

## Studiu clinic

**Studiul paraclinic al pacientilor cu infectii induse de agentii complexului Torch.**

SIMONA DANIELA NEAMTU<sup>(1)</sup>, ANCA BRAILA<sup>(2)</sup>, MIHAI BRAILA<sup>(2)</sup>, FLORENTINA DUMITRESCU<sup>(3)</sup>, CARMEN MOCANU<sup>(4)</sup>, IULIA BRUJAN<sup>(5)</sup>, MIHAELA VASILE<sup>(6)</sup>, CRISTIAN NEAMTU<sup>(7)</sup>

<sup>(1)</sup>Disciplina Hematologie-Imunologie, U.M.F. Craiova, <sup>(2)</sup>Disciplina Obstetrică-Ginecologie, U.M.F. Craiova, <sup>(3)</sup>Disciplina Boli Infecțioase, U.M.F. Craiova, <sup>(4)</sup>Disciplina Oftalmologie, U.M.F. Craiova, <sup>(5)</sup>Disciplina Fiziopatologie, U.M.F. Craiova, <sup>(6)</sup>Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova, <sup>(7)</sup>LaborMed Trading Pharma București

**Paraclinical Study of the patients who suffer infections which are brought about factors of Torch complex**

**REZUMAT** Cea mai eficientă metodă de a scădea incidența cazurilor de infecție congenitală o constituie profilaxia. Din aceste considerente controlul prenatal ar trebui să includă și complexul Torch. Diagnosticarea prenatală a infecțiilor Torch și instituirea unei terapii corespunzătoare ar reduce considerabil numărul și gravitatea malformațiilor congenitale.

**CUVINTE CHEIE** *infecție congenitală, complex Torch, profilaxie.*

**ABSTRACT** The most efficient method to decrease the patients number who suffer from congenital infection is prophylaxis. This is the reason for which the antenatal testing should include the Torch complex, too. The antenatal diagnosis of Torch infections and establishing a suitable therapy should reduce appreciably the number and the gravity of congenital anomalies.

**KEY WORDS** *congenital infection, Torch complex, prophylaxis.*

**Introducere**

Modificările multiple și variate care apar în afecțiunile congenitale Torch impun un studiu paraclinic amanunțit, cu rol major în stabilirea diagnosticului.

În acest studiu mi-am propus analiza modificărilor biologice, mai mult sau mai puțin specifice aparute datorită patrunderii microorganismului agresor în mediul intern al gazdei, cu dezvoltarea conflictului dintre acestea și apariția unor modificări anatomo-funcționale.

Am remarcat faptul că, în infecțiile inaparente, singurele reacții detectabile ale gazdei sunt numai la nivelul răspunsului imunologic.

**Material și metoda**

Cercetările paraclinice au fost efectuate pe un lot de 169 pacienți aflați în evidența Spitalului Municipal Filantropia, Spitalului Universitar de Urgență Craiova, Spitalul de Boli Infecțioase Craiova, Spitalului V. Babes București, Laboratorului de Imunologie Tody București, Laboratorului Clinilab Craiova și au urmărit diagnosticarea infecțiilor Torch.

Am recoltat următoarele produse biologice pentru efectuarea investigațiilor paraclinice de laborator: sânge, secreții oro-faringiene (exudat faringian, exudat nazal, tampon lingual), secreții

bronșice (sputa), secreții oculare, otice, vaginale, uretrale, urina, lichid cefalo-rahidian, materii fecale, raclaj vezicular, puroi.

Investigațiile paraclinice efectuate celor 169 pacienți luați în studiu au constatat în teste imunologice, virusologice, hematologice, biochimice, bacteriologice și explorări imagistice.

Explorările de laborator efectuate au cuprins:

-*examene nespecifice* de evidențiere a modificărilor produse de agentul etiologic asupra organismului: examene hematologice, biochimice, bacteriologice și explorări imagistice.

-*examene specifice* prin care am urmărit identificarea microorganismului care a produs boala infecțioasă: examene imunologice și examene prin tehnici moleculare.

**Rezultate**

Rezultatele investigațiilor paraclinice au avut un rol esențial în diagnosticarea afecțiunilor congenitale TORCH.

Am efectuat pe lângă analizele paraclinice uzuale și alte investigații specifice, decisive pentru stabilirea diagnosticului.

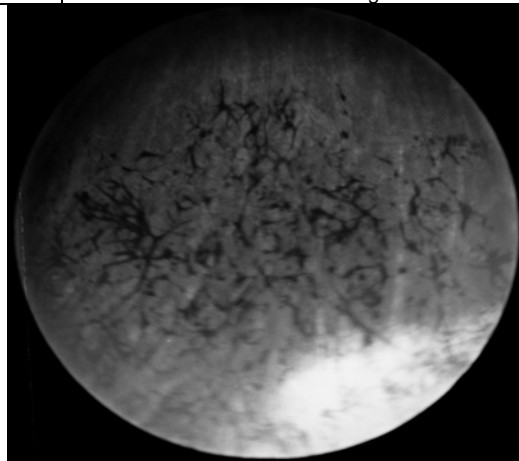
**Tabel nr. 1 Rezultate paraclinice obtinute la un nou-nascut diagnosticat cu infectie congenitala cu virus citomegalic**

Investigatie paraclinica	Rezultat
Hemoleucograma	Hemoglobina 15,8gr.% Leucocite 9.200/mm <sup>3</sup> Trombocite 120.000/mm <sup>3</sup> <i>Formula leucocitara:</i> Promielocite 1% Mielocite 2% Metamielocite 2% Nesegmentate 3% Granulocite segmentate 66% Granulocite eozinofile 2% Limfocite 18% Monocite 6% <i>Eritroblasti oxifili si policromatofili 12%</i>
Anticorpi anti-HIV 1,2	Absenti
Anticorpi specifici anticytomegalovirus	2,5iu/ml
Anticorpi specifici antitoxoplasma gondii	Absenti
TGP	51,3U/L
TGO	119,4 U/L
Bilirubina totala	5,42 mg%
Bilirubina directa	3,12mg%
RPR-Carbon	Negativ
TPHA	Absenti
Timp de sangerare	3'
Timp de coagulare	4'25"
Examen de urina	PH – 5; densitate 1005; rare celule epiteliale plate si rotunde izolate si grupate, rare leucocite, abundenta flora microbiana.

**Tabel nr. 2 Rezultate paraclinice obtinute la un nou-nascut diagnosticat cu sifilis congenital simptomatic, cu evolutie nefavorabila**

Investigatie paraclinica	Rezultat
Hemoleucograma	Hemoglobina 13,5gr.% Leucocite 9.500/mm <sup>3</sup> Trombocite 160.000/mm <sup>3</sup> <i>Formula leucocitara</i> Metamielocite 1% Granulocite nesegmentate 4% Granulocite segmentate 37% Granulocite eozinofile 2% Limfocite 48% Monocite 8% <i>Eritroblasti oxifili, policromatofili 10%</i> <i>Anizocitoza eritrocitara cu macrocitoza.</i>
Radiografie schelet osos	Am constatat doua mici zone de liza osoasa in centrul diafizelor humerusului si femurului; suspect periostita a epifizei superioare humerale stangi; nu s-au remarcat modificari de osteocondrita; posibil lues congenital precoce.
RPR Carbon cantitativ	Pozitiv – titrul 1/32
TPHA	Pozitiv – titrul 1/80
Protocol de necropsie	Cutie craniana: bosa sanguinolenta parieto-temporala dreapta; staza si edem meningo-cerebral. Plamani: focare de condensare si microfocare hemoragice subpleurale, predominant la nivelul plamanului stang; microabcese pleurale la nivelul plamanului stang. Cord : defect de sept atrial cu diametrul de 0,8cm ; canal arterial prezent. Hepatosplenomegalie: F:18x18x4cm; S:8x4x2,5cm; vezicula biliara

alungita, destinsa.  
Stomac: microfocare hemoragice in vecinatatea marii curburi.  
Hemoragie corticosuprarenaliana bilaterala; rinichi cu lobulatie fetala si staza.  
Staza viscerală generalizata; icter intens generalizat la nivelul tegumentelor, mucoaselor si seroaselor.  
Petesii si vezicule diseminate.  
Flietna denudata – haluce stang.



**Figura nr. 1 Pseudoretinopatie pigmentara postrubeola prenatala la un nou-nascut diagnosticat cu rubéola congenitala, cu evolutie nefavorabila**

Se observa mobilizari pigmentare cu aspect osteoblastic la periferia retinei, care reprezinta cicatrice dupa focarele de corioretinita.

**Tabel nr. 3 Rezultate paraclinice obtinute la un copil diagnosticat cu infectie congenitala cu HIV si CMV, cu evolutie agravata**

Investigatie paraclinica	Rezultat
Hemoleucograma	Hemoglobina 12,3gr.% Leucocite 8100/mm <sup>3</sup> Trombocite 159.000/mm <sup>3</sup>
Glicemie	69 mg%
Creatinina	0,53 mg%
Fosfatata alcalina	225 U/L
Amilazemie	104 U/L
TGP	153 U/L
LDH	501 U/L
Limfocite CD4 <sup>+</sup>	50 cells/mm <sup>3</sup>
Anticorpi anti-HIV	prezenti
Examen LCR	Foarte discreta pleiocitoza (20/mm <sup>3</sup> ) si albuminorahie importanta (1,65g%)
Examen CT cerebral	Atrofie cerebrala importanta cu largirea sistemului ventricular.
Examen coproparazitologic	Prezente chisturi giardia intestinalis
Explorari bacteriologice	Sepsis cu streptococ grup D non-enterococ Tampon lingual - Candida albicans
Examen oftalmologic	Kerato-uveita bilaterala congenitala
Anticorpi specifici anti-CMV	IgG prezenti Ig.M absenti

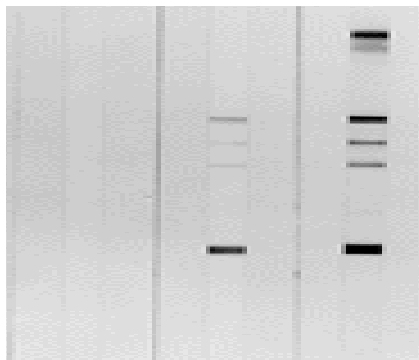
In cursul terapiei cu medicatie antiretrovirala, datele de laborator au aratat hipocromie moderata,

anemie feripriva, hipoglicemie, citoliza hepatica, incarcatura virala HIV nedetectabila in plasma si LCR si o valoare foarte scazuta a imunitatii celulare.

Am suspectat o posibila etiologie cu mycobacterii tipice sau atipice data fiind persistenta valorii foarte scazute a limfocitelor  $CD_4^+$  in ciuda terapiei ARV. Explorarile bacteriologice din sputa, hemoculturi, LCR au fost negative, iar tratamentul anti-TBC de proba a fost ineficient in a controla simptomatologia.

S-au efectuat investigatii aprofundate pentru elucidarea cauzei sindromului sever de malabsorbție si s-a stabilit diagnosticul de fibroza chistica forma completa (mucoviscidoza).

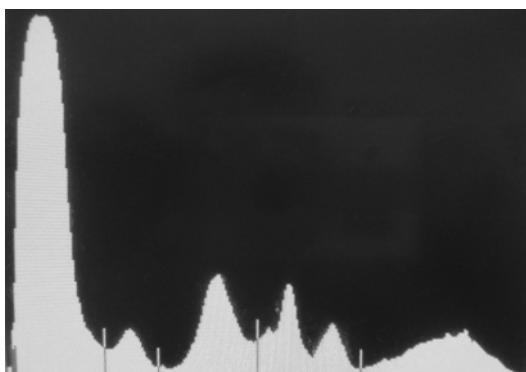
Am constatat faptul ca examenul tomografic cerebral a fost esential in stabilirea diagnosticului de encefalopatie HIV.



**Figura nr. 2 Rezultatele testarii Western-Blot (3 pacienti)**

Interpretare:

- 1 - test Western-Blot negativ
- 2 - test Western-Blot indeterminat: gp. 160 „-“, gp. 120 „-“, gp. 41 slab „+“, p. 24 „+“
- 3 - test Western-Blot pozitiv: gp. 160 „+“, gp. 120 „+“, gp. 41 „+“, p. 24 „+“.

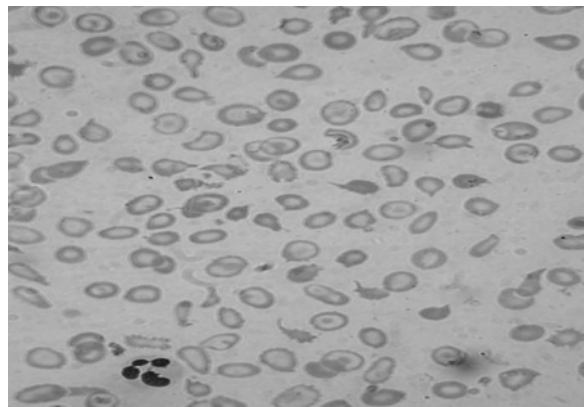


**Grafic nr. 1 Aspectul electroforezei proteinelor serice in cazul unei paciente de varsta fertila, diagnosticata cu toxoplasmoza**

Proteine totale serice 8,1 gr.%

albumine serice 51%	.....4,13 gr.%
$\alpha_1$ globuline 5%	.....0,40 gr.%
$\alpha_2$ globuline 14%	.....1,13 gr.%
$\beta$ globuline 13%	.....1,05 gr.%
$\gamma$ globuline 17%	.....1,37 gr.%

Am constatat cresterea  $\alpha_2$  globulinelor in infectia cu *Toxoplasma gondii*.



**Figura nr. 3 Frotiu sanguin recoltat de la un copil diagnosticat cu infectie congenitala HIV: wasting sindrom (coloratia M.G.G.)**

Pe frotiul sanguin colorat M.G.G. se observa hipocromie moderata, anizocitoza eritrocitara, poikilocitoza accentuata ( hematii „in picatura”, hematii „in semn de tras la tinta”, skizocite).

De asemenea am remarcat leucopenia si trombocitopenia pe frotiul de sange periferic.

## Discutia rezultatelor

Prin studiul actual doresc sa evidentiez importanta investigatiilor paraclinice prenatale si de-a lungul sarcinii, care au in primul rand scop profilactic, sub toate aspectele, de profilaxie primara, secundara sau terciara, in vederea scaderii mortalitatii si morbiditatii fetale si perinatale si a cresterii probabilitatii de a obtine, la sfarsitul sarcinii, un nou-nascut la termen, eutrofic, cu posibilitati de dezvoltare normala, fizica si psihica.

S-a demonstrat ca patologia infectioasa umana este extrem de diversa, iar evolutia infectiilor in sarcina si impactul asupra sarcinii sunt la fel de diverse; exista infectii care pun in pericol grav viata mamei si infectii care, asimptomatice la mama, afecteaza grav fatul.

Am observat ca dezvoltarea embrio-fetala este un fenomen conditionat de interrelatia mama-produs de conceptie; aceasta interrelatie include un schimb complex de semnale intre mama, placenta si fat, proces la care contribuie citokinele, hormonii, factorii de crestere, substratele proceselor metabolice.

Am constatat ca ecografia este principalul mijloc de diagnostic al suferintei fetale cronice, care prin biometria fetala ne poate indica aparitia hipotrofiei si permite supravegherea evolutiei fetale.

Explorarile de laborator au constatat in examene specifice, prin care am urmarit izolarea si identificarea microorganismelor care au produs boala infectioasa, precum si examene nespecifice, de evidentiere a modificarilor produse de agentul etiologic asupra organismului.

In prezent examinarea ultrasonografica reprezinta o componenta de baza a practicii obstetricale, datorita faptului ca nu exista dovezi despre aparitia unor efecte fizice nedorite.

Screeningul imunologic permite detectarea gravidelor cu risc de a dezvolta o anumita infectie sau pe cele care sunt deja infectate. Scopul screeningului pentru boli infectioase la gravide este de a detecta existenta infectiei curente, recente sau in antecedente. Prezenta imunoglobulinelor G si absenta imunoglobulinelor M indica o infectie veche, fara existenta unei imunitati complete.

Detectarea ratelor crescute de ig.G, care cresc de 2-3 ori in trei saptamani, si pozitivitatea ig.M certifica o infectie prezenta.

S-a demonstrat ca screeningul serologic trebuie facut in primul trimestru de sarcina si atunci cand este posibil chiar preconceptional.

Pentru depistarea infectiilor fetale primul pas il reprezinta diagnosticul infectiei materne, urmand confirmarea sau excluderea unei posibile infectii fetale. Infectia materna nu se transmite obligatoriu fatului. Bariera placentara este depasita doar de ig.G, ig.M netraversand aceasta bariera, datorita greutatii moleculare mari. Fatul incepe sa sintetizeze ig.M din saptamanile 15-16.

Am remarcat faptul ca pacientii HIV pozitivi pot ramane asimptomatici o perioada de timp, in care virusul se replica activ, dar se mentine un nivel relativ constant al celulelor  $CD_4^+$ , printr-o balanta echilibrata intre celulele ucise si cele eliberate din maduva osoasa.

Majoritatea pacientilor au prezentat un raspuns imun umoral puternic evidentiat prin prezenta anticorpilor neutralizanti din ser. Rata de progresie catre SIDA si cea a mortalitatii este mult mai inalta la indivizii ce nu sintetizeaza anticorpi neutralizanti. Datorita ratei crescute a mutatiilor gp. 120 anticorpii neutralizanti nu impiedica evolutia spre SIDA.

Am constatat ca raspunsul umoral nu este capabil sa elimine infectia sau sa previna evolutia catre SIDA.

Date actuale sustin ca raspunsul imun celular implica limfocitele  $CD_8^+$ , capabile sa recunoasca epitopi ai proteinelor gag, env, nef si pol, in asociere cu MHC clasa I. Citotoxicitatea mediata celular este evidenta la indivizii HIV pozitivi, care raman asimptomatici perioade lungi de timp.

S-a demonstrat ca limfocitele  $CD_8^+$  sunt capabile cel putin in vitro sa elibereze citokine, ce par sa blocheze receptorii pentru chemokine, folositi de HIV pentru a penetra limfocitele  $CD_4^+$  neinfectate. Aceleasi citokine sunt capabile sa inhibe replicarea virala.

Am semnalat faptul ca evolutia catre SIDA este asociata cu scaderea progresiva a mecanismelor imune protectoare, in special reducerea numarului absolut de limfocite  $CD_4^+$ . Acest declin este asociat cu amplificarea replicarii virale, proces in care se pare ca limfocitele T activate au un rol major.

Amplificarea replicarii virale precede faza simptomatica a bolii, concomitant cu scaderea nivelului anticorpilor neutralizanti.

S-a constatat ca depletia limfoida T este cauza directa si profunda a imunodepresiei la pacientii cu SIDA.

Am observat aparitia fenomenelor autoimune la unii pacienti cu SIDA. Datorita activarii policlonale si pierderii mecanismelor imunoregulatorii pot aparea autoanticorpi: antiplachetari, antinucleari, antilimfocitari. De asemenea anticorpii antivirali pot reactiona incrucisat cu unele antigene self (plachetare, limfocitare), datorita similitudinii dintre unii epitopi prezenti pe gp. 120 si pe moleculele MHC, precum si datorita unei regiuni dominante a gp. 41 cu structura omologa cu secventa 1 a moleculei MHC de clasa a II-a.

In studiul meu am prezentat posibilitatea coinfectiei celulelor T HIV pozitive cu alte microorganisme, precum virusul citomegalic, cu efect sinergic in activarea replicarii virale, dar si in promovarea distructiei celulare.

Este evident faptul ca una dintre cauzele decesului la nou-nascut ramane prematuritatea si patologia asociata (infectiile Torch).

Cercetari recente au dovedit importanta administrarii intravenoase a imunoglobulinelor in preventia si terapia diferitelor boli infectioase. Nou-nascutii, in special prematurii, sunt potentiali candidati ai terapiei cu imunoglobuline datorita gravitatii si frecventei mari a bolilor infectioase.

Din aceste considerente se impune monitorizarea corecta a sarcinilor, diagnosticul prenatal al malformatiilor congenitale, intensificarea masurilor de profilaxie, ingrijire si tratament al infectiilor materno-fetale.

## Concluzii

1. Din cercetarile efectuate am constatat faptul ca serologia Torch ar trebui introdusa ca test de screening pentru toate gravidele si toate femeile de varsta fertila ce doresc sa obtina o sarcina.

2. Din observatiile actuale am sesizat faptul ca, ideal ar fi, ca fiecare gravida sa cunoasca statusul imunologic pentru agentii Torch inainte de conceptie.

3. In studiul meu am remarcat faptul ca metoda cea mai eficienta de a scadea incidenta cazurilor de infectie congenitala o constituie profilaxia. Din aceste considerente controlul prenatal ar trebui sa includa si complexul Torch.

4. In tara noastra ramane in continuare o problema preventia primara, care necesita intensificarea campaniilor facute de medicii de familie si medicii obstetricieni.

5. Din cercetarile efectuate am sesizat ca o alta fateta a problemei o constituie cultura medicala a populatiei, care trebuie inceputa inca din scoala.

6. In cazul diagnosticarii infectiilor congenitale Torch la fat, cu prognostic rezervat este necesar sa recomandam intreruperea de sarcina.

7. Prognosticul copiilor cu infectii congenitale Torch este rezervat datorita posibilitatii aparitiei intarzierii mintale si a sechelelor neurologice, ce se pot dezvolta in luni sau chiar ani dupa nastere.

8. Diagnosticarea prenatala a infectiilor Torch si instituirea unei terapii corespunzatoare ar reduce considerabil numarul si gravitatea malformatiilor congenitale.

9. Prin aceasta lucrare doresc sa subliniez, pe de o parte, importanta prevenirii transmiterii verticale a infectiei Torch, prin promovarea consilierii si testarii voluntare a femeilor de varsta fertila, in scopul constientizarii riscurilor pe care

le implica infectia Torch iar, pe de alta parte, in diagnosticarea precoce a infectiei, pentru ca gravidele sa poata beneficia de monitorizare obstetricala, ingrijire intra-natala si post-natala adecvata.

## Bibliografie

1. **Arama V.**, Streinu Cercel A., Negoita A.-(2005) Actualitati in terapia infectiilor cu virus citomegalic. Ed. Infomedica ; 3: 14-20.
2. **Blidaru I.**, Cianga C., Zlei M. si altii.-(2002) Aspecte imunologice in nasterea prematura. Obstetrica si Ginecologie ; L: 243-248.
3. **Bologa C.**, Petris O., Haba D.-(2004) Leukoencefalopatia toxica – complicatie a intoxicatiei acute cu monoxid de carbon. InfoMedica ; 7: 44-47.
4. **Bouvet E.** Guide des antiviraux, 2eme edition, 2002.
5. **Gaman G.**, Ciurea T., Badea M.-(1998) Manual de Hematologie. Ed. Sitech ; 9-69.
6. **Global HIV Prevention Working Group.**-(2002) Global mobilization for HIV prevention: a blueprint for action. White River Junction, VT: Global Health Council.
7. **Katlama C.**-(2004) Capitol 21 – Infection a CMV. In VIH – edition :247-256.
8. **Le Popi** – (2003) Maladies infectieuses – guide de traitement, 8-eme edition.
9. **Management of CMV infection and disease in transplant patients.**-(2004); 11(3) : 77-86.
10. **Mihetiu M.**, Panga G., Mark S., Buzoianu A.-(2002) Fototerapia in hiperbilirubinemia prematurului. Obstetrica si Ginecologie ;L: 257-260.
11. **Popescu A.**, Manea E.-(2002) Corelatii clinice si morfopatologice la nou-nascutii decedati in sectia clinica neonatologie. Obstetrica si Ginecologie ;L: 261-265.
12. **Popescu-Ialomita C.**-(2002) Imunoglobuline intravenoase utilizate la nou-nascut si copilul mic. Ed. Infomedica ; 6:32-35.

---

*Adresa pentru corespondenta : Asist. univ. dr. Simona Daniela Neamtu, Disciplina Hematologie-Imunologie, U.M.F. Craiova, Laborator Clinic Spitalul Municipal „Filantropia” Craiova, str. Constantin Brancusi nr. 3, Craiova; Tel. 0745.574.308, E-mail: simona\_daniela\_neamtu@yahoo.com*