

PATOLOGIA CARDIOVASCULARĂ LA COPIII PROVENIȚI DIN MAME HIV POZITIVE

Cardiovascular pathology of children born of HIV infected mothers

Asist. Univ. Dr. Cosmina Cristea¹, Dr. Andreia Vlăsceanu², Prof. Dr. Ioana Alina Anca¹,
Prof. Dr. D. Matei¹, Prof. Dr. I. Gherghina¹, Dr. Mariana Mărdărescu³

¹Institutul de Ocrotire a Mamei și Copilului „Alfred Rusescu“, Universitatea de Medicină și
Farmacie „Carol Davila“, București

²Institutul de Ocrotire a Mamei și Copilului „Alfred Rusescu“, București

³Institutul Național de Boli Infecțioase „Matei Balș“, București

REZUMAT

În România, la sfârșitul secolului XX, au fost depistați HIV pozitiv peste 4.000 de copii, toți infectați orizontal. Acești copii au primit tratament antiretroviral și, în prezent, au propriii lor copii. Se știe că medicația antiretrovirală are frecvent efecte secundare. Scopul studiului este de a stabili dacă copiii născuți din mame infectate cu HIV și aflate de peste 20 de ani sub tratament sunt mai dispuși spre anomalii cardiace mai mult decât ceilalți copii.

Cuvinte cheie: anomalii cardiace, HIV, nou-născuți

ABSTRACT

In the end of XX-th century, Romania had over 4000 horizontally HIV infected children. They have received anti-retroviral treatment, and now have children of their own. It is common knowledge that anti-retroviral treatments lead to side effects. The aim of the study is to determine if the children born from mothers that are under medication for about 20 years already are more prone to cardiac abnormalities than other children.

Key words: cardiac abnormalities, HIV, newborn

OBIECTIVE

În România, la sfârșitul secolului XX, au fost depistați HIV pozitiv peste 4.000 de copii, toți infectați orizontal. Acești copii au primit tratament antiretroviral sistematic și au supraviețuit bolii mai mult de douăzeci de ani. În prezent, acești pacienți au ajuns la vârsta adultă, au o viață activă și au propriii lor copii.

Se cunoaște că infecția HIV afectează sistemul cardiovascular (1), chiar dacă miocitul nu reprezintă celula țintă pentru acest virus. De asemenea, folosirea medicației antiretrovirale duce frecvent la efecte secundare cardiovasculare (2,3). În acest context, posibilitatea afectării produsului de concepție este mult mai mare, mai ales dacă mama a primit acest tratament mai mult de 10 ani sau dacă

ea a dezvoltat deja unele dintre efectele secundare ale terapiei antiretrovirale (4).

Raportarea efectelor secundare ale terapiei antiretrovirale s-a constituit într-un registru internațional de posibile efecte teratogene și malformații secundare terapiei antiretrovirale primite de gravide, APRegistry (5), care este în continuă modificare și completare și care până în acest moment concluzionează că medicamentele antiretrovirale au avantajul de a reduce transmiterea materno-fetală a infecției HIV de la un procent de 15-35% la sub 1-2% (6), fără creșterea riscului de efecte teratogene față de populația generală (7). Totuși, în România, situația este unică prin faptul că o parte dintre mamele HIV pozitive primesc tratament antiretroviral de la vârsta copilăriei.

Adresa de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Cosmina Cristea, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, B-dul. Eroilor Sanitari, Nr. 8, București
e-mail: cosminacristea@yahoo.com

METODĂ

Pentru a observa incidența malformațiilor cardiace la copiii ai căror mame au primit tratament antiretroviral timp de mai mulți ani, s-au studiat 135 de copii internați pentru evaluare și tratament în cadrul Institutului Național de Boli Infecțioase „M. Balș” din București, în perioada 2008-2010. Toți acești copii provin din mame HIV pozitive, dar momentul diagnosticului infecției HIV a fost diferit, unele femei fiind depistate cu infecția virală la naștere, altele în timpul sarcinii, iar altele fiind cunoscute cu infecție HIV și primeau tratament anti-retroviral de minimum 3 ani și maximum 14 ani. Pornind de la acest fapt am împărțit lotul de copii în trei loturi, în funcție de momentul depistării infecției HIV la mame. În lotul A au fost încadrați 59 de copii, dintre care 43 de fete și 16 băieți, ale căror mame erau cunoscute de mai mulți ani cu infecție HIV și care au primit tratament antiretroviral de mai mulți ani, inclusiv în timpul sarcinii și în momentul nașterii. Din lotul B fac parte 39 de copii (13 fete și 26 de băieți) proveniți din mame care au fost depistate cu infecție HIV în timpul sarcinii. 26 de femei din acest lot (7 mame de fete și 19 mame de băieți) au primit tratament antiretroviral în timpul sarcinii, iar 37 de copii (12 fete și 25 de băieți) au primit profilaxie antiretrovirală la naștere. Lotul C a fost alcătuit din 37 de copii (12 fete și 25 de băieți) ai căror mame au fost depistate HIV pozitiv la naștere, iar dintre ei, 28 (10 fete și 18 băieți) au primit profilaxie antiretrovirală în momentul nașterii.

Pentru copiii incluși în studiu s-au urmărit modul nașterii (cezariană sau naștere naturală), greutatea la naștere, scorul Apgar, tipul alimentației postnatale (8).

REZULTATE

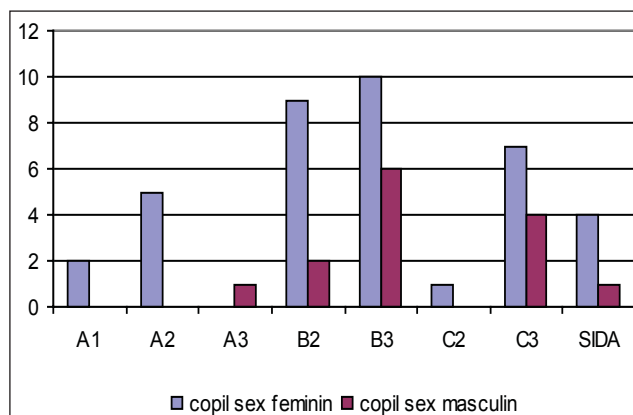
În lotul A al copiilor proveniți din mame HIV pozitive depistate anterior sarcinii, 7 nașteri s-au făcut naturale (6 fete și 1 băiat), iar 5 copii au fost alimentați natural (4 fete și 1 băiat). Dintre copiii de sex feminin care au fost născuți naturali, au fost 2 fete infectate HIV, 3 seroreverter și o fată expusă. Băiatul din acest lot care a fost născut natural și alăptat a fost infectat HIV.

Dintre copiii din lotul B născuți din mame depistate HIV pozitiv în timpul sarcinii, la sexul feminin s-au înregistrat 3 nașteri naturale, copiii au fost alăptați și au fost declarați seroreverteri; iar la sexul masculin au fost 8 nașteri naturale, 4 copii au fost alăptați și dintre ei 2 au fost seroreverteri și 6 expuși infecției HIV perinatale.

Pentru lotul C al copiilor proveniți din mame care au fost depistate în momentul nașterii ca fiind HIV pozitive, la sexul feminin au fost 8 nașteri naturale, 2 copii alăptați și 2 copii infectați, iar la sexul masculin s-au înregistrat 15 nașteri naturale, 7 copii fiind alăptați, iar dintre ei 3 au fost infectați, 5 au fost expuși și 7 au fost seroreverteri.

Restul copiilor incluși în studiu au fost născuți prin cezariană și nu au fost alăptați.

Stadializarea infecției HIV la mame este reprezentată în graficul 1.



GRAFIC 1. Stadializarea infecției HIV la mame

Pe lângă incidența malformațiilor cardiace la copiii din cele trei loturi s-a studiat, de asemenea, și prezența altor malformații (9,10) sau afecțiuni congenitale asociate și s-au identificat, în lotul A al sugariilor proveniți din mame HIV pozitive care primeau tratament de mai mulți ani, 7 copii (4 fete și 3 băieți) care au asociat diverse malformații astfel: un caz de ambiguitate sexuală, un caz de hipotiroidism congenital, 4 cazuri de retard psihomotor sever și un caz de vasculopatie lenticulostriată (11). În acest lot a fost și un caz de sifilis congenital precoce asociat cu encefalopatie HIV. În lotul B al sugariilor proveniți din mame HIV pozitive care au fost depistate în timpul sarcinii s-au găsit 2 copii (o fată și un băiat) cu sindrom Down, alți 2 copii (o fată și un băiat) au avut sifilis congenital precoce și un băiat a prezentat retard psihomotor sever. În lotul C al copiilor proveniți din mame care au fost depistate HIV pozitiv la naștere nici o fată nu a avut malformații asociate. Dintre cei 25 de băieți, 8 au avut diverse malformații asociate: un caz cu calcificări talamice, 3 cazuri cu malformație renală, un caz cu malformație renovezicală, un caz cu malformație de pavilion ureche, un caz cu palatoschizis și un copil cu retard psihomotor sever.

Evaluarea ecocardiografică pentru depistarea eventualelor malformații cardiace prezente la copiii incluși în studiu a fost făcută în Clinica de Pediatrie

a Institutului de Ocrotire a Mamei și Copilului „Alfred Rusescu“, București. Toți acești copii au fost examinați în prima lună de la naștere și acolo unde a fost cazul (s-au decelat malformații cardiace) s-a repetat această investigație. Numărul total al malformațiilor de cord diagnosticate ecografic la cei 135 de copii a fost de 33 (24%). Dintre acestea, în lotul A al copiilor proveniți din mame HIV pozitive care primeau tratament de mai mulți ani, malformațiile congenitale de cord au fost în număr de 16, reprezentând un procent de 25,42%, un procent mult mai mare față de datele publicate în literatură. În lotul B al copiilor proveniți din mame depistate HIV pozitiv în timpul sarcinii s-a identificat un număr de 12 malformații congenitale de cord, reprezentând 30,76%, iar în lotul C al copiilor care provin din mame HIV pozitive depistate la naștere procentul de malformații de cord a fost de 19,35% (dintre cei 37 de copii, 12 au avut malformații cardiace), după cum se poate observa și în graficul 2.

Folosind testul Pearson Chi-Square pentru a testa dacă grupurile analizate diferă între ele din punct de vedere al distribuirii lor în categoriile variabilelor analizate (prezență/absență malformațiilor, categoriile greutateții la naștere și categoriile scorului Apgar la naștere) nu s-au găsit diferențe semnificativ statistice între loturile studiate. S-au făcut comparații între cele trei loturi de copii A, B și C și valoarea p a fost mai

mare de 0,5 atunci când s-au comparat prezența malformațiilor cardiace, scorul Apgar la naștere și greutatea la naștere.

Corelația cu greutatea la naștere (12) a fost una negativă deoarece din lotul studiat foarte puțini copii au avut greutate mică la naștere, așa cum se observă din tabelul de mai jos:

TABELUL 1. Greutatea la naștere

Greutate la naștere	lot A	lot B	lot C
<2000 g	4	2	1
2000 g-2500 g	12	28	11
>2500 g	43	28	25

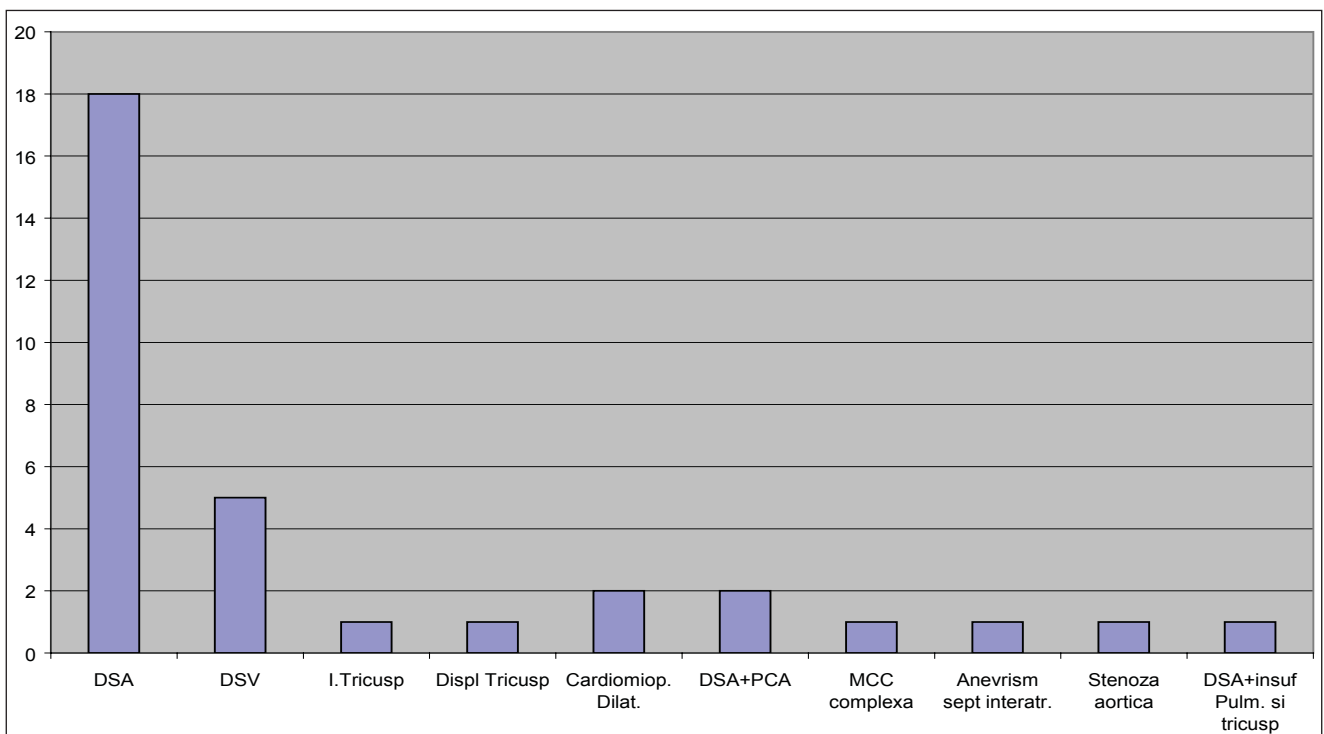
lot A: copii născuți din mame HIV pozitive anterior nașterii;
lot B: copii născuți din mame HIV pozitive în timpul sarcinii;
lot C: copii născuți din mame HIV pozitive depistate la naștere

Scorul Apgar al copiilor din acest lot a părut a fi puțin influențat de tratamentele primite de mame în timpul sarcinii, așa cum reiese din Tabelul 2.

TABELUL 2. Scorul Apgar

Scorul Apgar	Lot A	Lot B	Lot C
<7	4	1	1
7-9	27	24	23
>9	28	14	13

lot A: copii născuți din mame HIV pozitive anterior nașterii;
lot B: copii născuți din mame HIV pozitive în timpul sarcinii;
lot C: copii născuți din mame HIV pozitive depistate la naștere



GRAFICUL 2: Tipul malformațiilor de cord

DISCUȚII

Lotul de studiu a cuprins un număr relativ mare de cazuri. Deși cunoscute cu infecție HIV de mai mulți ani, un număr destul de mare de mame care ar fi trebuit să fie informate despre riscurile nașterii normale au născut copiii pe cale naturală (7 femei reprezentând 11,86% din lotul A). O parte dintre aceștia au fost HIV pozitivi. Deși între efectele adverse citate în literatura de specialitate se numără și greutatea mică la naștere și scorul Apgar scăzut, în lotul copiilor studiați, aceste modificări nu au fost regăsite, majoritatea copiilor având greutate la naștere și scoruri Apgar apropiate de normal (14,15).

Se cunoaște că dintre afectările cardiace, cardiomiopatia dilatativă este una dintre cele mai frecvente afecțiuni asociate la persoanele HIV pozitive, atât la adulți, cât și la copii. Din lotul de studiu s-au diagnosticat doar două cazuri cu cardiomiopatie dilatativă. Majoritatea malformațiilor cardiace au fost DSA și DSV, malformații care totuși au reprezentat un procent semnificativ. Rezultatele studiului evocă faptul că în lotul copiilor care proveneau din mame HIV tratate de mai mulți ani, malformațiile de cord au fost frecvente (16 cazuri din 59 de pacienți; i.e. 25,42%), dar mai multe afectări cardiace (12 cazuri din 39 de pacienți; i.e. 30,76%) au apărut în cazul copiilor proveniți din mame care au fost depistate și au primit tratament în timpul sarcinii, inclusiv în primul trimestru de sarcină, deși nu este o corelație statistic semnificativă. Făcând o corelație cu lotul copiilor proveniți

din mame HIV+ depistate în timpul nașterii, în care incidența malformațiilor cardiace este aproape jumătate față de celelalte loturi (6 copii), putem lua în discuție posibilul efect teratogen al terapiei antiretrovirale primite de mamă asupra aparatului cardiovascular al fătului (16,17), deși nici aici testele statistice nu au găsit corelație pozitivă ($p = 0.288$ la compararea grupurilor A și C și $p = 0,674$ atunci când s-au comparat grupurile B și C din punct de vedere al malformațiilor).

Alte malformații (18) (cele renale au fost cele mai numeroase) au apărut cu o frecvență mai mare la copiii proveniți din mame depistate HIV la naștere.

În concluzie, riscul afectării (19) cardiace la copiii proveniți din mame HIV pozitive nu este neglijat, fiind necesară o strategie de urmărire mai riguroasă a femeilor HIV pozitive și eventual modificarea schemelor terapeutice pentru scăderea riscului de apariție de malformații la produsul de concepție (20), asociată cu informarea acestor femei despre riscul de a avea copii cu diverse malformații și cu promovarea metodelor contraceptive. Studiile viitoare sunt necesare pentru a determina efectele pe termen lung și posibilele toxicități ale tratamentului profilactic antiretroviral la copiii născuți din mame HIV pozitive. Aceste studii trebuie efectuate folosind și un lot martor de copii proveniți din mame HIV neinfectate, pentru a verifica riguros din punct de vedere statistic aceste afirmații.

BIBLIOGRAFIE

1. **Barbaro G** (ed): HIV Infection and the Cardiovascular System. *Adv Cardiol. Basel, Karger, 2003*, vol. 40, pp 23–48
2. **Pugliese A, Isnardi D, Saini A, et al.** Impact of highly active antiretroviral therapy in HIV positive patients with cardiac involvement. *J Infect 2000*; 40:282-284.
3. **Selik RM, Byers RH Jr, Dworkin MS:** Trends in diseases reported on US death certificates that mentioned HIV infection, 1987–1999. *J Acquir Immune Defic Syndr 2002*; 29:378-387.
4. **Watts DH, Balasubramanian R, Maupin RT Jr, et al.** Maternal toxicity and pregnancy complications in human immunodeficiency virus-infected women receiving antiretroviral therapy: PACTG 316. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Feb;190(2):506-516
5. **KP Beckerman, D Covington, K Dominguez, et al.** Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) at 10,000 prospective reports *Ninth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection*
6. **Namukwaya, Zikulah; Mudioppe, Peter; Kekitiinwa, Adeodata et al.** The Impact of Maternal Highly Active Antiretroviral Therapy and Short-Course Combination Antiretrovirals for Prevention of Mother-to-Child Transmission on Early Infant Infection Rates at the Mulago National Referral Hospital in Kampala, Uganda, January 2007 to May 2009. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 56(1):69-75, January 1, 2011.
7. **Lipshultz SE, Shearer WT, Thompson B, et al.** Cardiac Effects of Antiretroviral Therapy in HIV-Negative Infants Born to HIV-Positive Mothers NHLBI CHAART-1 (National Heart, Lung, and Blood Institute Cardiovascular Status of HAART Therapy in HIV-Exposed Infants and Children Cohort Study). *J Am Coll Cardiol.* 2010 Dec 28;57(1):76-8
8. **Schulte J, Dominguez K, Sukalac T, 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 Mar 12;
9. **Watts DH.** Teratogenicity risk of antiretroviral therapy in pregnancy. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2007 Aug; 4(3):135-40.
10. **Joao EC, Calvet GA, Krauss MR, et al.** Maternal Antiretroviral Use During Pregnancy and Infant Congenital Anomalies: The NISDI Perinatal Study. *Acquir Immune Defic Syndr.* 2010 Feb; 53(2):176-185
11. **Newschaffer, Craig J.; Cocroft, J; Anderson, C E.; Hauck, W W.; Turner, Barbara J.** Prenatal Zidovudine Use and Congenital Anomalies in a Medicaid Population *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 24(3): 249-256, July 1, 2000.
12. **Cotter AM, Garcia AG, Duthely ML, et al.** Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? *J Infect Dis.* 2006;193:1195-1201.

13. **Tuomala RE, Watts DH, Li D, et al.** Improved obstetric outcomes and few maternal toxicities are associated with antiretroviral therapy, including highly active antiretroviral therapy during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005; 38:449-473
14. **Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, et al.** New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr.* 1991; 119:417-423.
15. **Kourtis AP, Schmid CH, Jamieson DJ, et al.** Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis. *AIDS.* 2007; 21:607-615.
16. **Overbeek L, Kapusta L, Peer P, de Korte CL, Thijssen JM, Daniels O** New reference values for echocardiographic dimensions of healthy Dutch children. *Eur J Echocardiography* 2006; 7,113-121
17. **Barbaro G (ed):** HIV Infection and the Cardiovascular System. Adv Cardiol. Basel, Karger, 2003, vol 40, pp 208-218
18. **Czeizel AE.** Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation. *Am J Med Genet.* 1996; 62:179-183.
19. **Townsend CL, Willey BA, Cortina-Borja M, et al.** Antiretroviral therapy and congenital abnormalities in infants born to HIV-infected women in the UK and Ireland, 1990 to 2007. *AIDS.* 2009; 23:519-524.
20. **Massad LS, Springer G, Jacobson L, et al.** Pregnancy rates and predictors of conception, miscarriage and abortion in US women with HIV. *AIDS.* 2004; 23;18:281-286.