

Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 3 / 2017 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Рядък случай на пациент с протрахирано протичаща уртикария и инцидентно диагностицирана ранна ХИВ-инфекция

Светлан Дерменджиев, Владимир Божилов, Саша Кръстева, Стивън Рен

Секция по професионални заболявания и токсикология, Медицински
Университет – Пловдив
Клиника по клинична токсикология, УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД – Пловдив

Резюме

Представяме случай на болен насочен в Клиниката по токсикология от инфекциозното отделение на областна болница, поради трудно повлияващ се на лечение уртикариален обрив на фона на антибиотична и симптоматична терапия по повод суспекция за Лаймска болест. Анамнеза за професионален контакт с животни и извършвани дейности в селскостопански район. Болният пролежва в клиниката 8 дни с тенденция за протрахирано рецидивиращо протичане на заболяването. Изписан е със значително подобрение. При последващото контролно микробиологично изследване за потвърждаване на борелиоза, инцидентно болният позитивира ХИВ-анти тяло тест. Установен висок вирусен товар при RNA PCR-тест и започнато лечение в Инфекциозна клиника. Настоящият случай следва да бъде използван като алгоритъм за диагностично уточняване при пациенти с неясни фебрилни състояния и протрахирано протичаща уртикариален обрив, което налага снемане на щателна анамнеза за рисково сексуално поведение и злоупотреба с интравенозни психотропни медикаменти и прецизно интерпретиране на клиничните и лабораторни резултати. В клиниката по Токсикология следва да бъде изграден работен алгоритъм за стратификация на подобни рискови болни с цел ранна диагностика и превенция на разпространение на ХИВ с използването на последна генерация p24/Anti HIV1/2 тестове, които да стеснят прозоречния диагностичен период до няколко седмици след инфектирането.

Ключови думи: уртикария, ХИВ, p24/HIV 1/2 тест

Rare presentation of prolonged urticarial rash in a patient accidentally diagnosed with an early HIV-infection

Svetlan Dermendzhiev¹, Vladimir Bozhilov², Sasha Krusteva², Stephen Wrenn³

¹ Occupational diseases and toxicology section –University Hospital ‘St.George’-Plovdiv

² Clinical Toxicology Department- University Hospital ‘St.George’-Plovdiv

³ Medical University –Plovdiv

Abstract

The case presented in the article is of a patient referred to the Clinical Toxicology Department from the Infectious Diseases Ward of a regional hospital, because of a drug-resistant urticarial rash, coinciding with the antibiotic and symptomatic treatment commenced after query of Lyme disease. The patient has past medical history of a tick bite, professional exposure to farm animals and works in agricultural area. The duration of the hospital stay was 8 days, and the symptoms were showing tendency of relapsing and protracted occurrence. He was eventually discharged with substantial improvement. On the microbiology follow up blood test he was accidentally tested for HIV and got positive Ab-test. RNA-PCR showed high viral load and the patient was admitted in the University hospital infectious disease department for ATR-therapy.

With the presented case we want to highlight the need of implying an algorithm for diagnostic risk stratification in patients with non-clarified febrile states and prolonged urticarial rashes. More stress should be put on the thorough medical history interview including sexual risk behaviors and intravenous drug abuse and thinking out of the box when interpreting the clinical and laboratory data. Such an algorithm will help identifying patients who pose the highest risk, help with the earlier diagnose and prevention of HIV dissemination, especially by putting into practice the 4th generation combined p24/anti HIV1/2 test, narrowing the window period down to couple of weeks after the exposure.

Keywords: urticarial rash, HIV, p24/HIV1/2 test

Кореспонденция:

Д-р Владимир Божилов
e-mail: vladi_v_b@abv.bg

Correspondence:

Dr. Vladimir Bozhilov, MD
e-mail: vladi_v_b@abv.bg

Въведение

СПИН е болестната изява на латентна вирусна инфекция причиняваща се от ХИВ1 и ХИВ2-лентивируси от групата на ретровирусите, водещо до имунен дефицит и развитие на животозастрашаващи опортюнистични инфекции и канцерози в късния етапи на еволюцията си. Към 2016 г. диагностицираните с ХИВ в световен мащаб са над 36 000 000, въпреки намаляването на годишния темп на новооткрити случаи от около 3,1 млн през 2001 до 1,8 млн през 2016 г. [1a] България е в групата страни с все още ниско разпространение на болестта, като по статистически данни около 0,1% от полово активното население в групата 15-59 г. могат да бъдат неразпознати носители на вируса. Преобладава инфектирането основно при непротектирани хомосексуални контакти, с най висок риск за рецептивния партньор при участие в анален секс и последвани от хетеросексуални контакти и кръвен път при ползване на заразени с телесни течности медицински изделия и консумативи [1b]. Въпреки развитата национална мрежа от кабинети за тестване, разработените профилактични, скринингови и терапевтични програми към РИОКОЗ и инфекциозните клиници, много случаи остават недиагностицирани поради липсата на клинична изява на ранната инфекция при част от заразените или поради неспецифичността на симптомите при настъпване на сероконверсията [2]. При симптоматичните пациенти от няколко дни до седмици след експозицията се наблюдава неспецифичен симптомокомплекс най-често включващ фебрилитет, фибромиялгия, адинамия, болки в гърлото, изпотявания, лимфаденопатия, повръщане, диария, уртикариален обрив, лезии по лигавиците на половите органи/орофаринкс, които могат да протичат по-протрахирано, но рядко навеждат ОПЛ или други медицински лица към диагнозата ХИВ-инфекция. След навлизане в латентния етапи на болестта могат да изминат до средно 11 г. преди разгръщане на СПИН с последващите клинични прояви на заболяването. В описания от нас случай представяме пациент с водещ симптом протрахирана с тенденция за резистентност на лечението с антихистамини и кортикостероиди уртикария, който при инцидентно тестване месец след пролежаването е серопозитивен за ХИВ-антитела, с висок вирусен товар и насочен за лечение в инфекциозна клиника. Това още един път напомня за високия риск от неразпознаването на такива болни поради разминаване във времето на изявата на симптомите, тяхната неспецифичност и серопозитивирането, което налага стесняване на прозоречния период с внедряване на последни генерации комбинирани тествове, след внимателна оценка на риска. Това би скъсило периода до започване на лечение, би предотвратило по-нататъшно разпростра-

нение на болестта и би довело до намаляване на риска за медицинския персонал.

Клиничен случай

Представяме пациент на 46 години, който търси медицинска помощ в инфекциозната клиника на областната болница поради изява на макулопапулозен обрив, фебрилитет, отпадналост около 30 дни след ухапване от кърлеж. Първоначалното серологично изследване за Рикетсия коноори като предполагаем инфекциозен агент е негативно, но е предприето емпирично антибиотично и симптоматично лечение поради обсервираната инфекция. Обривът авансира, конfluира на плаки, приложените антихистамини и кортикостероиди към този момент оказват минимален терапевтичен ефект. След консултация с дежурния лекар пациентът е насочен за хоспитализация към Клиника по клинична токсикология на УМБАЛ “Свети Георги” ЕАД – Пловдив. Клиничен статус при постъпването на 20.06.2016 г. Пациент с обезитет, телесно тегло 110 кг, субфебрилен 37,3°C. Генерализиран сърбящ макулопапулозен обрив, конfluиращ по торса и крайниците в плаки, на места ливиден с централно изсветляване (Диаграма 1), без епидермолиза и лезии по лигавиците на орофаринкса, носна кухина, конюнктиви, ушен канал. Не се палпират увеличени периферни лимфни възли. Двустранно везикуларно дишане без прибавени хрипове. Ясни сърдечни тонове без шумове. Стабилна хемодинамика. Корем – над нивото на гръдния кош, мек и респираторно подвижен. Не се обективизират периферни отоци и неврологичен дефицит. Приеманият лекар отбелязва в документацията изключително трудния венозен достъп наложил многократни венепункции по време на престоя. Параклиничните изследвания показват нормален левкоцитен брой, но прави впечатление стойността близо до долната референтна граница с лимфоцитопения. Данни за повишение на чернодробните ензими при анамнеза за редовна употреба на алкохол, но без коагулационни нарушения или диспротеинемия.



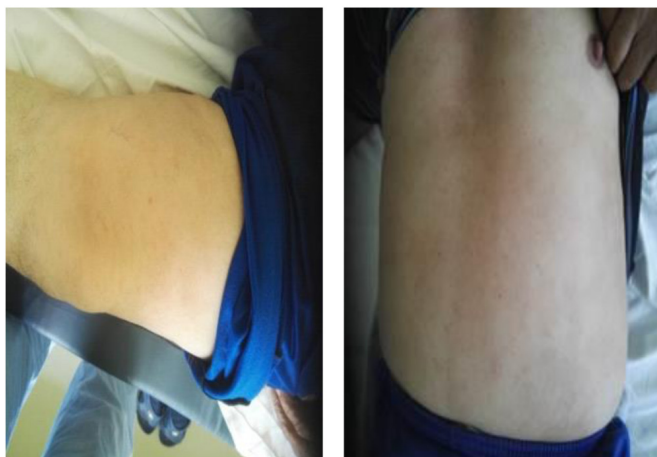
Диаграма 1. Макулопапулозен обрив при постъпването

Таблица 1. Лабораторни показатели

Показател	Стойности	Показател	Стойности
Левкоцити	3,65 долно гранични	Еритроцити	4,48 T/l
Лимфоцити	0,57/15,6% L	Хемоглобин	146 g/l
Неутрофили	2,68/73,3% H	Хематокрит	0,387 L
Моноцити	0,17/4,8%	Тромбоцити	162 G/l
Еозинофили	0,03/1%	АсАТ	107 H U/l
Базофили	0,02/0,5%	АлАТ	230 H U/l
Моноцити	—	Общ белтък	62 g/l

Лечение и изход от заболяването

Предприета терапия с комбинация от антихистамини и кортикостероиди в намаляващи дози, но поради неколкратните екзацербации на симптомите и авансиране на обрива се налагат допълнителни апликации. Пациентът е изписан на 8-ия ден афебрилен и със значителна редукция на екзантема (Диаграма 2). Назначена е профилактична противорецидивна терапия с антихистамини. Насочен за амбулаторно проследяване на стойностите на чернодробните ензими и от инфекционист за повторна серология за “Марсилска треска”. Около месец по-късно бяхме уведомени от инфекциозната клиника където пациентът се наблюдава, че при обработването на кръвната проба, последната инцидентно и непреднамерено е тествувана, при което се позитивират анти – ХИВ антитела. Пациентът е уведомен и насочен към Инфекциозна клиника за уточняване. След тестване в националната потвърдителна лаборатория и RNA PCR е установен висок вирусен товар и започната антиретровирусна терапия. Не разполагаме с информация за състоянието на пациента на по-късен етап, както и за проведено епидемиологично обследване. Няколко лекари и медицински сестри са били контактни на телесни течности/кръв от пациента при венозни манипулации. без данни



Диаграма 2. Значителна редукция на обрива на 8-ми ден от започване на терапията

за убождане или попадане на секрети в кожни наранявания. Пациентът беше обсъден на клиничен съвет и се взе решение за изработване на алгоритъм за поведение, превенция и ранна диагностика при последващи случаи.

Обсъждане

Клиничното протичане на ранната ХИВ инфекция е в пряка зависимост от фактори като тип на заразяване, статус на преносителя на инфекцията, индивидуални бариерни механизми, наличие на съпътстващи полово предавани инфекции. Най-ранната изява на симптомите е 3-5 дни след експозицията, но може да се наблюдава и към 4-5 седмица. Симптомите се дължат на активиране на имунни механизми по време на бързото размножаване на вируса и настъпващата вирусемия с продукция на антитела и имуномодулатори, с което се обясняват неспецифичните грипозни симптоми като фебрилитет, фибромиялгия, адинамия, болки в гърлото, изпотявания, лимфаденопатия, повръщане, диария, уртикариален обрив, лезии по лигавиците на половите органи/орофаринкс [3-7]. С напредване на сероконверсията и увеличаване на количеството антитела симптомите се самоограничават, което може да отнеме общо от 3-5 дни до няколко седмици при по-протрахираните случаи. В диагностично отношение първият маркер, наличен при нарастваща вирусемия е вирусният товар, който се потвърждава с доказване на вирусната РНК с RNAT-PCR тест, с възможна детекция от около 1 до 4 седмици след експозицията. Методът обаче е скъп, не се прилага рутинно, а позитивният резултат не е потвърдителен за наличие на ХИВ- инфекция до настъпване на сероконверсия. Използва се проследяване на ефекта от лечението с антиретровирусни препарати или за прогресия на болестта в по-късни стадии. Следващият маркер, който може да бъде открит преди настъпване на сероконверсията е белтък, част от капсулата на вируса – р24, като при повечето пациенти той започва да се позитивира от 10 дни с пик около 3-4 седмица, последващ спад и изчезване от кръвта при увеличаване на нивото на антитела, което го прави надежден ранен маркер. Отсъствието му, обаче, може да провокира фалшиво отрицателни резултати, когато концентрацията спадне при свързването му в анти-тяло-антиген комплекс. Прилагането на кисели субстрати към серум на такива болни разрушава комплекса и прави възможна детекцията в лабораторни условия. Въпреки това методът е скъп и недифинитивен. Първите антитела срещу вируса започват да се образуват около 2 седмици, 95% от болните са с вече настъпила сероконверсия към 6-та седмица а 99,7% на 12-та седмица след експозицията. Комбинацията от тестове с откриване на антиген-анти-тяло значително намалява възможността за негативно

фалшив резултат при отделното им приложение при пациенти в прозоречния период при ниско ниво на р24 и недостатъчен титър на антитела между 2-6 седмица [8-10]. Първоначално снетата анамнеза не е била насочена към уточняване победението на пациента в посока вероятен сексуален риск или такъв от страна на партньорите му. Поради това в диференциалната диагноза не беше взета предвид възможността за ХИВ инфекция. На този етап тя най-вероятно щеше да се окаже неразпозната. Предизвикателство за клиниката в случая се оказа съвпадението между самоограничаването на симптомите във времето и тяхната неспецифичност при вече предприета терапия, както и преморбидната анамнеза за възможна кърлежова трансмисивна инфекция. Въпросите, които си зададохме бяха: следва ли да провеждаме рутинно тестване за ХИВ при пациенти с подобна констелация имайки предвид особеностите на инфекцията и евентуалната реакция/отказ от даване на информирано съгласие за тестване, както и ефективността и икономическата оправданост на подобни скринингови тестове. Поради естеството на лекуваните пациенти в клиниката – работа с рискови групи като венозни наркомани, хора без постоянен адрес с рисково сексуално поведение, както и честите ситуации в които персоналят е изложен на риск от експозиция, дали е необходимо тестване на тези болни, особено ако са в критично състояние, неспособни са да дадат съгласие за провеждане на тест при налични данни за висок риск от половопредавани/кръвни инфекции, между които и ХИВ.

Изводи

На фона на пандемията в която се е превърнало разпространението на ХИВ в световен мащаб, в България ранната диагностика на заболяването все още създава проблеми. Не съществува здравна култура сред населението за превенция и своевременно откриване на инфекцията поради неоправдания страх от тестване и стигматизацията на ХИВ-позитивните. Липсата на патогномонични симптоми на заболяването, протрахираното му протичане, особено при болни с рисково сексуално поведение или злоупотреби с психотропни медикаменти прави трудно епидемиологичното обследване и снемането на щателна анамнеза. Много често такива болни се лекуват симптоматично от ОПЛ, УНГ, дерматолози, пулмофизици, токсиколози. За да се избегнат рисковете за персонала и да се ограничи разпространението на заболяването се налагат следните няколко извода, във връзка с които е уместно да се предприемат конкретни мероприятия:

1. Увеличаване нивото на информираност и обема от знания сред рисковите категории медицински персонал чрез запознаване както с типичните, така и с неха-

рактерните форми на клинично протичане на болестта, с наличието на големи вариации в инкубационния период / времетраенето на симптомите - от няколко дни до седмици, както и тяхната неспецифичност. Уместно е всяко протрахирано неясно фебрилно състояние, особено съчетано с трудноповлияващ се от медикация обрив да бъде последвано от по-задълбочено снемане на анамнеза, включително за рисков полов живот и наркотична злоупотреба.

2. Придобиване на знания и умения за адекватно интерпретиране на клиниколабораторните стадии в развитието на болестта и наличието на прозоречен период, в който диагностицирането е затруднено и пациентите могат да бъдат фалшиво негативни, но силно контагиозни. Негативните за Анти-ХИВ антитяло пациенти могат да бъдат във фаза на активна репликация на вируса при което рискът за предаването му при необезопасен полов контакт или друга рискова ситуация може да нарасне до 12 пъти.

3. Внедряване на 4-та генерация комбинирани тестове, които правят възможно диагностицирането на инфекцията само няколко седмици след експозицията, изискват минимално обучение и консумативи за извършване при леглото на болния за кратко време.

4. Използване на подобни тестове за скрининг на лица и персонал, контактни на болните и изложени на висок риск не по-рано от 4-та седмица и последващи контроли на 12 седмица и 24 седмица от експозицията. Изготвяне на схеми за оценка на риска, особено при инциденти с остри предмети, замърсени с телесни течности от инфектирания пациент.

5. Повишено внимание за спазване на правилата на добра медицинска практика и лична хигиена, използване на лични предпазни средства при обслужване на пациенти с подобна суспектна констелация от симптоми.

6. Запознаване на персонала с етично-геонтологичните проблеми при работа с подобен тип пациенти с оглед преосмисляне начина на снемане на анамнеза, получаване на информирано съгласие за извършване на изследвания или отказ при наличие на капацитет у пациента за вземане на решения, уведомяване на болния и семейството му, съхраняване на конфиденциалността паралелно с приоритизирането на здравето и безопасността на персонала.

Библиография

- 1a. Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980–2015: the Global Burden of Disease Study 2015
- 1b. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/188750/Bulgaria-HIVAIDS-Country-Profile-2011-revision-2012-final.pdf
2. http://www.aidsprogram.bg/static_info1.php?main=data
3. Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG, Michelmore HM, Brooke P, Penny R. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet*. 1985

- Mar;1(8428):537-40 [PubMed ID: 2857899]
4. Wantzin GR, Lindhardt BO, Weismann K, Ulrich K. Acute HTLV III infection associated with exanthema, diagnosed by seroconversion. *Br J Dermatol.* 1986 Nov;115(5):601-6 [PubMed ID: 3466637]
 5. Tindall B, Barker S, Donovan B, Barnes T, Roberts J, Kronenberg C, Gold J, Penny R, Cooper D. Characterization of the acute clinical illness associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med.* 1988 Apr;148(4):945-9 [PubMed ID: 3258508]
 6. Sinicco A, Palestro G, Caramello P, Giacobbi D, Giuliani G, Paggi G, Sciandra M, Giannini P. Acute HIV-1 infection: clinical and biological study of 12 patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1990 3(3):260-5 [PubMed ID: 1968096]
 7. Hulsebosch HJ, Claessen FA, van Ginkel CJ, Kuiters GR, Goudsmit J, Lange JM. Human immunodeficiency virus exanthem. *J Am Acad Dermatol.* 1990 Sep;23(3 Pt 1):483-6 [PubMed ID: 2120292]
 8. Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med.* 1996;125:257-264. [PubMed]
 9. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS.* 2002;16:1119-1129. [PubMed]
 10. Daar ES, Little S, Pitt J, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Ann Intern Med.* 2001;134:25-29. [PubMed]
 11. Weintrob AC, Giner J, Menezes P, et al. Infrequent diagnosis of primary human immunodeficiency virus infection: missed opportunities in acute care settings. *Arch Intern Med.* 2003;163:2097-2100. [PubMed]