

TERHESSÉGI és NEONATOLOGIAI PATHOLOGIA

Dr. Kiss András
Ph.D., D.Sc.

Semmelweis Egyetem, Budapest
Általános Orvostudományi Kar
II. Patológiai Intézet

2018 április 25.



Genomika – Genetika

Domináns és recesszív öröklődés

X-hez kötött öröklődés

ISMERETEK
(Tárolási betegségek)

Kromoszómális defektusok

**Környezeti tényezők,
multifaktoriális öröklésmenet**

**Többszörös fejlődési
rendellenességek**

Diagnosztika, therápia ?

Bevezetés

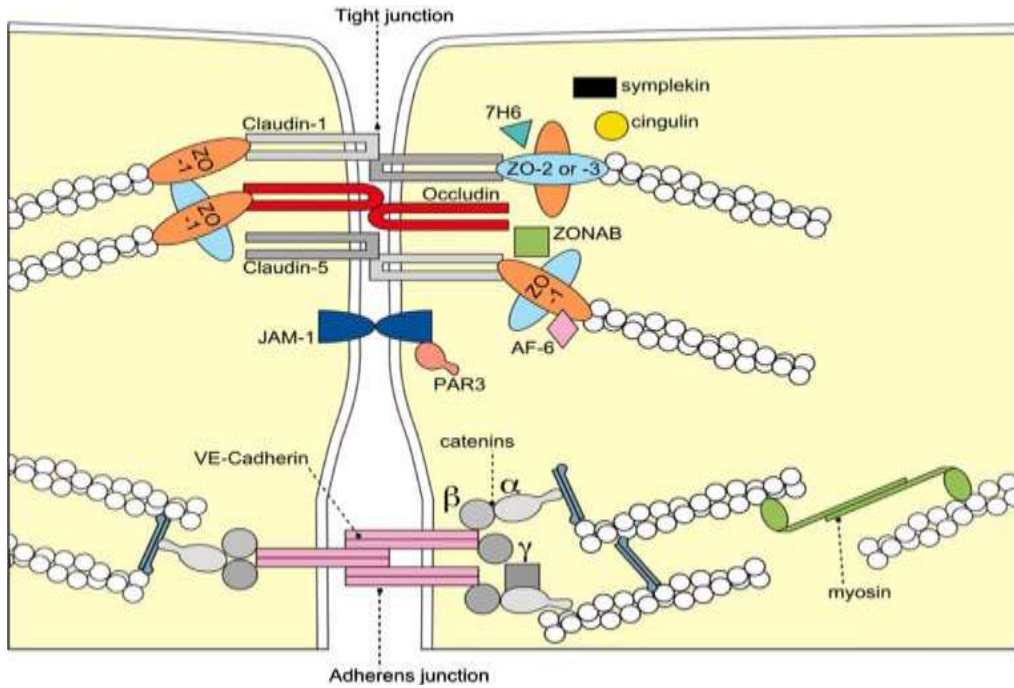
- A neonatologia jelentősége
- Terminologia
- Az intrauterin életet érintő betegségek
 - Placenta
 - A fétus betegségei
 - Az anya betegségei
- A perinatalis időszak betegségei

“Ismétlés a tudás anyja” Fejlődési rendellenességek és genetikai betegségek

Jelentőség/1

- Az úszülött és csecsemőkor betegségei
 - Örökletes rendellenességel
 - Intrauterin hatások
 - Anyai tényezők
 - Környezeti tényezők
- Az 1 éves kor alatti populáció mortalitása szignifikánsan nagyobb, mint a 1-24 éves korosztályé.
- Az újszülöttkori mortalitás az egészségügyi rendszer minőségbiztosítási fokmérője:
 - A medicina fő szakmái érintettek
 - Nemzetközi összehasonlítás





Ichthyosis cutis congenita



Phocomelia



CONTERGAN

Claudin-1 Gene Mutations in Neonatal Sclerosing Cholangitis Associated With Ichthyosis: A Tight Junction Disease

SIMAL HADI-PABIA,*† LENOIR BAILLA,*† PIERRE VABRES,‡ DOMINIQUE HAMEL-TEILLAC,*
EMMANUEL JACQUEMIN,* ANOÛQUE FABRE,* STANISLAS LYONNET,*† YVÈS DE FROST,*
ARNOLD MUNNICH,* MICHELLE HADCHOUEL,* and ASMA SMIRAH*

*Unité de Recherche sur les Maladies Génétiques de l'Enfant (INSERM U-1152, Département de Génétique, †Service de Dermatologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France; ‡Unité Hépatite d'Origine Rare, Hôpital Necker-Enfants Malades, CHU La Pitié, Paris, France; †INSERM U1347 et Département de Pédiatrie, †Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France.

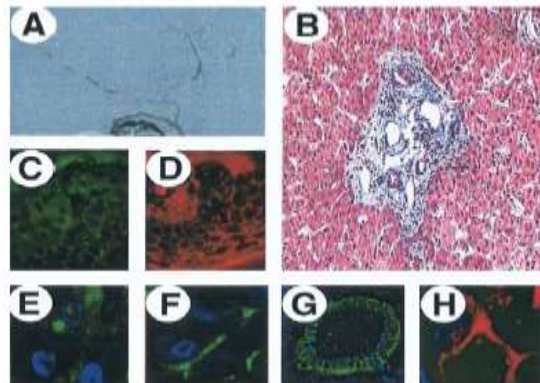


Figure 2. Sclerosing cholangitis with neonatal onset: cholangiogram, liver histology, and claudin expression. (A) Operative cholangiogram (patient II-1) shows the patency of the extrahepatic bile ducts but abnormalities in the intrahepatic bile ducts. Note the network of thin irregular intrahepatic channels. (B) Surgical liver biopsy specimen (patient V-5), absence of interlobular bile duct, numerous arterial branches. (C) Skin of patient V-4 showing lack of claudin-1 in epidermis whether (D) claudin-4 is present in the granular layer. (E and F) Normal localization of claudin-1 in cholangiocytes and hepatocytes in unaffected human liver. (G) Liver of patient V-5 showing lack of claudin-1 but background fluorescence caused by cholestatic liver cell injury (there was no bile duct in the biopsy specimen), (H) whether claudin-2 is present at the hepatocyte membranes.

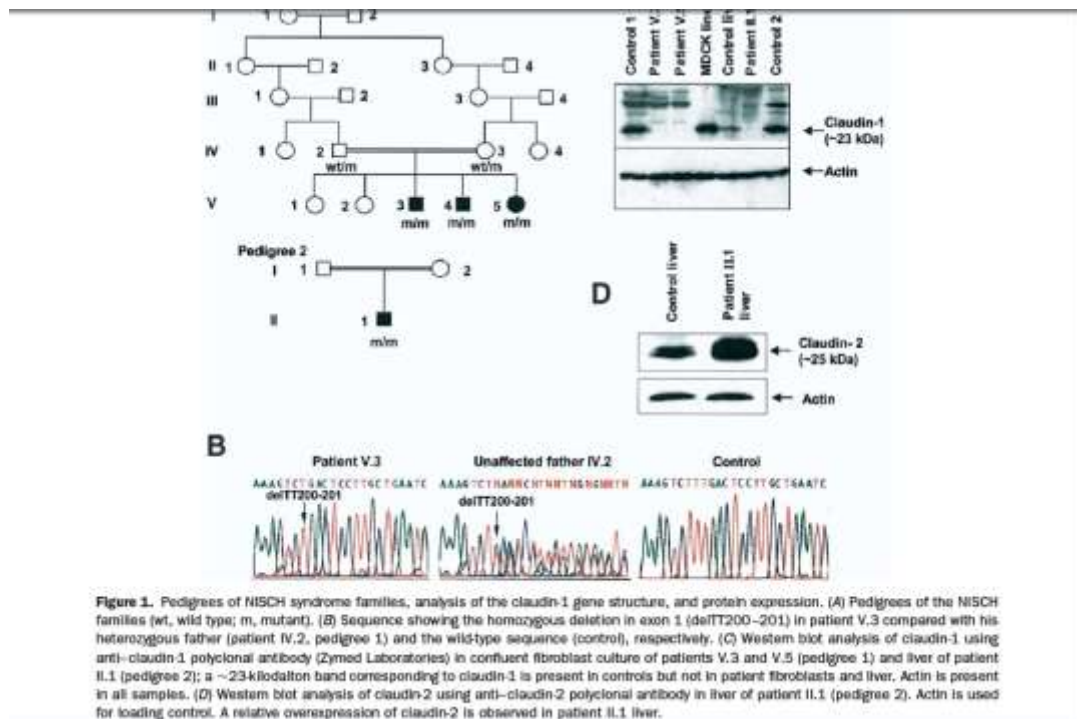


Figure 1. Pedigrees of the NISCH syndrome families, analysis of the claudin-1 gene structure, and protein expression. (A) Pedigrees of the NISCH families (wt, wild type; m, mutant). (B) Sequence showing the homozygous deletion in exon 1 (delTT200–201) in patient V.3 compared with his heterozygous father (patient IV.2, pedigree 1) and the wild-type sequence (control), respectively. (C) Western blot analysis of claudin-1 using anti-claudin-1 polyclonal antibody (Zymed Laboratories) in confluent fibroblast culture of patients V.3 and V.5 (pedigree 1) and liver of patient II.1 (pedigree 2); a ~23-kilodalton band corresponding to claudin-1 is present in controls but not in patient fibroblasts and liver. Actin is present in all samples. (D) Western blot analysis of claudin-2 using anti-claudin-2 polyclonal antibody in liver of patient II.1 (pedigree 2). Actin is used for loading control. A relative overexpression of claudin-2 is observed in patient II.1 liver.



Jelentőség/2

- Terhesség kimenetele normál esetben: egészséges gyerek
 - Nem várt kimenetel:
 - A foetus/újszülött halála
 - Növekedésbeli elmaradás, prematuritas, kóros / túlnövekedés,
 - fejlődési rendellenességek
- KÉRDÉS:
 - Miért történt ?
 - Újra megtörténhet ?
 - (Család többi tagjára jelent rizikót ?)



A terhesgondozásban résztvevők

- Klasszikusan:
 - Szülész/nőgyógyász
 - Szülésznő
- Modern szemlélet:
 - Szülésznő
 - Szülész/nőgyógyász – Foetomaternalis Orvosi Szaktanácsadó
 - Gyerekgyógyász – Neonatologus
 - Genetikus, Cytogenetikus
 - Pathologus – Perinatalis pathologus



Terhesgondozás

- Első vizit (előjegyzés):
 - Terhességi teszt
 - Vér/labor vizsgálat: vércsoport, haemoglobin, fertőző ágenseks (rubeola, CMV, toxoplasma, syphilis, HIV)
 - Vizelet teszt (glukóz, protein)
 - Vérnyomás
 - Dating scan
- 16. hét
 - Hármas teszt: serum AFP, hCG, nem konjugált oestriol
 - Nuchalis translucencia vizsgálat
- 18-22. hét
 - Fejlődési rendellenesség vizsgálat



How does the Non-Invasive Prenatal Paternity Test work?

A baby's DNA enters the mother's blood stream via the placental wall (the placenta is where nutrients, waste and oxygen are exchanged between mother and baby). Once scientists have the maternal blood sample, they separate the maternal plasma from the rest of the blood. Cell free fetal DNA and maternal DNA are found in the blood plasma (plasma being one component of blood). Because cell-free fetal DNA is often fragmented, scientists use a technique called Single Nucleotide Polymorphism (SNP) to analyze the fetal DNA. SNPs, often DNA testing techniques used in many standard DNA tests, look at Short Tandem Repeat or STR analysis) are ineffective with cell free fetal DNA because STR analysis requires DNA to be intact.

The non-invasive prenatal paternity test allows cell-free circulating fetal DNA (cffDNA) isolated from the plasma of the mother's blood, along with DNA samples from the Mother and Alleged Father. The DNA samples are analyzed using Next Generation Sequencing (NGS) and testing is carried out by analyzing over 3,000 genetic markers known as single nucleotide polymorphisms (SNPs). An informatics algorithm (Paternity Support™) is used to compare the father by 47 genetic markers between the fetal DNA and the Alleged Father's DNA, as well as to unrelated random individuals. If the probability that the Alleged Father contains the genetic markers (number of the biological father) is greater than 99.9%, when compared with random individuals, the result is a Paternity Inclusion. If the probability falls within the range of non-fathers, the result is a Paternity Exclusion.

Prenatal Paternity Testing and Baby Gender

You can now add a Gender Test to your order for a special discounted cost of only \$150.00!

It is important that you add this service to your order at the checkout if you would like to know your baby's Gender as it CANNOT be added once your kit has been dispatched.

What is the Cost of the Prenatal Test?

You can start our test as early as the 10th week of pregnancy with results ready in just 10-14 working days from the receipt of the samples at the laboratory. To know for how long you have been pregnant, refer to our pregnancy calculator.

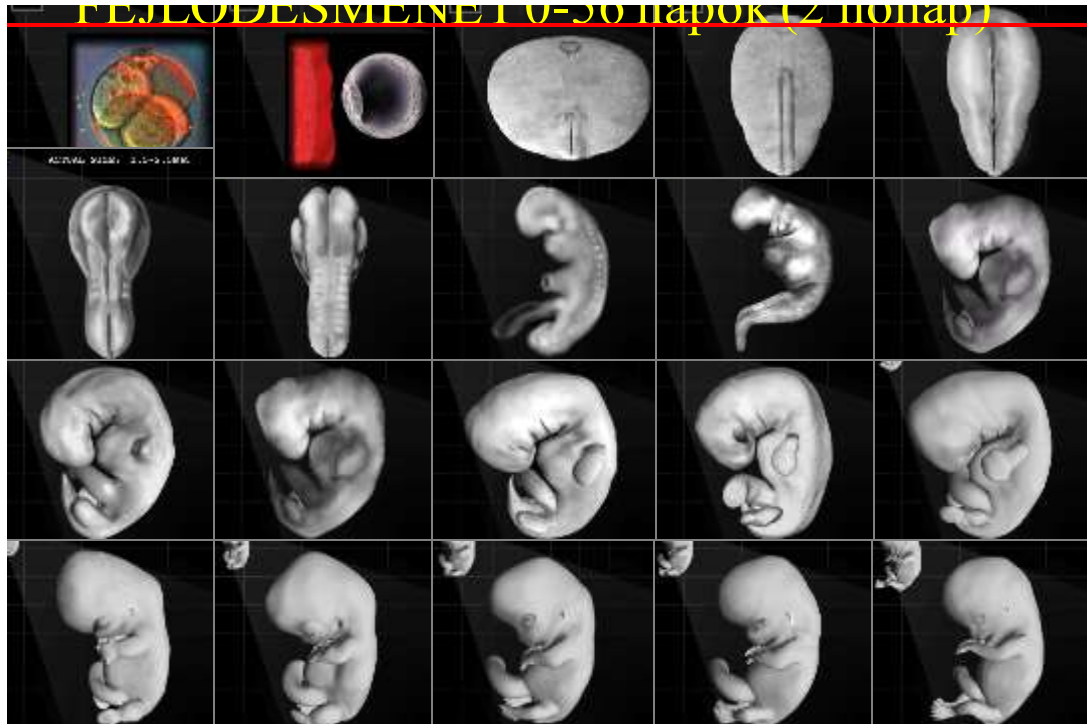
The cost of our non-invasive prenatal test is available in \$1,255.00 including the sample collection.

Our test is the most accurate non-invasive pregnancy test for paternity, available worldwide!

TERHESGONDOZÁS

- 3. trimeszter:
 - Rendszeres ellenőrzés:
 - Foetalis szívritmus doppler monitorozása
 - Hais vizsgálat:
 - Gyerek helyzete
 - Fundus magassága
 - CTG
 - Preeclampsia vizsgálat
 - Vér
 - Vizelet
 - Vérnyomás





Halvaszülés oka

- 25-60%-ban nem azonosítható (Fretts 2015, Uptodate)
- Cunningham (2010, Williams Obstetrics)
- Magzati 25-40%
- Lepényi 25-30%
- Anyai 5-10%
- Megmagyarázhatatlan 15-35%

Magzatelhalás anyai okai (15)

- Diabetes
- Hypertonia
- Elhízás
- Életkor >35 év

- *Pajzsmirigy betegség*
- *Vesebetegség*
- *Antifoszfolipid antitestek*
- *Thrombophilia*

- Dohányzás
- Drogok és alkohol
- Fertőzések, szepsis
- Koraszülés
- Szokatlan fájjástevékenység
- Méhrepedés
- Túlhordás

Prof. Dr. Pajor Attila anyaga, SE 2. sz. Nőgyógyászati és Szülészeti Klinika

Magzati betegség és halvaszülés

- Major malformáció 15-20%
- Feto-maternalis vérzés 5%
- Hydrops fetalis
- Fetalis aritmia
- Alloimmun thrombocytopenia (agyvérzés)
- Rh isoimmunizáció

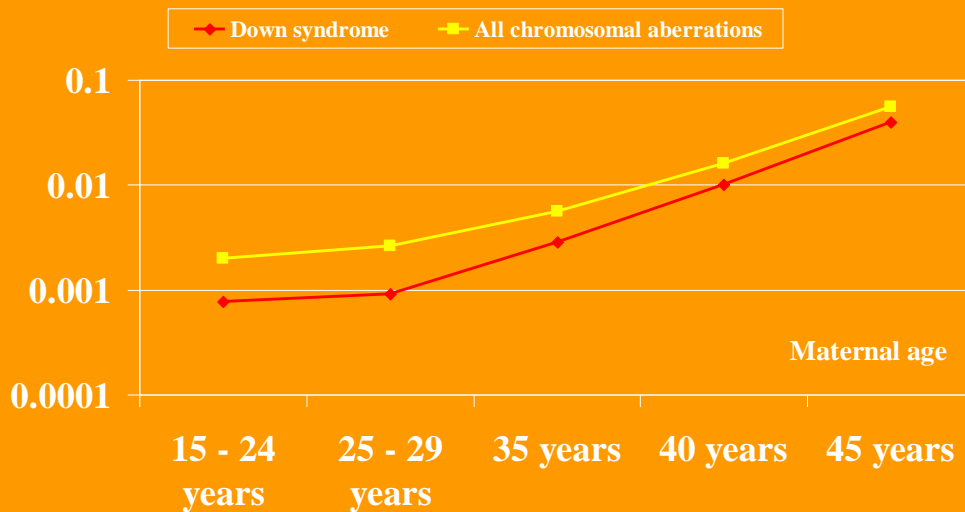
Prof. Dr. Pajor Attila anyaga, SE 2. sz. Nőgyógyászati és Szülészeti Klinika

Korai vetélés – 1. trimeszter

- A terhesség elvesztése a 20. gesztációs hét előtt
- Gyakoriság:
 - A korai terhességek 65-80% és az észlelt terhességek 15-25% az 1. vagy 2. trimeszterben
- OK:
 - Mintegy 80ban kromoszómál
 - Trisomiák
 - Polyploidia
 - Sex Kromoszóma monosomia
 - Megnövekedett rizikó:
 - Anyai életkor



A kromoszóma abnormalitások gyakorisága



Késői vetélés

- 2. trimeszter, a 24. geszt. hétig
- Gyakran észlelt malformációk:
 - Neuralis cső defektusok:
 - anencephalia, encephalocele, myelomeningocele
 - Amnion ruptura szekvencia
 - Amnion szalagok diszruptiók, deformációk
 - Cystic hygroma
 - Omphalocele
 - Vese malformációk, urethra elzáródás
 - Szív fejlődési rendellenességek
- Az ok általában ismeretlen – a congenitalis malformáció általában nem elégséges magyarázat !



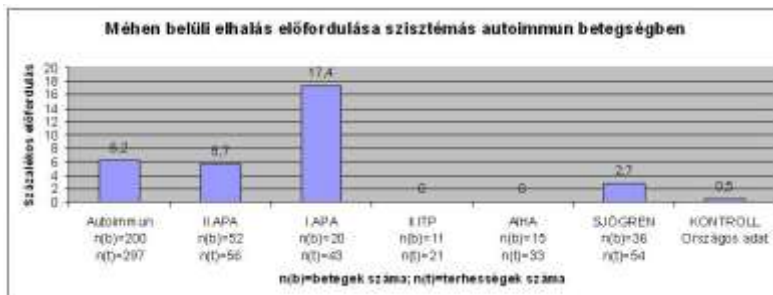
Iniencephalia



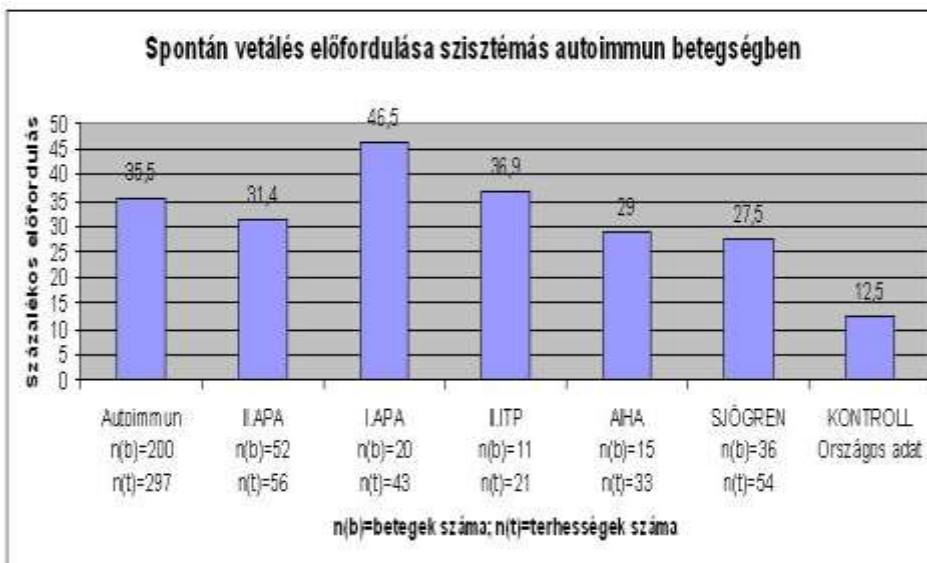
Cyclopia –
holoprosencephalia



Méhén belüli elhalás autoimmun betegeknél

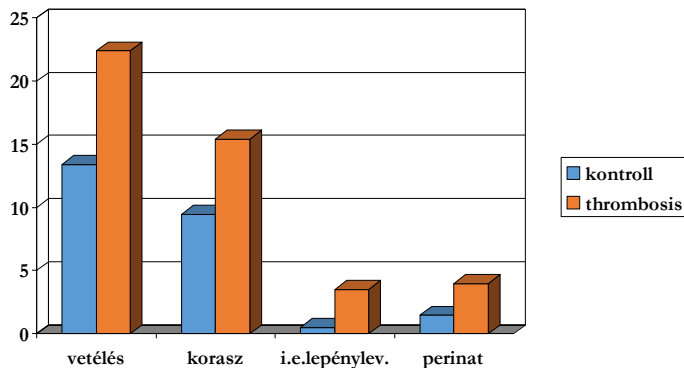


Prof. Dr. Pajor Attila anyaga, SE 2. sz. Nőgyógyászati és Szülészeti Klinika



Prof. Dr. Pajor Attila anyaga, SE 2. sz. Nőgyógyászati és Szülészeti Klinika

Thromboemboliát elszenvedett nők terhességi kimenetele (101 nő 333 terhessége, 1990-1995)



Prof. Dr. Pajor Attila anyaga, SE 2. sz. Nőgyógyászati és Szülészeti Klinika

Autoimmun betegség immuntolerancia sérülése > gyulladás > magzati veszteség

124 Habitualis vetélő

- 34 Hypothyreosis (20%)
- 25 Anti-TPO antitest (27%)
- 16 együttes előfordulás
- -----
- Hypothyreosis előfordulás 0,3%
klinikai, 4,6% biokémiai

121 halvaszülés

- 6 Hypothyreosis (5%)
- 10 autoimmun (RA, SLE, SM)
betegség (8%)
- -----
- Prevalencia:
- RA 5-50/100 000/év
- SLE 4,6/100 000/év

Prof. Dr. Pajor Attila anyaga, SE 2. sz. Nőgyógyászati és Szülészeti Klinika

Halvaszülés etiológiája (2006 – 2008, USA)
60,9%-ban valószínű ok, 76,2%-ban lehetséges ok

- 29,3% szülészeti szövődmények (pl. koraszülés)
- 23,6 % Placenta betegség (pl. IUGR)
- 13,7% Magzati genetikai/fejlődési anomália
- 12,9% Anyai és magzati fertőzés
- 10,4% Köldökszinór rendellenesség
- 9,8% Preeclampsia
- 7,8% Egyéb anyai betegség (pl. autoimmun)

Prof. Dr. Pajor Attila anyaga, SE 2. sz. Nőgyógyászati és Szülészeti Klinika

A magzatelhalás kockázati tényezői az elmúlt 10 évben
a II. Női Klinikán 103 eset kapcsán

Klinikai háttér		Pathológiai háttér (??)	
• Hypertonia	23	• Magzati anomália	8
• GDM	10	• Lepény infarctus	14
• Elégtelen súlynövekedés	7	• KZS valódi csomó	8
• Autoimmun betegség	16	• KZS nyakra tekeredve	7
• Thrombophilia	6	• KZS tekeredési zavar	18
• Időelőtti lepényleválás	17	• KZS vascularis anomália	4
		• (37)	

Prof. Dr. Pajor Attila anyaga, SE 2. sz. Nőgyógyászati és Szülészeti Klinika

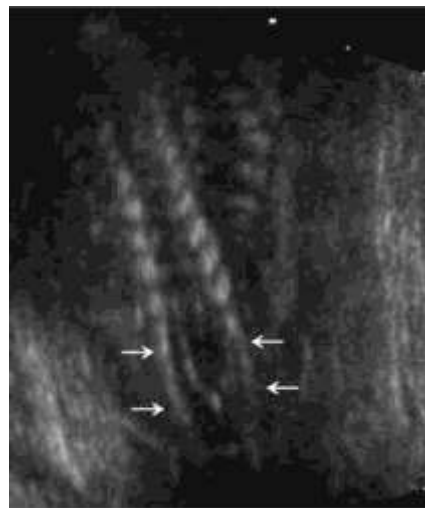
Problémák

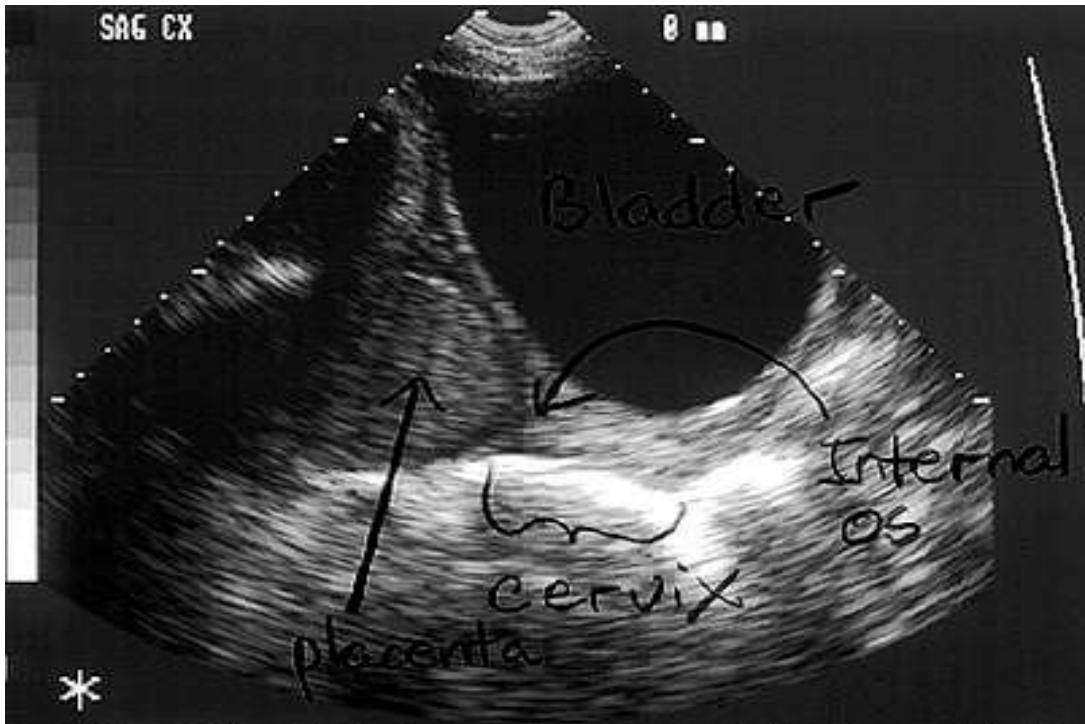
- A klinikai kórképekhez (autoimmun, thrombophilia, hypertonia) képest a lepény pathológiai elváltozásai alul reprezentáltak (lepény infactus, vasculopathia, gyulladás)
- A kissúlyú koraszülöttek harmadában gyulladás áll fenn, a chorioamnionitis viszont alul reprezentált
- További olyan morfológiai jeleket kellene keresni, amelyek a lepényi működészavart jellemzi
- Javaslat: Cytogenetikai vizsgálat bevezetése
- Javaslat: magzati aritmia keresése (Sjögren, cholestasis)
- Javaslat: 24 órás lepénytárolás
- Saját felmérésünk minőségbiztosítás és ellenőrzés céljából készült
- Kutatási együttműködés kellene koraszülés+halvaszülés területén

Prof. Dr. Pajor Attila anyaga, SE 2. sz. Nőgyógyászati és Szülészeti Klinika

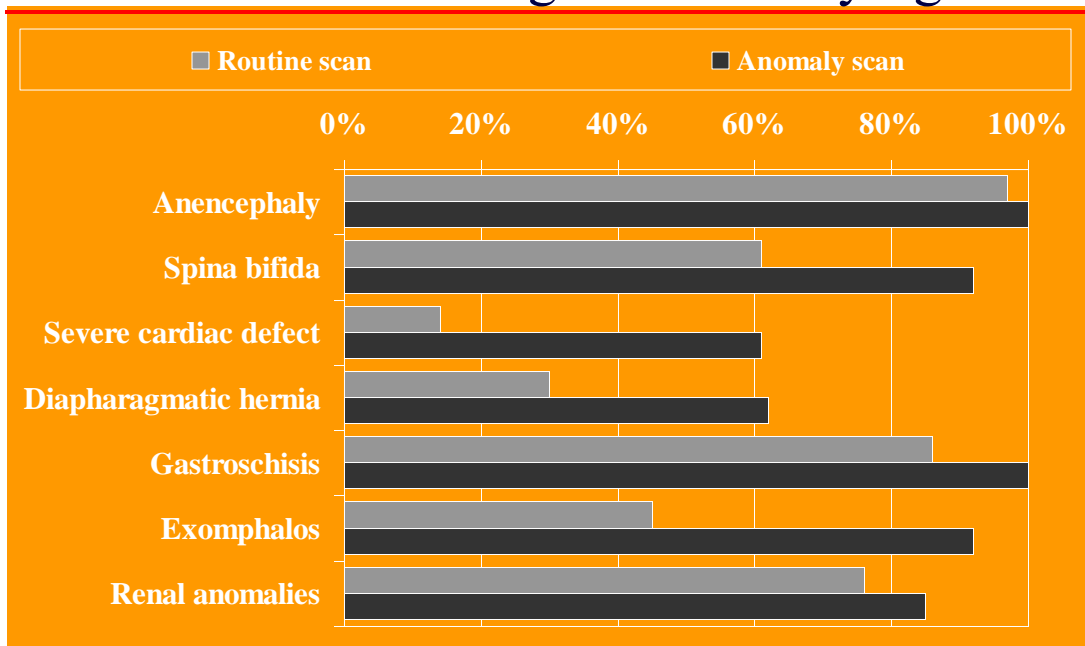
Közép terhességi Ultrahang vizsgálat

- Standard vizsgálat a18. és a 22. gesztációs hét között
- Foetalis biometria
 - Genetikai screening
 - („anomalía vizsgálat ”):
 - Velőcső defektusok
 - Csontváz dysplasiák
 - Hasfali defektusok
 - Hydrocephalus
 - Duodenalis atresia
 - Foetalis hydrops
 - Szájpadhasadékok
 - Szívfejlődési rendellenességek
 - Placenta implantációs hely
 - Többszörös terhességek észrevétele





Az anomalia vizsgálat érzékenysége



Az anomalia vizsg. eredménye

- Normal foetus fejlődés, nincs észrevehető anomália

- Szignifikáns malformáció:

- Súlyos szívfejlődési rendellenesség
- Velőcső defektus
- Amnion szalag szekvencia

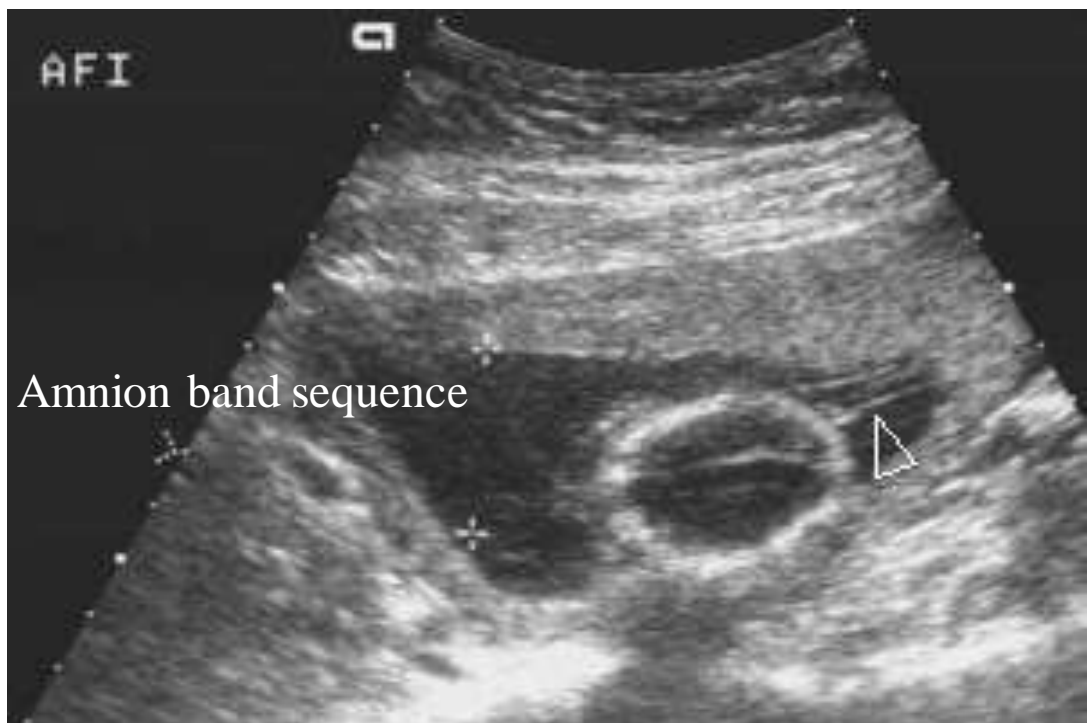
–Terhesség befejezése

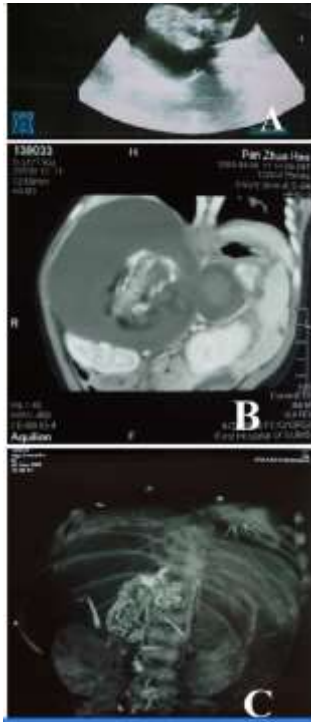
- Nem-lethális malformáció

– Lehet monogénes géntérés eredménye , chromosomal defektus, vagy szekvencia !

–Rövid femur, exomphalos, gastroschisis, szájpadhasdékok

- További vizsgálat – amniocentesis (12 hét), chorion villous biopsy (18-20 hét), genetikai szaktanácsadás





Fetus-in-fetu: imaging and pathologic findings

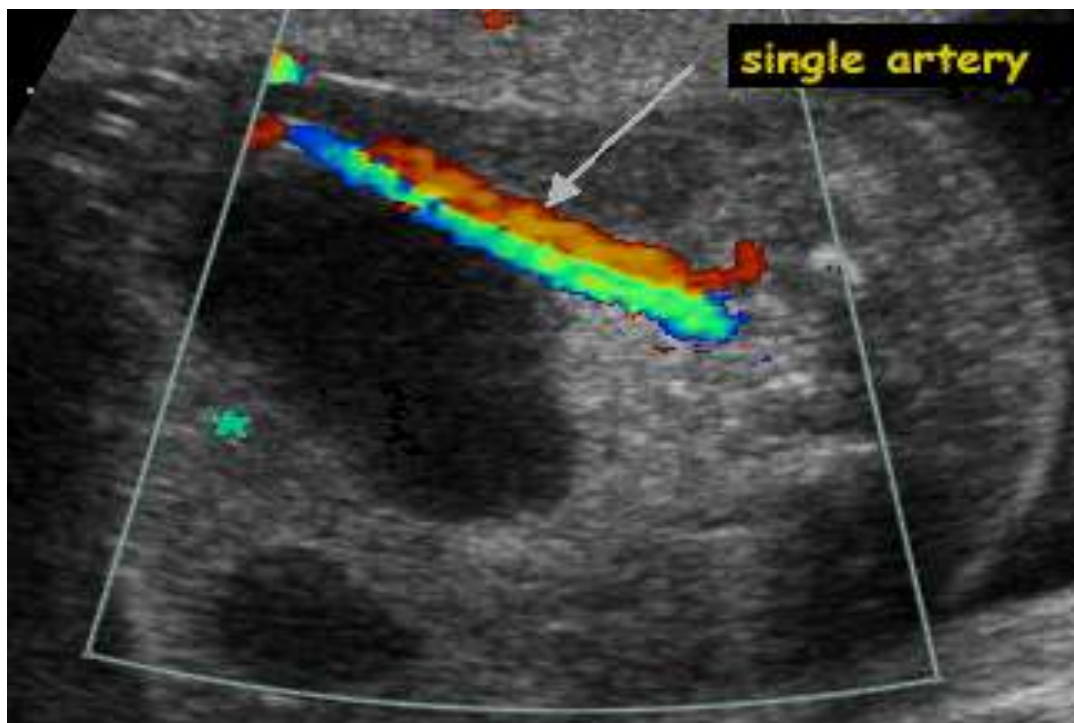
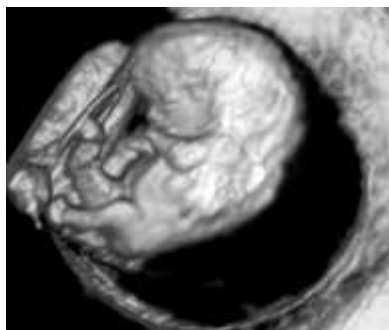
Junjie Sun, Soultthon VongPhet, Zhichong Zhang, Jiacong Mo

Department of Pediatric Surgery, The First Affiliated Hospital, University of Sun Yat-Sen, No. 35 Zhongshan 2nd Road, Guangzhou 510088, China



Az anomalia vizsg. eredménye

- Nem ismert jelentőségű eredmény (gyenge marker)
 - Izolált (egyedi) elváltozás, de az esetek egy részében lényeges fejlődési fennellenesség részjelensége lehet.
 - Gyenge marker:
 - Izolált agykamrai tágulat
 - Izolált echogén bélszakasz(ok)
 - Izolált plexus choroideus cysta
 - Izolált pyelectasia
 - Egyszeres a. Umbilicalis
 - Nyaki redő megvastagodás és echogenitás
 - Hygroma cysticum
 - További vizsgálatok,
 - genetikai szaktanácsadás



Az élő magzat

- A 24. héttől a születésig
- Védett helyzet
- A főtális növekedést befolyásoló faktorok:
 - Táplálkozás, oxigenazáció, növekedési potenciál
 - Foeto-materno-placentalis egység
 - Foetalis rendellenességek
 - Anyai rendellenességek
 - Betegségek
 - Szociális tényezők
 - **Placenta**
 - Környezeti faktorok



Intrauterin stress okai

- **Uterus és placenta**
 - Csökkent perfusio
 - Placenta leválás (abruptio)
 - Placenta previa
 - Placenta gyulladás
- **Anyai**
 - Magas vérnyomás
 - Krónikus vesebetegség
 - Diabetes
 - Cardiovascularis vagy respiratorikus insufficiencia
 - Elégtelen táplálkozás, anaemia
 - Infekció
 - **Alkohol, drogo**
 - **gyógyszerek**
 - **Gyógyszerek**
- **Foetalis**
 - Többszörös terhesség (ikrek)
 - Foetalis infekció
 - Öröklött rendellenességek
 - Vércsoport dyscrasiak, hydrops foetalis



PIH, PET, HELLP

- A terhességek 2-8%-a
- Az anyai halálokok fő oka (Anglia: 15%, Kolumbia: 50%)
- Formái:
 - **Pregnancy induced hypertension (PIH)**
 - **Pre-eclampsia – toxoemia (PET)**
 - **Haemolytic anaemia, elevated liver enzymes, low platelet (HELLP)**
- Aetiologia:
 - A deciduális erek hibás átépülése (remodelling)
- Kezelés és prevenció
 - Magnézium (pl. Magne B6)



Anyai diabetes

- Gyakoriság: 2.5/1000 élveszülés
- Anyai megjelenés:
 - Ismert diabetes
 - Impaired glucose tolerance (IGT)
 - Terhességi diabetes
- Foetalis komplikációk:
 - Macrosomia – szülésnél váll dystocia
 - Az újszülött hypoglycaemiája
 - Malformációk:
 - Szív
 - Sacrum és alsó végtag



Foetalis alkohol szindróma

- A leggyakoribb megelőzhető foetopathia
 - 1.9/1000 élveszülés
- Karakterisztikus arcvonások
- Intrauterine növekedési elmaradás
- Lassú mentális fejlődés, mentális retardáció
- Nyugtalanág, hyperaktivitás
- Szívfejlődési rendellenességek: ASD, VSD
- Végtag deformitások



Hydrops

- A foetus és placenta generalizált oedemája. Aasszociálódhat hygroma cysticummal
- Okai:
 - Transplacentalis infekció
 - Parvovirus B19, CMV
 - Öröklött haemoglobinopathiák
 - Thalassaemia
 - Vércsoport dyscraziák
 - Rh faktor inkompatibilitás
 - Kromoszómalis anomaliák
 - Turner sy., Down sy.

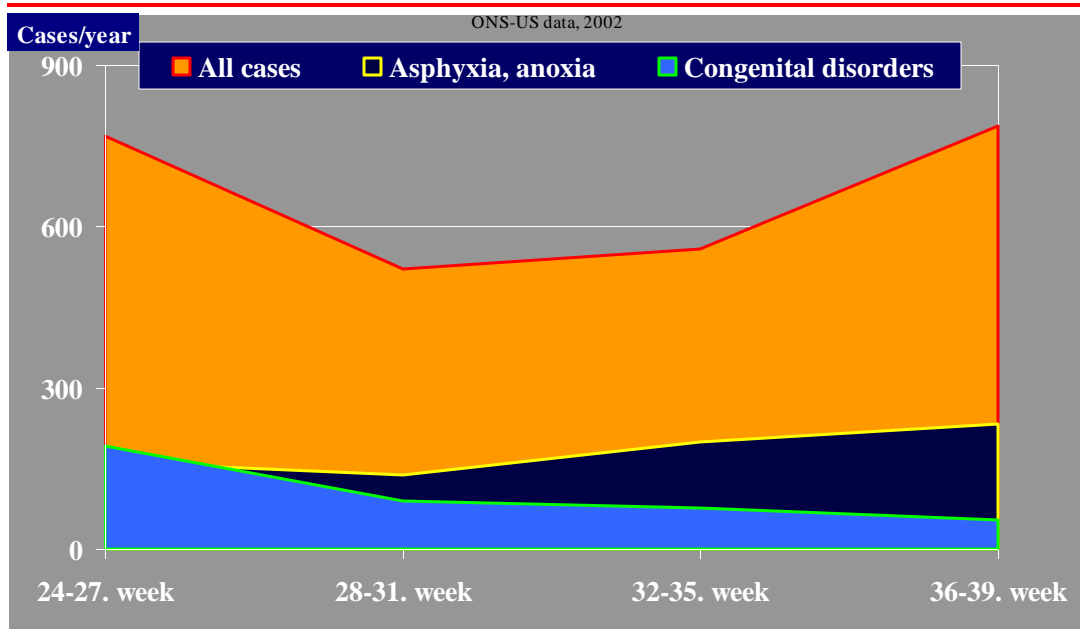


Intrauterin stressz következményei

- Krónikus stressz:
 - Alacsony szül. súly
 - SGA/IUGR
 - Prematuritás
 - Halvaszületés
- Akut stressz:
 - Meconium kikerülése
 - Hypoxiás vérzések
 - Foetalis halál, halvaszületés
 - Prematuritás



Gesztációs kor szerinti halvaszületés

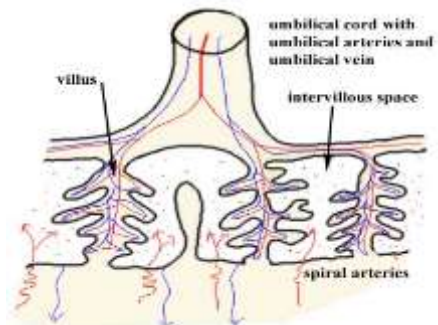




Az ‘eldobható szerv’

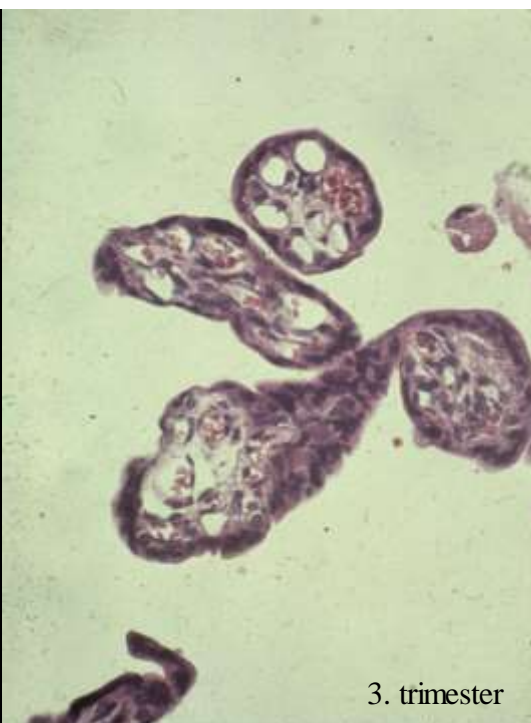
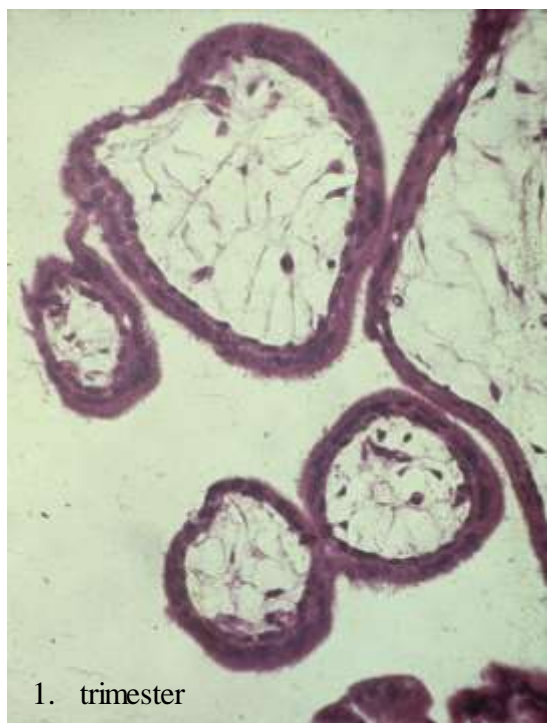
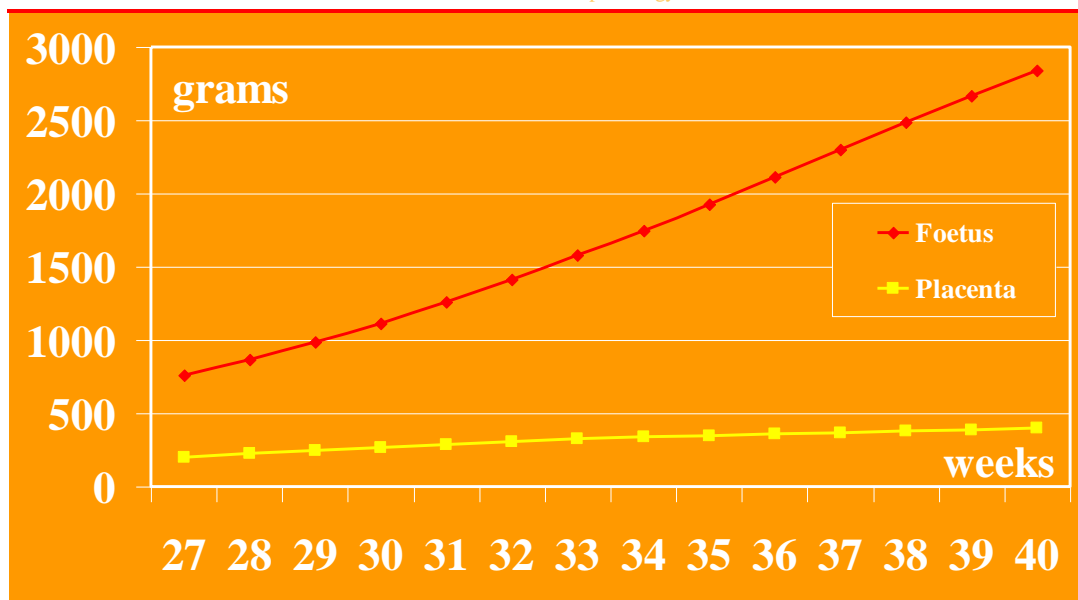
- A placenta funkciói:
 - Hormon termelés – hCG, hPL/hCS, hCT, hCACTH, progeszteron, ösztrogén, relaxin
 - Immun gát
 - Védi az immunológiailag „idegen” főtust az anyai immunrendszertől
 - Nagyrészt helyettesíti a foetalis tüdők, vesék, belek és máj funkcióit
 - Gázcsere
 - Tápanyagok és salakanyagok cseréje

- (A foetalis szervek funkciói)
- Tüdők és belek: érés (maturáció)
 - Vesék: amnionfolyadék termelése (oligohydramnion, polyhydramnion (CAVE: CMV!))
 - Máj: haematopoiesis



A foetus és a placenta súlyfejlődése

Stocker: Paediatric pathology

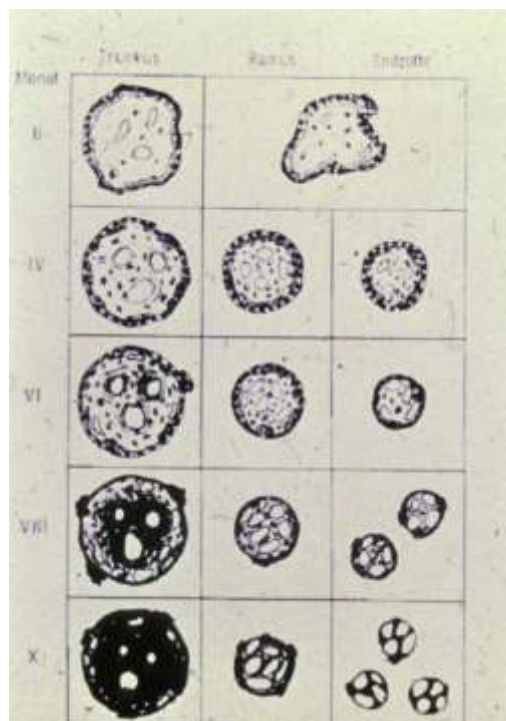


I. Placenta

– Szerkezet

- Érésí rendellenességek
- Implantációs rendellenességek
- Keringés
- Gyulladás
- Proliferatív elváltozások (gesztációs trophoblast betegségek)

– Placenta elégtelenség



Placenta fejlődés

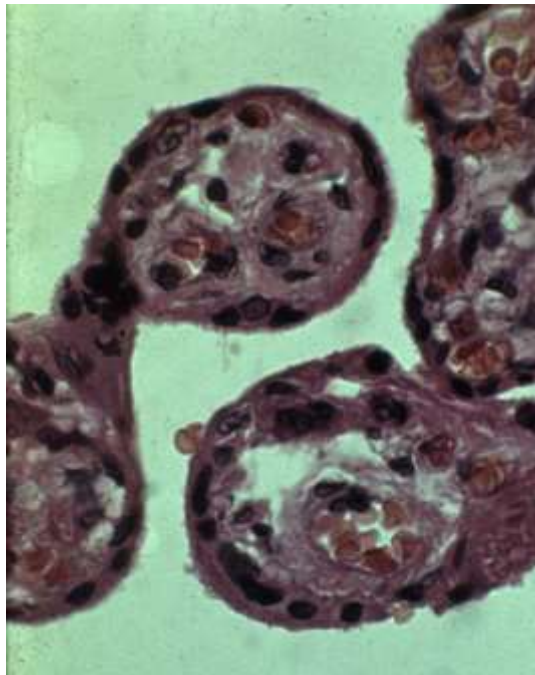
Primer villus

Secunder villus

- Stroma gazdag
- Erek centralisak
- Kettős trophoblast réteg

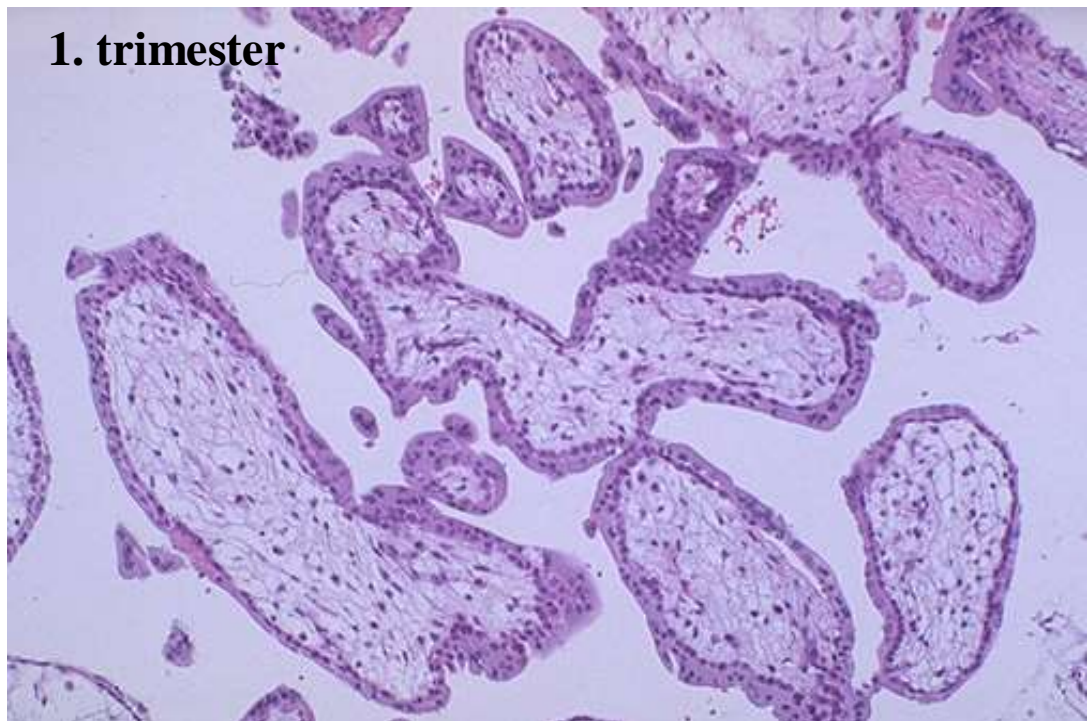
Tercier villus

- Kevés stroma
- Sinusoidok
- Syntitio capillaris membrán
- Nagy felszín arány

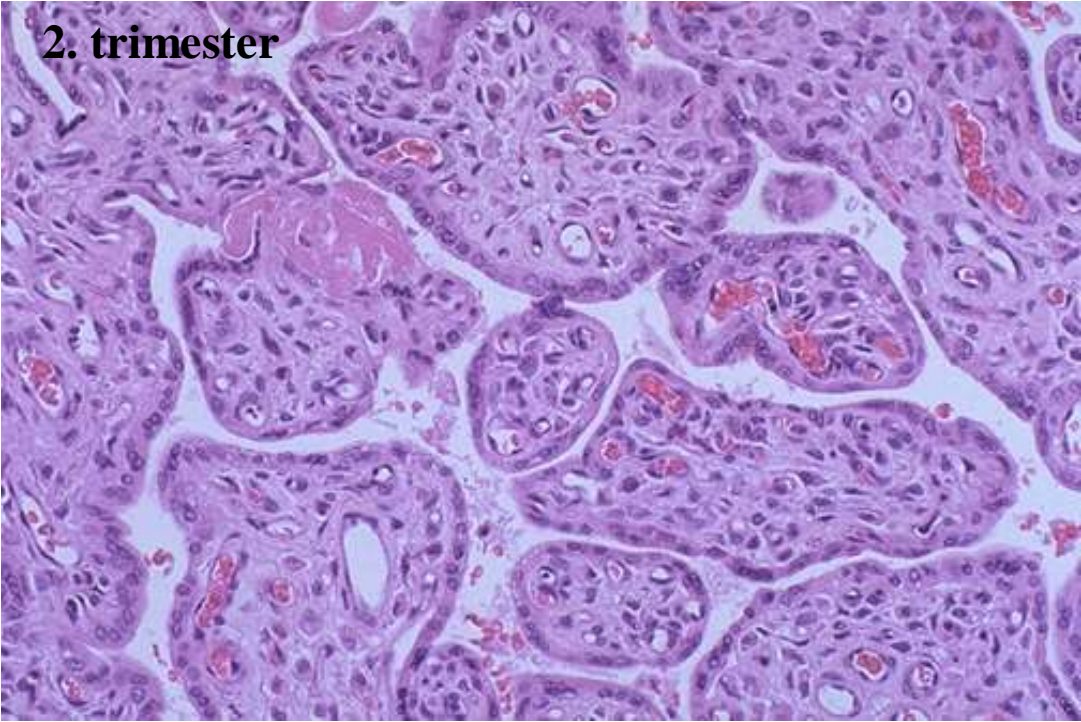


Placenta pathologia I.

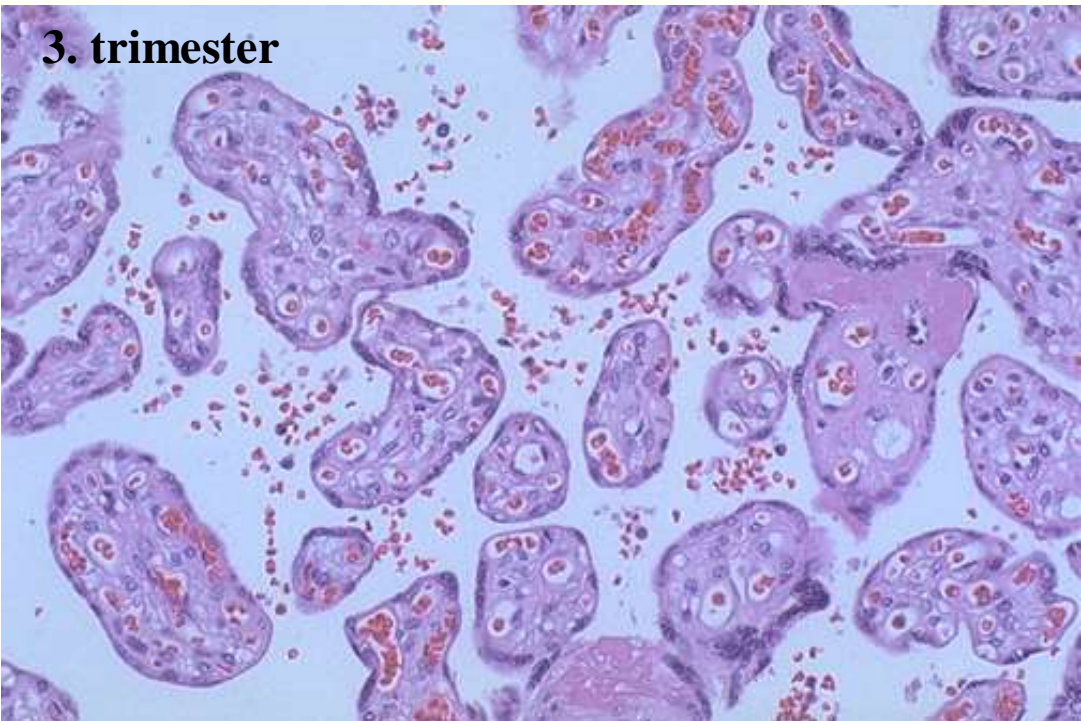
- **Érés**i rendellenességek
 - **Késői érés**: Sinusoidok nem vagy csak elkésve fejlődnek
 - **Korai érés**: A placenta korai érése, a foetus intrauterin retardációját okozhatja



2. trimester



3. trimester



Érésí rendellenességek

- **Dysmaturitás**

- Nem specifikus, egyedül nem értékelendő

- Főbb ismert okok:

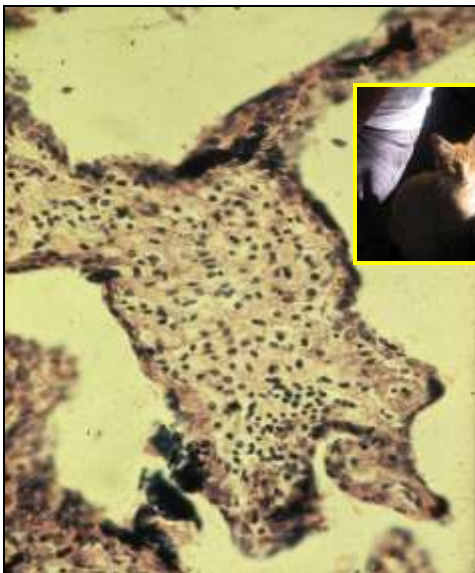
- Anyai diabetes
- Genetikai eltérések

- Jelek, amelyek kromoszóma
eltérésre utalnak

- A villus alakbeli eltérése
- Villus oedema
- Trophoblast mineralizáció



Toxoplasma placentitis



Acut placenta elégtelenség

- **Ok:**

- Anyai keringési sokk
- Nagy placenta infarktusz
- Retroplacentalis haematoma

- **Eredmény:**

- Acut fetalis hypoxia
- Petechialis vérzések
- Agyoedema
- Intrauterin halál



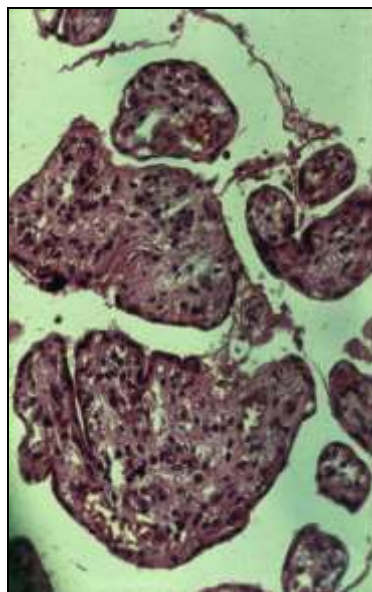
Subacut placenta elégtelenség.

- **Ok:**

- Anyai cardialis vagy respiratorikus elégtelenség
- Multiplex kicsi placenta infarktuszok
- Gyulladások
- Placenta fejl. rendellenesség

- **Eredmény:**

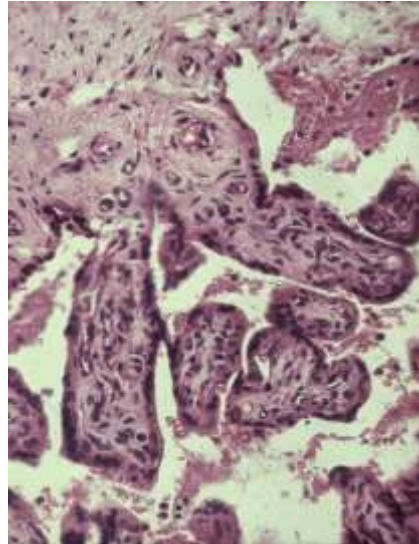
- Intrauterin halál
- Koraszülés
- Intrauterin retardáció



Krónikus placenta elégtelenség.

- Ok:
 - Inadekvát táplálkozás
 - Placentitis
 - EPH gestosis

(Gestosis: pregnancy induced hypertensive states, including EPH gestosis when Edema and Proteinuria accompany Hypertension; other hypertensive disorders that develop during pregnancy or the puerperium are preeclampsia and eclampsia, either of which may be superimposed upon chronic hypertensive vascular or renal disease.



- Eredmény:
 - intrauterin retardáció

Eclampsia: Magas vérnyomás okozta görcsrohamok (epilepsziás roham) terhes nőkben.

Eclampsia: görcstevékenység (epilepsziás roham) és coma terhes vagy gyermekágyas nőkben, asszociáltan fellépő ödéma („súlynövekedés”) és proteinuria (vizelet laborvizsgálat) és hypertonia (fizikális vizsgálat – szűrés) (EPH).

Eclampsia: toxikus állapot, melyet görcstevékenység (epilepsziás roham) és lehetséges coma jellemez a terhesség alatt vagy közvetlenül utána.

Köldökzsinór pathologia

- **Mechanikai trauma:**
 - esomók, álesomók, torsio, ruptura
- **Ruptura placenta praevia miatt**
- **Éranomaliák:**
 - Ér thrombosis
 - Aneurysma, ruptura
 - Egy umbilicalis arteria: fetalis malformatio jele lehet



Dysrupciók

- **A szervek végleges kialakulása után bekövetkező kóros fejlődés egy szerv részleges vagy teljes hiánya következtében.**
- **Okok:**
 - ☞ **amnion szalag leszorító hatása**
 - ☞ **egy ér intrauterin elzáródása és következményes infarktus kialakulása.**
Atresiák, porencephalia



Hydrocephalus internus



atresiák



Meningocele, spina bifida

Többszörös fejlődési rendellenességek

- két vagy több szervrendszer érintett és a károsodás etiológiája közös.
- **Okok:**
 - **Infekció (TORCH komplexus, varicella)**
 - **Kémiai szerek, gyógyszerek**
 - **Kromoszóma aberrációk**
 - **p.l.: rubeola syndroma, fetalis alkohol (alk. fogyasztás) syndroma, Thalidomide (Contergan)**

ZIKA VIRUS

CDC has updated its interim guidelines for healthcare providers in the United States caring for infants and children with possible congenital or perinatal Zika virus infection. These guidelines include recommendations for the evaluation, testing, and management of infants and children with possible Zika virus infection. These interim guidelines will be updated as more information becomes available.

[Update: Interim Guidelines for Healthcare Providers Caring for Infants and Children with Possible Zika Virus Infection – United States, February 2016](#)

What is different in these updated guidelines?

Updated guidelines contain a new recommendation to provide routine care to infants with no abnormal findings on prenatal or postnatal ultrasound, normal physical examination and whose mothers were not previously tested for Zika virus infection. Updated guidelines also contain new recommendations for the care of infants and children with possible acute Zika virus disease.

Why is CDC updating clinical guidelines?

CDC continues to evaluate all available evidence and to update recommendations as new information becomes available. CDC's updated guidelines have been informed by our close collaboration with clinicians, professional organizations, state and local health departments, and many other stakeholders.

When is an infant or child at risk for Zika virus infection?

An infant or child who has traveled to or resided in an [area with ongoing transmission of Zika virus](#) is at risk for Zika virus infection. Additionally, an infant whose mother was infected with Zika virus during pregnancy is at risk for Zika virus infection *in utero*. Infants can also be infected perinatally if the mother traveled to or resided in an area with Zika virus transmission within 2 weeks of delivery.

Zika Virus Evaluation and Potential Outcomes

What should healthcare providers do to evaluate infants with positive or inconclusive Zika virus test results?

A thorough physical examination should be performed, including careful measurement of the head circumference, length, weight, and assessment of gestational age. Cranial ultrasound is recommended unless it was performed as part of prenatal screening in the third trimester and clearly showed no abnormalities of the brain. Ophthalmologic evaluation is recommended as well as newborn hearing screen. An evaluation for neurologic abnormalities, dysmorphic features, splenomegaly, hepatomegaly, and rash or other skin lesions is also recommended. Full body photographs and any rash, skin lesions, or dysmorphic features should be documented. If an abnormality is noted, consultation with an appropriate specialist is recommended.

What additional follow-up is recommended for children with microcephaly, intracranial calcifications or abnormal neurologic findings?

Consultations are recommended with a clinical geneticist or dysmorphologist, a pediatric neurologist, and a pediatric infectious disease specialist. A complete blood count including platelet count, and tests for liver enzymes and function should also be conducted. Testing for other congenital infections is also recommended. If any additional congenital anomalies are identified through clinical examination and imaging studies, genetic and other teratogenic causes should be considered.

If a mother had Zika virus infection during pregnancy but her newborn tests negative for Zika virus, what is recommended for additional follow-up?

In the absence of abnormal findings on examination, the infant should receive routine pediatric care including measurement of growth and development, and appropriate evaluation and follow-up for any clinical findings that arise. If the newborn has abnormal findings on examination, diagnostic testing for other causes of the newborn's conditions should be performed including testing for other congenital viral infections if indicated.

Is there any information on neurocognitive outcomes in neonates if they are exposed to Zika virus during labor and delivery or after birth?

Perinatal transmission of Zika virus infection has been reported. However information is limited to two cases: one of these infants was asymptomatic and the other had thrombocytopenia and a diffuse rash. Evidence from other flaviviruses, such as West Nile virus and dengue virus, indicate that transmission has resulted in findings in the neonate ranging from no symptoms to severe illness (including fever, thrombocytopenia, and hemorrhage). The spectrum of clinical features that might be observed in infants who acquire Zika virus during the perinatal period is currently unknown.

What is the prognosis for a newborn with congenital Zika virus infection?

The prognosis for infants with congenital Zika virus infection is not known.

Placenta pathologia- nehéz !

- A placenta elváltozásai sokszor nem korrelálnak jól a foetus pathológiás elváltozásaival
- A legfontosabb eltérések szerepe, jelentőségük megértése folyamatosan fejlődik
- Fő eltérések:
 - Érési rendellenességek
 - Implantációs rendellenességek
 - Keringési rendellenességek
 - Gyulladás
 - Tumorok
 - Köldökzsinór anomáliák, abnormalis szerkezet



Gyulladás

- **Acute chorioamnionitis**
 - Felszálló / PROM / direkt b
 - Kimenettel:
 - Foetus halála
 - Prematuritás
 - Congenitalis fertőzés– foetal
- **Chronic villitis/intervillitis**
 - TORCH complex, VUO (v
 - Kimenettel:
 - Korai fertőzés – teratogenes
 - Késői infection:
 - Foetalis halál
 - Hydrops (pl. Parvovirus B
 - Asszimmetrikus intrauteri

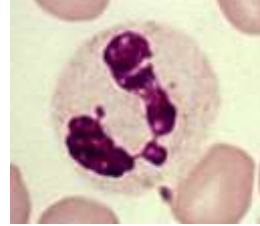
Premature rupture of membranes

(PROM) is a spontaneous break or tear in the amniochorial sac before onset of regular contractions, resulting in progressive cervical dilation. Labor usually starts within 24 hours; more than 80% of these neonates are mature. The latent period (between membrane rupture and onset of labor) is generally brief when the membranes rupture near term; when the neonate is premature, this period is prolonged, which increases the risk of mortality from maternal infection (amnionitis, endometritis), fetal infection (pneumonia, septicemia), and prematurity.



Acut chorioamnionitis

- Egyszerű diagnózis?

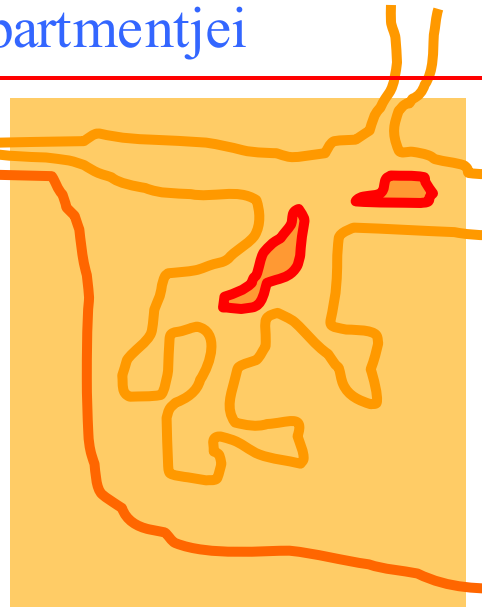


–Nagyon gyakori hibák!

- Membranitis – chorioamnionitis fogalmának a keverése
- Gyulladás kompartmentjeinek a figyelmen kívül hagyása
 - Anyai gyulladásos válasz
 - Magzati gyulladásos válasz
- Gyulladás súlyosságának és jelentőségének elhanyagolása

Gyulladás kompartmentjei

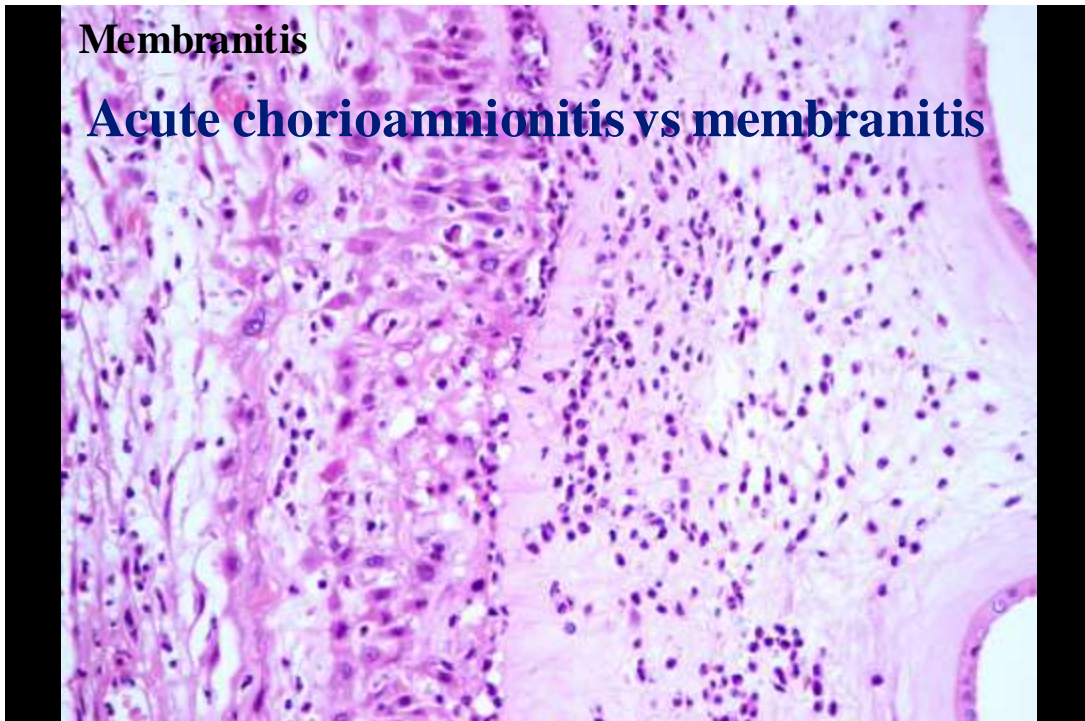
- **Magzatburkok**
 - Anyai gyulladásos reakció
 - Lepényleválási reakció
- **Köldökzsinór**
 - Magzati gyulladásos reakció
- **Chorion lemez**
 - Anyai gyulladásos reakció
 - Magzati gyulladásos reakció

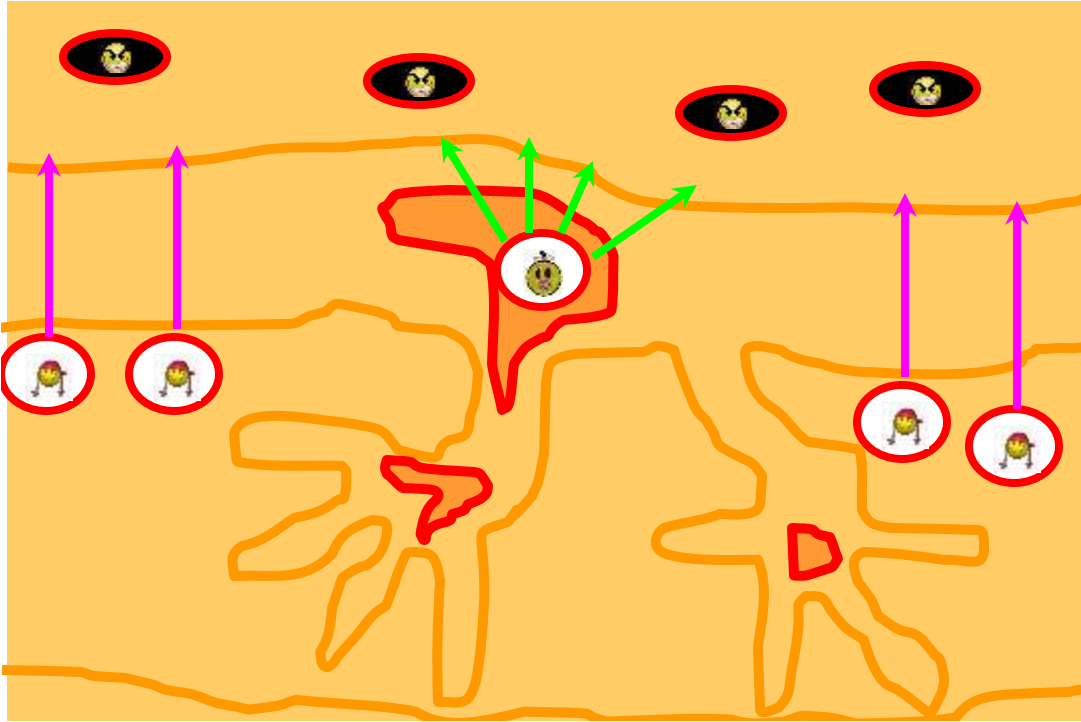




Membranitis

Acute chorioamnionitis vs membranitis

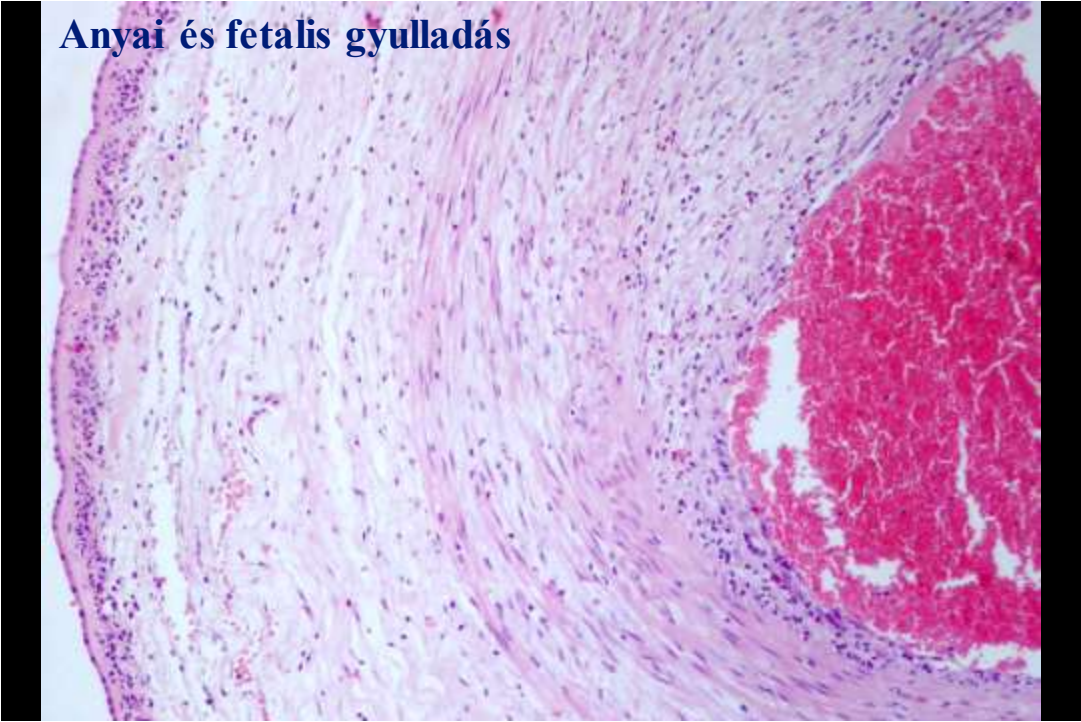




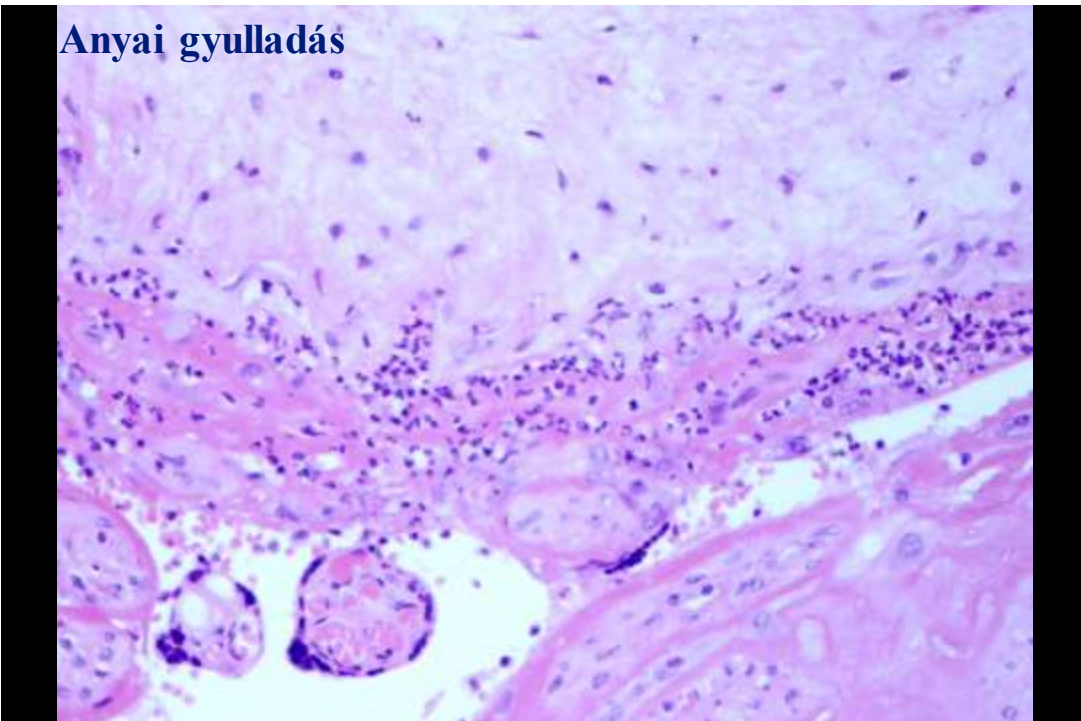
Anyai és fetalis gyulladás



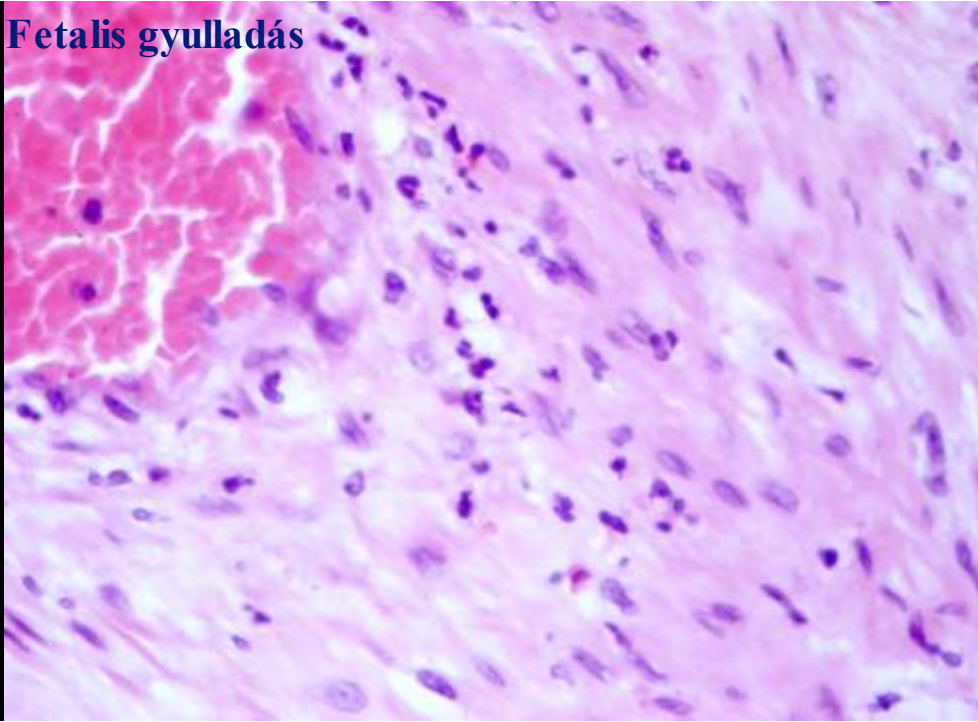
Anyai és fetalis gyulladás



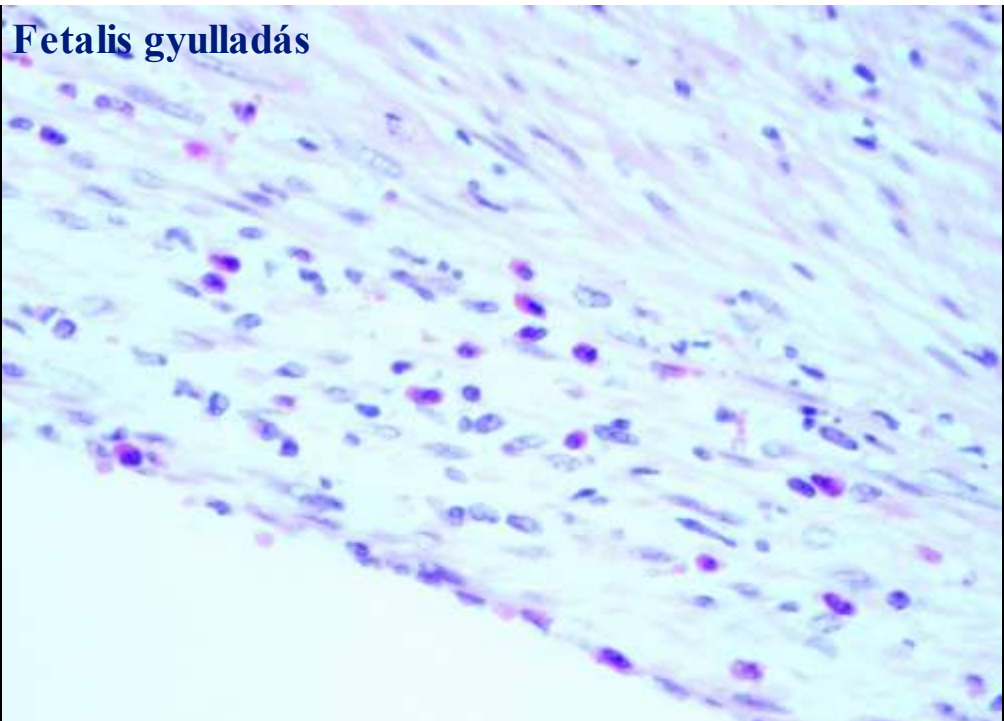
Anyai gyulladás

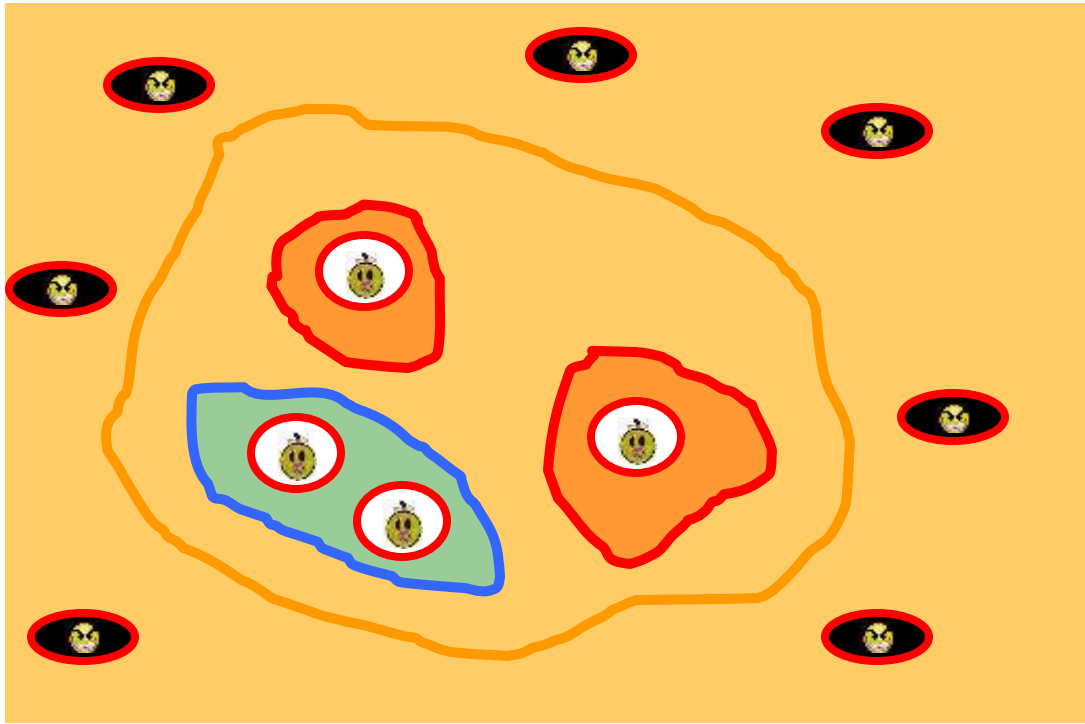


Fetalis gyulladás

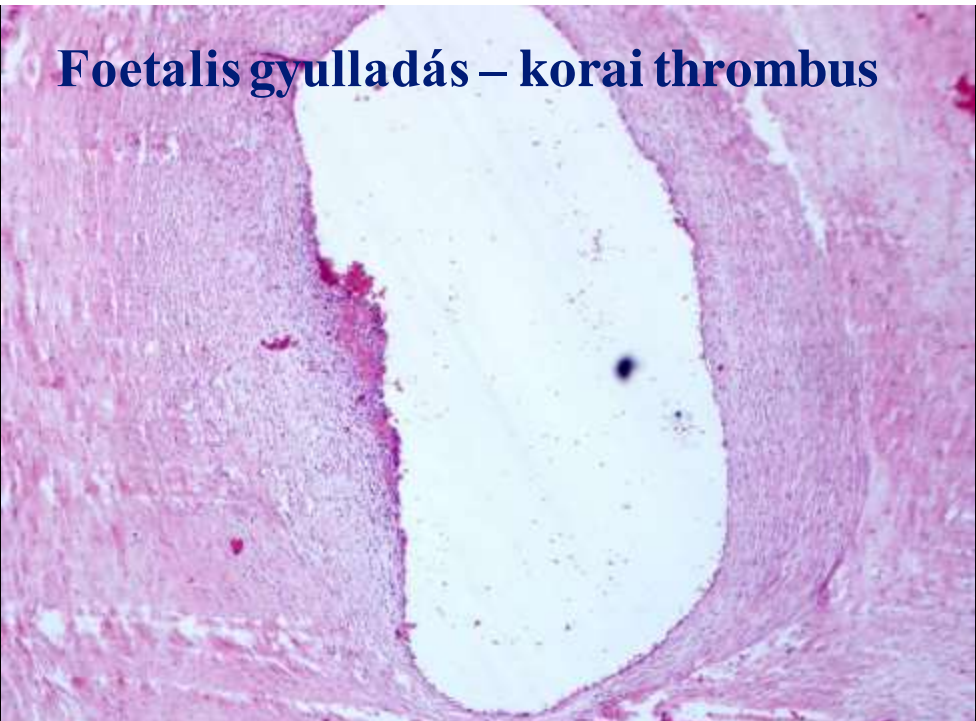


Fetalis gyulladás

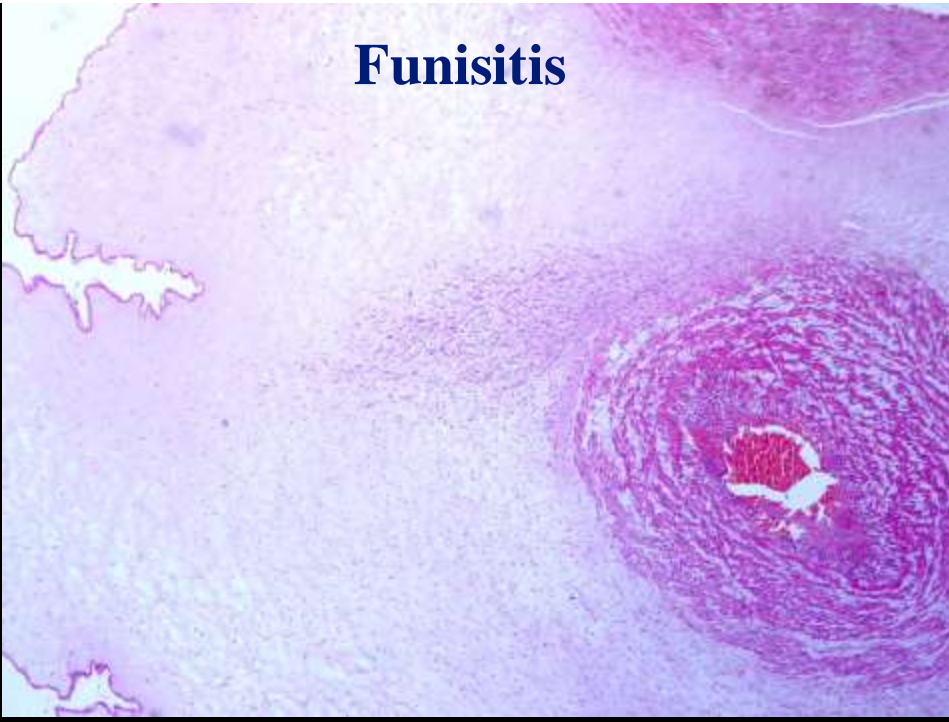




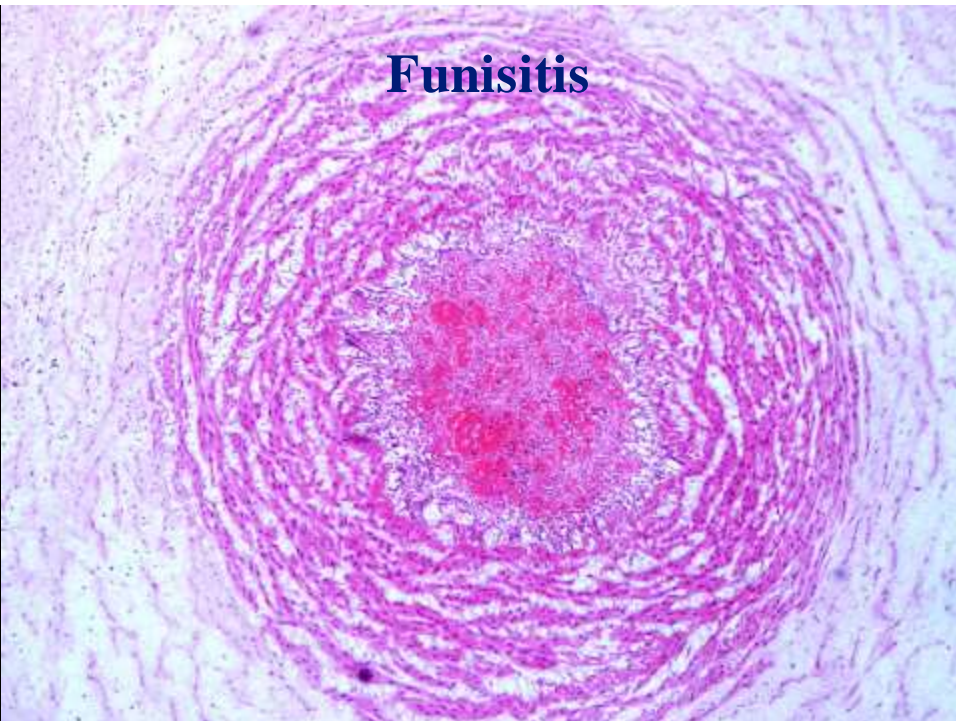
Foetalis gyulladás – korai thrombus

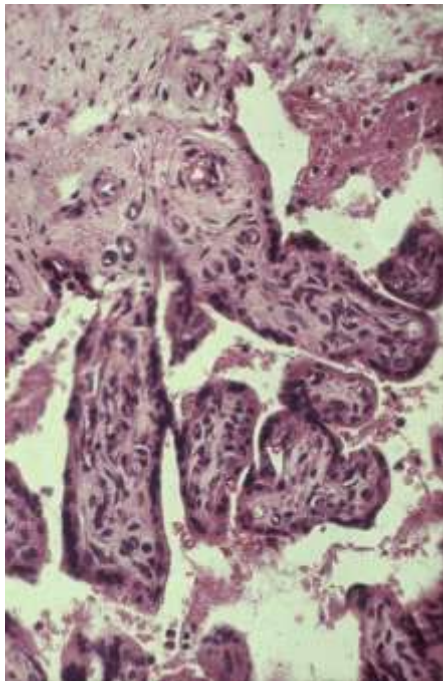
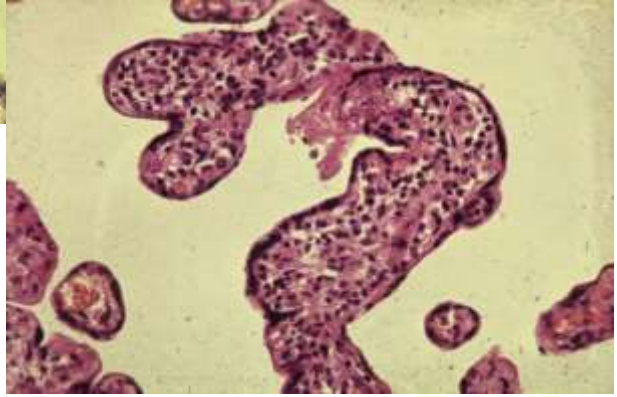
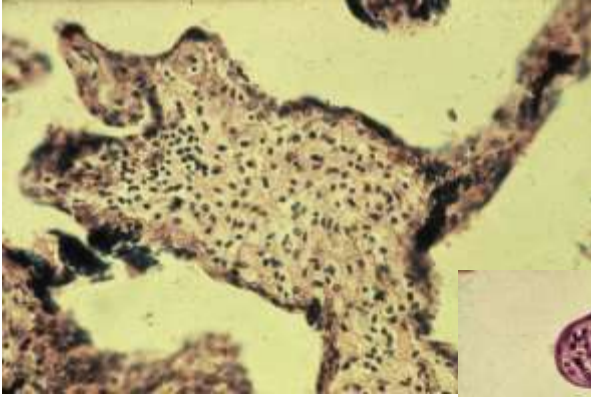


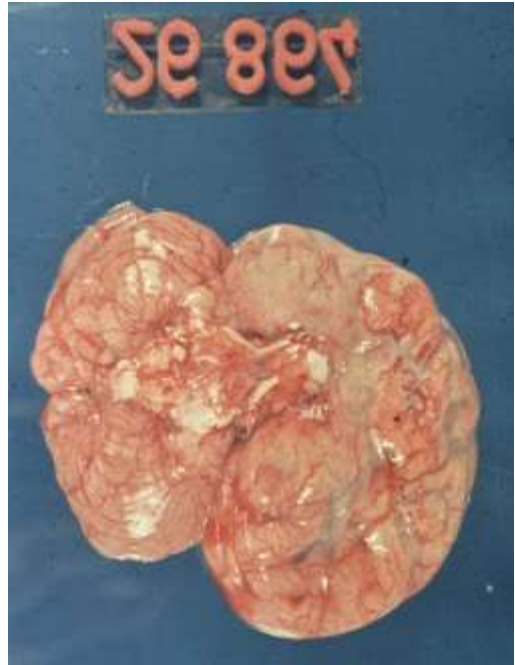
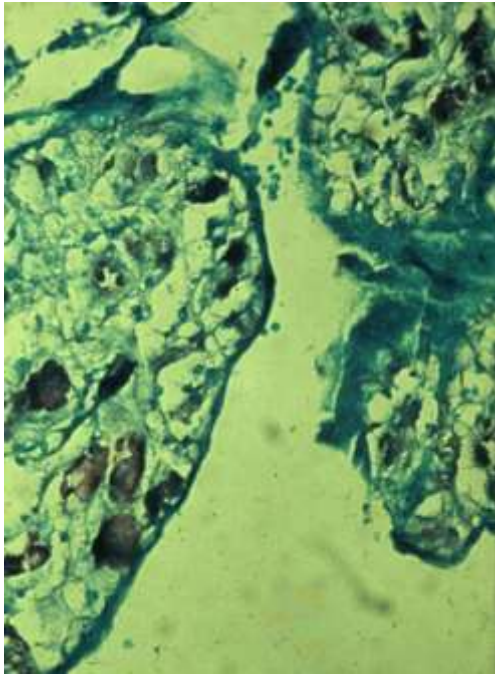
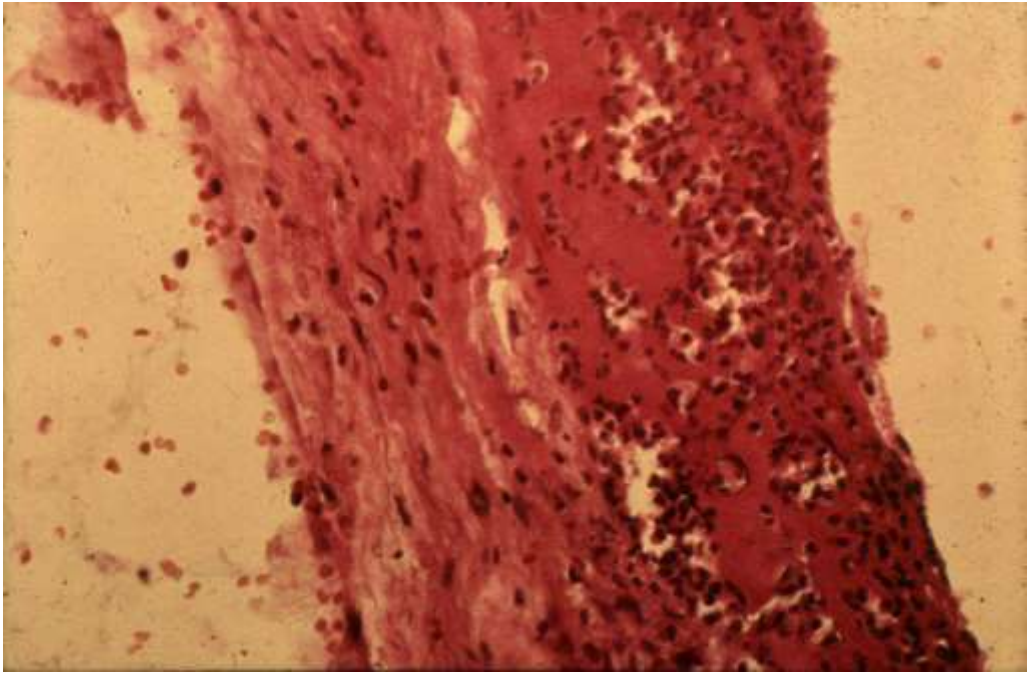
Funisitis



Funisitis

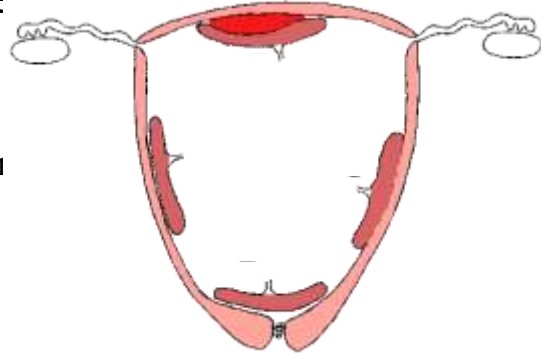






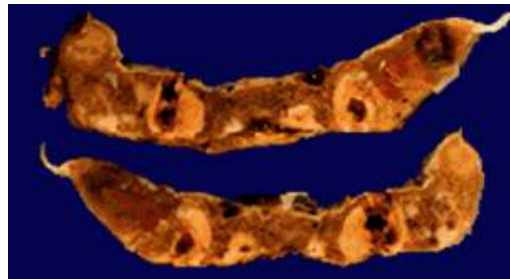
Implantációs rendellenességek

- Az implantáció mélysége
 - Placenta accreta, percreta, increta
 - A placenta leváláskor komoly következmények keletkezhetnek !
- Az implantáció helye:
 - Placenta praevia
 - Implantáció helye a cervix belső méhszája felett
 - Placenta ruptura és szülés alatti abrúpció



Keringési rendellenességek

- Foetalis erek:
 - Villosus arteriák thrombosisa – öröklött
 - Villus károsodás – a foetalis vérvesztése az anyai keringésbe
- Anyai erek – méhbeli és decíduális erek
 - Infarktuszok (helye, kiterjedtsége)
 - Vérrögök, vérzések
 - Intervillosus thrombusok
 - Placenta abrúpció
 - Subchorionikus haematoma



Köldökzsinór rendellenességek

- 60 cm átlag (45-75cm)
 - Túl hosszú köldökzsinór:
 - köldökzsinór prolapsus
 - Köldökzsinór a nyak körül (fulladás)
 - Igazi csomók
 - Túl rövid köldökzsinór: feszülés ↑, → hypoxia
 - Placenta abruptio
 - Uterus inversion
- Az átlag 1 csavarodás/5cm
 - Túltekeredett (Overcoiled)/ alultekeredett (undercoiled)d – halvazsülés gyakori megő
- Eredés (Insertio):
 - Central, lateral, marginal
 - Velamentosus



Többszörös gestatio – ikerterhesség

- Gyakoriság: 10-20/1000 terhesség
- Gyakrabban:
 - Ikerterhesség a családban
 - Infertilitási problémák
 - Ovuláció indukció
 - IVF
- Formái:
 - Monoamniotikus, monochorionikus
 - Diamniotikus monochorionikus
 - Diamniotikus dichorionikus



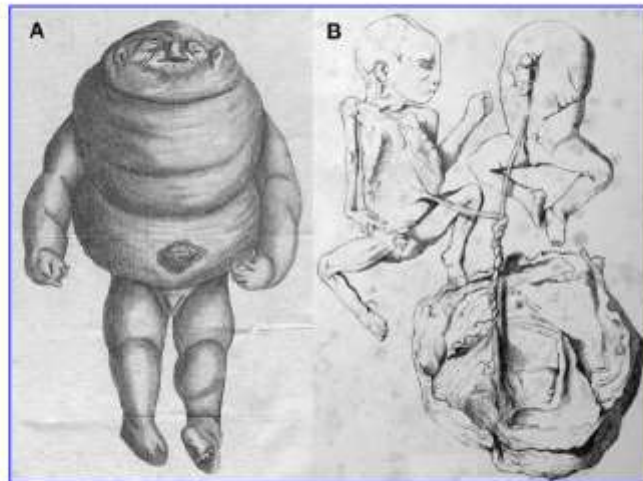
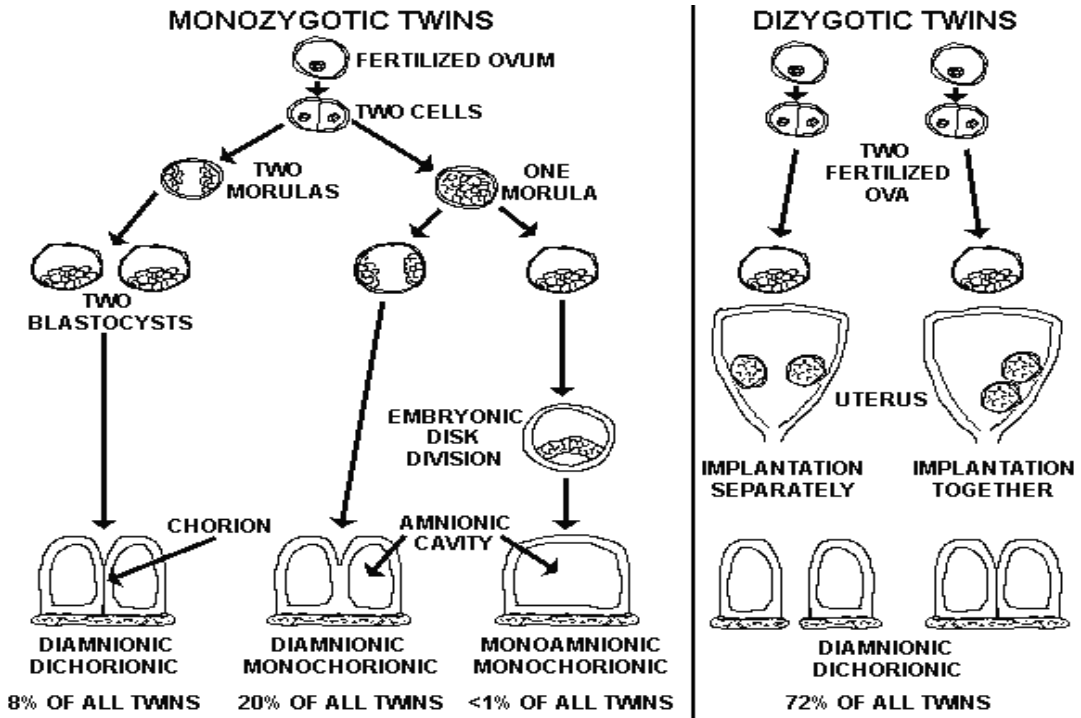


Figure 2 (A) Hydropic acardius acephalus "larger and heavier than the accompanying twins", described by Kähler 1777 [16]. (B) acardius acephalus with twisted cord depicted by Ahlfeld 1882 to "illustrate the connection of the acardiacus with his twin brother and the placenta" [1].

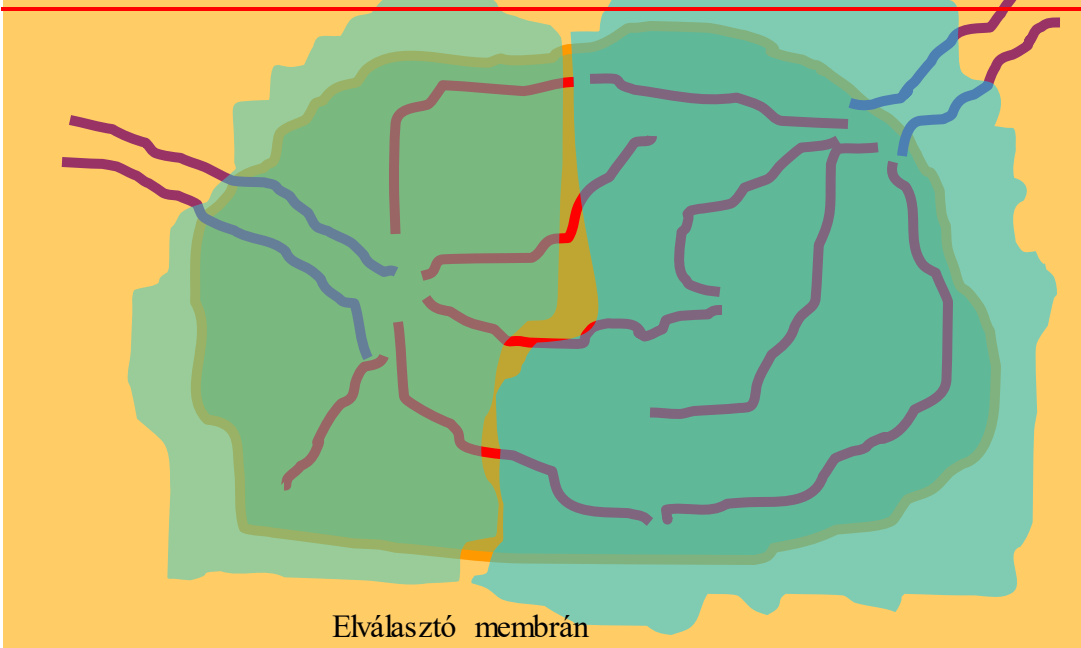


Az ikerterhesség veszélyei

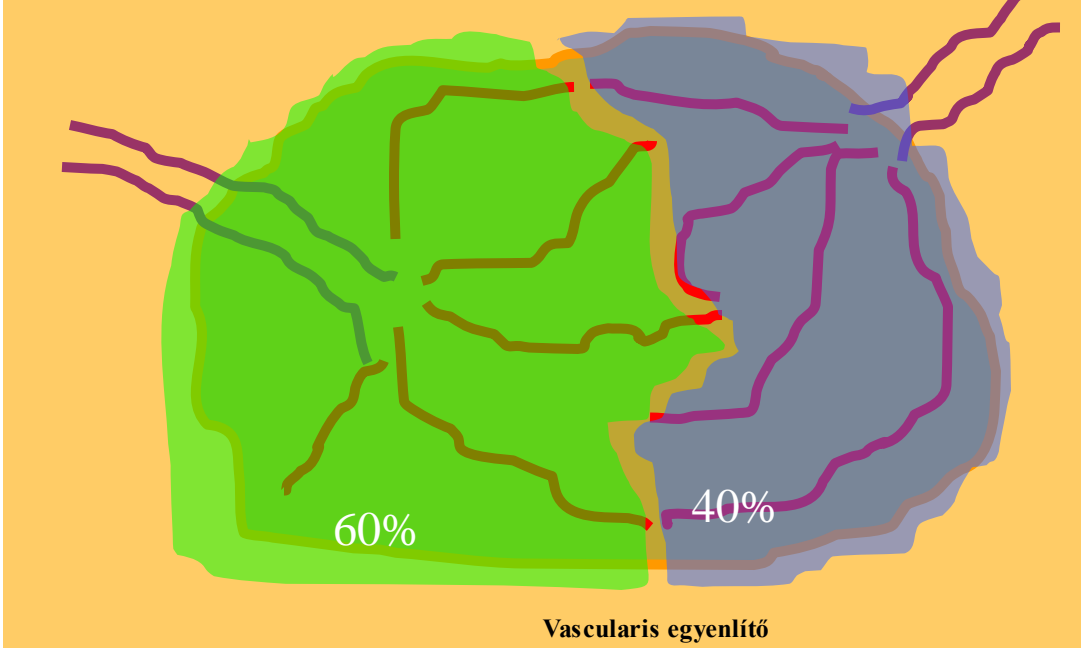
- Összenőtt ikrek
 - Szimmetrikus
 - Craniopagus
 - Thoracopagus
 - Pygopagus
 - Aszimmetrikus
 - Acardius amorphus



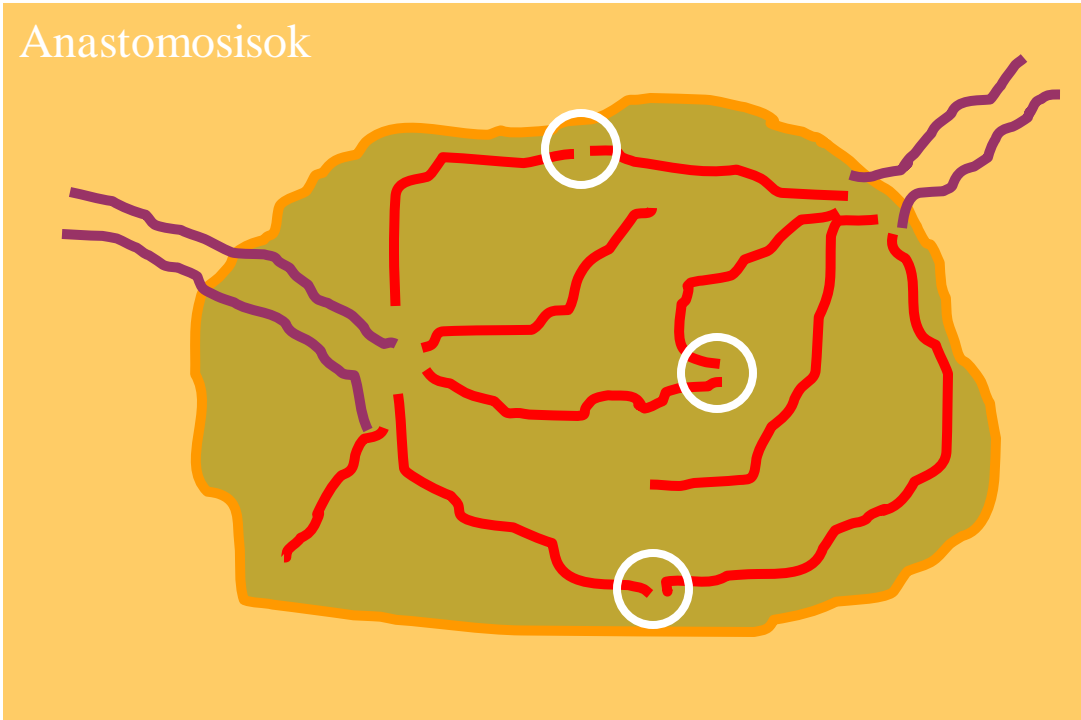
Amnion részek / kompartmentek



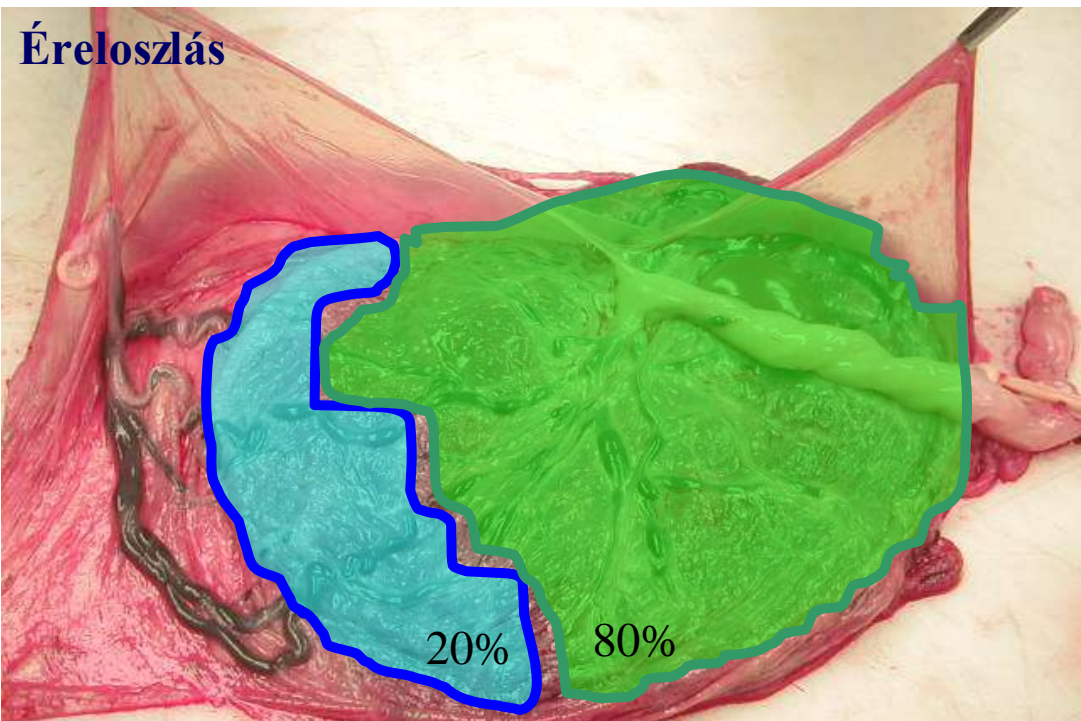
Éreloszlás



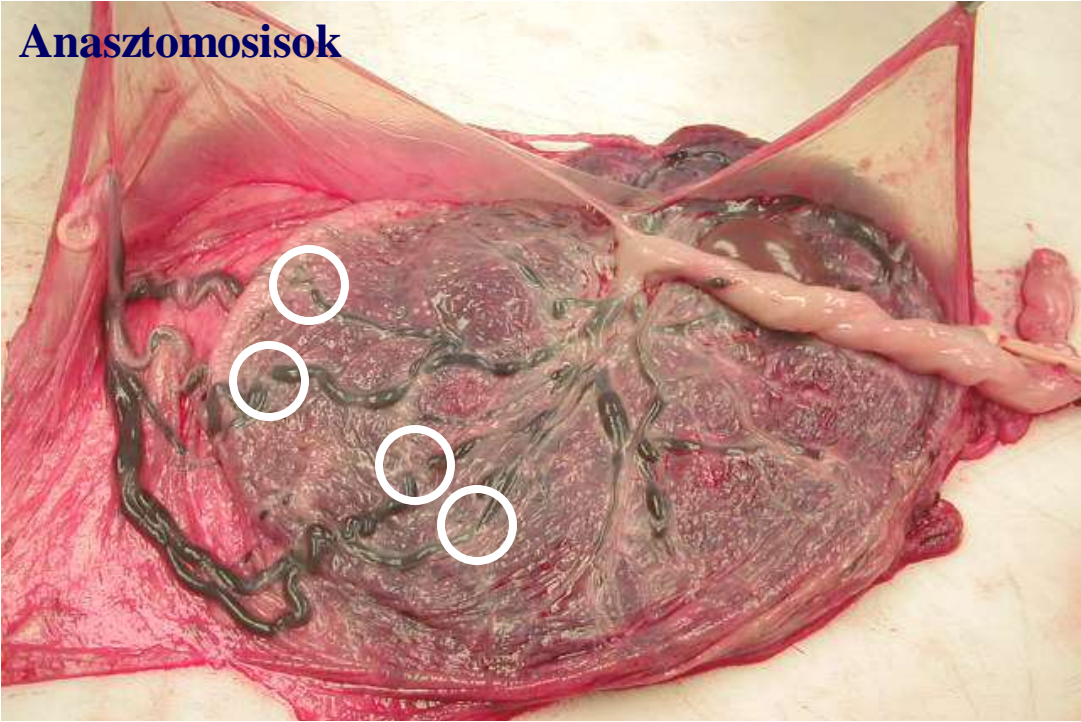
Anastomosisok



Érelaszás



Anasztomosisok



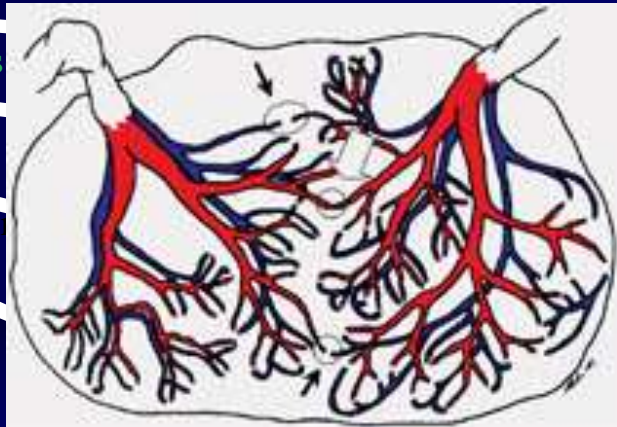
Anastomosis-típusok

- Monoamniotikus, monochorialis :
 - Arterio-arterialis
 - Veno-venosus

- Kétirányú áramlás lehets

- Diamniotikus, monochor
- Arterio-venosus

- Csak egyirányú áramlás lehetséges !

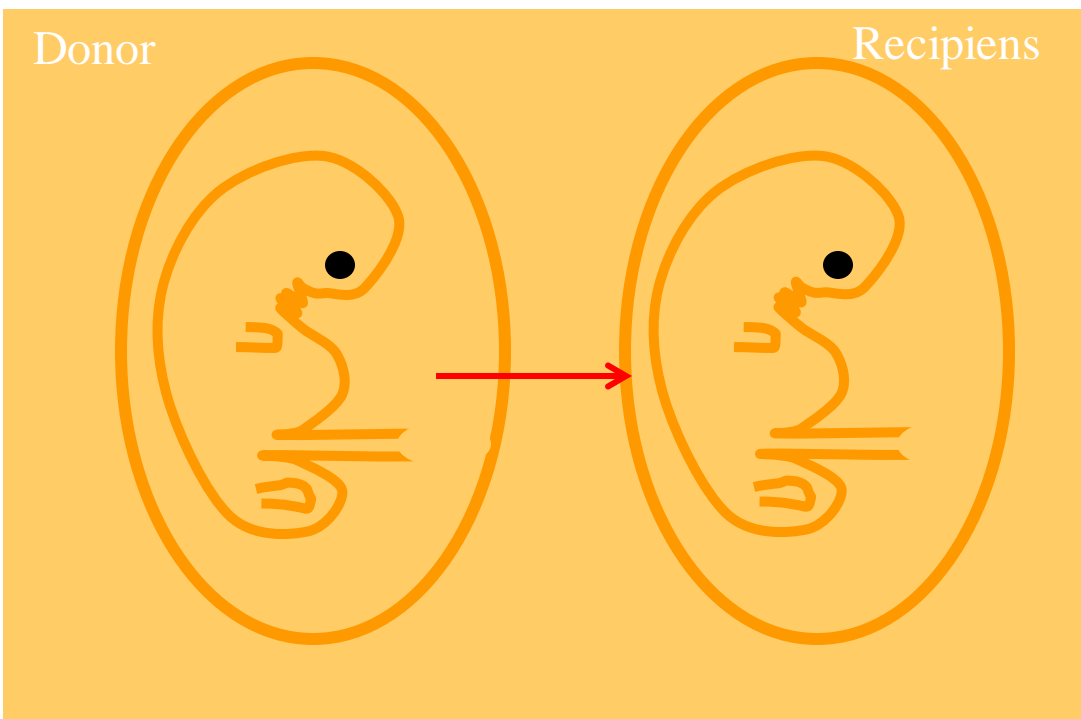
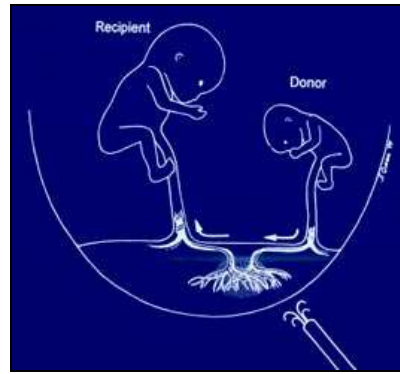


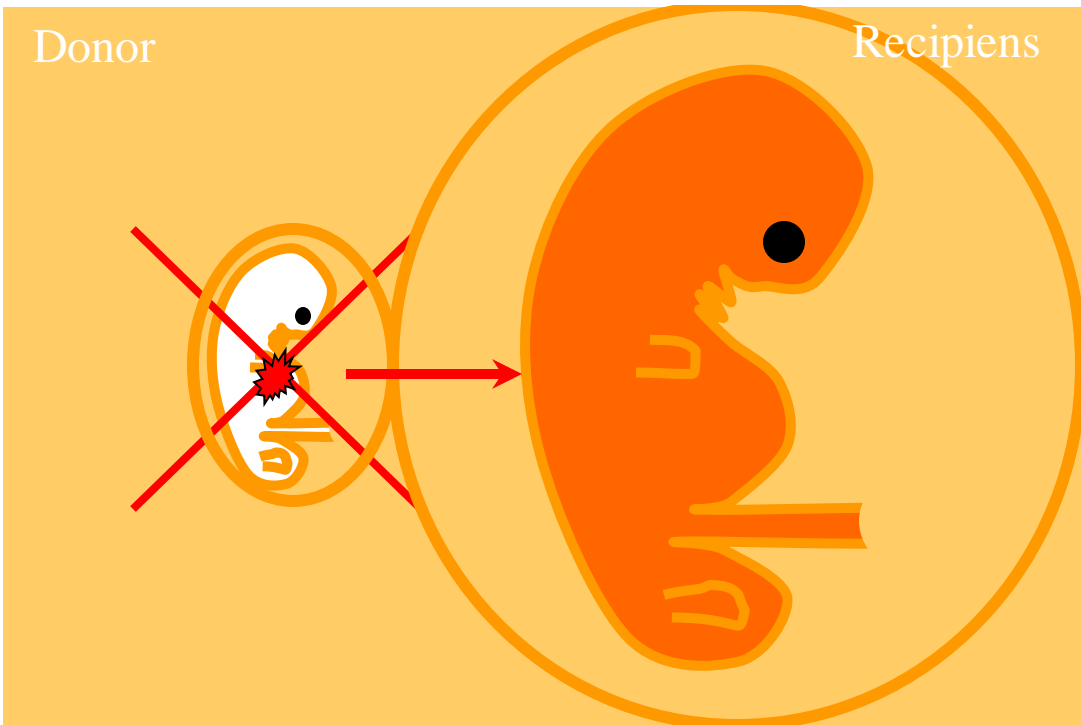
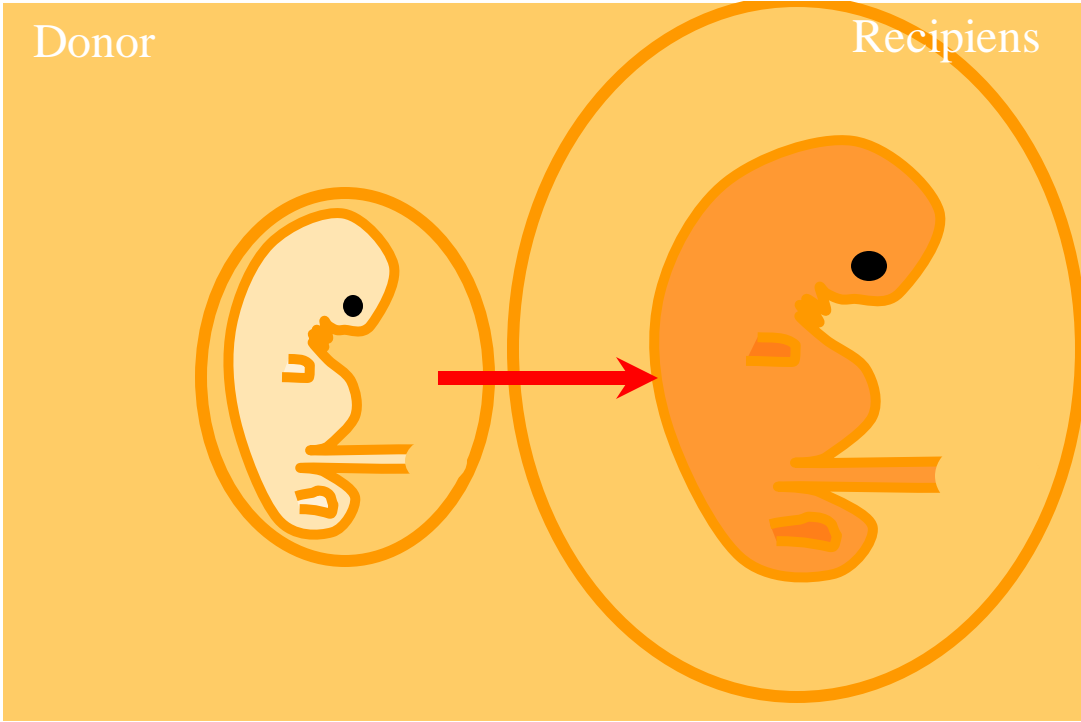
Az ikerterhesség veszélyei

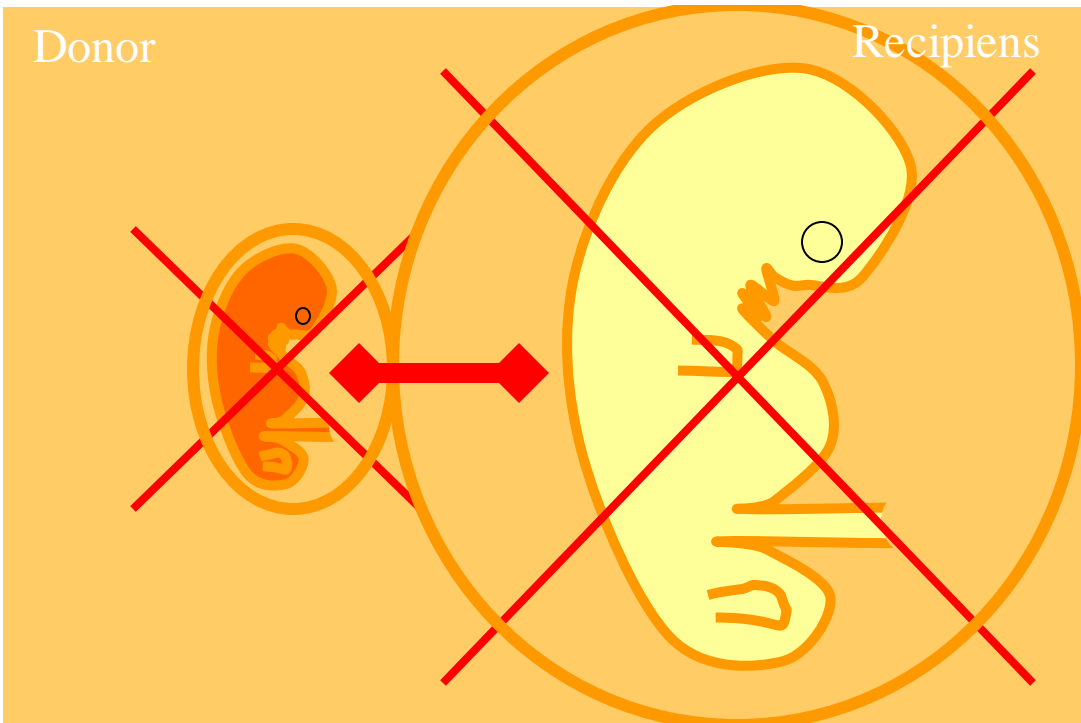
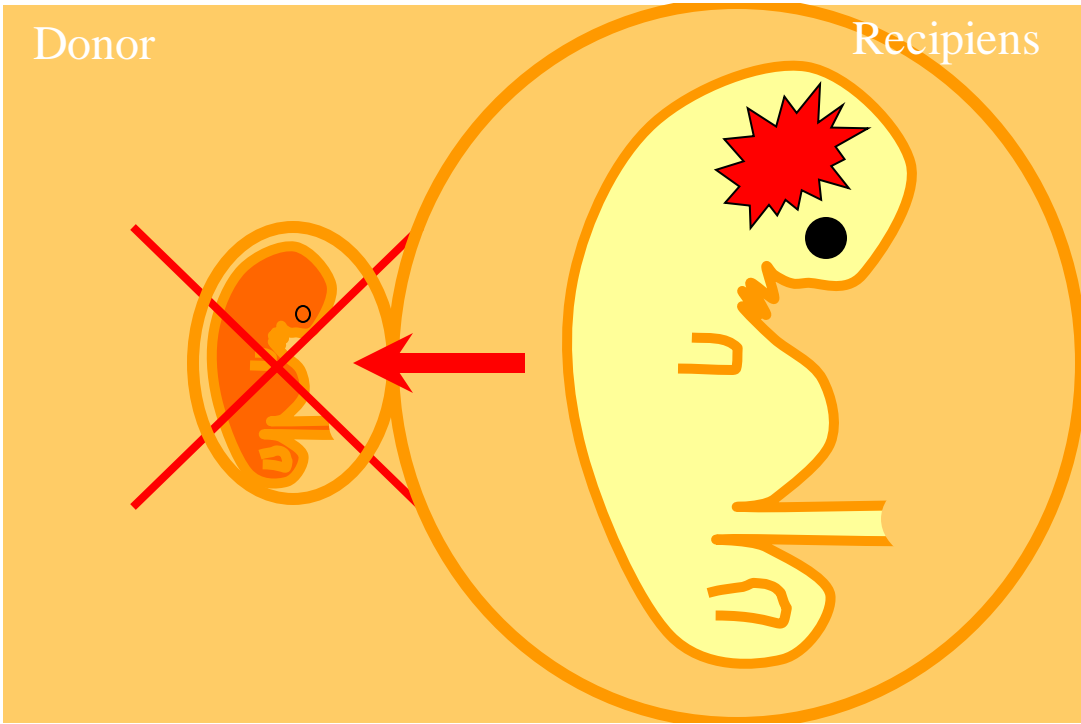
- Koraszülés
- Alacsony születési súly
- Ikertranszfúzió - Twin to twin transfusion (TTTS)

- A két fetális keringés arteriovenosus vascularis összeköttetése a placentán belül.

- A TTTS legnagyobb valószínűsége a diamniotikus, monochorionikus terhességben van.







A születés folyamata

- **Első fázis:**
 - A foetus belehelyezkedik a szülőcsatornába
 - Abnormalis helyzetek, méretbeli eltérések
- **Második fázis**
 - Kitolás
 - Asphyxia és trauma , ineffektív kontrakciók, elhúzódó kitolás, eszközös extrakció, köldökzsinór kompresszió, meconium aspiráció
- **Harmadik fázis**
 - A placenta megszületése
 - Vérzéses komplikációk



Az újszülött

- **Terhességi hetek**
- **Zülés módja: (császármetszés, extrkció)**
- **Születési súly**
- **Apgar érték (0-10 pont)**
 - Szívfrekvencia
 - Légzés
 - Izomtónu
 - Pharynx reflex
 - Bőrszín



Szülési trauma, intrapartum komplikációk

Törések:

- Clavicula, hosszú csöves csontok, koponyatörés (eszközös extrakció)
- Kar paresis (manualis extrakció)

Vérzések:

- Skalp vérzés (vacuum extrakció), subgalealis, subduralis hematoma, intraspinalis vérzés
- Gerincoszlop/ csatorna vérzése
- Visceralis vérzés (pl. mellékvese)

Intrapartum halál:

- Asphyxia a második szakaszban



Az újszülöttet érintő állapotok Naeye classification

Placenta rendellenességek

- Amnion foly. fertőződése
- Abruptio placentae
- A membránok idő előtti ruptúrája
- Nagy placenta infarktuszok
- Intervillosus thrombosis
- Köldökszínór kompresszió, csomók
- Placenta növekedési retardációja
- Placenta praevia
- Marginalis sinus ruptura

Fetalis rendellenességek

- Congenitaisl anomáliák
- Vércsoport dyscrasia
- Szülési trauma
- Polyhydramnion
- Császarmetszés
- Prematuritás
- Postmaturitás
- Congenitalis syphilis



Az újszülött

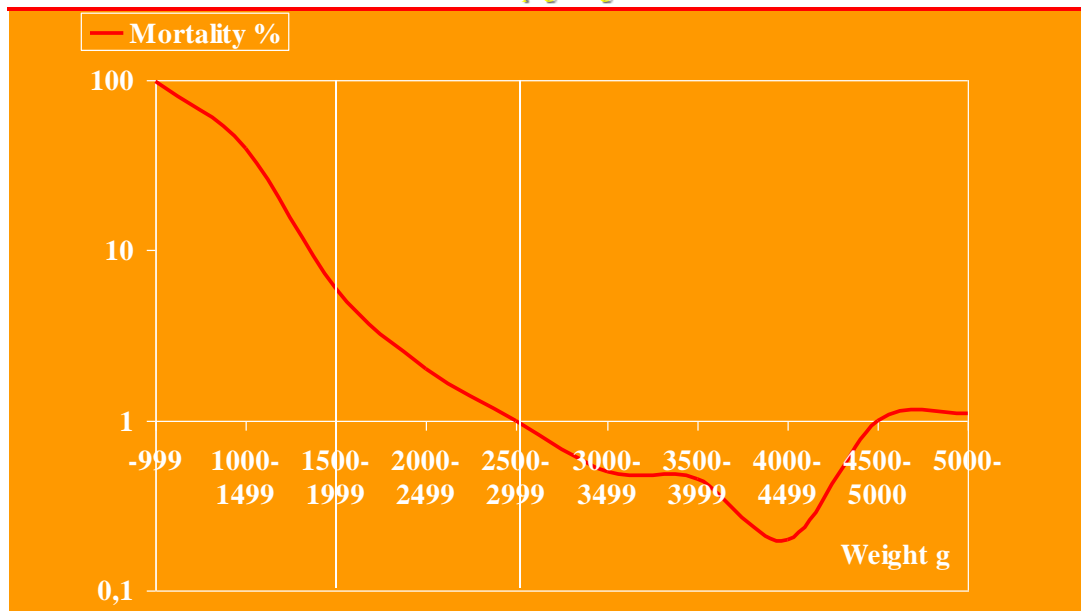
- **A születéstől a 28. napig**
 - (Perinatalis periódus 0-7 napig)
- **Születési súly**
 - Alacsony születési súly
 - Koraszülöttség – a súly egyezik a gesztációs idővel
 - SGA/IUGR – a súly alacsonyabb mint a 10 percentil
 - Nagy születési súlyt:
 - Diabetes,
 - Túlhordott terhesség,
 - (szindrómák)
- **Apgar érték (0-10 pont)**
 - Szívfrekvencia
 - Légzés
 - Izomtónus
 - Reflexek (pharynx)
 - Bórszín



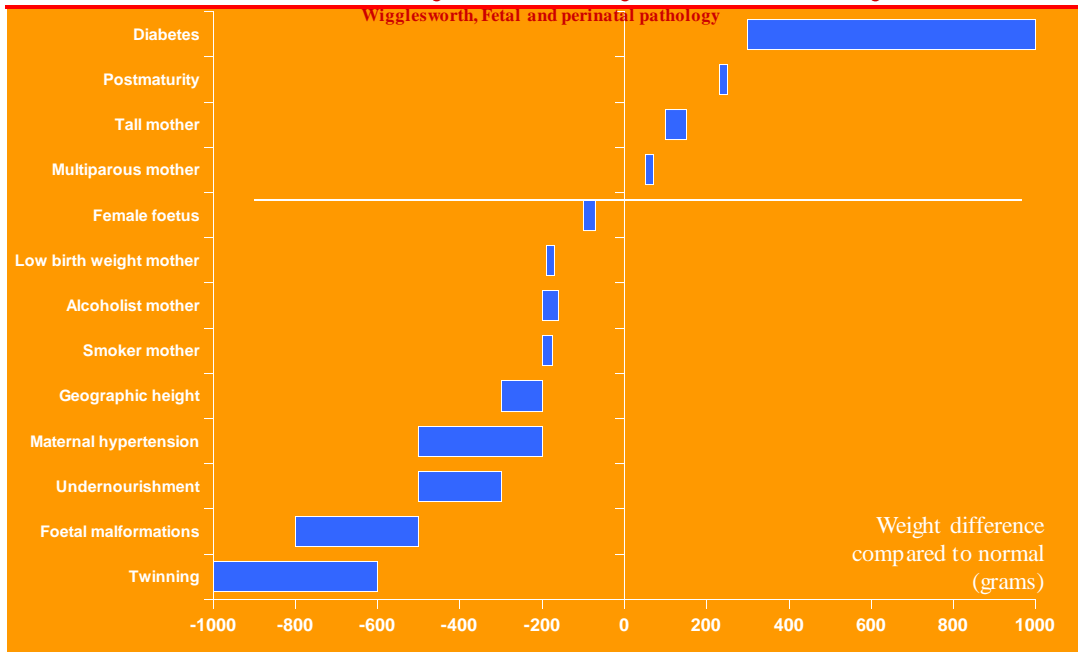
Low birth weight: Two groups of neonates are born weighing less than the normal minimum birth weight of 2,500 g (5½ lb)—those who are born prematurely (before the 37th week of gestation) and those who are **small for gestational age (SGA)**. The premature neonate weighs an appropriate amount for his gestational age and probably would have matured normally if carried to term. Conversely, the SGA neonate weighs less than the normal amount for his age; however, his organs are mature. Differentiating between the two groups, helps direct the search for a cause.

Születési súly szerinti mortalitás

Dési: Népegészségtan



A születési súlyt befolyásoló tényezők



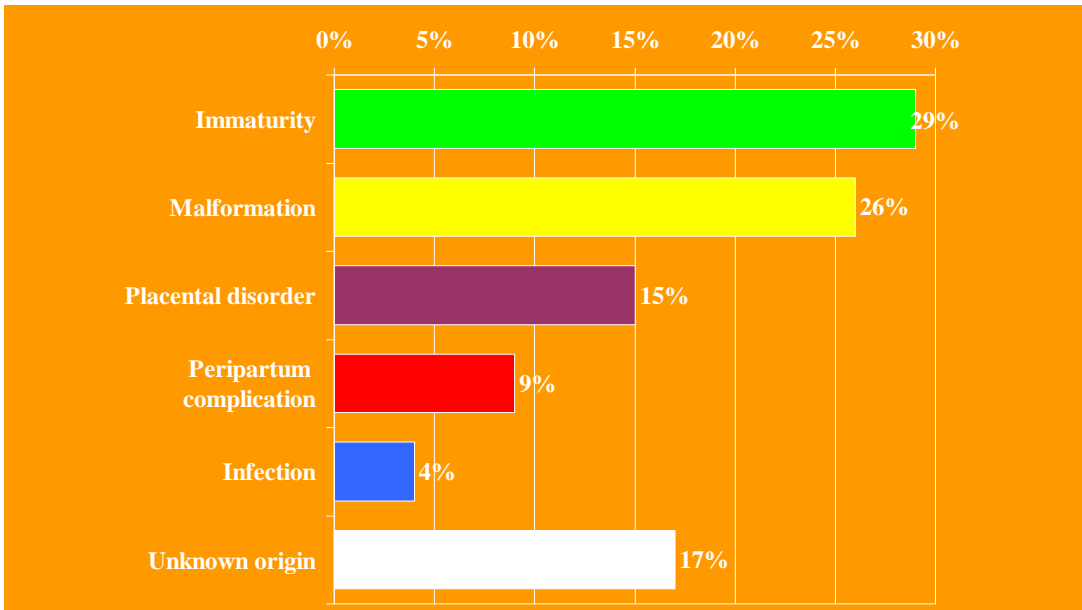
*Because low birth weight may be associated with poorly developed body systems, particularly the respiratory system, your priority is to monitor the neonate's respiratory status. **Be alert for signs of distress, such as apnea, grunting respirations, intercostal or xiphoid retractions, or a respiratory rate exceeding 60 breaths/minute after the first hour***

of life. If you detect any of these signs, prepare to provide respiratory support. Endotracheal intubation or supplemental oxygen with an oxygen hood may be needed.

***Monitor the neonate's axillary temperature.** Decreased fat reserves may keep him from maintaining normal body temperature, and a drop below 97.8° F (36.5° C) exacerbates respiratory distress by increasing oxygen consumption. To maintain normal body temperature, use an overbed warmer or an Isolette. (If these are unavailable, use a wrapped rubber bottle filled with warm water, but be careful to avoid hyperthermia.) Cover neonate's head to prevent heat loss.*

A perinatális halálozás okai

nd Dept. Of Pathology data 1998-2000



A koraszülött

- Alacsony születési súly
- Alacsony Apgar érték
- Éretlenség / Immaturitás:
 - Tüdők
 - KIR
- Kezelés
 - Agresszív oxigén terápia
 - Katéterek
 - Komplikációk



SZÍV

- Congenital heart disease (CHD): 1/125 élveszületés.
- Az újszülöttnak számos nem-specifikus tünete lehet:
 - tachypnoe
 - cyanosis
 - pallor
 - lethargia
 - FTT
 - etetés közbeni verejtékezés

Specifikusabb jelek lehetnek::

- pathológiás zörejeks - hypertension
- abnormal pulses - syncope

FTT: Failure to thrive (FTT) refers to a baby or child that is not developing as well as desired.

The first question when considering FTT is whether there is actually anything wrong. Slowed weight gain (but not weight loss) in an infant could be part of the normal growth curve for this individual infant, or could merely indicate minor changes such as a more active baby. On the other hand, failure to thrive can have serious causes, and it is prudent to monitor weight, height, and other statistics. If there is something wrong, then it can range from minor breastfeeding pattern problems, to extremely serious metabolic and major organ disorders.

Kongenitalális szívbetegség

- A CHD-s újszülöttek élete gyakran a nyitott ductus arteriosus és/vagy foramen ovale meglététől függ.
- Ezeknek az újszülötteknek rontja állapotát, hogy mindkét átjárás születés után elkezd záródni.
 - A ductus arteriosus normál esetben 72 órán belül záródik
 - A foramen ovale normál esetben 3 hónapon belül záródik.

CHD

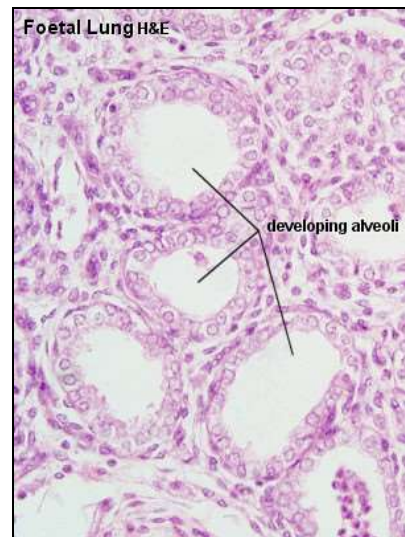
- Hypoxia vagy acidosis esetén (általában a ductus dependens léziók esetén) a ductus hosszabb ideig nyitva maradhat.
- Ennek eredményeképp ezek a betegek gyakran a sürgősségi osztályra kerülnek 1-3 héttel a születés után
 - Tulajdonképpen akkor, amikor a ductus elkezd záródni.

CHD klasszifikáció

- Több CHD klasszifikáció létezik.
 - Egyik sem különösképpen jó.
- A Pink/Blue/Grey-Baby rendszer:
 1. **Pink Baby** – bal-jobb shunt
 2. **Blue Baby** – jobb-bal shunt
 3. **Grey Baby** – bal kamra kifolyási pálya akadály

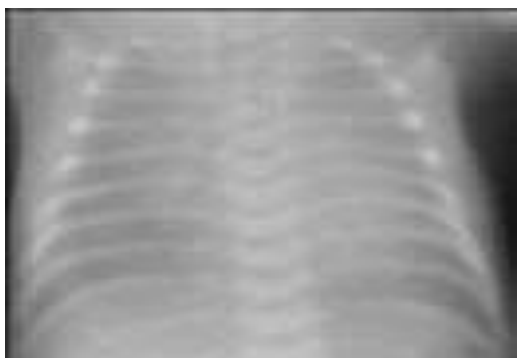
Koraszülöttek TÜDŐ betegségei

- **Respiratorikus:**
 - IRDS (idiopathic respiratory distress syndrome), hyalin membrán betegség
 - BPD (bronchopulmonary dysplasia)
 - Interstitialis emphysema, pneumothorax
 - tüdővérzés
 - Pneumonia, sepsis



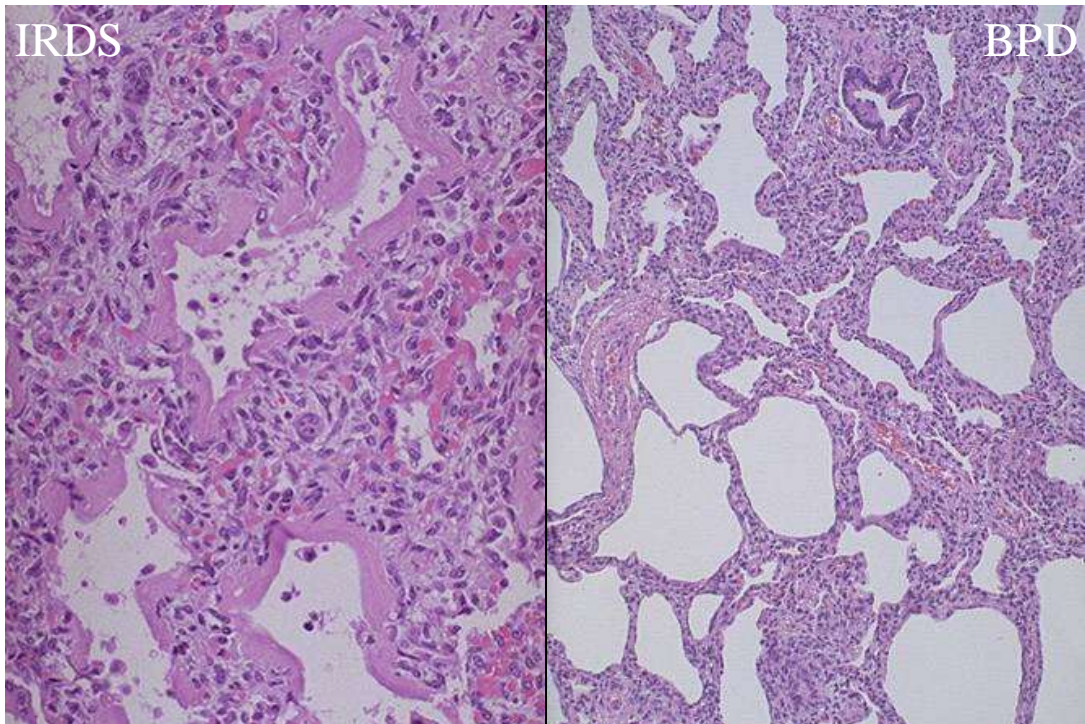
RDS

- Respiratory Distress Syndrome
- A trüdők éretlensége
- Surfactans igény
- Lélegeztetési igény



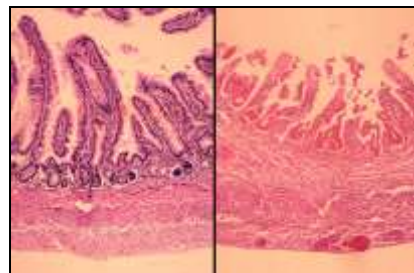
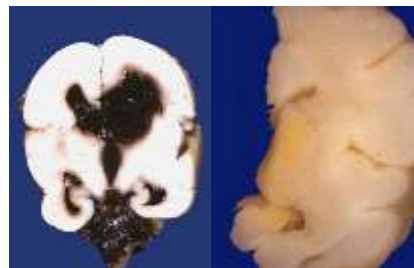
Reticogranularis
(Ground Glass - tejüveg)
levegő Bronchogram





A koraszülött betegségei

- **KIR:**
 - Intraventricularis haemorrhagia (IVH)
 - Hydrocephalus internus
 - Kernicterus
- **Intestinalis:**
 - Necrotizáló enterocolitis (NEC)



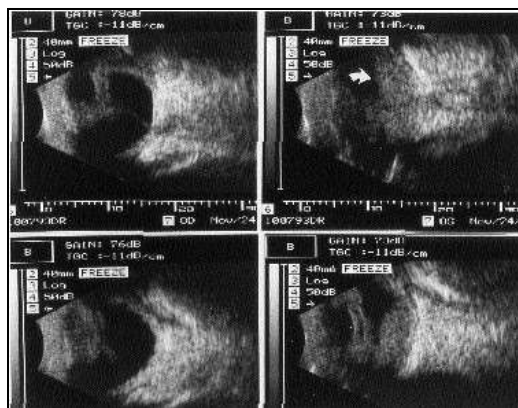
A koraszülött betegségei

- SZEM

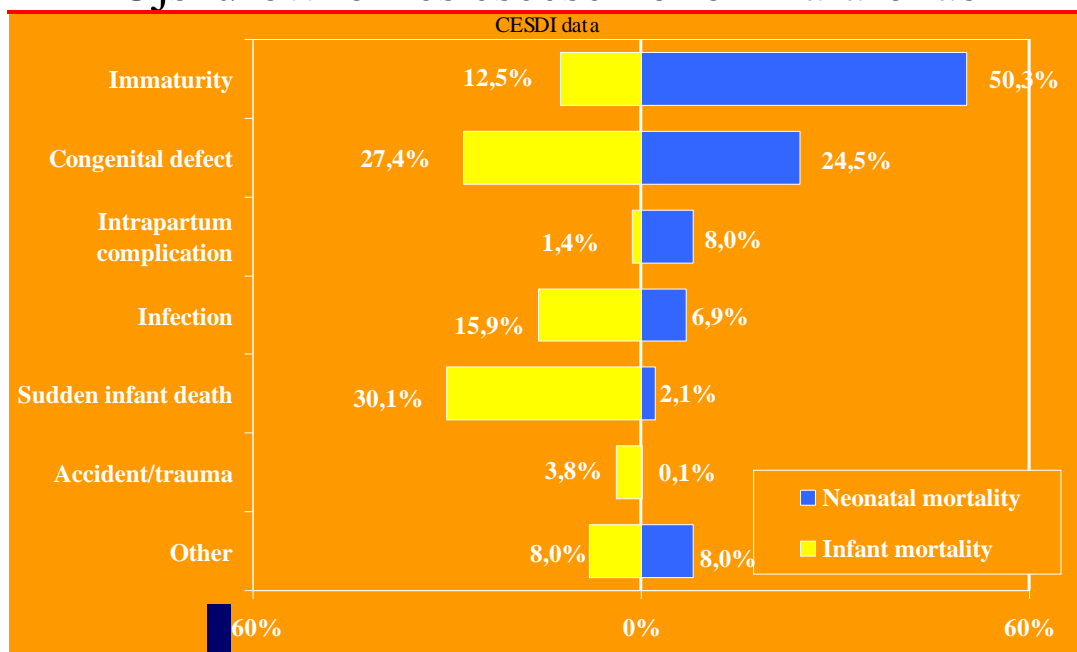
- Retinopathy of prematures (ROP),
retrolentalis fibroplasia

- Infekció

- Intrauterin kotamináció
- Éretlen immunrendszer
- Iatrogén fertőzés



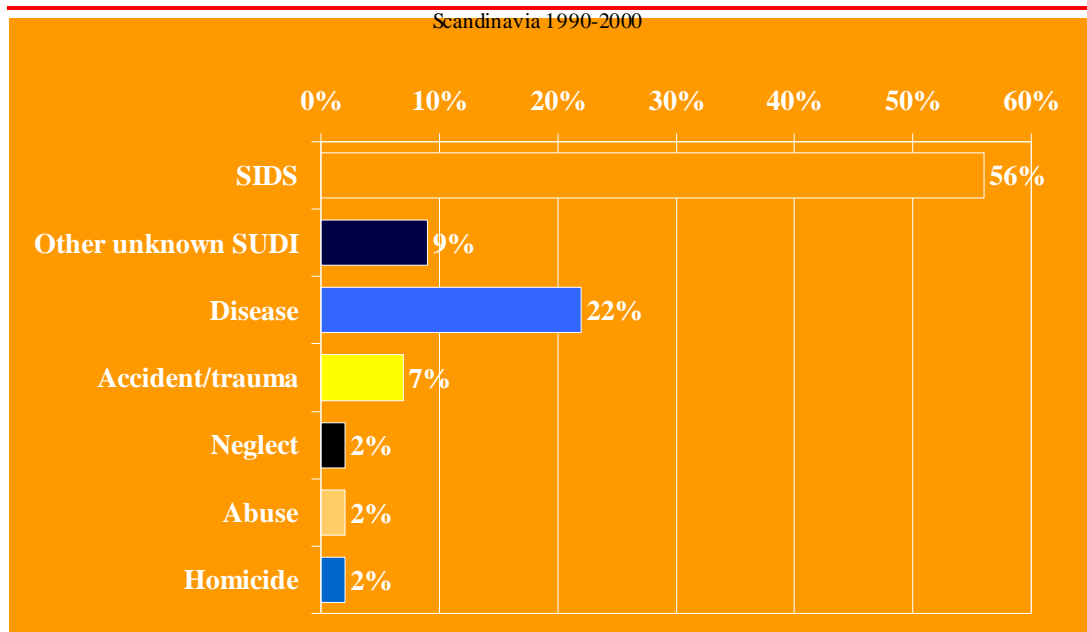
Újszülöttkori és csecsemőkori halálozás



SUDI

- Korábban egészséges újszülött hirtelen halála
- OKOK - ?
 - Éretlen KIR, légzési központok
 - Rejtett szív ingerületvezetési hiba
 - Trigger esemény – pl. Infekció
- Természetes halál vagy nem ?
 - Jogi következmények – a szülők vagy nevelők az eljárás alatt gyanúsítottak
- Asymptomatikus rendellenességek
 - Néhány congenitalis szívhiba, metabolikus katasztrófa, fertőzések eredet
 - Abusus
 - Shaken baby sy.
 - Münchausen syn.
- Néha ártatlanul meghurcolt szülők

SUDI okai

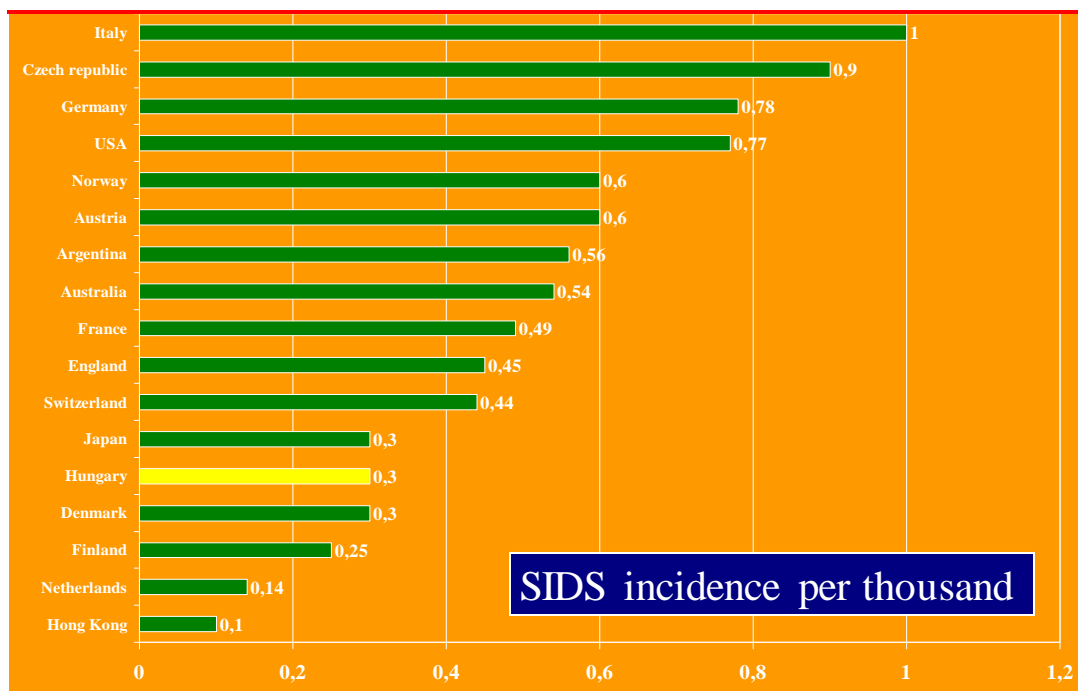


SIDS rizikófaktorok

- Szociodemográfiai faktoriok:
 - Családi körülmények
 - Fíú újszülött
 - Téli időszak
- Terhességí anamnézís
 - Multipara anya
 - Alacsony szüleetési súly
 - Dohányzó apa, anya
 - Anyai kokain, opiát használat
 - Alkoholista anya
- Szüleetés utáni faktoriok:
 - Infekciók
 - Passzív dohányzás
 - Alvási pozíció – hason vagy oldalt
 - Közös ágy
 - Puha alvófelület
 - Fej betakarása
 - Túlmelegedés

SIDS risk factors

- Sociodemographic factors:
 - Family circumstances
 - Male infant
 - Winter period
- Pregnancy history
 - Multiparous mother
 - Low birth weight
 - Smoker mother, father
 - Maternal cocaine, opiate abuse
 - Alcohol abuser mother
- Factors after birth:
 - Infections
 - Passive smoking
 - Sleep position – prone or side
 - Bed-sharing
 - Soft sleep surface
 - Covering of head
 - Overheating



Prevenció

- „Back to sleep”
- Alvófelület
- Egyedül aludjon
- Takarók, ruházat
- Semleges hőmérséklet



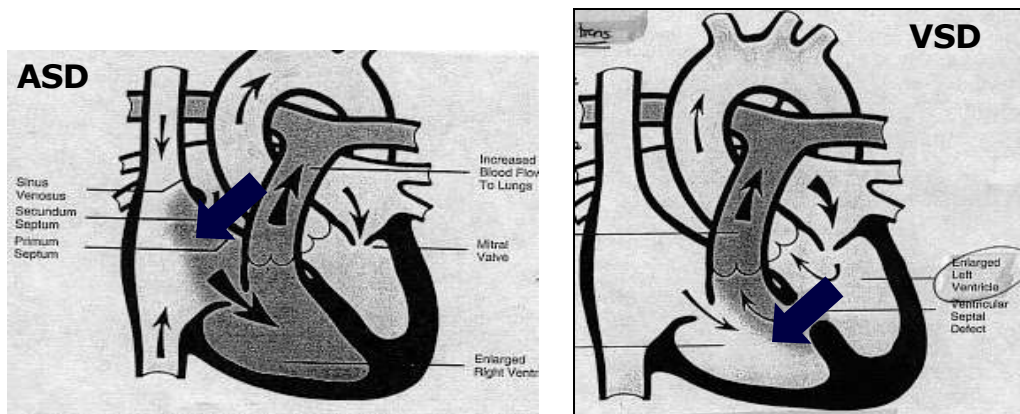
CHD - Pink Baby (BAL → JOBB shunt)



- BAL → JOBB söntök krónikus szívelégtelenséget (congenital heart failure - CHF) és tüdő hypertenziót okoznak.
- Ez jobb kamra megnagygyobbodáshoz vezet, JK elégtelenséghez és cor pulmonale-hoz.
- Ezek a babák CHF-el és respirációs distress-el kerülnek felvételre.
 - Típusos esetben nem cianotikusak.

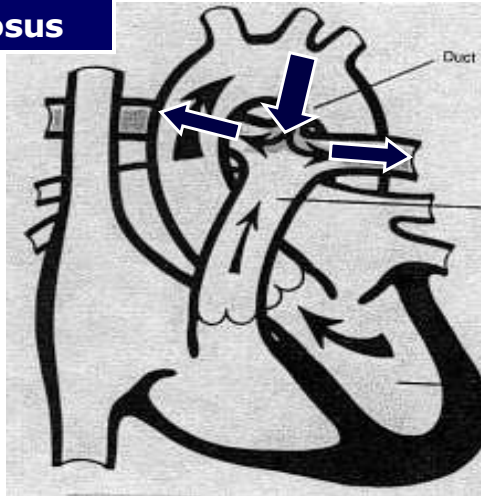
Pink Baby (L → R shunt)

- Többek között ASD-k, VSD-k, és persistens nyitott ductus arteriosus.



Pink Baby (BAL → JOBB shunt)

Perzisztens nyitott ductus arteriosus



Pink Baby (BAL → JOBB shunt)

- A Bal → Jobb shunt diagnosisa függ:
 1. Fizikális lelettől:
 - Nem-cyanotikus csecsemő resp. distress-ben.
 - Szörty-zörej/ krepitáció a tüdők felett, szélesen-fixált második hang, emelkedett JVP (v. jugularis nyomás), cor pulmonale.
 2. RTG:
 - Kifejezett tüdő erezettség CHF-re (chronic heart failure) utal.
 - Jobb pitvar és/vagy jobb kamra megnagyobbodás.
 3. EKG:
 - RAE (right atrial enlargement-jobb pitvar megnagyobbodás) és/vagy RVH (jobb kamra hypertrofia).

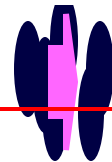
Pink Baby (BAL → JOBB shunt)

- A kezdeti kezelés a tüdőoedema csökkentésére irányul.

Kardiologussal konzultáció szükséges a következő gyógyszerek megfelelő használata érdekében:

- Morfin
- Nitrátok
- Digoxin
- Inotrop szerek

Blue Baby (JOBB → BAL shunt)

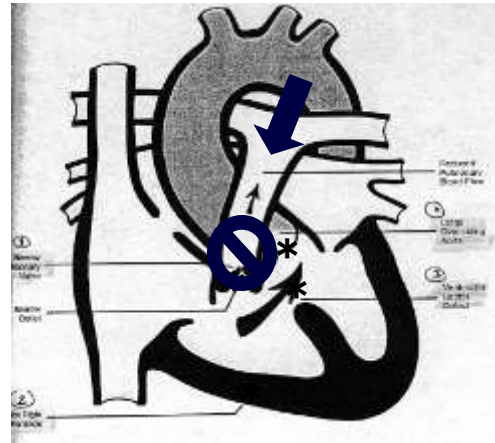


- Jobb → Bal shunt-ök hypoxiát és centrális cyanosist okoznak.
- Sem a hypoxia, sem pedig a cyanosis nem szokott javulni 100% oxygen-nel.
- Legfontosabb Jobb → Bal léziók (mások mellett):
 - Fallot tetralogia (TOF)
 - A nagyerek transzpozíciója (TGA)



Fallot tetralogia

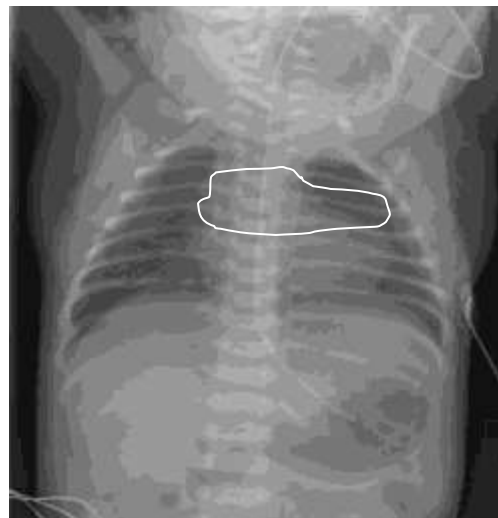
1. a. pulmonalis vagy billentyű szűkület (OTO – outflow tract obstruction)
 2. Jobb kamra hypertrophy
 3. VSD
 4. Lovagló aorta
- Súlyos pulmonalis OTO-val...



A tüdők vérellátása erősen ductus-függő lehet.

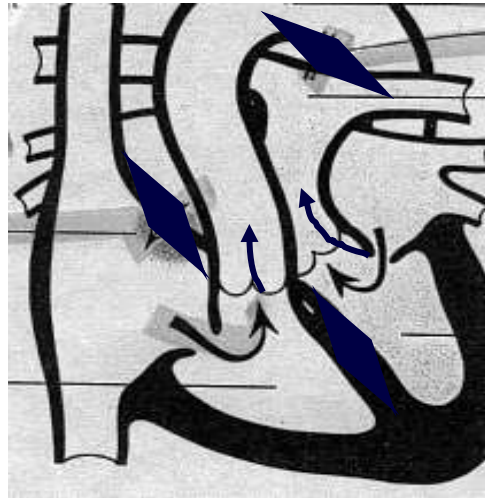
Fallot tetralogia

- A klasszikus RTG lelet a bakkancs-alakú szívkontúr.
- A pulmonalis erezettség típusosan csökkent.



Nagyér transzpozíció

- A leggyakrabban cianozissal járó lézió, mely az élet első hetében már tüneteket ad.
- Anatómiailag:
 - jobb kamra → aorta
 - Bal kamra → a. pulmonalis
- Az életképességhez a különálló kis és nagy vérkörnek kommunikálni kell: pl. ASD, VSD, vagy PDA (nyitott ductus Botalli).



Nagyér transzpozíció

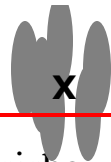
- A mellkas RTG nagyér transzpozícióban típusos esetben kevésbé drámai elváltozásokat mutat, mint Fallott tetralogiában.
- A pulmonalis érezettség típusosan megnövekedett.



Blue Baby (JOBBA → BAL shunt)

- Hypoxia és cyanosis (nem reagál az oxygen terápiára) az újszülöttkorban ductus-dependens lézióra utal.
- A kezelés prostaglandin-E1 (PGE₁) infúzió.
 - A dózis beállítása egyedi
- Sürgősen gyermek kardiológus bevonása szükséges.

Grey Baby (LVOTO)



- Bal kamrai kiáramlási zavarok (LVOTO's) cyanosishoz, acidosishoz és sokkhoz vezetnek a korai neonatalis időszakban.
- A teljes elzáródás egyértelműen fatális, hacsak shunt lehetőség nem áll fenn: ASD, VSD vagy PDA (nyitott ductus Botalli).
- Típusos példák:
 - Súlyos coarctatio aortae
 - Hypoplastikus bal kamra szindróma (HLHS – hypoplastic left heart syndrome)

Grey Baby (LVOTO)

- Kezelés:
 - Bármely újszülött keringési sokkot mutat, mely folyadék +/- pressorok alkalmazására terápia rezisztens: LVOTO-nak tartjuk, amíg más betegség nem bizonyított.
 - Mint a Blue baby-nél, a megfelelő kezelés sürgős PGE₁ infúzió és kardiológus konzultáció.

Prostaglandin-E1

- PGE₁ támogatja a ductus arteriosus Botalli nyitvamaradását.
- i.v. infúzió: 0.05-0.1 ug/kg/min. dózisban
- A válszt 15 percen belül látni kell
 - Ha inefektív: dupla dózist kell próbálni
 - Ha effektív: fele dózissal kell próbálkozni
- A legalacsonyabb hatásos dózist kell alkalmazni, mert a PGE₁ mellékhatásaként felléphet:
 - láz
 - diarrhoe
 - bőrpír
 - periodikus apnoe
(készenlét intubálásra)