

## Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana com Manifestação no Período Neonatal

ALBINA SILVA, RICARDO COSTA, PAULA REGINA FERREIRA, LAURA MARQUES

Serviço de Pediatria – Hospital Maria Pia

### Resumo

Os autores apresentam o caso clínico de uma criança do sexo feminino, com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (VIH1), de transmissão vertical. Tratava-se de uma prematura de 32 semanas com sífilis congénita, enterocolite necrosante e pancitopenia refractária que levaram ao diagnóstico de infecção pelo VIH1 no primeiro mês de vida. Apesar dos factores de mau prognóstico traduzidos pela imunodeficiência grave com 86 CD4/mm<sup>3</sup> e carga viral elevada (281.648 cópias/ml), teve boa evolução clínica com terapêutica antiretroviral, nomeadamente com um esquema triplo que incluiu inibidor de protease (ritonavir).

**Palavras-Chave:** VIH1, SIDA, infecção neonatal, terapêutica antiretroviral, Ritonavir.

### Summary

#### Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection Presenting in the Neonatal Period

The authors report a case of vertical HIV1 infection in a 32 weeks premature baby girl with congenital syphilis, necrotizing enterocolitis and refractory pancytopenia that led to the diagnostic of HIV1 infection in the first month of life. In spite of the initial bad prognosis with severe immunodeficiency (CD4 86/mm<sup>3</sup>) and high viral load (281648 copies/mm<sup>3</sup>) she had a good clinical evolution with antiretroviral therapy, namely a triple therapy that included ritonavir.

**Key-Words:** HIV infection, AIDS, Ritonavir, antiretroviral therapy.

### Introdução

A síndrome de imunodeficiência adquirida foi reconhecida pela primeira vez na criança em 1982, um ano após a sua descrição no adulto <sup>(1)</sup>.

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (VIH1) tem aumentado drasticamente nos últimos anos. Actualmente estão declarados em todo o mundo 30,6 milhões de pessoas infectadas, das quais 1,1 milhões são crianças (dados da OMS / Dezembro de 1997). Os mecanismos de transmissão estão claramente definidos, sendo essencialmente pelas vias sexual, sanguínea e materno-infantil.

Na criança a via materno-infantil ou vertical é a mais importante. Mães infectadas pelo VIH1 transmitem a doença em cerca de 15-40% <sup>(1, 2, 3)</sup>. A transmissão pode ocorrer in útero, intraparto ou pós parto através do leite materno. Considera-se que a maior percentagem de casos ocorre durante o parto <sup>(3, 4, 5, 6, 7)</sup>.

Existem factores que favorecem a transmissão materno fetal como: estadio da infecção materna, menos número de linfócitos CD4, carga viral elevada, antigénemia p24, infecções concomitantes (por exemplo como o vírus da hepatite C ou infecções do grupo TORCHS), prematuridade e corioamnionite entre outros <sup>(2, 4, 5, 6, 8, 9)</sup>.

A transmissão perinatal foi reduzida para um terço do valor inicial com a administração de Zidovudina à grávida e ao recém-nascido (protocolo ACTG 076) <sup>(10)</sup>.

As crianças que adquirem a infecção pelo VIH1 perinatalmente podem apresentar dois tipos de evolução distintos: 10% a 15% têm imunodeficiência grave com aparecimento de infecções oportunistas durante os primeiros meses de vida e elevada mortalidade no primeiro ano; 70% a 80% desenvolvem gradualmente imunodeficiência nos primeiros 10 anos de vida com morbilidade e mortalidade idêntica à observada nos adultos. Pensa-se que o primeiro grupo corresponde aos que foram infectados mais precocemente durante a gestação <sup>(6, 9, 11, 12, 13)</sup>.

Correspondência: Dr.ª Laura Marques  
Serviço de Pediatria – Hospital Maria Pia  
Rua da Boavista, 827 – 4050 Porto

Entregue para publicação em 31/07/98.

Aceite para publicação em 11/11/98.

A identificação precoce das crianças com risco de progressão rápida da doença é importante para início da terapêutica anti-retroviral e tratamento profilático das infecções oportunistas.

O advento de novos fármacos mais eficazes contra o VIH veio criar novas esperanças de controle desta doença. Na criança existem ainda relativamente poucos dados sobre o efeito destas novas terapêuticas, nomeadamente dos inibidores da protease.

Os autores apresentam o caso de uma criança com infecção pelo VIH1 de transmissão vertical com imunossupressão grave ao nascimento e carga viral elevada com boa resposta à terapêutica antiretroviral, nomeadamente a um esquema triplo que incluiu um inibidor de protease (ritonavir).

### Caso Clínico

RN do sexo feminino, raça branca, fruto de uma V gestação de 32 semanas não vigiada, mãe de 30 anos, prostituta. Nascida por cesariana, com índice de Apgar 4/9/10 ao 1.º, 5.º e 10.º minutos respectivamente; peso ao nascer de 1650 g (AIG).

No exame objectivo, apresentava lesões cutâneas maculares de predomínio na face anterior do tronco e raízes dos membros e hepatoesplenomegalia, sem adenomegalias.

Os exames complementares realizados mostraram: hemoglobina (Hb) – 110 g/l, leucócitos (leuc) –  $8,1 \times 10^9/l$  (N – 36%, L – 48%), plaquetas (plaq) –  $32 \times 10^9/l$ , bilirrubina total – 48,90  $\mu\text{mol/l}$ , TGO – 38 U/l, DHL – 649 U/l, VDRL – 1/32, TPHA – 1/132.

O exame do líquido cefalorraquidiano apresentava elevação das proteínas e VDRL+. A ecografia transfontanelar e a radiografia do esqueleto foram normais.

Foi instituída terapêutica com penicilina G que fez durante 14 dias. Ao 11.º dia de vida surge agravamento do estado geral, instabilidade hemodinâmica e distensão abdominal com hemorragia digestiva.

O estudo analítico mostrou um agravamento da pancitopenia (Hb-80 g/l, leuc- $4,4 \times 10^9/l$  (N-71%, L-18%), plaq- $39 \times 10^9/m$ ), elevação da Proteína C Reactiva (PCR) - 11 mg/dl e das transaminases (TGO-97 U/l, TGP-33 U/l) e hiperbilirrubinemia conjugada. A radiografia abdominal revelou distensão gasosa e edema das ansas.

Iniciou terapêutica com ceftazidima, vancomicina, suporte inotrópico (dopamina e dobutamina) e transfusão de glóbulos rubros. Foi transferida posteriormente para o HMP, com o diagnóstico de enterocolite necrosante.

A evolução clínica foi favorável com tratamento médico, no entanto verificou-se agravamento da pancitopenia (Hb - 74 g/l, leuc- $2,2 \times 10^9/l$  (N-49%, L-37%) e plaq

-  $28 \times 10^9/l$ ), mantendo colestase e transaminases ligeiramente elevadas (quadro 1).

A serologia para o VIH1 foi positiva (ELISA e Western Blot) com antigenemia p24 positiva e PCR VIH1 de 281 648 cópias/ml (5,45 log).

No estudo imunológico verificou-se a existência de uma linfopenia grave ( $1075$  linfócitos/ $\text{mm}^3$ ) com contagem dos linfócitos CD4 de  $86$  cels/ $\text{mm}^3$  e imunoglobulinas normais.

QUADRO I  
Evolução Hematológica

	9-Jul	17-Jul	12-Ago	20-Ago	27-Ago	17-Set
Hb	11,6	8,8	7,4	8,4	9,5	7,6
Leuc.	8100	3900	2200	2400	4800	7000
Linf.	3888	1638	1078	792	1440	2590
Neutr.	2916	1053	814	1344	2832	3500
Pla.	32000	46000	47000	66000	45000	91000

As serologias do grupo TORCH, EBV, hepatite B e C foram negativas. A Radiografia torácica, o exame cardíaco e oftalmológico foram normais.

Confirmou-se positividade serológica materna para o VIH1. O pai e os irmãos eram negativos.

Foi instituída terapêutica profilática para o *Pneumocystis carinii* com trimetoprim/sulfametoxazol a partir das 4 semanas de idade e terapêutica anti-retroviral com didanosina (DDI) desde os 2 meses.

Após a instituição de terapêutica anti-retroviral verificou-se normalização dos valores hematológicos e da função hepática.

Relativamente aos linfócitos CD4 houve um aumento inicial para  $188/\text{mm}^3$  (Fig. 1), assim como uma redução da carga viral para cerca de um décimo do valor inicial (cerca de 1 log) (Fig. 2).

### Evolução dos CD4

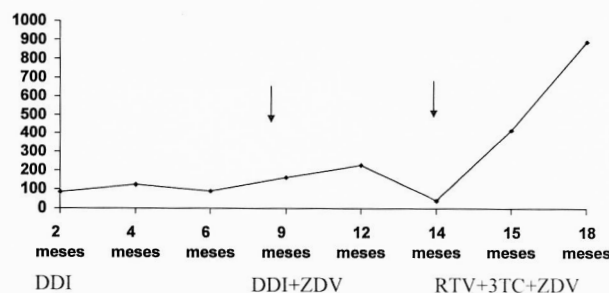


FIG. 1 – Evolução dos CD4.

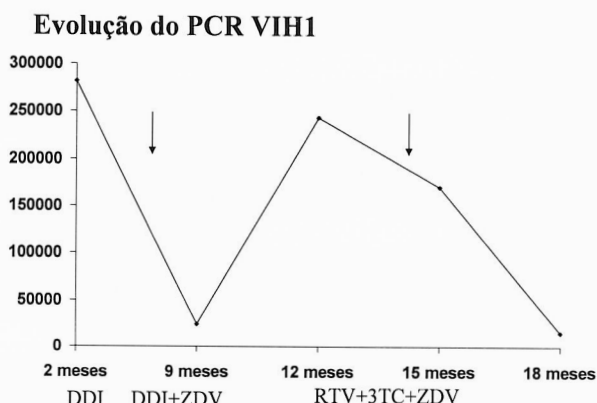


FIG. 2 - Evolução do PCR VIH1.

Tornou-se evidente atraso do desenvolvimento psicomotor com aparecimento de sinais piramidais aos 6 meses de idade e a RMN cerebral (Fig. 3) revelou atrofia cerebral sem calcificações nos gânglios da base, pelo que iniciou terapêutica dupla com zidovudina (ZDV) e DDI. Inicialmente verificou-se boa resposta terapêutica com um aumento dos linfócitos CD4 e uma nova redução da carga viral (Figs. 1 e 2), mas 3 meses depois houve aumento substancial da carga viral para valores idênticos aos iniciais e uma redução dos linfócitos CD4 (Fig. 1). Iniciou terapêutica tripla com associação de dois inibidores da transcriptase reversa, ZDV e lamivudina (3TC) e um inibidor da protease o ritonavir (RTV). Um mês depois constatou-se um aumento dos CD4 (415 cels/mm<sup>3</sup> e posteriormente 889 cels/mm<sup>3</sup>) e redução da carga viral para cerca de um quarto do valor inicial (78.340 cópias/ml<sup>3</sup> e posteriormente 15100 cópias/ml<sup>3</sup>) (Figs. 1 e 2).

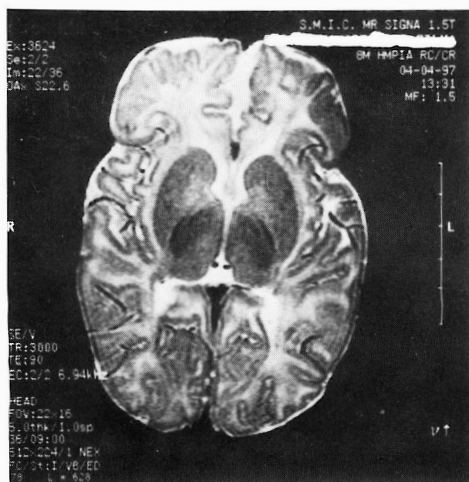


FIG. 3

Actualmente com 18 meses de idade tem tido uma evolução estatura-ponderal razoável, sem intercorrências infecciosas e, embora mantenha um atraso de desenvolvimento, tem feito progressos consideráveis com aquisições a nível motor e cognitivo.

A situação familiar e socio-económica é extremamente desfavorável. Foi abandonada pela mãe e encontra-se actualmente a cargo da avó paterna, beneficiando do apoio do Serviço Social.

### Discussão

Na última década, a infecção pelo VIH1 na criança aumentou muito, dado que é cada vez maior o número de mulheres infectadas em idade de procriar (1, 2, 3).

Esta situação coloca problemas particularmente difíceis. A progressão da doença na criança é muito mais rápida que no adulto, o que se pensa estar relacionado com imaturidade do sistema imunológico na altura da infecção. Assim quanto mais baixa for a idade gestacional na altura da transmissão, maior gravidade irá assumir a doença (7, 12, 13). Tem-se verificado que a carga viral no período neonatal e nos primeiros meses de vida é extraordinariamente elevada quando comparada com os valores encontrados no adulto, em que se verifica uma subida rápida da carga viral após a infecção, atingindo-se uma situação de estabilidade entre os 6 e 12 meses iniciais. Na infecção perinatal verifica-se que a carga viral aumenta rapidamente após o nascimento, atingindo um pico entre o 1.º e o 2.º mês de idade na ordem das centenas de milhar de cópias por ml, baixando depois lentamente até aos 24 meses, embora mantendo valores superiores aos do adulto (6, 7, 9, 11). Num trabalho publicado no New England Journal of Medicine por Shearer e col. verificaram que o grupo de crianças com progressão rápida da doença apresentavam valores médios de carga viral superiores aos do grupo de progressão mais lenta, embora exista alguma sobreposição entre os 2 grupos (12).

O tratamento desta doença tem conhecido progressos importantes, quer em termos de estratégias terapêuticas, quer relacionados com o aparecimento de novos fármacos mais eficazes.

A terapêutica antiretroviral está indicada em todas as crianças com infecção pelo VIH, com doença sintomática ou evidência de imunossupressão clínica ou laboratorial (7, 14).

Inicialmente a ZDV era a droga de escolha para tratamento inicial das crianças com infecção sintomática pelo VIH1. Estudos posteriores mostraram que a didanosina ou a associação DDI com ZDV são mais eficazes e têm menor toxicidade hematológica, razão pela qual utilizamos a DDI como terapêutica inicial no nosso

caso. Contudo a ZDV tem melhor penetração no sistema nervoso central (15, 16, 17) pelo que foi associada quando surgiram as alterações neurológicas nesta criança. Esta estratégia foi eficaz mas apenas por um período muito curto, tendo-se verificado pouco tempo depois um aumento da carga viral e diminuição dos linfócitos CD4.

Estudos recentes nos adultos com infecção pelo VIH sugerem que os esquemas terapêuticos incluindo os inibidores da protease seriam responsáveis por um aumento do período de não progressão da doença e aumento da sobrevivência. Actualmente na criança os esquemas terapêuticos propostos também incluem um inibidor da protease em associação com dois inibidores da transcriptase reversa e os resultados publicados têm sido favoráveis (16, 17, 18, 19, 20). O caso descrito fez a associação de ZDV, 3TC e RTV, tendo-se constatado diminuição franca da carga viral e um aumento considerável de linfócitos CD4 até valores de 889 células/mm<sup>3</sup> que a criança nunca tinha atingido previamente. De realçar ainda a ausência de infecções oportunistas até à data e a razoável evolução neurológica. Verificou-se também melhoria do estado geral e nutricional, permitindo-lhe na globalidade uma melhor qualidade de vida. Em resumo consideramos esta evolução clínica favorável numa criança que apresentava mau prognóstico inicial com imunodeficiência grave e carga viral elevada à data do diagnóstico. Salientamos ainda a presença de imunossupressão grave desde o período neonatal neste caso 1 o que é extraordinariamente rara (5).

### Bibliografia

1. Russel W. Pediatric Infectious Disease. New York: The Parthenon Publishing Group 1997: 327-40.
2. The European Collaborative Study. Vertical transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetric factors. *AIDS* 1996; 10: 1675-81.
3. Fortuny C. Infección por el Virus de la inmunodeficiencia humana. In: González J, Aloy F., Mussons B., Neonatología Procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos, Barcelona, Espaxs. 1995: 351-55.
4. Gonçalves G. Intervenção no filho de mãe VIH. *Cad Imune Alerg Pediatr* 1996; 11: 39-51.
5. Calderón M, Guasch F, Hubrecht S, Aloy F, González J. Manifestaciones de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 en el período neonatal. *Ann Espan Pediatr* 1996; 45: 172-76.
6. Wiznia A, Lambert G, Pavlakis S: Pediatric HIV infection. In: Medicals Clinics of North American, Management of the HIV infected: W. B. Saunders Company, 1996: 1309-35.
7. Connor E, McShery G: Treatment of HIV infection in infancy. In: Clinics in Perinatology, Perinatal AIDS. W. B. Saunders Company, 1994; 163-67.
8. Dickover RE, Garratty EM, Herman SA, et al. Identification of levels of Maternal HIV-1 RNA associated with risk of Perinatal transmission: effect of maternal Zidovudine treatment on viral load. *JAMA* 1996; 275: 599-605.
9. Mayaux J, Burgard M, Teglas P et al. Neonatal Characteristics in Rapidly Progressive Perinatally Acquired HIV-1 Disease. *JAMA* 1996; 275: 606-10.
10. Connor R, EM, Sperling RS, Gelber R et al. Reduction of maternal-infant of human immunodeficiency virus tipo 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331: 173-80.
11. Pollack H, Glasberg H, Lee E et al. Impaired early growth of infants perinatally infected with human immunodeficiency virus: Correlacion with viral load. *J Pediatr* 1997; 130: 915-22.
12. Shearer WT, Quinn C, Larussa P et al. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1997; 336: 1337-42.
13. Zarudsky N et al. Shortened survival in infants with human immunodeficiency virus with elevated P24 antigenemia. *J Pediatr* 1995; 127: 538-42.
14. Pizzo PA, Wilfert C. Antiretroviral therapy for infection due to Human Immunodeficiency Virus in Children. *CID* 1994; 19: 177-96.
15. Englund A, Baker J, Raskino C et al. Zidovudine, didanosine, or both as the initial treatment for symptomatic HIV-infected children. *N Engl J Med* 1997; 336: 1704-12.
16. Luzuriaga K, Bryson Y, Krogstad P et al. Combination treatment with Zidovudine, Didanosine, and Neviparine in Infants with Human Immunodeficiency Virus Type 1 infection. *N Engl J Med* 1997; 336: 1343-49.
17. Chenyl K, McDonald R, Daniel, Kurizzkes. Human Immunodeficiency virus tipe 1 – Protease Inhibidores. *Arch Internal Med* 1997.
18. Wintergerst U, Hoffmann F, Solder B et al. Comparison of two antiretroviral triple combinations including the protease inhibitor indinavir in children infected with human immunodeficiency virus. *Pediatric Infect Dis J*, 1998; 17: 495-9.
19. Melvin J A, Mohan K, Arcuino MA et al. Clinical, virologic and immunologic responses of children with advance human immunodeficiency virus type 1 disease treated with protease inhibitors. *Pediatric Infect Dis J*, 1997; 16: 968-74.
20. Liang JR, Cervia J, Noel JG. Characteristics of human immunodeficiency virus-infected children at the time at time of death: an experience in the 1990. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 1145-50.