

# En alvorlig syk nyfødt

Mange alvorlige sykdommer debuterer de første to leveuker. Hos nyfødte er symptomer uspesifikke, og tidspunkt for sykdomsdebut varierer fra barn til barn også ved samme sykdom. Når de er alvorlig syke, vil man derfor ofte starte behandling både mot bakterier og aktuelle virus og utrede og eventuelt behandle med tanke på medfødte metabolske sykdommer.

Se kommentar side 477 og kunnskapsprøve på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

**Tor Einar Calisch**

*toca@uus.no*

**Rolf Lindemann**

**Sverre Medbø**

Nyfødtintensiv avdeling

Barnesenteret

Oslo universitetssykehus, Ullevål

0407 Oslo

*Mor var en frisk tredjegangsfødende. I uke 28 ble hun henvist gynekolog på grunn av avflatende symfyse-fundus-mål. Det ble ikke funnet patologi ved fosteret. Ved ny kontroll tre uker senere ble det påvist perikardvæske og kardiomegali hos fosteret. Tilstanden ble oppfattet som placentasvikt med påfølgende hjertesvikt hos fosteret. Mor ble forløst med keisersnitt i svangerskapsuke 31.*

Avflatende symfyse-fundus-mål kan være tegn på vekstretardasjon hos fosteret. Tidlig vekstretardasjon kan ses ved kromosomavvik eller misdannelser. Alvorlig sykdom hos mor, som diabetes mellitus med komplikasjoner eller bindevevssykdommer som systemisk lupus erythematosus (SLE) samt røyking og bruk av rusmidler, kan også gi avflatende symfyse-fundus-mål. I dette tilfellet var mor frisk. Intrauterine infeksjoner er en annen mulig årsak til vekstretardasjon hos foster.

*Barnet, en gutt, var vekstretardert, med fødselsvekt 1212g (2,5-prosentilen) og lengde 36 cm (1 cm under 2,5-prosentilen), mens hodeomkretsen var 28 cm (10-prosentilen). Apgarskår var 5/8/8 etter ett, fem og ti minutter. Barnet hadde uttalte petekkier og ekkymoser, forstørret lever og milt. Han ble intubert pga. respirasjonssvikt.*

*Barnet fikk økende blødning i hud og munnhule, og serum-hemoglobin falt fra 13 g/100ml til 7g/100ml. Han fikk transfusjon*

*fire ganger i løpet av første levedøgn. Serum-trombocyttnivået var lavt, 10–29 · 10<sup>9</sup>/l, og han fikk transfusjoner med trombocyttkonsentrat og ferskfrosset plasma. Barnet hadde hyperbilirubinemi, med høyeste verdi 207 µmol/l ved ett døgn alder, hvorav direkte bilirubin 37 µmol/l og indirekte 170 µmol/l. Han hadde hele tiden tilfredsstillende blodtrykk. Ekkokardiografi viste moderat perikardvæske. Det var ikke tegn til strukturelle hjertefeil.*

*Man mistenkte en medfødt bakteriell infeksjon og startet antibiotikabehandling med ampicillin og gentamicin.*

Nyfødte, og særlig premature, har et umodent immunforsvar, blant annet med selektiv mangel på IgG2, som er vesentlig for svar på infeksjon med kapselkledd bakterier. Også nøytrofile granulocytter og komplement-systemet virker dårligere. Denne immunsvikten vil også gjelde intrauterint. Fostre og nyfødte er derfor mer utsatt for infeksjoner enn større barn og voksne.

Virus som i en periode befinner seg inni lymfocytter, kan passere placenta og gi sykdom hos fosteret. Dette gjelder cytomegalovirus (CMV), humant immunsviktvirus (hiv), enterovirus, varicella zoster-virus (VZV) og herpes simplex-virus (HSV). Hvordan virus smitter intrauterint, er fortsatt noe usikkert (1). Bakterier, men også virus som herpes simplex-virus, kan smitte oppadstigende, før fødsel, fra mor til foster, særlig ved langvarig vannavgang. Cytomegalovirus, hiv, herpes simplex-virus, enterovirus samt hepatitt B og hepatitt C og bakterier kan også smitte barnet under fødselen.

Ved intrauterine virusinfeksjoner ser man ofte prematur fødsel, vekstretardasjon, langvarig trombocytopeni, petekkier og purpura samt hepatosplenomegali. Dette skyldes virusindusert forstørrelse av hepatocytene, kompensatorisk økt hematopoese i lever og en relativ gallestase med konjugert hyper-

bilirubinemi (2). Økt ekstramedullær hematopoese bidrar også til hepatosplenomegali. Liknende symptomer kan finnes ved bl.a. bakteriell sepsis, hemolytisk sykdom, immunologisk trombocytopeni og histiocytose X.

Hyperbilirubinemi er vanlig hos nyfødte, men hyperbilirubinemi første levedøgn er patologisk. Konjugert hyperbilirubinemi er patologisk hos nyfødte og skyldes vanligvis lever-/gallepatologi, infeksjoner eller medfødt hypotyreose.

*Cerebral ultralyd viste en fem centimeter stor blødning intraventrikulært i høyre hemisfære med forskyvning av midtlinjen. Cerebral CT ved to døgn alder bekreftet funnet og viste dilatasjon av venstre sideventrikkel og hjernestammeaffeksjon. Den intraventrikulære blødningen ble antatt å være mindre enn én uke gammel. Man så ikke sikre forkalkninger. Da han var ett døgn gammel, viste øyeundersøkelse normale funn.*

Blødningen kunne forklare det store hemoglobinfall det første døgnet. Intraventrikulære blødninger ses relativt hyppig hos imature barn, og de fleste oppstår de første levedøgn. Sjeldnere opptrer slike blødninger intrauterint. Premature barn har nedsatt autoregulering i cerebrale kar. Asfyksi, lavt blodtrykk og lav cerebral blodgjennomstrømning øker risikoen for slike blødninger.

Forkalkninger i hjernen kan ses som rest etter tidligere blødninger. Toksoplasmose og infeksjoner med herpes simplex-virus eller medfødt cytomegalovirus kan også gi liknende forkalkninger, men ved toksoplasmose har man sjelden petekkier. Herpes simplex-virusinfeksjoner gir sjelden symptomer de første dagene etter fødsel.

*Mor var to år før svangerskapet negativ for CMV-IgG og CMG-IgM. Ved serologisk screen-*

**Tabell 1** Sekveler ved medfødt cytomegalovirusinfeksjon (CMV) (10)

	Symptomatisk CMV (%)	Asymptomatisk CMV (%)
Nevrologt hørselstap	58	7
IQ < 70	55	3,7
Epilepsi	23	0,9
Cerebral parese	12	0
Sekveler totalt	90	10–20

ing i svangerskapsuke 11 var hun svakt positiv for CMV-IgG og CMV-IgM.

Det var ingen oppvekst av bakterier hos barnet, verken i overflateprøver eller i blod. Serum var negativt for parvovirus B19-IgM, Epstein-Barr-virus (EBV) kapsid-IgM, rubella-IgM og *Toxoplasma gondii*-IgM. Serologiprøvene var positive for EBV-kapsid-IgG samt Epstein-Barr-virus nukleært-IgG, sannsynlig maternelle antistoffer (IgG overføres som eneste antistoff over placenta). CMV-IgM var sterkt positiv, og polymerasekjedereaksjons-test (PCR) av urin og spinalvæske var positiv for cytomegalovirus.

Funn av hjerneblødning og medfødt cytomegalovirusinfeksjon, sammen med barnets prematuritet, ga risiko for betydelige psykomotoriske sekveler. Vi valgte derfor i samråd med foreldrene å avslutte all videre behandling ved to døgners alder.

Ved obduksjon var immunhistokjemisk undersøkelse av snitt fra sentralnervesystemet positiv for cytomegalovirus. Periventriculært så man kimplateblødninger. I pons var det noen dager gamle blødninger, beskrevet som hernieringsrelatert. Det var ingen misdannelser. Det var også funn av cytomegalovirus i hjertet og perikardvæsken, lungene, nyrene, prostata og thyreoidea. Mors placenta var liten, vekt 354 g, med små tegn på iskemi eller infarkt.

Obduksjonsfunnene ga holdepunkt for en medfødt cytomegalovirusinfeksjon.

## Diskusjon

### Cytomegalovirus hos mor

Dersom en kvinne smittes med cytomegalovirus i svangerskapet, kan resultatet for barnet bli enten ingen overføring av smitte, asymptomatisk eller symptomatisk infeksjon, med eller uten progredierende sekveler, føtal eller neonatal død (3).

Primærinfeksjon hos gravide er ofte asymptomatisk, men kan også gi mononukleose- eller influensaliknende symptomer (3). Sekundærinfeksjon innebærer enten reaktivering av tidligere cytomegalovirusinfeksjon eller nysmitte med en annen stamme av cytomegalovirus og er oftest asymptomatisk. Blant givere til Morsmelksentralen i Oslo var 62% CMV-IgG-positive i år 2001 (4).

Risikoen for overføring av cytomegalovirus til fosteret er betydelig høyere om mor har en primærinfeksjon (30–40%) enn om hun har sekundærinfeksjon (0,19–1,5%) (5). Et smittet barn har mindre risiko for symptomer og sekveler dersom mor har en sekundærinfeksjon (6, 7). Risiko for alvorlige sekveler hos barnet er størst om mor og barn smittes i første trimester.

Diagnostikk hos mor baserer seg på serologiske undersøkelser. Det er ikke etablert screeningprogram i forbindelse med svangerskap i noe land. Nytt av screening er også usikker (8). Det finnes ingen undersøkelse som sikkert kan si noe om risiko for sekveler hos et cytomegalovirusmittet foster.

### Cytomegalovirus hos barnet

Utskilling av cytomegalovirus forekommer hos 0,5–1% av nyfødte ved fødsel som tegn på medfødt cytomegalovirusinfeksjon (8), men mer enn 90% av barna har ingen symptomer i nyfødteperioden (9).

Cytomegalovirusinfeksjon i sentralnervesystemet finnes som korioretinit, mikrocephalus, fokal encefalitt og periependymitt som utvikler seg til mikrocephalus, gliose og kalsifisering (9). Det er stor risiko for alvorlige sekveler. Andre virusinfeksjoner samt toksoplasmainfeksjon kan gi liknende for- kalkninger.

Diagnostikk hos barnet baserer seg på klinisk mistanke og serologiske og mikrobiologiske undersøkelser:

- Påvisning av cytomegalovirus kan gjøres ved PCR i blod, urin, spinalvæske eller spytt. Dette kan utføres på Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, St. Olavs hospital, Haukeland universitetssykehus og Sykehuset i Vestfold – Tønsberg. Undersøkelsen har en sensitivitet på 89–100% og spesifisitet på 100% og besvares vanligvis innen 1–2 dager.
- Dyrking av cytomegalovirus fra urin, blod, nasopharynx eller spinalvæske tar 1–4 uker. Positiv dyrking fra cerebrospinalvæske, blod eller urin fra blærepunksjon er sikre indikasjoner på aktiv infeksjon hos barnet. Overflateprøver fra hud eller slimhinner kan være falskt positive som tegn bare på kolonisering fra mor.
- Økning i CMV-IgM hos barnet er et spesifikt tegn, men undersøkelsen har en sensitivitet på bare 72%. Lav CMV-IgG-aviditetsindeks, altså en svak binding mellom cytomegalovirus og CMV-IgG, tyder på en infeksjon med cytomegalovirus i tidlig forløp. Sent i forløpet vil man finne mest antistoffer med høy aviditet.

Hos mange av de smittede barna progredierer sykdommen etter nyfødteperioden, også om de er uten symptomer ved fødsel (tab 1). Mortaliteten er høy hos de mest affiserte pasientene, 12–30%, og de fleste dør i løpet av få uker (10).

### Behandling

Det er ingen fullgod behandling mot cytomegalovirusinfeksjon hos gravide eller nyfødte. Prenatal antiviral behandling er ikke vist å være trygt eller nyttig (11).

Intravenøst ganciklovir 6 mg/kg to ganger daglig i seks uker er anbefalt ved påvist cytomegalovirusretinit. Samme behandling anbefales nå for symptomatisk medfødt cytomegalovirusinfeksjon for å redusere risiko for hørselstap (12). Behandlingen bør påbegynnes innen én måned etter fødsel (9).

Alternative antiviralia som foskarnet er kun aktuelt ved mistanke om ganciklovir-resistens eller dersom man under behandling med ganciklovir får alvorlig beinmargssuppresjon (11). Mindre toksiske perorale antivirale medikamenter er under utprøving.

Antiviral behandling har ikke vist effekt på mortalitet eller psykomotorisk utvikling. Man er usikker på mulige langtidseffekter av ganciklovirbehandling. I dyreforsøk er det påvist både mutagen, karsinogen og teratogen effekt av ganciklovir (11).

### Oppfølging

Barn med symptomatisk kongenitt cytomegalovirusinfeksjon bør følges med syns- og hørselskontroller. Man bør også følge asymptomatiske pasienter med tanke på infeksjonens progredierende forløp og risiko for sekveler som hørselstap (13).

Pasientens foreldre har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

### Litteratur

1. Pereira L, Maidji E, McDonagh S et al. Human cytomegalovirus transmission from the uterus to the placenta correlates with the presence of pathogenic bacteria and maternal immunity. *J Virol* 2003; 77: 13301–14.
2. Fjær RB, Abrahamsen TG, Bruu AL et al. Cytomegalovirusinfeksjon hos nyfødte. Erfaringer med diagnostikk og behandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 1460–4.
3. Stagno S, Pass RF, Cloud G et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA* 1986; 256: 1904–8.
4. Lindemann PC, Foshaugen I, Lindemann R. Characteristics of breast milk and serology of women donating breast milk to a milk bank. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F440–1.
5. Stagno S, Pass RF, Dworsky ME et al. Congenital cytomegalovirus infection: The relative importance of primary and recurrent maternal infection. *N Engl J Med* 1982; 306: 945–9.
6. Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics* 1999; 104: 55–60.
7. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 2003; 289: 1008–11.
8. Haukenes G, Finne PH, Bertnes E et al. Cytomegalovirus (CMV) and rubella virus infection during pregnancy. A study of CMV and rubella virus antibodies in 2014 pregnant women and follow-up studies of infants at risk for intrauterine CMV infections. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 431–5.
9. Griffiths PD, Walter S. Cytomegalovirus. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18: 241–5.
10. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 93–9.
11. Schleiss MR. Antiviral therapy of congenital cytomegalovirus infection. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 50–9.
12. Boppana SB, Fowler KB, Pass RF et al. Congenital cytomegalovirus infection: association between virus burden in infancy and hearing loss. *J Pediatr* 2005; 146: 817–23.
13. Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ et al. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 1997; 130: 624–30.

Mottatt 3.5. 2007, første revisjon innsendt 17.1. 2008, godkjent 22.10. 2009. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.