie, syndaktylie, brachydaktylie, klinodaktylie, kamptodaktylie, zkrácené metatarsální a metakarpální kůstky. Další hledisko klasifikace je, zda se jedná o redukci nebo zmnožení a poslední hledisko je, u které končetiny se daná vada vyskytla.

Teratogenní látky, zjištěné během studia končetinových vad a jejich příčin, byly dvojího charakteru. První skupina jsou faktory fyzikální, do níž spadá hypertermie a hypoxie. Druhá skupina jsou chemické faktory, kterými jsou thalidomid, vitamín A, misoprostol, metotrexát, hydroxyurea a acetazolamid.

5. Seznam použité literatury

1. **Banerjee A, Faridi MM, Banerjee TK, Mandal RN, Aggarwal A:** Sirenomelia. *Indian J Pediatr.* 2003, 70:589-591.
2. **Barham G, Clarke NM:** Genetic regulation of embryological limb development with relation to congenital limb deformity in humans. *J Child Orthop.* 2008, 2:1-9.
3. **Bermejo-Sanchez E, Cuevas L, Amar E, et al.:** Amelia: a multi-center descriptive epidemiologic study in a large dataset from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and overview of the literature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011, 157C:288-304.
4. **Bermejo-Sanchez E, Cuevas L, Amar E, et al.:** Phocomelia: a worldwide descriptive epidemiologic study in a large series of cases from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and overview of the literature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011, 157C:305-320.
5. **Biesecker LG:** Polydactyly: how many disorders and how many genes? *Am J Med Genet.* 2002, 112:279-283.
6. **Brook CG, Jarvis SN, Newman CG:** Linear growth of children with limb deformities following exposure to thalidomide in utero. *Acta Paediatr Scand.* 1977, 66:673-675.*
7. **Brower JS, Wootton-Gorges SL, Costouros JG, Boakes J, Greenspan A:** Congenital diplopodia. *Pediatr Radiol.* 2003, 33:797-799.
8. **Cullen JF:** Ocular Defects in Thalidomide Babies. *Br J Ophthalmol.* 1964, 48:151-153.
9. **Czeizel AE, Kodaj I, Lenz W:** Smoking during pregnancy and congenital limb deficiency. *BMJ.* 1994, 308:1473-1476.
10. **Danielson MK, Danielsson BR, Marchner H, et al.:** Histopathological and hemodynamic studies supporting hypoxia and vascular disruption as explanation to phenytoin teratogenicity. *Teratology.* 1992, 46:485-497.
11. **Derrick M, Luo NL, Bregman JC, et al.:** Preterm fetal hypoxia-ischemia causes hypertonia and motor deficits in the neonatal rabbit: a model for human cerebral palsy? *J Neurosci.* 2004, 24:24-34.
12. **DeSesso JM, Jordan RL:** Drug-induced limb dysplasias in fetal rabbits. *Teratology.* 1977, 15:199-211.
13. **Edwards DH, Nichols PJ:** The spinal abnormalities in thalidomide embryopathy. *Acta Orthop Scand.* 1977, 48:273-276.*
14. **Edwards MJ:** Congenital malformations in the rat following induced hyperthermia during gestation. *Teratology.* 1968, 1:173-177.
15. **Edwards MJ:** Congenital defects in guinea pigs: fetal resorptions, abortions, and malformations following induced hyperthermia during early gestation. *Teratology.* 1969, 2:313-328.
16. **Ellis RW, van Creveld S:** A Syndrome Characterized by Ectodermal Dysplasia, Polydactyly, Chondro-Dysplasia and Congenital Morbus Cordis: Report of Three Cases. *Arch Dis Child.* 1940, 15:65-84.
17. **Fadhlaoui A, Khrouf M, Gaigi S, Zhioua F, Chaker A:** The sirenomelia sequence: a case history. *Clin Med Insights Case Rep.* 2010, 3:41-49.
18. **Frantz CH, O'Rahilly R:** Congenital Skeletal Limb Deficiencies. *The Journal of Bone & Joint Surgery.* 1961, 43:1202-1224.
19. **Froster-Iskenius UG, Baird PA:** Limb reduction defects in over one million consecutive livebirths. *Teratology.* 1989, 39:127-135.

20. **Garrido-Allepuz C, Haro E, Gonzalez-Lamuno D, et al.:** A clinical and experimental overview of sirenomelia: insight into the mechanisms of congenital limb malformations. *Dis Model Mech.* 2011, 4:289-299.
21. **Germain MA, Webster WS, Edwards MJ:** Hyperthermia as a teratogen: parameters determining hyperthermia-induced head defects in the rat. *Teratology.* 1985, 31:265-272.
22. **Gold NB, Westgate MN, Holmes LB:** Anatomic and etiological classification of congenital limb deficiencies. *Am J Med Genet A.* 2011, 155A:1225-1235.
23. **Goodlow OG, Sibley RI, Allen BG, et al.:** Sirenomelia: mermaid syndrome. *J Natl Med Assoc.* 1988, 80:343-346.
24. **Gorani DR, Kamberi LS, Gorani NS:** Common atrium associated with polydactily and dwarfism in middle age male patient. *Med Arh.* 2011, 65:170-172.
25. **Grabowski CT, Paar JA:** The teratogenic effects of graded doses of hypoxia on the chick embryo. *Am J Anat.* 1958, 103:313-347.*
26. **Grzeschik KH:** Human limb malformations; an approach to the molecular basis of development. *Int J Dev Biol.* 2002, 46:983-991.
27. **Hagen EO:** Congenital Malformations in a Thalidomide Baby: A Postmortem Anatomical Study. *Can Med Assoc J.* 1965, 92:283-286.
28. **Health RHEPoCIIR:** *Misoprostol and Teratogenicity: Reviewing the Evidence : Report of a Meeting at the Population Council, New York, New York, 22 May 2002:* Population Council, 2003.
29. **Henkel L, Willert HG:** Dysmelia. A classification and a pattern of malformation in a group of congenital defects of the limbs. *J Bone Joint Surg Br.* 1969, 51:399-414.
30. **Huang D, Chen SW, Langston AW, Gudas LJ:** A conserved retinoic acid responsive element in the murine Hoxb-1 gene is required for expression in the developing gut. *Development.* 1998, 125:3235-3246.
31. **Chernoff N, Rogers JM:** Hypoxia and the Edema Syndrome: elucidation of a mechanism of teratogenesis. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2010, 89:300-303.
32. **Chong AK:** Common congenital hand conditions. *Singapore Med J.* 2010, 51:965-971.
33. **Christensen JC, Leff FB, Lepow GM, et al.:** Congenital polydactyly and polymetatarsalia: classification, genetics, and surgical correction. 1981. *J Foot Ankle Surg.* 2011, 50:336-339.
34. **Kelsey FO:** Thalidomide update: regulatory aspects. *Teratology.* 1988, 38:221-226.
35. **Kim JH, Scialli AR:** Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicol Sci.* 2011, 122:1-6.
36. **Kim JS, Baek GH, Chung MS, Yoon PW:** Multiple congenital brachymetatarsia. A one-stage combined shortening and lengthening procedure without iliac bone graft. *J Bone Joint Surg Br.* 2004, 86:1013-1015.
37. **Kingdom JC, Kaufmann P:** Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia. *Placenta.* 1997, 18:613-621; discussion 623-616.
38. **Laufer E, Dahn R, Orozco OE, et al.:** Expression of Radical fringe in limb-bud ectoderm regulates apical ectodermal ridge formation. *Nature.* 1997, 386:366-373.
39. **Lenz W:** A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology.* 1988, 38:203-215.
40. **Li Y, Laue K, Temtamy S, et al.:** Temtamy preaxial brachydactyly syndrome is caused by loss-of-function mutations in chondroitin synthase 1, a potential target of BMP signaling. *Am J Hum Genet.* 2010, 87:757-767.
41. **Livingstone G:** Congenital Ear Abnormalities Due to Thalidomide. *Proc R Soc Med.* 1965, 58:493-497.
42. **Martinez-Frias ML, Garcia Mazarío MJ, Caldas CF, et al.:** High maternal fever during gestation and severe congenital limb disruptions. *Am J Med Genet.* 2001, 98:201-203.

43. **McCarthy GJ, Lindaman L, Stefan M:** Pedal polydactyly: an overview with case report. *J Foot Ankle Surg.* 1995, 34:577-582.
44. **McCoy MC, Chescheir NC, Kuller JA, Altman GC, Flannagan LM:** A fetus with sirenomelia, omphalocele, and meningomyelocele, but normal kidneys. *Teratology.* 1994, 50:168-171.
45. **Natekar PE:** Methotrexate induced gross malformations in chick embryos. *J Hum Ecol.* 2007, 21:223-226.
46. **Neff RA, Simmens SJ, Evans C, Mendelowitz D:** Prenatal nicotine exposure alters central cardiorespiratory responses to hypoxia in rats: implications for sudden infant death syndrome. *J Neurosci.* 2004, 24:9261-9268.
47. **Newman CG:** Teratogen update: clinical aspects of thalidomide embryopathy--a continuing preoccupation. *Teratology.* 1985, 32:133-144.
48. **Obican S, Scialli AR:** Teratogenic exposures. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011, 157:150-169.
49. **O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, et al.:** Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med.* 1996, 334:1287-1291.
50. **Ono T, Katsura D, Tsuji S, et al.:** Prenatal diagnosis of sirenomelia in the late second trimester with three-dimensional helical computed tomography. *Tohoku J Exp Med.* 2011, 225:85-87.
51. **O'Rahilly R, Gardner E, Gray DJ:** The Ectodermal Thickening and Ridge in the Limbs of Staged Human Embryos. *Journal of Embryology and Experimental Morphology.* 1956, 4:254-264.
52. **Poswillo D, Nunnerley H, Sopher D, Keith J:** Hyperthermia as a teratogenic agent. *Ann R Coll Surg Engl.* 1974, 55:171-174.
53. **Riddle RD, Johnson RL, Laufer E, Tabin C:** Sonic hedgehog mediates the polarizing activity of the ZPA. *Cell.* 1993, 75:1401-1416.
54. **Robb EA, Delany ME:** The expression of preaxial polydactyly is influenced by modifying genetic elements and is not maintained by chromosomal inversion in an avian biomedical model. *Cytogenet Genome Res.* 2012, 136:50-68.
55. **Rosa FW, Wilk AL, Kelsey FO:** Teratogen update: vitamin A congeners. *Teratology.* 1986, 33:355-364.
56. **Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, et al.:** Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med.* 1995, 333:1369-1373.
57. **Sepulveda W, Corral E, Sanchez J, Carstens E, Schnapp C:** Sirenomelia sequence versus renal agenesis: prenatal differentiation with power Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998, 11:445-449.
58. **Shand JE, Bremner DN:** Agenesis of the vermiform appendix in a thalidomide child. *Br J Surg.* 1977, 64:203-204.*
59. **Schiesser M, Holzgreve W, Lapaire O, et al.:** Sirenomelia, the mermaid syndrome--detection in the first trimester. *Prenat Diagn.* 2003, 23:493-495.
60. **Stocker JT, Heifetz SA:** Sirenomelia. A morphological study of 33 cases and review of the literature. *Perspect Pediatr Pathol.* 1987, 10:7-50.*
61. **Takeuchi JK, Koshiba-Takeuchi K, Suzuki T, et al.:** Tbx5 and Tbx4 trigger limb initiation through activation of the Wnt/Fgf signaling cascade. *Development.* 2003, 130:2729-2739.
62. **Telkes G, Reusz G, Szabo AJ, Langer RM:** A single-center experience with kidney transplantation in the vertebral, anal, cardiac, tracheoesophageal, renal, and limb birth defects (VACTERL) association. *Transplant Proc.* 2011, 43:1250-1251.

63. **Turk CY, Guney A, Oner M, Halici M:** An unusual initial presentation of Proteus syndrome: macrosyndactyly. *Eklemler Hastalik Cerrahisi*. 2011, 22:56-59.
64. **Umm e K, Basit S, Kamran-ul-Hassan Naqvi S, Ansar M, Ahmad W:** Genetic mapping of an autosomal recessive postaxial polydactyly type A to chromosome 13q13.3-q21.2 and screening of the candidate genes. *Hum Genet*. 2012, 131:415-422.
65. **Vianna FS, Lopez-Camelo JS, Leite JC, et al.:** Epidemiological surveillance of birth defects compatible with thalidomide embryopathy in Brazil. *PLoS One*. 2011, 6:e21735.
66. **Webster WS, Abela D:** The effect of hypoxia in development. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2007, 81:215-228.

Knihy

1. **Klika E:** *Embryologie*: Avicenum, 1986.
2. **Moore KL, Persaud TVN:** *Zrození člověka: embryologie s klinickým zaměřením*: ISV, 2002.
3. **Wiedeman HR:** *Derzeitiges Wissen über Exogenese von Missbildungen im Sinne von Embryopathien beim Menschen*: Medizinische Welt, 1962.*

* převzané citace