

Guideline

Undersøgellesprogram ved *foetus mortuus*

Guidelines er udarbejdet efter udkast fra Sandbjergs arbejdsgruppe med tilslutning fra Obstetrisk-Patologisk Udvalg, se nedenfor. Baggrunden er alene udarbejdet af Sandbjergs arbejdsgruppe.

Sandbjergs arbejdsgruppe:

Jens Lyndrup, Roskilde; Hans Jakob Andersen, Haderslev; Birgit Bødker, Hillerød; Morten Lebech, Hvidovre; Melica Zdravkovic, Hvidovre; Hans Henrik Andersen, Roskilde; Olav Bjørn Petersen, Skejby, Glostrup; Kirsten Schiøtt, Skejby; Kristjar Skajaa, Skejby; Niels Græm, Rigshospitalet

Patologisk-Obstetrisk udvalg er nedsat af Sandbjerg 2002 (efter aftale med DSOG) og Dansk Selskab for Patologi og Cytologi (DSPAC):

Medlemmer udpeget af DSPAC: Niels Græm, Rigshospitalet, Mette Ramsing, Randers, Lise Grupe Larsen, Næstved.

Medlammer udpeget af Sandbjergs arbejdsgruppe om intrauterin fosterdød: Jens Lyndrup, Roskilde, Birgit Bødker, Hillerød, Olav Bjørn Petersen / Kristjar Skejaa, Skejby.

Afgrænsning: Disse guidelines omhandler primært intrauterin, antepartum fosterdød (stillbirth) efter graviditetsuge 22 + 0 og eller fostre > 500 g, men der er enighed i Obstetrisk-Patologisk Udvalg

om, at fosterobduktion også bør omfatte fostre fra 16 graviditetsuger og på særlig indikation (f eks eugenisk abort) også yngre fostre. Endvidere kan intrapartum dødsfald og dødsfald i neonatal perioden med fordel håndteres på tilsvarende måde som angivet nedenfor.

Generelt:

Der bør på hver fødeafdeling / neonatalafd foreligge en instruks, der udførligt beskriver håndtering og ansvar for koordination af undersøgelsesresultater ved føtus mortuus / neonatal død.

Det er hensigtsmæssigt, at der foreligger tjekliste, der sikrer en relevant anamnese samt relevante undersøgelser (se bilag).

Basale undersøgelser :

- *Ultralydundersøgelse* af det døde foster intrauterint: fosterets lejrning, navlesnorens beliggenhed, forekomst af polyhydramnion / oligohydramnion, hydrocephalus, hydrups etc. Endvidere foretages amniocentese med udtagning fostervand til evt. kromosomanalyse, bakteriedyrkning, virusundersøgelse, PCR og evt. DNA-analyse.

- *Obduktion*, omfattende makroskopisk udvendig og indvendig undersøgelse suppleret med røntgenundersøgelse og efterfulgt af mikroskopisk undersøgelse af såvel foster som placenta.
 - Er den helt centrale og mest betydningsfulde undersøgelse.
 - Selv ved tilsyneladende oplagte tilfælde af fosterdød, kan obduktionen afsløre uventede årsager til døden.
 - Kvinden / parret bør indtrængende opfordres til at lade fosteret/barnet obducere. Herved skabes det bedste grundlag for rådgivning i kommende graviditet. Erfaringen viser, at langt de fleste af dem, som har bortvalgt obduktion, fortryder det på et senere tidspunkt.
 - Obduktionen bør udføres af patologer med speciel interesse og uddannelse i fosterpatologi. Om nødvendigt overflyttes fosteret til sygehus med fosterpatologisk ekspertise.
 - Obstetrikere udfærdiger en ”fosterjournal” med relevante oplysninger om dødsfaldet samt en særlig rekvisitionsdel. Det skal fremgå af rekvisitionen, at forældrene har givet tilsagn. Almindeligvis udføres også neuropatologisk undersøgelse, og speciel tilladelse hertil er ikke påkrævet; dog kan forældrene have angivet særlige begrænsninger for obduktionen, som evt. kan omfatte hjerneundersøgelsen.
 - På grundlag af den fosterpatologiske undersøgelse afgøres om udtaget prøvemateriale skal analyseres mhp udvidede undersøgelser f. eks kromosomanalyse, PCR og, om der bør foretages thrombophili-undersøgelse mv.
 - Obduktionsrapporten konklusion udfærdiges efter konference med obstetrikere, således at obduktionsfundene kan sammenholdes med den kliniske anamnese samt resultaterne af øvrige undersøgelser.
 - Ved helt specielle omstændigheder kan man i tilfælde af fravalg af obduktion overveje at tilbyde MRI i stedet.

- *Karyotype*
 - Der skal – efter forældrenes tilladelse – altid *udtages* væv til karyotype (bedst fostervand, placentabiopsi). Vævet fremsendes sammen med fosteret til patologen.
 - Der er dog oftest *kun* grund til at foretage karyotypebestemmelse på udtaget væv, *såfremt* objektiv undersøgelse eller obduktionen giver mistanke om kromosomabnormitet.
 - Ved mistanke om monogen sygdom kan det være indiceret at nedfryse væv til senere gen- / DNA-undersøgelser
 - Ved intrauterin fosterdød er der risiko for, at karyotypering ud fra dyrkede fibroblaster mislykkes, specielt hvis fostret er macereret.
 - Udtag derfor væv så hurtigt som muligt – og gerne flere forskellige slags. Det øger chancen for succesfuld karyotypering.
 - Følgende væv bør anvendes som 1. valg:
 - Amniocytter (amniocentese 20 ml)
 - Placenta (kirurgisk biopsi)
 - Herudover kan en lang række andre væv anvendes:
 - Fosterhinder
 - Blod (fra navlesnor, placenta eller hjerte)
 - Fibroblaster:
 - Hud (min 1 cm² – incl. underliggende dermis)
 - Brusk (f.eks sternum/costae)
 - Sener / fascie (f.eks achillessene)
 - Amniocentese giver størst chance for at opnå en karyotype. Den kan foretages ved alle gestationsaldrer, og patienterne accepterer oftest indgrebet. Amniocentese giver samtidig mulighed for mikrobiologisk diagnostik af fostervand (bakteriedyrkning / PCR).
 - Ved macereret foster mislykkes fibroblastdyrkning hos mindst 50 % - foretages fibroblastdyrkning imidlertid lykkes achillessene oftest, hud sjældent. Hvis man ikke i forvejen har foretaget amniocentese, bør man derfor udtage placenta-væv til undersøgelse.
 - Alternativt kan man foretage andre molekylærgenetiske undersøgelser.
- *Undersøgelser for bakterielle infektioner*
 - Fostervand til dyrkning,

- Navlesnorsblod til dyrkning
- Urin fra moderen til dyrkning

Eventuelle positive prøver kan kun tillægges ætiologisk betydning, såfremt der kan påvises relevante infektionstegn hos fosteret ved obduktionen. Det vil f.eks. sige, at en positiv vaginal dyrkning for gruppe B streptokokker, der kan optræde hos op til 30%, ikke kan tillægges ætiologisk betydning med mindre GBS kan genfindes hos fosteret og / eller i amnion/placenta.

- *Undersøgelse for virale og parasitære infektioner hos moderen*

- Serum prøver undersøges for CMV-, rubella-, herpes-, parvo- samt toxoplasmose antistoffer. Kan suppleres med specifik DNA bestemmelse med PCR teknik såfremt man har haft primær mistanke om infektiøs årsag, eller obduktionen afgiver indikation for dette.

Eventuelle positive prøver kan kun tillægges ætiologisk betydning, såfremt der kan påvises relevante infektionstegn hos fosteret ved obduktionen !

- *Undersøgelse for føtal anæmi*

- Kleihauer test. Udføres i øjeblikket kun få steder. Blodbanken, Skejby Sygehus kan modtage prøver til analysen.
- Flowcytometriske undersøgelser kan også afgøre graden af føtale erythrocytter i moderens blodbane. Udføres flere steder i landet

- *Særlige undersøgelser* afhængig af anamnesen og/eller fund ved obduktionen

- ”levertal”, hvis der anamnestisk har været hudklø
- *lupusantikoagulans + anticardiolipin + trombofiliscreening*, hvis der er udbredt infarcering/trombocering i placenta, ved tidligt indsættende svære tilfælde af præeklamsi / IUGR samt ved familiær anamnese med tromboemboliske komplikationer. Undersøgelsen foretages tidligst 3 måneder post partum.
- Trombocytantistoffer, hvis tegn på indre blødning hos fosteret.

Baggrund

Epidemiologi:

I 1996 var den perinatale dødsrate, dvs intrauterin fosterdød efter 28 uger samt død en uge post partum, 8.0 ‰ (540 dødsfald efter 28 ugers gestationsalder)

	Antal	%
Malformerede:	97	(18)
Antepartum døde –single graviditet	230	(43)
Antenatal død -flerfold graviditet	21	(4)
Intrapartum døde	30	(6)
Død i første leveuge 28-33 uger	16	(2)
Død i første leveuge >34 uger	52	(10)
Død i første leveuge 28 uger	82	(15)
Uklassificerede	12	(2)
I alt	540	(100)

Dvs når de malformerede 18% er sorteret fra så dør 54 % antepartum
7% intrapartum
33% i første leveuge

Ref: *Fødselsregistret 1996. Birgit Bødker. Steen Larsen.*

Årsager og frekvenser angives meget forskelligt i litteraturen, men er f.eks grundigt gennemgået i et svensk arbejde over 66 konsekutive tilfælde af foetus mortuus (stillbirths) (*Ahlenius, Floberg, Thomassen 1995*):

Årsag	Frekvens (%)
Infektion	15,2
Medfødte misdannelser	10,6
Præeklampsi	9,1
IUGR	7,6
Navlesnorskompikationer	7,6
Føtomaternel transfusion	6,1
Non-immune hydrops	6,1
Abruptio placenta	4,5
Asfyksi under fødslen	4,5
Tvillinge transfusionssyndrom	4,5
Koagulations forstyrrelser	4,5
Isoimmunisering	1,5
Uterus ruptur	1,5
Antifosfolipid syndrom	1,5
Overbåren graviditet	1,5
Uforklaret	12,1

Alder over 35 år øger risikoen for FM, således fandtes en RR på 1,4 i aldersgruppen 35 – 40 og en RR på 2,4 i aldersgruppen over 40 i forhold til yngre aldersgrupper, også selvom der blev korrigeret for samtidige medicinske lidelser (*Fretts et al 1995, Jolly et al, 2000*).

Fedme udgør en selvstændig risikofaktor. Således indebærer BMI mellem 25 og 29,9 en tre-fold øget risiko og en firefold øget risiko for FM hos kvinder med BMI over 30 (*Cnattingus et al 1998*).

Rygning øger i et dosis-responsforhold risikoen for FM, således tyder data på, at 25% af alle intrauterine fosterdød kunne forhindres, såfremt alle gravide ophørte med at ryge (*Wisborg 2001, Tutthill 1999*).

Obduktion:

Fosterobduktion er en makroskopisk indvendig og udvendig undersøgelse af liget, suppleret med røntgenundersøgelse og efterfulgt af mikroskopisk organundersøgelse og i særlige tilfælde udtagelse af væv, celler eller legemsvæske til mikrobiologisk, biokemisk eller genetisk undersøgelse. Efter undersøgelsen rekonstrueres liget, påklædes og kistelægges således at pårørende kan tage afsked. Det varer 4-6 uger før den endelige obduktionsrapport kan udstedes.

Obduktion er den postmortelle undersøgelse, som kan give mest og bedst information til både forældre og obstetrikere om døds måde og dødsårsag. Informationen er vigtig for sorgbearbejdelse og for at vurdere gentagelsesrisiko og planlægge næste svangerskab.

Obduktionsresultater

anvendes i audit og medicinalstatistik. Det bør fremgå at negative og positive obduktionsfund er lige vigtige. Med andre ord: Man skal ikke være skuffet fordi "patologen ikke fandt noget".

Det er nemlig også en meget vigtig oplysning, hvis undersøgelsen er gjort grundigt. Det er vigtigt, at ikke alene læger, men også jordemødre og plejepersonale på de obstetriske afdelinger er klar over obduktionens betydning og derfor er positivt indstillet. Obduktionen bør udføres af patologer med uddannelse i fosterpatologi.

Årsagen til fosterdød kan i mange tilfælde afsløres ved obduktion og histologisk undersøgelse af foster og placenta, eventuelt suppleret med røntgenundersøgelse og sammenholdt med den kliniske anamnese samt supplerende parakliniske undersøgelser (*Saller et al 1995, Faye-Petersen et al 1999, Bove 1997*). I en serie på 139 perinatale dødsfald, fandt autopsien en årsag til døden i 94% af tilfældene og kunne ændre estimaterne af gentagelsesrisici og rådgivning af forældrene i 25% i tilfældene (*Faye-Petersen et al 1999*). I en anden retrospektiv opgørelse af 745 intrauterine dødsfald fandt man signifikant færre uforklarlige dødsfald blandt gruppen, der havde fået foretaget obduktion i forhold til den gruppe, der ikke fik foretaget obduktion (31% vs 44%) (*Incerpe 1998*). I sidstenævnte undersøgelse fandt man derimod ingen værdi af *rutinemæssig* screening for virale infektionssygdomme.

Genetik

Omfang og betydning af aneuploidi.

Ved kromosomundersøgelse af intrauterint døde fostre findes aneuploidi hos 8 til 16 % (*ACOG1997, Baena et al 2001, Brady et al 1991, Smith et al 1990*). Det er dog vigtigt at gøre sig følgende klart: ”it is a misconception to assume that, by itself, the presence of a karyotypic abnormality establishes a cause of fetal death” (*Gould 1999*). Så også her gælder “Lex Græm”:

Døden har oftest en synlig årsag.

Vævtype og succesrate.

- Følgende materiale/væv kan benyttes til karyotypering:
 - Amnionvæske
 - Placentarvæv (kirurgisk biopsi/ CVS)
 - Fosterhinder
 - Blod (fra navlesnor, placenta eller hjerte)
 - Hud (min 1 cm² – incl. underliggende dermis)
 - Brusk (f.eks sternum/costae)
 - Sener/fascie (f.eks achillessene)
 - Evt andet væv (gonade, lunge, nyre, lever, muskel)

Jo længere tid fostret har været dødt, so større er risikoen for at karyotypering ikke lykkes på grund af maceration og evt. infektion. En række små studier (n= 4 til 12) har vist, at karyotypering på dyrkede amniocyter kan foretages ved alle gestationsaldre, og lykkes langt oftere (op til 92%) end dyrkning af fibroblaster, der i disse studier sjældent lykkedes (Brady et al 1991, Saal et al 1987, Neiger et al 1990). I to større studier hvor der kun blev dyrket fibroblaster og placentarvæv, lykkedes det at få en karyotype i hhv 46 % (n=98) og 43 % af tilfældene (n=130) (Smiith et al 1990, Baena et al 2001).

I begge studier lykkedes dyrkning af placentarvæv (66 %) klart bedre end fibroblastdyrkning fra bruskvæv (27 %), hvilket forklares ved at placentas metaboliske forsyning jo stammer fra moderen, og derfor potentielt ”kan holdes i live” i dage til uger efter fosterets død.

I tilfælde med stærkt macereret foster lykkes fibroblastdyrkning sjældent, sener eller brusk dog bedre end hud (ACOG 2001). Dyrkning af placentarvæv kan dog lykkes i op til 19 % af tilfældene (Baena et al 2001).

Ved mistanke om monogene sygdomme kan man nedfryse væv eller bedre fosterblod til evt. senere analyse (fra navlesnor eller intrakardiel aspiration, om muligt 3 ml), andet væv kan dog også bruges (ACOG 2001).

Det synes oplagt, at jo mere væv - flere typer væv der udtages, jo større er chancen for at dyrkning og karyotypebestemmelse lykkes.

Til sammenligning lykkes karyotypering i 100% ved tidlig neonatal død, og i 94 % ved ab. pro. (Baena et al 2001).

Aneuploidityper

Der findes ikke mange store opgørelser af aneuploidityper ved intrauterin fosterdød, idet der i alle undersøgelser forekommer høj rate af mislykket karyotypering pga maceration. I det nyeste større studie (n=130) lykkedes karyotypering hos 94 (72 %), af disse fandtes aneuploidi hos 9 (10%): 3 fostre med 45,X, 5 med triploidier og 1 med 47,+21 (Baena et al 2001)

Sammenhæng mellem obduktionsfund og karyotype

Et nyt studie belyste dette ved 198 obduktioner (94 provokerede aborter på baggrund af UL-malformationer, 10 neonatalt døde og 94 intrauterint døde børn). Hos 56 fostre med multiple misdannelser havde 77% aneuploidi. Hos 41 hvor man blot fandt en misdannelse havde 10 % aneuploidi, og for 101 uden påvist misdannelse ved obduktion havde kun 7% aneuploidi (3 med 45,X, en med 47,XYY, en med 47,XXY og 2 mosaikker, hhv 46,XX/47,XXX og 46,XY/47,XXY) (Baena et al 2001).

I 93 % af tilfældene vil en normal obduktion derfor udelukke aneuploidi, og med større sandsynlighed udelukke alvorligere aneuploidier.

Validiteten af karyotypeundersøgelse af placentarvæv

En teoretisk ulempe ved karyotypering ud fra placenta er forekomsten af ”fetoplacental chromosomal discrepancy”, hyppigst i form af ”confined placental mosaicism”. I forbindelse med CSV findes tilstanden hos under 1 % (Fara et al 2000, Ledbetter et al 1992) hvorfor risikoen for falsk undersøgelses – og tolkningsresultat er lille. Det samme gælder falsk-negativ karyotype ved amniocentese, der kan findes i op til 3 %. Især skulle trisomi 8 og trisomi 8-mosaik kunne overses ved amniocentese, fænotypisk er tilstanden dog ofte associeret med multiple misdannelser (Baena et al 2001).

Intrauterin asfyksi og placenta insufficiens

Akut eller kronisk intrauterin asfyksi er formentlig ”the final common pathway” for de fleste årsager til fosterdød, og derfor ikke i sig selv den primære forklaring. Hypertensive graviditetskomplikationer, kardiovaskulær sygdom, antifosfolipid syndrom (forekomsten af antifosfolipid antistoffer - anti cardiolipin og lupusantikoagulans i høje titre samt trombofili er ofte årsag til nedsat gennemblødning af placenta og infarcering af større eller mindre dele af placenta. Placenta insufficiens kan som bekendt også optræde idiopatisk. Mere end 20% infarcering medfører intrauterin væksthæmning og dermed også risiko for fosterdød.

Infektioner

I tabellen er medtaget infektioner, som kan være aktuelle. I skemaet er det nævnt, om abort eller fosterdød kan forekomme, og hvilke mulige skader der er beskrevet, men ikke hyppigheden for smitte af mor og barn. Der skal desuden erindres om, at karakteren af symptomer ofte er meget afhængig af smittetidspunktet i graviditeten, og at udkommet ligeså vel kan være et helt raskt eller subklinisk barn.

Toxoplasmose

I Danmark smittes 1 ud af 540 gravide, svarende til ca. 125 tilfælde årligt, og det forventes at omkring 25-35 fostre årligt aborteres eller fødes med medfødt toxoplasmose.

Transmissionen fra mor til foster er dog afhængig af smittetidspunktet i graviditeten og varierer fra 5-10% i 1.trimester, til 15-30% i 2.trimester og op til 40-65% i 3.trimester. Risikoen for symptomgivende infektion hos fosteret aftager dog med stigende gestationsalder.

Omkring 10% af smittede fostre vil aborteres, dø intrauterint eller fødes med svære skader (nedsat syn, hydrocephalus, mental retardering), hovedparten efter smitte i 1.trimester.

Diagnostik. Isoleret IgG seropositive vil være tidligere smittede og således immune. IgM antistoffer kan være tegn på nylig infektion, men da de kan være tilstede i 3-18 måneder, afhængig af analysemetode, kræves ny prøve og konfirmatoriske undersøgelser på Statens Serum Institut (antistof titerstigning, IgA antistoffer, IgG aviditets undersøgelse, Dye-test) for at sandsynliggøre akut infektion. I nogle tilfælde, specielt i 1.trimester vil man ikke med sikkerhed kunne afgøre om den gravide er smittet før eller under graviditeten.

Føtal infektion påvises ved ultralydsscanning (ascites, organomegali, hydrocephalus, eller forkalkninger der ses hos 75 % med svær infektion), og fra 16.uge ved påvisning af T.gondii

DNA i amnionvæske ved PCR. Et negativt resultat gør aktuel føtal smitte lidet sandsynlig.

Efter fødslen tages placentarvæv til dyrkning for T.gondii.

Cytomegalovirus (CMV) infektion

Risikoen for akut infektion blandt ikke immune er ca. 1%, og omkring 60% af danske gravide har tegn på tidligere infektion. Omkring 10-20 % af antistof positive vil opleve en sekundær infektion, der kan skyldes reaktivering eller re-infektion med en ny CMV stamme. Incidencen af medfødt CMV infektion anslåes til ca. 0,5 %, og antageligt fødes der årligt 10 børn med alvorlig medfødt CMV infektion.

CMV infektion kan medføre abort eller fosterdød, graviditeten kan påvirkes med intrauterin væksthæmning eller præmatur fødsel, eller barnet kan fødes med medfødt CMV-infektion. Ti procent frembyder symptomer ved fødslen (bl.a. ikterus, purpura, hepato-splenomegali, mikrocephali, mental retardering eller anden nedsat intellektuel udvikling, samt syns- og høredefekter).

Er moderen smittet ved *en primær infektion* vil virus overføres transplacentart til 25-50 % af børnene med risiko for fosterdød eller skader. Primær infektion regnes som årsag til halvdelen af tilfælde med medfødt CMV, og til hovedparten af de svære tilfælde.

Den sekundære infektion er hyppigere forekommende, men transmissionen fra mor til barn er lav (ca.1%), og risikoen for svære fosterskader lille.

Hvis karakteristiske **histologiske** fund ved obduktion (inflammation, ugleøjeceller):

Medfødt CMV infektion (også dødfødte) påvises ved positiv CMV virus DNA ved PCR eller CMV-IgM i i føtalt væv (amnionvæske, lever- lunge-, eller hjernebiopsi) eller blodprøve fra navlesnoeren. Virus kan også påvises ved dyrkning for CMV i urin.

Serologisk påvisning af CMV-IgM hos mater –ofte for sent at påvise på fødselstidspunktet.

Parvovirus B19 infektion

Omkring 65% af gravide danskere er immune; og den årlige serokonversionsrate er i endemiske perioder ca. 1,5% men under epidemier helt oppe omkring 13%.

I Danmark kan den samlede risiko for at få et barn med hydrops eller abort/fosterdød efter parvovirus B19 infektion i graviditeten, ved smitte før 20 uge, beregnes til omkring 3%, og for graviditeten som helhed omkring 1 %.

Parvovirus B19 inficerer specielt det hæmatopoietiske væv i knoglemarven og kan hos fosteret forårsage svær *hæmolytisk anæmi* og *hydrops foetalis*, der enten regredierer spontant eller medfører abort eller fosterdød. Spontan abort kan dog også være forårsaget af en multiorgan skade. Risikoen for at et foster får symptomer eller dør, er aftagende gennem graviditeten, og ses langt overvejende når moderen smittes før 20.uge.

PCR kan detektere små mængder parvovirus B19 DNA i f.eks fostervand, og kan anvendes til verificering af mistænkt parvovirus infektion hos fosteret.

Herpes simplex

Primær herpes kan i meget sjældne tilfælde smitte fosteret intrauterint (skønnet risiko: 2-3 per 1 million fødsler). Ved udbrud på fødselstidspunktet er risikoen for smitte ca. 40 %, inden der er dannet maternelle antistoffer, men under 3 %, hvis der er tale om recidiverende herpes med antistoffer. Der er dog tale om et meget sjældent problem, idet den totale risiko for neonatal herpes kun er 5 per 100.000 fødsler i Danmark.

Symptomer hos den nyfødte. Symptomerne ses oftest først 5-15 dage efter fødslen. Der kan være tale om lette tilfælde med lokaliseret muco-cutan affektion af hud, øjne og/eller munden eller svære tilfælde med meningo-encephalitis evt kombineret med dissemineret infektion (f.eks. pneumoni og hepatitis). De svære tilfælde kan ses både med og uden muco-cutane udbrud. Prognosen afhænger af behandlingen. Ubehandlet er mortaliteten 50 % ved CNS affektion og 90 % ved dissemineret infektion. Ved hurtig behandling med aciclovir bedres prognosen noget, idet dog ca. 50 % stadig vil dø eller få svære sequelae. Hvis der kun er tale om muco-cutane udbrud vil næsten alle overleve uden sequelae.

Listeria Monocytogenes (LM)

Er en Gram pos. bakterie som findes udbredt i naturen. Reservoir for LM er dyrefæces.

Hyppigheden af raske LM bærere angives at være op til 28%. Hos gravide kvinder har man påvist LM i fæces hos op til 44%.

Næsten alle infektioner hos mennesker kommer fra madprodukter der er kontaminerede med jord eller fæces, oftest grøntsager, mælkeprodukter og kødprodukter. Sygdomme hos mennesker som er forårsaget af LM optræder oftere hos gravide, immunsvækkede og ældre. Der antages at 1/3 - 2/3 del af LM infektioner optræder i graviditeten og neonatalperioden.

LM infektioner i graviditeten kan være asymptomatiske eller med symptomer som ligner influenza, cystitis eller gastroenteritis.

Maternel infektion spredes til fosteret enten transplacentær eller ascenderende, muligvis igennem intakte hinder. Transplacentær infektion forudsætter maternel bakteriæmi men denne er ikke ensbetydende med foetal infektion. Der er ingen sikker korrelation imellem positiv bloddyrkning hos moderen og hos fosteret.

Infektionen tidlig i graviditeten kan forårsage septisk abort, mens infektionene senere kan resultere i intrauterin fosterdød, præmatur fødsel eller fødsel af inficeret barn. Ved intrauterin LM infektion anses hyppigheden af abort og intrauterin fosterdød at være på 40-50% og hyppigheden af præmatur fødsel <35 g.u. at være på 70%.

Prognosen for fosteret er afhængig af hvornår i graviditeten infektionen med LM optræder. I en fransk materiale var mortaliteten 100% ved < 28g.u., 90% ved g.u.28-30. 41% ved g.u. 32-35, 14% ved g.u.36-37 og 0 % ved g.u. 37-40 men i den sidste gruppe var morbiditeten høj.

I en svensk materiale har man påvist LM hos 1:1000 dødfødte og hos 3,7:1000 tidlig neonatal døde børn.

Patologisk forandringer: Ved infektioner med LM består patologiske forandringer af smågranulomer med fokal nekrose og pus . De findes i de parenchymatøse organer, cerebrum og i det lymfatiske system bl.a. spredt i gastrointestinal kanalen. Suppurative forandringer ses oftest i meninges, conjunctiva, mellemøren og i de nasale sinuser.

Placenta og væv lige under placenta anses for at være immunsupprimeret og særlig modtagelig for LM. Infektion i placenta viser sig som placentitis med smånekrotiske områder i vilje chorii og basal decidua.

Diagnose af LM infektionen stilles ved isolationen af LM fra blodet eller fra den inficerede materiale og med de serologiske tests. Fæces dyrkning er positiv hos 5% af raske kvinder og hos formentlig op til 40% gravide kvinder.

Bloddyrkning er positiv hos ca. 50% af inficerede med LM.

Syfilis

har tidligere været en betydende årsag til alvorlig fosterskade. Imidlertid er der en tiltagende forekomst af sygdommen i specielt Østeuropa, og man bør derfor være agtpågivende overfor importerede tilfælde af syfilis til Danmark.

Risikoen for transmission til fosteret er afhængig af stadiet af syfilisinfektionen hos den gravide og tidspunktet i graviditeten hvor smitte sker. Da fosterskaderne ikke er relateret til selve syfilis spirochæten, men til det inflammatoriske respons af infektionen, vil tidligt indsat behandling med store penicillindoser forebygge eller reducere irreversible skader eller fosterdød. Ubehandlet skønnes 20-40% af smittede børn at ville dø intrauterint eller neonatalt.

Transmissionsrate for ubehandlet S i graviditeten:

1.stadie.	29%	3% dødfødte	26% lev.fødte, inficerede
2.stadie.	59%	20% "	39% "
Tidlig latent fase	50%	17% "	33% "
Sen latent fase	13%	5% "	8% "

Intrauterin infektion med S i 1. og 2.stadie resulterer i ca. 50% dødfødte, præmaturfødte eller neonatal døde børn og ca. 50% børn er lev.fødte med neonatal S infektion.

Intrauterin S infektion i den tidlige latente fase resulterer i 20% raske, 40% børn med kongenit syphilis, 20% præmature, 16% dødfødte og 4% neonatal døde børn.

Intrauterin infektion i den sene latente fase resulterer i 70% raske, 10% dødfødte, 9% præmature, 1 % neonatal døde og 10% børn med kongenit syphilis.

Infektionen spredes oftest transplacentær, hæmatogen og kan involvere alle føtale organer.

Forandringer består i perivaskulær infiltration med lymfocytter, plasmaceller og histiocytter, -obliterativ endoarteritis og fibrose.

Placenta inficeret med S er stor og tyk, bleg og både placenta og navlesnoren kan indeholde TP.

Den dødfødte foster er macereret, der er hudforandringer i form af bullae eller papullae. Leveren er stor ligesom milt, der er fibrose og øget ekstramedullær hæmatopoese. I lungerne ses "pneumonia alba". Der er pancreatitis, glomerulopathi, osteochondritis og periostitis. I tarmen ses submucosal inflammation. der er fibrose og inflammation i CNS. Der kan være hydrops.

“TORCH”-prøver

”TORCH er en forkortelse af toxoplasmose, other agents, rubella, CMV og herpes, som er de infektioner der hyppigst har været årsag til de alvorlige præ- og perinatale infektioner, og som ofte har det samme lidt brogede symptombillede. Other har i tidens løb inkluderet coxsackie-hepatitis B-, og varicella zoster virus. Begrebet blev primært anvendt i pædiatrien, men senere også ved udredning af gravide med uspecifikke symptomer eller ved ultralyd fund der kunne være infektiøst betinget. Det har på en fin måde bragt opmærksomhed omkring de perinatale infektioner, og har fortsat en fordel som begreb.

Chorioamnionitis

Hyppigheden af chorioamnionitis som årsag til intrauterin fosterdød er omdiskuteret. Sammenligninger er vanskeliggjort af varierende definitioner af dødsfødsel og uensartede kriterier for hvornår dødsfaldet kan tilskrives infektion. Prævalensen af intrauterine dødsfald som kan tilskrives chorioamnionitis er således i forskellige studier rapporteret fra 2-71% (Rayburn W et al 1985, Hovatta O et al 1983, Quinn PA et al 1987). Patogenesen bag den intrauterine fosterdød i forbindelse med chorioamnionitis synes primært at være hypoxi som følge af infarkter og vasculitis. Dette kan igen føre til meconiumafgang, aspiration og intrauterin pneumoni som har en høj dødelighed. In vitro studier har endvidere vist at v. Umbilicalis, ved kontakt med meconium, øjeblikkeligt reagerer med vasokonstriktion. Endelig hæmmer tilstedeværelse af meconium nedbrydelse af bakterier.

Før 30. uge er patogenesen formentlig en anden. Den intrauterine infektion fører til villøst ødem, som ved større udbredning fører til kompression af karrene. GBS og andre ascenderende bakterier medfører oftest et inflammatorisk respons i hinderne, men tilstedeværelse af bakterier intrauterint kan ses uden samtidig inflammatorisk respons i foster eller placenta. Omvendt kan tilstedeværelse af polymorfkernede leucocyter (PML) ses uden samtidig tilstedeværelse af bakterier.

Tolockine et al (2001) fra Lund undersøgte i en 10 års periode 117 intrauterint døde fostre (>28 uger) i forbindelse med obduktion og sammenlignede dem med 126 levendefødte kontroller. Ved mikroskopi af placenta fandt de at påvisning af polymorfkernede leukocyter på den materielle side var forbundet med en signifikant øget risiko for intrauterin fosterdød. Hyppigst fundne bakterier var E.coli og enterococcus faecalis, som begge fandtes signifikant hyppigere ved foetus mortuus end hos levendefødte børn (E. coli: 19% vs 0.8%, OR 30 CI 4.1-600). GBS fandtes langt sjældnere, men ligeledes hyppigere ved foetus mortuus. Risikoen for foetus mortuus var fordoblet hvis både bakterier og inflammation blev påvist (OR 2.3 CI 0.9-5.8) og var 7 gange forøget hvis inflammationen nåede til decidua basalis (OR 7.2 CI 2.8-21.9).

De konkluderede at ved samtidig tilstedeværelse af bakterier i fostrets indre organer og histologisk chorioamnionitis ved et i øvrigt uforklaret tilfælde af foetus mortuus, måtte dødsfaldet tilskrives infektionen. Dette gjaldt i deres undersøgelse 24% (28/116).

I et retrospektivt britisk studie af 630.206 levendefødte og 3591 dødfødte fandtes infektion at være årsag til 64 intrauterine dødsfald i gestationsuge 20-23, heraf 6 med GBS (8%) og 60 dødsfald i uge 24-42, heraf 17 med GBS (23%). I 20.-23. gestationsuge var det kun muligt at foretage sikker mikrobiologisk diagnostik i 54% af tilfældene, i uge 24-42 i 79%. GBS var den hyppigst påviste mikroorganisme i begge grupper (Embleton ND 2001)

I modsætning til disse tal fandt man i et retrospektivt amerikansk studie af 745 dødfødsler i perioden 1990-94 at infektion ikke i nogen tilfælde var den primære dødsårsag. Det blev konkluderet at obduktion og patologisk undersøgelse af placenta gav absolut væsentligste bidrag til klarlæggelse af dødsårsag (Incerpe et al 1995).

Endelig fandt man i et svensk studie fra 1995 at 10 ud af 66 (15%) dødfødsler skyldtes intrauterine infektioner (-tallet inkluderer dødsfald efter langvarig vandafgang). Infektioner var således den hyppigst påviste dødsårsag. GBS kunne dyrkes i 11 tilfælde, -i 4 tilfælde heraf både fra placenta og foster, hvorfor infektionen i disse tilfælde blev betragtet som årsag til dødsfaldet. Fund af GBS alene i cervix blev betragtet som tilfældigt påvist kolonisation (kolonisationsrate i

Sverige 30%). I ingen af tilfældene blev clamydia påvist som årsag til dødsfaldet (Ahlenius I et al 1995)

Samlet konklusion vedr chorioamnionitis (spec GBS og clamydia)

GBS synes i flg flere studier at være en væsentlig faktor for intrauterin fosterdød. Undersøgelse for Clamydia synes ikke at bidrage til fastsættelse af dødsårsagen.

Medfødte misdannelser

Letale misdannelser uden strukturelle kromosomfejl omfatter neuralrørsdefekter, bugvægsdefekter, nyreagenesi (Potters syndrom), svære komplekse hjertefejl, achondrogenesis etc

Antifosfolipid syndrom og trombofili

I et stort fælleseuropæisk kohorte studie blev sammenhængen mellem arvelige trombofili tilstande (faktor V Leiden mutation, antitrombin-, protein S-, og protein C mangel) og fosterdød undersøgt Odds ratio for intrauterin fosterdød (stillbirth) lå mellem 2,0 og 14 afhængig af trombofili arten, idet kvinder med kombinerede defekter havde størst risiko, og kvinder med faktor V Leiden havde mindst risiko (Preston et al 1996).

Forekomsten af antifosfolipid antistoffer (anti cardiolipin, lupusantikoagulans , anti-β2 glycoprotein-I antistoffer) er forbundet med større risiko end vanligt for tromboemboliske komplikationer under graviditeten og et dårligt obstetrisk udkomme i form af højere risiko for tidlig og sen abort samt IUGR og sen fosterdød. Antistofferne forekommer isoleret og som sekundær manifestation til SLE.

Trombofili tilstande og antifosfolipid syndrom giver som bekendt også stærkt øget tendens til tromboemboliske komplikationer hos gravide, og mekanismen bag den øgede risiko for fosterdød er formentlig en trombosering af det intervilløse rum på den materielle side af placenta og dermed en nedsat perfusion (Laude et al 2001). Disse patologiske forandringer kan føre til tidlig og sen fosterdød, IUGR, præeklampsi samt abruptio placenta (Kupferminc et al 1999). I overensstemmelse hermed fandtes patologiske vaskulære læsioner hos 90% af gravide med trombofili (Gris et al 1999).

En anden mekanisme bag fosterdød er nedarvning af trombofilitilstanden til det aktuelle foster, der intrauterint kan få cerebrovaskulære fatale events (Dizon-Townson et al 1997).

Navlesnorskomplikationer

Det angives i litteraturen at navlesnorskomplikationer er en relativ hyppig årsag til FM. Raten af intrauterin fosterdød var 2,7% blandt graviditeter med en knude på navlesnoren sammenlignet med en rate på ½% i graviditeter uden knude (Sornes 2000). Betydningen af navlesnorsomvikling af fosterets hals er derimod mere uafklaret, selvom der er fundet større risiko for intrapartum føtal distress og lavere apgar scores, hvis navlesnoren er omviklet flere gange (Carey 2000).

Marginal og velamentøs insertion af navlesnoren er forbundet med dårlig placentafunktion og større risiko for kar ruptur med fatal udgang for fosteret (Salafia 1990).

Risikoen i forbindelse med navlesnorsfremfald er velkendt.

Intrahepatisk cholestasis

Karakteristisk graviditetsinduceret lidelse med intens hudkløe, specielt i håndflader og fodsåler, og forhøjede leverfunktionspøver samt forhøjede frie galdesyrer. Ætiologien er ukendt, men genetiske og hormonelle faktorer (østrogen) formentlig afgørende. Tilstanden indebærer en ikke fuldstændig kvantificeret risiko for fosterdød i sidste trimester. Der henvises til tidligere Sandbjerg Guideline vedr intrahepatisk cholestase.

Føtomaternel blødning

I et amerikansk studie blev alle tilfælde af sen fosterdød i perioden 1990 - 1994 evalueret med henblik på føtomaternel blødning. Blødningen blev estimeret ved hjælp af Kleihauer-Betke testen. Massiv føtomaternel blødning blev defineret som tilstedeværelsen af mere end 2% føtale erythrocytter i moderens blod. Der blev fundet 4,4% med massiv føtomaternel blødning, og uforklarlig fosterdød var associeret med massiv føtomaternel blødning hos 3,5% . Det anbefales, at alle tilfælde med intrauterin fosterdød får taget Kleihaer test (Samadi et al 1999).

Referencer

- Ahlenius, I, Floberg, J, Thomassen, P. Sixty-six cases of intrauterine fetal death. A prospective study with an extensive test protocol. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74:109.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Genetic evaluation of stillbirths and neonatal deaths. ACOG Committee Opinion No 257. American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC 2001.
- Baena N, Guitart M, Ferreres JC, Gabau E, Corona M, Mellado F et al. Fetal and placenta chromosome constitution in 237 pregnancy losses. *Ann Genet* 2001; 44(2):83-88.
- Brady K, Duff P, Harlass FE, Reid S. Role of amniotic fluid cytogenetic analysis in the evaluation of recent fetal death. *Am J Perinatol* 1991; 8(1):68-70.
- Smith A, Bannatyne P, Russell P, Ellwood D, den Dulk G. Cytogenetic studies in perinatal death. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1990; 30(3):206-210.
- London: Churchill Livingstone, 1999: 1017-1036.
- Bove, KE. Practice guidelines for autopsy pathology: the perinatal and pediatric autopsy. Autopsy Committee of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121:368.
- Carey, JC, Rayburn, WF. Nuchal cord encirclements and risk of stillbirth. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 69:173.
- Cnattingius, S, Bergstrom, R, Lipworth, L, Kramer, MS. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 1998; 338:147.
- Dizon-Townson DS, Nelson LM et al. The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 902
- Embleton ND Fetal and neonatal death from maternally acquired infection. *Ped Perinatal Epid* 2001;15:54-60
- Fretts, RC, Schmittiel, J, McLean ,FH, et al. Increased maternal age and the risk of fetal death. *N Engl J Med* 1995; 333:953.
- Farra C, Giudicelli B, Pellissier MC, Philip N, Piquet C. Fetoplacental chromosomal discrepancy. *Prenat Diagn* 2000; 20(3):190-193.
- Faye-Petersen, OM, Guinn, DA, Wenstrom, KD. Value of perinatal autopsy. *Obstet Gynecol* 1999; 94:915.
- Gould S. The Postmortem. In: Rodeck C, Whittle M, editors. *Fetal Medicine: Basic Medicine and Clinical Practice* 10(1):32-34..
- Gris JC et al. Case control study of frequency of thrombophilic disorders in couples with late foetal loss and no thrombotic antecedents. The Nimes Obstetricians and Haematologists Study (NOHA). *Thromb Haemost* 1999; 81:891
- Hovatta O et al. Causes of stillbirth: a clinicopathological study of 243 patients. *Br J Obstet Gynecol* 1983; 90: 691-6
- Incerpi, MH, Miller, DA, Samadi, R, et al. Stillbirth evaluation: what tests are needed?. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:1121.
- Jolly, M, Sebire, N, Harris, J, et al. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Hum Reprod* 2000; 15:2433.
- Kupferminc MJ, Eldor A, Steinmann N et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with

- complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340: 9
- Laude, I, Rongieres-Bertrand, C, Boyer-Neumann, C, et al. Circulating procoagulant microparticles in women with unexplained pregnancy loss: a new insight. *Thromb Haemost* 2001; 85:18.
- Ledbetter DH, Zachary JM, Simpson JL, Golbus MS, Pergament E, Jackson L et al. Cytogenetic results from the U.S. Collaborative Study on CVS. *Prenat Diagn* 1992; 12(5):317-345.
- Neiger R, Croom CS. Cytogenetic study of amniotic fluid in the evaluation of fetal death. *J Perinatol* 1990; Owen, J, Stedman, CM, Tucker, TL. Comparison of predelivery versus postdelivery Kleihauer-Betke stains in cases of fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:663.
- Peterson K. Diagnostic evaluation of fetal death with special reference to intrauterine infections (thesis). Karolinska University Press, Stockholm 2002.
- Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996;348:913-6
- Rayburn W et al. The stillborn fetus. Placental histologic examination in determining the cause. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 637-40
- Saal HM, Rodis J, Weinbaum PJ, DiMaggio R, Landrey TM. Cytogenetic evaluation of fetal death: the role of amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1987; 70(4):601-603.
- Salafia, CM, Vintzileos, AM. Why all placentas should be examined by a pathologist in 1990. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1282.
- Saller, DN Jr, Lesser, KB, Harrel, U, et al. The clinical utility of the perinatal autopsy. *JAMA* 1995; 273:663.
- Samadi R, Greenspoon JS, Gviazda I, Settlege RH, Goodwin TM. Massive fetomaternal hemorrhage and fetal death: are they predictable. *J Perinatal* 1999; 19: 227
- Sheppard, BL, Bonnar, J. Uteroplacental hemostasis in intrauterine fetal growth retardation. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25:443.
- Sheppard BL, Bonner J. Uteroplacental hemostasis in intrauterine fetal growth retardation. *Semin Thromb Hemost* 1999;25: 443.
- Stephansson O. Epidemiological studies of stillbirth and early neonatal death (thesis). Karolinska University Press, Stockholm 2002.
- Sornes, T. Umbilical cord knots. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:157.
- Tolockine E. Intrauterine infection may be a major cause of stillbirth in Sweden. *Acta* 2001;80:511-518
- Tuthill, DP, Stewart, JH, Coles, EC, et al. Maternal cigarette smoking and pregnancy outcome. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1999; 13:245.
- Quinn PA et al Chorioamnionitis. Its association with pregnancy outcome and microbial infection. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 379-87

Obstetrisk-Patologisk Udvalgs arbejde:

-foreligger som en fælles rapport til Sandbjerg2003 og DSPACs bestyrelse. Rapporten omfatter endvidere en *fosterjournal* med både *en obstetrisk del* og *en obduktionsrekvisitions del* (begge i et format der er egnet til databasering og anvendelse i forbindelse med elektronisk journal), *retningslinier for fosterobduktion* samt, vejledning om *transport af fostre og perinatalt døde*

Bilag:

- **Rapport fra Obstetrisk-Patologisk udvalg om intrauterin fosterdød.**
- **1. Undersøgelingsprogram ved fosterdød**
- **2. Fosterjournal- obstetrisk del**
- **3. Fosterjournal-obduktionsrekvisition**
- **4. Retningslinier for fosterobduktion**
- **5. Transport af fostre og perinatalt døde**

Graviditetspåvirkninger og føtale symptomer ved smitte med udvalgte infektionssygdomme præ- eller perinatalt.

	Afh. af * gest.alder	Abort / Fosterdød	Misdannelser	Graviditets påvirkning	Fetal eller neonatal skade	Subklinisk med mulig senskade
Toxoplasmose	Ja	Ja / Ja	-	Hydrops,	Neurologisk. Hydrocephalus. Chorioretinitis,	+
CMV	Ja	Ja / Ja	Cor, CNS, tænder	IUGR, hydrops, præterm fødsel	Neurologisk. Døvhed. Chorioretinitis	+
Parvovirus	Ja	Ja / Ja	-	Hydrops, polyhydramnios	Ingen, hos overlevende.	-
Rubella	Ja	Ja / Nej	Cor, øje, øre, CNS	IUGR, hydrops,	Neurologisk. Døvhed. Retinopati	+
HIV	Ja	Ja / Nej	usikkert (CNS, kraniet)	(IUGR, præterm fødsel)**	Encephalopati-Infektioner-AIDS	-
Syfilis	Ja	Ja / Ja	CNS	IUGR, hydrops præterm fødsel)	Neurologisk, hud, knogle, multiorgan affektion	+
Herpes	Ja	Ja / Nej	(CNS, øje)	(IUGR, præterm f.)	Encephalitis. Multiorgan og/eller muco-cutan affektion	-
Hepatitis-B	Ja	Nej / Nej	-	Præterm føds.	Akut eller kronisk hepatitis	-
Hepatitis-A	Ja	Nej / Ja	-	Præterm fødsel	-	-
Gr. B. Strept	-	Ja / Ja	-	PROM, Præterm f., amnionit,	Sepsis, pneumoni, meningitis	-
Varicella	Ja	Ja / Ja	(VZ-syndrom/multiorgan)	IUGR, præterm fødsel	Neonatal varicella affektion eller herpes zoster	+
Morbilli	Ja	Ja / Ja	-	Præterm fødsel	Kongenit morbilli	-
Parotitis	Ja	Ja / (Nej)	-	-	(Parotitis,pneumoni)	-
Listeria	-	Ja / Ja	-	Hydrops, præterm f., amnionit,	Pneumoni,meningitis, dissemineret affektion	-
Enterovirus	Ja	(Ja / Ja)	-	-	Hepatitis, meningitis, encephalo-myocarditis	-
HPV	-	Nej / Nej	-	-	Juvenile larynx papillomer, ano-genitale condylomer	+
Gonokokker	-	Ja / Nej	-	(PROM, præterm føds., amnionit,)	Neonatal conjunctivitis, (meningitis, septisk arthritis)	-
Chlamydia	-	Nej / (Ja)	-	(IUGR, PROM)	Neonatal conjunctivitis, pneumoni	-
Tuberkulose	-	(Ja) / Ja	-	(Endometritis)	Kongenit tuberkulose	-
Malaria	-	Ja / Ja	-	Præterm fødsel	Kongenit malaria med febril almen sygdom	-

* Risiko for smitte af barnet og sværhedsgrad af skader afhængig af smittetidspunktet under graviditeten.

** Evt. relateret til forhold forbundet med risikogruppen, fremfor HIV-infektionen i sig selv.

() Angiver at tilstanden / fundene er beskrevet, men uden at være hyppigt forekommende