

SINDROMUL DE IMUNODEFICIENȚĂ DOBÎNDITĂ: INTERVENȚIA PROBABILĂ A VIRUSULUI HEPATITEI B ÎN PRODUCEREA SA

Monica Sabău

Cu toate că sindromul de imunodeficiență dobândită (SIDD), cunoscut în literatura anglo-saxonă ca „Acquired Immune Deficiency Sindrom” (AIDS), a fost individualizat abia în 1981 (2, 3), această entitate morbidă preocupă lumea medicală de pretutindeni (9, 38, 40) datorită tendinței sale de răspîndire epidemică și a consecințelor grave soldate cu o letalitate de peste 41% în primul an după stabilirea diagnosticului și de aproape 100% în anii următori (8).

Expresiile clinice majore ale sindromului sînt:

- pneumonia cu *Pneumocystis carinii*, care survine în 51% din cazuri,
- sarcomul Kaposi (30%),
- ambele infecții oportuniste (12%), infecții ce au o largă diversitate clinică (pneumonii, meningite sau encefalite cauzate de *aspergillus*, candida, *cryptococcus*, virusul citomegalic, nocardia, strongiloides, toxoplasma, *zygomycetes* sau micobacterii (*Mycobacterium avium* și *tuberculosis*); esofagite cauzate de candida, virusul citomegalic sau herpes simplex; leucoencefalopatia multifocală progresivă cu papovavirus; enterocolita produsă de *cryptosporium* sau *Isospora belli* și herpes cutaneo-mucos extins cu o durată de peste 5 săptămîni. Aceste afecțiuni survin la persoane sub vîrsta de 60 de ani, care nu prezentau anterior o stare de imunodepresie (4, 7, 8, 20, 21, 28, 36).

Absența unor teste de laborator specifice și accesibile pentru stabilirea diagnosticului, face ca selectarea pacienților, respectiv aprecierea corectă a incidenței sale să se facă numai pe baza definiției sindromului (8).

Cadrul nosologic al epidemiei cu SIDD acceptat pentru urmărirea bolnavilor s-ar putea să nu includă întreg spectrul manifestărilor care variază de la absența evidentă uneori a semnelor sau existența unor fenomene nespecifice, la modificări caracteristice sindromului de imunodeficiență sau afecțiunilor maligne consecutive acestei imunodeficiențe (4, 8).

Sindromul ar putea astfel să nu includă formele inaparente sau asimptomatice de boală, după cum s-ar putea să includă afecțiuni cu manifestări caracteristice clinic dar fără deficit al imunității celulare, aceste afecțiuni nefiind transmisibile și deci necontribuind la actuala epidemie (8).

Stabilirea diagnosticului de SIDD se face mai ales pe baza semnelor clinice cu o durată de minimum 3 luni: poliadenopatie generalizată, scăderi în greutate (10%), febră intermitentă sau continuă, diaree, astenie, transpirații nocturne. Deficitul imunității celulare poate fi evidențiat prin determinarea limfocitelor T helper, T supresor cu ajutorul anticorpilor monoclonali (OKT₄ și OKT₈), depistarea limfocitopeniei, absența răspunsului limfocitelor T in vitro la mitogeni, negativarea răspunsului in vivo la intradermoreacția cu atingene ubicvitare, determinarea beta 2 microglo-

bulinei (19), a alfa interferonului-acid labil (16) sau a nivelului de alfa 1 timozină (24). O deosebită valoare diagnostică revine examenului histologic al ganglionilor în cazul limfadenopatiei generalizate, respectiv metodelor microbiologice de cultivare, acolo unde este posibil, a germenilor oportuniști.

Obligativitatea confirmării cazurilor prin tehnici histologice și microbiologice, maschează adevărata magnitudine a afecțiunii, dar dă posibilitatea aprecierii mai corecte a aspectelor clinice și mai ales epidemiologice ale SIDD (17).

SIDD se consideră a fi consecința unei infecții persistente cu virusuri convenționale, virusul hepatitei B (VHB) sau citomegalic (VCM), sau cu virusuri neconvenționale-lentivirusuri (Kuru, Jacob Creutzfeldt), respectiv cu retrovirusuri-oncornavirusuri (38), care induc gazdei un deficit imunitar, gazda astfel compromisă dezvoltând neoplazii (mai ales sarcom Kaposi și limfom), sau fiind ținta unor infecții cu microorganisme oportuniste (14, 31). Trei dintre virusuri sînt mai ales incriminate în etiologia SIDD: VCM, mononucleaza cu VCM apărînd la imunosupresați cu transplantate, virusul fiind pus în evidență de asemenea în sarcomul Kaposi; *virusul leucemiei umane cu celule T*, izolat din limfocitele T ale singelui periferic provenit de la bolnavi cu SIDD și VHB.

SIDD ar putea reprezenta un model de „gazdă compromisă” cu deficit al limfocitelor T (17, 37). Deficitul imunitar care stă la baza acestor manifestări este modificarea timpurie, în sensul scăderii limfocitelor T-helper, cu inversarea raportului T helper/T supresor, inversare care alterează mecanismul de imunoreglare cu suprimarea răspunsului imun celular. Este importantă constatarea că funcția limfocitelor T se poate parțial corecta in vitro cu substanțe de tip interleukina-2 sau un analog de hormon timic-timopentina (27, 34), constatări care au stat la baza încercărilor de tratament. Deși și limfocitele B par a fi afectate de SIDD, datele referitoare la aceste modificări sînt lacunare.

Cele mai numeroase cazuri de SIDD au fost semnalate în S.U.A. (2,6‰0000) în special în orașe mari ca New York (31,6‰0000) San Francisco (24‰0000), Miami (19,1‰0000), 93% din cazuri apărînd la bărbați, 47% fiind între 30—39 de ani (4, 5, 8, 39). Pînă în decembrie 1983 au fost raportate peste 3000 cazuri, din care 10% în 1981, 39% în 1982 și 49% în 1983, estimîndu-se că pînă în 1985 numărul lor va atinge 20000 (22). Îmbolnăviri au fost semnalate de asemenea în Canada și în 15 țări europene, în special în Franța (38), un caz fiind depistat și în Cehoslovacia (25). Pentru Europa, 87% din bolnavi au fost de sex masculin, 50% între 30—39 de ani, cea mai mare parte (58%) prezentînd infecții oportuniste, 23% sarcom Kaposi, în 16% din cazuri apărînd ambele manifestări.

La bolnavii originari din Africa Centrală, datele epidemiologice și clinice diferă de cele obținute la americani sau europeni, în sensul că sindromul apare mai ales la femei, sarcomul Kaposi este rar, predominînd infecțiile oportuniste cu *Toxoplasma gondii*, *cryptococcus* sau *mycobacterii* și în proporții mult mai mici cu *Pneumocystis carinii* (1). Principalii factori de risc incriminați în inducerea sindromului sînt: homosexualitatea, administrarea intravenoasă (i.v.) a drogurilor, hemofilia, respectiv transfuziile repetate și factorul geografic. Astfel, incidența SIDD variază între 75—79% la homosexuali sau bisexuali cu mai mulți parteneri, între

12—14% la heterosexuali bărbați și între 4—6% la heterosexuali femei (4, 8).

Dacă agentul cauzal al sindromului este realmente de natură infecțioasă, partenierii sexuali ai pacienților cu acest sindrom au un risc crescut de contaminare, transmiterea bolii în asemenea situații fiind deja semnalată (12, 15, 23).

În două studii efectuate în S.U.A. (4, 8) pe 745 cazuri cu SIDD s-a dovedit că 21—25,5% din pacienți erau narcomani care își administrau drogurile i.v. Sînt raportate de asemenea cazuri de imunodeficiență severă la hemofilici, sau consecutive transfuziilor de sînge sau produse de sînge (7,15) ca și exanginotransfuziilor la sugari (10). Aceste observații clinice și epidemiologice întăresc supoziția să agentul infecțios al SIDD este transmisibil prin sînge.

Apariția de infecții oportuniste severe cu imunodeficit celular la persoane de origine haitiană sau africană emigranți în S.U.A. sau Europa, a ridicat problema existenței unor areale geografice cu maximă incidență a acestui sindrom (6). Faptul că același profil etiologic respectiv frecvența maximă a SIDD la homosexuali sau politransfuzati se întîlnește și în Europa ca și în S.U.A., dar mai ales faptul că majoritatea bolnavilor din Europa au călătorit în S.U.A. și în special în Haiti și Africa Centrală în ultimii 4—5 ani, întărește această supoziție (39). Proveniența SIDD din Haiti și Africa Centrală mai ridică și problema posibilităților de apariție a unor mutații virale în aceste areale.

Mai sînt supuse riscului de contaminare persoanele în detenție pentru o perioadă mai lungă de timp (11) și copiii născuți din părinți cu SIDD (30), mai ales cînd mama este contaminată, în aceste cazuri se presupune transmiterea intrauterină sau perinatală a agentului SIDD (35), analoagă cu transmiterea VHB.

Cu toată terapia antifecțioasă, numărul cazurilor vindecate este mic, bolnavii fac recăderi sau infecții cu un alt germen oportunist. Încercările de tratament a SIDD prin transplant de măduvă, administrarea de interferon sau hormoni timici, au dat rezultate incerte.

Deși nu sînt evidente clare de trasmitere a SIDD de la pacienți la personalul medical (9, 13, 32), se recomandă aceleași măsuri de raportare a cazurilor (obligatorie pentru S.U.A. și unele țări europene), de izolare a bolnavilor, de supraveghere atentă și triere a donatorilor de sînge, de sterilizare a instrumentarului medical, măsuri de precauție la manipularea sau prelucrarea singelui provenit de la pacienți, în special de la hemofilici, ca și în cazul serurilor de la pacienți cu hepatită B.

Cu privire la posibila implicare a VHB în inducerea SIDD, deosebit de interesante par a fi unele aspecte epidemiologice asemănătoare ale celor două infecții:

— modalitățile comune de transmitere prin sînge, derivate de sînge, instrumentar medical, contact sexual sau perinatal;

— existența acelorași grupe supuse riscului, narcomani, homosexuali, persoane care necesită transfuzii repetate, copii născuți din părinți contaminați;

— afectarea mai ales a sexului masculin;

— modificarea răspunsului imun al gazdei prin acțiunea directă a agenților asupra celulelor T cu inducerea unui deficit imun celular.

Faptul că incidența maximă a SIDD se produce la un interval de 10 ani față de incidența maximă a infecției cu VHB, a condus pe Ravenholt (33) să emită ipoteza că SIDD ar fi o manifestare tardivă a infecției cu VHB.

McDonald (29) consideră că agentul SIDD ca și agentul delta sînt dependenți în replicarea sa de funcția helper a VHB, că se localizează în AgHBs care este „calul troian” care adăpostește și permite pătrunderea agentului în organism. SIDD se asociază totuși destul de rar cu antigenemie HBs, numai un caz din 46 cu acest sindrom a fost AgHBs pozitiv, față de 6 din 114 la grupa de control. Autorul presupune că agentul cauzal al SIDD ar putea fi adăpostit și de alți markeri ai VHB, motiv pentru care nu se poate detecta. Un procent de 91 homosexuali cu SIDD au fost deținători de anti-VHB.

Ferremans (18) a pus în evidență în limfocitele pacienților cu SIDD existența unor particule „virus-like”, presupunînd ca și Injo (26) că aceste particule ar fi asemănătoare cu VHB.

Chiar dacă numai parțial aceste date vor fi confirmate, problema legăturii VHB cu SIDD are importanță practică deosebită deoarece în lipsa cunoașterii agentului specific al bolii ar fi posibilă prevenirea ei prin administrarea de vaccin antihepatită B. Un fapt de observație epidemiologică vine să confirme această supoziție, numărul cazurilor cu SIDD la homosexualii vaccinați față de hepatita B fiind jumătate comparativ cu cei nevaccinați.

Pînă la completa elucidare a numeroaselor probleme legate de etiopatogenia și tratamentul acestui sindrom, care vor necesita desigur importante eforturi și conlucrare pe plan internațional, acțiunile preventive, inclusiv vaccinarea antihepatită B, ar putea frîna îngrijorătoarea răspîndire a SIDD.

Bibliografie

1. Biggar R. J.: First European Cong. WHO, Aarhus, Denmark, oct. 1983; 2. CDC Morbid. Mortal. Wkly Rep. (1981), 30, 250; 3. CDC Morbid. Mortal. Wkly Rep. (1981), 30, 305; 4. CDC Morbid. Mortal. Wkly Rep. (1982) 31, 294; 5. CDC Morbid. Mortal. Wkly Rep. (1982), 31, 305; 6. CDC Morbid. Mortal. Wkly Rep. (1982), 31, 353; 7. CDC Morbid. Mortal. Wkly Rep. (1982), 31, 365; 8. CDC Morbid. Mortal. Wkly Rep. (1982), 31, 507; 9. CDC New Engl. J. Med. (1982), 306, 248; 10. CDC Morbid. Mortal. Wkly Rep. (1983), 32, 652; 11. CDC Morbid. Mortal. Wkly Rep. (1983), 32, 700; 12. CDC Morbid. Mortal. Wkly Rep. (1983), 32, 697; 13. Chronique OMS (1983), 37, 107; 14. Conley F. K., Jenkins K. A., Remington J. S.: Human Pathol. (1981), 12, 690; 15. Curran J. W.: New Engl. J. Md. (1983), 309, 609; 16. De Stefano E.: J. Infect. Dis. (1982), 146, 451; 17. Duca M.: Rev. med. chir. (Iași) (1984), 88, 125; 18. Ferremans W., Menu R., Dustin P.: Lancet (1983), II, 52; 19. Francioli P., Clement F.: New Engl. J. Med. (1982), 307, 1402; 20. Friedman-Kien A. E.: Am. Acad. Dermatol. (1981), 5, 468; 21. Gottlieb M. S., Schroff R., Schanker H. M.: New Engl. J. Med. (1981), 305, 1425; 22. Groopman J. K., Estky A. S.: Ann. Inter. Med. (1983), 99, 259; 23. Harris C., Butkus S. C., Klein R. S.: New Engl. J. Med. (1983), 308, 1181; 24. Hersh M., Reuben J. M., Rios A.: New Engl. J. Med. (1983), 308, 45; 25. Hollán Z., Fust G., Horváth A.: Orvosi Hetilap (1984),

125, 375; 26. Injo E.: Lancet (1984), I, 47; 27. Mascart F.: Lancet (1983), II, 735; 28. Masur H., Michelis M. A., Greene J. B.: New Engl. J. Med. (1981), 305, 8; 29. McDonald M. J., Hamilton J. D., Durack D. T.: Lancet (1983), II, 882; 30. Oleskie J.: J.A.M.A. (1983), 249, 2345; 31. Pitchenik A. E., Russell B. W., Cleary T.: New Engl. J. Med. (1982), 307, 1410; 32. Public Health Lab., CDC, Brit. med. J. (1983), 287, 407; 33. Ravenholt R. T.: Lancet (1983), II, 885; 34. Rook A. H.: J. clin. Invest. (1983), 72, 398; 35. Rubinstein A.: Am. J. Dis. Child. (1983), 137, 828; 36. Siegal F. P., Lopez C., Hammer G. S.: New Engl. J. Med. (1981), 305, 1439; 37. Văță A.: Rev. med. chir. (Iași), (1984), 88, 189; 38. WHO Wkly Epidem. Rec. (1983), 58, 227; 39. WHO Wkly Epidem. Rec. (1983), 58, 305; 40. WHO Wkly Epidem. Rec. (1984), 59, 39.

Sosit la redacție: 31 aprilie 1984
