

Noe å lære av

En gravid kvinne med akutt nyresvikt

Heidi Frostad Sivertsen*

heidi.frostad.sivertsen@stolav.no
Kvinneklinnen

Liisa Mortensen

Mikrobiologisk avdeling

Nordlandssykehuset Bodø
8092 Bodø

*Nåværende arbeidssted:
Kvinneklinnen
St. Olavs Hospital
7006 Trondheim

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se kommentar side 1614

Se også kunnskapsprøve
på www.tidsskriftet.no/quiz

En 23 år gammel førstegangsggravid kvinne som fra tidligere stort sett var frisk, ble innlagt i lokalsykehus ved svangerskapslengde 22 uker + 2 dager, med en seks dagers sykehistorie med generell sykdomsfølelse, feber opptil 40 °C, kvalme, oppkast og anoreksi. I tillegg hadde hun fått økende ansiktsødemer, korsryggssmerter, hodepine og synsforstyrrelser. Svangerskapet hadde vært ukomplisert frem til det aktuelle. Hun var normotensiv. Blodprøvene viste kreatinin 236 µmol/l, karbamid 13 mmol/l, urat 410 µmol/l, leukocytter 15,0 · 10⁹/l, CRP 106 mg/l og trombocytter 86 · 10⁹/l. Leverprøvene var normale. Urinstiks viste proteinuri +3 og blod +1. Urinmikroskopi viste rikelig med erytrocytter samt enkelte leukocytter og kornete sylindere.

Pasienten hadde altså en akutt nyresvikt. Differensialdiagnostisk vurderte vi blant annet akutt pyelonefritt, akutt glomerulonefritt, preeklampi og HELLP-syndrom (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets).

Akutt pyelonefritt er den vanligste alvorlige medisinske komplikasjonen i svangerskapet og en hyppig årsak til sepsis hos gravide. Akutt glomerulonefritt kan være vanskelig å skille fra preeklampi, og er forbundet med økt perinatal morbiditet og mortalitet. Alvorlig preeklampi, eventuelt med HELLP-syndrom, er den vanligste årsaken til akutt nyresvikt hos gravide (1).

Feber, forhøyet leukocytverdi og relativt høy CRP kunne tale for en akutt infeksjonssykdom. Urinstiks viste imidlertid ingen

leukocytter og urinmikroskopi viste kun enkelte leukocytter, hvilket talte mot urinveisinfeksjon og akutt glomerulonefritt.

Kvinnen ble overflyttet til Nordlandssykehuset i Bodø med mistanke om alvorlig preeklampi eller HELLP-syndrom. Ved ankomst hadde kreatininnivået steget til 273 µmol/l. Karbamidkonsentrasjonen var uendret, urat 440 µmol/l, leukocytter 16,7 · 10⁹/l, CRP 114 mg/l og trombocytter 79 · 10⁹/l. Leverprøvene var fortsatt normale. Diuresen var sparsom og ultralydundersøkelse av nyrene viste normale forhold. Abdominal ultralyd viste et foster i hodeleie, normal tilvekst, upåfallende placenta og normal mengde fostervann.

Pasienten ble observert med mistanke om alvorlig preeklampi eller HELLP-syndrom, og vi vurderte snarlig forløsning på maternell indikasjon. Hun hadde imidlertid normalt blodtrykk og ingen hodepine eller epigastriesmerter. Det var fallende trombocytterverdier, men normale leverprøver, normal hemoglobinnivå og ingen tegn til hemolyse. Vi valgte å observere henne videre og utrede henne i samarbeid med nefrolog.

Dagen etter innkomsten utviklet pasienten anuri, økende dyspné og økende smerter i muskulaturen og i korsryggen. Kreatininnivået steg ytterligere til 575 µmol/l. Hun ble overflyttet til intensivavdelingen og behandling med diuretika i høy dose kombinert med mannitol. Dette hadde imidlertid ikke effekt, og hun ble etter hvert overhydrert. Det ble lagt inn dialysekateter og hemodialyse ble utført tre ganger før kreatinverdien viste fallende tendens. Etter andre dialyse tilkom økende uteruskontraksjoner samt økende vaginal fluor med blodtilblandet slim.

Når gravide kvinner får akutte medisinske sykdommer, må man alltid overveie hvordan dette vil påvirke svangerskapet. Det må vurderes hvordan mors sykdom og behandling av denne vil påvirke fosteret, hvor stor risiko det er for prematur fødsel, og om kvinnen eventuelt bør forløses på maternell indikasjon ved f.eks. alvorlig preeklampi eller HELLP-syndrom.

Indikasjon for dialyse vil være den samme hos gravide og ikke-gravide pasienter. I hovedsak er det elektrolyttforstyrrelser og kliniske tegn som avgjør dialysebehovet.

Vår pasient hadde en svangerskapslengde på 22 uker + 5 dager da hun fikk økende ute-

ruskontraksjoner. I nasjonale retningslinjer er grensen for aktiv behandling med tokolyse og steroider for lungemodning hos fosteret satt til en svangerskapslengde på 24 fullgatte uker, med individuell vurdering mellom svangerskapsuke 23 + 0 dager og svangerskapsuke 23 + 6 dager. Vi valgte å gi vår pasient tokolytisk behandling med terbutalin tabletter, men ikke steroider for lungemodning.

Hun hadde god effekt av den tokolytiske behandlingen og kontraksjonene opphørte raskt. Cervix var upåvirket. Hun ble gradvis bedre både klinisk og laboratoriemessig, og ble overflyttet til lokalsykehuset etter at kreatinverdien var normalisert.

Virusserologi som ble tatt under oppholdet og utført med EIA-teknikk, viste at hun hadde antistoff av både IgM- og IgG-klasse mot Hantavirus, hvilket taler sterkt for en aktuell infeksjon med nephropathia epidemica.

Hun fødte ved lokalsykehuset i svangerskapsuke 38. Det var en ukomplisert vaginal seteforløsning. Barnet, en gutt, hadde fødselsvekt 3 160 g, lengde 49 cm og apgarskåre 5–9–10. Det ble dessverre ikke gjort serologisk undersøkelse av barnet, som er friskt.

Andre kliniske erfaringer

Ved Nordlandssykehuset, Bodø har det i tiden 1994–2002 vært innlagt ytterligere to gravide kvinner med nephropathia epidemica. Begge var i 3. trimester. Hos den ene ble nephropathia epidemica mistenkt ved innleggelsen, mens den andre ble innlagt med mistanke om HELLP-syndrom. Begge hadde influensaliknende symptomer, feber, akutt nyresvikt, lett forhøyede transaminaseverdier og lett forhøyet CRP. Ingen av dem trengte behandling med dialyse. Den ene kvinnen ble forløst ved akutt keisersnitt med mistanke om HELLP-syndrom, mens den andre fødte ved lokalsykehus til termin.

Begge hadde IgM- og IgG-antistoff mot Hantavirus påvist med EIA-teknikk. Ved serologisk undersøkelse av barna ble det påvist antistoff av IgG-klasse, men ikke av IgM-klasse mot Hantavirus. Bare ett av barna ble undersøkt etter tre måneder, og da kunne antistoff ikke påvises.

Diskusjon

Nephropathia epidemica er en mild form for hemoragisk febersykdom med renalt syndrom. Den er forårsaket av Puumala-virus, den nordeuropeiske varianten av Hantavirus.

Hantavirus er et RNA-virus som har ulike gnagere som vert og forårsaker hemoragiske febersykdommer med renalt syndrom i forskjellige deler av verden. Dobrava-virus forekommer vesentlig på Balkan og gir et mer alvorlig sykdomsbilde. Saaremaa-virus forekommer i Øst-Europa, men er mindre kartlagt enn de to øvrige (2). I Asia forekommer Hantaan-virus som gir de mest alvorlige sykdomsbildene og en ikke uvesentlig mortalitet. I USA finnes flere typer Hantavirus som forårsaker lungeødem og eventuelt ARDS (Hantavirus pulmonary syndrome).

I 1977 ble et agens som kunne forårsake nephropatia epidemica isolert i klatremus (*Clethrionomys glareolus*) som var fanget i Puumala i Finland. Virus overføres til mennesker fra smågnagere i endemiske områder. Smitte skjer via innånding av virus fra gnagersekreter som urin, spytt og avføring. Nephropatia epidemica forekommer hovedsakelig i vintermånedene med en insidenstopp hvert 3.–4. år, noe som gjenspeiler gnagerbestandens årsvariasjoner. Sykdommen er vanligst hos voksne menn. En smittet gnager er kronisk infisert og skiller ut virus i lang tid, kanskje resten av sitt liv. Inkubasjonstiden er 1–8 uker. Anamnestic har pasienter ofte ryddet i kjeller eller loft, arbeidet med ved eller vært i kontakt med ekskretter fra gnagere ute i skog og mark.

Typiske symptomer er influensaliknende sykdom med høy feber, rygg- og magesmerter, hodepine, kvalme og anoreksi. Synsforstyrrelser med akutt myopi er nesten diagnostisk. De fleste pasientene har proteinuri, hematuri og nyresvikt med forhøyet kreatininnivå. CRP er vanligvis moderat forhøyet og trombocytallet lavt, og mange får lett stigning av leververdiene (3).

I Norge forekommer sykdommen hyppigst i Oppland, Hedmark, Vest-Agder og Nordland. De siste ti årene er det årlig meldt 30–50 tilfeller av nephropatia epidemica. I 1998 ble det imidlertid meldt hele 228 tilfeller. Seroprevalensen i Norge er på inntil 5 %, trolig mer i de endemiske områdene.

Diagnosen stilles ved påvisning av IgM-antistoffer mot Hantavirus. Også IgG-antistoffer dannes tidlig i forløpet, og er regelmessig til stede når sykdommen diagnostiseres. 5–6 % av pasientene trenger dialyse, men prognosen er god (4). Blodprøver som er tatt tidligere enn 7–10 dager etter symptomdebut, kan gi falskt negativt resultat og bør gjentas. Til diagnostikken ble det hos oss i alle tilfellene brukt en kommersiell ELISA-test (Progen), som påviser IgG- og IgM-antistoff mot Puumala-virus. Testen påviser i mindre grad antistoff mot andre Hantavirus. Påvisning av IgG-antistoff mot Puumala-virus har sensitivitet på 99 % og spesifisitet på 97 %. Tilsvarende for IgM-antistoff er henholdsvis 100 % og 99 %. Det finnes også en hurtigtest for påvisning av IgM-antistoff mot Puumala-virus. Testen har sensitivitet på 97–100 % og spesifisitet på 97–99 %, men etter vår erfaring er avlesning av denne testen ikke alltid like entydig (5). IgG-antistoff dannes tidlig i sykdomsforløpet og kan brukes diagnostisk i en indirekte immunfluorescens-test. Immunfluorescensen har forskjellig utseende avhengig av om IgG-antistoff er dannet ved en aktuell infeksjon eller stammer fra en tidligere gjennomgått infeksjon. Testens avlesning krever erfaring, og den er først nylig blitt kommersielt tilgjengelig (6).

Alle våre pasienter kom fra Helgeland, som er endemisk område for nephropatia epidemica. Alle hadde en ukes sykehistorie med influensaliknende symptomer og feber. Rygg- og flankesmerter ble beskrevet hos to av dem. Alle hadde proteinuri og forhøyet CRP, én hadde hematuri og alle hadde forhøyet kreatininnivå, herav to som hadde verdier over 550 µmol/l. Bare én av våre tre gravide pasienter trengte hemodialyse. Det finnes ingen opplysninger om dialysebehovet hos gravide.

Hos de to barna der det ble gjort serologiske undersøkelser kunne vi påvise IgG-antistoff mot Hantavirus ved fødselen. Kontrollprøver av ett av barna viste fallende nivå

og negativ IgG etter tre måneder, noe som bekrefter at antistoffene var overført transplacentært. Det er tidligere rapportert at den nordeuropeiske varianten av Hantavirus, i motsetning til koreansk hemoragisk feber, ikke smitter intrauterint (7–9). Våre funn er i samsvar med dette.

Nephropatia epidemica kan hos gravide mistolkes blant annet som pyelonefritt, glomerulonefritt, kolecystitt, alvorlig pre-eklampsi og HELLP-syndrom. Både hos gravide og hos andre pasienter kan denne sykdommen gi symptomer fra mange organsystemer, og den bør ofte være med i de differensialdiagnostiske vurderingene, spesielt i høyendemiske områder.

Manuskriptet ble godkjent 22.2. 2006.

Litteratur

1. Nzerue CM, Hewan-Lowe K, Nwawka C. Acute renal failure in pregnancy: a review of clinical outcomes at an inner-city hospital from 1986–1996. *J Natl Med Assoc* 1998; 90: 486–90.
2. Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A et al. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 653–61.
3. Lähdevirta J, Savola J, Brummer-Korvenkontio M et al. Clinical and serological diagnosis of nephropatia epidemica, the mild type of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect* 1984; 9: 230–8.
4. Mustonen J, Brummer-Korvenkontio M, Hedman K et al. Nephropatia epidemica in Finland; a retrospective study of 126 cases. *Scand J Infect Dis* 1994; 26: 7–13.
5. Hujakka H, Koistinen V, Eerikäinen P et al. New immunochromatographic rapid test for diagnosis of acute Puumala virus infection. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2146–50.
6. Vapalahti O, Kallio-Kokko H, Närvalä A et al. Human B-cell epitopes of Puumala virus nucleocapsid protein, the major antigen in early serological response. *J Med Virol* 1995; 46: 293–303.
7. Silberberg L, Rollin P.E, Kerouani et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome and pregnancy: a case report. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87: 65.
8. Nielsen E. Hantavirusssykdom under graviditet. *Ugeskriftet* 2000; 162: 5218–9.
9. Kim WD, Park YK, Lee HW et al. A case of fetal death after maternal infection of Korean hemorrhagic fever. *Korean J Infect Dis* 1978; 10: 36–40.