

Teratogens and Congenital Anomalies

Antonín Šípek

Institute of Biology and Medical Genetics

National Registry of Congenital Anomalies



<http://www.vrozene-vady.cz/>

Congenital Anomaly

Definitions

Congenital Anomaly / Birth Defect

- Morphological an/or functional anomaly
- Result of an abnormal prenatal development
- Presented at birth
- At least slightly pathological

Congenital vs Aquired

Examples



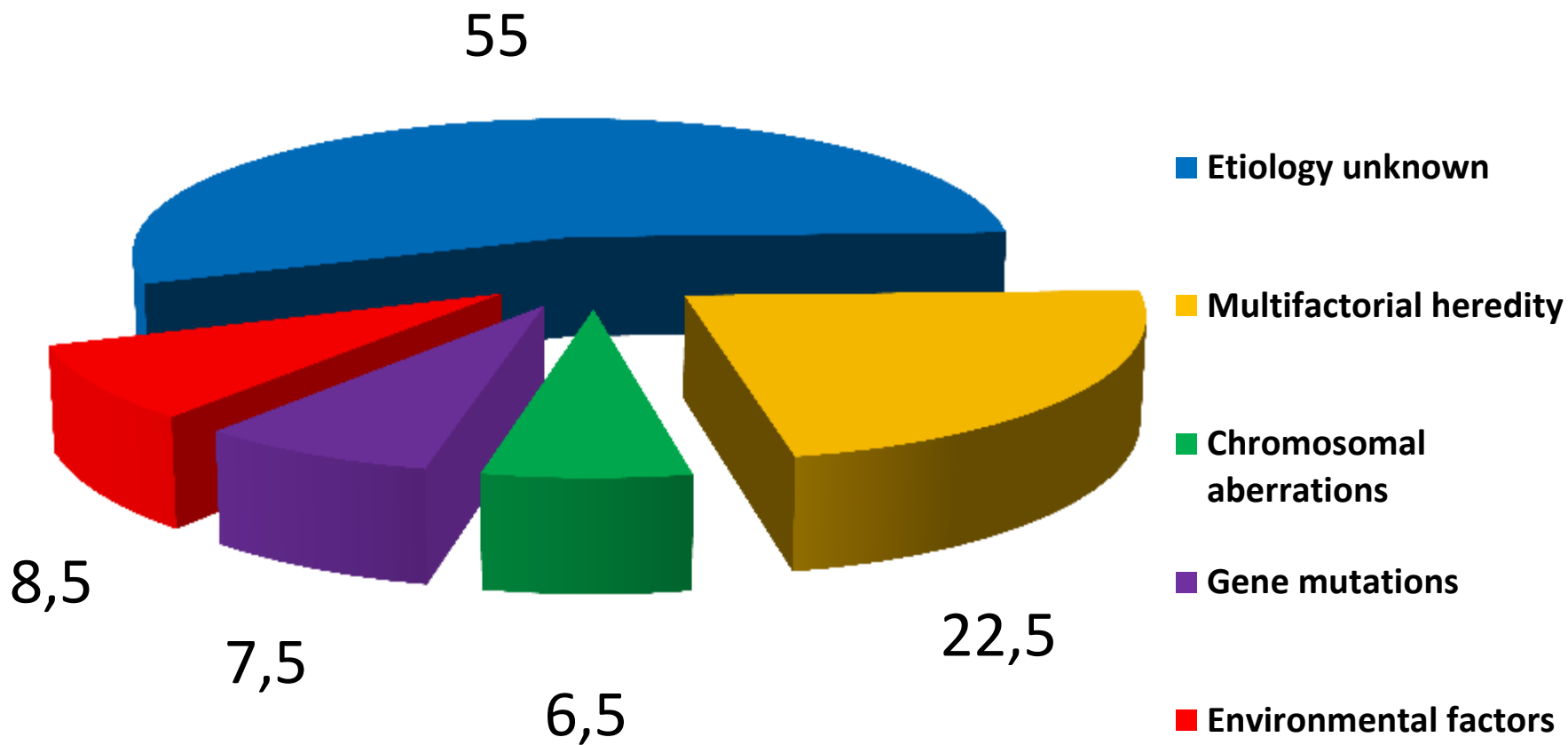
Teratogenesis

Teratogenesis is process leading to the formation of a congenital anomaly.

Factors involved in teratogenesis are called **teratogens**.

The appropriate branch of medicine is called **teratology**.

Ethiology



Teratogenesis

Long and complex process.

The role of teratogens depends on:

- **species**
- **gestation age**
- **dose of teratogen**
- **genotype of the embryo (and mother)**

Experimental teratology

- Basic principles of teratology
- *Rattus norvegicus*, *Drosophila melanogaster*
- **Testing of embryotoxicity** using models
- **CHEST** (Chick Embryotocicity Screening Test)

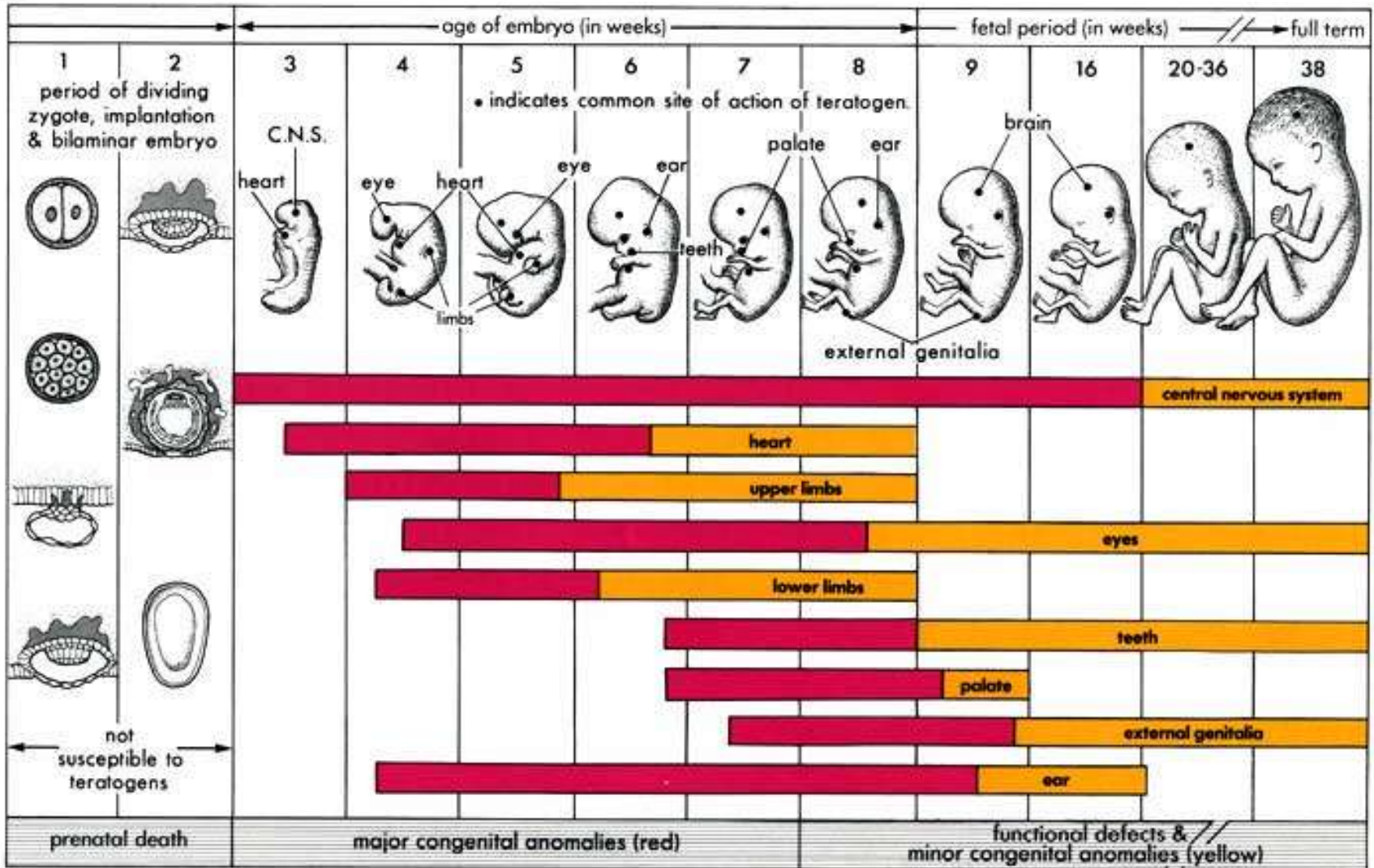
Teratogens

Physical, chemical or biological

Not all teratogens are mutagens! They can affect the embryo in many other ways:

- Cell cycle inhibition
- Cytotoxic effects
- Receptor and or regulation interference
- Inhibition of the enzymes

Teratogenesis in man



Please note



- **First two weeks of gravidity are completely safe from the teratological point of view.**
- Exposition during the first trimester has the most severe consequences.
- Teratogen exposition in gravidity is an indication for genetic counseling.

Physical teratogens

- **X-rays** (common diagnostic doses are not dangerous)
- **Ionizing radiation** (e.g. gamma radiation)
- **High temperature** (sauna, fever)
- **Mechanical factors** (amniotic bands, oligohydramnion)

Ultrasonography and electromagnetic field seem to be safe.

Chemical teratogens

- **chemical substances** used in industry or agriculture (organic solvents, paints, polychlorinated biphenyls, heavy metals)
- **alcohol** (cause Fetal alcohol syndrome)
- **products of cigarette smoking** (teratogenic effect of marihuana smoking was also proved)
- **other drugs** (e.g. cocaine), **doping** (steroids)
- **cytostatics** and some other groups of medicaments (antiepileptics, antibiotics, warfarine, ACE-inhibitors)

Drugs

The four main groups of drugs according to teratogenic effect:

- 1. Teratogenic effect proved** (cytostatics, methotrexat and aminopterin, warfarine, high doses of vitamin A, alcohol, cocaine).
- 2. Teratogenic effect presumable** (antiepileptics, lithium).
- 3. Teratogenic effect possible** (hormones, amphetamin, diazepam, enzyme inhibitors, d-penicilamin).
- 4. Teratogenic effect cannot be excluded.**

Prooven teratogens

Alcohol (facial dysmorphism, brain growth retardation, congenital anomalies of the heart)

Warfarine (chondrodysplasia punctata, risk of abortion)

Retinoids (anomalies like Di-George syndrome, anomalies of CNS, anomalies of the internal ear)

Aminopterin + Methotrexate (anomalies of cranium and skeleton, anencephaly)

Thalidomide (abnormal development of long bones, phocomelia, polydactyly, syndactyly, oligodactyly and other malformations)

Fetal alcohol syndrome



Warfarine syndrome



Biological teratogens

- **Infectious agents**

TORCH (acronym for most important teratologic agents)

- **Toxoplasma**
- **Other**
- **Rubivirus**
- **Cytomegalovirus**
- **Herpesvirus**

- **Diseases of the mother**

- **Diabetes mellitus (DM)**
- **Phenylketonuria (PKU)**

Inections

- **Rubivirus** (cataract, deafness, anomalies of the heart, microcephaly, mental retardation)
- **Cytomegalovirus** (microcephaly, chorioretinitis, deafness, hepatosplenomegaly)
- **Varicella-Zoster virus** (microcephaly, chorioretinitis, defects of the extremities, mental retardation, cataract)
- **Parvovirus B-19** (hydrops fetalis, anemia, malformation of the heart)
- **Influenzavirus** (failure of the CNS closure)
- **Coxsackie virus** (fetal pancreatitis and fetal meningoencephalitis)
- **HIV** (immunodeficiency, dysmorphism)
- **Treponema pallidum** (failure of teeth development, IUGR, hydrops fetalis)
- **Toxoplasma gondii** (hydrocephaly, microcephaly, chorioretinitis, blindness)

Please note



Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL)

<http://www.sukl.cz/>

European Medicines Agency (EMA)

<http://www.emea.europa.eu/>

U S Food and Drug Administration (FDA)

<http://www.fda.gov/>

Česká teratologická informační služba (CZTIS)

<http://old.lf3.cuni.cz/histologie/english/33.htm>

European Network Teratology Information Services (ENTIS)

<http://www.entis-org.com/>

Organization of Teratology Information Specialists (OTIS)

<http://www.otispregnancy.org/>

Classification

- **Malformation** is caused by an abnormal development of the organ / tissue, that is abnormal from the beginning.
- **Disruption** is caused by destructive process, that affects an organ / tissue, that started to develop normally.
- **Deformation** is caused by an abnormal physical force, that damages healthy organ / tissue.
- **Dysplasia** is caused by an abnormal organization of the cells in the organ / tissue.

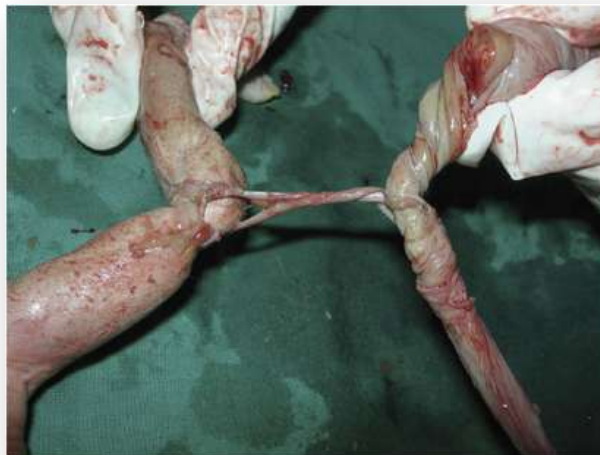
Classification

- **Isolated anomaly:** an anomaly that is not associated with any other conditions (e.g. isolated polydactyly).
- **Sequence:** multiple anomalies that result from the pathologic cascade caused by a primary insult (e.g. Potter's sequence).
- **Association:** selected congenital anomalies that tend to develop all together – in an association (e.g. VATER association).
- **Syndrome:** complex of phenotypic traits (anomalies) that are typical for defined clinical diagnosis (e.g. Down syndrome).



Amniotic bands

*Rujiwetpongstorn a
Tongsong,
Jperinatol, 2008*



Potter sequence

Shastry et al., JClinNeonat, 2012



History



Historické reprodukce osob s vrozenými vývojovými vadami (středověk)

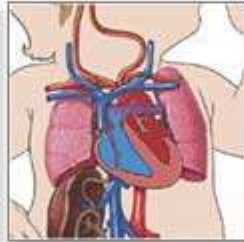
Holländer E. (1921) *Wunder, Wundergeburt und Wundergestalt in Einblattgedrucken des fünfzehnten bis achtzehnten Jahrhunderts*, Stuttgart, 373 s.

Measles

Rubella syndrome



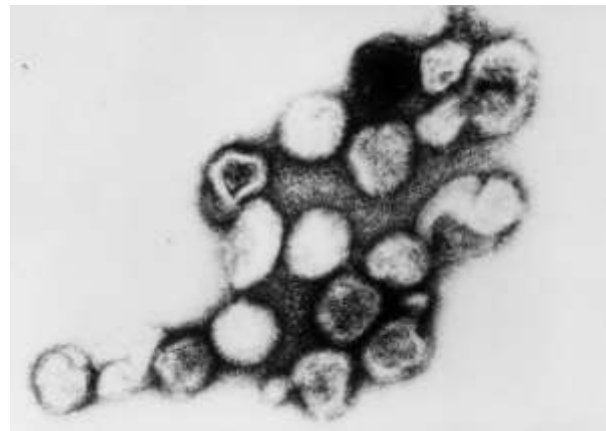
Microcephaly



PDA



Cataracts



N. MCALISTER GREGG (1942) Congenital cataract following german measles in the mother. Trans Ophthalmol Soc Austr 3, 35–46.

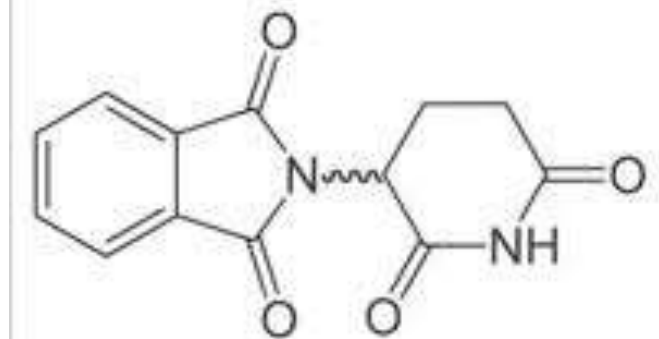
Thalidomide



Country	Brand Name
Canada	Talimol, Kevadon
Great Britain	Asmaval, Distaval, Distaval Forte, Tensival, Valgis, Valgraine
United States	Kevadon
West Germany	Algosediv, Contergan, Contergan Forte, Contergan Saft, Contergan-Suppositorium, Grippex, Pantosediv, Peracon-Expectorans, Prednisev, Softenon, Softenon Forte



On market 1957 -1962



Thalidomide

THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES ²²

SIR: Dr. McBride (December 16) describes congenital abnormalities in babies delivered of women who have taken thalidomide. I have seen 52 malformed infants whose mothers had taken Contergan in early pregnancy, and I understand that Contergan is a synonym of thalidomide, others being Distaval, Softenon, Neurosedyn, Isomin, Kedavon, Telargan, and Sedalis.

Since I discussed the possible etiological role of Contergan in human malformations at a conference on November 18, 1961, I have received letters from many places in the German Federal Republic, as well as from Belgium, England, and Sweden, reporting 115 additional cases in which this drug was thought to be the cause.

Though these malformations are variable, they are of a rather specific nature. It is usually possible to infer from the type of the abnormalities alone whether Contergan has been taken. Typical of a Contergan history are defects of the arms (amelia, atypical phocomelia with absence of the thumbs and sometimes of other fingers as well, aplasia of the radius, defects of the long bones of the legs, especially the femora and tibiae, absence of the auricles, hemangiomata of the nose and the upper lip (wine-spot variety), atresia of the esophagus, the duodenum, or the anus, cardiac anomalies, and aplasia of the gallbladder and of the appendix.

6000-8000 affected children worldwide

Thalidomide

46

DRUG COORDINATION

EFFECT OF DRUGS UPON THE FETUS AND THE INFANT

It is a basic premise of pediatrics that physical size is not the most important difference between children and adults. There is increasing awareness that it is also necessary to make more than a quantitative distinction between infants and children. The fetus and the newborn infant often behave so differently as to warrant consideration as separate categories of the human species. This necessitates reevaluation of the effects of drugs independently in each category of the human so that they may be used safely.

Existing drugs and agents that are developed in the future for use in the fetus and in infants must be subjected to more extensive preclinical investigation than is being carried out at the present time. The pharmacologic responses of the immature human may differ greatly both quantitatively and qualitatively from those of the adult. As a result, data obtained from tests in mature animals and human adults or older children cannot be accepted as a satisfactory basis for recommendations concerning the fetus and infant.

The pharmacologic properties of drugs should be studied in vitro and in vivo in the fetus and newborn animal and compared with those in the adult of the same animal species. Of particular importance would be a knowledge of the LD₅₀, dose response, metabolism, and distribution and disposition of the drug. These determinations should be performed in two or more animal species (a rodent and nonrodent species). Pharmacodynamic actions and clinical effects of drugs in humans should be assessed in clinical situations in which they may be useful.

In order to pursue these principles, it is recommended that drug labels should specifically indicate the extent of existing information concerning the use of the agent in the fetus and the infant. When there have been no pharmacologic studies of a drug in immature subjects, an explicit statement of this fact should be indicated on the drug label or in a readily available package leaflet. Physicians who administer drugs to the fetus and the infant must be alert to unusual effects in this subdivision of the human species.

Frances Oldham Kelsey

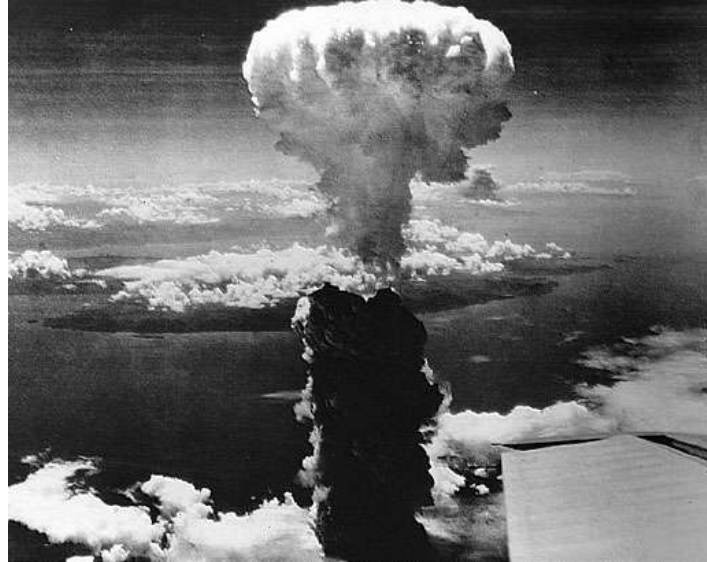


Thalidomid

Possible mechanisms:

- Interference with IGF-1 (Insulin-like growth factor 1) gene promotor
- Inhibition of FGF2 protein (Fibroblast growth factor 2)
- oxidative stress
- possible inhibition of Cereblon protein – which is involved in FGF8 (Fibroblast growth factor 8) gene expression

Radiation



1945

Only one type of congenital anomaly (**microcephaly**) was found in elevated numbers in Japan after nuke attack on Hiroshima and Nagasaki.
(Plummer, 1952; Yamazaki et al., 1954; Sutow a West, 1955)

Radiation



1979



No changes in incidences of congenital anomalies were found after the incident at Three Mile Island. (Upton, 1981; Kalter, 2003)

Radiation



1986

Higher incidence of thyroid cancer was reported in the Chernobyl area. However no association with congenital anomalies numbers increase was proved.

(Kotz, 1995; Castronovo, 1999; Hoffmann 2001; Kalter, 2003)

Radiation



2011



No increase of incidences of congenital anomalies was found in Japan after Fukushima disaster (Hirahara, 2011 and 2012)

- **Neural tube defects (NTD)**
 - Anencephaly
 - Encefalocele
 - Spina bifida

- **Abdominal wall defects (AWD)**
 - Omphalocele
 - Gastroschisis



Anencephaly



WHO/CDC/ICBDSR. Birth defects surveillance: atlas of selected congenital anomalies.
Geneva: World Health Organization; 2014.

Craniorhachischisis



WHO/CDC/ICBDSR. Birth defects surveillance: atlas of selected congenital anomalies.
Geneva: World Health Organization; 2014.

Spina bifida



Spina bifida



Spina bifida



Encephalocele



Encephalocele



Omphalocele



Gastroschisis



- Prenatal
- Postnatal

Prenatal diagnostics

- **Biochemical screening (not primary method for CA diagnostic)**
 - 1st trimester (PAPP-A, Beta-hCG) + USG markers
 - 2nd trimester (AFP, hCG, uE3)
 - Offered to all pregnant women
- **Ultrasound diagnostics (all pregnant women)**
- **Fetal echocardiography (selective)**
- **MRI diagnostics (highly selective)**
- **Invasive diagnostics (selective)**
 - AMC, CVS, CC
 - Cytogenetic or targeted molecular genetic
 - **not primary method for CA diagnostic**

Postnatal examination

- **Examination of the newborn**
- **Delivery unit**
 - **Palate**
 - **Eyes, ears**
 - **Heart (auscultation)**
 - **Spine, anus**
 - **Congenital cataract**
 - **Urinating, defecation**
- **Screening of hip joint dysplasia**

- **Regular checks at the GP as recommended.**



Child with craniofacial dysmorphism and abnormal development ???

- Chromosomal syndrome? Microdeletion syndrome?
- Syndrome or anomaly with monogenic inheritance?
- Inherited metabolic disease?
- Isolated anomaly? Teratogen?

- **Primary**
- **so called „secondary“**

Primary prevention

- Special recommendation suited to lower the risks.
- The awareness in general public is very important.
- **Planned gravidity!!!**

Primary prevention

- Optimal time (age) reproduction
 - Exclusion of possible teratogens (alcohol),
 - Good nutrition including vitamins
 - Good treatment of chronic diseases, careful medication
 - Genetic counseling
-
- **Supplementation with folic acid in the daily dose of 0,4mg as a prevention of NTDs.**

Primary prevention

Vrozené vývojové vady

Informační portál o vrozených vadách a jejich výskytu v ČR

[Hlavní](#)
[Autoři](#)
[O stránkách](#)
[Odkazy](#)
[Spolupráce](#)

-  
- Vrozené vady**
- [Základní informace](#)
 - [Podrobné informace](#)
 - [Historie a současnost](#)
 - [Čtvrtletní data](#)
 - [Sledované vady](#)
- Genetika**
- [Genetika obecně](#)
 - [Informační letáčky](#)
- Primární prevence**
- [Primární prevence](#)
 - [Informační materiály](#)
- IVF**
- [Základní informace](#)
- Percentilové tabulky**
- [Hypotrofie](#)
- Články a prezentace**
- [Prezentace](#)
 - [Vybrané publikace](#)
 - [Články a zajímavosti](#)

[Hlavní](#) - Program primární prevence

Partnerské stránky

Program primární prevence vrozených vývojových vad

Program primární prevence

Obecné informace

- [Poslání projektu](#)
- [Informace pro učitele](#)
- [Autorský kolektiv](#)
- [Podpořte nás odkazem](#)

Informační materiály

- [Alkohol a těhotenství](#)
- [Genetické poradenství](#)
- [Infekce v těhotenství](#)
- [Kouření a těhotenství](#)
- [Léky v těhotenství](#)
- [Výživa a těhotenství](#)

Dokumenty a odkazy

- [Seznam genetických pracovišť](#)
- [Dokumenty ke stažení](#)
- [Informační brožurky o genetice](#)
- [Užitečné odkazy](#)

Vítejte na stránkách projektu **Primární prevence vrozených vývojových vad**. Některá z rizik těchto vad jsou totiž do jisté míry ovlivitelná a dá se jim dobře předcházet. Má proto smysl se touto problematikou podrobněji zabývat. V této části stránek obecně najdete řadu textů a dalších materiálů, které informují o možnostech prevence vrozených vývojových vad. V případě potřeby můžete uvedené autory projektu samozřejmě kontaktovat.



Primární prevenci vrozených vývojových vad je také věnován program **Mysli na mne včas**. Program byl vytvořen za finanční podpory Ministerstva zdravotnictví ČR v rámci dotačního programu NPZ PPZ 10032 s názvem - Mysli na mne včas, hlavní řešitel Státní zdravotní ústav. Na realizaci programu jsme se Státním zdravotním ústavem spolupracovali a navrhli jsme odborné texty - leták a plakát - určený do ambulancí terénních gynekologů a praktických lékařů pro děti a dorost.

SDÍLET



www.vrozene-vady.cz



Primary prevention



*Mysli na mne včas ... SZU
... dříve, než se narodím*

více než 3 % dětí se v ČR ročně narodí s odchylkou, která vznikla v průběhu nitroděložního života

může se jednat o malou nepravidelnost, nebo o závažnou, život dítěte omezující poruchu
příčiny vzniku jsou ovlivnitelné i neovlivnitelné

- 30 % vrozených vad je podmíněno dědičně
- 10 % vrozených vad je způsobeno známými příčinami zevního prostředí
- 60 % vrozených vad je způsobeno dalšími příčinami

pravděpodobnost vzniku vrozené vady zvyšují takzvané rizikové faktory
některé rizikové faktory se týkají životosprávy budoucí matky (patří sem nedostatek či nadbytek některých minerálů a vitaminů ve stravě, užívání některých léků, kouření, stres, infekční choroby a další příčiny působící v době před početím a během těhotenství)

mysli na mne včas ...

... a vyvaruj se rizik, které můžeš ovlivnit

mysli na mne včas, dříve než se narodím

... a udělej pro mne vše, co je možné udělat

mysli na mne včas,

jiště dříve, než mě počneš

... plánuj své mateřství

... přístupně a zodpovědně k početí a mému nitroděložnímu vývoji

Více informací na: www.szu.cz, projekt "Mysli na mne včas"
www.vrozene-vady.cz/primarni-prevence



*Mysli na mne včas ... SZU
... dříve, než se narodím*

Narození zdravého dítěte je nejkrásnějším okamžikem v životě rodičů. Je vždy spojeno s očekáváním, nadějí ale i s obavami. S obavami z toho, že si dítě na svět přinese odchylku, která vznikne v důsledku abnormálního vývoje v matčině těle od oplodnění až k porodu, a kterou nazýváme vrozenou vývojovou vadou.

V současnosti je až 10 % vrozených vad u dětí způsobeno zevními podmínkami, které jsou ovlivnitelné a jejich negativnímu vlivu lze tedy předcházet. Převážnou část z nich tvoří:

- nesprávný životní styl rodičů (konzumace alkoholu, kouření a jiné škodliviny);
- různá infekční onemocnění těhotné ženy;
- nedostatek vitaminů (především kyseliny listové) nebo jejich nežádoucí užívání;
- chronická onemocnění těhotné ženy a jejich léčba (léky).

Přibližně 30 % vrozených vad je podmíněno dědičně – jsou získané od jednoho nebo obou rodičů. Existují však různé typy dědičnosti vrozených vad a onemocnění, to ale neznamená, že se vždy narodí postižené dítě. O možných rizicích je vhodné se poradit s lékařem (genetikem).

U přibližně 60 % vrozených vad zůstávají stále neznámé příčiny a ty jsou neovlivnitelné, ale primární prevencí lze i v některých těchto případech čelit. **Neovlivnitelná rizika bere na sebe člověk okamžikem zrození.**

O maximální snížení rizika vzniku vrozené vývojové vady nebo genetického onemocnění u plodu ještě před vznikem této odchylky v těhotenství usiluje tzv. primární prevence vrozených vývojových vad. Mezi metody primární prevence patří: omezení škodlivých (tzv. mutagenních, teratogenních – vyvolávajících odchylku) a infekčních vlivů na budoucí matku, respektive rodiče; plánované rodičovství (vzájemná informace o zdravotním stavu partnerů a výskytu vrozených vad či dědičných onemocnění v rodinách); léčba a úprava medikace (léků) u žen s chronickým onemocněním; doporučení vhodného termínu konceptce (početí) vzhledem k úpravě pracovního prostředí a zdravotního stavu partnerů; početí v optimálním věku aj.

Je velmi důležité, aby budoucí rodiče znali možné rizikové faktory, které mohou zvyšovat riziko vrozené vady. V určitých případech je možné riziko snížit nebo odstranit. Primární prevence však nemůže vzniku vrozené vady zabránit vždy. Proto k odhalení vrozených vad existuje ještě možnost provedení různých tzv. screeningových testů, ultrazvukových vyšetření a případně i cílené prenatální diagnostiky v průběhu těhotenství. Poradte se vždy se svým ošetřujícím gynekologem.

Primární prevenci jsou také věnovány webové stránky www.vrozene-vady.cz/primarni-prevence, na kterých jsou uvedeny informace a kontakty na příslušná odborná pracoviště.

Na webových stránkách Státního zdravotního ústavu (SZÚ) www.szu.cz si můžete zkontrolovat některé vaše rizikové faktory životního stylu a orientačně i váš denní příjem kyseliny listové – projekt Mysli na mne včas.

„Secondary prevention“

- Prenatal diagnosis of severe anomalies.
- According to the local laws – in the Czech Republic the women can ask for termination of pregnancy „from genetic reasons“ up to the end of 24th week if a severe anomaly of the fetus has been proven.
- Secondary prevention is the reason why the number of severe anomalies in births is quite low.

Surveillance

History of Congenital Anomalies Monitoring Program of Czech Republic is very long. The regular monitoring started in **1964**. The registration itself undergo many changes during almost 50 years of existence.

Currently we register any diagnosis from ICD-X Q00-Q99 group, that was diagnosed prenatally or postnatally until (finished) 15th year of live.

The data for the registry are collected in the Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic (**ÚZIS ČR**).

The Czech Registry was one of founding members of ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research) international organization.

Hlášení a registrace vrozených vad v České republice (ČR) má dlouholetou tradici a v současné době představuje konsekutivní více než 50tiletou řadu.

Oficiální registrace a hlášení vrozených vad bylo v ČR zavedeno 1. ledna 1964 u dětí živě a mrtvě narozených a u dětí zemřelých na novorozeneckých úsecích ženských oddělení.

International cooperation



<http://www.eurocat-network.eu/>

EUROCAT - European
Surveillance of Congenital
Anomalies

1979



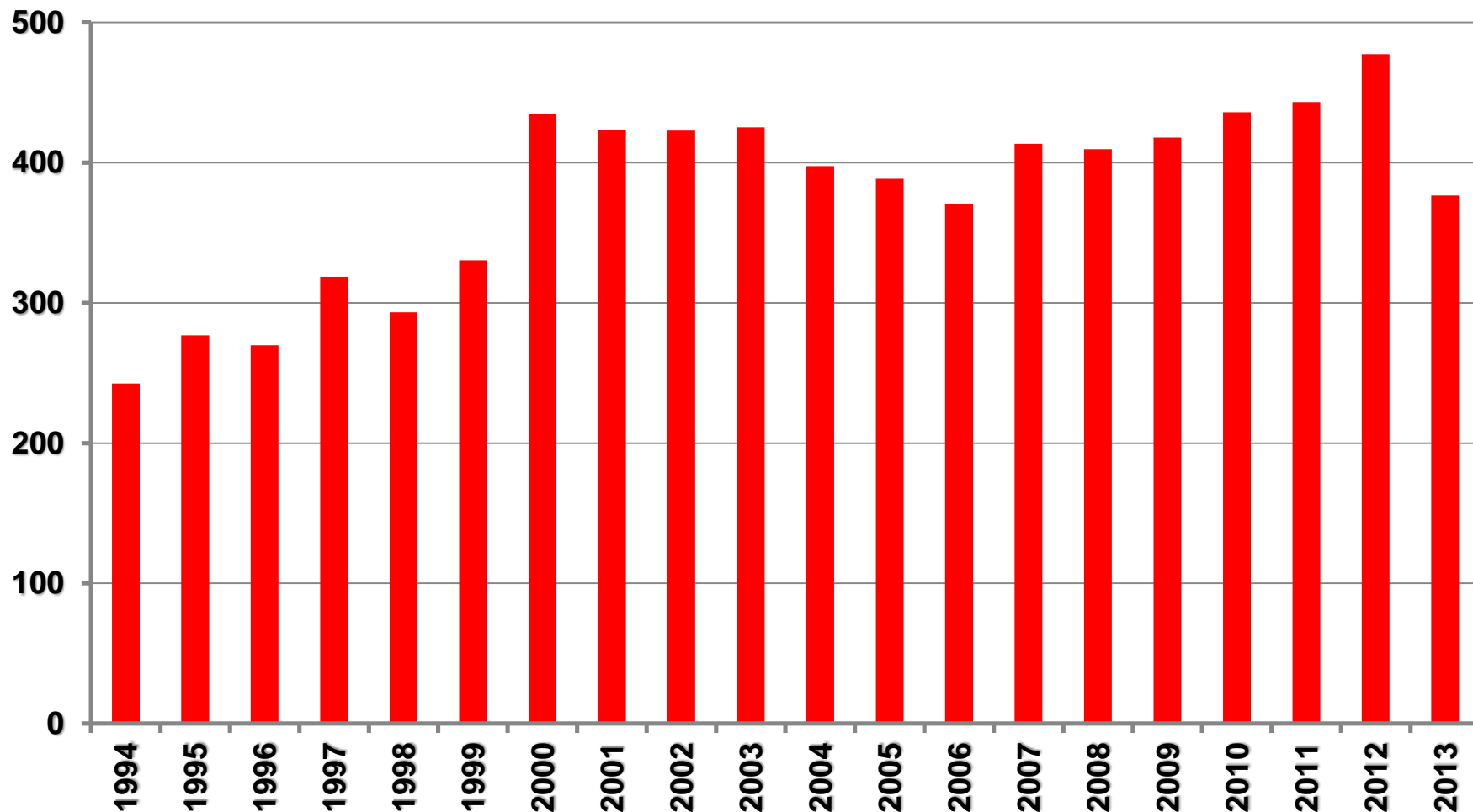
<http://www.icbdsr.org/>

ICBDSR - International
Clearinghouse for Birth Defects
Surveillance and Research

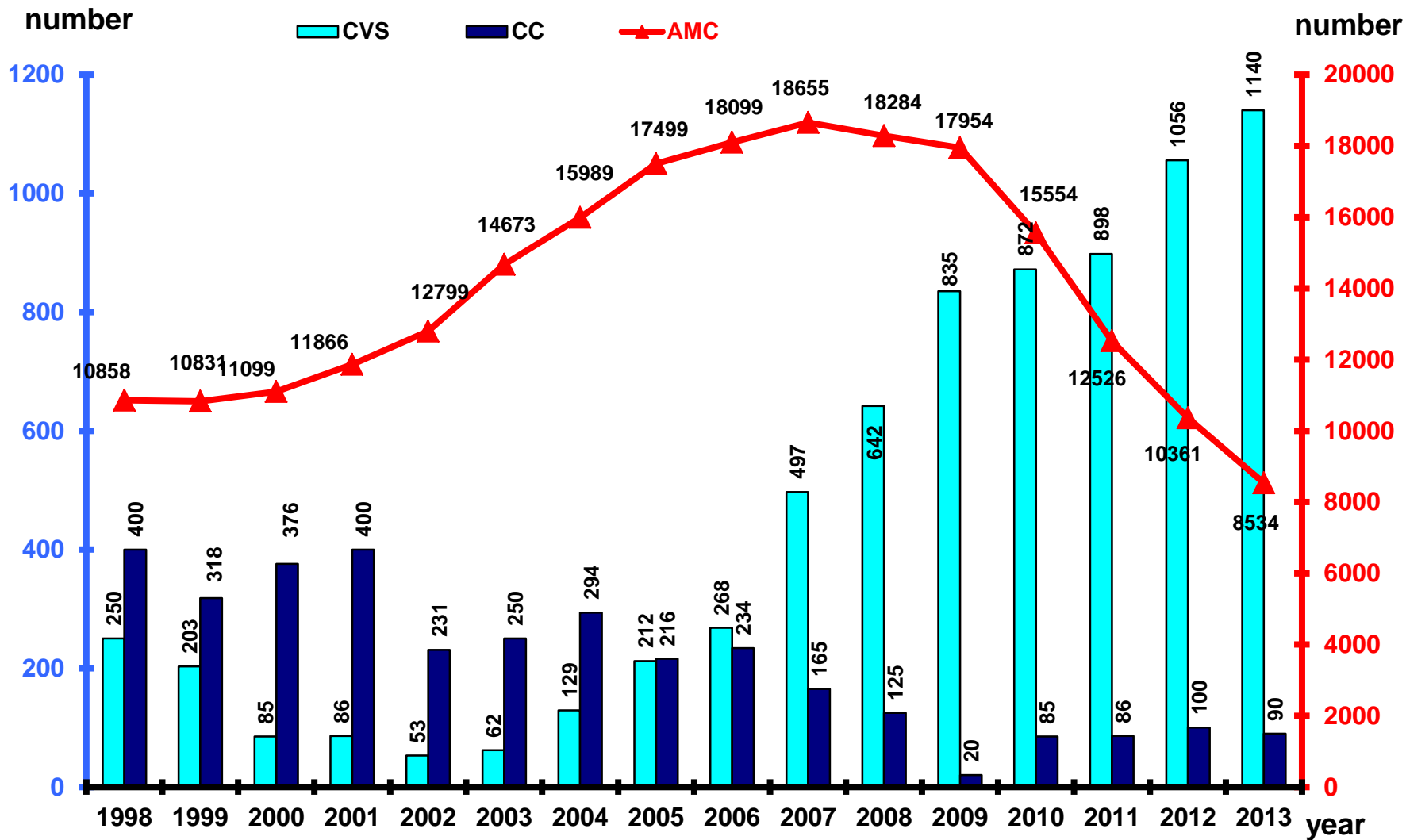
1974

Congenital anomalies in the CZE

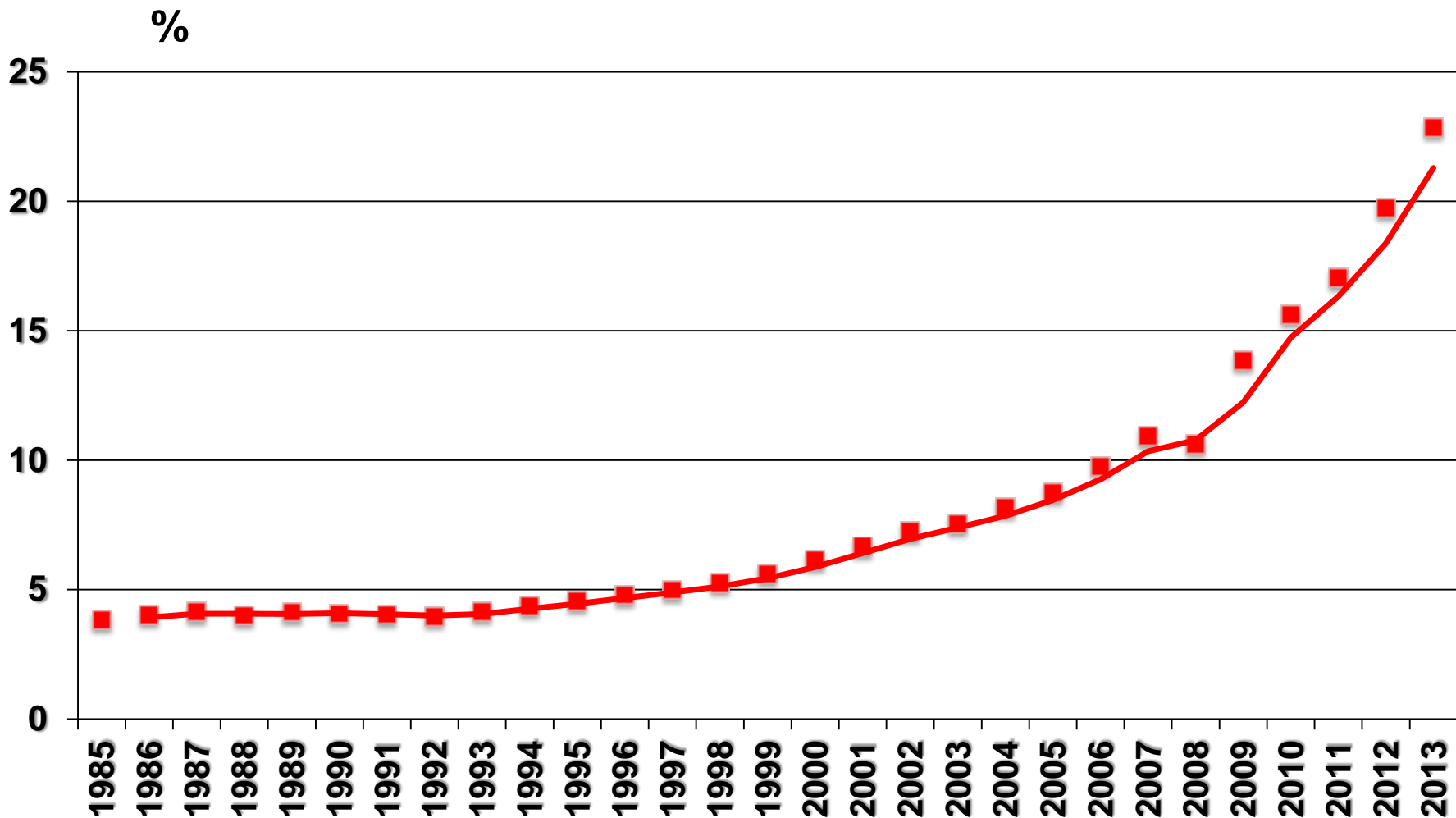
Per 10 000 live births



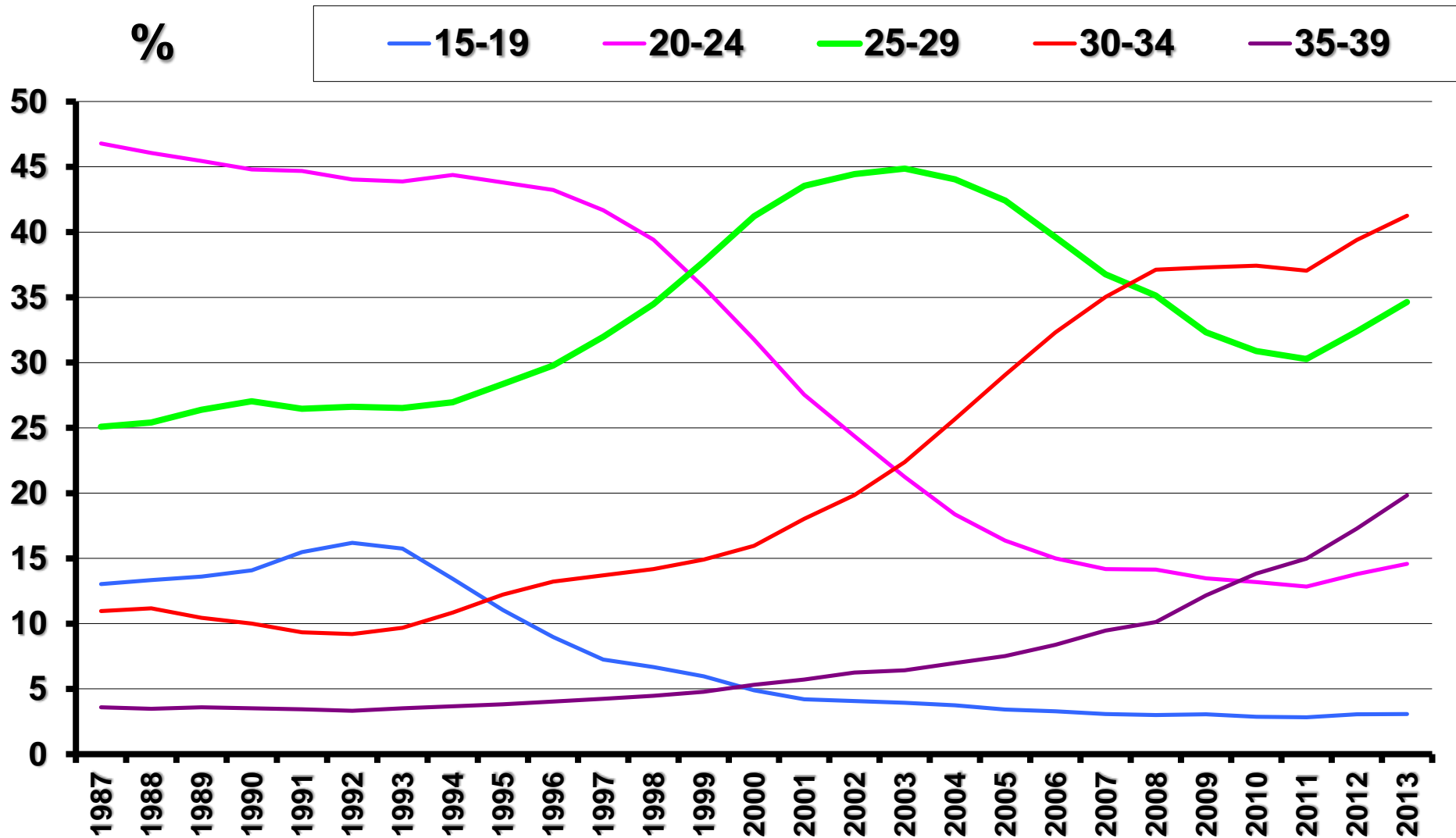
Invasive prenatal diagnostic in the CZE



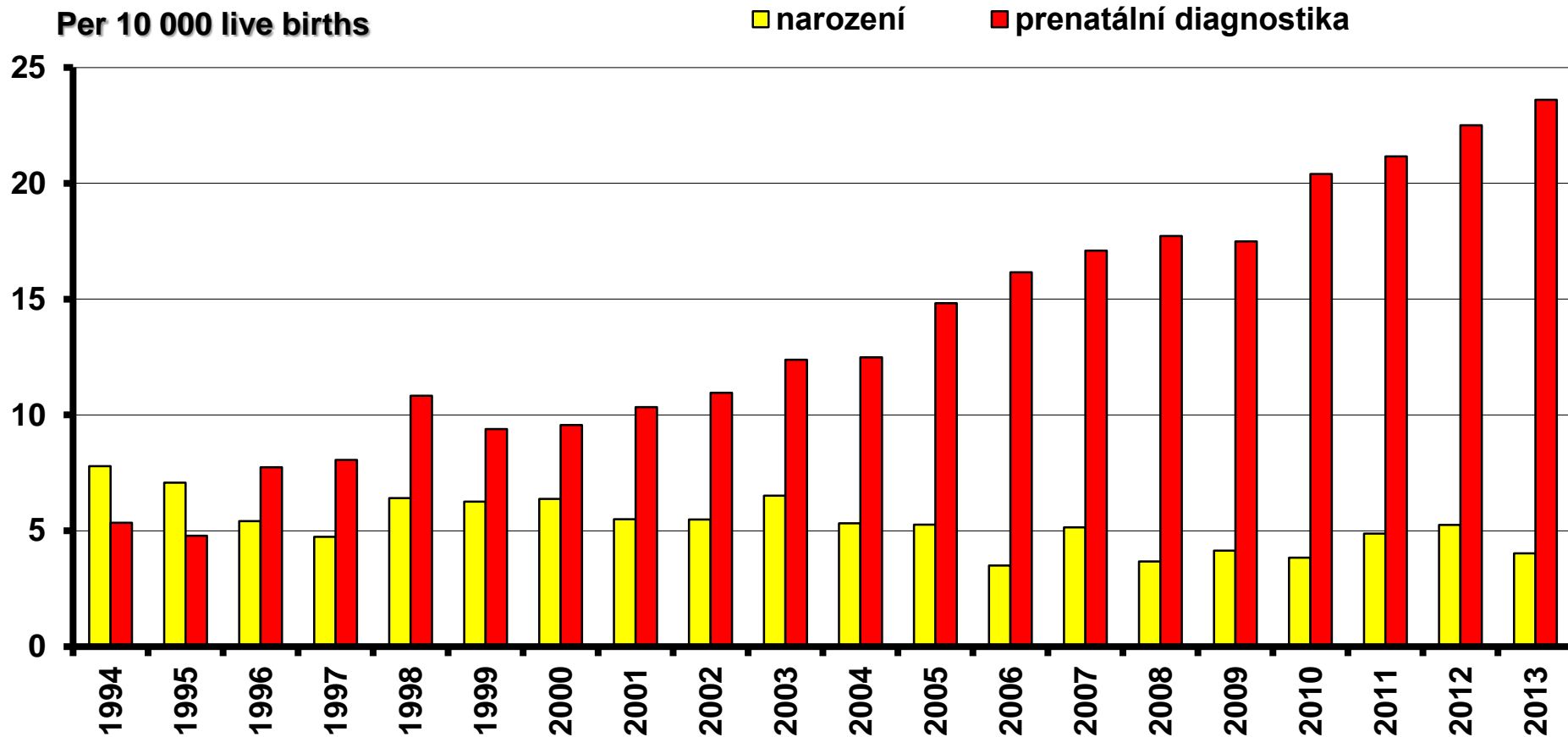
Pregnant women aged 35+ (%)



Age groups of pregnant women



Down syndrome

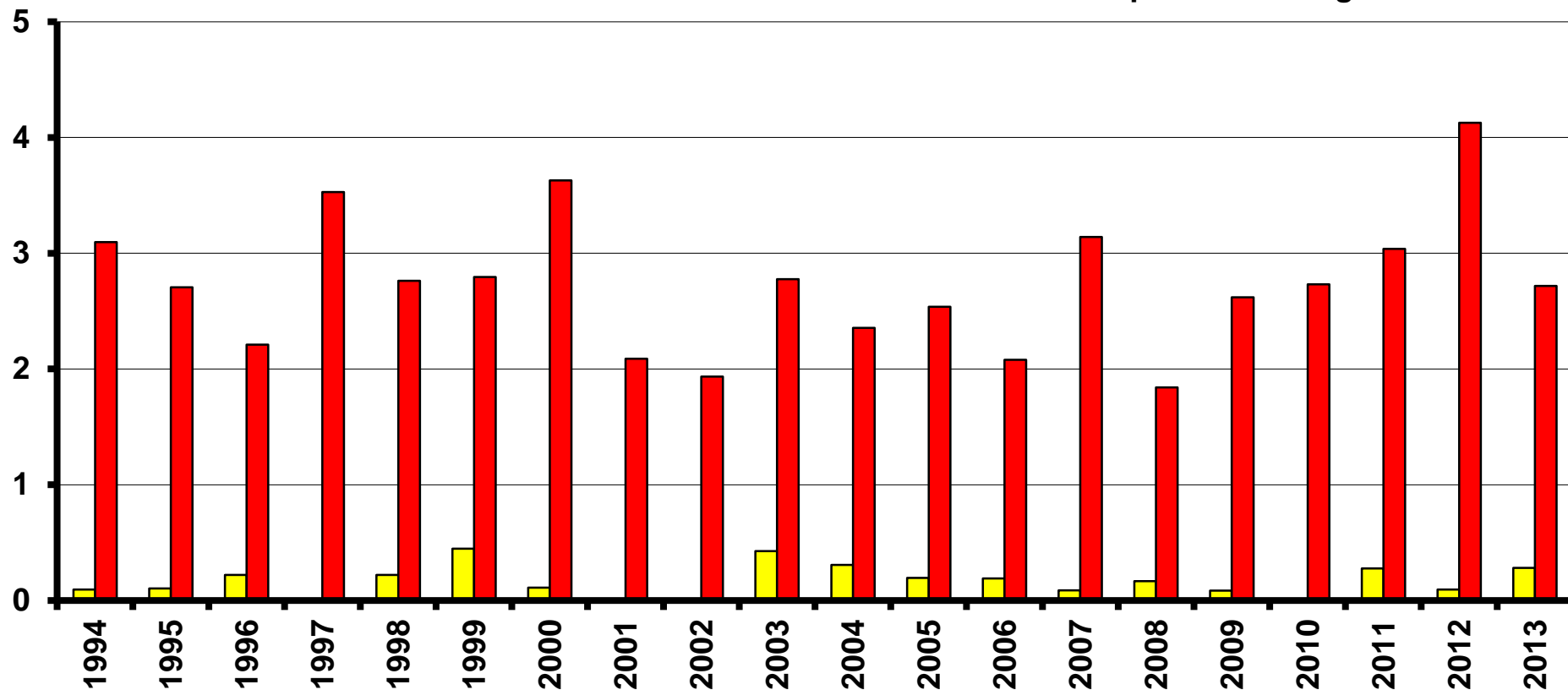


Anencephaly

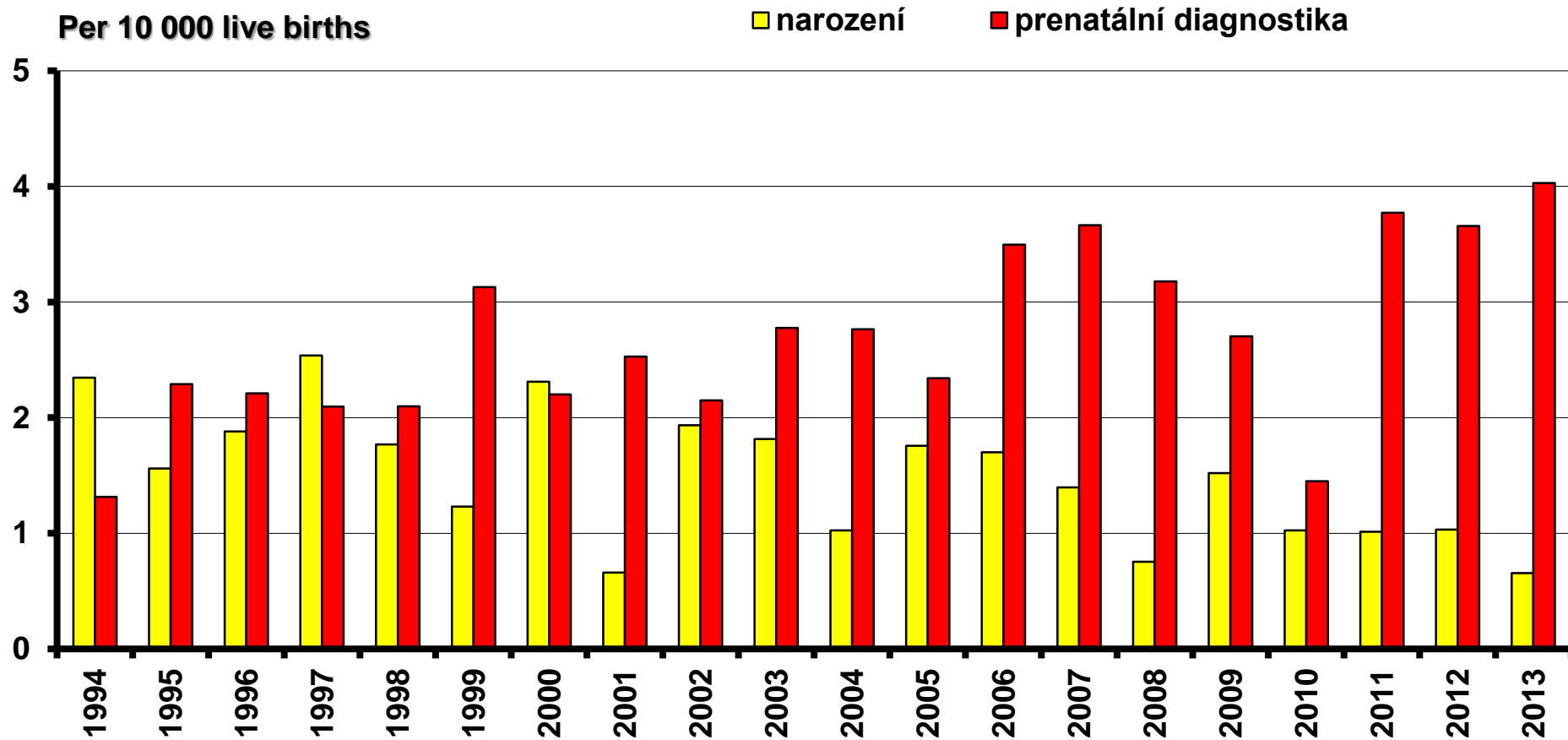
Per 10 000 live births

■ narození

■ prenatalní diagnostika



Spina bifida

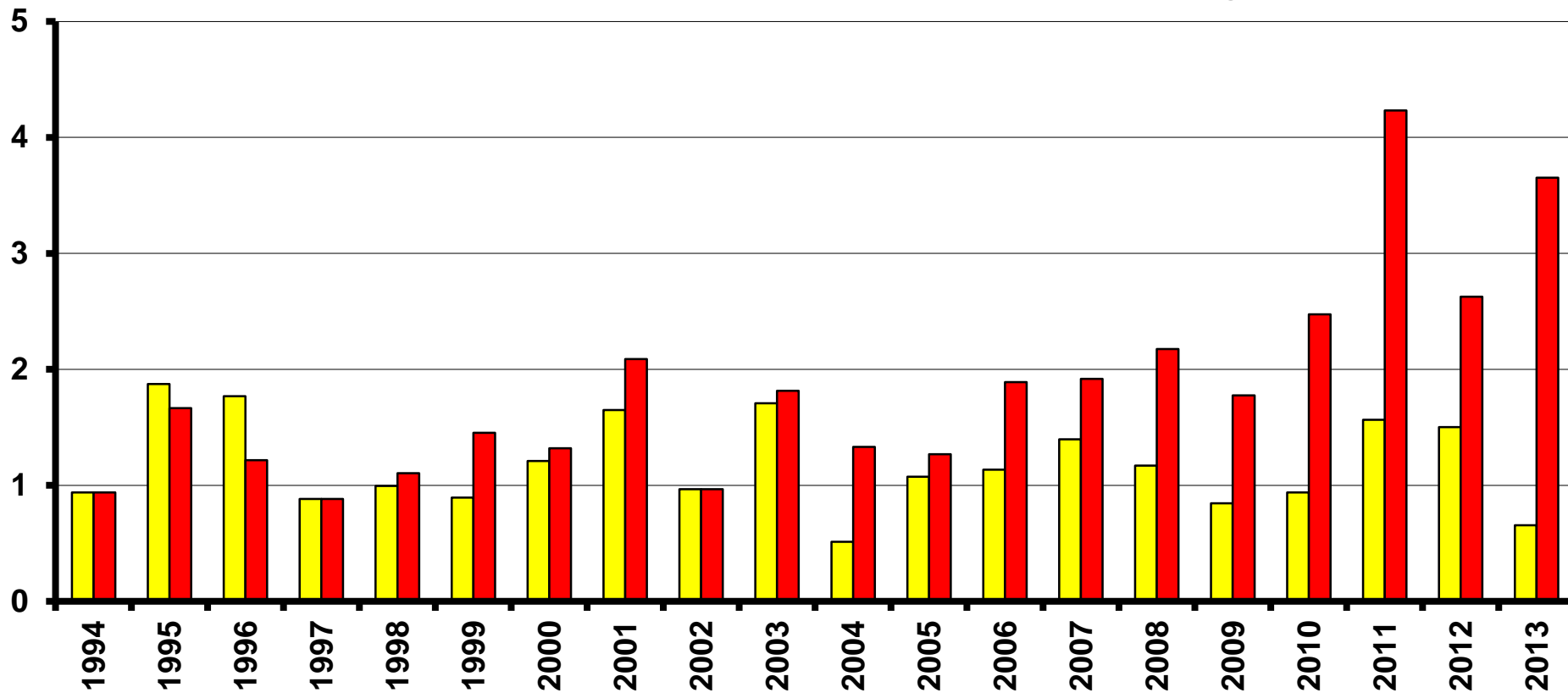


Omphalocele

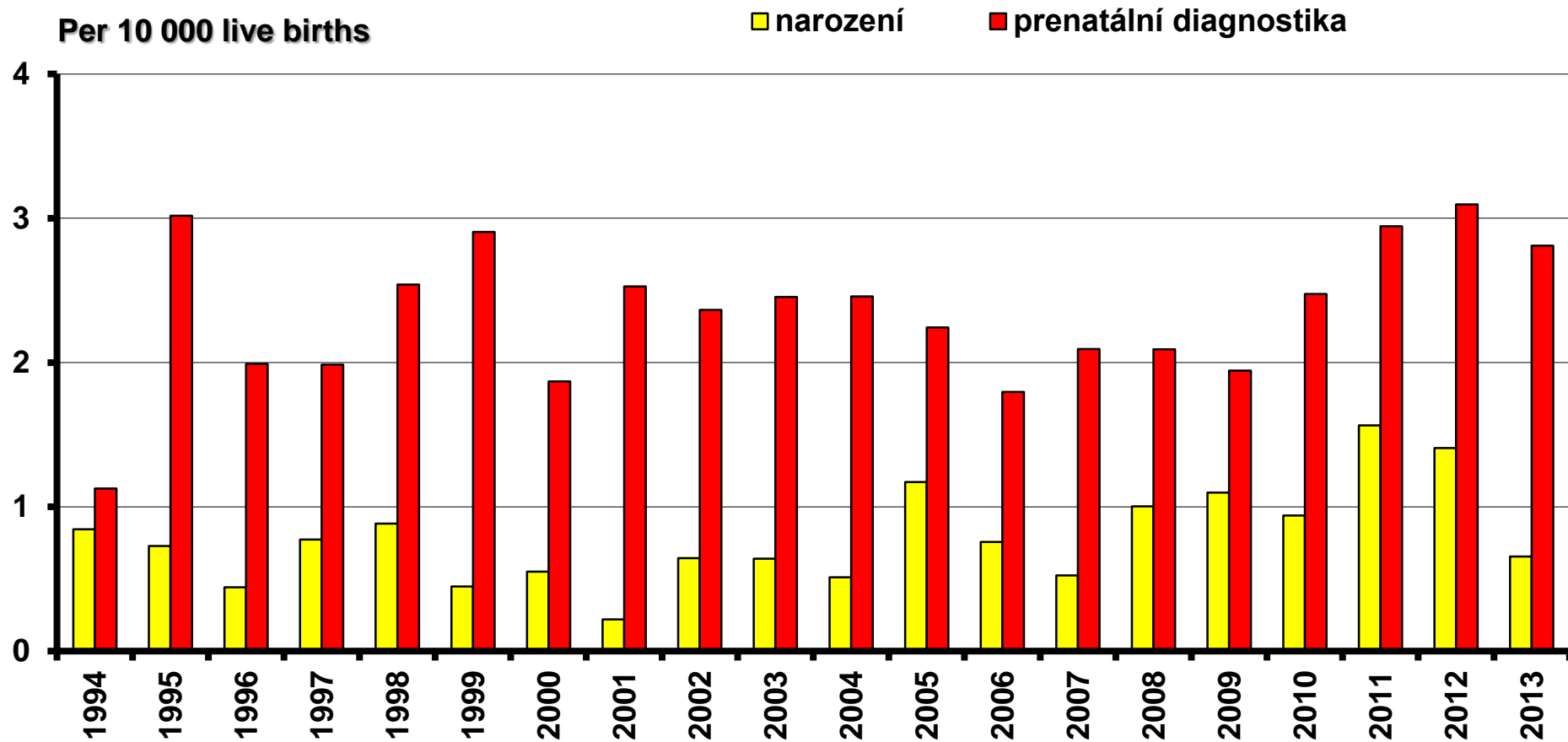
Per 10 000 live births

■ narození

■ prenatální diagnostika



Gastroschisis



Thank you for your attention



Antonín Šípek, MD
antonin.sipek@lf1.cuni.cz

<http://www.vrozene-vady.cz/>