En 11 måneder gammel jente med gjentatte luftveisinfeksjoner

Alvorlige sykdommer hos barn kan ha uspesifikke symptomer og funn og være vanskelige å skille fra normale tilstander. Her presenteres sykehistorien til en liten jente hvor gjentatte luftveisinfeksjoner skjulte alvorlige morfologiske forandringer.

Se kommentar side 849 og kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Mads N. Holten-Andersen

mholten@dadlnet.dk

Dag Sulheim

Barneavdelingen

Sykehuset Innlandet Lillehammer

2619 Lillehammer

Marianne Indrebø

Barne- og ungdomsklinikken

Akershus universitetssykehus

Henrik Holmström

Barneklivnikken

Barnehjerteseksjonen

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

En 11 måneder gammel jente ble innlagt med slapphet og manglende bedring etter luftveisinfeksjon på tross av behandling med klaritromycin. Hun var første barn av friske foreldre etter normalt svangerskap og fødsel. En måned tidligere var hun blitt akutt tilsett ved lokal barneavdeling pga. luftveisinfeksjon og obstruktivitet. Da fant man kliniske tegn til øvre luftveisinfeksjon, dog normofrekvent, ubesværet respirasjon. Det var normal hjer-teaksjon, HbO₂ 97 %, blodtrykk 89/37 mm Hg (5–95-prosentil ved ett års alder 80/45–110/70 mm Hg) og normale auskultasjonsfunn over hjerte og lunger. Antigentest for respiratorisk syncytialvirus var negativ.

Denne gang – en måned senere – ble hun akutt henvist pga. tung pust og luftveisinfeksjon som ikke responderte på antibiotika. Foreldrene fortalte at jenta de seneste ukene hadde hatt anstrengt pust og lite fysisk overskudd. Hun hadde ved innkomst stønende respirasjon, takypné, fuktig hoste, tegn til bilateral akutt otitt med rubor og buking av begge trommehinner. Man noterte også cyanose (HbO₂ 76 %), blåsende systolisk bilyd grad III–IV i prekordiet og leverkant 3–4 cm under kostalbuen, mens kapillær responstid og perifere pulser var normale.

Hjertesvikt hos barn kan være en diagnostisk utfordring. Symptomer og funn kan være uspesifikke, derfor er tilstanden vanskelig å skille fra eksempel pneumoni, sepsis eller

astma/bronkiolitt. Dessuten kan hjertesvikt utløses av og debutere i forbindelse med slike ekstra påkjenninger. Ofte har subtile symptomer vært til stede lenge uten å gi foreldrenes bekymring. Symptomer og funn vil avhenge av bakenforliggende patologiske forhold i hjertet. Man kan se mistriksel, nedsatt yteevne, ernæringsvansker, økt infeksjonstendens, respirasjonsbesvær, takypné, takykardi, svetting, kardial bilyd og hepatomegali og i mer uttalte tilfeller blekhet, akrocyanose, nedsatt perifer sirkulasjon, oliguri og acidose. Den hyppigste årsaken til hjertesvikt hos barn etter nyfødtp perioden er medfødte strukturelle hjertefeil, men det kan også være supraventrikulær takykardi, kardiomyopati, myokarditt, anomale koronararterier eller metabolske eller infeksjøs årsaker. I tillegg er det viktig å være oppmerksom på muligheten for kombinasjoner av disse (1).

Etter å ha stabilisert jenta med oksygentilskudd og væsketerapi, sikret relevante dyrkingsprøver og startet med antibiotika intravenøst ble det gjort ytterligere undersøkelser. Røntgen thorax viste kardiomegali med prominerende høyre hjertehalvdel i tillegg til bilaterale lungeinfiltrater. EKG viste sinusrytme, 113 slag per minutt (normalområde ved ett års alder 100–170 slag/min) og tegn til høyresidig hjertebelastning med høye, spisse og til dels bifasiske P-takker samt tilnærmet neonatalt RS-mønster (høyre ventrikel-dominans).

Blodprøvesvarene viste hemoglobinnivå 12,4 g/100 ml (normalt 10,0–14,5 g/100 ml ved ett års alder), leukocytose 33,6 10⁹/l (normalt 6,0–17,5 10⁹/l ved ett års alder) med nøytrofili (61 %), trombocytter 372 10⁹/l (normalt 145–390 10⁹/l), kreatinin 31 µmol/l (normalt 14–34 µmol/l ved ett års alder), normal kapillær syre-base, laktat 2,2 mmol/l (normalt 0,5–2,2 mmol/l), C-reaktivt protein 102 mg/l (normalt < 5 mg/l) og NT-proBNP 1 800 pmol/l (aminoterminalt B-type natriuretisk peptid, for normalverdier se nedenfor).

Ved ekkokardiografi fant man normalt beliggende firekammerhjerne med normale

systemforbindelser og lungevenøse forbindelser, normalt klaffeapparat, intakt atrie- og ventrikkelseptum og normale forhold ved lungearterie og aorta. Det var forstørret høyre hjertehalvdel med stort, struttende høyre atrium med septum bukende inn i venstre. Høyre ventrikel var dilatert og hypertrofisk med en trikuspidalinsuffisiens på ca. 4 m/s, som uttrykk for pulmonal hypertensjon. Venstre ventrikkels kavitert fremsto som liten. Begge ventrikler hadde generelt nedsatt kontraktilitet. Man startet digitalisering.

Etter initial stabilisering er det viktig å identifisere bakenforliggende årsak til sviktilstanden. Røntgen thorax kan vise forstørret hjerte, økt lungekartegning og stuvning og i noen tilfeller gi indikasjon på hvilken del av hjertet som er mest belastet. EKG-undersøkelse gir begrenset diagnostisk informasjon utover arytmier og sier lite om graden av hjertesvikt. Ekkokardiografi er helt avgjørende for kartlegging av strukturfeil og kan gi en indikasjon på grad av svikt på bakgrunn av atriestørrelse, ventrikkeltørrelse og venstre ventrikel-funksjon (1).

Neste dag var den kliniske tilstanden bedre, og jenta ble overflyttet til regionsykehus for videre utredning. Svikterapien ble supplert med furosemid og kaptopril, og det var vedvarende klinisk bedring og normalisering av biokjemiske variabler. Det ble gjort ny ekkokardiografi, der de beskrevne funnene ble verifisert. I tillegg bemerket man hypertrofe, trabekulerte ventrikler og lite ventrikkellumen. På bakgrunn av dette stilte man diagnosen manglende modning av ventrikkell-myokard (ventricular non-compaction).

Bred utredning inkludert kromosom-analyse samt skjelett- og hjertemuskelbiopsi ble gjort, uten at noen spesifikk årsak til tilstanden ble funnet. Klinisk stabiliserte den seg i løpet av noen uker, med vedvarende lett takypné og hepatomegali. Også bilyden vedvarte som tegn på trikuspidalinsuffisiens, men hastigheten av denne indikerte gradvis noe fallende trykk i lungekretsløpet. NT-proBNP-verdien stabiliserte seg på ca. 500 pmol/l. Man startet behandling med acetylsalisylsyre i lav dose.

I løpet av de etterfølgende to år hadde jenta tre episoder med klinisk forverring. Den første kom etter seks måneder, da hun ble innlagt med pneumoni og nedsatt allmenntilstand, uttalt takypné, subkostale inndragninger, feber, økende bukomefang og NT-proBNP på 1 243 pmol/l. Hun kom seg raskt etter be-

handling med intravenøs cefotaksim. Omtrent 12 måneder senere bemerket moren at jenta hadde utviklet uttalte merker etter strømpene på begge bein. Hun var afebril, i god allmenntilstand og hadde vært i aktivitet de seneste dagene. Klinisk var det pittingødemer på begge bein opp til knærne, forstørret abdominal-omfang, lett takypné og knatrelyder basalt over venstre lungefelt. Røntgen thorax viste kardiomegali, som tidligere, men ingen pleuravæske. Ved ekkokardiografi fant man perikardvæske som i snitt målte 3–4 mm, med enkelte lommer på 8 mm. NT-proBNP var 310 pmol/l. Ved regionsykehuset tappet man 95 ml perikardeksudat og la karvedilol og spironolaktone til den medikamentelle sviktbehandlingen. Seneste forverring to år senere var atter utløst av luftveisinfeksjon med NT-proBNP-stigning til 1 135 pmol/l.

Figur 1 viser NT-proBNP verdier med tre topper (sykdomsdebuten og to etterfølgende luftveisinfeksjoner), som illustrerer hjertesvikt med hemodynamisk belastning, strekk av myokardiefibrene og påfølgende økt NT-proBNP-utskilling.

Seneste kontroll med hjertekateterisering viste vedvarende pulmonal hypertensjon, men normalt venstresidig fyllingstrykk. Derfor er behandlingen blitt supplert med sildenafil, i håp om å redusere motstanden i lungekretsløpet.

Diskusjon

Håndtering av hjertesvikt hos barn

Hjertesvikt hos barn kan ha et snikende forløp preget av uspesifikke symptomer og funn, f.eks. tendens til gulping, oppkast, mistrivsel, respirasjonsvansker, hyppige infeksjoner, cyanose med videre. Dog ses også mer akutte forløp, f.eks. i forbindelse med en luftveisinfeksjon som forverrer en eksisterende subklinisk hjertesvikt. Akutt hjertesvikt hos barn ses også ved medfødt strukturell hjertefeil med ductusavhengig sirkulasjon, der det oppstår sirkulasjonssvikt når ductus arteriosus lukker seg. Sistnevnte forekommer som oftest hos små barn (oftest < 6 uker), med et bilde preget av cyanose og respiratorisk/sirkulatorisk kollaps.

Akutt hjertesvikt hos barn er en krevende medisinsk tilstand, og det bør være flere leger og sykepleiere til stede. Etter stabilisering av luftveiene, med vid indikasjon for oksygentilskudd, gjøres det en rask undersøkelse som omfatter kapillær responstid (normalt < 3 sek), pulser og HbO₂ (høyre arm og bein, svarende til pre- og postduktal sirkulasjon), blodtrykk, hjertetonor (OBS bilyd), lungefysikalia og leverstørrelse. Det etableres to store intravenøse tilganger med sikring av blod til blodprøver, og man vurderer behov for volumekspansjon og antibiotika. Hjertesvikt hos barn skyldes i de aller fleste tilfeller tilstander med behov for god fylling, og i mye større grad enn hos eldre pasienter vil det være behov for væsketilførsel. Unnta-

kene er enkelte pasienter med stuvningssvikt og/eller lungeødem som følge av myokard-dysfunksjon og pasienter i umiddelbar postoperativ fase. Dersom man ikke kan utelukke ductusavhengig sirkulasjon hos et barn under seks uker, bør man starte prostaglandininfusjon for å holde ductus arteriosus åpen (1).

Tradisjonell medikamentell behandling av hjertesvikt hos barn har omfattet digitalis, furosemid og ACE-hemmere. ACE-hemmere har oppnådd stadig større plass ved behandlingen av hjertesvikt (både akutt og kronisk) hos barn på grunn av hemming av neuroendokrin respons og dermed den ugunstige remodelleringen av myokard som er forbundet med tilstanden. ACE-hemmere er således ofte førstevalgspreparater, men suppleres hyppig med furosemid og eventuelt spironolaktone under elektrolytt- og blodtrykkskontroll. Digitalis benyttes i hovedsak som adjuverende behandling hvis man ikke oppnår tilstrekkelig virkning med ovenstående. Betablokade, hvor man bruker den antiremodellerende og antiarytmiske effekten, har i de senere år i økende grad fått en plass i behandlingen av hjertesvikt hos barn. Ved akutt hjertesvikt med dekompen-sering kan medikamenter som morfin, dopamin og ev. nitroprussid være nødvendige for stabilisering av barnet. For ytterligere detaljer angående medikamentell hjertesvikterapi hos barn vises det til Barnelegeforeningens veiledere i akutt og generell pediatri (1, 2).

Diagnostikk av hjertesvikt hos barn

Diagnostiske hjelpemidler ved hjertesvikt hos barn omfatter røntgen thorax, EKG-undersøkelse og særlig ekkokardiografi for å

avdekke årsaken til og ev. graden av hjertesvikt. Forhøyet nivå av NT-proBNP i blodet taler for hemodynamisk belastning og/eller hjertesvikt og har særlig klinisk anvendelighet ved vurdering av graden av hjertesvikt og effekten av behandling. Referanseintervallet for NT-proBNP er avhengig av målemetoden og pasientens alder. Serumnivået er høyest de første levedøgn, med etterfølgende raskt fall i løpet av den første levemåned. Heretter følger en svakt fallende tendens resten av barndommen (3). Man må være klar over denne fysiologiske utviklingen når prøven gjentas, spesielt det første leveåret. Hos vår pasient viste ekkokardiografi betydelig nedsatt kontraktilitet av begge ventrikler, dilatert høyre hjertehalvdel, økt lungekarmotstand og hypertrofe, trabekulerte ventrikler med nedsatt ventrikkellumen. Hjertesviktdiagnosen ble understøttet av kardiomegali på røntgen thorax, forhøyet NT-proBNP og høyresidig belastningsmønster på EKG.

Manglende modning av ventrikelmyokard

I det normale humane hjertet er myokard i begge ventrikler morfologisk karakterisert ved en kompakt struktur med tett konsentrisk leiring av myokardfibrene rundt ventrikkellumen. Dette muliggjør effektiv sammen-trekning av ventriklene, med utdrivning av blod til lunge- og systemkretsløp. I kontrast til dette er en ennå ikke klassifisert kardiomyopati beskrevet i de senere år, der ventrikelmorfologien er forandret i retning av et nærmest todelt myokard med et tynnere epikardialt lag med normal kompakt struktur atskilt fra et tykkere endokardialt «ikke-kompakt» lag med krypter og trabekler (fig 2).

Figur 1 NT-proBNP (pmol/l) som funksjon av tid (døgn) fra diagnosetidspunkt. Åpne sirkler viser foretatte målinger. En linje er tegnet inn for bedre å illustrere tidsforløpet. Av denne ses tre topper på hhv. diagnosetidspunkt og i forbindelse med to luftveisinfeksjoner rundt dag 200 og dag 700

Tilstanden er nylig beskrevet i en oversiktsartikkel i Tidsskriftet (4).

Det i litteraturen mest fremherskende begrep «ventricular non-compaction» ble introdusert i 1990 av Chin og medarbeidere og betegner den karakteristiske morfologien, samtidig som det er en beskrivelse av svikt i den kardiale morfogenese, hvilket tenkes å være årsak til tilstanden (5). Dog er det ikke internasjonal enighet om forklaringsmodellen med svikt i modningen av myokard, og andre hypoteser vedrørende etiologien har vært fremsatt. Finsterer og medarbeidere har f.eks. gjentatte ganger argumentert for det rent deskriptive navnet «ventrikulær hypertrabekulering» (6).

Manglende modning av ventrikkelmokard hos barn

I pediatrik sammenheng finnes det en del publiserte kasuistikker samt seks kasusstudier omfattende totalt 171 barn med manglende modning av ventrikkelmokard, omtalt av Lilje og medarbeidere (7). Som tilfellet er med hjertesvikt er bredden av symptomer og funn stor ved manglende modning av ventrikkelmokard hos barn. Svimmelhet, synkope, bilyd, cyanose, dyspné, manglende trivsel, tromboemboli, dysmorphe trekk, EKG-avvik og forstørret hjerte på røntgen thorax er alle rapportert som symptomer og funn ved debuttidspunkt. Likeledes varierer alder ved diagnosetidspunkt (fra nyfødt til voksen alder), men gjennomsnittsalderen er rundt fire år.

Sykdommen synes å ramme jenter og gutter like hyppig. Mest sannsynlig er den underdiagnostisert pga. manglende kjennskap og manglende konsensus vedrørende diagnostiske kriterier. Dessuten er mange barn med tilstanden helt uten symptomer. Hos 5 220 barn henvist til kardiologisk utredning ved et barnekardiologisk senter i Hamburg ble en hyppighet på 1,25 % (66 barn) av manglende modning av ventrikkelmokard rapportert (7). I samme studie viste Lilje og

medarbeidere at 62 % av barna med manglende modning av ventrikkelmokard hadde andre medfødte hjerteanomali i tillegg. Disse strukturfeilene omfattet ventrikkelseptumdefekter, obstruksjoner av venstre hjertehalvdel (subaortastenose, valvulær aortastenose, koarktasjon) og obstruksjoner av høyre hjertehalvdel (pulmonal stenose, Fallots tettrade, pulmonal atresi).

Manglende modning av ventrikkelmokard hos barn medfører betydelig kardial morbiditet og mortalitet. Symptomer på hjertesvikt er den hyppigste årsak til at tilstanden blir oppdaget. Blant barna i ovennevnte studier rapporteres hjertesvikt hos 35–91 %, tromboemboli hos 3–38 % og arytmia hos 3–63 %. Død eller hjertetransplantasjon inntraff hos 7–38 %. Den store variasjonen i tallene er sannsynligvis betinget av at relativt få barn er inkludert i studiene samt forskjeller i diagnostiske kriterier. Dog finner man at arytmia og tromboemboli ikke er så hyppig rapportert hos barn som hos voksne, mens hjertesvikt er et gjennomgående hyppig funn hos barn med manglende modning av ventrikkelmokard (7).

Behandling av manglende modning av ventrikkelmokard hos barn består i medikamentell hjertesviktterapi, antiarytmika (ev. implantasjon av defibrillator) samt antibiotikaterapi ved mistanke om bakterielle infeksjoner. Dersom det er ledsagende kardiale strukturfeil, bør muligheten for kirurgisk intervensjon nøye vurderes. Risikoen for tromboemboli er under debatt, og dermed også behovet for forebyggende antitrombotisk behandling (8). Dersom svikttilstanden forverres på tross av behandling, kan transplantasjon være et siste alternativ, men i noen tilfeller vil dette ikke være mulig pga. kontraindikasjoner som pulmonal hypertensjon eller grunnliggende metabolsk sykdom. Muligheten for prenatal diagnostikk er beskrevet, men nytten av dette er sannsynligvis begrenset (9).

Manglende modning av ventrikkelmokard hos norske barn

Ved søk i Barnehjerteseksjonens (Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet) database over barn med medfødt hjertesykdom (BERTE) fant vi 16 barn med manglende modning av ventrikkelmokard. Det reelle antallet barn med denne sykdommen i Norge må antas å være høyere. Det er flere årsaker til dette: Manglende kjennskap til sykdommen, manglende konsensus vedrørende diagnostiske kriterier, uoppdagede asymptomatiske barn og tilfeller som ikke er rapportert til Barnehjerteseksjonen og dermed ikke er registrert i BERTÉ. Til tross for denne åpenlyse begrensning i materialet illustrerer de 16 registrerte tilfellene dog bredden i sykdomsspekteret ved manglende modning av ventrikkelmokard hos barn.

Symptomene varierte veldig – fra synkopetendens til sirkulatorisk kollaps. Dog var det overvekt av symptomer forenlig med

hjertesvikt: takypné, dyspné, mistrivsel, nedsatt yteevne, ernæringsvansker. Hos tre barn som fikk stilt diagnosen som nyfødte, er myokard normalisert, bedømt ved ekkokardiografi. Tre barn er døde og ett hjertetransplantert som følge av sykdommen.

Sammenfatning

Manglende modning av ventrikkelmokard er således en relativt nyoppdaget type kardiomyopati av ennå ikke fastlagt genese. Det kan tenkes at tilstanden er forårsaket av en defekt i hjertets tidlige utvikling hvor normal «compaction» av ventrikulært myokard uteblir. Det hersker fortsatt stor internasjonal usikkerhet om insidens, prognose og terapeutiske muligheter – ikke minst fordi det fremdeles er begrenset kjennskap til sykdommen og det ennå ikke er enighet om terminologi, metodologi og diagnostiske kriterier.

Dog tyder mye på at sykdommen ikke er fullt så sjelden som tidligere antatt. Den forekommer i alle aldersgrupper og er etter hvert påvist hos en del barn i Norge. Vår pasient belyser flere viktige poenger ved manglende modning av ventrikkelmokard og hjertesvikt hos barn: Symptomer og funn forenlig med luftveisinfeksjon, som delvis skjuler bakenforliggende hjertesykdom, den sentrale rollen som ekkokardiografi har i påvisning og vurdering av kardiale strukturfeil samt bruk av NT-proBNP i vurdering av grad av hjertesvikt.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Pasientens pårørende har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Litteratur

- Holmstrøm H. Akutt hjertesvikt. I: Wesenberg F, Klingenberg C, Døhlen G et al, red. Veileder i akutt pediatri. 2. utg. Oslo: Norsk barnelegeforening, Den norske legeforening, 2007: 209–13.
- Holmstrøm H. Hjertesvikt hos barn. I: Klingenberg C, Nilsen CV, Döllner H et al, red. Veileder i generell pediatri. Oslo: Norsk barnelegeforening, Den norske legeforening, 2009. www.barnelegeforeningen.no. Generell veileder, underavsnitt: Hjertesvikt hos barn [5.2.2010].
- Nir A, Lindinger A, Rauh M et al. NT-Pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 3–8.
- Saeed S, Vegsundvåg J, Lode I. Manglende modning av venstre ventrikkels myokard. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 1104–7.
- Chin TK, Perloff JK, Williams RG et al. Isolated non-compaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation* 1990; 82: 507–13.
- Finsterer J, Stollberger C, Blazek G. Neuromuscular implications in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Int J Cardiol* 2006; 110: 288–300.
- Lilje C, Razek V, Joyce JJ et al. Complications of non-compaction of the left ventricular myocardium in a paediatric population: a prospective study. *Eur Heart J* 2006; 27: 1855–60.
- Freedom RM, Yoo SJ, Perrin D et al. The morphological spectrum of ventricular noncompaction. *Cardiol Young* 2005; 15: 345–64.
- Ozkutlu S, Bostan O, Karagoz T et al. Prenatal diagnosis of isolated non-compaction of the ventricular myocardium: study of six cases. *Pediatr Int* 2007; 49: 172–6.

Manuskriptet ble mottatt 2.6. 2009 og godkjent 25.2. 2010. Medisinsk redaktør Siri Lunde.

Figur 2 Ekkokardiografisk bilde av pasientens hjerte (venstre ventrikel) ved diagnosetidspunkt. På bildet ses venstre ventrikel med de karakteristiske morfologiske forandringer av et svampete myokard med krypter (A) som strekker seg fra ventrikkellumen (B) ut til epikard. Utløpet fra venstre ventrikel i aorta ascendens ses også (C)