

En seks uker gammel gutt med pneumoni og ekstrem leukocytose

Et spedbarn i svært dårlig allmenntilstand og med alvorlig nedre luftveisinfeksjon ble innlagt i vår barneavdeling. Kunne den uttalte leukocytosen hjulpet oss til å stille diagnosen tidligere?

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se kommentar side 939 og kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

En seks uker gammel gutt som var født fire uker før termin, ble innlagt i redusert allmenntilstand etter fem dager med feber og hoste. Pasientens eldre søster hadde hatt langvarig hoste forut for innleggelsen. Han veide 4,1 kg. Respirasjonen var anstrengt med nesevingespill og interkostale inndraginger. Respirasjonsfrekvensen var 70 per minutt, pulsen 174 per minutt, oksygenmetningen 88 % uten ekstra oksygen og temperaturen var 37,4 °C. Han var kald perifert. Hemoglobin var 12,5 g/100 ml, leukocytter $37,4 \cdot 10^9/l$, trombocytter $648 \cdot 10^9/l$ og CRP 77 mg/l.

Man oppfattet dette som alvorlig pneumoni og mulig sepsis. Det ble tatt nasopharynxprøve med henblikk på RS-virus og pertussis. I journalen ble det anført at mistanken om kikhoste var liten, da han ikke hadde hatt kiking eller apnéanfall.

Det ble gitt ampicillin og tobramycin intravenøst. Leukocyttkonsentrasjonen steg til $104 \cdot 10^9/l$. På dag 1 og 9 var andelen nøytrofile celler hhv. 35 % og 54 %. Røntgen thorax viste høyresidig massiv og homogen apikal fortetning. Første døgn ble det observert to anfall med rykninger i høyre arm av 20 sekunders varighet. Pasientens tilstand forverret seg med økende respirasjonssvikt og hyperkapni, og han ble derfor intubert og respiratorbehandlet fra dag 2. Han hadde dårlig diurese og det ble gitt furosemid. Det ble på ny observert krampet i høyre arm. Det ble gitt tiopental som stoppet krampene.

Den ekstreme leukocytosen fikk legene til å mistenke leukemi. Pga. lav diurese ble også patologisk økt ADH-utskilling (SIADH) mistenkt. Det hadde ikke vært komplikasjoner i forbindelse med svangerskap og fødsel som kunne disponere for krampene. Det ble anført i journalen at EEG og CT caput burde utføres når situasjonen stabiliserte seg. Bakteriell meningitt ble vurdert som differensialdiagnose.

Blodutstryk viste ikke tegn til malignitet. Spinalpunksjon ga klar spinalvæske. På dag 4 var det lettere å ventilere pasienten. CRP- og leukocyttverdiene falt. Han hadde fortsatt luftveisobstruksjon, og inhalasjon med racemisk adrenalin ga god effekt av. Igjen kom

det kortvarige krampet, og det ble startet med fenobarbital. På dag 5 ble bakterien *Bordetella pertussis* påvist ved PCR-undersøkelse. EEG tatt samme dag viste livlig epileptiform aktivitet.

Pasienten ble nå vurdert til å ha kikhoste med mulig sekundær bakteriell pneumoni. Encefalitt ble vurdert som mulig forklaring på status epilepticus.

Da det forelå positivt svar med henblikk på pertussis, ble det igangsatt behandling med erytromycinmikstur. Pasienten fikk også fosfentoin intravenøst, men EEG viste fortsatt epileptiform aktivitet. Pasienten fikk så narkose med kontinuerlig infusjon av tiopental. Dette kuperte synlige krampet, men EEG var uendret.

For å vurdere behandlingseffekten av fenobarbital, fosfentoin og tiopental ble det tatt EEG 1–2 ganger per dag. Man antok at den epileptiske aktiviteten på EEG ville forsvinne med økende konsentrasjoner av tiopental i serum, og økte infusjonshastigheten fra 6,7 til 9 mg/kg per time på dag 7. Grunnet forsendelse til annet sykehus ble s-tiopentalsvarene tilgjengelige først dagen etter. S-tiopental var 14,5 mg/l ($60 \mu\text{mol/l}$) på dag 7 og 51,5 mg/l ($213 \mu\text{mol/l}$) på dag 9.

Dag 8 viste EEG stort sett suppressert cerebral bakgrunnsaktivitet og ingen sikker epileptiform aktivitet. Dag 9 hadde pasienten stigende kreatininnivå, sparsom diurese og furosemid hadde ingen effekt. Han ble hypotensiv og det ble startet noradrenalininfusjon. EEG viste nå helt suppressert bakgrunnsaktivitet og ingen epileptiforme komponenter. Tiopental ble seponert. På ettermiddagen fikk pasienten nodal erstatningsrytme og mer uttalt hypotensjon. Det var kortvarig effekt av atropin og adrenalin intravenøst samt volumterapi. Pasienten døde av sirkulasjonssvikt. Foreldrene ønsket ikke obduksjon.

Diskusjon

Kikhoste forårsakes av bakterien *B. pertussis*. Insidensen av kikhoste har økt i Norge de senere år, og var i 2004 168 per 100 000 innbyggere (1). Symptomer og tegn hos

spedbarn er ofte uspesifikke, og manglende kiking og apnéanfall er ikke uvanlig. De første symptomene på sykdommen kan være cyanose eller matningsproblemer (2).

I et publisert pasientmateriale med ni tilfeller av alvorlig kikhoste hos nyfødte under sju uker var respirasjonssvikt nødvendig på grunn av krampet hos to og apné og respirasjonssvikt hos sju av dem. Komplikasjoner omfattet hypotensjon hos sju, pulmonal hypertensjon hos én, pneumothorax hos to, krampet hos fem og sekundærinfeksjon hos fem. To ble henvist til ekstrakorporal membranoksygenering, hvorav en døde. Seks av de ni barna døde (3). Paroksysmal hoste ble bare rapportert hos fem, og kiking ble ikke beskrevet hos noen. Det var flere granulocytter enn lymfocytter hos fem av de ni barna. Svært uttalt leukocytose er karakteristisk ved kikhoste, men både lymfocytter og granulocytter kan dominere. Høyt leukocyttall og pneumoni hevdes å gi dårlig prognose (4). Videre kan leukocyttaggregater i lungesirkulasjonen kanskje gi pulmonal hypertensjon (4).

Pulmonal hypertensjon ser ut til å være karakteristisk ved alvorlig kikhoste og kan muligens også skyldes at pertussistoksinet øker nivået av sykklisk AMP i lungeendotel. Selv om mekanismen neppe er helt klarlagt, er behandling med immunglobulin mot toksinet forsøkt. Videre reduserte utskiftings-transfusjon antall leukocytter betydelig og bedret oksygeneringen. Det er usikkert om medikamentell behandling av pulmonal hypertensjon ved kikhoste er virksomt, men vasodilatorer som ikke virker via det adrenerge systemet, kan ha effekt (5). Ekstrakorporal membranoksygenering har vært forsøkt i økende grad, men få har overlevd (5, 6). Hos vår pasient ble det ikke utført ekkokardiografi, og pulmonal hypertensjon ble ikke vurdert. Siden oksygeneringen var god frem til dag 9, ble heller ikke ekstrakorporal membranoksygenering vurdert.

Hjerneaffeksjon ved kikhoste forekommer sjelden, men kan ses hos 1,4 % av pasienter under to måneder (7). Hos vår pasient ble det de første døgnene observert krampet som lot seg kupere av tiopental, men EEG tatt på dag 5 viste status epilepticus uten synlige krampet. Det bør derfor være lav terskel for å få utført EEG hos disse pasientene. Encefalopati ved kikhoste tilskrives ofte hypoksi. Hyponatremi kan også gi krampet. Vi har verken holdepunkter for hypoksi eller hyponatremi hos vår pasient. En mulig mekanisme for pertussisencefalopati kan være en immunologisk respons i

sentralt nervesystemet mot pertussisantigen. Cytokiner kan trolig også lages i hjernen selv om pertussisinfeksjonen er i luftveiene.

Tiopental brukes ofte ved status epilepticus, men akkumuleres i fettvev. I tillegg ses induksjon av enzymer i lever slik at metabolismen økes. Dette gjør at det er vanskelig å styre behandlingen uten serummålinger. Antikonvulsivt referanseområde for tiopental er heller ikke entydig. Noen angir 60–100 mg/l, mens andre angir at konsentrasjoner på 11,9–50,2 mg/l gir adekvat antikonvulsiv effekt (8). I en artikkel beskrives åtte barn med alvorlig epilepsi som ble behandlet med tiopental infusjon i doser på 7,5 mg/kg (9). Hos disse barna varierte maksimal serumkonsentrasjon fra 17 mg/l til 229 mg/l. Det var ikke opplysninger om samtidig pulmonal hypertensjon. Siste s-tiopentalverdi hos vår pasient var 51,5 mg/l. Det er derfor usikkert om kombinasjonen tiopental og pulmonal hypertensjon kan ha bidratt til blodtrykksfall og nyresvikt hos vår pasient.

Behandlingen av alvorlig kikhosteinfeksjon kan kreve hurtige analyser av serum-tiopentalkonsentrasjonen, kontinuerlig EEG-overvåking og kanskje behandling med ekstrakorporal membranoksygenering. Vi synes derfor det er naturlig at Rikshospitalets intensivavdeling for barn kontaktes tidlig.

I Norge ble en helcellevaksine mot kikhoste innført i 1952. Fra 1998 ble denne vaksinen erstattet av en acellulær vaksine med betydelig mindre bivirkninger. Vaksinen gis ved tre, fem og 11 måneders alder og gir ca. 80 % beskyttelse (10). Epidemiologiske vurderinger under kikhosteutbruddet i 1997–98 viste at vaksinerte barn har god immunitet mot kikhoste frem til toårsalderen. Deretter avtar immuniteten gradvis. Derfor kan eldre barn og voksne få mildere infeksjoner som ikke erkjennes som kikhoste. De kan likevel smitte uvaksinerte spedbarn. En boosterdose med kikhostevaksine til barn i tidlig skolealder vil imidlertid kunne forebygge infeksjon hos eldre barn og voksne. Denne vaksinen tilbys alle norske 2. klassinger fra og med skoleåret 2005/2006.

David Nystad*

david.nystad@unn.no

Akuttmedisinsk avdeling, Nordlandssykehuset
8092 Bodø

Erik Waage Nielsen

Akuttmedisinsk avdeling, Nordlandssykehuset
og Universitetet i Tromsø

* Nåværende adresse:

Anestesiavdelingen
Universitetssykehuset Nord-Norge
9038 Tromsø

Litteratur

1. Dudman SG, Trøseid M, Jonassen TØ et al. Kikhoste – et økende problem i Norge. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 305–8.
2. Faye-Lund A, Syversen G, Wathne KO. Kikhoste hos barn. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 1938–40.
3. Smith C, Vyas H. Early infantile pertussis; increasingly prevalent and potentially fatal. Eur J Pediatr 2000; 159: 898–900.
4. Pierce C, Klein N, Peters M. Is leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection? Intensive Care Med 2000; 26: 1512–4.
5. Surridge J, Segedin ER, Grant CC. Pertussis requiring intensive care. Arch Dis Child 2007; Arch Dis Child 2007; 92: 970–5.
6. Halasa NB, Barr FE, Johnson JE et al. Fatal pulmonary hypertension associated with pertussis in infants: does extracorporeal membrane oxygenation have a role? Pediatrics 2003; 112: 1274–8.
7. Farizo KM, Cochi SL, Zell ER. Epidemiological features of pertussis in the United States, 1980–1989. Clin Infect Dis 1992; 14: 708–19.
8. Russo H, Bressolle F. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of thiopental. Clin Pharmacokinet 1998; 35: 95–134.
9. Eriksson K, Baer M, Kilpinen P et al. Effects of long barbiturate anaesthesia on eight children with severe epilepsy. Neuropediatrics 1993; 24: 281–5.
10. Nøkleby H, red. Veiledning om vaksinasjon. Oslo: Statens institutt for folkehelse, 1996.

Manuskriptet ble mottatt 22.6. 2006 og godkjent 28.10. 2007. Medisinsk redaktør Odd Terje Brustugun.

Kommentar

Septisk sjokk hos barn – er behandlingen aggressiv nok?

David Nystad & Erik Waage Nielsen presenterer i dette nummer av Tidsskriftet en dramatisk sykehistorie hos et lite barn. Kasuistikken kan være utgangspunkt for refleksjoner over hvordan man selv og egen arbeidsplass er forberedt på oppgaven å diagnostisere og behandle et slikt barn.

Jeg vil få komme med tanker rundt til forhold. Første punkt: Forfatterne spør innledningsvis «Kunne den uttalte leukocytosen hjelpe oss til å stille diagnosen tidligere?» Svaret på det tror jeg er ja. Hvis man har stått overfor alvorlig kikhoste og observert en slik leukocytose, så vil differensialdiagnosen komme opp i bevisstheten når man senere ser slik uttalt leukocytose. Gjennom en beskrivelse av et sykdomsforløp som gjort her, vil også andre kunne bruke denne erfaringen.

Mitt andre punkt dreier seg om septisk sjokk. Forfatterne beskriver hvordan man innledningsvis oppfattet at pasienten hadde en alvorlig pneumoni og mulig sepsis. Ut fra beskrivelsen av at gutten var kald perifer og hadde lav diurese, vil jeg si at pasienten sannsynligvis var i septisk sjokk. Ved 80 % av septiske sjokk hos barn finner man initialt forhøyet perifer motstand, i motsetning til hos voksne hvor vasoplegien dominerer, og det foreligger oftest en betydelig hypovolemi (1). Man står overfor et septisk sjokk når et barn

med mistenkt infeksjon viser manifestasjoner på nedsatt organperfusjon. De nyttigste symptomene og tegn er redusert mental status, forlenget kapillær fyllingstid > 2 sekunder (kaldt sjokk) eller ultrakort kapillær fyllingstid (varmt sjokk), kalde marmorerte ekstremiteter (kaldt sjokk), perifere pulsendringer og timediurese < 1 ml/kg. Takykardi er oftest til stede, men hypotensjon er ikke nødvendig for å stille diagnosen (1, 2). Dette er et sent tegn, slik også denne kasuistikken illustrerer.

Målet for behandlingen den første timen er å reversere de forannevnte symptomene. Man skal umiddelbart starte med injeksjon av 20 ml/kg isoton væske over få minutter. Dette gjentas umiddelbart hvis mental status ikke er bedret eller kapillær fyllingstid fortsatt er forlenget. Underveis må respirasjonen følges nøye og leverkanten palperes for å erkjenne om man er i ferd med å overvæske. Innen 15 minutter skal man ha gitt 60 ml/kg eller mer, og man skal starte behandling med dopamin hvis sjokket ikke er hevet. Før man heller ikke nå reversert sjokket, anbefales raskt skifte til adrenalin (kaldt sjokk) eller noradrenalin (varmt sjokk), alt dette innenfor den første timen (1).

Det vil være mange av oss som har et stykke vei å gå før vi er oppe på dette aggressivitetnivået. Når det gjelder forløpet etter en

initial stabilisering, vil det i de fleste tilfeller være behov for nøye overvåking i mange dager, og i noen tilfeller være behov for avansert organunderstøttende behandling som dialyse/hemofiltrasjon og eventuelt ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO). Overvåkingen av hjernen representerer også i mange tilfeller en betydelig utfordring. Jeg vil derfor støtte forfatterne i at man bør ta tidlig kontakt med en spesialisert barneintensiv enhet med tanke på overflytting av slike pasienter.

Gunnar Bentsen

gunnar.bentsen@rikshospitalet.no
Anestesi- og intensivklinikk
Rikshospitalet
0027 Oslo

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Carcillo JA, Fields AI. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. Crit Care Med 2002; 30: 1365–78.
2. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med 2005; 6: 2–8.

Manuskriptet ble mottatt 19.11. 2007 og godkjent 23.11. 2007. Medisinsk redaktør Odd Terje Brustugun.