

Quiz FMH / FMH-Quiz (13)

Présentation du cas clinique:

Marie-Christine, un nourrisson de 6 semaines, vous est présentée le 8 janvier 2001 par sa grand-mère pour une «bronchite». La température rectale est de 37,7° C, la fréquence respiratoire 65/minute, l'expiration est prolongée; cliniquement pas de cyanose visible, la saturométrie sous air est néanmoins à 87% avec une bonne réponse à l'administration d'O₂.

Question 1:

Le tableau clinique de Marie-Christine et la saison (janvier!) sont bien compatibles avec une maladie infectieuse virale. Quel virus?

Question 2:

L'agent viral en question ne sera toutefois pas retrouvé dans les sécrétions de Marie-Christine. La mère de l'enfant vous dit que Marie-Christine a présenté pendant la deuxième semaine de vie une rougeur des conjonctives qui a disparu spontanément. Marie-Christine a été traitée jusqu'il y a 10 jours avec des gouttes nasales pour une rhinite. Formule sanguine complète: hémoglobine 112 g/L (valeurs normales: 100–150), globules blancs $9.7 \times 10^9/L$ (valeurs normales: 4.0–13.5) répartition: neutrophiles non segmentés 3%, neutrophiles segmentés 19%, lymphocytes 65%, éosinophiles 13%, basophiles 0%, plaquettes $264 \times 10^9/L$ (valeurs normales: 150–350). Ces informations sont bien compatibles avec une autre **maladie infectieuse**. Laquelle?

Question 3:

Par ailleurs il y a quelques jours on vous a présenté un nourrisson (Hans) de 7 semaines avec une «bronchite» similaire. Il s'agit de l'enfant d'une ancienne toxicomane *VIH*-positive. Pendant la grossesse la mère a refusé tout traitement antirétroviral. L'accouchement s'était fait par voie basse et l'enfant est actuellement nourri au sein. Vous suspectiez une infection respiratoire dangereuse. Laquelle?

Question 4:

Vous suspectez chez Hans une infection par le virus *VIH*. Comment diagnostiquez-vous cette infection?



Fallvorstellung:

Marie-Christine, ein 6 Wochen alter weiblicher Säugling, wird von der Grossmutter am 8. Januar 2001 im Zusammenhang mit einer «Bronchitis» vorgestellt. Die rektale Temperatur beträgt 37.7°C , die Atemfrequenz 65/Minute, das Expirium ist leicht verlängert. Klinisch ist keine sichere Zyanose feststellbar, die Oxymetrie zeigt jedoch eine pathologisch zu tiefe Sauerstoffsättigung von 87%, die gut auf Sauerstoffgabe anspricht.

Frage 1:

Das Krankheitsbild von Marie-Christine ist vereinbar mit einer viralen Ursache. Welcher häufige virale Erreger ist aufgrund der Klinik und der Jahreszeit (Januar!) wahrscheinlich?

Frage 2:

Der oben vermutete virale Erreger wurde jedoch bei Marie-Christine im Nasensekret nicht nachgewiesen. Sie ergänzen die Anamnese mit der dazugekommenen Mutter. Diese beschreibt eine leichte, spontan abheilende Bindehautrötung in der zweiten Lebenswoche und später eine behinderte Nasenatmung, die bis vor 10 Tagen mit Nasentropfen behandelt wurde. Blutbild: Hämoglobin 112 g/L (Norm: 100–150), Leukozyten $9.7 \times 10^9/\text{L}$ (Norm 4.0–13.5); Verteilung: stabkernige Neutrophile 3%, segmentkernige Neutrophile 19%, Eosinophile 13%, Basophile 0%, Lymphozyten 65%, Thrombozyten $264 \times 10^9/\text{L}$ (Norm: 150–350). Welche **Infektionskrankheit** vermuten Sie aufgrund dieser Anamnese und des Blutbildes?

Frage 3:

Zudem haben Sie vor wenigen Tagen Hans, einen 7 Wochen alten Knaben, mit einem ähnlichen bronchitischen Krankheitsbild betreut. Der Knabe ist Sohn einer ehemals drogenabhängigen und bekannt HIV-positiven Mutter. Die Mutter hatte während der Schwangerschaft eine antiretrovirale Therapie abgelehnt, ihr Kind vaginal geboren und anschliessend gestillt. An welche gefährliche Erkrankung der Luftwege dachten Sie aufgrund dieser Anamnese?

Frage 4:

Sie befürchten nun bei Hans eine HIV-Erkrankung. Welche Bluttests sollten jetzt umgehend zur Bestätigung dieser Diagnose durchgeführt werden?



Solutions

Réponse 1:

Virus respiratoire syncytial (diagnostic différentiel: virus *parainfluenza*, *influenza*, *adénovirus*).

Réponse 2:

Infection à *chlamydia trachomatis*.

Réponse 3:

Pneumonie à *pneumocystis carinii* (ou infection par un autre germe opportuniste) lors d'infection au VIH, éventuellement une PIL (pneumopathie interstitielle lymphocytaire).

Réponse 4:

- Recherche de l'ADN ou de l'ARN du VIH ou par PCR
- Recherche de l'antigène p24 du VIH

PS.:

Effectuer une sérologie pour le VIH est une réponse erronée!

Commentaire:

Chez un nourrisson de quelques semaines de vie, se présentant en hiver avec une toux sèche, un état subfébrile, une tachypnée, un expirium prolongé et une hypoxie, on songe en premier lieu à une bronchiolite virale (infection respiratoire avec signes d'obstruction des voies aériennes). Une telle affection peut toucher 20 à 30% des nourrissons dans leur première année de vie.

Les agents les plus fréquents de bronchiolite aiguë, par ordre de fréquence, sont le virus respiratoire syncytial (VRS) (50%), le *parainfluenza* (25%), l'*influenza* (5%), et l'*adénovirus* (5%).

L'âge de survenue des premiers épisodes (et aussi des plus sévères) est entre 2 et 6 mois. Le VRS est à considérer avant tout lorsqu'il y a un caractère épidémique.

Dans l'évaluation d'un tel patient il est important de préciser l'anamnèse de contagion: s'il s'agit d'une bronchiolite virale, on retrouve généralement la notion de rhume banal chez un proche (enfant plus grand ou adulte). Dans la présentation clinique, on note généralement de la fièvre, pouvant être élevée. Les sécrétions nasales sont sereuses à collantes. Une irritabilité, des difficultés alimentaires et des vomissements accompagnent souvent le tableau, surtout chez les tout petits. Des sibilances expiratoires et des ronchis sont audibles à l'auscultation.

Les symptômes progressent sur 3 à 7 jours et la résolution intervient en 2 à 5 jours. Le VRS (ainsi que les autres virus cités ci-dessus) peut être mis en évidence dans les sécrétions nasopharyngées par détection d'antigène (ELISA ou immunofluorescence), possible également par test rapide pour le VRS. Cette recherche n'est généralement pas nécessaire, sauf si l'enfant doit être hospitalisé (pour des raisons d'hygiène hospitalière, ce virus étant très contagieux), ou si l'évolution clinique amène des doutes quant au diagnostic.

Dans le cas de Marie-Christine, l'anamnèse néonatale a révélé un indice évocateur d'une autre étiologie à l'affection respiratoire: une conjonctivite pendant la deuxième semaine de vie, qui est souvent le premier signe d'une infection à *chlamydia trachomatis* acquise per partum.

Trente à 50% des enfants nés de mère *chlamydia* positive (infection génitale souvent asymptomatique et de longue durée) développent une conjonctivite après un temps d'incubation de 5 à 14 jours. La présentation clinique peut être très variable, allant d'une légère injection conjonctivale, avec peu de sécrétions mucoïdes, à une conjonctivite sévère, avec sécrétions purulentes copieuses et chémosis.

La moitié de ces nouveau-nés ont aussi une infection nasopharyngée, dont la majorité reste asymptomatique, mais peut persister pendant plusieurs années.

Une pneumonie se développe chez environ 30% des nourrissons ayant une infection nasopharyngée. Les manifestations surviennent alors entre 4 et 12 semaines de vie (minimum 2 semaines, maximum 4 mois), progressivement, avec une toux brève (staccato), souvent précédée d'une rhinorrhée mucoïde (1-2 semaines),

typiquement sans fièvre, avec tachypnée, râles à l'auscultation, pas de sibilances (ou exceptionnellement).

L'image radiologique n'est pas spécifique, montrant généralement une hyperinflation, des infiltrats diffus d'aspect variable, des atelectasies. Une éosinophilie sanguine (> 300) est fréquente.

Sans traitement, le décours est typiquement prolongé (4 à 8 semaines), rarement sévère, avec des apnées.

Le diagnostic se fait par immunofluorescence sur un frottis (conjonctival ou nasopharyngé selon la clinique), qui doit comporter des cellules, car il s'agit d'un germe intracellulaire. Il existe aussi une PCR (polymerase chain reaction) très sensible et spécifique. La présence d'IgM spécifiques dans le sérum peut également servir au diagnostic.

L'érythromycine orale pour 10 à 14 jours est le traitement de choix pour la conjonctivite, éradique le portage et prévient ainsi la pneumonie, d'où l'importance de rechercher cette étiologie lorsqu'une conjonctivite survient dans la 2^e semaine de vie; le même traitement sera donné pendant 2 à 3 semaines en cas de pneumonie. Le diagnostic différentiel de coqueluche peut également être évoqué devant le tableau clinique présenté par Marie-Christine; à cet âge-là, les apnées sont souvent au premier plan et une leucocytose (jusqu'à 60 000) avec lymphocytose (> 10 000) est souvent présente.

Quant au cas du petit Hans, l'anamnèse maternelle fait suspecter une pneumonie à *pneumocystis carinii* (PCP), infection opportuniste fréquente et souvent sévère, dans l'infection VIH dans les premiers mois de vie. L'enfant décrit est clairement à risque d'infection VIH (20-40%) puisque sa mère a refusé les mesures de prévention de l'infection verticale par le VIH (antirétroviraux pendant la grossesse, césarienne élective, pas d'allaitement). Elle n'a certainement pas non plus donné de cotrimoxazole à son enfant, prophylaxie du *pneumocystis carinii* qui doit être prescrite à tout enfant né de mère VIH-positive dès la 6^e semaine de vie, jusqu'à exclusion de l'infection VIH ou pendant toute la première année de vie, puis selon le taux de CD4.

Les manifestations d'une pneumonie à PCP sont non spécifiques et incluent de la fièvre, souvent élevée, une toux non-productive, une détresse

respiratoire et surtout une hypoxie, qui peut être sévère.

La radiographie montre généralement des infiltrats réticulo-nodulaires bilatéraux débutant dans les régions péri-hilaires, mais des images très diverses peuvent se voir. Un lavage bronchoalvéolaire est nécessaire au diagnostic, qui se fait par mise en évidence directe de l'organisme dans le liquide de lavage.

Le traitement nécessite du cotrimoxazole à haute dose (20 mg/kg/j de triméthoprim) pendant 3 semaines. D'autres infections respiratoires opportunistes sont évidemment possibles (*CMV*, *tuberculose*, *candida*...), mais moins fréquentes.

Une PIL (pneumonie interstitielle lymphoïde), entité particulière au *VIH* de l'enfant, correspondant à une hyperplasie lymphoïde nodulaire dans l'épithélium bronchique, possiblement liée à une infection par le virus Epstein-Barr, serait inhabituelle à cet âge (survient après l'âge d'un an, pic autour de 2 ans). Elle peut se manifester par une toux, une dyspnée et une hypoxie, mais est souvent asymptomatique. Le diagnostic se fait par biopsie pulmonaire. Enfin, malgré l'exposition au *VIH*, les étiologies courantes de bronchites et pneumonies restent les plus probables.

A cet âge, et jusque vers l'âge de 18 mois, le diagnostic d'infection *VIH* ne peut se faire par la sérologie, car les anticorps sont passivement transmis par la mère et peuvent persister longtemps (médiane 9–10 mois). Une méthode virologique est donc nécessaire, la plus sensible étant la PCR (ARN ou ADN). La recherche de l'antigène p24 du virus *VIH* serait spécifique, mais moins sensible. Pour confirmer une infection *VIH*, il faudrait 2 tests positifs sur 2 prises de sang distinctes. Pour l'exclure, il faudrait 2 PCR négatives, les 2 après l'âge d'un mois, l'une au moins après l'âge de 4 mois.

Références:

- Welliver JR, Welliver RC. Bronchiolitis. *Pediatr Rev* 1993; 14: 134–9.
- Henderson FW, Clyde WA, Collier AM, et al. The etiologic and epidemiologic spectrum of bronchiolitis in pediatric practice. *J Pediatr* 1979; 95: 183–90.
- Hammerschlag MR, Chandler JW, Alexander ER et al.: Longitudinal studies on chlamydial infections in the first year of life. *Pediatr Infect Dis J* 1: 1982; 395–401.
- Jain S. Perinatally acquired chlamydia trachomatis associated morbidity in young infants. *J Matern Fetal Med* 1999; 8: 130–3.

- Abrams EJ. Opportunistic infections and other clinical manifestations of HIV disease in children. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47: 79–108.
- 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43 / RR-12: 1–10.

Virginie Masserey-Spicher, Berne

Adresse de l'auteure:

Dr. Virginie Masserey Spicher
Division épidémiologie et maladies infectieuses
Office Fédéral de la Santé Publique
Schwarztorstrasse 96
3003 Berne
Tél. 031 322 71 65
Fax 031 323 87 95
e-mail: Virginie.Masserey@bag.admin.ch

Lösungen

Antwort 1:

RSV (DD: *Parainfluenzavirus*, *Influenzavirus*, *Adenovirus*).

Antwort 2:

Chlamydia-trachomatis-Infektion.

Antwort 3:

Pneumocystis carinii Pneumonie (oder sonstige opportunistische Infektion) bei *HIV*-Infektion, eventuel eine LIP (Lymphozytäre interstitielle Pneumopathie).

Antwort 4:

- HIV* DNA- oder RNA-Nachweis durch PCR
- HIV* p24-Antigentest

PS.:

HIV-Sérologie ist eine falsche Antwort!

Kommentar:

Bei einem einige Wochen alten Säugling, der sich im Winter mit einem trockenen Husten, subfebrilen Temperaturen, einer Tachypnoe, einem verlängerten Expirium und einer Hypoxie

präsentiert, denkt man in erster Linie an eine virale Bronchiolitis (Atemwegsinfekt mit Zeichen einer Obstruktion der Atemwege). Diese Symptomatologie kann 20–30% der Säuglinge im ersten Lebensjahr erfassen.

Die häufigsten Erreger einer akuten, schweren Bronchiolitis sind folgende: der *Respiratory syncytial Virus (RSV)* 50%, *Parainfluenzavirus* 25%, *Influenzavirus* 5%, *Adenovirus* 5%. Das Alter des Auftretens der ersten Episoden (und auch der schwersten), liegt zwischen 2 und 6 Monaten. Beim RSV ist vor allem zu beachten, dass er einen epidemischen Charakter aufweist.

Bei der Evaluation eines solchen Patienten ist die Aufnahme der Kontaktanamnese wichtig. Handelt es sich um eine virale Bronchiolitis, so findet man im allgemeinen einen banalen Schnupfen bei einer Kontaktperson (älteres Kind oder Erwachsener).

Klinisch findet man gewöhnlich Fieber, das zum Teil sehr hoch sein kann. Die Nasensekretion ist flüssig bis klebrig. Eine Irritabilität, Ernährungsschwierigkeiten und Erbrechen begleiten häufig die Symptomatik, vor allem bei den Kleinen. Ein pfeifendes Expirium und Röcheln sind bei der Auskultation hörbar.

Die Symptome nehmen während 3–7 Tagen zu und die Besserung folgt in 2–5 Tagen. Der RSV (gleich wie die anderen hier erwähnten Viren), können im Nasopharyngealsekret in einem Antigentest nachgewiesen werden (ELISA oder Immunfluoreszenz), oder auch in einem RSV-Schnelltest. Dieser Nachweistest ist nicht generell nötig, – ausser wenn das Kind hospitalisiert werden muss- (aus Spitalhygienegründen, da der Virus sehr ansteckend ist), oder wenn der klinische Verlauf diagnostische Zweifel hervorruft.

Im Fall von Marie-Christine hat die neonatale Anamnese einen Hinweis für eine andere Ursache für die Atemwegsaffektion gegeben: nämlich eine Konjunktivitis während der zweiten Lebenswoche, welche oft ein erstes Zeichen für eine während der Geburt erworbene *Chlamydieninfektion* ist.

30–50% der Kinder, welche von chlamydienpositiven Müttern geboren wurden (oft asymptomatische, lang dauernde Genitalinfekte) entwickeln nach einer Inkubationszeit von 5–14 Tagen eine Konjunktivitis. Die klinische Präsentation ist sehr variabel, kann von einer leichten conjunctivalen Injektion mit wenig schleimigem Sek-

ret bis zu einer schweren Konjunctivitis mit reichlich eitrigem Sekret und Chemose reichen. Die Hälfte dieser Neugeborenen haben auch eine nasopharyngeale Infektion, welche mehrheitlich asymptomatisch bleibt, aber mehrere Jahre persistieren kann.

Eine Lungenentzündung entwickelt sich bei ungefähr 30% der Säuglinge mit einer nasopharyngealen Infektion. Die Symptome treten also zwischen 4 und 12 Lebenswochen auf (frühestens nach 2 Wochen, spätestens nach 4 Monaten), sind zunehmend, mit einem kurzen Husten (staccato) beginnend, oft in der Folge einer schleimigen Nasensekretion (1–2 Wochen), typischerweise ohne Fieber, Tachypnoe, Röcheln bei der Auskultation, kein Pfeifen (oder nur ausnahmsweise).

Das radiologische Bild ist nicht spezifisch, zeigt in der Regel eine Ueberblähung, diffuse Infiltrate von unterschiedlichem Aspekt, Atelektasen. Eine Bluteosinophilie (über 300) ist häufig.

Ohne Behandlung ist der typische Krankheitsverlauf langdauerend (4–8 Wochen), selten schwer und mit Apnoen.

Die Diagnose wird mit Immunfluoreszenzmethode gestellt mit einem Abstrich (je nach Klinik conjunctival oder nasopharyngeal), welcher Zellen enthalten muss, da es sich um einen intrazellulären Keim handelt. Es existiert auch ein PCR-Test (Polymerasekettenreaktion), der sehr sensibel und spezifisch ist. Der Nachweis von spezifischen IGM im Serum kann ebenfalls zur Diagnose verwendet werden.

Erythromycin per os während 10–14 Tagen ist die Therapie der Wahl für die Konjunctivitis, eliminiert das Trägertum und verhindert die Pneumonie, weshalb es so wichtig ist nach dieser Ursache zu suchen, wenn eine Konjunctivitis in der 2. Lebenswoche persistiert. Die gleiche Behandlung während 2–3 Wochen ist bei einer Pneumonie indiziert.

Die Differentialdiagnose einer Pertussis kann ebenfalls bei der klinischen Symptomatik, welche Marie-Christine präsentierte, in Betracht gezogen werden. In diesem Alter stehen oft die Apnoen im Vordergrund und eine Leukozytose (bis 60 000) mit Lymphozytose (über 10 000).

Was den Fall des kleinen Hans betrifft, lässt die mütterliche Anamnese eine *Pneumocystis carinii*-Pneumonie (PCP) vermuten, eine häufige und oft schwere opportunistische Infektion bei

der HIV-Infektion in den ersten Lebensmonaten. Das beschriebene Kind hat eindeutig das Risiko einer HIV-Infektion (20–40%), da die Mutter die Massnahmen zur Vorbeugung der verticalen Infektion des HIV verweigert hat (antiretrovirale Therapie während der SS, Wahlkeiserschnitt, kein Stillen). Sie hat ihrem Kind wahrscheinlich auch kein Cotrimoxazol als Prophylaxe einer *Pneumocystis carinii*-Infektion verabreicht, das Kindern einer HIV positiven Mutter ab der 6 Lebenswoche bis zum Ausschluss einer HIV-Infektion oder während des ganzen ersten Lebensjahres und anschliessend je nach CD4-Zahl verschrieben wird.

Die Symptome einer PC-Pneumonie sind unspezifisch und schliessen Fieber mit ein, oft hohes, einen nicht produktiven Husten, eine Atemdepression und vor allem eine Hypoxie, welche schwer sein kann.

Die Radiographie zeigt in der Regel bilaterale, reticulonoduläre Infiltrate, ausgehend von den perihilären Regionen, kann aber auch ganz andere Bilder aufweisen. Zur Diagnostik ist eine bronchoalveoläre Lavage nötig, um die Organismen direkt in der Lavageflüssigkeit sichtbar machen zu können.

Die Therapie verlangt Cotrimoxazol in hohen Dosen (20 mg/kg/Tag Trimethoprim) während 3 Wochen. Andere opportunistische Atemweginfektionen sind auch möglich (CMV, Tuberkulose, *Candida*...), sind aber weniger häufig.

Eine LIP (lymphozytäre interstitielle Pneumopathie), welche typischerweise beim Kind mit HIV vorkommt, mit einer lymphonodulären Hyperplasie im Bronchialepithel einhergeht, die wahrscheinlich auf Grund einer Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus zustande kommt, wäre für dieses Alter sehr ungewöhnlich (tritt nach dem Alter von 1 Jahr auf, Spitze um das 2. Jahr). Sie kann sich äussern mit einem Husten, einer Dyspnoe und einer Hypoxie, bleibt aber oft asymptomatisch. Die Diagnose wird mit einer Lungenbiopsie gemacht. Schlussendlich bleiben trotz der HIV-Exposition die geläufigen Bronchitiden und Pneumonien die wahrscheinlichsten.

In diesem Alter, und bis zum Alter von 18 Monaten, kann die Diagnose einer HIV-Infektion nichtserologisch gemacht werden, da die Antikörper passiv von der Mutter übertragen werden und lange persistieren können (im Mittel 9–10 Monate). Eine virologische Methode ist deshalb nötig, wobei die empfindlichste die DNA-PCR-

oder RNA-PCR-Methode ist. Die Suche nach dem Antigen p24 des HIV wäre spezifisch, ist aber wenig empfindlich. Zur Bestätigung einer HIV-Infektion braucht es 2 positive Tests in 2 verschiedenen Blutproben. Zum Ausschluss braucht es 2 negative PCR-Tests, beide nach dem Alter von 1 Monat, einer frühestens nach dem Alter von 4 Monaten.

Literatur:

Siehe französischer Text.

Virginie Masserey-Spicher, Bern

Übersetzung: Cornelia Heller, Meilen

Adresse der Autorin:

Dr Virginie Masserey Spicher
Division épidémiologie et maladies infectieuses
Office Fédéral de la Santé Publique
Schwarztorstrasse 96
3003 Bern
Tel. 031 322 71 65
Fax 031 323 87 95
E-Mail: Virginie.Masserey@bag.admin.ch