

Zakażenie wirusem grypy H1N1 wiktające ciążę bliźniaczą: opis przypadku

Jose F. Bestard, MD, Phuket Tantivit, MD, Spencer Kellogg, MD, FACOG

Wirus grypy A jest jednociowym, otoczkowanym wirusem RNA z rodziny ortomyksowirusów, który zawiera glikoproteiny powierzchniowe H i N. Ten wirus stale wytwarza nowe kombinacje glikoprotein powierzchniowych.¹ Wirus grypy A atakuje ssaki i przenosi się przez kropelki aerozolu i płyny ciała. Jest on znaną przyczyną grypy i atypowego zapalenia płuc na całym świecie. Do najczęstszych objawów należą gorączka, kaszel i ból gardła. Zalecenia dotyczące corocznych szczepień mają już ustaloną pozycję. Ciąża zwiększa ryzyko powikłań zakażenia wirusem grypy.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) zidentyfikowało pierwsze przypadki zakażenia układu oddechowego wirusem H1N1 2009 w Stanach Zjednoczonych w kwietniu 2009 r.² Jedenastego lipca ogłoszono pandemię grypy H1N1 2009. Do 11 października 2009 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) odnotowała prawie 400 000 zachorowań na całym świecie.³

Jak stwierdzono we wspólnym stanowisku American Society for Reproductive Medicine (ASRM) i CDC, powikłania grypy u ciężarnych mogą być przyczyną poważnej choroby, a nawet zgonu.⁴ Wśród kobiet w ciąży zakażonych wirusem grypy H1N1 2009 częstość hospitalizacji i zgonów jest większa niż w populacji ogólnej. Do października 2009 roku CDC uzyskało informacje na temat około 700 przypadków grypy H1N1 2009 u kobiet w ciąży, które zarejestrowano

między końcem kwietnia a początkiem maja 2009 roku.⁵ Rzecznik prasowy CDC podał, że około 100 ciężarnych zostało hospitalizowanych na oddziałach intensywnej opieki, a 28 kobiet w ciąży zmarło z powodu tej choroby.

Przedstawiamy przypadek zakażenia wirusem grypy H1N1 2009 wiktającej ciążę bliźniaczą, które było przyczyną atypowego zapalenia płuc.

Opis przypadku

L.K. jest 35-letnią kobietą rasy białej w 28 tygodniu ciąży bliźniaczej, z astmą oskrzelową i kamicą nerkową w wywiadzie. Wywiad położniczy obejmował poród drogami natury z użyciem próżniociągu oraz poronienie zupełne. Wywiady chirurgiczny, ginekologiczny i rodzinny były nieistotne. Czynniki ryzyka u L.K. to: zaawansowany wiek matki, ciąża bliźniacza oraz astma oskrzelowa.

Siódmego czerwca 2009 roku pacjentka zgłosiła się do Baptist Hospital w Miami (Floryda) z powodu zapalenia zatok przynosowych i objawów grypopodobnych występujących od tygodnia.

Przez trzy dni przed przyjęciem do szpitala pacjentka przyjmowała azytromycynę i preparat Robitussin. Badanie wstępne wskazało na obecność bólów mięśniowych, suchy kaszel i gorączkę. Temperatura wynosiła 39,1°C, tętno 127 uderzeń na minutę, a wysycenie krwi tętniczej tlenem w czasie oddychania powietrzem atmosferycznym 95-96%.

Pacjentka nie zgłaszała bólu w klatce piersiowej i duszności ani żadnych niepokojących objawów położniczych. W badaniu przedmiotowym stwierdzono szmer oddechowy pęcherzykowy bez świstów ani rzężeń, ale z niewielkimi trzeszczeniami u podstawy płuc.

Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej wykazało zmniejszenie objętości płuc bez zagęszczeń mięsistych, odmę opłucnowej lub płynu w jamach opłucnej.

W gazometrii krwi tętniczej stwierdzono pH 7,44, pO₂ 91 mm Hg, pCO₂ 26 mm Hg oraz stężenie wodorowęglanów 17 mmol/l. W badaniu moczu stwierdzono stężenie ketonów przekraczające 80 mg/dl, ślad białka oraz ujemne wyniki oznaczeń esterazy leukocytów i azotynów. Osluchiwanie tonów serca płodów ujawniło tachykardię: częstość rytmu serca dziecka A wynosiła 170-175 uderzeń na minutę, a dziecka B 160-165. Pacjentka została przyjęta do szpitala z rozpoznaniem zapalenia płuc ustalonym na podstawie braku poprawy klinicznej i podwyższonej temperatury ciała pomimo przyjmowania antybiotyku, a także nieprawidłowości stwierdzonych w badaniu przedmiotowym.

U pacjentki kontynuowano podawanie azytromycyny w dawce 500 mg/24 h dożylnie i dołączono ceftriakson w dawce 2 g/24 h dożylnie. Zlecono również agonistę receptorów β-adrenergicznych, lewosalbutamol, w dawce 1,25 mg w nebulizacji do trzech razy na dobę w razie potrzeby. Zastosowano dożylnie nawodnienie izotonicznym roztworem soli z prędkością 125 ml/h i zlecono dietę zwykłą. Zlecono również gwajafenezynę (lek wykrztuśny, składnik np. Guajazyłu. RD) w dawce 400 mg co 4 h oraz dwa posiewy płwociny. Prowadzono ciągłe monitorowanie wysycenia krwi tętniczej tlenem za pomocą pulsoksymetru i rutynowe pomiary parametrów życiowych.

Drugiego dnia hospitalizacji nie stwierdzono poprawy stanu pacjentki i poproszono o konsultację pneumonologiczną. Zlecono również donosowe

Dr Bestard i dr Kellogg, associates in a group ob/gyn practice, Miami, Floryda. Dr Tantivit, specializes in neonatology-perinatal medicine and pediatrics, Coral Gable, Floryda.

podawanie izotonicznego roztworu soli w aerozolu w celu złagodzenia objawów zapalenia zatok oraz ponowne zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej. W posiewie płwociny stwierdzono niewielki wzrost flory typowej dla dróg oddechowych.

Powtórzone zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej wykazało zagęszczenie u podstawy obu płuc, prawdopodobnie niedodmowe, chociaż nie można było wykluczyć zapalenia płuc. Pomimo postępowania zgodnie z zaleceniami pneumonologa stan kliniczny chorej zaczął się pogarszać. Obserwowano nasilającą się duszność. Powtórzona gazometria krwi tętnicznej wykazała hipoksemię, zastosowano tlenoterapię i poproszono o konsultację specjalisty chorób zakaźnych. Podczas typowej diagnostyki zapalenia płuc uzyskano ujemne wyniki badań w kierunku zakażeń *Mycoplasma* (stężenie immunoglobulin w surowicy) i *Legionella* (antygen w moczu) oraz grypy typu A i B (wymaz z nosogardzieli).

Dwunastego czerwca 2009 roku u chorej stwierdzono dalsze pogorszenie wydolności oddechowej mimo tlenoterapii. W gazometrii krwi tętnicznej stwierdzono ciśnienie parcjalne tlenu wynoszące 70 mm Hg. Chora została przeniesiona na oddział intensywnej opieki w celu wentylacji w trybie dwufazowego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (BiPAP). Przewidując konieczność porodu, rozpoczęto podawanie kortykosteroidów. Pomimo wentylacji w trybie BiPAP wydolność oddechowa pacjentki dalej się pogarszała i zaplanowano intubację oraz wentylację mechaniczną.

Stan płodów oceniono na podstawie profilu biofizycznego na 2 i 8 punktów. Poproszono o konsultację specjalisty medycyny matczyno-płodowej (położnika perinatologa) i podjęto decyzję o urodzeniu bliźniąt w znieczuleniu ogólnym. W wyniku cięcia cesarskiego urodziło się dwoje dzieci, dziewczynka i chłopiec, ocenionych w skali Apgar odpowiednio na 5, 6 i 8 punktów w 1, 5 i 10 minucie. Chorą przeniesiono następnie ponownie na oddział intensywnej opieki

medycznej i kontynuowano wentylację mechaniczną z powodu utrzymania się hipoksemii.

Szczegółowa rozmowa z rodziną ujawniła zakażenie wirusem grypy H1N1 2009 u ojca dzieci. Mimo ujemnego wyniku przesiewowego testu w kierunku zakażenia wirusem grypy A rozpoczęto podawanie oseltamiwiru przez zgłębnik donosowy oraz pobrano wymaz z nosogardzieli w celu potwierdzenia obecności wirusa grypy H1N1 2009 metodą łańcuchowej reakcji polimerazy z odwrotną transkryptazą (RT-PCR) w czasie rzeczywistym. U pacjentki rozpoznano zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), który został potwierdzony na kolejnym zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej.

Wentylację mechaniczną kontynuowano przez blisko 10 dni i w tym czasie u chorej nastąpiła poprawa wydolności oddechowej. Oseltamiwir podawano przez zalecone 5 dni, a oznaczenie metodą RT-PCR potwierdziło zakażenie wirusem grypy H1N1 2009.

Po rozintubowaniu pacjentka została przeniesiona z oddziału intensywnej opieki na oddział nadzoru pośredniego, a jej stan dalej się poprawiał. Trzy dni później została wypisana do domu bez objawów ze strony układu oddechowego.

Niemowlęta A i B przebywały na oddziale intensywnej opieki neonatologicznej, a obecnie znajdują się w domu bez objawów zakażenia wirusem grypy H1N1.

Omówienie

Do października 2009 roku wiele krajów przestało liczyć poszczególne przypadki zakażenia wirusem grypy H1N1 2009, ale WHO regional Office for the Americas otrzymało informacje o prawie 154 000 przypadków potwierdzonych badaniami laboratoryjnymi. Zgłoszono też 3406 zgonów z powodu zakażenia.³ CDC współpracuje ze stanowymi wydziałami zdrowia w celu potwierdzenia wszystkich zachorowań i przypadków zgonów wśród kobiet w ciąży w Stanach Zjednoczonych. Od 30 sierpnia 2009 roku do 16 stycznia 2010 zgłoszono 38 988

hospitalizacji związanych z grypą potwierdzoną w badaniach laboratoryjnych. Pacjentka L.K. była pierwszym przypadkiem w Miami na Florydzie, a do zakażenia doszło w czasie ciąży bliźniaczej.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) rozesłało e-maile w celu przypomnienia zrewidowanego stanowiska CDC dotyczącego profilaktyki i leczenia kobiet w ciąży w kontekście zakażenia wirusem grypy H1N1 2009. Celem tej akcji informacyjnej było przekazanie pewnych wskazówek z zakresu położnictwa wszystkim lekarzom i instytucjom mającym do czynienia z potwierdzonymi lub podejrzanymi zakażeniami.

Zalecenia dotyczące badania kobiet w ciąży w kierunku zakażenia wirusem grypy H1N1 2009 są takie same jak w populacji kobiet niebędących w ciąży. CDC zaleca, aby lekarze i szpitale zlecali takie badania u pacjentek z objawami grypopodobnymi (tj. gorączką powyżej 37,8°C z kaszlem i bólem gardła), a także wszystkich osób przyjmowanych do szpitala z powodu zakażenia przypominającego grypę.

U naszej pacjentki wystąpiły typowe objawy zakażenia grypopodobnego zgodne z opisami przypadków zgłaszanych do CDC. Rozpoznanie zakażenia wirusem grypy H1N1 2009 można ustalić na podstawie badania metodą RT-PCR w czasie rzeczywistym oraz hodowli wirusa w wymazie z nosogardzieli.² Nie zaleca się natomiast wykonywania szybkiego testu na obecność antygeny wirusa grypy ze względu na występowanie wyników fałszywie ujemnych. U pacjentki L.K. uzyskano początkowo ujemny wynik szybkiego testu na obecność antygeny wirusa grypy, natomiast miano przeciwciał przeciwko wirusowi grypy typu A w surowicy było duże. Materiał pobrany w celu zbadania metodą RT-PCR przesłano do miejscowego wydziału zdrowia w celu potwierdzenia obecności wirusa grypy H1N1 2009.

Po potwierdzeniu klinicznego podejrzenia zakażenia wirusem grypy H1N1 2009 u L.K. rozpoczęto podawanie leku przeciwwirusowego, osel-

Kluczowe zagadnienia

- Wśród kobiet w ciąży zakażonych wirusem grypy H1N1 2009 częstość hospitalizacji i zgonów jest większa niż w populacji ogólnej.
- Zalecenia dotyczące badania kobiet w ciąży w kierunku zakażenia wirusem grypy H1N1 2009 są takie same jak w populacji kobiet niebędących w ciąży.
- Chemioprophylaktykę zaleca się u każdej kobiety w ciąży, która miała bliski kontakt z osobą z potwierdzonym, prawdopodobnym lub podejrzanym zakażeniem wirusem grypy H1N1.

tamiwiru w dawce 75 mg dwa razy na dobę. W leczeniu tego zakażenia zaleca się stosowanie oseltamiwiru, a nie zanamiwiru ze względu na układowe działania tego pierwszego leku. Leczenie należy podjąć w ciągu 2 dni od początku objawów, ale przynosi korzyści również wtedy, gdy rozpocznie się je po upływie 48 h.²

Pacjentka L.K. trafiła do szpitala po trzech dniach od wystąpienia objawów, a jej stan szybko się pogorszył i wystąpiło ARDS. Mimo że podawanie oseltamiwiru rozpoczęto po ponad 48 h od wystąpienia objawów, zaobserwowano poprawę.

Chemioprophylaktykę zaleca się u każdej kobiety w ciąży, która miała bliski kontakt z osobą z potwierdzonym, prawdopodobnym lub podejrzanym zakażeniem wirusem grypy H1N1. Czas leczenia oseltamiwirem wynosi 5 dni, natomiast chemioprophylaktykę zanamiwirem lub oseltamiwirem prowadzi się przez 10 dni.

Głównymi różnicami między zanamiwirem i oseltamiwirem są miejsce działania i droga podawania: pierwszy z tych leków jest podawany wziewnie i działa miejscowo na płuca, natomiast drugi podaje się doustnie, a jego działanie jest układowe.

Nie wiadomo, czy wirus grypy H1N1 2009 może być przenoszony pionowo. W naszym przypadku przebieg kliniczny u bliźniąt był stosunkowo łagodny pomimo ich wcześniactwa i nie obserwowano zmian ciepłoty ciała. Ze względu na łagodną symptomatologię bliźniąt nie badano w kierunku zakażenia wirusem grypy, jednak z uwagi na podejrzenie wirusowego zapalenia płuc u matki i jej ciężki stan kliniczny obojgu dzieciom podano dożylnie immunoglobuliny.

Każdego roku grypa typu A wciąż pociąga za sobą śmiertelne ofiary. Ten trend dotyczy również wirusa grypy H1N1 2009. U pacjentki L.K. dowodem ciężkości zakażenia było szybkie

pogorszenie się wydolności płuc. Od 30 sierpnia 2009 roku do 16 stycznia 2010 roku CDC udokumentowało 1805 zgonów związanych z grypą potwierdzoną badaniami laboratoryjnymi.⁶ CDC potwierdziło również 28 zgonów ciężarnych związanych z powikłaniami zakażenia wirusem grypy H1N1.⁵ Obecnie w Stanach Zjednoczonych wciąż istnieje zagrożenie wirusem H1N1, należy zatem zwiększyć aktywność w zakresie edukacji i szpitali pacjentów.

Contemporary OB/GYN, Vol. 52, No. 3, March 2010, p. 44. H1N1 influenza virus infection complicating a twin gestation: A case report.

PIŚMIENICTWO

1. Warinner PQ. Clinical Microbiology Review. 3rd ed. Long Island, NY: Wysteria; 2001:chap 17.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Novel influenza A (H1N1) virus infections in three pregnant women—United States, April–May 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58(18):497–500. Erratum in: MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58(19):541.
3. World Health Organization. Pandemic (H1N1) 2009—Update 70. October 16, 2009. www.who.int/csr/don/2009_10_16/en/index.html. Accessed February 4, 2010.
4. American Society for Reproductive Medicine. 2009 H1N1 influenza and pregnant women: joint statement from the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). www.asrm.org/Media/miscannouncements/jointcdch1n1.html. Accessed January 28, 2010.
5. Brown D. CDC reports 28 flu deaths among pregnant women. Washington Post. October 2, 2009. www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2009/10/01/AR2009100104308.html. Accessed February 4, 2010.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Flu View. 2009–2010 Influenza season week 3 ending January 23, 2010. www.cdc.gov/flu/weekly/. Accessed February 4, 2010.