

SINDROMUL DE RECONSTRUCȚIE INFLAMATORIE IMUNĂ (IRIS)

MIRELA MITREA¹, VICTORIA BÎRLUȚIU², M. DEAC³

^{1,2,3} Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu

Cuvinte cheie: IRIS-ART

Rezumat: Sindromul de reconstrucție inflamatorie imună (IRIS) este prezent la pacienții infectați HIV cărora li se inițiază terapie antiretrovirală (ART), constând în agravarea paradoxală a simptomatologiei clinice, în ciuda îmbunătățirii imunității. Incidența globală conform studiilor retrospective variază între 17-32%. Afecțiunile posibil asociate cu IRIS la pacienții infectați HIV sunt numeroase, de etiologie infecțioasă (micobacterii, virusuri, bacterii, protozoare) sau non-infecțioasă (afecțiuni reumatologice/autoimune, limfoame). La ora actuală nu există un consens privind terapia sau prevenția IRIS la pacienții infectați HIV, tratamentul rămânând o provocare în condițiile varietății simptomatologiei și a multitudinii patogenilor capabili să declanșeze acest sindrom.

Keywords: IRIS-ART

Abstract: The Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) occurs in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy (ART), where in spite of immunological improvement, comes out clinical worsening. Global incidence according to retrospective studies varies between 17-32%. The multiple diseases associated with IRIS in HIV-infected patients may consist of infectious (Mycobacteria, viruses, bacterias, protozoars) or noninfectious etiologies (rheumatologic/autoimmune diseases, lymphomas). Because thus far there is no concord concerning exact treatment and preventing IRIS, and ethiology and clinics are variable, treatment of IRIS for HIV-infected patients initiating ART remains a challenge.

Sindromul de reconstrucție inflamatorie imună (IRIS) este un răspuns inflamator paradoxal, care poate să apară la pacienții infectați HIV cărora li se inițiază terapie antiretrovirală (ART), în primele săptămâni după începerea terapiei, datorită restabilirii imunității pentru antigeni specifici infecțioși sau non-infecțioși. Acesta apare posibil secundar recuperării parțiale a sistemului imunitar sau unui răspuns inflamator exagerat al gazdei la stimuli antigenici. (1)

Incidența globală a IRIS rămâne necunoscută, fiind variabilă în raport cu populația studiată și incidența infecțiilor oportuniste. (1)

Supresia numărului de Limfocite CD4 cauzată de HIV sau de medicație imunosupresivă se asociază unui răspuns imun ineficient față de anumite infecții. Beneficiile terapiei ARV sunt demonstrate de monitorizarea imunologică (prin creșterea rapidă a CD4) și prin reacții virusologice (scăderea încărcăturii plasmactice virale HIV-1). În ciuda acestor beneficii, inițierea terapiei este urmată de răspuns inflamator secundar, cu deteriorare clinică (simptome generale nespecifice precum febra) și deteriorare a funcției anumitor organe. (6)

IRIS este probabil cel mai frecvent asociat cu infecții micobacteriene (tuberculoză cu Mycobacterium Avium Complex –MAC-) și alte infecții oportuniste incluzând citomegalovirusul (CMV), virusul varicelo-zosterian (VVZ), pneumonia cu Pneumocistis jirovecii, toxoplasmoza, hepatita B și C dar și infecții criptococice și histoplasmoza.

SCURT ISTORIC

IRIS a fost definit pentru prima dată în 2000, de către Joseph A. DeSimone și colegii de la Universitatea Thomas Jefferson din Philadelphia. Ei au observat că unii pacienți infectați HIV, cărora li se inițiasse terapia ARV și care răspundeau la tratament, dezvoltau un spectru de manifestări, în

paralel cu creșterea numărului CD4 și scăderea încărcăturii virale. Paradoxal, în timpul îmbunătățirii imunității, pacienții dezvoltau stări asociate scăderii imunității, precum infecții cu *Mycobacterium avium* complex (MAC) și meningită criptococică. (9)

Altă terminologie utilizată anterior în definiția IRIS: boală de refacere imună (immune restoration disease -IRD), sindrom de reconstrucție imună (immune reconstitution syndrome- IRS) sau reacție paradoxală.

EPIDEMIOLOGIE

Majoritatea studiilor efectuate până în prezent sunt retrospective și au raportat că 17-32% dintre pacienții cărora li s-a inițiat ART au dezvoltat IRIS (4) dar incidența globală a sindromului rămâne necunoscută.

Un studiu prospectiv recent, efectuat de către David M. Murdoch și col., în Africa de Sud pe 423 pacienți infectați HIV ART-naivi, a arătat că 44 pacienți (10,4%) au dezvoltat IRIS în primele 6 luni de terapie. Cele mai frecvente diagnostice au inclus tuberculoza (41%), urmată de abcese și foliculită (18,2%), varicela zoster (13,6%), herpes simplex (1%), meningită criptococică (6,8%), molluscum contagiosum (6,8%) și sarcom Kaposi (4,5%). (4)

Factorii comuni favorizanți identificați în declanșarea IRIS includ: sexul masculin, vârsta tânără, valori scăzute ale Lf CD4, la inițierea terapiei ARV precum și un raport scăzut CD4/CD8, scăderea rapidă a ARN HIV-1 după HAART și statusul de naiv la momentul diagnosticului infecției oportuniste, intervalul scurt între inițierea tratamentului pentru infecții oportuniste și începerea terapiei ARV. (1)

ETIOLOGIE

Pacienții cu AIDS au risc mare de IRIS la inițierea ART dacă au fost recent tratați pentru infecții oportuniste (IO).

Posibilele cauze infecțioase și non-infecțioase ale IRIS sunt: (1)

¹ Autor Corespondent: Victoria Bîrluțiu, Facultatea de Medicina "Victor Papilian" Sibiu, Str. Lucian Blaga, Nr.2A, Sibiu, 550169, România, e-mail: victoriabirlutiu@yahoo.com; tel: tel +40 (269) 21.23.20

ACTA MEDICA TRANSILVANICA Martie 2010; 2(1):100-102

PATOGENEZA IRIS

În pofida numeroaselor descrieri ale sindromului, IRIS rămâne puțin înțeles.

Există **2 teorii** în privința mecanismului producerii acestui sindrom, respectiv “demascarea” unei infecții oportuniste oculte sau reapariția “paradoxală” a simptomelor aceleiași infecții deși în IRIS, examinările bacteriologice sunt negative. Există și ipoteza reconstituirii imunității mediate celular antigen-specific Lf T, cu activarea sistemului imunitar împotriva antigenului persistent, în urma inițierii terapiei ARV. (3)

Tabloul nr. 1. Cauze posibile de declanșare a IRIS

Cauze infecțioase și non-infecțioase de IRIS la pacienții infectați HIV	
Etiologii infecțioase	Etiologii noninfecțioase
Micobacterii <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium avium</i> complex Alte micobacterii <i>Cytomegalovirus</i>	Boli reumatologice/autoimune Artrita reumatoidă Lupus eritematos sistemic(LES)
Virusuri herpetice Virusul varicelozosterian Virusurile Herpes simplex Virusul Herpes 8 asociat sarcomului Kaposi <i>Cryptococcus neoformans</i>	Boala Graves Tiroidita autoimună Sarcoidoze și granulomatoze Tatuaje Limfoame în AIDS Sindrom Guillain-Barre (GBS)
<i>Pneumonia cu Pneumocystis jirovecii</i> PCP <i>Histoplasmosis capsulatum</i> Toxoplasmosis Virusul hepatitei B Virusul hepatitei C Leucoencefalita progresivă multifocală Parvovirus B19 Infecția cu <i>Strongyloides stercoralis</i> și alte infecții parazitare Molluscum contagiosum și veruci genitale Sinuzite Foliculite	Pneumonită interstițială limfoidă

Murdoch *et al.* *AIDS Research and Therapy* 2007

Teorii recente implică o corelație între **încărcare antigenică bazală, gradul refacerii imune ca răspuns al terapiei ARV și susceptibilitatea genetică a gazdei**, depinzând de încărcătura agentului infecțios sau neinfecțios (1)

Prima teorie se referă la demascarea unei infecții oportuniste oculte, cu răspuns inflamator exagerat la patogeni latenți (virusuri, bacterii) și antigenii acestora, datorită restaurării imunității antigen-specifice în urma instituirii ART. Aceste reacții sugerează mai degrabă activarea unui proces protector decât o înrăutățire a bolii. Aceste caracteristici diferențiază IRIS de infecțiile oportuniste apărute în timpul terapiei ARV ca rezultat al întâzierii derulării imunității adecvate. Cel mai frecvent amintite sunt infecțiile micobacteriene și cele criptococice. (10)

În aceste cazuri, restaurarea imună este atribuită supraproduției anormale de citokine Th1 (mesageri chimici care coordonează și reglează răspunsul imun). În infecțiile virale, caracteristicile clinico-patologice sugerează implicarea mai multor mecanisme, un exemplu fiind corelarea la nivelul sistemului nervos central între restaurarea imună asociată infecției cu virusul varicelozosterian și răspunsul Lf CD8. Demascarea hepatitei virale C apărută

după inițierea ART poate sugera un răspuns de restaurare imună patogen-specifică, din moment ce titrul anticorpilor anti-HCV crește în paralel cu enzimele hepatice și cu markerii plasmatici de activare a LfT. (11)

Cel mai studiat mecanism sugerează că motivul principal al apariției bolii este gradul restaurării imunității celulare prin Lf T CD4, după inițierea ART.

Numărul Lf CD4 crește imediat după inițierea ART, posibil ca rezultat al redistribuirii acestora din țesutul limfoid periferic, sugerând că diferențele cantitative ale CD4 contribuie la patogeneza bolii mai degrabă decât supresia rapidă a încărcăturii virale. (4)

Cel de-al treilea posibil mecanism patogenetic al IRIS implică susceptibilitatea genetică a gazdei spre răspuns imun exagerat la stimuli antigenici infecțioși sau noninfecțioși imediat după restabilirea imunității. Cu toate că nu există suficiente dovezi, echiparea alelelor HLA sugerează asocieri cu evoluția IRIS și patogeni specifici.(12)

De Simeo și col. au evidențiat că scăderea încărcăturii virale ar putea altera nivelul de interleukină 12 (IL-12), mediator al activității anticriptococice (implicat în apariția meningitei). (9)

Creșterea nivelelor de interleukina 6- IL-6, la pacienții cu IRIS poate explica răspunsul Lf Th1 la antigeni micobacterieni. Predispoziția genetică ar putea explica parțial de ce manifestările din IRIS diferă la pacienți cu încărcătură antigenică similară și răspuns imunologic la HAART.

MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice sunt diverse și imprecis definite, caracterizare în principal de febră, scădere ponderală, limfocitoză, în funcție de agentul infecțios sau neinfecțios implicat. Aceste manifestări mai pot include limfadenita indusă de micobacterii (2), reacții tuberculoase paradoxale, (5) extinderea leziunilor în cadrul sarcomului Kaposi, agravarea encefalopatiei multifocale progresive, recurența criptococozei sau a pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii*, reținută cu citomegalovirus, hepatitei virale B sau C, ca și a pneumoniei noninfecțioase. Afecțiuni cutanate, precum foliculite sau condiloame genitale (asociate cu human papillomavirus) ar putea fi manifestări ale IRIS.

Cel mai frecvent în IRIS sunt raportate înrăutățiri ale stării clinice și recurențe ale manifestărilor clinice ale infecțiilor cu *Mycobacterium tuberculosis* (TB) și meningită criptococică în urma inițierii terapiei ARV. (5)

IRIS și *Mycobacterium tuberculosis*

Mycobacterium Tuberculosis este cel mai frecvent patogen raportat asociat cu IRIS.

Studii retrospective subliniază faptul că un procent semnificativ de pacienți coinfectați HIV/TB urmând HAART au avut simptome coroborate cu IRIS, la o rată de 11-45%. (4)

În general IRIS apare la pacienții cărora li s-a inițiat HAART în primele 2-3 luni de la inițierea terapiei TB, cu un vârf între 12-15 zile, demonstrând că reacția este relativ rapidă, ceea ce necesită măsuri de precauție pe parcursul acestei perioade.(4) Cu toate acestea, întreruperea sau întâziera HAART de 2 până la 6 luni de la terapia TB a fost asociată cu nivele mari ale mortalității, făcând destul de dificilă decizia de a nu institui terapia asociată.

Cele mai comune manifestări ale TB-IRIS sunt febra, limfadenopatia și agravarea simptomatologiei respiratorii.(8); se descriu și apariția de noi infiltrate pulmonare, limfadenopatie mediastinală și revărsat pleural, manifestari extrapulmonare, precum tuberculoză diseminată cu insuficiență renală asociată, SIRS (sindrom de răspuns inflamator sistemic) și tuberculom intracranian. (1) Alte simptome sunt nespecifice și includ sindrom febril prelungit, scădere ponderală, dureri abdominale și icter obstructiv.

Reacția paradoxală SNC TB include tuberculom expansiv intracranian, meningită tuberculoasă și leziuni de cordon spinal, de obicei la 5-10 luni după inițierea HAART. (1)

În ciuda faptului că aceste simptome pot fi periculoase, ele

indică tocmai faptul că acum organismul este mai puternic în lupta cu infecția.

TRATAMENTUL IRIS

Tratamentul rămâne necunoscut atâta vreme cât nu există ghiduri de management a acestuia, el depinzând de agentul infecțios, manifestările clinice și de severitatea bolii. Majoritatea pacienților cu IRIS paradoxal nu prezintă simptome amenințătoare de viață, deseori revenindu-și spontan, fără necesitatea terapiei. Totuși există un număr de manifestări amenințătoare de viață, precum insuficiența renală acută (2) și ARDS (sindromul de detresă respiratorie acută), cu mortalitate și morbiditate ridicate. (7)

Cel mai comun tratament al reacțiilor inflamatorii este administrarea agenților etiologici (medicație antivirală sau antibiotică), cu posibila intensificare a medicației deja în uz. (9)

Deoarece patogeneza sindromului este una inflamatorie, cazurile severe necesită corticosteroizi sistemici sau antiinflamatoare nonsteroidiene, până la cuparea infecției. S-a menționat în literatura de specialitate administrarea de Metilprednisolon i.v. 40 mg la fiecare 12 ore sau Prednison 20-70 mg/zi pentru 5-12 săptămâni. (1)

Deoarece estimări exacte ale incidenței nu sunt încă disponibile, iar spectrul simptomelor și etiologiei este variabil, dar în creștere, IRIS la pacienții cărora li se inițiază HAART rămâne încă o problemă de diagnostic și tratament. Există totuși un consens, acela că atâta vreme cât nu apar forme de IRIS amenințătoare de viață, terapia ARV nu trebuie întreruptă.

BIBLIOGRAFIE

1. David Murdoch et al. AIDS Research and Therapy 2007- Available at <http://www.aidsrestherapy.com/home>, accessed at 14.07.2009
2. Breton G, Duval X, Estellat C, Poaletti X, Bonnet D, Mvondo D, Longuet P, Leport C, Vilde JL: Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1- infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2004, 39(11): 1709-1712
3. Bohjanen PR, Boulware DR. Chapter 18: Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. In: Volberding P, Lange J, Greene W. editors. *Global HIV/AIDS Medicine*. Philadelphia: Elsevier. 2007. 193-205.
4. David M. Murdoch; Willem D.F. Venter; Charles Feldman; Annelies Van Rie - Incidence and Risk Factors for the Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV Patients in South Africa: A Prospective Study – AIDS, Published: 07/16/2008
5. Fishman JE, Saraf Lavi E, Narita M, Hollender ES, Ramsinghani R., Ashkin D: Pulmonary tuberculosis in AIDS patients: transient chest radiographic worsening after initiation of antiretroviral therapy. *AJR Am Roentgenol* 2000, 174(1):43-49
6. French MA, Lenzo N, John M, Mallal SA, McKinnon EJ, James IR, Price P, Flexman JP, Tay-Kearney ML: Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV- infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2000, 1(2):107-115
7. Goldsack NR, Allen S, Lipman MC: Adult respiratory distress syndrome as a severe immune reconstitution disease following the commencement of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transmitted Infections* 2003, 79(4):337-338
8. Lawn SD, Bekker LG, Miller RF: Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005, 5(6):361-373
9. Nicholas Cheonis – Immune Reconstitution Syndrome, San Francisco AIDS Foundation, winter 2004-2005, Available at <http://www.thebody.com>
10. Orlovic D, Smego RA Jr: Paradoxical tuberculosis reactions in HIV-infected patients. *Int J Tuberculosis Lung Diseases* 2001, 5(4):370-375
11. Patricia Price, David M. Murdoch, Upasna Agarwal, Sharon R. Lewin, Julian H. Elliott, Martyn A. French - Immune Restoration Diseases Reflect Diverse Immunopathological Mechanisms - *Clinical Microbiology Reviews*, October 2009, p. 651-663, Vol. 22, No. 4 Available at <http://cmr.asm.org/cgi/content/abstract/22/4/651>
12. Price P, Mathiot N, Krueger R, Stone S, Keane NM, French MA: Immune dysfunction and immune restoration disease in HIV patients given highly active antiretroviral therapy. *Journal of Clinical Virology* 2001, 22(3):279-287