



Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia

Translational Pediatrics 2020;9(1):51-60

Huaping Zhu ^{1#}, Lin Wang ^{2#}, Chengzhi Fang ^{3#}, Sicong Peng ¹, Lianhong Zhang ⁴, Guiping Chang ⁵, Shiwen Xia ¹, Wenhao Zhou ⁶

¹Department of Neonatology, Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province, Wuhan 430070, China;

²Department of Neonatology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China;

³Department of Neonatology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China;

⁴Department of Neonatology, Tianmen First People's Hospital, Tianmen 431700, China;

⁵Department of Pediatrics, Jingzhou Municipal Maternal and Child Health Hospital, Jingzhou 434020, China; ⁶Department of Neonatology, Pediatric Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200032, China

臺北市立聯合醫院教研部
杜戎珏教學主治醫師
教學主治醫師群
邱婷芳主任
璩大成副總院長

整理日期:2020/02/27



本篇研究總結

- 感染新冠病毒的孕婦大部分出現的症狀為**發燒、咳嗽、喉嚨痛、腹瀉**
- 孕婦的胸部CT scan 顯示典型的病毒性肺炎症狀, 如兩側**毛玻璃樣不透明斑塊** (ground glass opacities, GGOs) 及**肺實質病變**(Lung consolidation)
- 新冠病毒感染的孕婦所生之新生兒容易出現**呼吸窘迫**、發燒、心跳加快等症狀，且大多出現CXR異常的情況
- 新冠病毒目前**沒有經胎盤母嬰垂直感染的證據**
- 對重症新生兒患者**早期給予免疫球蛋白(IVIG)或許能減少疾病嚴重度及死亡率**



Introduction

- 因為處於特殊的免疫抑制狀態, 孕婦及兒童也是感染新冠病毒(2019-nCoV)的高危險群
- 目前確診最年輕的新冠病毒感染者只有1個月大
- 目前尚不清楚新冠病毒是否有母子垂直感染的特性
- 這篇論文採用回溯性研究, 於2020年1月20日到2月5日, 收集來自武漢市五家醫院, 由9位確診新冠病毒感染的孕婦所生下之10位新生兒(包含1對雙胞胎)的臨床症狀與治療結果



Methods

- 收案對象(Subjects)
 - ➔ 本研究收集由確診感染新冠病毒之孕婦所生產之新生兒
 - ➔ 診斷標準根據中國國家健康委員會(National Health Commission)所制定之Diagnosis and Treatment Protocol for 2019-nCoV (Fourth Trial Edition)
- 研究方法(Research methods)
 - ➔ 收集孕婦所有的臨床資料, 包含孕期感染史, 發病時間, 胸部CT scan, 病原檢測, 抗病毒藥物治療, 以及生產過程
 - ➔ 收集新生兒所有的臨床資料, 包含性別, 週產數, 出生體重, 臨床症狀, CXR, 以及住院治療過程和結果



Methods

診斷方法

- (1) 咽喉拭子採集檢體
- (2) 即時反轉錄聚合酶鏈式反應(real time reverse transcription-PCR)

註: 本研究經過湖北省母嬰健康醫院之醫學倫理委員會同意



Results

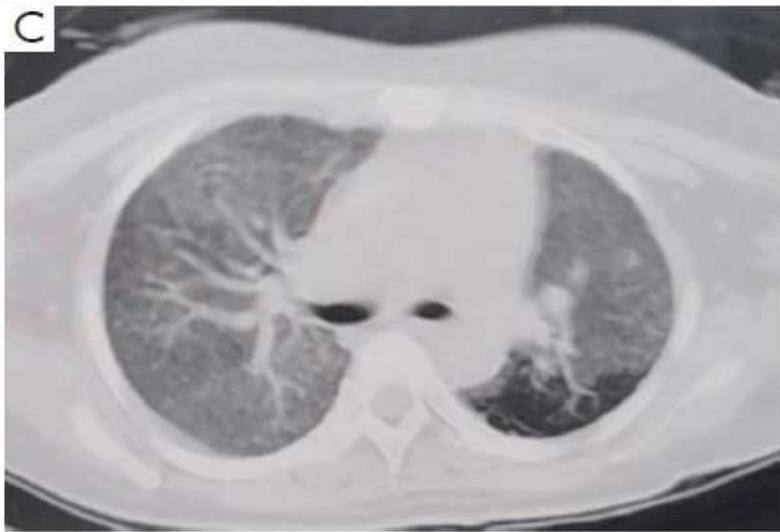
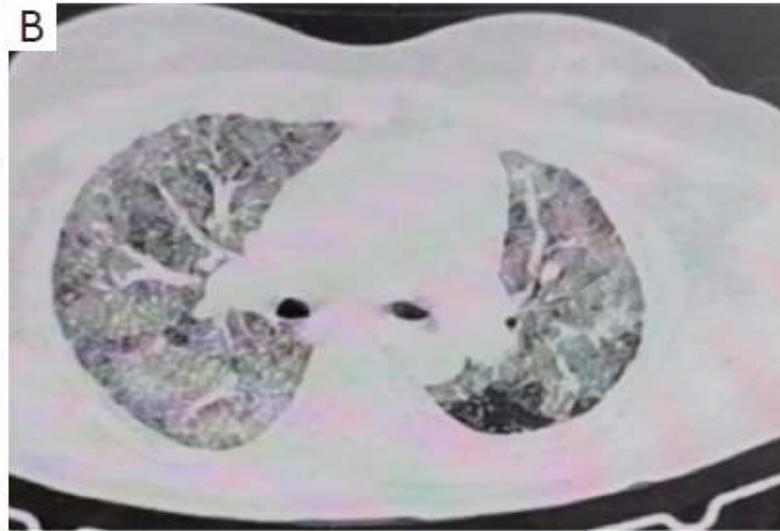
(1) 感染新冠病毒之孕婦的臨床症狀

- 平均年齡30歲, 於生產前或生產後1~6天內發病, 其中
 - 4位產婦於生產前發病, 其中3位有使用克流感治療
 - 2位產婦於生產當天發病, 其中1位使用克流感與吸入性干擾素治療
 - 3位產婦於生產後才發病
- 所有的產婦都**未在生產前使用抗病毒藥物治療**
- 孕婦的胸部CT scan 顯示典型的病毒性肺炎症狀
 - 兩側**毛玻璃狀不透明斑塊** (ground glass opacities ,GGOs)
 - **斑塊性肺實質病變**(patchy lung consolidation)
 - 當疾病進一步惡化時, **斑塊會融合成條狀**(strips)



Results

- 經過治療後,胸部CT scan顯示肺炎病灶明顯縮小

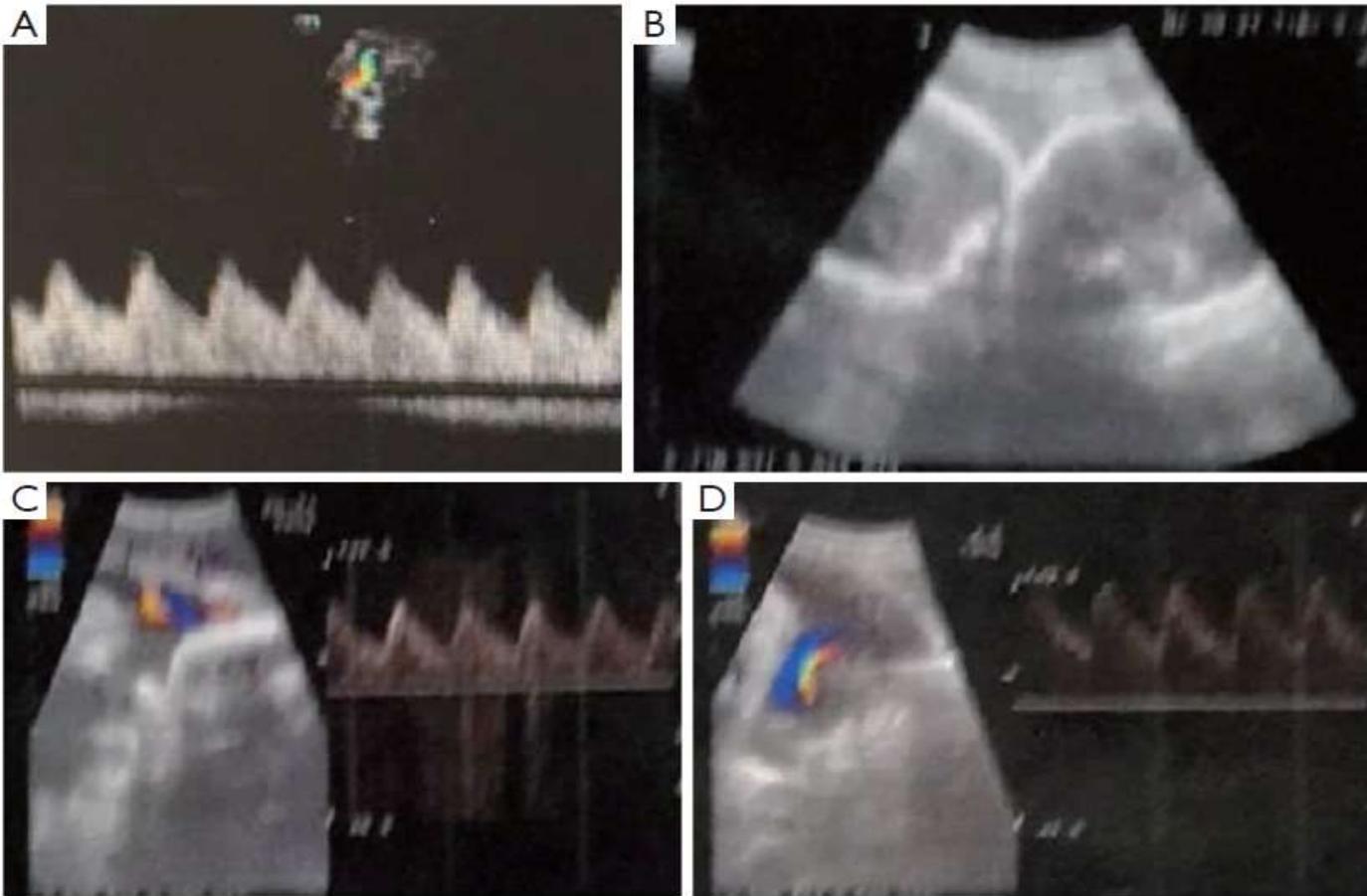


- A. 8號及9號新生兒的母親, 於1/24日的CT scan 顯示兩側毛玻璃樣不透明斑塊(GGO), 肺實質病變, 以及心臟邊緣模糊(blurred border)
- B. 1/27日的CT scan 顯示病灶已經融合成密度不一的條狀(strips)
- C. 2/2日的CT scan顯示GGOs已經變少了, 有些病灶甚至改善了
- D. 2/6日的CT scan顯示GGOs進一步減少了, 有些病灶也明顯痊癒



Results

- 這些媽媽的初期症狀都是發燒(或)合併咳嗽, 其中1位有膽管炎, 1位有腹瀉
- 第三孕期的胎兒超音波並未顯示明顯的異常, 而且跟未染新冠病毒的孕婦相比也沒有明顯差異



- A. 7號新生兒的媽媽於1/6日的產前超音波(33週)顯示胎兒頭下腳上的位置
 - B. 8號及9號新生兒的媽媽於1/24日 (31週)顯示其中一個胎兒頭下腳上的位置, 另一個胎兒則是橫位
 - C. 胎心音 158bpm
 - D. 胎心音 154bpm
- 產前超音波檢查皆無異常



Results

Table 1 Clinical features of mothers with perinatal 2019-nCoV infection

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8/9	10
Age (years)	25	35	35	30	30	30	30	29	34
Symptom onset	On the day of cesarean section	On the day of cesarean section	2 d after delivery	3 d after delivery	6 d before delivery	4 d before delivery	1 d before delivery	3 d before delivery	1 d after delivery
First symptom(s)	Fever	Fever	Cough	Fever	Cholecystitis and fever	Fever and cough	Fever, cough, sore throat, and diarrhea	Fever and cough	Fever
Intrauterine fetal distress	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No
Other medical histories during pregnancy	No	Scarred uterus	No	Vaginal bleeding in the third trimester	No	No	No	No	No
Delivery mode	Cesarean section	Cesarean section	Vaginal delivery	Cesarean section	Cesarean section	Cesarean section	Cesarean section	Vaginal delivery	Cesarean section
Premature rupture of membranes	No	5 h	7 h	No	No	No	No	6 h	No
Umbilical cord	Torsion	Normal	Normal	Normal	Normal	Colloid	Normal	Normal	Normal
Placenta	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Placenta previa	Normal	Normal	Normal
Amniotic fluid	Oligohydramnios	Normal	Normal	Normal	Normal	Polyhydramnios	Normal	Normal	Normal



Results

(2) 新冠病毒感染的孕婦所生之新生兒的臨床資訊

- 本研究共蒐集到8位男嬰, 2位女嬰, 包含一對雙胞胎, 其中4位是足月產, 6位是早產兒; 2位小於妊娠年齡 (SGA), 1位大於妊娠年齡 (LGA)
- 最初期的臨床症狀包括: 呼吸急促(6位), 發燒(2位), 心跳過快(1位)
- 4位有腸胃道症狀, 包括餵食不耐, 脹氣, 厭奶, 胃出血
- 7位有異常的CXR, 包括感染(4位), 新生兒呼吸窘迫症候群(2位), 氣胸(1位)
- 所有病人住院後皆給予支持性療法
- 2位病人有血小板低下合併肝功能異常, 其中一位於34⁺⁵ 週出生, 最後死於呼吸窘迫, 休克與多重器官衰竭; 另一位於34⁺⁶ 週出生, 有呼吸急促與呻吟, 給予氧氣治療, 情況惡化後發生血小板低下的情況, 給予呼吸器支持, 並給予IVIG (2g/kg), 血小板輸液, 類固醇 (hydrocortisone, 5mg/kg, 6 天), Heparin (2U/kg-h, 6 天), 終於在住院15天後痊癒



Results

Table 2 Information of neonates born to mothers with confirmed 2019-nCoV infection

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gender	Male	Male	Female	Male	Male	Male	Female	Male	Male	Male
Gestational age (weeks)	38+4	33+6	34+2	34+5	39	37	34+6	31	31	39
Birth weight (g)	2,450	2,050	2,350	2,200	3,030	3,800	2,300	1,520	1,720	2,810
Pregnancy	Singleton	Singleton	Singleton	Singleton	Singleton	Singleton	Singleton	Twin	Twin	Singleton
AGA	SGA	Yes	Yes	Yes	Yes	LGA	Yes	Yes	Yes	SGA
Apgar score										
1-min	9	9	8	8	8	7	9	9	9	10
5-min	10	10	9	8	9	8	10	10	10	10
PCIS <90	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	No
First symptom	Vomiting	Shortness of breath	Shortness of breath	Increased heart rate	Diffusely scattered rashes throughout the body	No	Shortness of breath and moaning	Shortness of breath and cyanosis	Shortness of breath and cyanosis	Moaning, shortness of breath, and cyanosis
Other symptoms	Feeding intolerance and mild bloating	No	No	Refractory shock and gastric bleeding	Edema and facial skin lesions	No	Fever and gastrointestinal hemorrhage	No	No	Fever and refusing milk
Transfusion of blood product	No	No	No	Transfusion of platelets, suspended red blood cells, and plasma	No	No	Intravenous transfusion of gamma globulin, plasma, and platelets	No	No	No
Complications	No	No	No	Multiple organ failure and DIC	No	No	DIC	No	No	No
Outcome	Cured	Cured	Cured	Died	Cured	In hospital	Cured	In hospital	In hospital	In hospital

AGA, Appropriate for gestational age; SGA, small for gestational age; LGA, large for gestational age; PCIS, Pediatric Critical Illness Score; DIC, disseminated intravascular coagulation.



Results

Table 3 Imaging and laboratory findings of neonates

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Chest X-ray at admission	Thin patchy GGO in both lower lungs	Crude and blurred markings in both lungs	Normal	Normal	Normal	Slightly blurred markings in right lung	Granular and scattered patchy shadows in the lower lungs	NRDS	NRDS	Pneumothorax
WBC ($\times 10^9/L$)	16.53	7.62	10.07-16.96	2.09-15.31	13.08	18.68	18.87	15.35	9.17	11.57
L% (%)	13.8-32.6	33.7-40.6	16.7-24.8	25.1-59.3	19.8-25.7	26.3-27.8	14.1	-	-	-
PLT ($\times 10^9/L$)	168	185	301-312	132-262	217-265	258	242-19	244	218	238
Hb (g/L)	198	159	200-193	82-178	177-198	172	177-114	174	136	159
CRP (mg/L)	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5-5.2	1.17-8.07	0.12	<0.5-2.72	1.11	0.5	7.18
PCT (ng/mL)	-	0.16	9.20	3.26-20.74	-	-	-	-	-	-
IL-6 (pg/mL)	-	-	274.76	5.02	-	-	-	-	-	-
ALT (U/L)	7.0	7.9	-	30.0-1,060.0	<6	10	6.2-21.5	4.8	7.2	11
AST (U/L)	33.4	55.3	-	136-5,779.0	21-23	41	64.3-135.2	33.7	30.9	76
BUN (mmol/L)	4.3	2.12	4.45	6.89-8.13	2.1-2.2	1.9	2.2-11.11	4.16	3.44	3
sCr ($\mu\text{mol/L}$)	69	11.9	23	18-35	52.6-56.2	58.5	58-51.6	33.1	32	85
CK-MB (U/L)	76.7	226.21	-	-	4.9	-	202-130.46	-	-	-
PT (s)	19.3	-	13.6	11.6->170.0	15.5	-	17.3	-	-	22.98
TT (s)	16.8	-	18.7	18.8->160.0	18.4	-	18.2	-	-	13.18
APTT (s)	63.4	-	52.3	59.5->170.0	50.8	-	67.4	-	-	33.11
D-dimer (mg/L)	1.87	-	20.26	1.07-82.95	-	-	21.53	-	-	3.87
FIB (g/L)	1.76	-	1.35	1.17-<0.30	3.71	-	1.55	-	-	1.61

WBC, white blood cell; L%, percentage of Lymphocyte; PLT, Platelet counts; Hb, hemoglobin; CRP, C-reactive protein; PCT, procalcitonin; SAA, serum amyloid A; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BUN, blood urea Nitrogen; sCr, serum creatinine; CK-MB, creatine kinase-MB; PT, prothrombin time; TT, thrombin time; APTT, activated partial thromboplastin time; FIB, fibrinogen.



Results

(3)病原體的確認

- 所有的孕婦都有接受喉嚨拭子採檢的新冠病毒核酸檢查 (nucleic acid testing ,NAT), 且全部都呈現陽性, 除了那對雙胞胎的媽媽, 她是經由胸部 CT scan 確診的
- 所有的新生兒都接受喉嚨拭子採檢的新冠病毒核酸檢查, 但**全都呈現陰性**
- 因為**沒有經胎盤母嬰垂直感染的證據**, 故所有的新生兒都沒有給予抗病毒藥物治療



Results

Table 4 Results of 2019-nCoV nucleic acid testing and antiviral treatment in mothers and neonates

Case No.	Mothers				Neonates		
	Specimen	Result	Postpartum antiretroviral therapy	Age of specimen collection (days)	Specimen	Result	Antiretroviral therapy
1	Throat swab	(+)	Oral oseltamivir and nebulized inhaled interferon	3	Throat swab	(-)	None
2	Throat swab	(+)	None	1	Throat swab	(-)	None
3	Throat swab	(+)	None	1	Throat swab	(-)	None
4	Throat swab	(+)	None	9	Throat swab	(-)	None
5	Throat swab	(+)	Oral oseltamivir	-	-	-	None
6	Throat swab	(+)	None	1	Throat swab	(-)	None
7	Throat swab	(+)	Oral oseltamivir	7	Throat swab	(-)	None
8	Throat swab	(-)	Oral oseltamivir	1	Throat swab	(-)	None
9	Throat swab	(-)	Oral oseltamivir	1	Throat swab	(-)	None
10	Throat swab	(+)	None	1	Throat swab	(-)	None



Discussion

(1) 感染新冠病毒之孕婦的臨床症狀

- 孕婦感染新冠病毒後, 初期症狀包括發燒, 咳嗽, 打噴嚏, 鼻塞, 喉嚨痛等上呼吸道感染的症狀, 但推測病毒的感染目標應該以下呼吸道為主
- 此外, 有一位孕婦出現腹瀉症狀, 代表病毒也能攻擊消化道系統, 但因為並未做胃液或是糞便的病毒核酸檢查, 所以也無法確認新冠病毒是否會感染消化道?



Discussion

(2) 新冠病毒的垂直感染

- 目前**沒有證據顯示新冠病毒能夠母嬰垂直感染**
- 過去已知能夠感染人類的冠狀病毒有6種, 包括229E, OC43, NL63, HKU1, SARS-CoV 以及 MERS-CoV
- 229E, OC43, NL63, HKU1感染的主要症狀以一般感冒為主, 而且可經由胎盤垂直感染給胎兒
- 相反的, 目前沒有證據顯示SARS-CoV及MERS-CoV具有垂直傳染的能力
- 2019-nCoV的傳染性比SARS-CoV更強, 且兩者核酸序列有82%的相似度
- 2019-nCoV與SARS-CoV皆經ACE2 受體進入細胞, 但是致病機轉不同
- 本研究並未在任何新生兒之咽喉拭子上發現新冠病毒核酸檢查呈現陽性



Discussion

(3) 新冠病毒感染之孕婦所生之嬰兒的診斷與治療

- 本研究顯示共有6為新生兒在產前出現過胎兒窘迫(fetal distress) 的症狀
- 新冠病毒感染可能會造成孕婦血氧濃度降低(hypoxemia), 進一步導致新生兒出生時缺氧窒息或是早產的情況, 因此新生兒出生前, 應請新生兒科醫師進產房支援, 雖然本研究所有新生兒的喉嚨拭子檢查全都是陰性, 但也不能排除有偽陰性的可能
- 如果情況許可, 應可收集更多樣的檢體, 包括臍帶血、羊水、新生兒的血清、胃液、肛門拭子、糞便等
- 胎盤也應該做檢查, 探查是否有經胎盤垂直感染的可能性



Discussion

(4) 新冠病毒感染之孕婦所生之嬰兒的臨床症狀

- 初期症狀以呼吸窘迫(6位)、腸胃道症狀(4位)、發燒(2位)、心跳加快(1位)、嘔吐(1位)為主
- **早期給予免疫球蛋白(IVIG)或許可以減少疾病嚴重度及死亡率**
(註:僅有一例接受IVIG治療, 但病嬰症狀有治癒)
- 有兩位新生兒出現血小板低下合併肝功能異常, 其中一位死亡, 另一位接受過IVIG的治療後即痊癒, 表示**IVIG可用於較嚴重的個案**



Discussion

(5) 新冠肺炎具有高度傳染性

- 所以接觸史需仔細詢問
- 如果孕婦出現發燒, 咳嗽, 意識不清的情況, 應該讓病人住在隔離室並立即採樣檢查
- 如果嬰兒出現下列現象, 包括: 媽媽出現產前或產後發燒, 雙胞胎, 早期破水, 早產, 低體重兒, 以及小於妊娠週數的, 應該安排小朋友住進NICU隔離室, 並盡速採檢檢查, 及時給予支持性療法
- **早期使用IVIG治療或許是可推薦的方法**



Conclusions

- 週產期的新冠病毒感染可能造成**胎兒窘迫、早產、新生兒呼吸窘迫、血小板低下合併肝功能異常**
- 雖然沒有母嬰垂直感染的證據, 但是還是**建議在生產前就要將產婦隔離**
- 因為新冠病毒的致病性很強, 所以**任何在孕期疑似感染的產婦都應該接受系統性的篩檢**

