

VIORICA COSPORMAC¹, ZINAIDA SÂRBU², CORINA ILIADI-TULBURE², ANGELA NAGÎȚ³

CONTROVERSE ÎN CONDUITA SARCINII LA PACIENTELE CU INFECȚIE HIV SIMPTOMATICĂ STADIUL C3

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"
Catedra Anesteziolegie reanimatologie

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"
Departamentul Obstetrică și ginecologie

³Șef secție IMSP Spitalul de dermatologie și Maladii Comunicabile

Actualitatea problemei. SIDA (sindromul imunodeficienței dobândite) este o afecțiune gravă cauzată de virusul HIV. Agentul etiologic (HIV – virusul imunodeficienței umane) este un retrovirus care pătrunde în limfocitele CD4, transformând ARN-ul în AND prin intermediul enzimei revers transcriptaza. Acest fapt permite multiplicarea virusului în interiorul celulelor CD4, cu distrugerea ulterioară a sistemului imun și, în final, cu instalarea maladiei SIDA^[1]. Depresia imună foarte gravă face ca organismul să nu reziste în fața infecțiilor "oportuniste" (virale, bacteriene, parazitare etc.). Femeile infectate cu HIV, cu sau fără afecțiune manifestă, dar cu serologie pozitivă pot deveni gravide, iar în lipsa oricăror acțiuni de prevenire, în 30-60% cazuri fătul lor se poate infecta.

Prezentarea cazului clinic: Pacienta P., în vârstă de 23 de ani, este internată în Centrul de Perinatologie de nivelul III prin transfer de la IMSP Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile, pentru managementul clinic-paraclinic complex al sarcinii și nașterii.

Anamnestical obstetrical-ginecologic: pacienta este la a 3-a sarcină, care are vârsta de 25 săpt., și urmează a 3-a naștere. Primele 2 sarcini au evoluat fără particularități, iar nașterile s-au finalizat per vias naturalis cu nașterea a doi copii născuți la termen. Cu sarcina a 3-a în evidența medicului de familie nu s-a aflat, astfel încât nu a efectuat investigațiile clinico-paraclinice necesare pentru evaluarea sarcinii, prevăzute de standardele de evaluare din Republica Moldova.

Istoricul bolii: Pacientă gravidă de 25 săptămâni, se consideră bolnavă de aproximativ 3 săptămâni, moment în care au apărut simptome ca: slăbiciune generală pronunțată, inapetență, scăderea masei corporale, cefalee fronto-occipitală, care devenea persistentă și chinuitoare. La 7 zile de la debutul semnelor clinice, gravida s-a adresat la medic și a fost internată în Spitalul Raional în secția neurologie. În staționar pentru prima dată gravida a fost evaluată clinic și paraclinic.

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) a regiunii cervicale fără contrast (Toshiba Vantage Elan 1,5T) a determinat mastoidită cronică bilaterală fără modificări semnificative sau focare inflamatorii intracerebrale evidente la nivelul structurilor cerebrale. După patru zile

de terapie administrată, pacienta a fost externată, sub supravegherea medicului de sector în condiții de ambulatoriu.

A doua zi după externarea din staționar, gravida s-a adresat pentru consult, în mod repetat, cu acuze similare, dar cu o intensitate sporită, fiind asociate simptome ca: nausee, vomă, inapetență și astenie pronunțate.

Luând în considerare datele anamnestic, privind infecția cu HIV (anul 2012) și inițierea tratamentului anti-retroviral (TARV) în perioada dată, precum și ținând cont de întreruperea voluntară a tratamentului la CD4 = 36 celule, gravida a fost direcționată, pentru consult, la IMSP SDMC.

În staționar a fost stabilit diagnosticul: Infecție HIV simptomatică, stadiul C3. Candidoză generalizată (orofaringiană, esofagiană, genitală). Meningism. Sarcină 25 săptămâni de gestație.

A fost inițiat TARV cu: Zidovudină + Lamivudină câte 1 pastilă de 2 ori /zi, la interval de 12 ore; Aluvia 2 pastile de 2 ori /zi; Biseptol 1 pastilă /zi, în regim continuu; Sol. Fluconazol 400 mg /zi timp de 3 zile, cu administrare ulterioară per os a câte 200 mg timp de 14 zile.

În scopul aprecierii conduitei sarcinii, pacienta este transferată în Centrul de perinatologie de nivel III și internată în secția Reanimare obstetrical-ginecologică.

La momentul internării, starea generală a pacientei a fost apreciată ca fiind gravă – FOUR Coma Scale scor 14 (E3M3B4R4), Scorul Glasgow 12 (E3V4M5), Scorul APACHE II 16 puncte (mortalitatea maternă estimată la 23%), Scorul SAPS II 26 puncte, Scorul SOFA 9 puncte (mortalitatea maternă estimată la 15-20%).

Pacienta obnubilată, la întrebări răspundea cu întârziere, periodic fiind agresivă sau gemând. Pacienta a prezentat acuze de cefalee pronunțată, vertijuri, nausee, vome, fatigabilitate și astenie pronunțată, lombalgii preponderent pe dreapta. La examenul obiectiv a fost determinată culoarea roz-pală a tegumentelor, cu erupții multiple tip macule-papule pe tot corpul; tunica mucoasă a cavității bucale sabure cu depuneri albicioase pronunțate, hiperemiată, ușor edemațiată. Pacienta a prezentat febră 38,2 C°.

Pacienta hemodinamic stabilă, abdomenul fiind moale, indolor la palpate. Uterul determinat de formă ovoidă, corespundea vârstei de gestație, în tonus normal. Mișcările fetale pacienta le percepea ca fiind certe; BCF fiind clare, ritmice, sonore, aproximativ 144 băt./min. Examenul per vaginam a permis aprecierea eliminărilor vaginale caracteristice pentru infecția cu candida; căile de naștere biologic nepregătite.

La examenul radiologic al cutiei toracice, a fost determinat desen pulmonar accentuat, de tip reticulo-interstițial, adenopatie prehilă, fără alte opacități. Hilurile pulmonare nu erau vizibile, se suprapuneau cu opacitatea mediastinului. Conturul cordului era clar; diafragma net; sinusurile libere. Rezultatele de laborator au atestat: CD4 = 2 celule; anemie gr. I (Hb = 102 g/l), trombocitopenie ($164 \times 10^3/\text{mm}^3$), leucopenie ($2,7 \times 10^9/\text{l}$) cu devierea formulei leucocitare spre dreapta; hiperglicemie (8,3 mmol/l); lactatul seric de 2,19 mmol/l; hipoK-emie, hipoNa-emie și hipoCl-emie. La examinarea lichidului cefalorahidian după puncția lombară, a fost apreciat LCR incolor, slab turbid, reacția Pandi 1+, proteina 1+, TB Genexpert – negativ, citoza $1/3 = 1$ celulă, prezente celule levurice.

Au fost prelevate, pentru însămânțare, frotiuri din cavitatea bucală (fiind depistată *Candida albicans*); din vagin (fiind depistate *Candida albicans* și *Escherichia coli*); din spută (fiind depistat *Streptococcus viridians*); din urină și sânge (care nu au depistat creștete).

Examenul neurologic a stabilit: Fantele palpebrale OD=OS. Pupilele rotunde, D=S, fotoreacția vie. Convergența păstrată. Nistagmus absent. Fața simetrică. Fonația și deglutiția păstrate. Limba pe linie medie. Sensibilitatea păstrată. Mișcările active în membre în volum deplin. Forța și tonusul muscular păstrat, D=S. În poziția Romberg – nu poate fi testată. ROT (superioare și inferioare) D=S, vii. Reflexele patelare vii, achiliene – vii. Reflexele patologice negative. Reflexele automatismului oral negative. Semnele meningiene: redoarea cefei – 4 degete, semnul Kernig – bilateral, semne de elongare nu se provoacă.

În urma examinării clinico-paraclinice și de laborator, pe parcursul spitalizării, a fost stabilit diagnosticul: Sarcină 25 săptămâni + 3 zile. G III N III prematură. Infecție HIV simptomatică (stadiul C3). Candidoză generalizată (orofaringiană, esofagiană, genitală). Sepsis. Meningoencefalită pe fundal imunocompromis. Sindrom confuzional. Sindrom de hipertensiune intracraniană (HIC). Encefalopatie. Trihomoniază. Anemie gr. I.

În aspect de conduită și tratament administrat pe parcursul sarcinii, luând în considerare prezența vomelor repetate și stării pronunțate de intoxicație endogenă, pe fundalul patologiei asociate, a fost recomandată schimbarea comprimatelor de Aluvia pe sirop Caletra 6,5 ml de 2 ori/ zi și continuarea administrării de Biseptol.

Tinând cont de agravarea stării generale a pacientei și

inițierea tratamentului antiretroviral și antifungic, în interes matern, se decide declanșarea medicamentoasă a nașterii cu Mifepriston 200 mg per os și Misoprostol 50 mcg sublingval, conform Protocolului de inducere a travaliului. Pacienta a născut un făt viu, de sex masculin, cu masa de 840 g, scorul Apgar 5/7 puncte. Placenta s-a decolat de sine statator, complexul placentar fiind integru, sângerarea la naștere – 200 ml.

Metamorfoze trenante au prezentat dereglările sistemului nervos central. Pe parcursul tratamentului în staționar, starea a evoluat de la obnubilare – Scorul Glasgow 12 puncte (E3V4M5) la internare, până la starea de comă cu avansarea sindromului HIC. Starea de conștiință s-a caracterizat printr-o pseudoameliorare a funcțiilor cerebrale la orele matinale ale zilei și o supresie marcantă în perioada vespérală. La a 10-a zi de la internare, tabloul neurologic s-a agravat prin apariția semnelor de parapareză inferioară severă (descreșterea forței musculare (FM) la ambele mâini de la 5 la 2 puncte) și apariția reflexelor patologice (Babinski pozitiv bilateral). A fost suspectată Leucoencefalita multifocală progresivă? Mielită? Pentru excluderea infecției cu cytomegalovirus a fost recomandată examinarea la ARN CMV din sânge. Rezultatul obținut a prezentat IgG pozitiv 2,708 și anticorpi IgM – negativ.

S-a indicat RMN cerebrală și cervico-toracică cu angiografie de contrast (AK MultiHance 20 ml), examen multiplanar (secvențele IRM FSET1w, T2w, STIR, FLAIR, ACD-DWI, SWI). În concluzie au fost determinate: Multiple focare de infecție oportunistă, meningoencefalită, posibil fungică (chisturi gelatinoase în criptococoză) pe fundal de imunopresie (fig.1). Date RMN pentru mielopatie cervicală/toracică nu s-au determinat.

În pofida administrării unui tratament intensiv polimodal, orientat spre corecția disfuncțiilor de organe, dezechilibrelor hidrosalin și acidobazic, a terapiei de recrutare a microcirculației și corecția factorilor de coagulare, terapia antiretrovirală, antifungică (Sol. Fluconazoli 800 mg/zi), terapiei antibacteriene asociată în post-partum conform antibiosensibilității (Sol. Moxifloxacin 400 mg/zi) și a corticoterapiei, starea generală a pacientei a avut o evoluție progresiv negativă. S-a atestat progresarea semnelor de insuficiență multiplă de sisteme și organe pe un fundal imun compromis. La a 12-a zi după naștere, pacienta a decedat.

La insistența rudelor examenul patomorfologic nu a fost efectuat.

La a 3-a zi după naștere s-a constatat decesul nou-născutului, diagnosticat cu infecție bacteriană, pneumonie congenitală, sindrom de detresă respiratorie, hemoragie intraventriculară bilaterală gr. III, anemie posthemoragică, trombocitopenie și icter neonatal.

Concluzii și discuții.

Foarte importantă este stabilirea stadiului în care se află

bolnavul, pentru aceasta analizându-se: **numarul de limfocite CD4; încărcătura virală, rezistența medicamentoasă.** Pentru a verifica existența **complicațiilor**, se investighează și alte boli: tuberculoza; hepatita; toxoplasmoza; boli cu transmitere sexuală; infecții ale tractului urinar; leziuni hepatice sau renale.

O dată pătruns în organism, virusul HIV infectează un grup de celule albe din sânge, numite **limfocite CD4.**

Reprezentând o parte importantă a **sistemului imunitar**, infectarea și distrugerea celulelor CD4 scade capacitatea bolnavului de a lupta eficient împotriva altor infecții și boli. De aceea, **semnele și simptomele infecției cu HIV** pot fi încadrate în trei categorii, pe baza scăderii numărului de limfocite CD4 în sânge. O persoană sănătoasă are între 500 și 1600 celule CD4+/mm³.

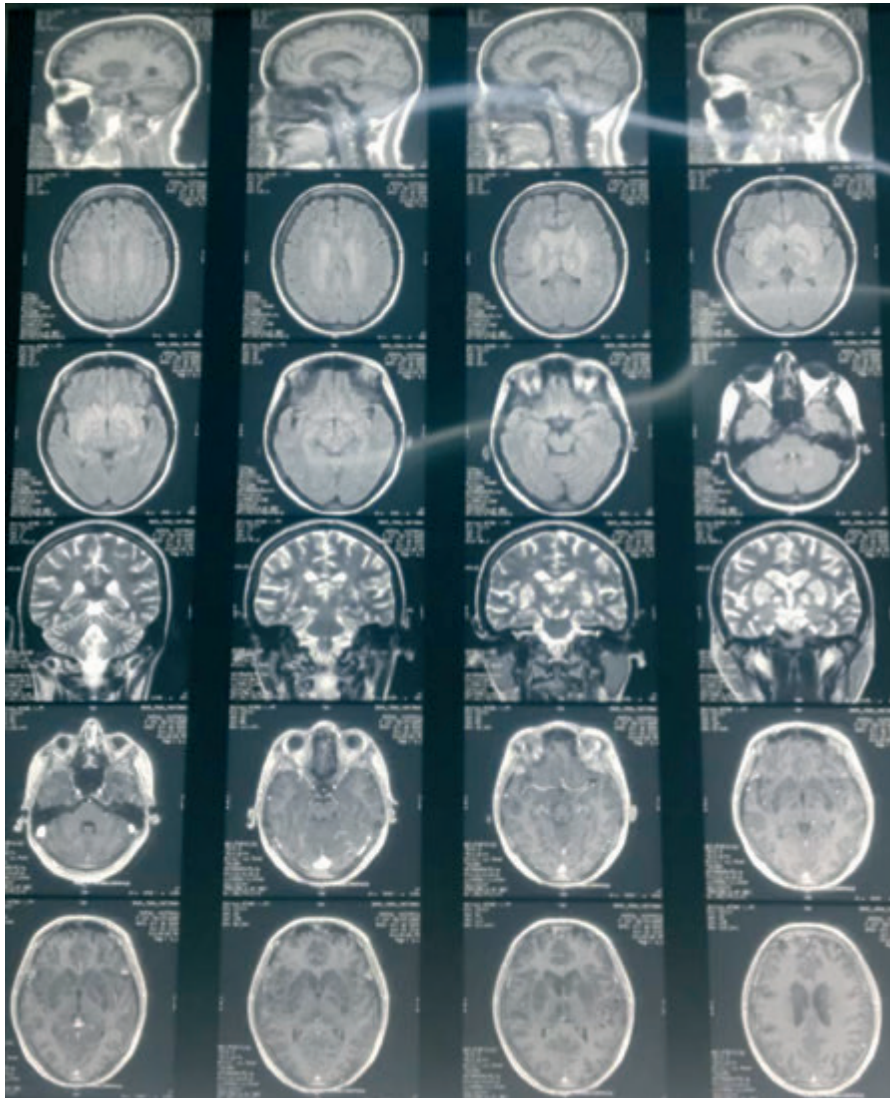


Figura 1. RMN: multiple conglomerate chistice la nivelul spațiilor perivasculare în nucleii bazali bilateral, talamus, mezencefal și periventricular în cerebel, cu răspândire în spațiile perivasculare la nivelul centrelor semiovale în hipersemnal T2w și hiposemnal T1w, precum și îngustarea ventriculilor laterali și ventriculului III prin efectul de masă exercitat de conglomeratele chistice menționate.

Categoria A (< 500/ mm³ CD4):

Infecția primară acută – perioada de incubație (de la infecție până la apariția primelor semne de boală) este de la câteva zile la trei luni. Totodată la 50-70% din pacienți se constată febră, oboseală, artralgii (dureri articulare), mialgii (dureri musculare), faringită (inflamația sau infecția faringelui), erupții maculo-papulare, redoarea (rigiditatea) cefei și limfadenopatie (creșterea ganglionilor) generalizată. În primoinfecție are loc replicare virală intensă și încărcătură mare de virus în sânge.

Infecția asimptomatică. Perioada de latență clinică (în sânge sunt depistate cantități mici de particule virale) ce urmează fazei acute și se poate prelungi până la **10 ani** în absența tratamentului.

Categoria B (200 – 500/mm³ CD4):

Infecția simptomatică are ca simptome: **febră, transpirații nocturne, tulburări gastro-intestinale, slăbire.**

Categoria C (< 100 / mm³ CD4):

Simptome: – **febră** persistentă cu **scădere în greutate** fără cauze aparente; apariția **infecțiilor oportuniste** (cauzate de microorganisme care nu afectează indivizii sănătoși); **neoplazii** (tumori); **tulburări neurologice**.

Diagnosticul de **SIDA** se pune când persoana infectată prezintă semnele din această ultimă categorie.

Este important de menționat că anticorpul matern traversează bariera placentară și sunt detectați la majoritatea nou-născuților proveniți din mame HIV pozitive. Riscul de transmitere verticală în condițiile în care ARN HIV este nedetectabil în ultimul trimestru de sarcină, și în special în momentul nașterii este de 0-0,5%.

Ghidurile Department of Health and Human Services USA și British HIV Association recomandă conduită terapeutică, ce evită toxicitatea mitocondrială a asocierii de 2 INRT la nou-născut. (2,6)

Bibliografie

1. Ciobanu, M.; Enache, A; Lungu, D. și a. Decesul unei minore gravide diagnosticată HIV pozitiv. Romanian Journal of Legal Medicine, vol. XV, nr. 3, 2007, p. 195-201.
2. Renee Heffron, Deborah Donnell, James Kiarie, A prospective study of the effect of pregnancy on CD4 counts and plasma HIV-1 ARN concentrations of antiretroviral-naive HIV-1 infected women, J Acquir Immune Defic Syndr. 2014 Feb 1; 65(2): 231–236. doi: 10.1097/QAI.0000000000000013
3. Di Biagio A, Ameri M, Sirello D, et al. Is it still worthwhile to perform quarterly CD4+ t lymphocyte cell counts on HIV-1 infected stable patients? BMC Infect Dis. 2017;17(1):127. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28166729>
4. BASSETTI D1, CARGNEL A. Genotypic resistance tests for the management of the HIV-infected pregnant woman, Scand J Infect Dis Suppl. 2003;106:70-4
5. HIV Antiretroviral Resistance and Transmission in Mother–Infant Pairs Enrolled in a Large Perinatal Study, Open Forum Infect Dis. 2017 Fall; 4(Suppl 1): S16. Published online 2017 Oct 4. doi: 10.1093/ofid/ofx162.039
6. Hofstra L. Marije, Nicolas Sauvageot, Jan Albert et al, Transmission of HIV Drug Resistance and the Predicted Effect on Current First-line Regimens in Europe, Clin Infect Dis. 2016 Mar 1; 62(5): 655–663. Published online 2015 Nov 29. doi: 10.1093/cid/civ963
7. European AIDS Clinical Society – European Guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe, Version 9.1, October 2018