

Zakażenie wirusem nabytego upośledzenia odporności (HIV) u dziewczynki z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Child with HIV infection and juvenile idiopathic arthritis

Maria Marusak-Banacka, Małgorzata Wierzbowska, Agnieszka Gazda, Lidia Rutkowska-Sak

Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, kierownik Kliniki dr hab. med. Lidia Rutkowska-Sak, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

Słowa kluczowe: wirus nabytego upośledzenia odporności (HIV), młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Key words: human immunodeficiency virus (HIV), juvenile idiopathic arthritis.

Streszczenie

Do zakażenia wirusem nabytego upośledzenia odporności (HIV) może dojść zarówno w wieku dorosłym, jak i dziecięcym. Przebieg choroby jest inny u dzieci zakażonych w okresie perinatalnym. W pracy przedstawiono przypadek dziewczynki z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, u której w wieku 16 lat wykryto zakażenie HIV.

Wstęp

Zakażenia wirusem HIV (ludzki wirus nabytego upośledzenia odporności), wywołującym zespół AIDS (zespół nabytego upośledzenia odporności), są nadal nierozwiązanym problemem, dotyczącym populacji ludzkiej na całym świecie, ze względu na brak w pełni skutecznych metod profilaktyki i metod leczenia, które mogą wyeliminować zakażenie.

Chorobę wywołują dwa typy wirusa: HIV 1 i rzadziej HIV 2. Do zakażenia dochodzi najczęściej w wieku dorosłym poprzez kontakt z zakażoną krwią, nasieniem lub wydzieliną szyjki macicy, jednak coraz więcej zakażeń notuje się także u dzieci, u których główną drogą zakażenia jest droga wertykalna (odmatczyna), a przebieg i objawy choroby różnią się od objawów występujących u dorosłych [1].

Opis przypadku

Dziewczynka, K.K., była hospitalizowana po raz pierwszy w Instytucie Reumatologii w 11. roku życia z powodu

Summary

The human immunodeficiency virus (HIV) infections occur in adults and also in childhood. The follow up of the mother to child transmission of HIV is different than the follow up of HIV infection in adults. We present the case of a girl with juvenile idiopathic arthritis who had HIV infection diagnosed in the age of 16.

bólu i obrzęku prawego stawu kolanowego utrzymującego się od około pół roku. Z wywiadu wiadomo, że dzieckiem opiekowała się babcia. Matka dziewczynki zmarła w wieku 44 lat prawdopodobnie z powodu nowotworu wątroby, ojciec nie kontaktował się z rodziną. Od 8. roku życia notowano u dziewczynki niedobór wzrostu i masy ciała (<3 c), które nie były diagnozowane, występowały nawracające infekcje oskrzeli oraz zapalenie zatok przynosowych.

W 10. roku życia z powodu zapalenia kaletki stawu śródstopno-paliczkowego 1. palca lewej stopy chora była leczona ortopedycznie w rejonie, a następnie została skierowana do Kliniki Reumatologii Wieku Rozwojowego Instytutu Reumatologii z powodu dołączenia się zapalenia stawu kolanowego. Podczas hospitalizacji stwierdzono znaczny stopień niedobór wzrostu i masy ciała (126 cm <3 c; 19 kg <3 c), obrzęk lewego stawu nadgarstkowego, obrzęki i przykurcze w stawach międzypaliczkowych bliższych obu rąk, przykurcz w stawie łokciowym lewym, obrzęk i wysięk w prawym stawie kolanowym

Adres do korespondencji:

lek. Maria Marusak-Banacka, Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel./faks +48 22 844 87 74

Praca wpłynęła: 3.09.2008 r.

oraz obrzęk prawego stawu skokowego. W badaniach laboratoryjnych wskaźniki stanu zapalnego były znacznie podwyższone (OB 50 mm/godz., CRP 29 mg/l, N <10 mg/l), w morfologii krwi obwodowej stwierdzono niedokrwistość niedobarwliwą (Ht 33,2%; Hb 11,3 g/dl), w proteinogramie surowicy hipergammaglobulinemię (24,6% przy stężeniu białka całkowitego 8,05 g/dl) oraz zwiększone stężenie α 2-globulin (do 15,3%). Czynniki reumatoidalny (RF) oraz przeciwciała przeciwjądrowe były nieobecne w surowicy. Wyniki testów serologicznych na obecność przeciwciał przeciwko: *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium* oraz *Borrelia burgdorferi*, były ujemne. Ocenił także funkcję nerek i wątroby za pomocą typowych parametrów laboratoryjnych, które były prawidłowe. W badaniu okulistycznym przedniego odcinka oczu oraz dna oczu nie stwierdzono zmian. Wykonano USG stawu kolanowego prawego, w którym zaobserwowano nieznacznie zwiększoną ilość płynu (ok. 3 mm) w zachyłku nadrzepkowym, z niewielkim pogrubieniem błony maziowej (ok. 2–3 mm), nieco zwiększoną echogeniczność ciała tłuszczowego Hoffy, zwłóknienia w chrząstce stawowej kłykci kości piszczelowej oraz obecność odczynowego wężła chłonnego w dole podkolanowym.

Na podstawie obrazu klinicznego choroby i wykonanych badań rozpoznano młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. W leczeniu zastosowano chlorochinę, niesteroidowy lek przeciwzapalny, fizykoterapię, kinezyterapię, uzyskując poprawę. Przez kolejne 5 lat dziewczynka nie kontaktowała się z Kliniką.

W 16. roku życia pacjentka ponownie zgłosiła się do Polikliniki Instytutu Reumatologii z powodu nawrotu bolesności i obrzęku prawego stawu kolanowego i lewego stawu skokowego, które wystąpiły w trakcie przedłużającej się infekcji dróg oddechowych, przebiegającej bez gorączki, ale z bardzo intensywnym kaszlem. Była hospitalizowana w Instytucie Reumatologii po raz drugi.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono utrzymujący się niedobór wzrostu i masy ciała (153,5 cm =3 c; 34 kg <3 c), obecność licznych zadrapań na skórze przedramion (kontakt z kotem), obfitą śluzową wydzielinę w obu przewodach nosa, nad całymi polami płucnymi słyszalne liczne drobne rżężenia, grube trzeszczenia w okolicy międzyopatkowej oraz obrzęk prawego stawu kolanowego z dużą bolesnością. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono przyspieszony OB przy prawidłowym stężeniu CRP (OB 52 mm/godz.; CRP 1 mg/l), w morfologii krwi obwodowej niewielką niedokrwistość (Ht 37,6%, Hb 12 g/dl), zwiększony odsetek granulocytów kwasochłonnych w rozmazie leukocytów (12%), prawidłową liczbę płytek krwi ($219 \times 10^3/\mu\text{l}$), w proteinogramie hipergammaglobulinemię (28,9% przy stężeniu białka ogólnego 8,72 g/dl). Ponadto stwierdzono w surowicy zwiększone stężenie

immunoglobulin G, A i M (IgG 2190 mg/dl, IgA 503 mg/dl, IgM 297 mg/dl), obecność przeciwciał antykardiolipinowych IgG (0,152 OD) oraz obecność przeciwciał przeciwjądrowych w mianie 1/80 o typie świecenia plamistym. Nie wykryto przeciwciał przeciw p-ANCA, wynik badania na obecność przeciwciał przeciw nDNA był wątpliwy (+/-). Stwierdzono obecność antygeny HLA-B27. Parametry laboratoryjne określające funkcję wątroby i nerek były prawidłowe. Wykonano kontrolne badanie radiologiczne stawów kolanowych i skokowych, w którym uwidoczono cechy zaniku kostnego. W badaniu USG stwierdzono zapalenie ścięgna Achillesa lewego i kaletki głębokiej z obrzękiem błony maziowej i zwiększoną ilością płynu oraz zapalenie stawu kolanowego prawego w postaci nasilonego obrzęku ciała tłuszczowego Hoffy z wyraźnym przekrwieniem, z obrzękiem błony maziowej kaletki podrzepkowej powierzchniowej i z zapaleniem przyczepu bliższego więzadła rzepki.

Z powodu przedłużania się infekcji dróg oddechowych wykonano badanie RTG zatok przynosowych, które nie wykazało zmian, oraz badanie RTG klatki piersiowej, w którym stwierdzono zgrubienia opłucnowe przy bocznych ścianach klatki piersiowej na wysokości pól górnych obu płuc, linijne zacienienia głównie w okolicy przywnękowej lewej oraz wzmożony rysunek przyoskrzelowy w dole obu płuc. Sugerowano rozpoznanie *pneumonia viralis*. W USG jamy brzusznej stwierdzono mierne powiększenie śledziony (ok. 11 cm) oraz liczne węzły chłonne, wielkości od 7 do 17 mm, wzdłuż przebiegu aorty brzusznej poniżej tętnicy kręzkowej dolnej oraz nad rozwidleniem aorty i wzdłuż przebiegu naczyń biodrowych.

W leczeniu zaostrzenia zapalenia stawów zastosowano sulfasalazynę, niesteroidowe leki przeciwzapalne, wykonano punkcję odbarczającą stawu kolanowego prawego. W leczeniu zapalenia płuc podano antybiotyki z grupy makrolidów i tetracyklin, jednak nie uzyskano poprawy klinicznej i radiologicznej. Po 10 dniach hospitalizacji nadal utrzymywał się intensywny kaszel, zmiany osłuchowe nad polami płucnymi, radiologiczny obraz płuc był podobny do poprzednio opisywanego, utrzymywały się także objawy zapalenia stawów. Wykonano HRCT płuc w celu wykluczenia włóknienia. W badaniu uwidoczono obszary pogrubienia zrębu w szczytach, pojedyncze pogrubienie ścian oskrzeli w segmentach podstawnych, wydzielinę w tchawicy, liczne węzły chłonne w dołach pachowych. Obraz płuc był niecharakterystyczny. Szukając przyczyn takich zmian i niepowodzeń w leczeniu, wykluczono gruźlicę trzykrotnym badaniem popłuczyn żołądkowych, wykluczono również chorobę kociego pazura (ujemny wynik badania surowicy na obecność przeciwciał przeciw *Bartonella henselae*), wykryto natomiast zakażenie *Toxocara canis* (obecne w surowicy przeciwciała w klasie IgG). Zastosowano leczenie przeciwpasożytnicze alabendazolem,

co spowodowało wystąpienie gorączki (temperatura wzrosła do 38,5°C), która mogła być wyrazem reakcji alergicznej na antygeny rozpadającego się pasożyta. Z tego powodu podano prednizon dożylnie, następnie prednizon doustnie.

Po początkowej poprawie (zmniejszenie intensywności kaszlu, bólów stawowych, zmian osłuchowych nad płucami, tendencji do normalizacji OB i w mniejszym stopniu CRP) w 5. tyg. hospitalizacji wystąpiło gwałtowne pogorszenie stanu klinicznego chorej w postaci wysokiej gorączki – temperatura wzrosła do 39°C, bolesnego powiększenia węzłów chłonnych szyi, modelujących zarys szyi po stronie lewej, powiększenia ślinianek przyusznych oraz nasilonej duszności. W USG ślinianek stwierdzono liczne hipoechogenne nacieki zapalne, powiększenie węzłów chłonnych śródgruczołowych z dużym przekrwieniem, kilka przestrzeni bezechowych (płynowych) oraz duże przekrwienie w obrębie mięszu. W otoczeniu ślinianek liczne powiększone, przekrwione węzły chłonne, podobne obustronnie poniżej kątów żuchwy, w okolicach podbródkowych i bocznych szyi. Wykluczono zakażenie cytomegalowirusowe oraz *Toxoplasma gondii*, badania serologiczne w kierunku zakażenia wirusem Epsteina i Barr wykazały obecność przeciwciał: VCA IgG, EBNA IgG oraz EA IgG (VCA IgM były nieobecne). Leczenie klindamycyną spowodowało ustąpienie gorączki, powiększenia węzłów chłonnych i obrzęku ślinianek, jednak niejasny przebieg choroby u dziecka, dołączanie się kolejnych patologicznych objawów wydłużających hospitalizację budził niepokój. Pacjentkę konsultowano w Klinice Chorób Zakaźnych Szpitala Zakaźnego w Warszawie. Wykonano badania w kierunku zakażenia wirusem HIV metodą ELISA, a następnie metodą Western-Blot, która potwierdziła zakażenie. W celu dalszego leczenia chorą przeniesiono do Szpitala Zakaźnego, gdzie po wykonaniu szczegółowych badań określających stopień zaawansowania choroby rozpoczęto leczenie antyretrowirusowe.

Omówienie

Zakażenie wirusem HIV u dzieci jest przeważnie zakażeniem nabytym od matki HIV (+) w okresie perinatalnym. Leczenie profilaktyczne, antyretrowirusowe, zakażonej kobiety ciężarnej, co podkreślają wszyscy autorzy, znacznie zmniejsza ryzyko zakażenia dziecka (z ok. 35% do 1–2%) i zwiększa możliwość urodzenia zdrowego noworodka [1, 3–6]. Dlatego tak ważne jest wykonywanie badań przesiewowych u kobiet w ciąży, co umożliwia wykrycie zakażenia HIV. Możliwe drogi zakażenia wertykalnego to droga przezłożyskowa, przez ekspozycję na zakażoną krew w czasie porodu (najczęściej) oraz przez pokarm matki. Ryzyko zakażenia dziecka zwiększa

kolejna ciąża, zaawansowanie choroby matki (mały odsetek limfocytów T CD4), poród siłami natury.

Przebieg takiego zakażenia jest inny niż zakażenia u dorosłych. Do wystąpienia pierwszych objawów klinicznych może upłynąć różny okres, od kilku miesięcy do kilku lat. Im krótszy jest okres wylegania od zakażenia perinatalnego, tym gorsze rokowanie co do przeżycia [1]. Wystąpienie zakażenia oportunistycznego *Pneumocystis carini* znacznie pogarsza rokowanie w wieku niemowlęcym, co jest powodem profilaktycznego stosowania w tym okresie kotrimoksazolu [1, 2].

Objawy zakażenia HIV u dzieci poniżej 13. roku życia zostały sklasyfikowane pod kątem klinicznym (kategoria N – bez objawów zakażenia lub jeden objaw z grupy A; kategoria A – objawy łagodne, np. limfadenopatia, hepatomegalia czy zapalenie ślinianek; kategoria B – objawy umiarkowane, np. niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, limfocytarne, śródmięszkowe zapalenie płuc, *leiomyosarcoma*; kategoria C – objawy ciężkie: AIDS) i immunologicznym w zależności od ilości limfocytów T CD4 odpowiednio do wieku i odsetka w ogólnej liczbie limfocytów (od 1. – bez cech supresji, do 3. – z ciężką supresją). Klasyfikacje te połączone ze sobą tworzą klasyfikację kliniczno-immunologiczną od N1,N2... do C2,C3. Zakażenie dzieci w wieku szkolnym i młodzieży ma podobny przebieg i drogi zakażenia do zakażenia u dorosłych. Po 5–8 latach utajenia rozwija się pełnoobjawowy AIDS z obecnością zakażeń oportunistycznych i nowotworów [1]. Zapalenie stawów może być jednym z wielu objawów pojawiających się w trakcie zakażenia wirusem HIV, ale wg badań może być także pierwszym objawem zakażenia, ściśle z nim związanym. Najczęściej przebiega jako zapalenie wielostawowe, może jednak wystąpić także jako postać jednostawowa, spondyloartropatia, tłuszczycowe zapalenie stawów i in. [7, 8].

Chinniah i wsp. zbadali grupę 132 afrykańskich dzieci z zapaleniem stawów, wśród których 27% było zakażonych HIV. Część z nich (73%) spełniała kryteria młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, 34% spełniała kryteria spondyloartropatii. Udowodniono związek zapalenia stawów z zakażeniem, wykrywając obecność antygenów wirusa w wysięku stawowym i w strukturach stawu [7].

W opisanym przypadku do zakażenia HIV doszło najprawdopodobniej w okresie perinatalnym. Dziewczynka nie miała kontaktu z narkotykami ani inicjacji seksualnej. Matka umarła młodo, a o ojcu nie udało się zebrać informacji. Początkowo dziewczynka była wychowywana przez babcię (od 3. roku życia), a następnie przez pełnoletniego, przyrodniego brata, który nie był w stanie udzielić żadnych dokładnych informacji.

Wyjątkowo długi w tym przypadku był okres utajenia zakażenia (16 lat). W tym czasie nie obserwowano żad-

nych istotnych zaburzeń w stanie zdrowia dziecka poza niedoborem wzrostu i masy ciała, które mogły być wynikiem złych warunków socjalnych. Zapalenie stawów w 11. roku życia było pierwszym istotnym objawem choroby u dziewczynki, a zastosowane wówczas leczenie było skuteczne. Nawrót zapalenia stawów w 16. roku życia wystąpił w trakcie licznych przewlekających się infekcji, spowodowanych zakażeniem HIV. Mimo wprowadzonego leczenia antyretrowirusowego, zapalenie stawów nie ustępuje. Wskazuje to na odrębny, jednoczesny przebieg dwóch chorób u pacjentki: zakażenia HIV oraz młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Piśmiennictwo

1. Rudkowski Z. Choroby zakaźne i pasożytnicze u dzieci. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001; 176-189.
2. Fisher RG, Nageswaran S, Valentine ME, McKinney RE Jr. Successful prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected children using smaller than recommended dosages of trimethoprim-sulfamethoxazole. *AIDS Patient Care STDS* 2001; 15: 263-269.
3. Senise JF, Palacios R, Tanno ZN, et al. HIV-1 viremia during the first 28 weeks of pregnancy is not associated with mother-to-child transmission. *Braz J Infect Dis* 2006; 10: 259-263.
4. Schulte J, Dominguez K, Sukalac Th, et al. Declines in low birth weight and preterm birth among infants who were born to HIV-infected women during an era of increased use of maternal antiretroviral drugs: pediatric spectrum of HIV disease, 1989-2004. *Pediatrics* 2007; 119: 900-906.
5. Volmink J, Siegfried NL, van der Merwe L, Brocklehurst P. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; (2): CD003510.
6. Peters V, Liu K-L, Dominguez K, et al. Missed opportunities for perinatal HIV prevention among HIV-exposed infants born 1996-2000, pediatric spectrum of HIV disease cohort. *Pediatrics* 2003; 111: 1186-1191.
7. Chinniah K, Mody GM, Bhimma R, Adhikari M. Arthritis in association with human immunodeficiency virus infection in Black African children: casual or coincidental? *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 915-20.
8. Martínez-Rojano H, Juárez Hernández E, Ladrón De Guevara G, et al. Rheumatologic manifestations of pediatric HIV infection. *AIDS Patient Care and STDs* 2001; 15: 519-526.