

Problematika HIV/AIDS v dětství a adolescenci

MUDr. Alena Zjevíková¹, MUDr. Šárka Matlerová², MUDr. Irena Martinková², MUDr. Lenka Olbrechtová¹, MUDr. Jitka Kolčáková¹

¹Klinika infekčního lékařství FN Ostrava

²Krajská hygienická stanice Moravskoslezského kraje se sídlem v Ostravě

Pandemie HIV/AIDS zůstává celosvětovým problémem. Počty nově HIV infikovaných osob se stále zvyšují. Vysoké procento HIV pozitivních žen úzce souvisí se stoupajícím počtem infikovaných dětí. V České republice je pouze 6 dětí nakažených transmisí od matky a 8 dětí bylo infikováno krevními deriváty před rokem 1986. U adolescentů je nejčastějším způsobem nákazy nechráněný sex nebo intravenózní aplikace drog. HIV pozitivní děti i adolescenti, pokud jsou včasné diagnostikovány a správně léčeny, se dožívají několika desítek let v celkově dobrém stavu. Kromě klinického průběhu onemocnění v dětském věku popisujeme v našem sdělení možnosti prevence přenosu infekce z matky na dítě i postexpozici profylaxe po rizikovém chování. Současně popisujeme epidemiologickou situaci v České republice.

Klíčová slova: HIV pandemie, dětský věk, epidemiologická situace v ČR.

HIV/AIDS issue in childhood and in adolescence

Pandemic HIV/AIDS infection persists as a global problem. The number of newly infected persons is still growing. A high percentage of HIV positive women is related to increasing number of infected children. There are only 6 HIV positive children with mother to child transmission in the Czech Republic. Other 8 children were infected the blood derivatives before 1986. Unsafe sex and intravenous drug abuse is the most frequent way to HIV transmission in adolescents. HIV positive children and adolescents survive for a few decades in good health condition when they are diagnosed early and they are treated properly. We describe course of disease in childhood, mother to child transmission prevention and post-exposure prophylaxis for high-risk behavior in our article. We also describe epidemiological situation in the Czech Republic.

Key words: pandemic HIV, childhood, epidemiologic state in the Czech Republic.

Pediatr. praxi 2012; 13(6): 395–397

Úvod

Pandemie HIV/AIDS trvá 30 let (1). Během této doby došlo k rozšíření nemoci z původně rizikových skupin homosexuálně orientovaných mužů a intravenózních uživatelů drog na další osoby. Přes promiskuitní jedince, zejména sexuální pracovníky a pracovníce, se virus přenesl na jejich sexuální partnerky a partnery. Vzhledem ke zvýšení četnosti přenosu HIV heterosexuálním stykem se zvyšuje počet infikovaných žen a dětí. Syndrom získaného imunodeficitu u dětí byl poprvé popsán v roce 1982 (1).

Přestože 2/3 infikovaných lidí žijí v subsaharské části Afriky, je vzhledem k obrovskému počtu infikovaných významně vysoký i počet nemocných v ostatních částech světa. Podle zprávy WHO v roce 2010 žilo na celém světě celkem asi 34 milionů lidí infikovaných virem HIV (odhad 31,6–35,2 milionů). Z nich bylo kolem 16,8 milionů žen a 3,4 milionu dětí mladších 15 let. Počet nově infikovaných osob je za rok 2010 odhadován kolem 2,7 milionů (2,4–2,9 milionů). Z nich pak bylo asi 390 tisíc dětí do 15 let věku. Počet úmrtí na AIDS v roce 2010 byl kolem 1,8 milionů osob (odhad 1,6–1,9 milionů), z čehož bylo asi 260 tisíc dětí do 15 let věku (2).

Původce

Původcem je lidský virus imunitní nedostatečnosti (HIV – human immunodeficiency virus), RNA virus ze skupiny retrovirů. Je schopen reverzní transkriptázou přepsat svou genetickou informaci do DNA a integrovat se do jádra hostitelské buňky.

Epidemiologie

Zpočátku se u dětí často uplatňoval přenos viru krví a krevními deriváty, nejvíce byli infikováni hemofilici. Dnes více jak 90 % dětí infikovaných HIV získalo infekci přenosem od HIV pozitivní matky. Četnost přenosu infekce z matky na dítě kolísá od hrozivých 25 % u neléčených žen až k 6–8 % u žen, které podstoupily profylaxi a léčbu onemocnění v těhotenství a během porodu. V současnosti se riziko přenosu HIV infekce z matky na dítě při důsledně vedeném profylaktickém programu během těhotenství, porodu a dodržování zákazu kojení snížilo na 2–4 % (1). K vertikálnímu přenosu infekce HIV na dítě dochází asi z 1/3 během časnějšího stadia těhotenství. Ve zbývajících 2/3 je dítě infikováno v pozdních stadiích gravidity, a především během porodu (až 67 % v rozvojových zemích). K dalšímu přenosu infekce na dítě dochází během kojení (asi v 10–14 %) (3). Ale i v dětském

věku připadá v úvahu přenos infekce HIV/AIDS pohlavním stykem a sdílením kontaminovaných jehel a stříkaček u narkomanů či aplikací infikované krve a krevních derivátů. Poslední přichází v úvahu v rozvojových oblastech s vysokým výskytem této infekce. Nutno vyloučit i možnost zneužívání dítěte či mladistvého.

Patogeneze

Virus infikuje buňky, které na svém povrchu exprimují CD4 receptory. Po vstupu do buňky je RNA virus v cytoplazmě pomocí enzymu reverzní transkriptázy přepsán na provirovou DNA, která proniká do buněčného jádra a působením enzymu virové integrázy se integruje do DNA hostitelské buňky. Na počátku infekce je vysoká míra virové replikace. V této době se mohou objevit klinické známky primární infekce jako faryngitida, lymfadenitida, subfebrilie nebo exantém. Imunitní odpověď organismu replikaci viru snižuje a následuje fáze asymptomatická, kdy se virus množí zvláště v lymfatických uzlinách, ale může proniknout i do buněk CNS a řady dalších orgánů. Cílové buňky jsou replikací viru usmrčeny. Chronická fáze infekce je charakterizována postupně se prohlubujícím stavem imunodeficitu a extrémně vysokou replikací viru po jejím zhroucení. Rychlost progresu infekce do konečného

stadia imunodeficitu (AIDS) je závislá na věku, pohlaví, způsobu získání infekce a genetických predispozicích jedince. Nejrychlejší progresi je při získání infekce krevní cestou, rychlejší je u žen, v dětském a ve vyšším věku (4).

Diagnostika

Diagnostika HIV positivity u dítěte HIV pozitivní matky v raném věku je obtížná, protože dítě má pozitivní anti-HIV protilátky, které přestoupily placentou a které přetrvávají až 18 měsíců.

Základním vyšetřením je průkaz anti-HIV protilátek. U novorozence HIV pozitivní matky nelze při nálezů specifických IgG protilátek rozhodnout, zda jde o projev prenatální infekce, nebo o přenesené mateřské protilátky. Mateřské protilátky vymizí postupně do 18 měsíců věku dítěte. U dětí mladších 18 měsíců je proto diagnostika infekce HIV založena na průkazu virového genomu v krvi a event. v placentě. Při transmissi infekce intra partum jsou ale virové testy v prvních dnech života negativní, proto se vyšetření provádějí nejen po porodu, ale i ve věku 1, 2, 3 a 6 měsíců a dále dle konkrétní situace. HIV exponované dítě vyřazujeme z evidence až v 18 měsících věku, kdy je definitivně potvrzena negativita virového genomu i specifických protilátek.

Vyšetření v ČR indikuje specializovaný lékař AIDS centra Na Bulovce a biologický materiál (krev, plazma) je vyšetřován v Národní referenční laboratoři pro AIDS problematiku ve Státním zdravotním ústavu v Praze.

Klinický průběh

Onemocnění HIV/AIDS progreduje u neléčených dětí v porovnání s dospělými podstatně rychleji. U dětí infikovaných vertikálně může být průběh infekce odlišný. U transplacentární transmise probíhá HIV infekce velmi rychle s brzkým výskytem oportunních infekcí a děti většinou umírají během prvního roku života. Pomalý průběh HIV infekce je častější spíše u dětí infikovaných perinatálně. Většina dětí bez léčby zemírá v předškolním věku, ale až 5 % infikovaných dětí zůstává ještě v 5 letech asymptomatických.

Podle CDC klasifikace HIV infekce u dětí < 13 let rozlišujeme kategorie podobně jako u dospělých podle klinických symptomů a stavu imunodeficitu. Podle kliniky označujeme kategorie N, A, B a C: N – žádné symptomy, A – mírné, B – střední a C – těžké symptomy. Podle imunologie rozlišujeme kategorie 1, 2 a 3: 1 – bez imunodeficitu, 2 – mírný imunodeficit a 3 – těžký imunodeficit (1, 5). Stupeň imunodeficitu je definovaný počtem CD4 T lymfocytů v závislosti na věku dítěte. Od 6 let věku odpovídá imuno-

logická klasifikace klasifikaci dospělých. Klinikou a imunologickou klasifikaci onemocnění HIV/AIDS podrobně zobrazují tabulky 1 a 2.

Téměř u 2/3 dětí ve stadiu A nebo B se objevují nespecifické příznaky HIV infekce.

Indikátorem HIV infekce u kojenců je především neprosívání, lymfadenopatie, hepatopatie, splenomegalie a průjmy. Později se objevují příznaky onemocnění dutiny ústní (kandidózy, herpetické infekce, chlupatá leukoplakie jazyka) či zduření příušní žlázy. Běžné jsou i nejrůznější kožní afekce – dermatomykózy, seborrhoická dermatitida, herpetické infekce apod. Velmi časté jsou bakteriální a virové pneumonie včetně lymfoidní intersticiální pneumonitidy (LIP).

Pokračující replikace viru vede k destrukci jak buněčné, tak i humorální imunity. Pokles CD4 T lymfocytů pod 15 % je spojen s výskytem oportunních infekcí a významná polyklonální hypergamaglobulinemie je zodpovědná za výskyt těžkých bakteriálních infekcí. Výsledkem progresi je stadium onemocnění C, které je charakterizováno oportunními infekcemi. Hlavní příčinou úmrtí dětí ve stadiu AIDS je pneumocystová pneumonie či u dospělých vzácná cytomegalovirová pneumonie. V poslední době stoupá především v rozvojových zemích výskyt smrtelných infekcí vyvolaných *Mycobacterium tuberculosis*. Infekce způsobené *Mycobacterium avium-intracellulare* probíhají jako závažná diseminovaná onemocnění. K závažnému poškození nervového systému dochází asi u 40 % dětí ve stadiu C. Progresivní HIV encefalopatie vede k retardaci psychomotorické-

ho vývoje, postupné ztrátě verbálních schopností, k apatii a ke spasticitě. Vzácná je naopak mozková toxoplazmóza, kryptokoková meningitida nebo cytomegalovirová retinitida. V důsledku poruchy výživy vyvolané chronickými průjmy nejrůznější etiologie dochází ke kachexii a k poruchám růstu, častá je lipodystrofie. Z nádorů je nejčastější primární mozkový lymfom.

Léčba

Terapie HIV pozitivních dětí je vedena specializovanými pracovníky AIDS center. Léčba u HIV pozitivních dětí do věku dvou let (v USA do věku jednoho roku) je plně indikována s použitím tří účinných antiretroviroků nejméně ze dvou různých léčkových skupin. Hovoříme o kombinované antiretrovirové terapii (cART). U starších dětí je zahájení léčby indikováno v závislosti na věku, podle výsledků imunologického vyšetření – počtu CD4 lymfocytů, podle velikosti virové nálože a v souvislosti s klinickými příznaky, jako je přítomnost koinfekcí (hlavně virové hepatitidy B nebo C), opakovaná infekční onemocnění a přítomnost oportunních infekcí. Máme možnost volby ze tří skupin léků: nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI), nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) a inhibitory proteáz (PI). Nové skupiny léků, které jsou studované u dospělých, zatím v pediatrické praxi běžně používány nejsou.

Cílem léčby je snížení virové nálože na méně jak 50 kopií/ml. Indikace k zahájení cART u dětí zobrazuje tabulka 3. K léčbě patří také profylaxe oportunních infekcí. Profylaxi pneumocystové

Tabulka 1. Klinické kategorie onemocnění HIV/AIDS (1, 5)

Stupeň tíže symptomů		
A – mírný	B – střední	C – závažný (AIDS)
lymfadenopatie ≥ 0,5 cm na více než 2 místech	změny KO: trombocytopenie, anemie, neutropenie	kandidóza: jícnu, trachey, bronchů
hepatomegalie	bakteriální meningitida	opakované sepse
splenomegalie	pneumonie	CMV nemoc
dermatitidy	sepse	HIV encefalopatie
otoky parotických žláz	lymfoidní interst. pneumonitida	generalizace HSV
rekurentní infekce HCD	kardiomyopatie	TBC, atyp. mykobakteriíza
perzistující infekce HCD	hepatopatie	toxoplazmóza mozku
sinusitidy	průjmy chron. nebo rekurentní	kryptokokóza
otitidy	teplota déle jak 1 měsíc	Kaposiho sarkom

Tabulka 2. Imunologické kategorie HIV/AIDS podle CD4 lymfocytů (1, 5)

Věk	< 12 měs.		1–5 let		6–12 let	
	počet/μl	%	počet/μl	%	počet/μl	%
Bez imunodeficitu	≥ 1 500	≥ 25	≥ 1 000	≥ 25	≥ 500	≥ 25
Mírný imunodeficit	750–1499	15–24	500–999	15–24	200–499	15–24
Těžký imunodeficit	< 750	< 15	< 500	< 15	< 200	< 15

pneumonie zajišťujeme cotrimoxazolem při poklesu CD4 pod 20%. K prevenci *Mycobacterium avium-intracellulare* komplex je možno použít rifabutin nebo alternativně azithromycin nebo claritromycin. Děti jsou ohroženy i infekcí *Mycobacterium tuberculosis*. Přestože WHO doporučuje použití BCG vakcinace u HIV pozitivních dětí žijících ve vysokém riziku tuberkulózy, je v podmínkách rozvinutých zemí BCG vakcinace u HIV pozitivních pacientů kontraindikována (1, 5). Plošná BCG vakcinace byla v ČR vyhláškou č. 299/2010 s účinností od 1. 11. 2010 nahrazena selektivní vakcinací dětí rizikových skupin.

Prevence přenosu infekce HIV/AIDS z matky na dítě

Přenos infekce z matky na dítě je pravděpodobnější, když je matka v pokročilém stadiu onemocnění, má vysokou virovou nálož (VL – počet RNA HIV-1kopii/1 ml plazmy) a nízký počet CD4 lymfocytů. Prevence přenosu infekce z matky na dítě v graviditě je i v rozvojových zemích stále dostupnější. Od roku 1994 je to podávání antiretrovirových léčiv, nejlépe zidovudinu, od 15. týdne gestace. V posledních letech se podává kombinace zidovudinu s lamivudinem, event. u žen v pokročilém stadiu HIV infekce v kombinaci s proteázovými inhibitory. Během porodu je zidovudin podáván intravenózně. Následuje léčba novorozence opět zidovudinem po dobu až 6 týdnů (1). Od roku 1999 byl doporučován u všech HIV pozitivních žen porod císařským řezem, protože doba od ruptury plodových blan do ukončení porodu delší než 4 hodiny zvyšuje riziko přenosu HIV z matky na dítě 4 × (6). Pokud má žena VL RNA HIV nulovou a dobrý imunologický profil a nejsou očekávány žádné porodní komplikace, doporučuje se dnes již porod přirozenou cestou. V zemích, kde je dostupná bezpečná alternativa kojení, je indikována umělá výživa novorozence. Výsledky preventivních opatření jsou výrazné. Tomu odpovídá snížení počtu nových případů HIV positivity u dětí ve vyspělých státech. V USA v roce 2002 žilo 9 300 dětí ve věku do 13 let, které byly infikovány virem HIV, ale nově diagnostikovaných v roce 2002 bylo jen 92 (7).

Postexpoziční profylaxe

Riziko přenosu infekce HIV po parenterální expozici kontaminovanou jehlou je 0,37% (1). Záleží na hloubce expozice a velikosti infekční dávky. Zdravotnickým pracovníkům je po poranění profylaxe nabídnuta. Rozhodnutí, zda osoba bude užívat antiretrovirotika, je jen na ní samé a odmítnutí nemá vliv na budoucí následky pracovního úrazu. Podávána je měsíční

Tabulka 3. Indikace k zahájení cART u dětí (1, 5)

Věk	Klinický průběh	Virová nálož	Počet CD4 lymfocytů
0–12 měs.	všechna stadia	jakákoliv	nezávisle na CD4
12–24 měs.	B a C	> 100 000	< 25 %
25–48 měs.	B a C	> 100 000	< 20 %
> 48 měs.	B a C	> 100 000	< 15 %

ní terapie kombinace tří antiretrovirotik, jejichž součástí jsou nejčastěji zidovudin a lamivudin. Pokud je známa rezistence viru u pacienta, je hož krví došlo ke kontaminaci, bývá terapie nasazena podle citlivosti. Odběry anti-HIV protilátek se provádějí po expozici, za 1, 3, 6 a 12 měsíců. Stejná postexpoziční profylaxe může být nasazena i po rizikovém sexu, například po znásilnění.

Epidemiologická situace v České republice

I v České republice trvale stoupá počet HIV pozitivních osob. Péče o jejich zdravotní stav probíhá v AIDS centrech za spolupráce infekto-logů a lékařů dalších specializací. K 30. 6. 2012 je v ČR registrováno 1 775 HIV pozitivních českých občanů a dále 354 cizinců s trvalým pobytem. Z toho je českých žen 321 a dalších 106 cizinek. Z celkového počtu nemocných 391 dosáhlo stadia AIDS a z nich 256 již zemřelo. Pro předstihu v roce 2011 bylo provedeno přes 900 tisíc vyšetření anti-HIV protilátek a bylo nově zjištěno 153 HIV pozitivních osob (8). Rutinní vyšetření anti-HIV protilátek v graviditě prováděné od roku 1990 do 30. 6. 2012 odhalilo 77 žen, které o svém onemocnění nevěděly (8).

Péče o gravidní HIV pozitivní ženy probíhá v jednotlivých AIDS centrech, kterých je v ČR celkem osm. Porod HIV pozitivních žen a léčba a sledování jejich dětí probíhá jen v AIDS centru Bulovka, Praha. V České republice se do 31. 5. 2012 HIV pozitivním matkám narodilo 125 dětí (3 × dvojčata). U 3 z těchto dispenzarizovaných dětí byl prokázán přenos infekce z matky na dítě. Přenos infekce z matky na dítě byl prokázán i v dalších 3 případech dětí cizinek, které v ČR dispenzarizací a profylaxí neprošly. Celkem bylo v ČR diagnostikováno 86 HIV pozitivních dětí. To znamená, že dalších 80 dětí získalo HIV infekci před dosažením 19. roku věku jinak než vertikálním přenosem. Věkové rozložení dětí a mladistvých při stanovení diagnózy bylo následující: ve věku 0–4 roky byla HIV pozitivita diagnostikována u 6 dětí, ve věku 5–9 let u 4 dětí, ve věku 10–14 let u 6 dětí a ve věku 15–19 let u 70 mladistvých. Čtyři mladiství jsou ve stadiu AIDS (8).

Tabulka 4. HIV pozitivní mladiství v ČR podle věku při dg. HIV positivity (9)

Věk dg. HIV positivity	Počet
0–4	6
5–9	4
10–14	6
15–19	70
Celkem	86

Závěr

Onemocnění lidským virem imunitní nedostatečnosti je v našich podmínkách sice vzácnější, ale nikoliv raritní. Pozorujeme nárůst výskytu infekce u stále mladších osob. S infekcí se tedy můžeme setkat již u adolescentů nedlouho po zahájení jejich sexuálního života. Také je nutno na toto onemocnění myslet u intravenózních uživatelů drog a u promiskuitních osob, zejména ve spojení s opakovanými nevyjasněnými horečnatými infekcemi s lymfadenopatií nebo protrahovaným kašlem, u chronických průjmů a u pacientů s hmotnostním úbytkem.

Literatura

1. Russel WS. Clinical Handbook of Pediatric Infectious Disease. Third Edition New York: Informa Healthcare; 2007.
2. WHO. Global summary of the AIDS epidemic 2010. Dostupné z: www.who.int/hiv/data/2011-epi-cor.
3. Pancharoen C, Thisyakorn U. HIV/AIDS in Children HIV. Ann Acad Med Singapore 2003; 32: 235–238.
4. Rozsypal H. AIDS klinický obraz a léčba. Praha: Maxdorf; 2001.
5. Muntau AC. Infekce virem lidské imunodeficiency (HIV). In Muntau AC. Pediatrie. 1. české vyd. Praha: Grada; 2009, do-tisk 2010: 198–201.
6. Connor E, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. N Engl J Med 1994; 311: 1173.
7. UNAIDS. AIDS Epidemic Update. Dostupné z: www.unaids.org/en/dataanalysis/ep.
8. Výskyt a šíření HIV/AIDS v ČR – Statistika SZÚ Praha. Dostupné z: www.szu.cz.

Článek doručen redakci: 2. 5. 2012

Článek přijat k publikaci: 28. 8. 2012

MUDr. Alena Zjevíková

Klinika infekčního lékařství FN Ostrava
17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava
alena.zjevikova@fno.cz