

<b>Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi</b>			
<b>Dokumentnamn</b> Neonatal patologi – perinatal obduktionspatologi			<b>Dok.nr</b> NP2
<b>Framtagen av</b> Neonatal-KVAST/ Karin Sixtensdotter Graffmo	<b>Utgåva</b> 1.0	<b>Fastställt</b> 2009-05-14	<b>Sida</b> 1 (7)

## PERINATAL PATOLOGI – KVASTDOKUMENT 2008

### INLEDNING

Placenta och foster/barn betraktas som en enhet och i normalfallet ska båda undersökas för att frågeställningar optimalt ska kunna besvaras. Patologisk-anatomisk undersökning av abortmaterial bör göras vid spontana missfall oavsett graviditetslängd. Samtliga intrauterina dödsfall, oavsett graviditetslängd, bör undersökas liksom de legala aborter som görs p.g.a. missbildningar och andra avvikelser. Likaledes bör de barn som dör i samband med förlossningen eller under tiden närmast efter undersökas. I de senare fallen är det viktigt att ha god kontakt med såväl förlossningsläkare som barnläkare, inte minst för att få god anamnes och för att även placentan sänds till undersökning.

### REMISSER

Remissen bör förutom diagnos/frågeställning innehålla relevant anamnes. Graviditetslängd, utförlig information om aktuell graviditet (ultraljudsundersökningar, kromosomanalyser, diabetes/preeklampsi/ annan sjukdom hos kvinnan) paritet inkl väsentliga uppgifter om tidigare graviditeter samt andra provtagningar t.ex. mikrobiologi och radiologi. Skickas placentan på särskild remiss (vid barnobduktioner) anges detta. Likaledes bör ultraljudsprotokoll skickas med. Finns särskilda önskemål ang. partiell obduktion eller specifika provtagningar/undersökningar anges även detta.

Särskilda önskemål beträffande omhändertagande av foster (v13-22) anges på omhändertagandebblankett som medföljer varje foster oavsett obduktionsönskemål.

*Tidiga aborter t.o.m. graviditetsvecka 12* innehåller inte alltid embryon/foster som kan obduceras på sedvanligt sätt. Däremot kan nivåsnittade embryon diagnosticeras. Vid vacuumextraktioner kan oftast enbart antal foster och grava avvikelser som acrani noteras. Dialog med inremitterande kliniker är viktigt, eftersom frågeställningen bör styra val av metod för graviditetsavbrytande.

*PAD remiss* används. Preparaten insändes fixerade om ej genetisk undersökning önskas.

*Sena aborter – graviditetsvecka 13 t.o.m. 22* bör obduceras oavsett macerationsgrad. Infektioner är inte ovanliga, varför provtagning med sterila verktyg för virologi och bakteriologi utföres. De fall där avbrytande gjorts p.g.a. missbildning eller kromosomavvikelse kan man ev. avstå från mikrobiologisk provtagning. Likaledes bör genetisk underökning övervägas om det inte är gjort tidigare under graviditeten.

*PAD remiss* används. Preparaten insändes torrt och kylförvaras under hela transportkedjan. Endast vid långa transporter där kylförvaring ej kan garanteras fixeras preparat. Dock omöjliggör fixering genetiska och mikrobiologiska undersökningar.

*Barn – dödfödda efter 22 fullgångna veckor eller tidigare* om det visat livstecken – hanteras som andra avlidna och skall EJ fixeras. De har personnummer och är egna individer som begravs. Föräldrarna ansvarar för omhändertagandet.

Obduktionsremiss används.

## OBDUKTIONEN

För att säkerställa kvalitet och underlätta undersökningarna rekommenderas ett standardiserat utförande av foster- och barnobduktioner. Mallar finns utarbetade för såväl själva obduktionensom för protokoll och utlåtanden.

### Yttre besiktning

- Längd, vikt, kön
  - maceration., hydrops
- Skallen
  - skullform inkl. ansiktsform
  - ögonen
  - yttreöröronen ,hörselgångar
  - näsborrar, näsa
  - Munhålan , ev spalter
  - Ev. nackhygrom.
- Bålen
  - Navelsträngsstump, (färg), längd, diam, antal kärl, vindlingar
  - genitalia –vaginalmykning/testiklar pung/pungen tom
  - anus
- Armar, händer och fingrar
  - ev fyrfingerfårör.
- Ben, fötter och tår

### Inre besiktning

- Serösa hålrum
  - vätskemängd i serösa hålrum
  - inre organ på plats?
  - diafragma intakt?
  - ev maceration
- Cirkulationsorgan:
  - Hjärtat
    - Förmak, hjärtöron, kamrar, septum
    - Foramen ovale
    - Segelklaffar, trabekulering
  - Aorta
    - Fickklaffar, kranskärslmyning, ductus Botallimynning.
  - Truncus pulmonalis
    - Fickklaffar, lungartärerna
    - ductus Botalli insonderas
  - lungvener, hålvener, navelven, navelartärer
- Andningsorgan
  - Luftstrupe, bronker
    - fistelbildningar. (sekret/mekonium/främmande material)
  - Lungor
    - Konsistens, lobering, luftförighet? Infektion?
- Matsmältningsorgan:
  - Matstrupe
  - magsäck
    - Innehåll , mängd
  - Tarpaket
    - Normalkonfigurerat?
    - Blindtarmsbihang – var?
    - mekonium
  - Lever

- Konsistens, cystbildningar
- Gallblåsa, gallgångar
- Pancreas
  
- Lymforgan:
  - brässen
  - lymfknotor
  - mjälten
- Inresekretoriska organ:
  - thyreoidea
  - binjurarna
- Urinorgan:
  - Njurar
    - Lobering
    - cystbildningar.
  - njurbäcken
  - urinledare
  - urinblåsa
    - urinmängd
- Inre könsorgan:
  - Uterus, med som brukligt elongerad cervix, äggledare och de båda äggstockarna återfinnes i lilla bäckenet.
  - Testiklar
    - i pung/i buk
  - prostata
- CNS:
  - Hjärnan
    - Gyrrering i förhållande till graviditetslängd
    - utseende (, storlek, hemifärer, pons, cerebellum, medulla)
  - Hjärnhinnor
    - färg och spänning.
    - ev blödningar. (om ej neuropatologi)
  - Snittytorna
    - gräns vit och grå substans
    - ev blödningar, andra avvikelser
    - Ventriklar
  - Ryggmärg om behövt
- Skelett och muskulatur:
  - skallben
  - fontaneller
  - kotpelare och kotor
  - bröstkorget
    - antal revben
  - muskler
    - atrofi, kontrakturer

## Mått och vikter

Vikt, längd, sitthöjd, bukmängd, fotlängd och huvudomfång noteras liksom mängd av ev. vätskor i de serösa hålrummen. De inre organen vägs innan bitar tagits till histologi och innan fixering om de tillvaratages i sin helhet.

Lungvikt/kroppsvikt kvot noteras, då lunghypoplasi definieras vid kvot  $<0.015$  för tidigare än graviditetsvecka 28 och kvot  $<0.012$  senare. Hjärnvikt/levervikt kvot noteras, en kvot  $>5.0$  indikerar asymmetrisk tillväxthämning. Litteraturen är dock icke samstämmig.

## Histologi

Bitar tages från samtliga inre organ efter vägning av desamma. Lämpligen tages tvärsnitt från halsorganen precis under struphuvudet. Man får då med thyreoidea, luft- och matstruper samt parathyreoidea i många fall.

Snitt färgas med eosin-hematoxylin.

Vid misstanke om metabola sjukdomar, muskelsjukdomar och mitokondriella sjukdomar kan det vara av värde att färskfrysa muskel. Samråd med muskelpatolog för optimalt omhändertagande av materialet. Likaledes kan vid det vid metabola sjukdomar vara lämpligt att tillvarata material för elektronmikroskopi.

## PROVTAGNINGAR

Vid kylförvaring kan foster och barn bevaras i flera dygn före undersökning. Vid misstanke om metabol sjukdom bör dock relevant provtagning utföras i så nära anslutning till framfödandet som möjligt, helst inom sex till tolv timmar. Ofta kan man nå nödvändig vävnad (lever, muskel) genom mindre snitt i bukväggen och resten av obduktionen kan anstå tills efter att föräldrarna hunnit ta avsked.

### Fotografering

Rutinmässigt fotograferas alla barn och foster före obduktionen. Helkroppsbild framifrån, bakifrån och i båda sidlägen, liksom av ev. yttre och inre avvikelser fotograferas. Lämpligen läggs etikett med PAD/obduktionsnummer bredvid så att detta syns på samtliga fotografier. Detta för att säkerställa identiteten.

### Mikrobiologiska provtagningar

Prov för mikrobiologi tas med steril kniv och pincett med organen in situ för att undvika kontamination. För att undvika påverkan av hudflora kan thorax tvättas med 70% alkohol före öppnandet. Prov för bakteriologi tas från trachea ("pinnprov") och lungbit i rör med odlingsmedium. Prov för virologi tas från hjärta och lunga och läggs i rör med avsett transportmedium. På remisser anges graviditetslängd, macerationsgrad och ev. infektionstecken hos kvinnan. Lämpligt att tillse att svar även går till inremitterande.

### Genetik

Vid missbildningar, hydrops, habituella aborter eller annan anledning för genetisk undersökning tas hälsena och/eller hudbit sterilt och läggs i därför avsett transportrör med medium. Kontrollera även med genetikerna om de behöver ytterligare material från patient som redan utreds. Om t.ex. amnionodling misslyckats kan prov från foster/barn vara av värde.

### Radiologi

Vid misstanke eller vid klinisk diagnos om skelettmisbildning görs DT eller slätröntgen. CNS missbildningar undersöks i första hand med MRI, annars med DT. MRI kan även användas i stället för obduktion, men utgör ej förstahandsalternativ.

Om kompetens och intresse finnes hos radiologerna kan röntgenundersökning användas för datering av små macererade foster.

### Neuropatologi

Den fetala hjärnan är skör och ömtålig att hantera. Hjärnor som icke är alltför macererade hårdar lättare i buffrad 10% formalin med koksalt. (1dl salt/2l formalin). Foster kan efter obduktion av buk- och bröstorgan fixeras i 2-4 dagar i denna formalinlösning innan hjärnan uttages och skärs ut. Fontanellerna öppnas så att formalinet lättare kan cirkulera kring hjärnvävnaden. Likaledes kan mikrovågsbehandling användas för att snabbt fixera fetal hjärnvävnad.

Barnhjärnor fixeras i 10% buffrad formalin i 2-4 veckor beroende på storlek, men kan även perfusionsfixeras eller mikrovågsbehandlas för att snabbare kunna skäras ut.

Vid misstanke om neurogen muskelsjukdom, fetalt akinesisyndrom eller annat neurologiskt tillstånd bör ryggmärgen tas ut och undersökas.

Nära samarbete med neuropatolog kunnig inom fetal- och perinatal neuropatologi är önskvärt.

### Missbildningar

Vid komplexa missbildningar bör inremitterande beredas möjlighet att närvara vid obduktionen. Barnkardiologer är ofta intresserade av att se hjärtmissbildningar diagnostiserade vid ultraljudsundersökningar. Om det är av särskild vikt att kliniker är med vid organdissektion, och dessa ej kan närvara vid obduktionen, kan organpaket

uttagas efter noggrann kartläggning och beskrivning och kylförvaras någon dag. Formalinfixering bör undvikas då detta försvårar undersökning, t.ex av små fetala hjärtan.

## Frysta prover

Vid behov och om lagringsmöjligheter finns sparas lever, mjälte, muskel och ev. blod.

## Utlåtande

Fynden, såväl de makro- som mikroskopiska sammanfattas och kommenteras. De relateras till de kliniska fynden och frågeställningarna. Fostrets/barnets storlek sätts i relation till graviditetstid och ev. avvikelser kommenteras. Här kan det vara lämpligt att ange ev. hypo- eller hyperplasier. Övriga utförda undersökningar vägs in och kommenteras.

Placentaundersökningen – eller frånvaron av denna, kommenteras och vägs in.

Förslag när det gäller fortsatt handläggning, t.ex. genetiska utredningar, konsultation vid annat sjukhus inom/utom riket vid ovanliga sjukdomar etc.

Sammanfattande slutsatser och sedan diagnoser.

”Intrauterint dött, måttligt macererat, flickebarn/gossebarn/foster av manligt/kvinnligt kön, storleksmässligt motsvarande uppgiven graviditetstid, v x, utan yttre eller missbildningar...”

## Kliniska konferenser/rondverksamhet

Förutom att ha god kontakt med inremitterande i samband med själva obduktionen är de kliniska konferenserna den kanske viktigaste kontaktytan med våra kliniskt verksamma kollegor. Perinatalverksamheten är i många avseenden en multidisciplinär verksamhet. Sär en gott och nära samarbete mellan olika specialister ofta krävs för att ställa korrekt diagnos. Patologer, kliniska genetiker, radiologer, obstetrik och neonatologer bör därför ha naturliga kontaktpunkter där gemensamma fall kan avhandlas. De kliniska konferenserna fyller ofta denna funktion. Med hjälp av telepatologi kan konferensverksamhet även erbjudas kollegor verksamma på andra orter.

## Några kommentarer

Perinatalobduktion och perinatalpatologi, liksom placentaundersökningar, är en högt specialiserad diagnostik vilken bör utföras av patologer med särskild utbildning och engagemang. Likaledes är viktigt att de BMA som deltar i verksamheten har speciell träning och intresse. Verksamheten borde vara lokaliserad på universitetssjukhus i nära anslutning till fostermedicin, högt specialiserad obstetrik och neonatologi.

I Sverige kan man tänka sig en centralisering med fem-sex centra, förslagsvis Umeå, Uppsala, Stockholm, Göteborg och Malmö/Lund. En diskussion måste initieras inom Svensk Förening för Patologi avseende planering av utbildning av läkare och BMA, transportmöjligheter, konsultationsvägar etc.

## Referenser:

Mått och vikter inkl placenta:

**Guihard-Costa AM, Ménez F, Delezoide AL.** Organ weights in human fetuses after formalin fixation: standards by gestational age and body weight. *Pediatr Dev Pathol.* 2002 Nov-Dec;5(6):559-78.

**Hansen K, Sung CJ, Huang C, Pinar H, Singer DB, Oyer CE.** Reference values for second trimester fetal and neonatal organ weights and measurements. *Pediatr Dev Pathol.* 2003 Mar-Apr;6(2):160-7

**Pinar H, Sung CJ, Oyer CE, Singer DB.** Reference values for singleton and twin placental weights. *Pediatr Pathol Lab Med.* 1996 Nov-Dec;16(6):901-7.

**Pinar H, Stephens M, Singer DB, Boyd TK, Pflueger SM, Gang DL, Roberts DJ, Sung CJ.** Triplet placentas: reference values for weights. *Pediatr Dev Pathol.* 2002 Sep-Oct;5(5):495-8

Tabeller för matt och vikter finns även att tillgå i de större standardverken.

Allmänna referenser – standardverk:

**Gilbert-Barness E (ed.)**. Potter's pathology of the fetus and infant. 2<sup>nd</sup> ed. Mosby 2007

**Gilbert-Barness E and Debich Spicer D.E (eds)**. Handbook of Pediatric Autopsy Pathology Humana Press 2005

**Keeling J.W. and Khong T.Y (eds)**. Fetal and Neonatal Pathology 4<sup>th</sup> ed Springer 2007

**Stocker J.T. and Dehner L.P (eds)** Pediatric Pathology 2<sup>nd</sup> ed Lippincott Williams & Wilkins 2001

Allmänna referenser - övrigt

**Duckett S**. Pediatric neuropathology. 1995. Williams & Wilkins, USA.

**Gilbert-Barness E, Barness L**. Metabolic diseases. Foundations of clinical management, genetics and pathology. 2000. Eaton Publishing, USA.

**Ho SY, Baker EJ, Rigby ML, Anderson RH**. Color atlas of congenital heart disease. Morphological and clinical correlations. 1995. Mosby-Wolfe, London, U.K.

**Kjaer I**: Neuro-Osteology: Developmental interrelationships between nerve tissue and hard tissue in the human body axis. Dissertation. University of Copenhagen 1999

**Norman MG, McGillivray BC, Kalousek DK, Hill A, Poskitt KJ**. Congenital malformations of the brain. Pathological, embryological, clinical, radiological and genetic aspects. 1995. Oxford University Press, UK.

**Pooh R.K, Maeda K and Pooh K.H** : An atlas of Fetal Central Nervous System Diseases Parthenon Publishing 2003

**Royal College of Obstetricians and Gynecologists and Royal College of Pathologists**. Fetal and Perinatal Pathology. Report of a joint working party. 2001. RCOG Press, UK.

**Svensk förenings för obstetrik & gynekologi Arbets- & referensgrupper för perinatologi**. Intrauterin fosterdöd. 2002. Rapport nr 47.

**Wigglesworth JS**. Perinatal pathology. 2<sup>nd</sup> ed.,1996, W. B.Saunders Co., USA.

Artiklar:

**Amini H, Antonsson P, Papadogiannakis N, Ericson K, Pilo C, Eriksson L, Westgren M, Axelsson O**.

Comparison of ultrasound and autopsy findings in pregnancies terminated due to fetal anomalies. Acta Obstet Gynecol Scand. 2006. 85:1208-1216.

**Antonsson P, Sundberg A, Kublickas M, Pilo C, Westgren M, Papadogiannakis N**. Correlation between ultrasound and autopsy findings in fetuses after 2<sup>nd</sup> trimester abortions terminated due to structural anomalies. J Perinat Med. 2008; 36(1):59-69.

**Genest DR, Singer DB**. Estimating the time of death in stillborn fetuses: III. External fetal examination; a study of 86 stillborn fetuses. Obstet Gynecol.1992. 80: 593-600.

**Petersson K, Bremme K, Bottinga R, Hofsjö A, Hulthén-Varli I, Kublickas M, Norman M, Papadogiannakis N, Wänggren K, Wolff K**. Diagnostic Evaluation of Intrauterine Fetal Deaths in Stockholm 1998-99. Acta Obstet Gynecol Scand. 2002. 81:284-92.

**Whitby EH, Paley MN, Cohen M, Griffiths PD**. Postmortem MR imaging of the fetus: an adjunct or replacement for conventional autopsy? Semin Fetal Neonatal Med. 2005. 10:475-483.

## SNOMED-koder

T89	foster
TX09	hjärna, ryggmärg
TX2	storhjärna
TX7	ryggmärg
T105	kotpelare CI - CVII
T106	kotpelare ThI - ThIX
T107	kotpelare ThX - LV
D3312	mekoniumretention
D5000	multipla missbildningar
D5500	kromosomsjd UNS
D5712	Mb Down
D7750	aspiration

## Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi

D7752	Meconium aspiration syndrome of the newborn
F77240	ischemi UNS
F79050	mekoniumaspiration
M20000	missbildning
M20200	holoprosencefali
M21150	anencefali
M21400	Meckels divertikel
M21620	meningocele
M22400	ben- och ledmissbildning
M23000	missbildning urogenital kongeital
M23300	missbildning i GI-kanalen
M24500	hjärtvalvmissbildning
M24900	missbildning kardiovaskulär
M25100	missbildning hud
M26400	missbildning kärl
M28000	abort, fosterrester
M28001	inducerad abort
M28100	abnormt foster
M28130	macererat foster
M29010	ektopisk graviditet
M29470	amnionband
M29940	oligohydramnios
M33300	hydrops
M33320	hydrocephalus UNS
M35100	tromb, trombos
M36000	ödem
M36260	mekoniumavgång
M37000	blödning
M37020	petekial blödning
M67000	tillväxtstörningar
M70110	tillväxtretardation
M72000	hyperplasi
M75300	hypoplasi