

Autor

Dr. Elisabeta Otilia BENEĂ

Medic primar Boli Infecțioase; Doctor în Științe Medicale

Șef de Secție Clinica I Adulți, Institutul de Boli Infecțioase „Prof. Dr. M. Balș“

Șef de lucrări Catedra de Boli Infecțioase UMF Carol Davila – București



Noțiuni generale despre HIV/SIDA

Acest material reprezintă varianta tipărită a cursului oferit de Fundația Romanian Angel Appeal în cadrul proiectului Educație Medicală Continuă – module la distanță, accesibile la www.hivability.ro, www.raa.ro și disponibile pe CD-ROM.



Recenzii

Medicina de familie reprezintă locul de prim contact al pacienților cu sistemul serviciilor de sănătate, fiind totodată componenta principală a asistenței medicale primare. Prin specificul activității medicului de familie, activitatea profilactică reprezintă un element principal, alături de latura curativă și recuperatorie. În cadrul activității preventive, un rol major în profilaxia primară revine consilierii. Medicul de familie este cel care surprinde cel mai adesea prezența factorilor de risc, revenindu-i misiunea de a consilia și conștientiza pacienții cu privire la impactul acestor factori asupra sănătății lor. În prevenirea infecției HIV, medicul de familie are un rol incontestabil de a face cunoscute pacienților, în cadrul consilierii, mecanismele de transmitere HIV. Pentru medicii de familie care reprezintă aproape o jumătate din comunitatea medicilor specialiști, modulul de Educație Medicală Continuă la Distanță realizat de Fundația Romanian Angel Appeal reprezintă un instrument practic de dobândire a cunoștințelor esențiale despre HIV/SIDA. „Noțiuni generale HIV/SIDA” este un curs pe care medicul de familie îl va găsi extrem de util și accesibil și care îl va echipa cu noțiunile de bază de care are nevoie pentru o intervenție eficientă în primul rând în prevenirea răspândirii maladiei, identificarea cazurilor de infecție HIV precum și în managementul multidisciplinar al nevoilor persoanelor afectate de HIV/SIDA.

Conferențiar Dr. D. Matei – Șef al Catedrei de Medicină de Familie UMF „Carol Davila”

Dacă pentru a putea preveni și combate o boală, pentru a putea institui măsurile de profilaxie și pentru a putea aplica tratamentul corespunzător, este necesară cunoașterea etiologiei și patogeniei bolii respective, atunci cursul de noțiuni generale despre HIV/SIDA al D-nei Dr. Elisabeta Otilia Benea este foarte important. Și el este cu atât mai important cu cât avem de-a face cu o boală infecțioasă, în continuă creștere, pentru care nu avem încă un tratament eficient și nici un vaccin care să poată fi aplicat pe scară largă.

În aceste condiții, prevenirea prin cunoașterea și blocarea posibilităților de transmitere rămâne principalul mijloc de combatere a bolii. De aceea, susținerea cursului de noțiuni generale privind infecția HIV, nu numai prin mijloace clasice, ci și prin Internet, este mai mult decât binevenită.

După descrierea situației epidemiologice, care subliniază dimensiunea, sau mai bine zis gravitatea problemei, autoarea face o descriere succintă a etiologiei, a patogeniei, a istoriei naturale, a simptomatologiei, a diagnosticului de laborator, a clasificării infecției cu HIV la adulți și copil și a tratamentului specific infecției HIV.

Fiind scris într-o manieră extrem de clară, cursul privind noțiunile generale ale infecției HIV, este accesibil nu numai medicilor și cadrelor medicale, ci și altor categorii profesionale și chiar marelui public, ceea ce este extrem de util deoarece, pentru a putea obține rezultate mai bune, este necesară difuzarea cunoștințelor respective în marea masă a populației.

Dr. Adrian Restian – Membru titular al Academiei de Științe Medicale, Prof. asociat de MF

Echipa de realizare a cursurilor

Fundația Romanian Angel Appeal

Eugenia Ghiță:	coordonator proiect, proiectare didactică
Dr. Emanoil Voicu:	editor medical
Dr. Silvia Asandi:	editor medical consultant
Daniel Tudose:	asistent tehnic, DTP
Stelian Crișan:	designer web
Andrei Ionescu:	developer web
Raluca Mihu:	programator web



Cuprins

Introducere	6
Importanța subiectului	6
Obiective	6
Termeni de bază și definiții	7
Epidemiologia infecției HIV	8
Situția în lume	8
Situția în România	9
Procesul epidemiologic	10
Supravegherea HIV	11
Etiologia infecției HIV	12
Originea și evoluția HIV	12
Structura HIV	13
Replicarea HIV	15
Patogenia infecției HIV	17
Dinamica HIV	17
Tropismul HIV	18
Transmiterea HIV	18
Istoria naturală a infecției HIV	19
Infecția primară	19
Evoluția imunologică și virusologică	20
Infecția asimptomatică	20
Infecția simptomatică	21
SIDA	22
Diagnosticul de laborator al infecției HIV	23
Teste indirecte	23
Teste de determinare a anticorpilor anti-HIV	23
Teste directe	25
1. Determinarea antigenului p24	25
2. Reacția de polimerizare în lanț (PCR)	25
Monitorizarea imunologică	26
Interpretarea testelor	28
Definiția cazului de infecție HIV/SIDA	30
Diagnosticul infecției HIV	30
Clasificarea clinică a infecției HIV la copil	31
Clasificarea clinică a infecției HIV la adult	34
Clasificarea imunologică a infecției HIV	36
Tratamentul specific al infecției HIV	37
Agenții antiretrovirali	37
1. Inhibitori nucleozidici de revers transcriptază (INRT)	37
2. Inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (INNRT)	37
3. Inhibitori de protează (IP)	37
4. Inhibitori de fuziune (IF)	38
Importanța aderenței	38
Referințe	40
Dicționar	41



Introducere

Importanța subiectului

Infecția HIV și evoluția ei până la stadiul de SIDA au dobândit o importanță mondială prin aspectele medicale pe care le antrenează numărul din ce în ce mai mare al pacienților diagnosticați cu HIV. Infecția HIV/SIDA este, în mod real, o pandemie cu cazuri raportate pe fiecare continent. În SUA, studiile arată că raportarea cazurilor de SIDA se face în aproximativ 90% din cazuri. Pe glob însă, cazurile de SIDA raportate subestimează serios incidența reală, datorită mecanismelor incomplete de raportare disponibile și a lipsei facilităților de diagnostic și urmărire a cazurilor.

Important

În fiecare zi se produc 14.000 de noi infecții.

În fiecare zi SIDA își ia tributul de 7.000 de vieți.

Stigmatizarea și discriminarea sunt obstacolele majore în prevenirea și îngrijirea eficientă a cazurilor de HIV/SIDA.

1 Decembrie este Ziua Națională a României și Ziua Internațională de Luptă Împotriva HIV și SIDA.

Obiective

După parcurgerea acestui curs veți putea:

- să descrieți aspectele biologice, factorii de risc în transmiterea HIV și să încorporați aceste cunoștințe în practica clinică
- să recunoașteți factorii virali ce pot influența evoluția clinică a infecției
- să aplicați principiile de folosire a testelor disponibile pentru diagnosticarea și monitorizarea infecției HIV; să interpretați rezultatele testelor și să puteți consilia pacientul
- să încadrați clinico–imunologic un caz de infecție HIV.

Acest modul a fost conceput pentru a se adresa unei varietăți de profesioniști din domeniul medical cu scopul de a-i familiariza cu noțiunile de bază privind infecția cu HIV și SIDA. Astfel cursul poate fi parcurs de către:

- personalul medical care își desfășoară activitatea în alte domenii decât cel al bolilor infecțioase sau HIV/SIDA
- asistenții sociali și psihologii care lucrează în servicii de asistență a persoanelor infectate cu HIV
- alte categorii profesionale care sunt interesate în dobândirea unor cunoștințe de bază despre HIV/SIDA (de exemplu personalul din învățământ).



Introducere

Cursul nu este însă limitat la categoriile de mai sus, el putând fi consultat inclusiv de către persoanele infectate sau afectate de HIV/SIDA.

Important

La nivel mondial s-a creat un Fond Global de Luptă împotriva HIV, Malariei și Tuberculozei.

Misiunea acestui curs este de a furniza informații pentru creșterea calității serviciilor medicale acordate persoanelor infectate sau afectate de HIV/SIDA.

Termeni de bază și definiții

HIV reprezintă abrevierea de la Human Immune Deficiency Virus, virusul imunodeficienței umane. A fost izolat pentru prima dată la Paris în mai 1983, de echipa profesorului Luc Montagnier. HIV aparține unui grup de virusuri numite retrovirusuri.

Virusul își copiază materialul genetic în genomul celulelor umane. Aceasta înseamnă că celulele infectate rămân infectate tot restul vieții. Printr-un mecanism, incomplet înțeles până în acest moment, HIV împiedică sistemul imunitar să funcționeze normal. În mod normal, sistemul imunitar al organismului luptă împotriva infecției. Dar HIV este capabil să infecteze celule cheie care coordonează sistemul imunitar în lupta împotriva infecției. O parte din aceste celule sunt distruse atunci când sunt infectate de HIV. Altele nu mai pot lucra adecvat.

SIDA reprezintă abrevierea termenului din franceză Syndrome d'Immuno Déficience Acquis (AIDS–Acquired immune deficiency syndrome), sindromul imunodeficienței umane dobândite, și este rezultatul distrugerii sistemului imunitar. Un sistem imunitar distrus este incapabil să protejeze organismul de anumite infecții „oportuniste” și de tumori. Infecțiile oportuniste sunt denumite astfel deoarece sunt determinate de micro-organisme care în mod normal declanșează o reacție de apărare prin sistemul imunitar, dar care „au oportunitatea” să provoace boala dacă sistemul imunitar a fost afectat. Infecțiile oportuniste care sunt considerate a fi „definitorii SIDA” sunt enumerate în capitolul de diagnostic.



Epidemiologia infecției HIV

Situația în lume

Numărul estimativ al persoanelor infectate cu HIV în viață (**Tabel 1**) pe glob, la sfârșitul anului 2003, era de 37,8 milioane persoane (35,7 milioane de adulți și 2,1 milioane copii, cu vârsta mai mică de 15 ani). Aproximativ două treimi din aceste persoane (25 milioane) trăiesc în Africa Sub-sahariană (**Tabel 2**), alte 20% (7,4 milioane) în Asia și Pacific. În toată lumea, sunt infectați aproximativ 11 adulți din 1.000, cu vârsta cuprinsă între 15 și 49 de ani. În Africa Sub-sahariană, aproximativ 7,5% din adulții aflați în această grupă de vârstă sunt infectați. Femeile reprezintă aproximativ jumătate din numărul persoanelor afectate de HIV/SIDA.

În anul 2003 au fost depistate 4,8 milioane de infecții noi cu HIV, ceea ce înseamnă cam 14.000 de infecții în fiecare zi. Mai mult de 95% din aceste infecții noi apar în țările dezvoltate. Tot în 2003, aproximativ 1.700 de copii cu vârsta sub 15 ani și 6.000 de adolescenți cu vârsta între 15 și 24 de ani s-au infectat cu HIV.

De la primul caz de SIDA identificat, în 1981, au murit mai mult de 20 milioane de oameni. Numai în anul 2003, bolile asociate HIV/SIDA au determinat moartea a aproximativ 2,9 milioane de oameni în întreaga lume, dintre care 490.000 de copii cu vârsta mai mică de 15 ani.

Estimări ale epidemiei globale de HIV/SIDA la sfârșitul anului 2003 (UNAIDS)

Tabel 1

		Estimat	Limite
Număr de persoane în viață cu HIV/SIDA în 2003 (milioane)	Total	37,8	34,6-42,3
	Adulți	35,7	32,7-39,8
	Femei	17	15,8-18,8
	Copii <15 ani	2,1	1,9-2,5
Persoane nou infectate cu HIV în 2003 (milioane)	Total	4,73	4,17-6,34
	Adulți	4,1	3,6-5,6
	Copii <15 ani	0,63	0,57-0,74
Decese SIDA în 2003 (milioane)	Total	2,9	2,6-3,3
	Adulți	2,4	2,2-2,7
	Copii <15 ani	0,49	0,44-0,58



Epidemiologia infecției HIV

Statistica regională pentru HIV și SIDA la sfârșitul anului 2003 (UNAIDS)

Tabel 2

Regiune	Adulți și copii în viață cu HIV/SIDA (mil)	Rata infecțiilor la adult (%)	Adulți și copii decedați (mil)
Africa Sub-Sahariană	25,0	7,5	2,2
Asia de Est	0,9	0,1	0,04
Oceania	0,03	0,2	0,0007
Asia de Sud și de Sud-Est	6,5	0,6	0,46
Europa de Est și Asia Centrală	1,3	0,6	0,049
Europa de Vest	0,58	0,3	0,006
Africa de Nord și Orientul Mijlociu	0,48	0,2	0,024
America de Nord	1,00	0,6	0,016
Caraibele	0,43	2,3	0,035
America Latină	1,6	0,6	0,084
Total global	37,8	1,1	2,9

Situația în România

În România, primul caz de SIDA la adulți a fost diagnosticat în anul 1985, iar la copii, primele cazuri au fost diagnosticate în 1989. La sfârșitul anului 2001, au fost raportate la OMS și UNAIDS 6.500 cazuri de infecție HIV/SIDA, dintre care 4.000 (61,5%) la copii și 2.500 (38,5%) la adulți. Calea de transmitere a fost raportată ca fiind nosocomială la 50,5% din cazuri (la majoritatea copiilor născuți în perioada 1987–1990), prin transfuzii la 22,6% din cazuri, necunoscută la 15,1%, pe cale heterosexuală 7,8%, homo/bisexuală la 0,4% și perinatal – 3,7%. Tendința este de creștere a numărului de cazuri la adulți, în special a celor infectați pe cale heterosexuală, iar la copii, de creștere a numărului de copii infectați prin expunere perinatală. Deși numărul de cazuri raportate cu cale de transmitere prin droguri intravenoase este în prezent redus, există riscul major ca această modalitate de transmitere a infecției să conducă la o creștere masivă a numărului de cazuri, în special la persoanele tinere. Aceasta deoarece din cauza statutului de regiune de tranzit, în Europa de Sud-Est, numărul consumatorilor de droguri este în creștere.



Epidemiologia infecției HIV

Procesul epidemiologic

Pentru a se putea adopta atitudini profilactice corespunzătoare este necesară cunoașterea procesului epidemiologic al infecției HIV.

1. Sursa de infecție

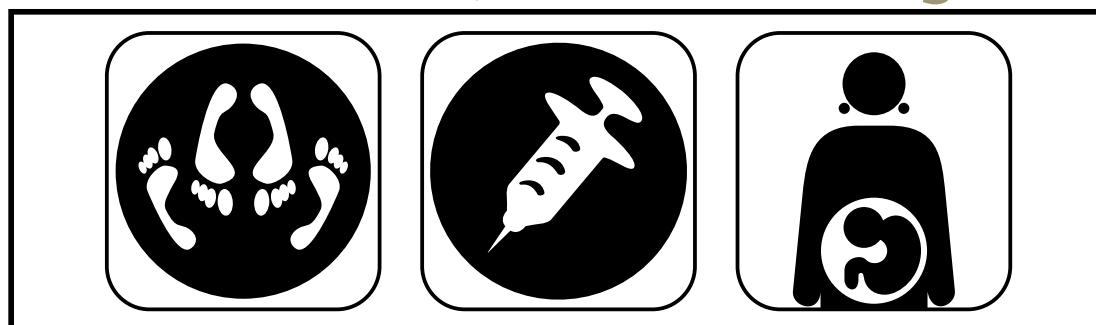
Rezervorul de virus în natură este reprezentat de omul infectat; o persoană odată infectată devine purtător HIV pe viață și sursă de infecție, HIV rămânând cantonat în organism, integrat în genomul celulelor infectate.

2. Căile de transmitere

Căile de transmitere sunt: calea sexuală, prin contactul cu sânge infectat și transmiterea verticală mamă-făt (**Figura 1**).

Căile de transmitere ale infecției cu HIV

Figura 1



Este important de știut că virusul este prezent în cantitate mare în sângele circulant, în spermă și în secrețiile vaginale ale persoanei infectate/bolnave.

3. Receptivitatea

Susceptibilitatea la infecția HIV este generală, neexistând rezistență naturală sau dobândită, deși există în literatura de specialitate cazuri cu rezistență aparentă la infecție.

Receptivitatea este mai mare la nou-născuți datorită imaturității sistemului imunitar. Receptivitatea variază în funcție de doza infectantă, virulență, asocierea cu alte infecții.

4. Manifestările procesului epidemiologic

Formele de manifestare ale procesului epidemiologic pot fi diferite, în funcție de factorii epidemiologici, de condițiile favorizante/limitante, factori socio-economici și de măsurile antiepidemice. Astfel, procesul epidemiologic se poate manifesta sporadic, endemic, pandemic. Fenomenul HIV cuprinde arii geografice întinse datorită receptivității generale la infecție, numărului mare de surse și mobilitatea crescută a acestora. Factorii demografici care favorizează extinderea infecției sunt: migrarea populației (națională și internațională), urbanizarea, nivelul scăzut al asistenței medicale, nivelul mare de morbiditate prin infecții cu transmitere sexuală (ITS), preponderența în populație a persoanelor intens transmițătoare.



Epidemiologia infecției HIV

Supravegherea HIV

În România s-a pus la punct un sistem de raportare a cazurilor de HIV și SIDA. Acesta implică în general raportarea pasivă a morbidității și mortalității SIDA, bazată pe definiția de caz și cere documentarea infecției HIV. Totuși, probleme cum ar fi costul și disponibilitatea testelor, necesitatea respectării confidențialității și accesul la îngrijirea sănătății pot contribui la sub-raportarea cazurilor de HIV și SIDA. Diagnosticul de infecție HIV și raportarea cazului de infecție HIV se face de către medicul infecționist prin completarea fișei speciale. Diagnosticul de serologie HIV pozitivă se poate face de către orice medic specialist și presupune completarea unei alte fișe în care se trec metoda folosită și datele de identificare a probei de sânge prelevate.

Cele mai folosite trei surse de date sunt: sistemul de supraveghere santinelă, supravegherea națională a populației și raportările de caz din centrele de sănătate. Fiecare tip de date are avantaje și dezavantaje. Cu cât sunt mai multe surse luate în calcul, pot fi obținute estimări mai apropiate de realitate. Sistemul de serosupraveghere santinelă este adoptat de instituțiile care oricum prelevează sânge în alte scopuri. Pacienții cu ITS, consumatorii de droguri și gravidele au cea mai mare probabilitate să doneze sânge în scop diagnostic.

Important

Numărul populației cu HIV continuă să crească, în ciuda faptului că există strategii eficiente de prevenire.

Două trăsături caracteristice regiunii marchează evoluția epidemiei în România: apariția cazurilor de infecție HIV la consumatorii de droguri injectabile și vârsta mică a populației la care apar cazurile noi (mai mult de 80% au sub 30 de ani, în timp ce în America de Nord sau Europa de Vest doar 30%).

Prezumția că prevalența HIV printre femeile gravide este echivalentă cu prevalența la bărbații și femeile din comunitatea din jur s-ar putea să nu fie valabilă. Datele din clinicile prenatale nu oferă date reprezentative pentru populația rurală.



Etiologia infecției HIV

Originea și evoluția (HIV)



Sooty Mangabey



Chimpanzeu Pan troglodytes troglodytes

Cu toate scenariile din ultimii 15 ani privind originea virusului, în prezent este dovedit că virusurile care produc sindromul de imunodeficiență umană, HIV-1 și HIV-2, au apărut pe cale naturală. Numeroase virusuri simiene similare (SIV) au fost descoperite la maimuțele din Africa. Prin studii de evoluție moleculară, se pot examina relațiile dintre HIV și SIV precum și filogenia HIV (**Figura 2**).

Rezultatele acestor studii relevă faptul că HIV a fost transmis la om de la maimuțe. Astfel, în 1994 s-a demonstrat că HIV-2 provine de la maimuța *Sooty Mangabey* din Africa de vest cu 3 subgrupe (A, D și E), iar în 1999 s-au raportat rezultate care indică că o specie particulară de cimpanzeu *Pan troglodytes troglodytes* din Africa Vest-Centrală reprezintă sursa cea mai probabilă pentru HIV-1 cu 3 grupe: M, N și O. La rândul lui grupul M are mai multe subtipururi, notate de la A la K.

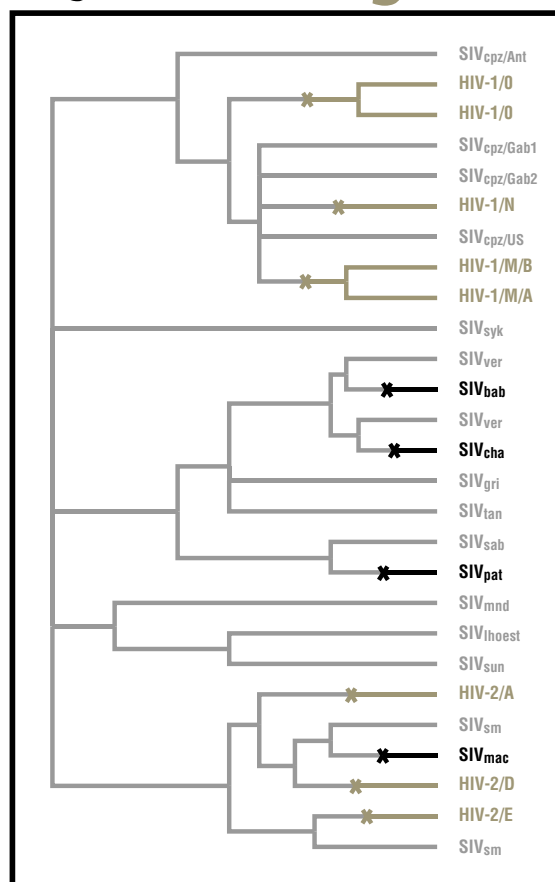
Cea mai veche dovadă a infecției HIV la om este evidențierea unei tulpini de HIV-1 dintr-o probă de sânge recoltată în 1959 la Kinshasa și care s-a dovedit a aparține grupei M.

Rata de mutații a virusului este foarte mare, estimându-se că secvențele genomului de la diverse tulpini ale HIV-1 au o rată de divergență în jur de 1% pe an.

Aceasta se explică prin rata mare de erori de la nivelul revers transcriptazei și prin rata mare a replicării virale. Luând în considerare acești factori, se poate estima că momentul transmiterii virusului de la maimuță la om se situează undeva înainte de 1940.

Filogenia HIV

Figura 2



Important

Majoritatea cercetătorilor acceptă că SIDA este cauzată de un virus identificat în Franța în 1983 și în SUA în 1984. Acesta a fost denumit inițial ca LAV (virus asociat limfadenopatiei) sau HTLV-III (virus uman celule T-limfotropic, tip III). Din 1986 a fost definit ca HIV de către Societatea Internațională de Taxonomie a Virusurilor.

Este importantă separarea cauzei de origine. Identificarea originii HIV la primatelor din Africa nu poate fundamenta „cauza” acestei pandemii.



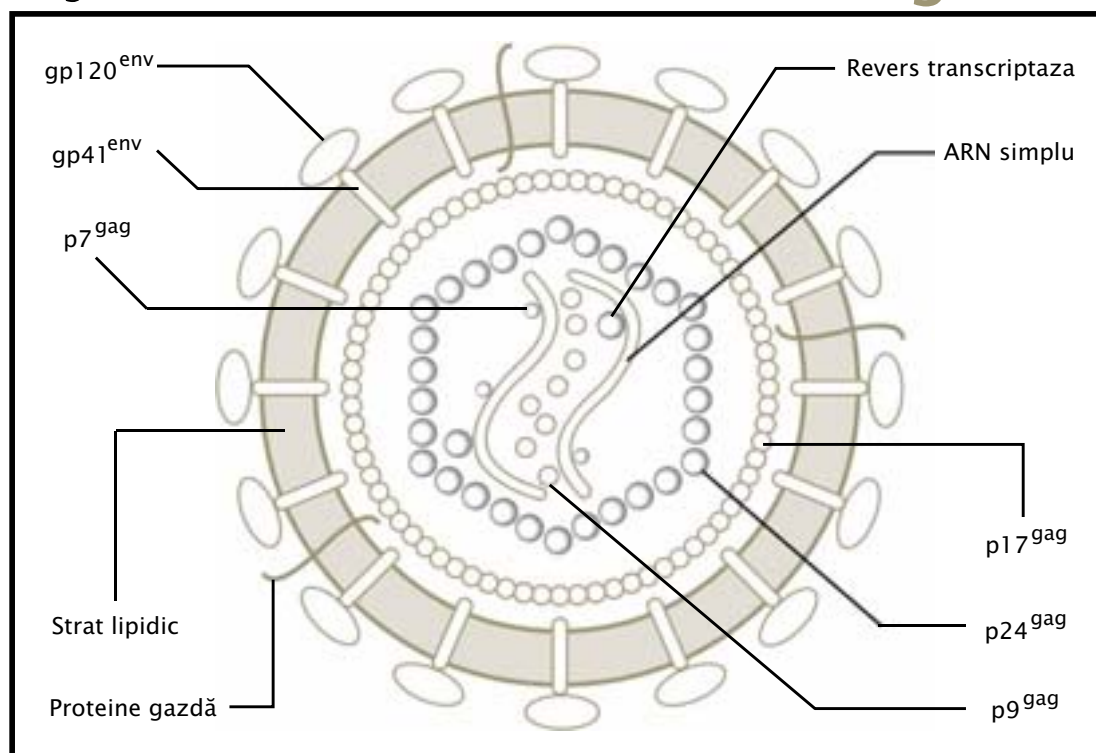
Etiologia infecției HIV

Structura HIV

Virionul de HIV-1 conține miezul viral, înconjurat de un strat dublu lipidic conținând proteinele virale de suprafață (gp120) și transmembranare (gp41). Gp120 conține determinanți virali ce intervin în legarea de receptorii de suprafață ai celulei gazdă. Gp41 conține un domeniu hidrofobic N-terminal, pregătit să inițieze procesul de fuziune dintre virus și membrana celulară și o terminație transmembranară și citoplasmatică care o ancorează în stratul dublu lipidic (Figura 3).

Diagrama schematică a virionului de HIV-1

Figura 3



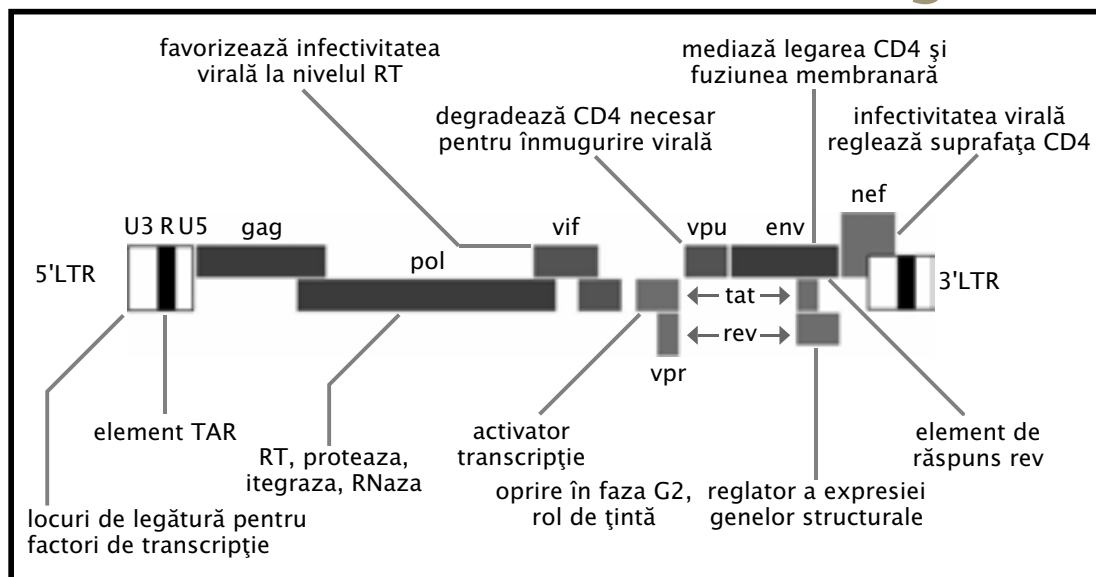
Miezul viral este alcătuit din două copii de ARN genomic viral și molecule asociate ARNt, și din proteine mature produse de *gag* și *pol*. Genomul (Figura 4) este flancat de două formațiuni complet neobișnuite pentru acizii nucleici virali, dar caracteristice ARN-ului celular – o secvență repetitivă cunoscută sub denumirea de terminație repetitivă lungă (LTR). Genomul este localizat în regiunea centrală a ADN-ului proviral și codează cel puțin 9 proteine.



Etiologia infecției HIV

Figura 4

Structura genomică a HIV



Aceste proteine sunt împărțite în trei clase conform produșilor finali pe care îi generează:

1. Proteine structurale majore: *gag*, *pol* și *env*:
 - *gag* - (genom associated gene) ce codifică proteinele interne structurale ale miezului
 - *pol* - (polymerase) codifică reverstranscriptaza
 - *env* - (envelope) codifică proteinele de suprafață ale anvelopei.
2. Gene reglatoare:
 - *rev* activatoare a producției de virus
 - *nef* reglatoare negativă a producției de virus
 - *tat* transactivatoare, implicată în relația cu anumiți factori de transcriere celulari.
3. Gene de maturare:
 - *vif* promovează infectivitatea virionilor
 - *vpu* crește proporția particulelor virale extracelulare
 - *vpr/vpx* genă accesorie, cu activitate neprecizată (ar codifica

Important

HIV este un virus ARN, genomul fiind conținut într-un ARN monocatenar, și are nevoie de revers transcriptază pentru transcrierea lui în ADN.



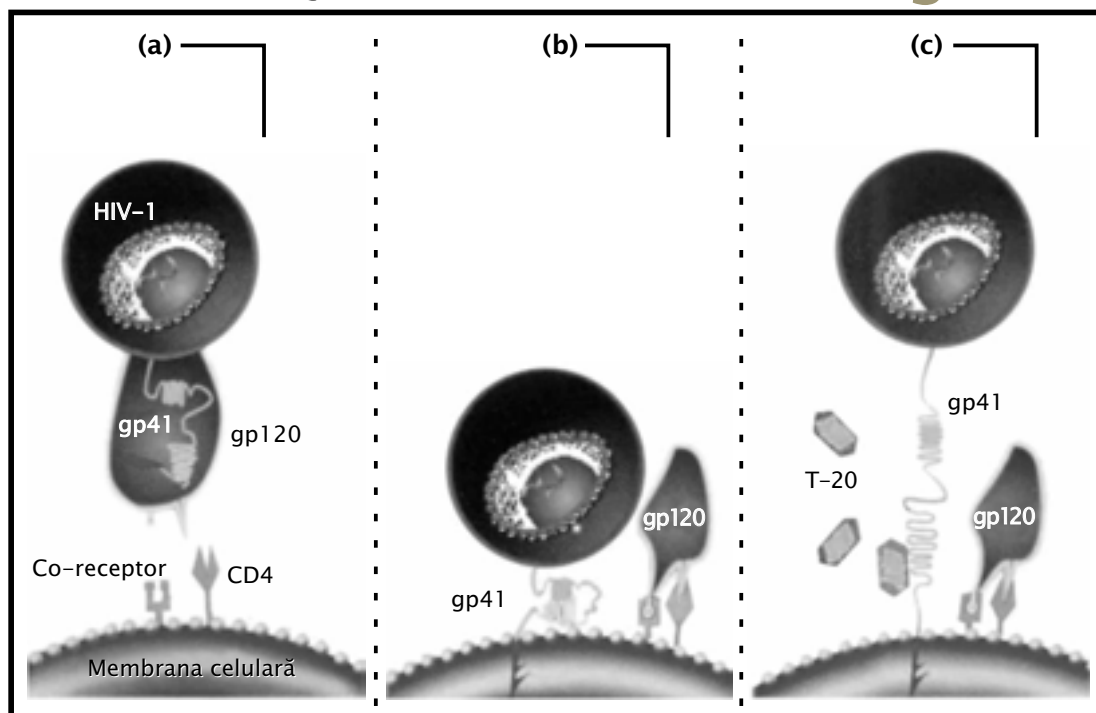
Etiologia infecției HIV

Replicarea HIV

Prima etapă în replicarea HIV-1 este interacțiunea proteinelor anvelopei virale cu receptorii de suprafață ai celulei gazdă CD4 și cu receptorul chemokinic (Figura 5).

Infectarea macrofagelor cu HIV

Figura 5



Aceste interacțiuni duc la fuziunea membranelor virale și celulare, încât complexul nucleoproteic viral intră în citoplasma celulei țintă. Acest complex este apoi rapid transportat la nucleul celulei gazdă unde enzima revers transcriptază (RT) conduce sinteza unei copii ADN a genomului ARN viral.

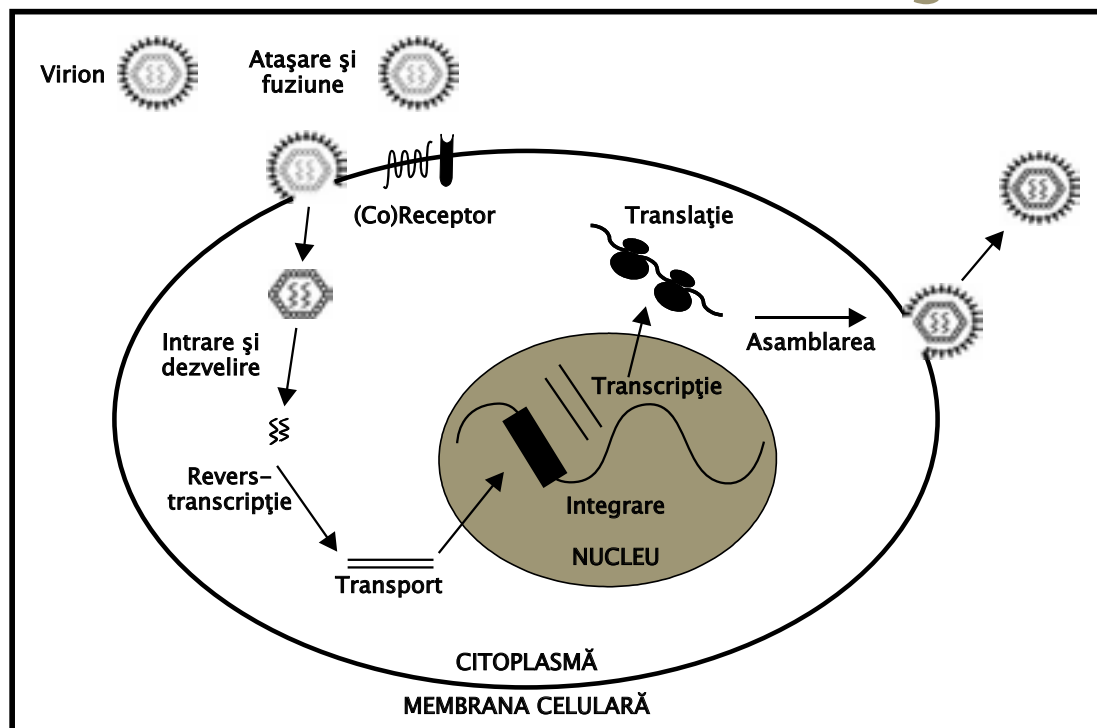
Proteina integrază (In) conduce includerea ADN-ului viral asociat acestor complexe în ADN-ul cromozomial al celulei gazdă pentru a forma un provirus (Figura 6).



Etiologia infecției HIV

Figura 6

Ciclul de replicare al HIV



Provirusul integrat generează transcrierea ARNm viral, ce codează proteine virale reglatorii și structurale. Polipeptidele virale precursorare *gag* și *gag-pol*, împreună cu ARN-ul viral genomic, sunt asamblate în particule virale noi la suprafața celulei gazdă. În momentul în care ating membrana celulei gazdă, particulele virale dobândesc o membrană bilipidică ce constituie anvelopa. În timpul înmuguririi sau la scurt timp după aceasta, proteazele virale (PR) scindează proteinele precursorare *gag* și *gag-pol* în produșii maturi, generând virioni infectanți.

Important

Ciclul de replicare al virusului se desfășoară în 4 etape:

- atașarea și penetrarea în celulă
- revers-transcrierea și integrarea în nucleul celulei
- transcripția și translația
- asamblarea și înmugurirea.



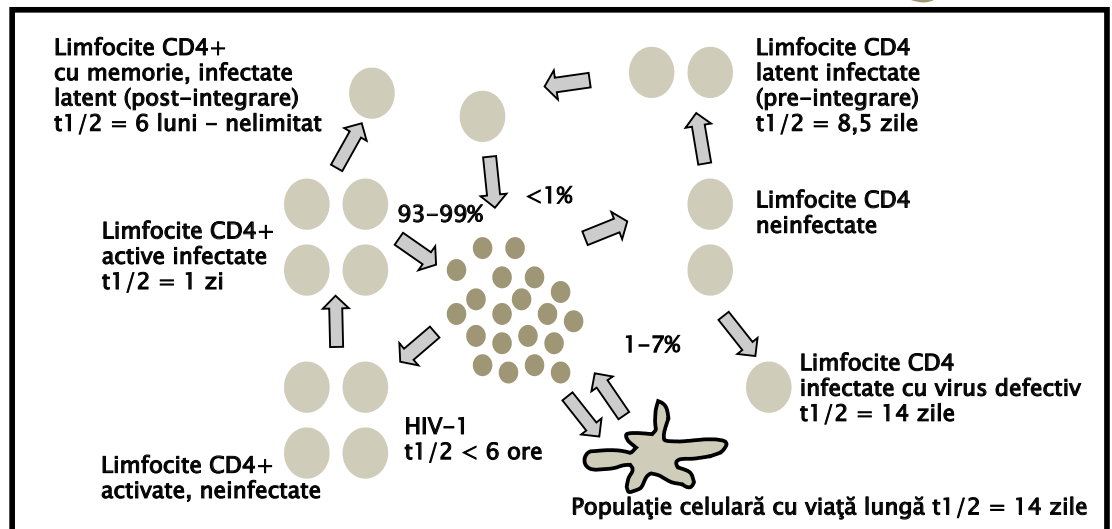
Patogenia infecției HIV

Dinamica HIV

Studiile actuale nu au putut demonstra care este cea mai "eficientă" metodă de răspândire a virusului HIV: prin virus liber extracelular sau prin pasaj de la celulă la celulă. Timpul de înjumătățire al virionilor liberi este de doar 6 ore. Cele mai importante celule țintă pentru HIV sunt limfocitele CD4, dar și macrofagele cu durată de viață lungă pot fi infectate. Timpul de înjumătățire al limfocitelor activate poate fi de doar o zi. Totuși, diminuarea activării imunitare poate avea ca efect inhibarea ciclului replicativ viral, iar ca rezultat lipsa lizei celulelor infectate, care nu mai mor și devin latent infectate (Figura 7).

Dinamica replicării HIV

Figura 7



Explicația reală a acestei latențe este încă dezbătută, dar reactivarea celulei poate avea ca efect replicarea virală. Atunci când procesul de revers-transcriere determină prea multe mutații, se poate integra un virus cu replicare incompetentă, iar celulele infectate cu acest virus pot persista pentru o lungă perioadă de timp, egală cu speranța de viață normală a unui limfocit. Atunci când HIV pătrunde într-o celulă CD4 inactivă, se formează doar specii incomplete de ADN proviral. Doar atunci când aceste celule se activează în 10 zile de la infecție, revers-transcripția devine completă, rezultând replicarea virală. Altfel, produsul intermediar labil este degradat.

Important

HIV se poate găsi extracelular, dar durata lui de supraviețuire, în condiții de mediu normale este foarte mică (6 ore), fiind imperios necesară, pentru a fi viabil, infectarea unei CD4 pozitive sau a altor celule cu receptori pentru virus.



Patogenia infecției HIV

Tropismul (HIV)

Legarea HIV de receptorii CD4 (exprimați pe celulele T în stadii precoce de evoluție) este favorizată de glicoproteina 120 (gp120).

Nu este clar ce tip de celule sunt primele care întâmpină virusul în timpul transmiterii. Unele studii au postulat că celulele T din mucoasă sunt primele celule infectate în timpul transmiterii sexuale. Un rol major a fost de asemenea demonstrat și la celulele dendritice (CD). CD pot apoi răspândi virusul în ganglionii limfatici. De la ganglionii limfatici, HIV este transmis celulelor T în timpul procesului de prezentare a antigenului, atunci când CD și celulele T sunt în contact.

Limfocitele CD4+ sunt prezente în timus și ganglioni limfatici, unde are loc maturarea lor. La făt, în primul trimestru, majoritatea limfocitelor CD4+ se găsesc în timus. După 16 săptămâni de gestație celulele CD4+ se mută în ganglionii limfatici. După naștere timusul scade în dimensiuni și rezervorul principal de CD4+ se găsește în organele limfoide periferice: ganglioni, vegetații adenoide, amigdale.

Monocitele și macrofagele sunt și ele celule țintă pentru HIV. Macrofagele din ganglionii limfatici, plămâni și SNC sunt considerate rezervoare pentru HIV. Spre deosebire de infecția celulelor T, macrofagele rețin virusul în vacuolele intracelulare. Astfel, o mare parte din virus rămâne izolat față de răspunsul imun al gazdei. Precursorii macrofagelor, monocitele din sângele periferic, par să fie ținte rare pentru infecție.

Important

Pentru a se produce infectarea cu HIV a unui individ, virusul trebuie să fie înglobat la locul contaminării de către celulele din prima linie a sistemului imun: celule dendritice, macrofage, monocite. Abia apoi HIV infectează celulele cu memorie, după prezentarea acestuia de către sistemul monocito-macrofagic. Ar putea fi o soluție pentru prevenirea transmiterii, găsirea unui tratament activ pe țesutul limfoid din faringe sau zona genitală.

Același sistem monocito-macrofagic, care intervine în infectarea celulelor T, are rol și în protecția virusului față de medicamentele antiretrovirale. Aici se dezvoltă rezistența la tratament.

Transmiterea (HIV)

Transmiterea HIV este influențată de virulența acestuia (încărcătura virală, variația și diversitatea) și de rezistența gazdei. La bărbații cu infecție HIV primară, probabilitatea de transmitere a infecției este de 19,7 ori mai mare la momentul vârfului viremic decât în momentele ulterioare. Transmiterea verticală are loc de obicei în prezența unei încărcături virale mari nedepistate. Concentrația HIV în secrețiile genitale, ca și prezența altor infecții cu transmitere sexuală (ITS), influențează de asemenea probabilitatea de infecție.



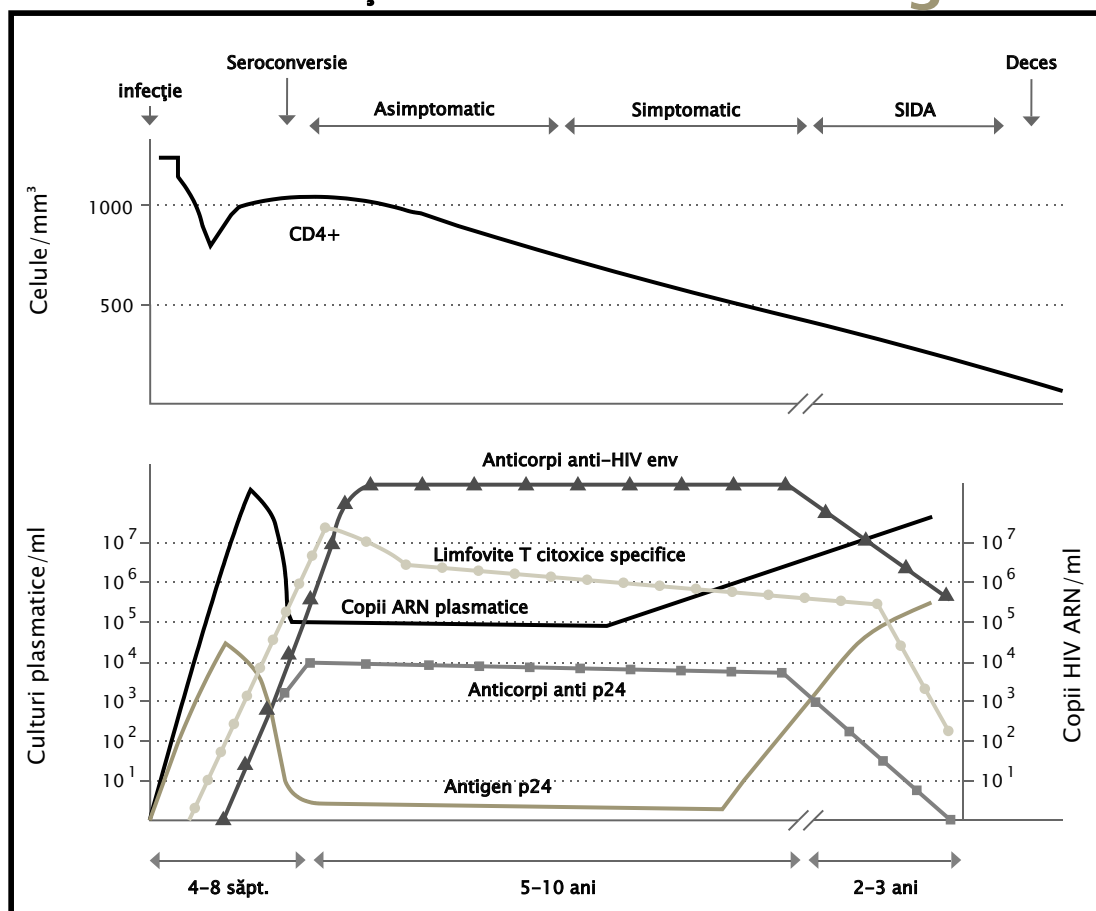
Istoria naturală a infecției HIV

Infecția primară

După expunere și infectare, până la 80% din pacienți vor prezenta semne și simptome de infecție virală acută. Perioada dintre infectarea cu HIV și debutul simptomelor este cuprinsă între 5 și 30 de zile. Simptomele caracteristice variază de la o febră ușoară și faringită până la un sindrom sever asemănător mononucleozei infecțioase, cu febră înaltă și rash asemănător rujeolei. La pacienții cu seroconversie simptomatică, semnele obișnuite sunt febra, oboseala, rash-ul, cefaleea și mialgia. Alte semne pot include limfadenopatia, scăderea ponderală, faringita, tulburări gastrointestinale, transpirații nocturne și ulcerații bucale. În timpul fazei acute, există o viremie înaltă și limfocitopenie CD4 puternică (**Figura 8**). Severitatea infecției acute este predictivă pentru evoluția clinică ulterioară a infecției.

Istoria naturală a infecției HIV

Figura 8





Istoria naturală a infecției HIV

Evoluția imunologică și virusologică

După vârful viremic din infecția HIV primară, încărcătura virală scade și se stabilizează la un nivel constant, într-o perioadă de aproximativ 12 luni de la infecție. Nivelul viral variază de la individ la individ și se consideră că reprezintă echilibrul dintre replicarea virală și controlul imunitar. Nivelul viral este înalt predictiv pentru progresia ulterioară a bolii. Efectele infecției HIV sunt pierderea graduală a celulelor CD4 și creșterea încărcăturii virale. Chiar și în perioada asimptomatică a infecției, sunt produse cantități enorme de virus, numărul estimat fiind de $10^9 - 10^{10}$.

Încărcătura virală înaltă a HIV activează în permanență sistemul imun, ducând în final la epuizarea controlului imunitar. În acest moment, crește nu numai încărcătura HIV, dar și incidența infecțiilor oportuniste asociate deficitului imunitar celular, având ca rezultat apariția SIDA.

Imunitatea celulară afectată nu poate fi explicată doar prin pierderea limfocitelor T citotoxice HIV-specifice (CTL). Și alte CTL cu acțiune împotriva altor virusuri își pierd funcția. Această pierdere a funcției este asociată cu dezvoltarea altor boli determinate de virusuri, cum ar fi limfomul non-Hodgkin (legat de infecția cu virusul Epstein-Barr), sarcomul Kaposi (legat de infecția cu VHB) și boala CMV (dată de citomegalovirus).

Perioada dintre seconversie și diagnosticul SIDA, în absența terapiei antiretrovirale este în general de 8-10 ani. Totuși, unii indivizi vor progresa mai rapid, în timp ce alții pot rămâne asimptomatici pentru o perioadă de timp prelungită („long-term non-progressors”). Doar un grup restrâns de indivizi infectați HIV (<0,1%) a supraviețuit mai mult de 20 de ani în absența terapiei. Perioada asimptomatică poate fi prelungită la indivizii cu terapie antiretrovirală, atunci când replicarea virală este inhibată și sistemul imunitar poate ține piept infecției.

Important

Infecția HIV primară are aspect clinic de:

- Sindrom mononucleozic (adenopatii, febră ce poate dura o lună, mialgii, artralгии, diverse exanteme, disfagii)
- Candidoze/ulcerații bucale
- Mult mai rar, manifestări neurologice.

Infecția HIV asimptomatică

După rezolvarea primo-infecției, cei mai mulți bolnavi intră în stadiul asimptomatic al bolii, timp de câteva luni sau ani. Perioada de latență a infecției este dependentă de vârsta celui infectat, de calea de transmitere, de stadiul lui imunitar (în medie 8,3 ani pentru adulții infectați prin transfuzie și mult mai puțin-de la câteva luni la 3 ani pentru copii).



Istoria naturală a infecției HIV

Persoana aflată în această etapă poate prezenta o adenopatie cronică generalizată, asimptomatică. Acest sindrom asimptomatic, a fost definit de apariția a doi sau mai mulți ganglioni, cu diametrul de peste 1 cm, de consistență elastică, nedureroși, localizați în 2 locuri diferite, cu excepția celei inghinale, cu persistența de minimum 3–6 luni și de etiologie necunoscută. Dintre subiecții cu anticorpi anti-HIV, 54–70% au LAG (limfadenopatie generalizată). Acest stadiu apare la toți cei seropozitivi, indiferent de modul în care s-au infectat. În lipsa altor cauze de LAG (sarcoidoză, sifilis secundar, boală Hodgkin, TBC ganglionar, limfom) limfadenopatia generalizată reprezintă un marker foarte sensibil al infecției cu HIV.

Infecția simptomatică

După trecerea fazei de latență și apariția LAG, datorită unor factori insuficient cunoscuți până în acest moment, persoana infectată, asimptomatică până în acel moment dar seropozitivă, începe să prezinte diferite afecțiuni clinice comune, dar cu caracter recurent sau persistent. Acesta este stadiul unei imunodepresii minore. În cursul acestui stadiu apar semne generale ca: astenie fizică cu scăderea activității normale, stare subfebrilă, transpirații nocturne, toate demonstrând trecerea infecției din stadiul asimptomatic în cel simptomatic și ridicând mari probleme de diagnostic diferențial.

Unii bolnavi prezintă manifestări psihice cu depresie și anxietate, exacerbate și de momentul aflării rezultatelor testelor serologice confirmatorii. Tot în această fază a bolii apare diareea trenantă, cu durată de peste 1 lună, herpes zoster multimetameric, candidoza bucală recidivantă, leucoplazia păroasă a limbii etc (**Figurile 9,10**). Evoluția imunodepresiei minore se poate face fie către stabilizarea infecției, fie către agravarea ei prin accentuarea deficitului imun și trecerea în stadiul final al bolii – SIDA.

Herpes zoster



Fig. 9

Fig. 10

Leucoplazia
păroasă a limbii





Istoria naturală a infecției HIV

SIDA

Reprezintă stadiul imunodepresiei majore din infecția HIV. Este momentul apariției infecțiilor oportuniste date de agenți condiționat patogeni, care au nevoie de un teren din ce în ce mai imunodeprimat al gazdei .

În această fază, pacienții pot dezvolta pneumocistoza pulmonară, toxoplasmoza cerebrală, cryptosporidoza, candidoza esofagiană, sarcom Kaposi diseminat (**Figura 11**), retinita cu CMV (**Figura 12**), limfom, etc. Afectarea sistemului nervos central (SNC) poate fi independentă de stadiile evolutive. HIV are un neurotropism important și poate fi la originea unei patologii neurologice specifice, mai mult sau mai puțin sesizabilă din primele momente ale apariției ei. A fost descrisă o encefalopatie HIV numită „complexul de demență HIV” caracteristic adultului și o encefalopatie progresivă HIV a copilului.

Alte manifestări sunt legate de tulburarea profundă a imunității; manifestări întâlnite și la alte categorii de bolnavi, neinfecțați HIV. Chiar dacă nu reprezintă infecții oportuniste, aceste manifestări pot duce la decesul bolnavului.

Sarcom Kaposi

Fig. 11

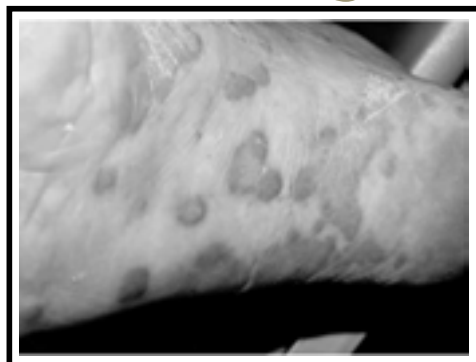


Fig. 12

Retinita CMV



Important

După infecție, HIV antrenează (direct sau prin intermediul afectării sistemului imunitar) diverse modificări clinice sau biologice. Durata până la apariția unor forme simptomatice grave sau a SIDA este variabilă de la un individ la altul, fiind cuprinsă între 2 ani și 8-10 ani.

SIDA reprezintă faza gravă, tardivă a infecției HIV, definită atunci când la un subiect infectat HIV se manifestă o boală (infecții/tumori) ce evocă o afectare a imunității mediate celular. Infecțiile oportuniste pot afecta orice organ, dar cel mai frecvent interesate sunt plămânul, SNC și tubul digestiv.



Diagnosticul de laborator al infecției HIV

Teste indirecte (serologice)

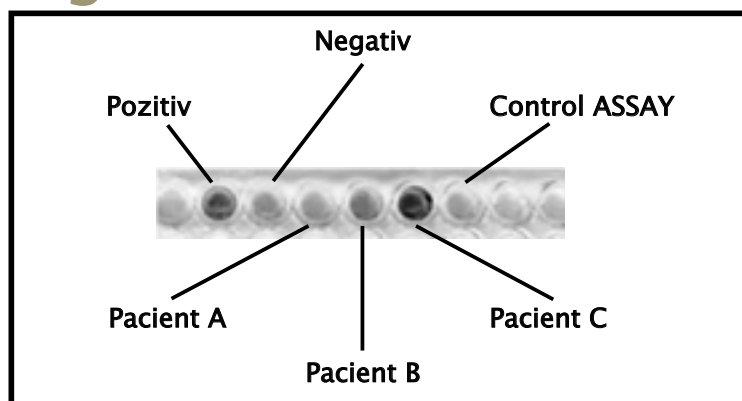
Teste de determinare a anticorpilor anti-HIV

Diagnosticul infecției HIV se bazează pe metode serologice. Tehnicile se împart în investigații de triaj (imuno-enzimatice ELISA), de confirmare (imunoamprente, radioimunoprecipitare și imunofluorescență), de diferențiere (HIV 1/2) și tehnici rapide de diagnostic.

1. **Testul ELISA** (enzyme-linked immunosorbent assay) este testul cel mai accesibil și mai frecvent folosit. Tehnica folosește antigene ale învelișului și miezului HIV 1 și HIV 2. Rezultatul se exprimă în „pozitiv” sau „negativ”. Acest test folosește antigene HIV produse prin culturi celulare sau prin metode moleculare recombinante. Antigenele solubile sunt introduse în godeuri. Anticorpii pacientului se leagă cu ele specific și sunt detectate printr-un conjugat format din anticorpi anti-umani de animal, marcați enzimatic. Prin adăugarea substratului enzimatic specific împreună cu o substanță cromogenă, reacția poate fi vizualizată prin dezvoltarea unei culori măsurabile spectrofotometric. Intensitatea culorii este proporțională cu cantitatea de anticorpi din eșantionul testat (**Figura 13**). Rezultatele pot fi interpretate ca pozitive, negative sau la limită (cutoff).

Testul poate da până la 5% rezultate false, prin erori tehnice. De aceea, serologia ELISA pozitivă trebuie confirmată prin folosirea altor teste ELISA bazate pe alte principii, (reactivitate repetată), urmate fiind de un test de confirmare tip Western Blot (WB). Testele fals pozitive apar la indivizi cu boli de colagen, hepatite cronice, malarie și la persoane cu anumite fenotipuri HLA.

Figura 13 Interpretarea testului ELISA la 3 pacienți



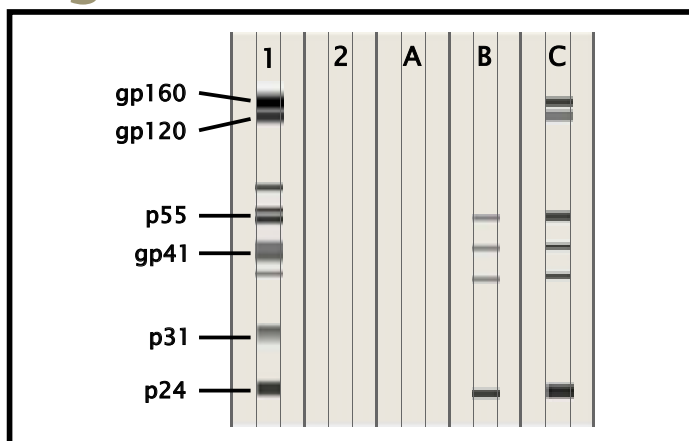
2. **Testul Western Blot (WB)** permite identificarea individuală a anticorpilor anti-HIV specifici antigenelor virale. Antigenele sunt separate prin electroforeză și transferate pe membrane de nitroceluloză care se incubează cu serul pacientului. Anticorpii din ser leagă specific proteinele virale și sunt identificați prin comparare cu controale standard. În general, o probă este pozitivă dacă prezintă benzi pozitive pentru cel puțin două din cele trei antigene majore *gag*, *pol*, *env*.



Diagnosticul de laborator al infecției HIV

Criteriile CDC recomandă cel puțin 2 din următoarele benzi: p24, gp41 sau gp160/120 pentru un test pozitiv sau nici una pentru un test negativ și prezența oricărei alteia pentru un rezultat indeterminat (**Figura 14**).

Figura 14 Interpretarea testului WB la 3 pacienți



Testele rapide conțin suspensii microscopice de particule (latex, gelatină, hematii tanate) cuplate cu antigen viral. Anticorpii din serul testat aglutinează aceste particule care formează un depozit care poate fi „citit” cu ochiul liber sau la microscop după numai 5 minute. Aceste teste sunt utile în zone endemice, dacă este necesară rapiditatea în orientarea diagnosticului serologic (nu necesită echipamente speciale), mai ales dacă sunt efectuate de persoane cu experiență.

Important:

Testul ELISA este un test de triaj, care are foarte puține rezultate fals negative. Este primul test care se efectuează pentru depistarea unei infecții HIV. Rezultatul poate fi **pozitiv** (caz în care se face confirmarea repetând testul tot prin tehnica ELISA cu altă trusă, folosind alte principii, din altă probă de sânge, iar apoi Western Blot), **negativ** (fără infecție HIV) și **la limită** (caz în care se repetă ELISA cu altă trusă, folosind alte principii, din altă probă de sânge). Testul WB este un test de confirmare, cu foarte puține rezultate fals pozitive. Nu se folosește niciodată înaintea testului ELISA. Rezultatul poate fi **pozitiv** (caz de infecție HIV), **negativ** (fără infecție HIV) și **nedeterminat** (caz în care se repetă WB la 3 luni).

Testele rapide au o simplitate ce le fac ușor de folosit, chiar de către orice categorie de personal și în lipsa unor laboratoare scumpe echipate.



Diagnosticul de laborator al infecției HIV

Teste directe (virusologice)

Replicarea virală poate fi demonstrată prin: evidențierea și dozarea antigenului p24, detectarea unor secvențe genomice prin amplificare genică și prin izolarea virusului. Aceste tehnici evidențiază infecția în timpul „ferestrei imunologice” (seroconversiei).

1. Determinarea antigenului p24

Această metodă determină și/sau măsoară cantitatea de antigen p24 liber din plasmă sau supernatantul din culturi celulare. Antigenemia p24 are valori mai mari inițial și apoi mai mici, tardiv în timpul infecției cu HIV. Este folosită o tehnică ELISA de tip sandwich, în care anticorpii anti-p24 se găsesc în godeuri și se incubează cu serul sau plasma pacientului. Antigenul liber se leagă specific și este măsurată intensitatea culorii. O caracteristică a infecției cu HIV este coexistența antigenului p24 cu anticorpii anti-p24 pe tot parcursul bolii, în concentrații diferite. Creșterea antigenului p24 la valori detectabile în faza de seroconversie sau în faze terminale limitează utilizarea acestui test numai în aceste perioade.

Important

Determinarea antigenului p24 se efectuează prin metode de tip ELISA – deci este o metodă ieftină și nu necesită echipament sau laborator special. Permite diagnosticul precoce al infecției HIV, în special în supravegherea transmiterii verticale a HIV. Este un factor de prognostic nefavorabil ce reflectă replicarea virală intensă.

2. Reacția de polimerizare în lanț (PCR)

Reacția de polimerizare în lanț (PCR) este deosebit de utilă în diagnosticul multor infecții, inclusiv HIV. Tehnica constă în amplificarea ADN existent în cantități foarte mici printr-o serie de cicluri replicative. Reacția PCR se bazează pe două proprietăți fundamentale ale ADN: denaturarea/refacerea ADN dublu catenar prin creșterea/scăderea temperaturii și complementaritatea bazelor purinice și pirimidinice ce alcătuiesc catenele ADN, permițând astfel refacerea prin complementaritate cu orice altă catenă ADN de aceeași lungime sau mai scurtă. Oligonucleotidele introduse în reacție (primeri de replicare) sunt atent selectate, astfel încât să fie complementare cu secvențe bine determinate din ADN țintă.

Tehnica PCR se poate aplica și pentru ARN. Acesta este reverstranscris în ADN, care se amplifică ulterior. Pentru HIV se folosesc ADN viral, ARN genomic și ARNm. Creșterea ADN și ARNm viral reprezintă un marker important de progresie a bolii.



Diagnosticul de laborator al infecției HIV

Problema PCR este contaminarea ADN-ului țintă care poate duce la rezultate fals-pozitive chiar și în laboratoarele cele mai bune, deoarece procesul de amplificare este exponențial. Metoda este folosită și pentru diagnosticul precoce al infecției cu HIV.

Important

Determinarea ARN-ului sau ADN-ului viral plasmatic oferă informații despre încărcătura virală. Cuantificarea acestuia este utilă în:

- diagnosticul infecției, îndeosebi la nou-născuții din mame seropozitive
- urmărirea evoluției bolii
- evaluarea eficacității diverselor tratamente antiretrovirale.

Monitorizarea imunologică

Numărul CD4 este unul dintre markerii stadiului de infecție. CD4 și CD8 se determină cu ajutorul anticorpilor monoclonali specifici marcați fluorescent sau cu alte metode. Folosirea flow-cytometriei (**Figura 15**) permite calcularea procentului de celule care exprimă markeri CD4 sau CD8. Numărul absolut de CD4 poate fi determinat din formula:

$$\text{CD4 absolut} = \text{număr total leucocite} \times \text{procent limfocite} \times \text{procent CD4}$$

Numărul de CD4 se folosește în stadializare, deși procentul de CD4 este mai puțin supus fluctuațiilor. Valorile normale pentru procentul de CD4 sunt de 40% până la 70%, iar valoarea absolută variază între 500 și 1600/mm³ la adult.

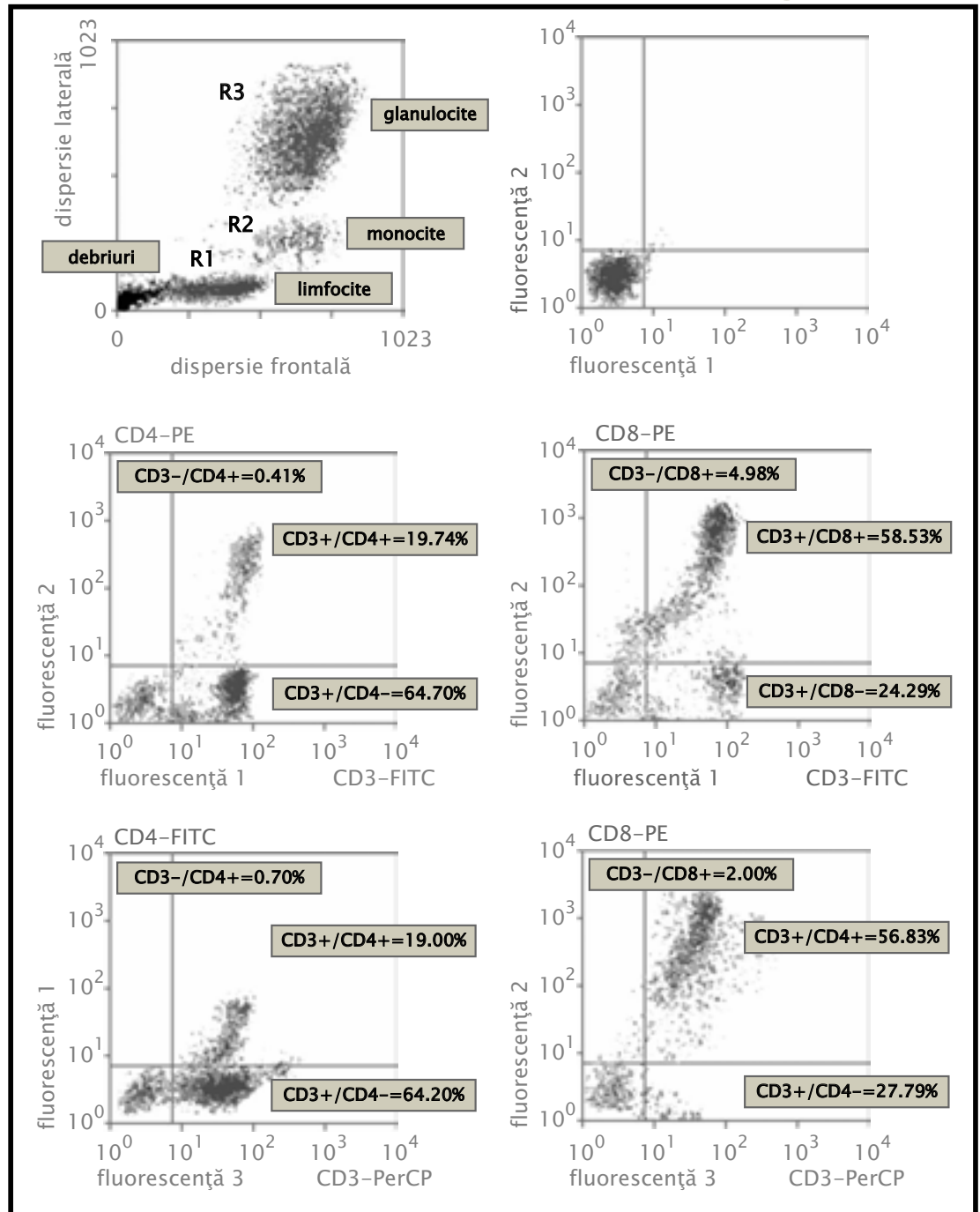
Variabilitatea CD4 în timp poate reprezenta o problemă. Variația diurnă prezintă diferențe de chiar 150 – 300/mm³ de dimineața până seara la persoane sănătoase. Timpul lung de la recoltare până la măsurare sau congelarea probei ridică artificial valoarea CD4.

Altă metodă de urmărire a pacienților este raportul CD4/CD8. La persoane neinfectate acest raport are valori între 1 și 2.



Diagnosticul de laborator al infecției HIV

Exemplu de rezultat prin tehnica flowcitică **Figura 15**



Important

Singurul marker biologic, care are valoare în supravegherea imunologică a pacienților seropozitivi, este subpopulația limfocitară CD4, ce se poate determina cantitativ și procentual.



Diagnosticul de laborator al infecției HIV

Interpretarea testelor

Istoria naturală a infecției cu HIV are semnificație deosebită în interpretarea testelor. Timpul mediu de la momentul infectant la seroconversie este de 2,1 luni, 95% din pacienți având anticorpi la 6 luni de la infectare. În infecția acută se produce o replicare virală accentuată, evidențiată prin nivele mari de ARN viral plasmatic sau de antigen p24. După infecția acută, anticorpii devin detectabili și titrul lor crește rapid. Odată răspunsul imun instalat, el rămâne de obicei detectabil toată viața. Creșterea anticorpilor se asociază cu o scădere a nivelului de antigen p24 și a viremiei plasmatice. Acestea din urmă vor crește din nou în fazele tardive ale bolii. Totuși încărcătura virală măsurată prin PCR cantitativ poate fi urmărită pe tot parcursul bolii. Replicarea virală are loc în toate stadiile infecției cu HIV.

Numărul de CD4 scade în timpul infecției acute și seroconversiei (ca în toate infecțiile virale), dar revine apoi la normal. În câțiva ani acest număr scade.

Orice discuție despre testele folosite trebuie să țină cont de sensibilitate, specificitate, valoare predictivă pozitivă și negativă. **Sensibilitatea** se referă la capacitatea de a depista o modificare particulară printre persoanele care au cu adevărat acea modificare. În contrast, **specificitatea** este capacitatea de a depista persoanele care nu au acea modificare în populația neafectată. Acești parametri depind de testul folosit, nu de populația pe care au fost folosite testele. Valorile predictive pozitive sau negative se referă la puterea testului de a prezice corect cine are sau nu acea modificare și sunt legate de prevalența modificării în populația testată.

Rezultatele fals-negative pot apare în perioada de "fereastră imunologică" până la seroconversie. Din fericire această perioadă este scurtă. Alte cauze de reacții fals negative includ transplant de măduvă osoasă sau truse de anticorpi numai anti-p24.

Rezultate fals-pozitive pot apare prin reacții încrucișate cu alți anticorpi, cum ar fi cei contra antigenelor leucocitare de clasa II. Acești anticorpi se găsesc mai ales la femei multipare sau la cei care au primit transfuzii multiple. Există și alți autoanticorpi care pot da rezultate fals-pozitive.

Rezultatele fals-pozitive ale testelor ELISA pot fi corectate prin Western Blot. Există și teste Western Blot fals-pozitive, dar frecvența acestora este mult mai mică. Anticorpii anti-antigen HLA clasa I pot da benzi false gp41, iar cei clasa II pot da benzi false p31.

O altă situație dificilă este interpretarea unui profil Western Blot **indeterminat**. Dacă datele clinice și epidemiologice contrazic rezultatul, se recomandă retestarea în alt laborator. În situația aceluiași rezultat, persoana va fi retestată la 3 și 6 luni pentru a se stabili dacă nu se afla în perioada de seroconversie în timpul testării.



Diagnosticul de laborator al infecției HIV

Important

Genomconversia precede seroconversia și evită falsele negativități înregistrate timpuriu, în cursul "ferestrei imunologice". Înainte și după seroconversie, individul este infectant.

Un rezultat pozitiv nu se comunică decât după confirmarea prin metoda Western Blot.

Testul ELISA (numai pentru confirmare și WB) este singurul test care poate fi recomandat și de alți specialiști decât infecționiști.



Definiția cazului de infecție HIV/SIDA

Diagnosticul infecției HIV

Cazul raportat ca **infecție HIV** trebuie să întrunească oricare din următoarele criterii: de laborator sau clinic.

Criterii de laborator:

- două testări pozitive efectuate cu truse de tip ELISA, la două probe de sânge prelevate separat, urmate de confirmare cu Western Blot, sau
- rezultat pozitiv la oricare din următoarele teste virologice pentru HIV: detectarea acidului nucleic prin PCR (ADN sau ARN), antigen p24, izolarea HIV (cultură virală).

Criterii clinice (dacă nu sunt întrunite criteriile de mai sus): boli definitorii SIDA la care diagnosticul a fost stabilit prin criterii de certitudine.

Pentru copiii cu vârsta mai mică de 18 luni, născuți din mame HIV pozitive, diagnosticul este mai complex și nu întotdeauna definitiv:

- **diagnostic definitiv de infecție HIV** dacă copilul are un rezultat pozitiv, din alt sânge decât cel din cordonul ombilical, la oricare din următoarele teste virologice pentru HIV: detectarea acidului nucleic prin PCR (ADN sau ARN), antigen p24, izolarea HIV (cultură virală) sau are o boală definitorie SIDA.
- **diagnostic prezumptiv de infecție HIV** dacă copilul nu întrunește criteriile definitive pentru infecția HIV, dar are rezultate pozitive la un singur test virusologic pentru HIV (din cele enumerate mai sus) cu excepția sângelui din cordonul ombilical și nu are ulterior teste negative virusologice pentru HIV sau de detectare a anticorpilor anti-HIV.
- **diagnostic definitiv de neinfestat HIV** dacă copilul nu întrunește criteriile pentru infecția HIV, dar are cel puțin 2 teste negative pentru anticorpi antiHIV din probe separate sau obținute la vârstă ≥ 6 luni, sau cel puțin 2 teste virusologice negative din probe separate, amândouă fiind obținute la o vârstă ≥ 1 lună, iar cel puțin una dintre ele la vârstă de ≥ 4 luni și nici un alt semn de infecție HIV, clinic sau de laborator (adică nu a avut nici un test virusologic pozitiv, dacă a fost efectuat, și nu a avut o boală definitorie SIDA).
- **diagnostic prezumptiv de neinfestat HIV** dacă copilul nu întrunește criteriile pentru status-ul definitiv de „neinfestat”, dar care are un test ELISA negativ obținut la vârstă ≥ 6 luni și nici un test virusologic pozitiv (dacă a fost efectuat), SAU un test virusologic negativ efectuat la vârstă ≥ 4 luni și nici un test virusologic HIV pozitiv (dacă a fost efectuat), SAU un test virusologic pozitiv cu cel puțin 2 teste virusologice ulterioare



Definiția cazului de infecție HIV/SIDA

negative, din care cel puțin unul este efectuat la vârsta de ≥ 4 luni; sau rezultate negative la testul anticorpi anti-HIV, din care cel puțin unul este efectuat la vârsta de ≥ 6 luni.

- **diagnostic de infecție HIV indeterminată**, dacă nu întrunește criteriile pentru infecție HIV sau criteriile pentru neinfestat HIV (se aplică și copiilor cu un test de anticorpi anti-HIV pozitiv și fără manifestări de boală definitorie SIDA sau cu mame netestate).

Copiii (<13 ani) cu infecție HIV sunt clasificați în funcție de manifestările clinice în 4 clase exclusive mutual, conform clasificării CDC, revizuită în 1994. Manifestările clinice trebuie să fie datorate infecției cu HIV, iar cele datorate altor cauze trebuie excluse.

Clasa N (asimptomatic) – fără semne sau simptome datorate infecției cu HIV sau una din manifestările clinice listate în clasa A.

Clasa A (simptomatologie minoră) – copii cu două sau mai multe manifestări listate în **Tabelul 3** și fără manifestări listate în clasa B sau C.

Clasificarea clinică a infecției HIV la copil

Manifestări clinice din clasa A

Tabel 3

Clasa A
Limfadenopatie (>0.5 cm în mai mult de 2 grupuri ganglionare)
Hepatomegalie
Splenomegalie
Dermatita
Parotidita HIV
Infecții recurente sau persistente ale tractului respirator superior, sinuzite sau otite medii



Definiția cazului de infecție HIV/SIDA

Clasa B (simptomatologie moderată) – copii cu simptomatologie alta decât cea inclusă în categoria A sau C. Exemple de manifestări din această grupă în **Tabelul 4**.

Manifestări clinice din clasa B

Tabel 4

Clasa B
Anemie (<8 g/dl), neutropenie (<1000/mm) sau trombocitopenie (<100 000/mm) cu durată mai mare de 1 lună
Meningită bacteriană, pneumonie, septicemie (un singur episod)
Candidoză orofaringiană persistentă (mai mult de 2 luni), la copii în vârstă >6 luni
Cardiomiopatie
Infecție cu citomegalovirus, cu debut înainte de vârsta de 1 lună
Diaree cronică sau persistentă
Hepatită HIV
Stomatită recurentă (mai mult de 2 episoade într-un an) cu virus herpes simplex
Bronșită, pneumonie, sau esofagită cu virus herpes simplex cu debut înainte de vârsta de 1 lună
Hipotrofie staturo-ponderală
Pneumonie bacteriană recurentă fără confirmare bacteriologică
Herpes zoster (cel puțin 2 episoade sau mai mult de un dermatom)
Infecție cu Mycobacterium tuberculosis, localizare pulmonară
Leiomiiosarcom
Pneumonie limfoidă interstițială sau hiperplazie limfoidă pulmonară
Nefropatie HIV
Febră persistentă (cu durată > 1 lună)
Toxoplasmoză, cu debut înainte de vârsta de 1 lună
Varicelă diseminată



Definiția cazului de infecție HIV/SIDA

Clasa C (simptomatologie severă, SIDA) copii cu cel puțin una din bolile din **Tabelul 5**.

Manifestări clinice din clasa C

Tabel 5

Clasa C
Infecții bacteriene severe, multiple sau recurente (III). Orice combinație a cel puțin 2 infecții confirmate bacteriologic într-un interval de 2 ani, cum ar fi: septicemie, pneumonie, meningită, artrită, osteomielită, abcese viscerale. Se exclud: otita medie, abcese cutanate sau mucoase și infecții datorate cateterizării.
Candidoză esofagiană
Candidoză pulmonară (trahee, bronhii, plămâni)
Coccidioidomicoză diseminată (cu altă localizare sau în plus față de localizarea pulmonară, ganglionii hilari sau cervicali)
Cryptococoză extrapulmonară
Criptosporidiază sau isosporidiază cu diaree persistentă de peste o lună
Boală cu citomegalovirus cu debut după vârsta de o lună și localizare în altă parte decât în ficat, splină sau ganglionar
Retinită cu citomegalovirus
Encefalopatie HIV
Infecție cu virus herpes simplex. Ulcer cutaneomucos persistent cu durată >1 lună; sau bronșită, pneumonie sau esofagită cu orice durată, care afectează un copil în vârstă >1 lună.
Histoplasmoză diseminată (cu altă localizare sau în plus față de localizarea pulmonară, ganglioni hilari și cervicali)
Sarcom Kaposi
Limfom primar cerebral
Limfom Burkitt, imunoblastic, limfom cu celule mari de tip B sau limfom cu fenotip imunologic neprecizat
Infecție cu <i>Mycobacterium tuberculosis</i> de tip diseminat sau extrapulmonar
Infecție cu <i>Mycobacterium avium</i> sau <i>Mycobacterium kansasii</i> diseminată (cu altă localizare sau în plus față de localizarea pulmonară, piele, sau ganglionii hilari și cervicali)
Infecție cu alte mycobacterii sau specii de mycobacterii neidentificate, de tip diseminat (cu altă localizare sau în plus față de localizarea pulmonară, piele și ganglioni hilari sau cervicali)
Pneumonie cu <i>Pneumocystis carinii</i>
Leucoencefalopatie multifocală progresivă
Sepsis recurent cu <i>Salmonella</i> (netifoidică)
Toxoplasmoză cerebrală cu debut după prima lună de viață
Sindrom de emaciare HIV



Definiția cazului de infecție HIV/SIDA

Clasificarea clinică a infecției HIV la adult

Conform clasificării CDC, revizuită în 1993, adultul și adolescentul sunt clasificați în **clasa A** dacă prezintă una sau mai multe din manifestările listate în **Tabelul 6**, au documentată infecția HIV și nu au manifestări din grupa B sau C.

Persoana clasificată în **clasa B**, nu are manifestări din grupa C și îndeplinește următoarele condiții: manifestările clinice din **Tabelul 7** sunt cauzate de infecția cu HIV sau de scăderea imunității celulare SAU manifestările clinice sunt evolutive sau necesită asistență medicală.

Clasa C (simptomatologie severă, SIDA) caracterizează adulții cu cel puțin una din bolile din **Tabelul 8**.

Manifestări clinice la adult din clasa A

Tabel 6

Clasa A
Infecție HIV asimptomatică
Adenopatie persistentă generalizată
Infecție HIV acută (sindrom retroviral acut)

Manifestări clinice la adult din clasa B

Tabel 7

Clasa B
Angiomatoză bacilară
Candidoză orofaringiană
Candidoză vulvovaginală (persistentă sau cu răspuns slab la terapie)
Displazie cervicală (moderată sau severă) sau carcinom cervical <i>in situ</i>
Simptoame constituționale (febra 38,5°C sau diaree > 1 lună)
Leucoplazie păroasă orală
Herpes zoster (cel puțin 2 episoade sau 2 dermatoame)
Purpură trombocitopenică idiopatică
Listerioză
Boli inflamatorii pelvine (în special dacă sunt complicate cu abcese tubo-ovariene)
Neuropatie periferică



Definiția cazului de infecție HIV/SIDA

Manifestări clinice din clasa C

Tabel 8

Clasa C
Candidoză esofagiană
Candidoză pulmonară (trahee, bronhii, plămâni)
Cancer cervical invaziv
Coccidioidomicoză diseminată (cu altă localizare sau în plus față de localizarea pulmonară, ganglionii hilari sau cervicali)
Cryptococcoză extrapulmonară
Criptosporidioză sau isosporidiază cu diaree persistentă de peste o lună
Boală cu citomegalovirus
Retinită cu citomegalovirus
Encefalopatie HIV
Infecție cu virus herpes simplex. Ulcer cutaneomucos persistent cu durată >1 lună; sau bronșită, pneumonie sau esofagită cu orice durată.
Histoplasmoză diseminată (cu altă localizare sau în plus față de localizarea pulmonară, ganglioni hilari și cervicali)
Sarcom Kaposi
Limfom primar cerebral
Limfom Burkitt, imunoblastic, limfom cu celule mari de tip B sau limfom cu fenotip imunologic neprecizat
Infecție cu <i>Mycobacterium tuberculosis</i> cu orice localizare, pulmonară sau extrapulmonară
Infecție cu <i>Mycobacterium avium</i> sau <i>Mycobacterium kansasii</i> diseminată (cu altă localizare sau în plus față de localizarea pulmonară, piele, sau ganglionii hilari și cervicali)
Infecție cu alte mycobacterii sau specii de mycobacterii neidentificate, de tip diseminat (cu altă localizare sau în plus față de localizarea pulmonară, piele și ganglioni hilari sau cervicali)
Pneumonie cu <i>Pneumocystis carinii</i>
Pneumonie recurentă
Leucoencefalopatie multifocală progresivă
Sepsis recurent cu <i>Salmonella</i> (netifoidică)
Toxoplasmoză cerebrală cu debut după prima lună de viață
Sindrom de emaciare HIV



Definiția cazului de infecție HIV/SIDA

Clasificarea imunologică a infecției HIV

Atât copiii, cât și adulții sunt clasificați în funcție de valorile limfocitelor CD4 în trei categorii: fără imunodepresie celulară, cu imunodepresie moderată și cu imunodepresie severă. Valoarea care se ia în considerare este cea mai joasă valoare fie a numărului total de limfocite CD4, fie a procentului de limfocite CD4. Combinând cele două clasificări, se obțin clasele clinico-imunologice redate în **Tabelele 9, 10 și 11**.

Clasificarea infecției HIV pediatrice CDC Atlanta 1994

Tabel 9

Categorია imunologică	Categoriile clinice			
	N = fără semne sau simptome	A = semne sau simptome ușoare	B = semne sau simptome moderate	C = semne sau simptome severe
Fără dovezi de supresie imunologică	N1	A1	B1	C1
Supresie imunologică moderată	N2	A2	B2	C2
Supresie imunologică severă	N3	A3	B3	C3

Criteriile imunologice bazate pe numărul de limfocite CD4 și pe procentul acestora din totalul limfocitelor (CDC Atlanta, 1994)

Tabel 10

Categoriile imunologice	Vârsta copilului					
	Sub 12 luni		1 - 5 ani		6 - 12 ani	
	CD4/ μ L	%	CD4/ μ L	%	CD4/ μ L	%
Fără supresie imunologică	≥ 1500	≥ 25	≥ 1000	≥ 25	≥ 500	≥ 25
Supresie moderată	750-1499	15-24	500-749	15-24	200-499	15-24
Supresie severă	< 750	< 15	< 500	< 15	< 200	< 15

Categoriile clinice de infecție HIV la adulți (după CDC Atlanta, 1993)

Tabel 11

Categoriile după număr de celule CD4/ml	A-Asimptomatici/Infecție acută /Adenopatie generalizată persistentă	B-Simptomatic dar nu A sau C	C-Manifestări clinice de SIDA
≥ 500	A1	B1	C1
200 - 499	A2	B2	C2
< 200 (=indicator de SIDA)	A3	B3	C3



Tratamentul specific al infecției HIV

Agenții antiretrovirali

1. Inhibitori nucleozidici de revers transcriptază (INRT)

Analogii nucleozidici și nucleotidici mimează nucleotidele naturale, moleculele necesare construcției ARN și ADN. Pentru a deveni activi, analogii trebuie să sufere un proces de fosforilare prin intervenția unor enzime celulare. La intrarea în celulă, analogii nucleotidici sunt parțial fosforilați și, astfel, sunt cu un pas mai aproape de activare. După fosforilare, substanțele intră în competiție cu nucleotidele naturale pentru a fi incorporate prin acțiunea revers-transcriptazei în lanțurile de ADN nou sintetizate, oprind prematur formarea lor.

Azidothimidina (AZT) denumită și zidovudină (ZDV) este primul antiretroviral introdus în arsenalul terapeutic (1986).

Folosirea INRT în monoterapie a fost abandonată. AZT (ZDV) este uneori folosit singur în prevenirea transmiterii verticale a infecției și profilaxia post-expunere accidentală pentru prevenirea infecției profesionale. Ultimele recomandări, însă, merg în direcția folosirii de asocieri antiretrovirale și în aceste situații.

Biodisponibilitatea după administrarea orală este foarte bună pentru zalcitabină (ddC), stavudină (d4T) și lamivudină (3TC) (circa 85%) bună pentru AZT (60%) și slabă pentru didanosină (ddI) (30–40%). Eliminarea se face, în principal, prin excreția renală. Principalele reacții adverse: AZT (ZDV) supresie medulară, anemie și /sau neutropenie; ddI – pancreatită, neuropatie periferică; ddC –neuropatie periferică, stomatită; d4T –neuropatie periferică; 3TC –toxicitate minimă. Acidoza lactică, cu steatoza hepatică potențial fatală, poate să apară la oricare INRT, dar este rară.

2. Inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (INNRT)

INNRT au proprietatea de a se lega de situsul catalitic al RT virale. Nu au acțiune pentru HIV-2 (spre deosebire de INRT). INNRT pentru a fi activi nu necesită fosforilare intracelulară. Fiind inhibitori necompetitivi ai RT, au acțiune aditivă sau sinergică cu INRT.

Marele dezavantaj al acestor produse este inducția rapidă a rezistenței virale, dezavantaj care poate fi diminuat prin folosirea asocierilor cu alte antiretrovirale.

INNRT sunt metabolizați aproape exclusiv la nivelul ficatului.

Principalele efecte adverse constau în erupții cutanate, unele severe și modificări ale testelor hepatice.

3. Inhibitori de protează (IP)

IP, structural, sunt o gamă heterogenă de produși care intervin într-o etapă mai târzie a procesului de replicare virală decât IRT. Fiind molecule peptidomimetice, IP se leagă de situsul catalitic al *proteazei*,



Tratamentul specific al infecției HIV

enzimă virală cu rol critic în clivarea poliproteinelor virale imature, etapă importantă a replicării, de succesul căreia depinde apariția virionilor infectanți. IP sunt activi atât în celulele nou-infectate cât și în celulele aflate în stare de latență.

Absorbția digestivă este cuprinsă între 65% și 80% pentru RTV, respectiv indinavir (IDV) și nelfinavir (NFV), și mult mai redusă pentru saquinavir (SQV). Metabolizarea IP are loc la nivel hepatic, fiind realizată de către citocromul P450, căruia îi pot inhiba diferitele izoenzime (din acest motiv IP au numeroase interferențe cu alte medicamente). Toți reprezentanții acestei clase au un potențial ridicat de a dezvolta rezistență încrucișată.

Reacțiile adverse principale sunt: hemoragiile spontane la pacienții hemofilici, tulburări metabolice, tulburări digestive. Tulburările metabolice raportate sunt: diabet zaharat, hiperlipidemie, distribuție anormală a țesutului adipos (ceafă de bizon, acumulare de grăsime pe abdomen – „crix belly”, lipomatoza multiplă simetrică, lipoatrofie periferică și la nivelul feței). Circa 4% din bolnavii tratați cu IDV dezvoltă litiază renală.

Acționând la niveluri diferite față de IRT, au efecte aditive sau sinergice cu aceștia. Rezistența încrucișată se manifestă între medicamentele din cadrul aceleiași clase. Sunt semnalate și rezistențe apărute între clase.

4. Inhibitori de fuziune (IF)

Sunt glicopeptide care blochează pătrunderea virusului prin intermediul glico-proteinelor virale: gp41, gp120.

Aderența la tratamentul antiretroviral joacă un rol crucial în succesul terapeutic. Aderența insuficientă este cauza majoră a nivelului medicamentos sub-terapeutic, selecția rezistenței și eșecului terapeutic. Nivelul aderenței reprezintă un prognostic nu numai pentru evoluția parametrilor de laborator, dar și pentru frecvența spitalizărilor și mortalitate. Aderența influențează direct evoluția clinică și, chiar în condițiile unei diagnosticări întârziată, tratamentul poate fi eficient dacă este menținută o aderență excelentă.

Îmbunătățirea aderenței se face prin informarea și motivarea pacientului, acompaniate de educare în sensul ameliorării comportamentului de administrare a medicației, pentru un management de succes al schemelor terapeutice complexe.

Informațiile oferite pacientului vor fi cele legate de virus, beneficiile și riscurile tratamentului, în general dar și informații

Importanța aderenței



Tratamentul specific al infecției HIV

privind schema actuală de tratament, instrucțiuni specifice pentru pregătirea dozei. Consecințele non-aderenței sunt importante în influențarea nefavorabilă a terapiei.

Motivația este definită ca toate variabilele care încurajează sau descurajează aderența. Acestea pot include atitudini și prejudecăți despre tratamentul HIV sau o medicație specifică, suport social, gradul de încredere în personalul medical, statusul psihologic al pacientului și prezența altor priorități din viața pacientului, cum ar fi nevoia financiară pentru asigurarea hranei, locuinței sau școlarizării. Confuziile sau concepțiile greșite privind etiologia SIDA pot anula eforturile de inițiere și menținere a terapiei. La pacienții asimptomatici, aderența este afectată negativ de cursul terapeutic lung și lipsa unei relații directe între efectul medicamentelor și ameliorarea simptomelor. Lipsa confidențialității, teama dezvăluirii diagnosticului, stigmatizarea, pierderea locului de muncă, teama de respingere și prejudiciul social asociat infecției cu HIV/SIDA pot de asemenea abate pacientul de la menținerea unei scheme antiretrovirale.

Pacientul trebuie să fie învățat să-și organizeze activitățile zilnice ținând cont de administrarea pastilelor; să-și identifice metode de a-și reaminti dozele; metode de a-și lua medicamentele într-o manieră confidențială, dacă aceasta este dorită; să recunoască reacțiile adverse și să-și dezvolte un mecanism de apărare și să-și planifice în avans plecările de acasă, schimbările rutinei și periodicitatea refacerii stocului de medicamente.



Referințe

1. **Benea Elisabeta O., Streinu-Cercel A.** – Managementul bolnavului cu infecție HIV, Institutul Matei Balș, *București, 2001.*
2. **CDC.** – Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection – *MMWR 1998, 47: RR-4.*
3. **Eron J** – HIV Pathogenesis – 4th Conference on Retroviruses, *11 Jan 1997.*
4. **Philippe van de Perre** – Laboratory Diagnostics and Monitoring, CME HIV Education course, *2003.*
5. **Gerald Friedland** – Counseling on adherence, CME HIV Education course, *2003.*
6. **Hanneke Schuitemaker** – Natural History and Pathogenesis of HIV Infection, CME HIV Education course, *2003.*
7. **Joep M.A. Lange** – Principles of Antiretroviral Therapy, CME HIV Education course, *2003.*
8. **MMWR** – 1994 revised classification system for Human Immunodeficiency Virus infection in children less than 13 years of age; *Vol 43, No RR12; 01, 09/30/1994.*
9. **MMWR** – 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults, vol. 41, no. 51; 961, 25/12/1992.
10. **Pizzo P, Wilfert C** **Pediatric AIDS** – Williams & Wilkins, *Baltimore, USA, 1991.*
11. **Sande M, Volberding P** – The medical management of AIDS – W.B.Saunders Company, Philadelphia, *USA, 1997.*
12. **Streinu-Cercel A., Petrea S.** – Manual pentru îngrijirea copilului infectat cu HIV, RAA, IBI, *București, 2004.*
13. **Ties Boerma** – Epidemiology of HIV/AIDS, CME HIV Education course, *2003.*
14. **UNAIDS** – 2004 Report on the global AIDS Epidemic, *June 2004.*
15. **US Department of Health and Human Services** – Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infections, *January 20, 2004.*
16. **US Department of Health and Human Services** – Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adult and Adolescent, *March 23, 2004.*



Dictionar

anticorpi monoclonali	un anticorp produs de o singură clonă de celule și, în consecință, un singur tip pu omogen de anticorp
antigenă	o substanță capabilă să genereze producția unui anticorp
bisexual	denumeste angajarea în relații heterosexuale și homosexuale
CDC	Centers for Diseases Control and Prevention
celulele dendritice	celule cu origine din creasta neurală, implicate în procese extensive; intervin în producția timpurie de melanină
chemokinic	citokine polipeptidice care sunt chemotactice și chemokinetice, stimulând mișcarea și atragerea leucocitelor
cromogenă	capabilă să genereze o culoare caracteristică, ce poate fi folosită în identificarea ei
demografie	studiul populației, ce se referă la mărime, diversitate, fertilitate, mortalitate, rata de creștere, distribuția pe vârste, migrațiune și statistici legate de viață
dermatomer	suprafața metamerică a integumentului embrionar
dermatom	suprafață a pielii inervată de un singur nerv spinal posterior
doză infectantă	capabilă să transmită infecția
encefalopatie	manifestare clinică constând din tulburări cognitive sau motorii ce perturbă activitatea cotidiană, cu evoluție de la săptămâni la luni, în absența altor afecțiuni care ar putea să inducă un tablou clinic asemănător. Excluderea acestora se face prin examinarea lichidului cefalorahidian fie prin tomografie computerizată/rezonanță magnetică/autopsie.
endemic	prezent într-o comunitate sau în mijlocul unui grup de oameni; se referă la o boală cu prevalență continuă într-o regiune
fenotip	manifestare a genotipului sau manifestarea combinată a mai multor genotipuri diferite
filogenie	dezvoltarea evolutivă a unei specii, ca parte distinctă a ontogeniei, dezvoltarea unui individ
flow-citometrie	analiza materialului biologic prin detectarea proprietăților fluorescente sau de absorbție a luminii ale celulelor sau fracțiilor subcelulare, cum ar fi cromozomii, în timpul trecerii în flux subțire cu ajutorul unei raze laser
genom	totalul genelor unui set de cromozomi, găsit la formele de viață superioare (setul haploid dintr-o celulă eukariotă) sau aranjamentul liniar simplu, dar similar funcțional, ce se găsește în bacterii și virusuri



Dictionar

glicoproteină	proteină ce conține cantități mici de carbo-hidrat (proteine conjugate)
heterosexualitate	orientare sexuală către o persoană de sex opus
HLA	complexul de histo-compatibilitate majoră la specia umană; cu ajutorul acestui complex sunt prezentate antigenele specifice sau nespecifice oricărei celule din organism
homosexualitate	atracție erotică, predispoziție sau activitate, inclusiv raport sexual, între indivizi de același sex, în special după pubertate
încărcătură virală	varianta cantitativă a testului PCR, ce estimează numărul virușilor pe ml de sânge. Este necesar în evaluarea eficienței tratamentului.
incidență	numărul de evenimente noi specificate, de exemplu numărul de persoane care se îmbolnăvesc de o anumită boală într-o perioadă specificată, dintr-o populație anume
leucoplazie păroasă	pată sau placă albă pe mucoasa cavității bucale (localizată pe obraz, gingie sau limbă), ce poate deveni canceroasă
limfadenopatie	mărirea în volum a glandelor limfatice, rezultat al inflamației locale sau sistemice
material genetic	care formează informația genetică, un sistem prin care combinații specifice de trei nucleotide consecutive dintr-o moleculă de ADN controlează inserția unui singur aminoacid specific în spațiul lui dintr-o moleculă proteică
metameric	trăsătură a structurii anatomice ce se exprimă ca serie repetitivă de structuri omoloage, cum ar fi vertebre, coaste, mușchi intercostali și nervi spinali
mialgie	durerea unui mușchi sau a mai multor grupe musculare
neurotropism	afinitate pentru sau localizare selectivă în țesutul nervos
nosocomială	denumeste o nouă afecțiune (diferită de boala originală a pacientului) asociată cu îngrijirea din spital, cum ar fi o infecție dobândită în spital
pandemie	boală care afectează populația dintr-o regiune întinsă, țară sau continent; epidemie extinsă
perinatal	care are loc în timpul perioadei de dinainte, din timpul sau de după naștere, de exemplu, după săptămâna 28 de gestație și în primele 7 zile după naștere
procesul epidemiologic	metodă sau mod de acțiune folosită în atingerea unui rezultat așteptat; progresia naturală, dezvoltarea sau secvențele de evenimente, care intervin în desfășurarea unei boli



Dictionar

rash	erupție pe tegument; termenul medical se referă doar la exantem
rată de divergență	mișcare sau împrăștiere individuală sau în direcții diferite
rată de mutație	măsoară frecvența unui eveniment într-o populație definită. Componentele unei rate sunt: numărătorul (numărul evenimentelor), numitorul (populația cu riscul de a suporta evenimentul), perioada specifică în care evenimentul se produce, și de obicei, un amplificator, la puterea 10, care poate face posibilă exprimarea ratei ca un număr întreg.
retrovirus	virus cu material genetic inclus în ARN. Are nevoie de revers-transcriptază pentru a-și transforma ARN-ul într-un ADN proviral
revers transcriptază	ADN polimerază ARN dependentă, prezentă în virionii virusurilor ARN
seroconversie	dezvoltarea de anticorpi detectabili în sânge direcționați împotriva agenților infecțioși. De obicei durează un timp dezvoltarea anticorpilor după expunerea inițială la un antigen.
sindrom	combinație de semne și simptome asociate unui proces morbid, care constituie împreună aspectul unei boli
sistem imunitar	complex de componente celulare, moleculare și genetice ce relaționează pentru a furniza apărarea (răspunsul imunitar) împotriva organismelor sau substanțelor străine și celulelor native aberante
spectrofotometric	dispozitiv care măsoară cantitatea de lumină ultravioletă absorbită de o substanță
timp de înjumătățire	timpul, dintr-o reacție chimică (sau enzimatică), pentru ca jumătate din substanță (substrat) să fie convertită sau să se elimine
viremic	prezența virusului în sânge
virion	particula completă de virus care este structural intactă și infectantă
virulență	puterea unui patogen de provocare a unei boli; exprimată numeric ca raportul dintre numărul de cazuri de infecții evidente și numărul total de infectați



Acest curs din suita **HIVability** a fost realizat de **Fundația Romanian Angel Appeal** cu sprijinul următorilor parteneri:

- Institutul de Boli Infecțioase „Profesor Dr. Matei Balș“ București acreditat de Universitatea de Medicină și Farmacie „Dr. Carol Davila“ București și Colegiul Medicilor din România
- Comisia Națională de Luptă Anti-SIDA a Ministerului Sănătății
- Ministerul Sănătății: Direcția Generală de Sănătate Publică și Inspecție Sanitară de Stat.

Finanțator:



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

**Unitatea de Management a
Proiectului Fondului Global și a
Băncii Mondiale**

***Program Finanțat de Fondul Global de
Combatere a HIV/SIDA, TBC și Malariei***



Romanian Angel Appeal
Str. Rodiei nr. 5, Sector 3 – București, 030956, România
Tel: 323 68 68, Fax: 323 24 90
E-mail: emc@hivability.ro, raa@raa.ro
www.hivability.ro; www.raa.ro