Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα στην Πνευμονολογία

HIV και Πνεύμονας

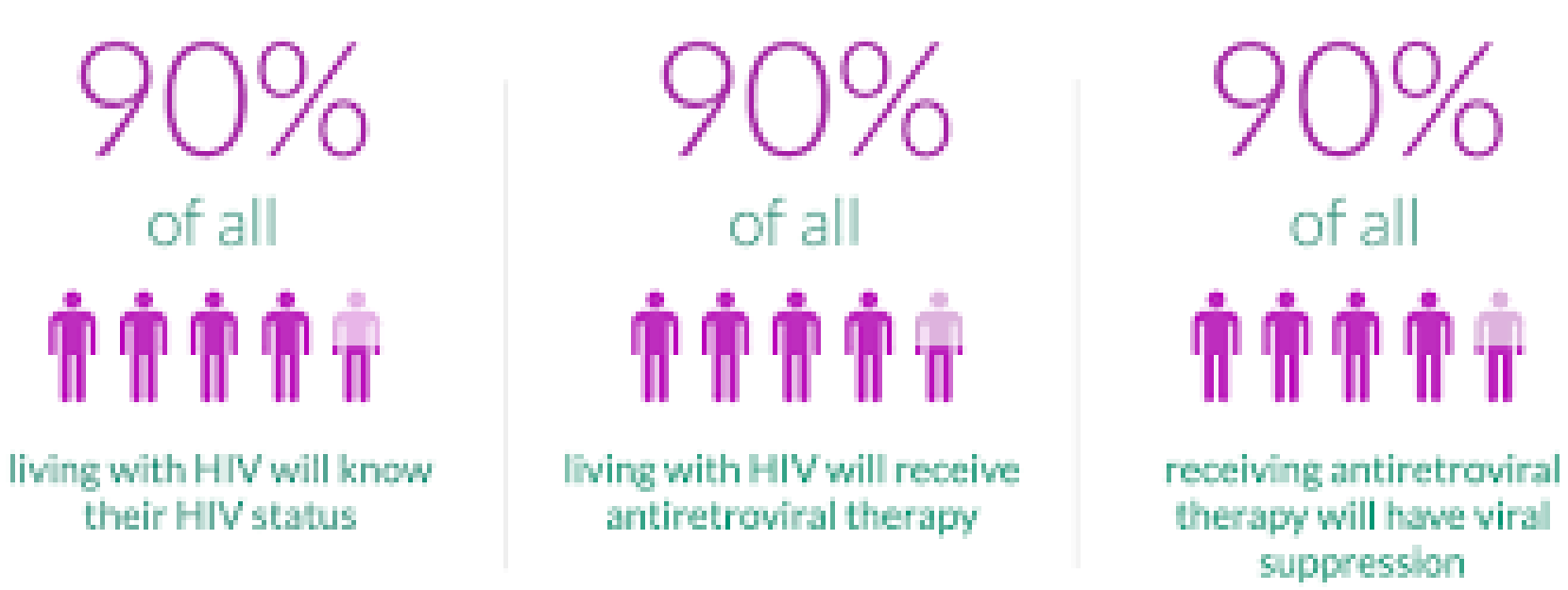
Δήμητρα Καββαθά

Παθολόγος – Λοιμωξιολόγος

Διευθύντρια ΕΣΥ

ΔΠΠΚ , ΑΤΤΙΚΟΝ

Στόχος για την αντιμετώπιση της επιδημίας του HIV/AIDS



Σταδιοποίηση HIV νόσου αναλόγως αριθμού CD4

Box 3.5 HIV staging system by US CDC

Stage	Laboratory evidence	Clinical evidence[#]
Stage 1	Confirmed HIV infection + CD4 ≥500/μL (or CD4 ≥29%*)	*and* No AIDS-defining condition
Stage 2	Confirmed HIV infection + CD4 200-499/μL (or CD4 14-28%*)	*and* No AIDS-defining condition
Stage 3 (AIDS)	Confirmed HIV infection + CD4 <200/μL (or CD4 <14%*)	*or* AIDS-defining condition
Stage unknown	Confirmed HIV infection + unknown CD4 count and %	*and* unknown AIDS-defining condition

*If CD4 count and % do not correspond, choose the more advanced stage

[#]AIDS-defining condition overrides CD4 criteria

Κλινικά σύνδρομα ανάλογα με τον αριθμό των CD4

Box 3.1 Spectrum of opportunistic infections associated with CD4 cell ranges

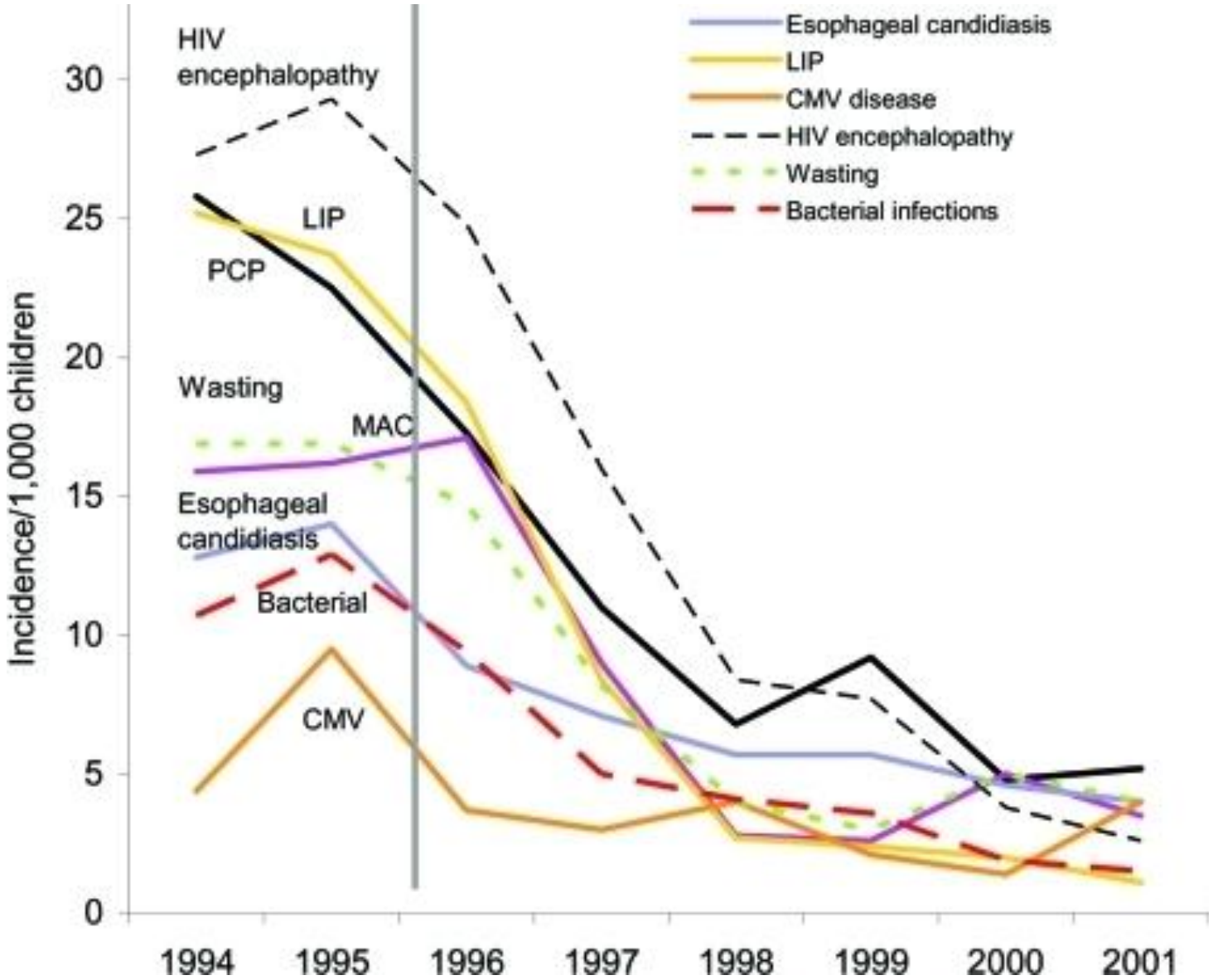
CD4/uL	Opportunistic Infections
200-500	Pneumococcal & other bacterial infections Pulmonary TB Herpes zoster Oral thrush
<200	PCP Extrapulmonary TB
<100	Toxoplasmosis Fungal infections – cryptococcosis, penicilliosis Cryptosporidiosis Oesophageal candidiasis
<50	Disseminated CMV Disseminated *Mycobacterium avium* complex

Καταστά-σεις που χαρακτη-ρίζουν το AIDS

MMR 1992

- Candidiasis of the esophagus, bronchi, trachea, or lungs [(but NOT the mouth (thrush)]
- Cervical cancer, invasive
- Coccidioidomycosis, disseminated or extrapulmonary
- Cryptococcosis, extrapulmonary
- Cryptosporidiosis, chronic intestinal (greater than one month's duration)
- Cytomegalovirus disease (other than liver, spleen, or nodes)
- Cytomegalovirus retinitis (with loss of vision)
- Encephalopathy, HIV related
- Herpes simplex: chronic ulcer(s) (more than 1 month in duration); or bronchitis, pneumonitis, or esophagitis
- Histoplasmosis, disseminated or extrapulmonary
- Isosporiasis, chronic intestinal (more than 1 month in duration)
- Kaposi sarcoma
- Lymphoma, Burkitt's (or equivalent term)
- Lymphoma, immunoblastic (or equivalent term)
- Lymphoma, primary, of brain
- Mycobacterium avium complex or M kansasii, disseminated or extrapulmonary
- Mycobacterium tuberculosis, any site (pulmonary or extrapulmonary)
- Mycobacterium, other species or unidentified species, disseminated or extrapulmonary
- Pneumocystis jiroveci pneumonia
- Pneumonia, recurrent
- Progressive multifocal leukoencephalopathy
- Salmonella septicemia, recurrent
- Toxoplasmosis of brain
- Wasting syndrome due to HIV

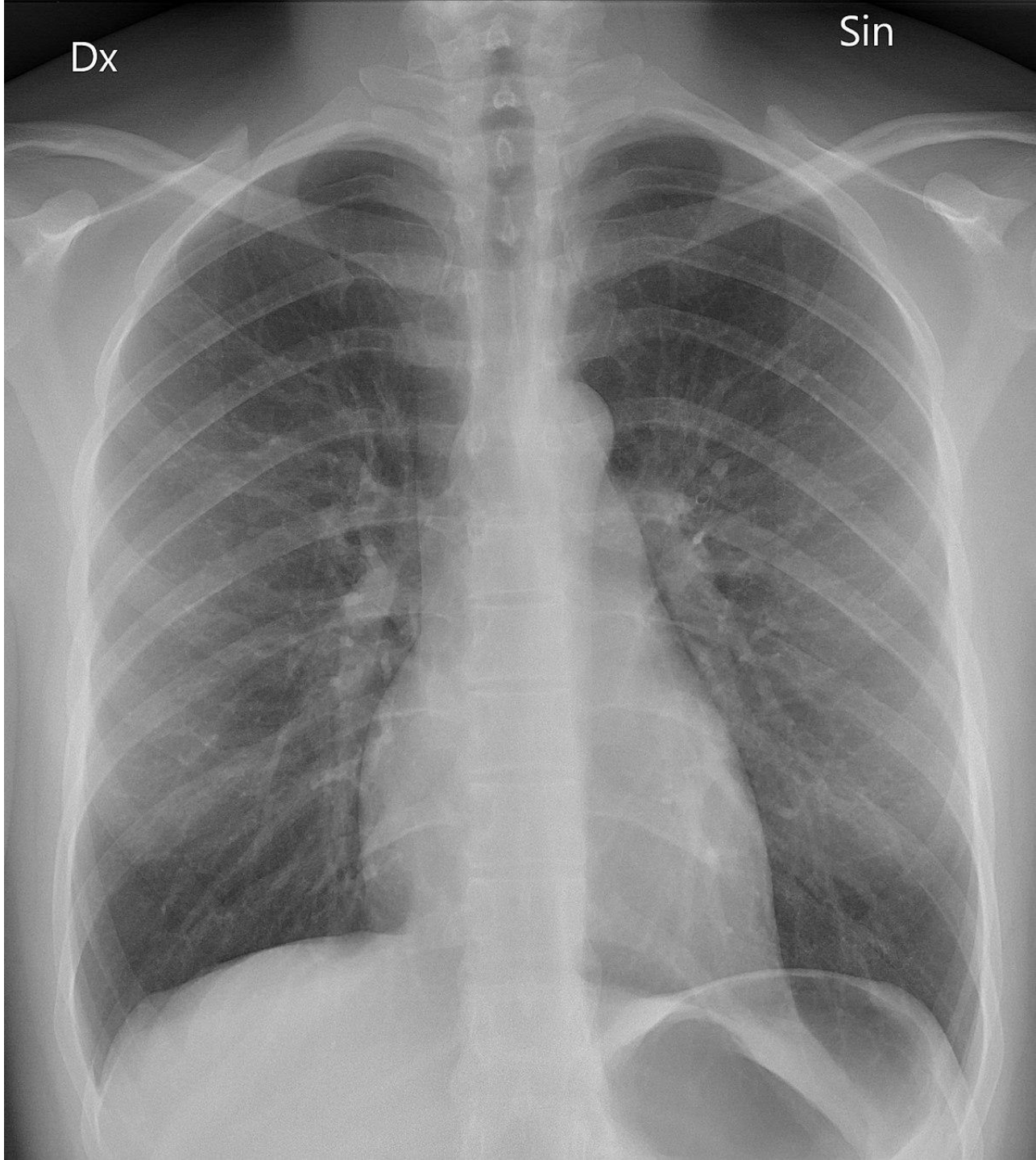
- Μείωση των κλινικών συνδρόμων που χαρακτηρίζουν το AIDS με την ART



Παραπομπή από πνευμονολόγο

- Άνδρας 35 ετών , καπνιστής 10 packs/years
- Από 25 ημερών ξηρός βήχας
- Από εβδομάδος προοδευτική δύσπνοια στην προσπάθεια
- Έχει επισκεφθεί ιδιώτη γιατρό ο οποίος διέγνωσε βρογχίτιδα και χορήγησε μοξιφλοξασίνη χωρίς βελτίωση

- pH 7,40
- PO2 69
- PCO2 38
- LDH 420 IU/ml
- Λευκά 3200
- Πολύ 85%
- Λέμφο 15%
- Hct 31%
- Hb 10 gr/dl
- Plts 120.000

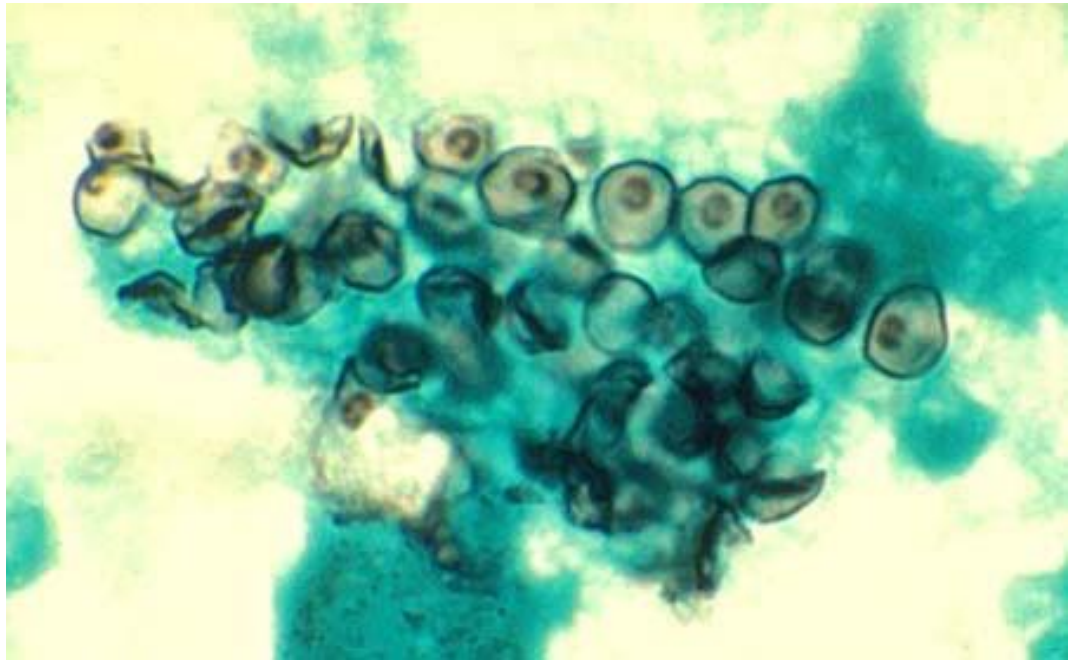


- Ασθενής απισχνασμένος
- Χωρίς δύσπνοια στην ηρεμία αλλά αναφέρει κόπωση σε μικρή προσπάθεια
- Θερμοκρασία 37,8
- Μόλις ακουστοί μη μουσικοί ρόγχοι στις βάσεις άμφω

- CT θώρακος : διάχυτα αμφοτερόπλευρα διηθήματα τύπου ground glass
- Έγινε έλεγχο αντισωμάτων έναντι HIV Elisa +,
- Επιβεβαίωση με Western Blott
- CD4 : 25/ml

Στον ασθενή έγινε βρογχοσκόπηση

- Στο βοργχοκυψελιδικό έκπλυμα



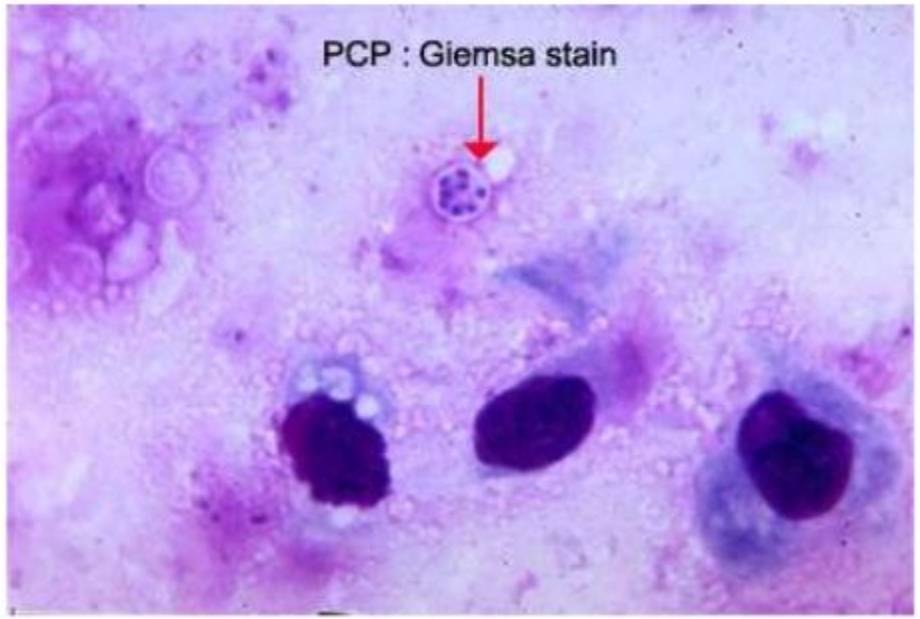
Pneumocystis jirovecii (PCP)

- Άτυπος μύκητας (δεν αναπτύσσεται σε υλικά για μύκητες, ανταποκρίνεται σε αντιπαρασιτικά φάρμακα)
- Αερογενής μετάδοση από άτομο σε άτομο
- Μπορεί να παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση και να προκαλεί νόσο σε ανοσοκαταστολή
- Πιο συχνή καιροσκοπική νόσος
- Δραματική μείωση επίπτωσης λόγω ART και χημειοπροφύλαξης .
- Συσχέτιση με CD4< 200/ml (ποσοστό < 14%), μη λήψη ART, μυκητιασική στοματίτιδα, υποτροπιάζουσα πνευμονία, απώλεια βάρους, υψηλό HIVRNA
  - *aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult 2014*

Εργαστηριακή διάγνωση

- Πτύελα μετά επαγωγή
- BAL
- Ενδοτραχειακές εκκρίσεις
- Διαθωρακική βιοψία
- Χρώσεις για το κυτταρικό τοίχωμα των κύστεων
  - Gomori-methenamine silver,
  - cresyl violet,
  - Gram-Weigert
  - Toluidine blue O
- Χρώσεις για τις κύστεις και τους τροφωζωϊτες
  - Wright-Giemsa and Diff-Quick
- PCR

GIEMSA STAINING



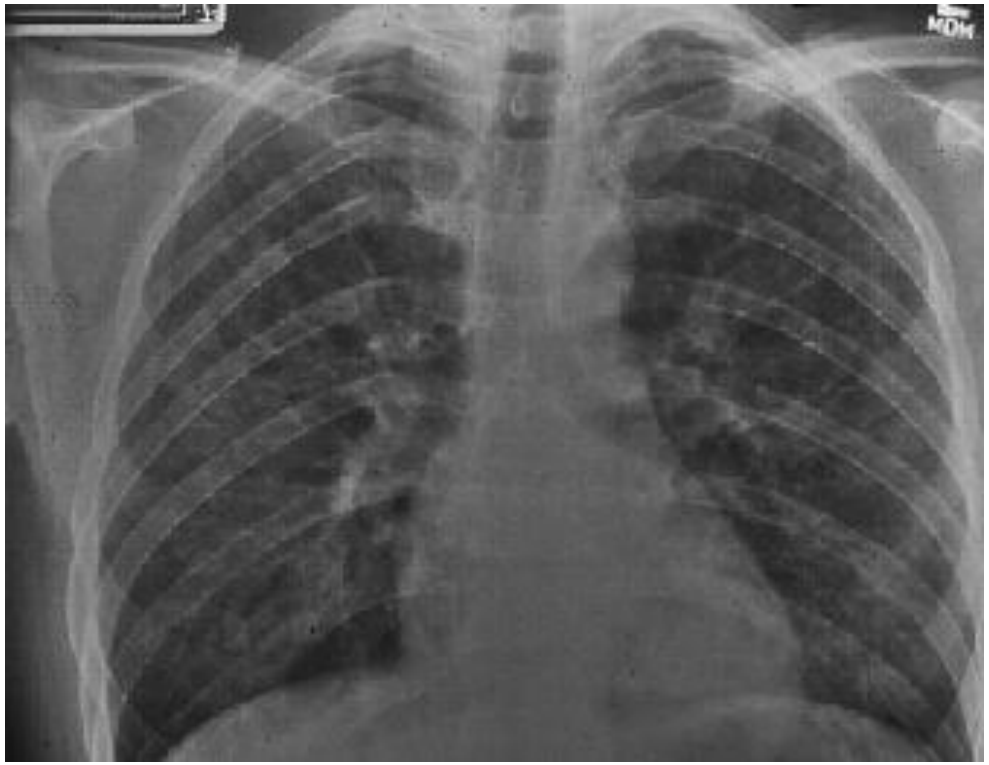
Διαγνωστικός αλγόριθμος με βάση κλινικοεργαστηριακά δεδομένα (πιθανή διάγνωση)

- Κλινικά, εργαστηριακά και απεικονιστικά δεδομένα συμβατά με PCP σε ασθενή με χαμηλά CD4

- Υποξεία εμφάνιση (βήχας, δύσπνοια υποξαιμία κυρίως στην κόπωση), συχνά συνύπαρξη μυκητασικής στοματίτιδας
- CD4 <200 /ml, αύξηση LDH
- Αυξημένη 1-3 β- D- glucan (> 80 pg/ml)
- Απεικονιστικά ευρήματα συμβατά με PCP

Ro θώρακος

- Αρχικά φυσιολογική στο 1/4 των ασθενών
- Διάχυτα αμφοτερόπλευρα διάμεσα ή κυψελιδικά διηθήματα χωρίς αεροβρογχόγραμμα
- Πυκνώσεις
- Όζοι
- Κύστεις
- Πλευριτικές συλλογές

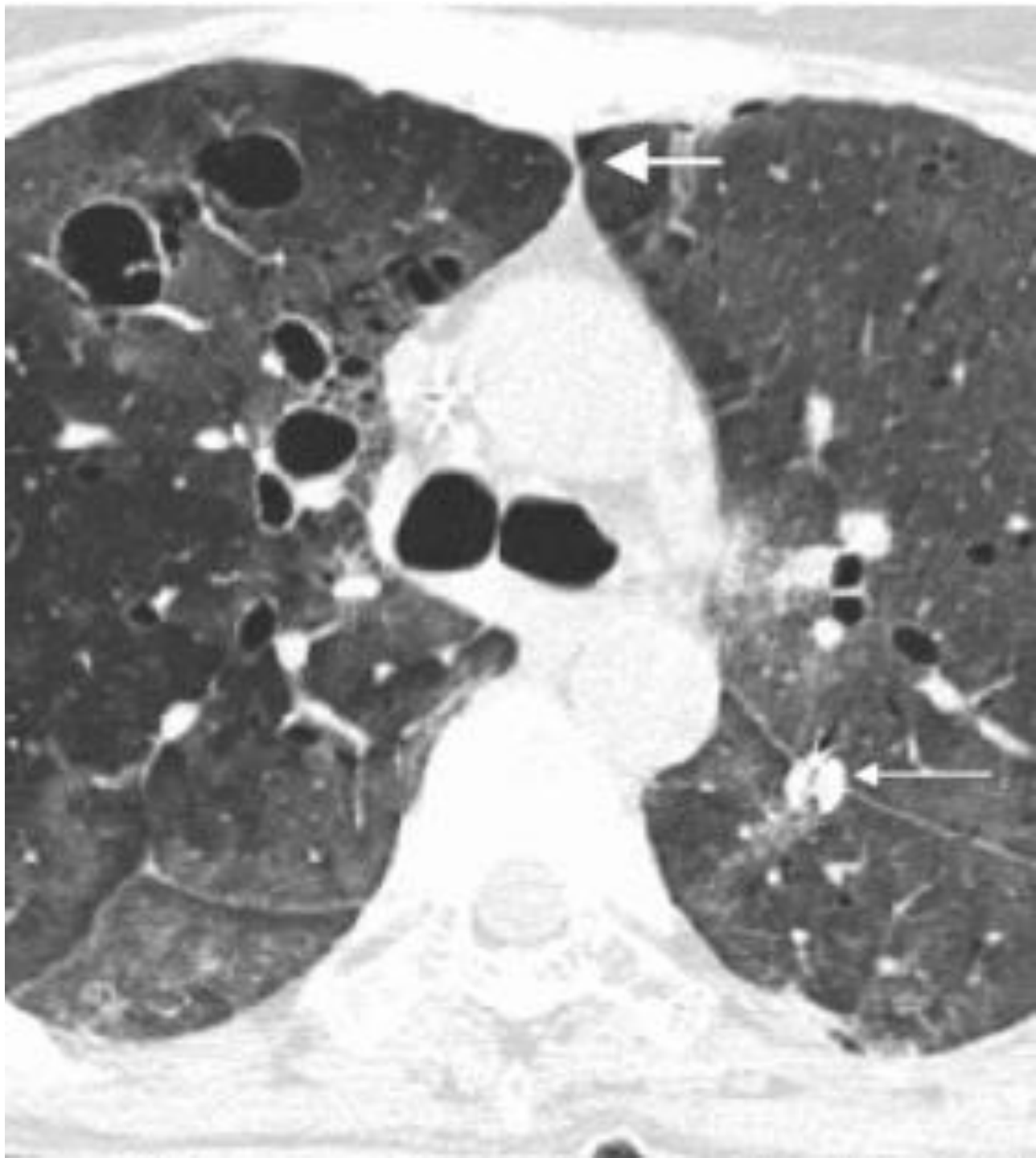


Συμβολή της CT στην διάγνωση της πνευμονίας από *Pneumocystis jirovecii (PCP)*

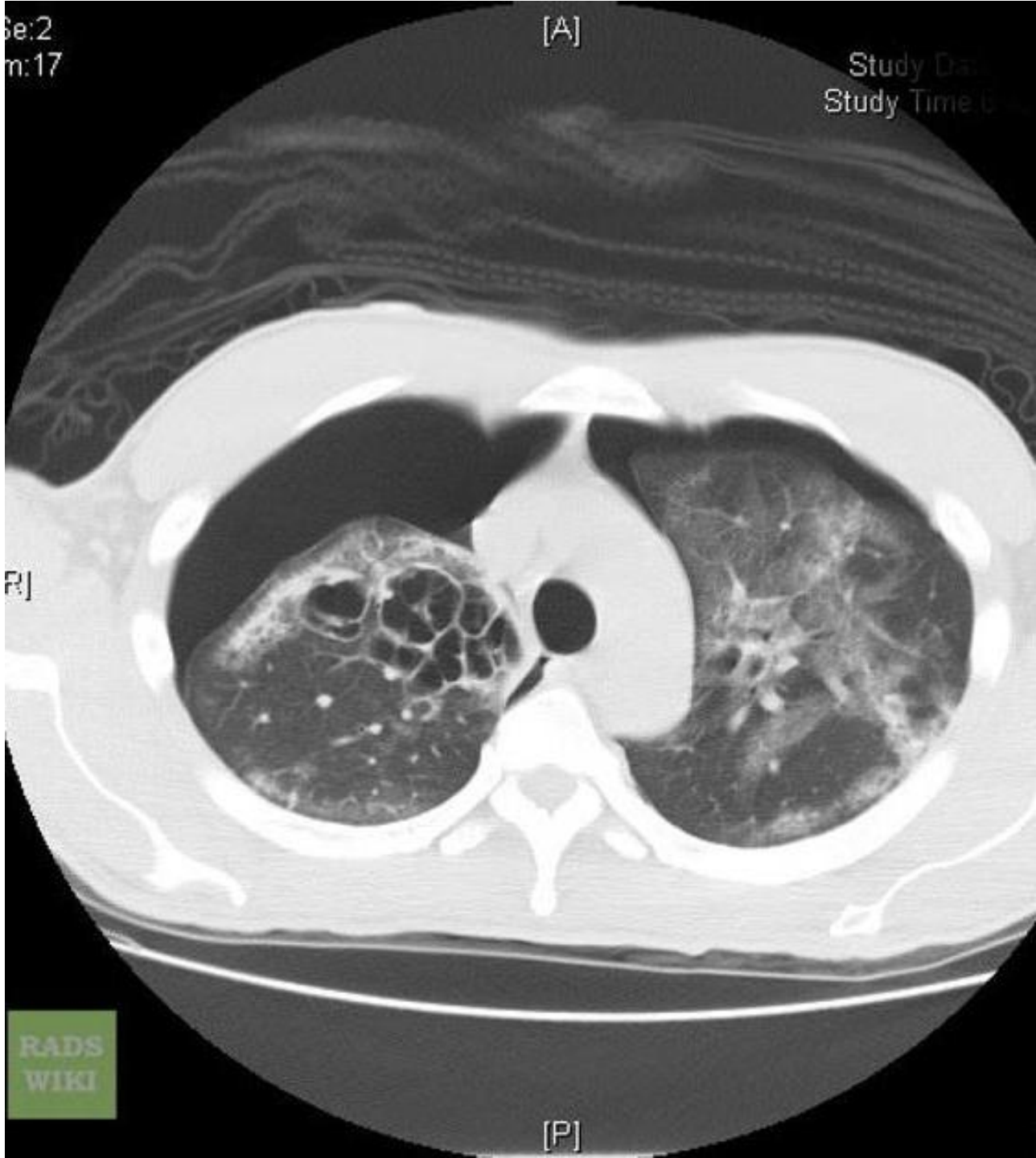
- Ευασθησία 100%
- Ειδικότητα 83,3%
- Θετική προγνωστική αξία 90%
- Αρνητική προγνωστική αξία 100%

CT θώρακος

- Κυστικές βλάβες
- Οζώδεις σκιάσεις
- Λοβώδεις πυκνώσεις



- Πνευμοθώραξ



Εκτίμηση βαρύτητας PCP

- Αναπνοές/λεπτό
- Χρήση επικουρικών μυών
- Αέρια αίματος
- Αρτηριοκυψελιδική διαφορά

- Ήπια νόσος :A-a O_2 gradient <35 mmHg, PO2 ≥70 mmHg.
- Μέτρια βαρύτητα : A-a O_2 gradient ≥35 και <45 mmHg ή και PO2 ≥60 έως <70 mmHg.
- Μεγάλη βαρύτητα : A-a O_2 gradient is ≥45 mmHg, PO2< 60 mm Hg

Θεραπευτικές επιλογές

Προτιμώμενο σχήμα	Εναλλακτικά σχήματα	Προσθήκη κορτικοειδών
TMP-SMX 15 - 20 mg/kg/ημέρα τριμεθοπρίμης από του στόματος ή IV σε 3 ή 4 δόσεις για 21 ημέρες	**Pentamidine** 4 mg/kg IV **TMP plus dapsone** TMP: 5 mg/kg από του στόματος 3 φορές την ημέρα Dapsone: 100 mg από του στόματος μία φορά την ημέρα **Primaquine και clindamycin** Clindamycin: IV 900 mgχ3 ή 600 mgχ 4 ή από του στόματος 600 mg χ3 ή 450 mgχ4 Primaquine: 30 mgχ1 **Atovaquone** 750 mg χ2 από του στόματος με τροφή	**Πρεδνιζολόνη** Σε ασθενείς με μέτρια και μεγάλη βαρύτητα 40 mg χ2 για 5ημέρες 40 mgχ1 για 5 ημέρες 20 mg χ1 για 11 ημέρες

Πρόγνωση

- Θνητότητα
  - Ήπια /μέτρια βαρύτητα : <10%

    Ann Intern Med. 1996;124(9):792.
  - Μεγάλη βαρύτητα >20%

    N Engl J Med. 1990;323(21):1444.
- Σε Ασθενείς που χρειάζονται διασωλήνωση θνητότητα 60%
  - *Thorax. 2007;62(11):964.*

Επόμενες κινήσεις στον ασθενή

- Έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής
  - Εντός δύο εβδομάδων από την έναρξη της αγωγής και εφόσον ο ασθενής έχει σταθεροποιηθεί κλινικά
  - *aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_2017*
- Δευτερογενής προφύλαξη μέχρι CD4 ≥ 200/ ml για 3 μήνες τουλάχιστον
  - 1 tb SS TM- SMX X1
  - Δαψόνη 50mgx2
  - Δαψόνη 100 mgx1
  - Δαψόνη 50 mgx1 και πυριμεθαμίνη 50 mg/ εβδομάδα + λευκοβορίνη 25 mg/εβδομάδα
  - Ατοβακόνη 750 mg x2

Άλλα ευρήματα από το BAL του ασθενούς

- PCR CMV +
- Θετική καλλιέργεια, κυτταροπαθητική βλάβη, PCR + σε βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα δεν έχουν ειδικότητα για την διάγνωση της CMV πνευμονίτιδας σε HIV + ασθενείς
- Οι διαβρογχικές βιοψίες έχουν καλύτερη ειδικότητα αλλά χαμηλή ευαισθησία
  - *Chest. 1995;107(3):735.*
- Όταν ανιχνεύεται CMV σε υλικό από βρογχοσκόπηση μαζί με άλλα παθογόνα (PCP, TB) θεραπεύουμε μόνο τα άλλα παθογόνα
- Θεραπεία χορηγείται μόνο σε συμπτωματικούς ασθενείς χωρίς ανάδειξη άλλου παθογόνου παρά την συστηματική διερεύνηση
- Δεν χορηγείται θεραπεία έναντι CMV σε ασυμπτωματικούς ασθενείς

Υποτροπιάζουσα βακτηριακή πνευμονία : κατάσταση που χαρακτηρίζει το *AIDS*
CDC 1992

- Γυναίκα 33 ετών, από έτους συχνές λοιμώξε
τελευταίο τρίμηνο δύο εμπύρετα επεισόδια
- Αγωγή στο σπίτι αντιβιοτικά από το στόμα και βρογχοδιασταλτικά
- Το τελευταίο δίμηνο αλλαγή συμπεριφοράς
- Κατά την διάρκεια ενός ταξιδιού σε νησί νέο επεισόδιο λοίμωξης αναπνευστικού και διάρροια και διαταραχές ψυχισμού
- Επισκέπτεται ιατρό ο οποίος ζήτησε έλεγχο για HIV ο οποίος ήταν θετικός

Βακτηριακές λοιμώξεις αναπνευστικού σε HIV+ ασθενείς

HIV+

- Ετήσια επίπτωση:

5,5- 29 επεισόδια /100 ασθενείς

Παράγοντες κινδύνου

Βαθμός ανοσοκαταστολής

Κάπνισμα

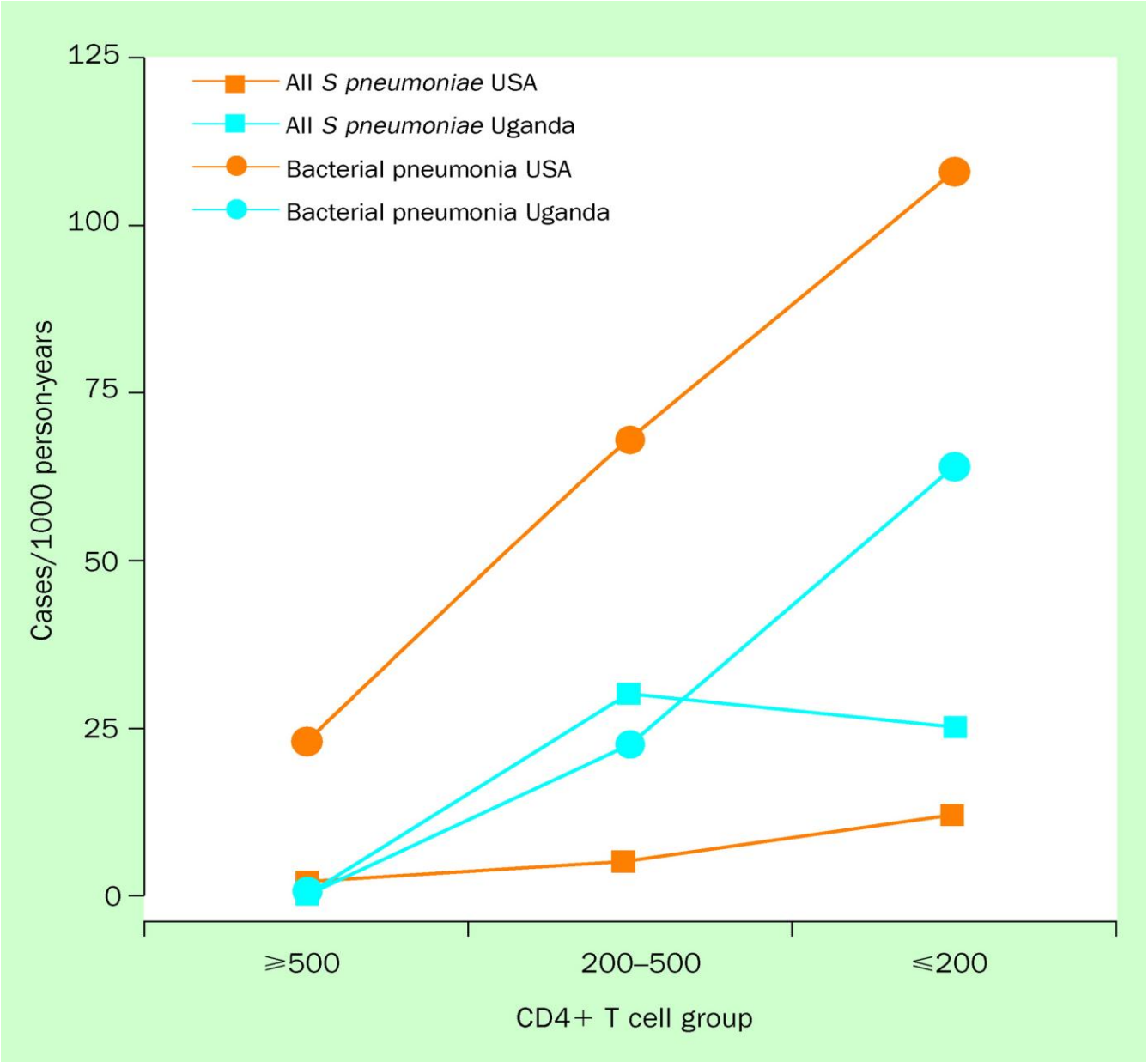
Συνοσηρότητες: (βρογχε-κατασίες, λευκοπενία, υποθρεψία, χρήση ουσιών κλπ)

HIV-

- Ετήσια επίπτωση:

0.7 – 10 επεισόδια /100 ασθενείς

Επίδραση ART στην επίπτωση των βακτηριακών πνευμονικών λοιμώξεων



Μικροβιακά αίτια πνευμονίας της κοινότητας σε HIV + ασθενείς

Συχνά παθογόνα	Λιγότερο συχνά παθογόνα	Σπάνια αίτια
▪ ***Streptococcus Pneumoniae*** Πιο συχνά διηθητική νόσος, καλλιέργεια αίματος + έως και 60%. Συχνές υποτροπές ▪ ***Haemophilus influenzae*** Τύπου Β και μη τύπου Β ▪ ***Staphyloccocus Aureus*** Συχνότερος αποικισμός από CA-MRSA	▪ ***Pseudomonas Aeruginosa*** Προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών, νοσηλεία, λευκοπενία, σοβαρή ανοσοκαταστολή. Συχνές υποτροπές ▪ ***Streptococcus spp*** ▪ ***Moraxella catarrhalis*** ▪ ***Klebsiella pneumoniae*** ▪ ***Mycoplasma pneumoniae*** ▪ ***Chlamydophila pneumoniae***	▪ ***Legionella spp*** 40 φορές συχνότερη από γενικό πληθυσμό ▪ ***Nocardia spp*** ▪ ***Rhodococcus equi*** ▪ ***Pertussis***

J Acquir Immune Defic Syndr. 2001;27(1):35.
AIDS. 2002;16(1):85.

Αντιγριπικός εμβολιασμός

- Σύσταση εμβολιασμού κάθε χρόνο όλων των HIV+ ασθενών ανεξαρτήτως CD4
- Αντένδειξη LAIV ανεξαρτήτως CD4
- Σύσταση εμβολιασμού εργαζομένων, οικείων ασθενών HIV+
- Ταχεία έναρξη αντιικών φαρμάκων σε περίπτωση συμπτωμάτων γρίπης ανεξαρτήτως εμβολιασμού
- Εκτίμηση κινδύνου σε ανεμβολίαστους ασθενείς, σοβαρά ανοσοκατασταλμένους (CD4 <200/ml) και με κίνδυνο για σοβαρές επιπλοκές για χημειοπροφύλαξη σε περίπτωση επαφής με επιβεβαιωμένο κρούσμα
  - *EACS 2016*
  - *CDC 2017*
  - *BHIVA 2015*

Συστάσεις εμβολιασμού έναντι πνευμονιοκόκκου

PCV13

- PCV13 σε κάθε ασθενή με πρωτοδιάγνωση ανεξαρτήτως CD4, λήψης ART ή άλλων συνοσηροτήτων
  - *ACIP 2015*
  - *BHIVA 2015*
  - *EACS 2016*

PCV23

- Εάν δοθεί σε CD4 < 200/ml επαναλαμβάνεται κατόπιν

Χρονική αλληλουχία χορήγησης αντιπνευμονιοκοκκικών εμβολίων

- Έχει ο ασθενής λάβει αντιπνευμονιοκοκκικό εμβόλιο κατά την ενήλικη ζωή;
- Ναι PCV13 και PPSV23
- Ναι PCV13 αλλά όχι PPSV23
- Ναι PPSV23 αλλά όχι PCV13
- Κανένα εμβόλιο
- PPSV23 πριν την ηλικία των 65 και τώρα > 65 ετών

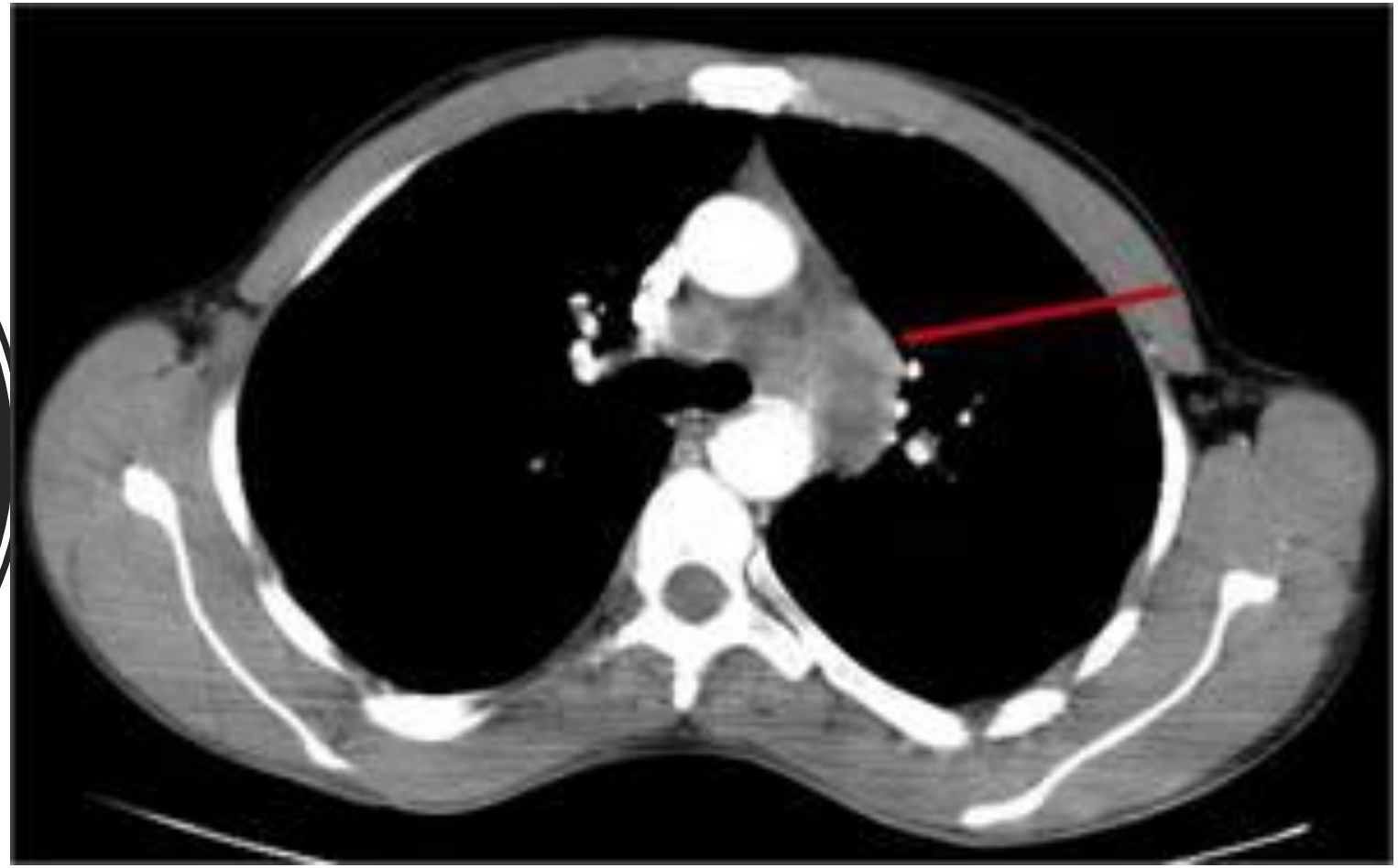
- Κανένα εμβόλιο
- PPSV23 ≥ 8 εβδομάδες από PCV13
- PCV13 ≥ 1 χρόνο από PPSV23 (≥ 8 εβδομάδες σε ηλικία ≤ 18 έτη)
- PCV13 και PPSV23 ≥ 8 εβδομάδες μετά από PCV13
- Επανάληψη PPSV23 μετά τα 65 έτη

- Γυναίκα 26 ετών από τη Ζάμπια
- Απίσχναση, αδυναμία βάδισης, έμετοι
- Εμπύρετο από εβδομάδος έως $38,5^0$, ξηρός βήχας
- Ro θώρακος: οζώδης σκίαση δεξιά

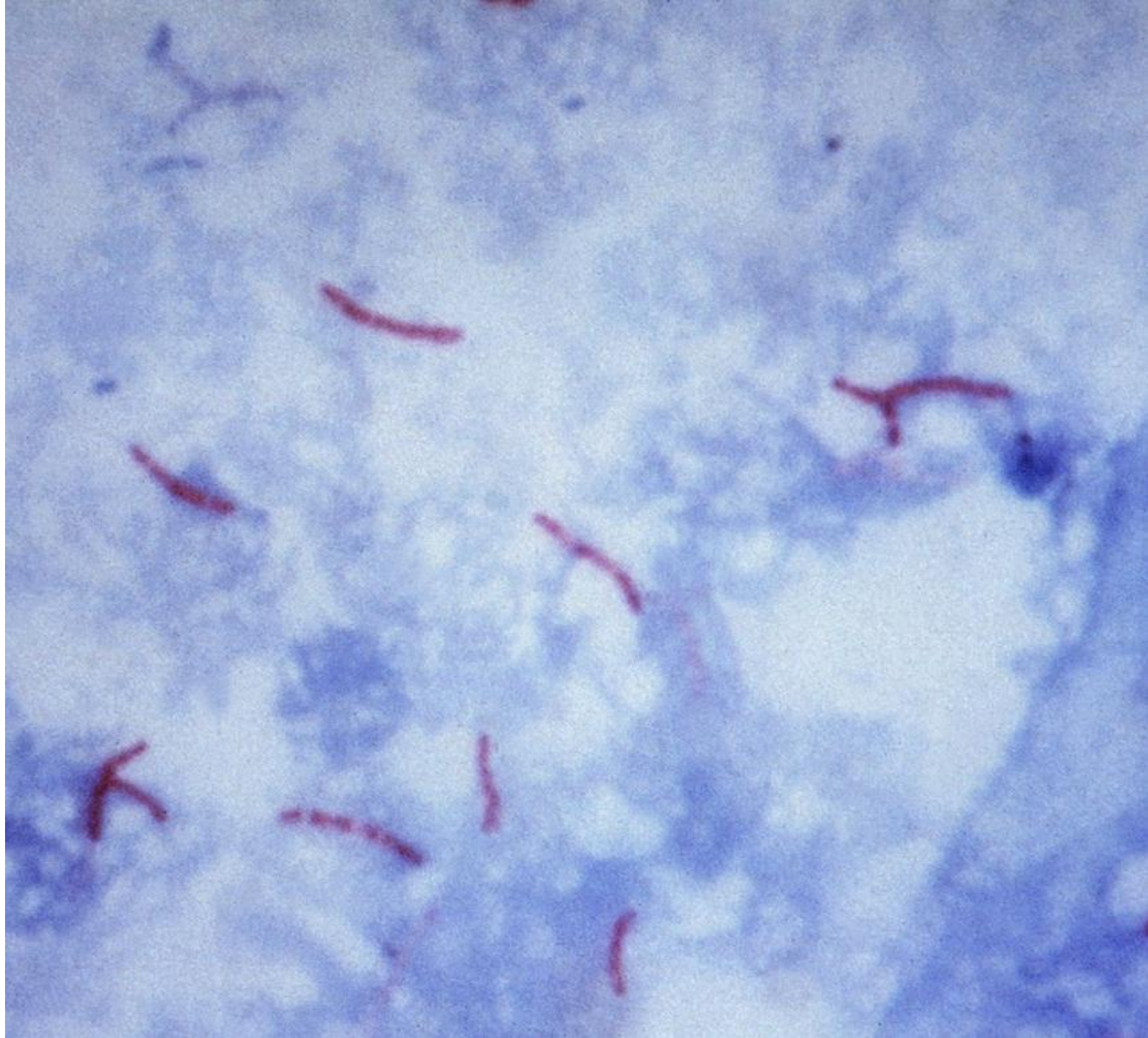
Πολλαπλές οζώδεις σκιάσεις , σημείο tree in bud

ıre 6. *"Tree-in-bud" pattern – Chest CT*. Bilateral tubular images in branching with minute nodulation at the extremities, most notice right lung, associated with right-sided small pleural effusion.

Διόγκωση μεσοθωρακικών λεμφαδένων, με υπόπυκνη απεικόνιση και περιφερική σκιαγραφική ενίσχυση

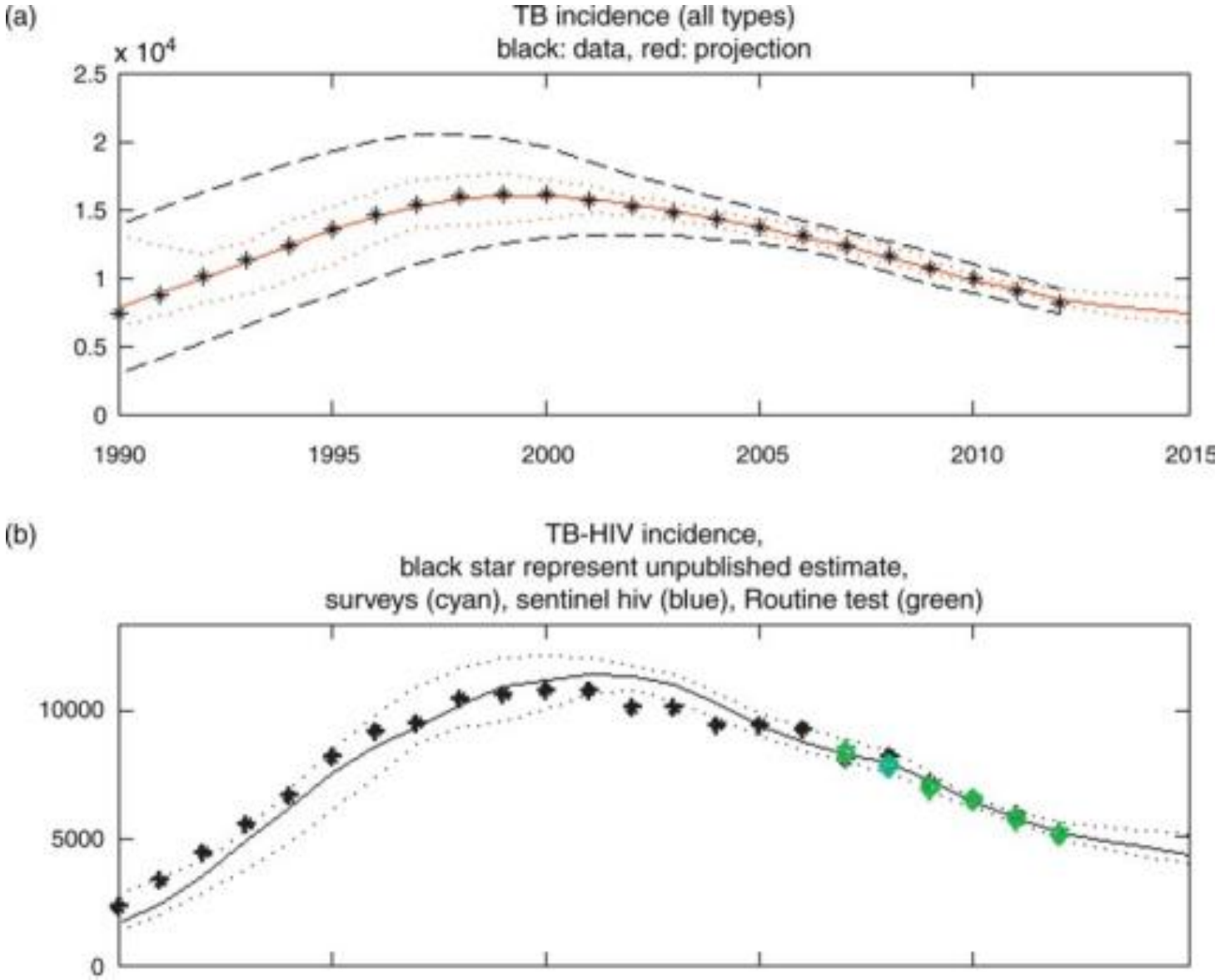


- Άμεση Χρώση πτυέλων κατά Zeehl Neelsen μετά από επαγωγή +
- Αντισώματα έναντι HIV +
- CD4 : 15/ml



- 9 εκατομ νέες περιπτώσεις TB,
- 1,1 εκατομ HIV +
- 79% των ασθενών με συλλοίμωξη από Υποσαχάριο Αφρική
- Μεταξύ των ασθενών HIV+ μικρή μείωση της επίπτωσης TB από το 2005 λόγω ART

WHO 2013



Επίδραση HIV στην εμφάνιση TB

- Διπλάσιος κίνδυνος εμφάνισης TB μετά το πρώτο χρόνο από HIV ορομετατροπή λόγω απώλειας των ειδικών έναντι TB CD4
  - *J Infect Dis. 2008;198(11):1590*
- Ο κίνδυνος εμφάνισης TB αυξάνει όσο αυξάνει η ανοσοκαταστολή
  - *J Acquir Immune Defic Syndr. 2006;42(4):464.*
- Μεγαλύτερος κίνδυνος ενεργοποίησης TB σε HIV+ ασθενείς
- Ταχεία εξέλιξη TB μετά έκθεση σε HIV+ ασθενείς (επιδημίες MDR, XDR TB)
  - *Lancet. 2006;368(9547):1575*

  Αυξημένος κίνδυνος επανεμφάνισης TB μετά επιτυχή θεραπεία λόγω επαναλοίμωξης σε HIV+ ασθενείς
  - *Clin Infect Dis. 2013;56(1):151. Epub 2012 Sep 12.*
- Αναγνώριση υποκλινικής νόσου σε περιπτώσεις εντατικοποιημένων ελέγχων πτυέλων στα πλαίσια κλινικών μελετών
  - *Clin Infect Dis. 2005;40(10):1500*

- Ασθενής με διάγνωση TB πρέπει να ελέγχεται για HIV
  - *EACS 2017*

Διάγνωση λανθάνουσας TB σε HIV+ ασθενή

- Μεγαλύτερη πιθανότητα αρνητικών Mantoux, IGRA σε χαμηλά CD4
  - *PLoS One. 2012;7(11)*
- Mantoux ≥ 5 mm θεωρείται θετική σε HIV + ασθενείς
- Ασθενείς με θετική Mantoux και εφόσον έχει αποκλεισθεί ενεργός TB πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία λανθάνουσας TB

ART: επίδραση στην εμφάνιση /εξέλιξη TB

- Η ART μειώνει την επίπτωση TB, όπως και των υπολοίπων καιροσκοπικών νοσημάτων, παρά το ότι παραμένει υψηλότερη από τον γενικό πληθυσμό
  - *AIDS. 2005;19(11):1113*
- Σε αναπτυσσόμενες χώρες μείωση επίπτωσης TB κατά 67%
  - *Lancet Infect Dis. 2010;10(7):489*
- Συσχέτιση επίπτωσης TB με αριθμό CD4 σε ασθενείς που λαμβάνουν ART (CD4 <100 και >700 cells/mm^3 επίπτωση 25.5 και 2.7/ 100 άτομα- έτη ,αντιστοίχως).
- Και στον υψηλό αριθμό CD4 4,4 φορές μεγαλύτερη επίπτωση TB σε σχέση με γενικό πληθυσμό
  - PLoS One. 2012;7(3):e34156

Κλινική εμφάνιση TB αναλόγως CD4

CLINICAL MANIFESTATIONS:

Clinical features of TB are closely related to the level of immune deficiency of the HIV patient. As the CD4 lymphocytes level drops, the appearance of TB changes from the typical localized form to atypical disseminated forms.

PULMONARY TB:

MANIFETATIONS	IMMUNE DEFICIENCY EARLY STAGE (>200 CD/MM3)	IMMUNE DEFICIENCY ADVANCED STAGE (<200CD/MM3)
CLINICAL	PULMONARY TB	SEVERE PULMONARY TB
RADIOLOGICAL	INVOLVEMENT OF THE UPPER LOBES CAVITIES	INTERSTITIAL INVOLVEMENT, MILIARY DISEASE, LYMPHADENOPATHY, PLEURISY, ABSENCE OF CAVITIES
BACTERIOLOGICAL	SMEARS USUALLY POSITIVE	SMEARS USUALLY NEGATIVE, NEGATIVE TST

Εξωπνευμονική ΤΒ σε προχωρημένη ανοσοκαταστολή

- Εξωθωρακικοί λεμφαδενες (κυρίως τραχηλικοί) στο 18-22% των ασθενών
  - *Am Rev Respir Dis. 1993;148(5):1292.*

- Πιο συχνή προσβολή μεσοθωρακίων λεμφαδένων , πιο συχνή προσβολή υπεζωκότα
  - *Chest. 1997;112(2):393.*

- Σε προχωρημενα στάδια ανοσοκαταστολής διάσπαρτη ΤΒ χωρίς συμπτώματα και σημεία από τον πνεύμονα
  - *Int J Tuberc Lung Dis. 2011 Aug;15(8):1087-92.*

- Σε διάσπαρτη νόσο πιο συχνή προσβολή ΚΝΣ
  - *Clin Infect Dis. 2012;55(1):75. Epub 2012 Mar 15.*

Πορεία νόσου

- Καλλιέργεια αίματος για TB : θετική
- Η ασθενής κατά την νοσηλεία της εμφάνισε πτώση επιπέδου επικοινωνίας
- Από καλλιέργεια ΕΝΥ απομόνωση *M. Tubercolosis*

Θεραπευτικές ιδιαιτερότητες TB σεHIV+ ασθενείς

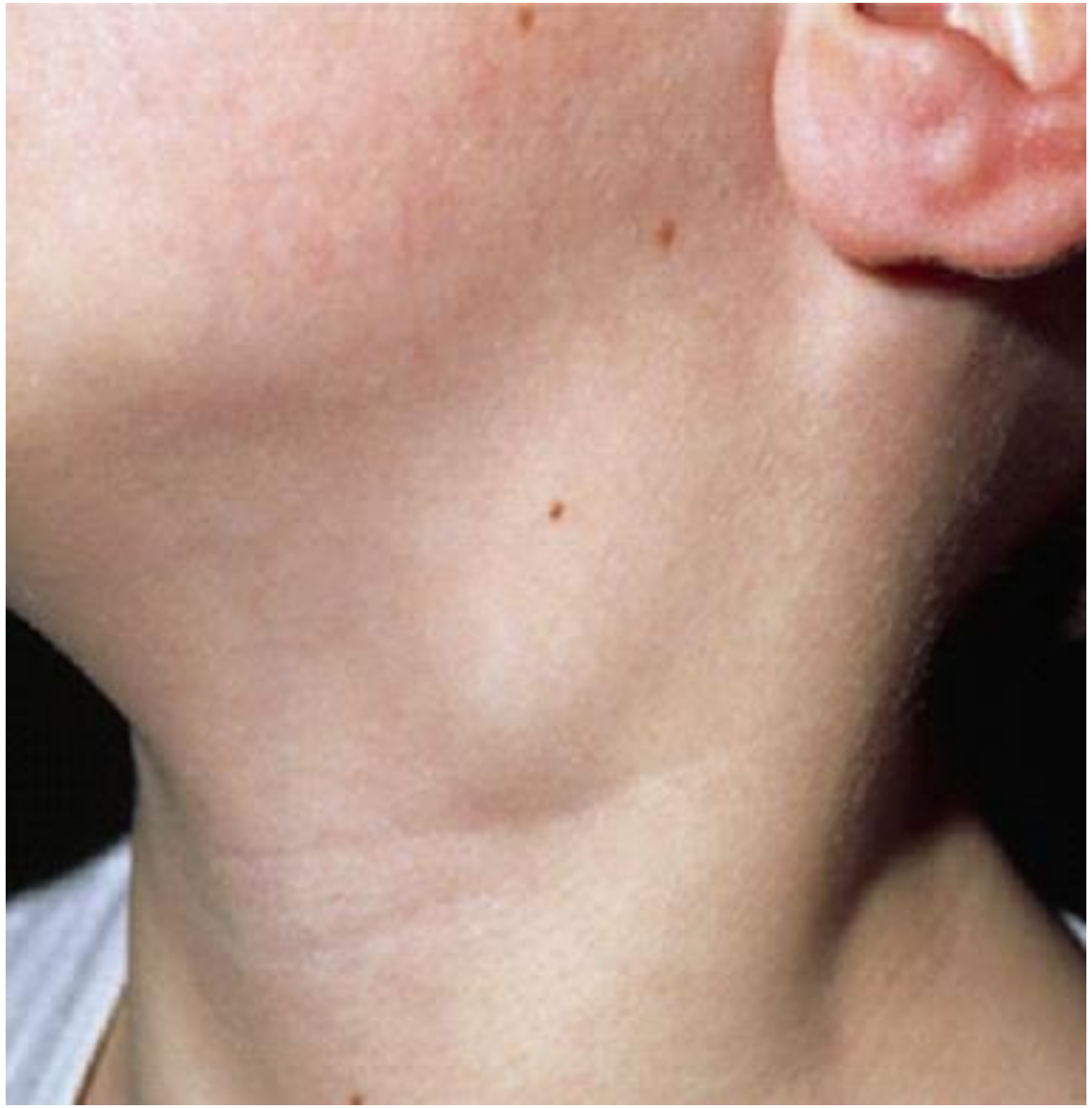
- Χορήγηση καθημερινών σχημάτων. Διακοπτόμενα σχήματα (πχ μία ή δύο φορές την εβδομάδα έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αποτυχίας και εμφάνισης αντοχής στην ριφαμπικίνη)
  - Clin Infect Dis. 2016;63(7)
- Ασθενείς που λαμβάνουν ήδη ART συνεχίζουν. Προσοχή στις αλληλεπιδράσεις!
- Ασθενείς που δεν λαμβάνουν ART
  - Εάν CD4 < 50 /ml έναρξη ART εντός δύο εβδομάδων από την έναρξη της αντι-TB αγωγής (αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης και άλλων καιροσκοπικών νοσημάτων και θανάτου)
  - Εάν CD4> 50/ml έναρξη ART εντός οκτώ εβδομάδων από έναρξη αντι- TB αγωγής
    - Clin Infect Dis. 2016;63(7)
      N Engl J Med. 2011;365(16)

Στην ασθενή

- Άμεση έναρξη 4ης αντιφυματικής αγωγής
- Έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής μετά την συμπλήρωση δύο εβδομάδων αντι – ΤΒ αγωγής . Επιλέχθηκε σχήμα χωρίς αλληλεπίδραση με την ριφαμπικίνη
- Αργή σταδιακή βελτίωση.
- Ύφεση του πυρετού, σταθεροποίηση γενικής κατάστασης
- Έξοδος από το νοσοκομείο μετά 45 ημέρες νοσηλείας

10 ημέρες μετά την έξοδο

- Νέα εμφάνιση εμπυρέτου έως 38,5
- Επώδυνη διόγκωση τραχηλικών λεμφαδένων
- Παρακέντηση λεφαδένα: πυώδες υλικό
- Άμεσες χρώσεις για κοινά παθογόνα και μυκοβακτηρίδια: αρνητικές

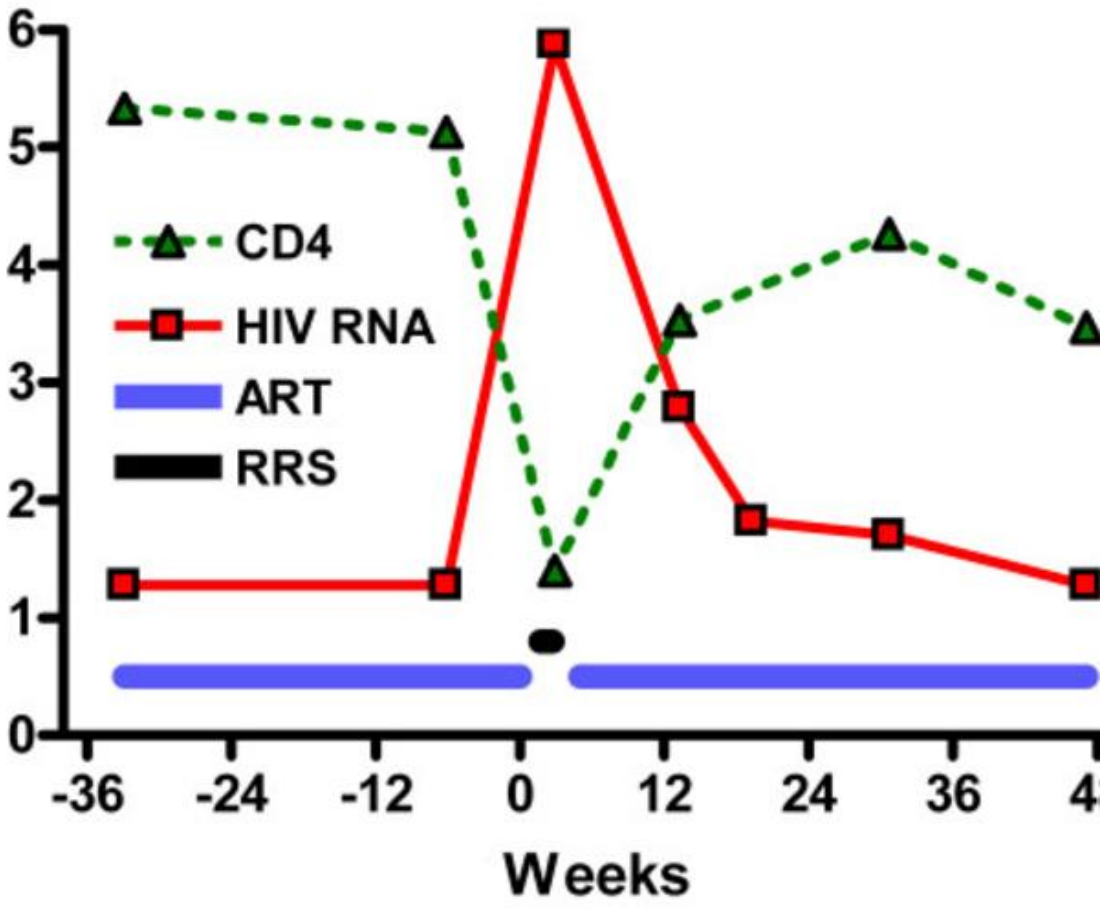


Παράδοξη φλεγμονώδης αντίδραση
Immune reconstitution inflammatory syndrome/ (IRIS)

- Παράδοξη φλεγμονώδης αντίδραση μετά την έναρξη της ART έναντι
  - Διαγνωσμένων παθογόνων για τα οποία οι ασθενείς έχουν λάβει ήδη θεραπεία (καλλιέργειες για το παθογόνο αρνητικές)
  - Μη διαγνωσμένων παθογόνων τα οποία δεν προκαλούσαν συμπτώματα (υποκλινική νόσηση)- unmasking IRIS

Ανοσοβιολογία/ παθογένεση παράδοξης φλεγμονώδους αντίδρασης

- Το HIVRNA μειώνεται τις πρώτες 8-12 εβδομάδες μετά την έναρξη της ART μέχρι αρνητικοποίησης
- Η αύξηση των CD4 είναιCD45RO+ memory T cells διφασική.
  - Αρχική ταχεία αύξηση τους 3- 6 μήνες λόγω αύξησης CD45RO+ μνημονικών Τ κυττάρων
  - Βραδύτερη αύξηση λόγω naïve CD4



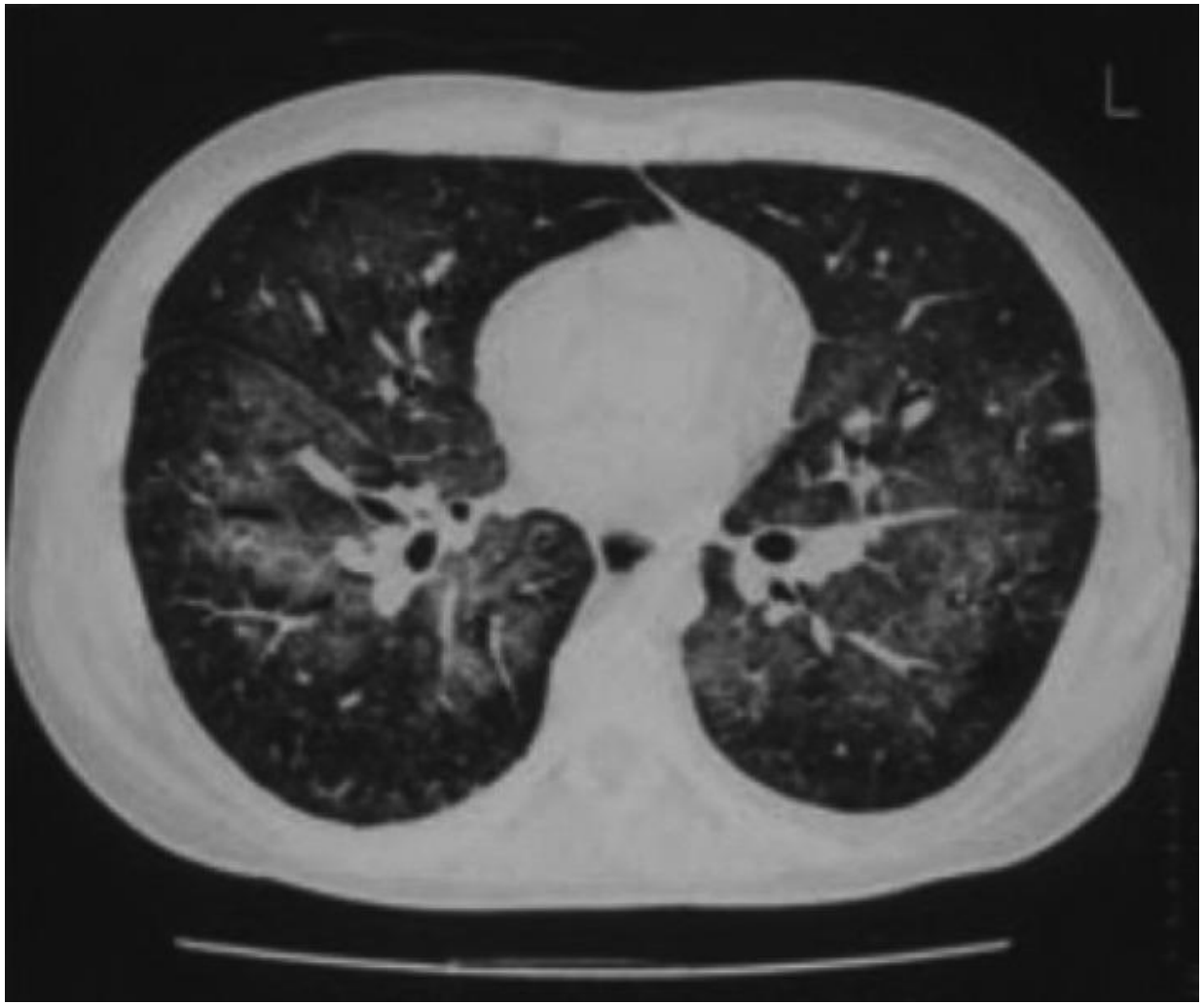
Διαγνωστικά κριτήρια παράδοξης φλεγμονώδους αντίδρασης

- Τα περισσότερα από τα παρακάτω πρέπει να ισχύουν
- Χαμηλά CD4 πριν την έναρξη ART (<100/ml)
- Θετική ανοσολογική και ιολογική απάντηση στην ART
- Απουσία λοίμωξης ανθεκτικής στα χορηγούμενα φάρμακα, αλλεργικής αντίδρασης ή άλλης ανεπιθύμητης ενέργειας, αλληλεπίδρασης φαρμάκων , μη συμμόρφωσης κλπ
  - Ανάλογος έλεγχος για αποκλεισμό ενεργού λοίμωξης
- Χρονική συσχέτιση έναρξης ART και εμφάνισης φλεγμονώδους αντίδρασης
  - Διάμεσος χρόνος εμφάνισης 49 ημέρες (29-99 ημέρες)
    - *AIDS. 2008;22(5):601*
  - Με τα νεότερα αντιρετροϊκά σχήματα εμφάνιση IRIS νωρίτερα

Παθογόνα που σχετίζονται με IRIS

- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Mycobacterium avium complex*
- Cytomegalovirus
- *Cryptococcus neoformans*
- *Pneumocystis jirovecii*
- Herpes simplex virus
- Hepatitis B virus
- Human herpes virus 8 (associated with Kaposi sarcoma)

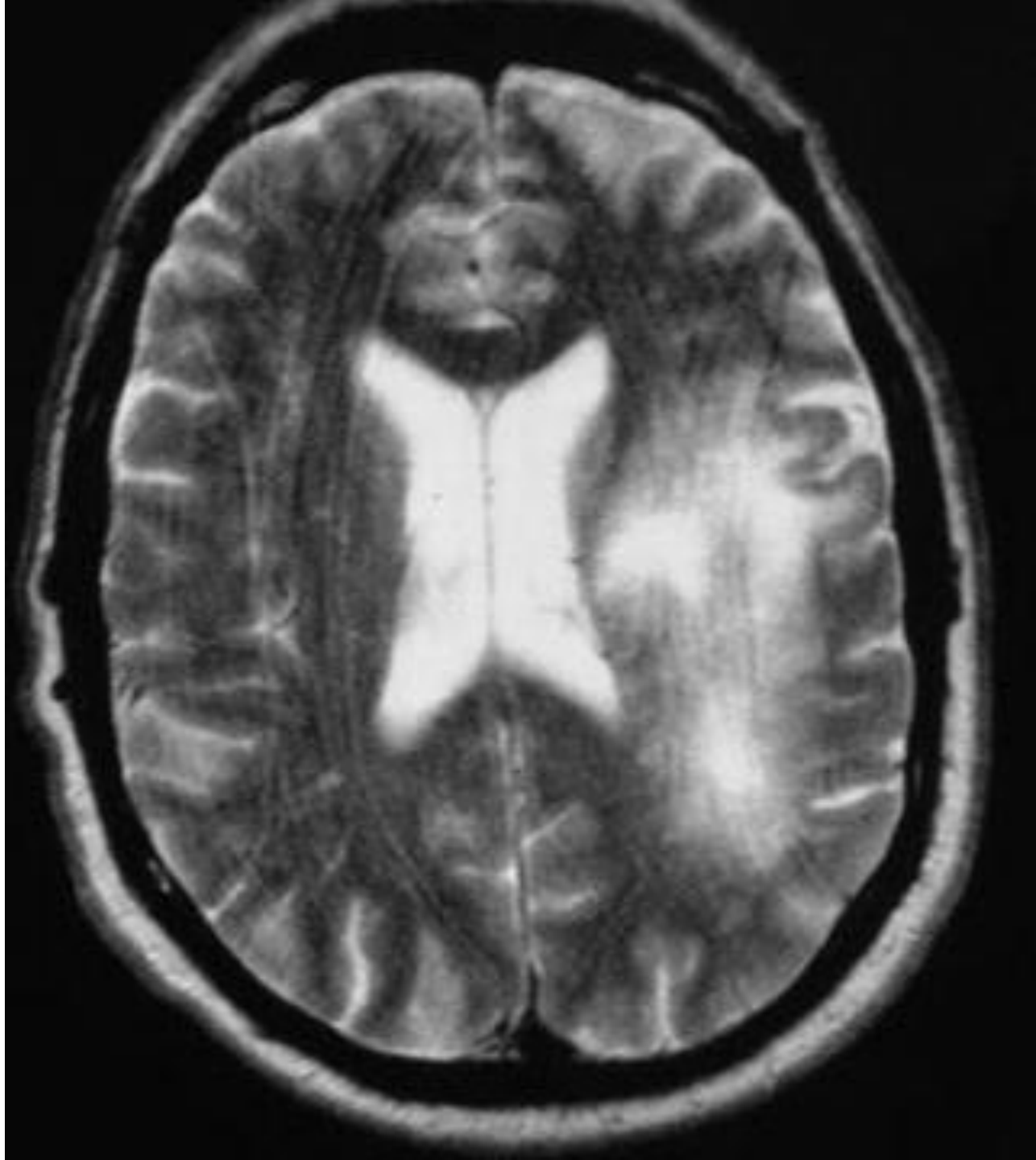
- Πρωτοδιάγνωση HIV πριν λίγες ημέρες
- Πυρετός από μηνός και κεφαλαλγία
- Αντιγόνο κρυπτοκόκκου και ΕΝΥ και καλλιέργεια ΕΝΥ: θετικό
- Έναρξη αγωγής ως επί κρυπτο-κοκκικής μηνιγγοεγκεφαλίτιδας
- Την 4η ημέρα νοσηλείας προοδευτικά επιδεινούμενη δύσπνοια
- Ο ασθενής πέθανε την 19η ημέρα



Κρυπτόκοκκος στον HIV+ ασθενή

- Στον HIV + ασθενή το αντιγόνο κρυπτοκόκκου έχει μεγάλη ευαισθησία για την διάγνωση της κρυπτοκοκκικής νόσου(screening test)
- Πνευμονική συμμετοχή συνήθως στα πλαίσια διάσπαρτης νόσου, προσβολής του ΚΝΣ

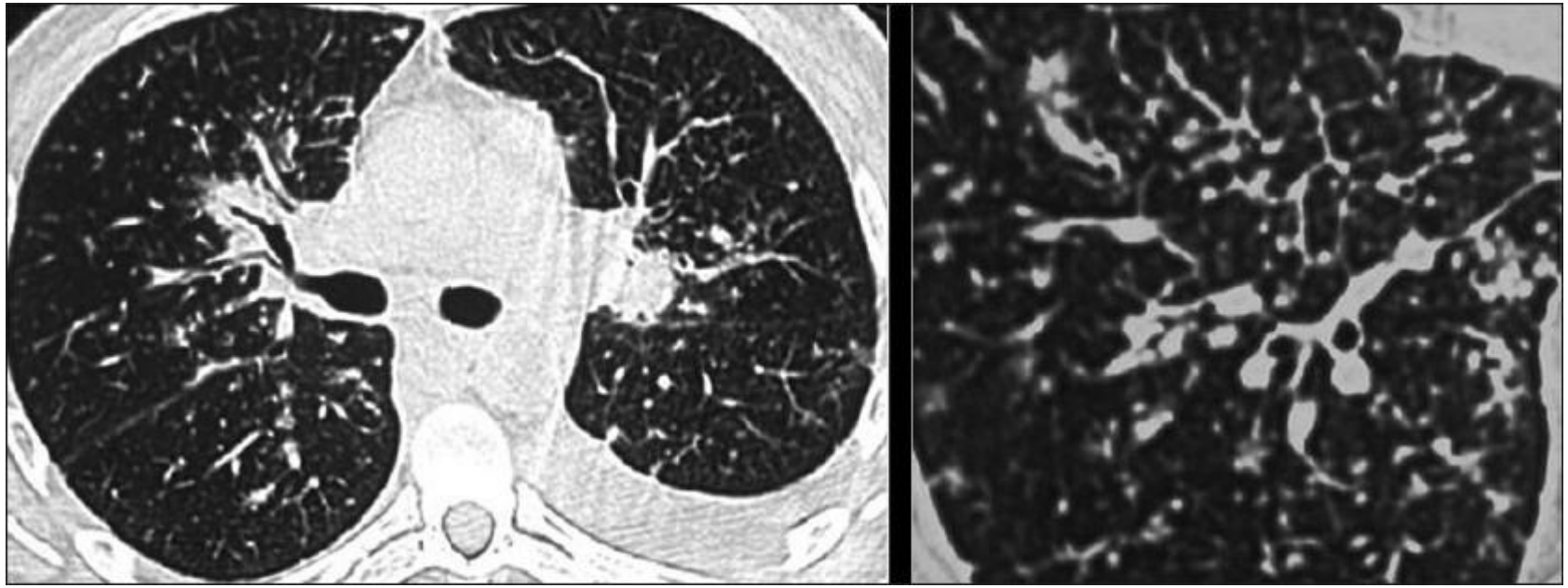
- Άντρας 38 ετών διακομίζεται από άλλο νοσοκομείο όπου νοσηλευόταν λόγω δυσαρθρίας, απραξίας και αδυναμίας στην δεξιά πλευρά του σώματος
- Αντισώματα έναντι HIV +
- PCRJC στο ΕΝΥ +



- Άμεση έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής
- Από την κλινική εξέταση μικρές διάσπαρτες ερυθροϊώδεις δερματικές βλάβες συμβατές με Kaposi sarcoma
- Βιοψία από βλάβη επιβεβαίωσε την διάγνωση

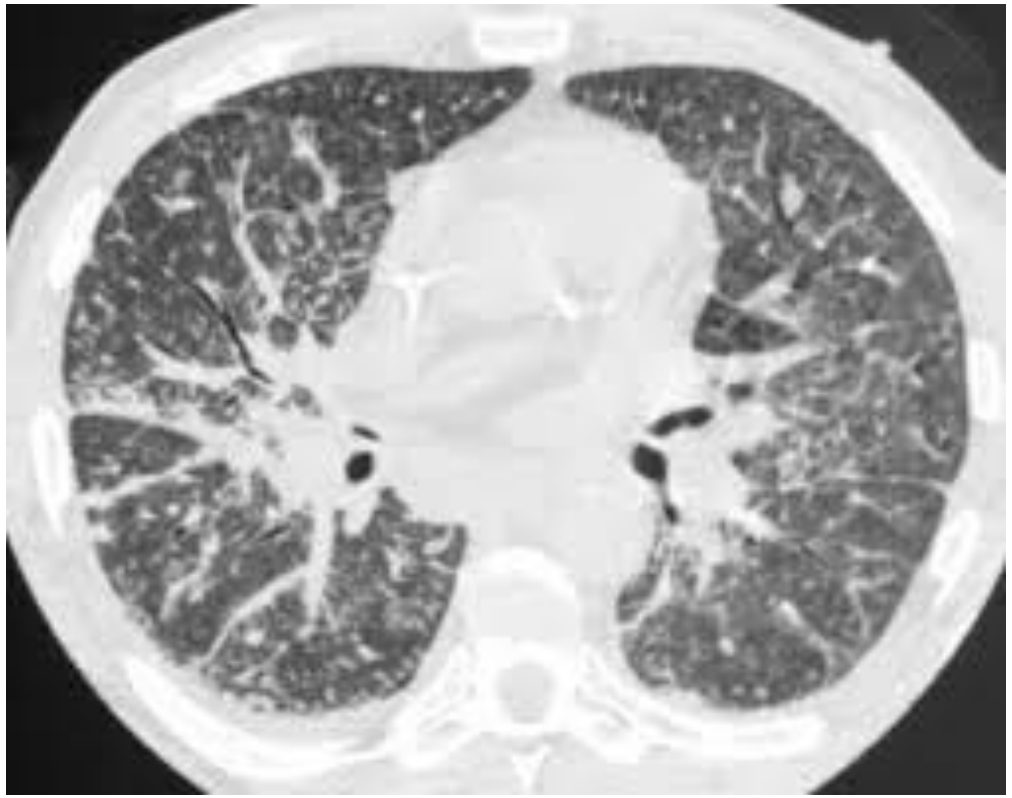
Ένα μήνα μετά

- Υψηλός πυρετός
- Μεγάλη αύξηση των δερματικών βλαβών
- Διόγκωση περιφερικών λεμφαδένων
- Βλάβη στην υπερώα συμβατή με sarcoma Kaposi



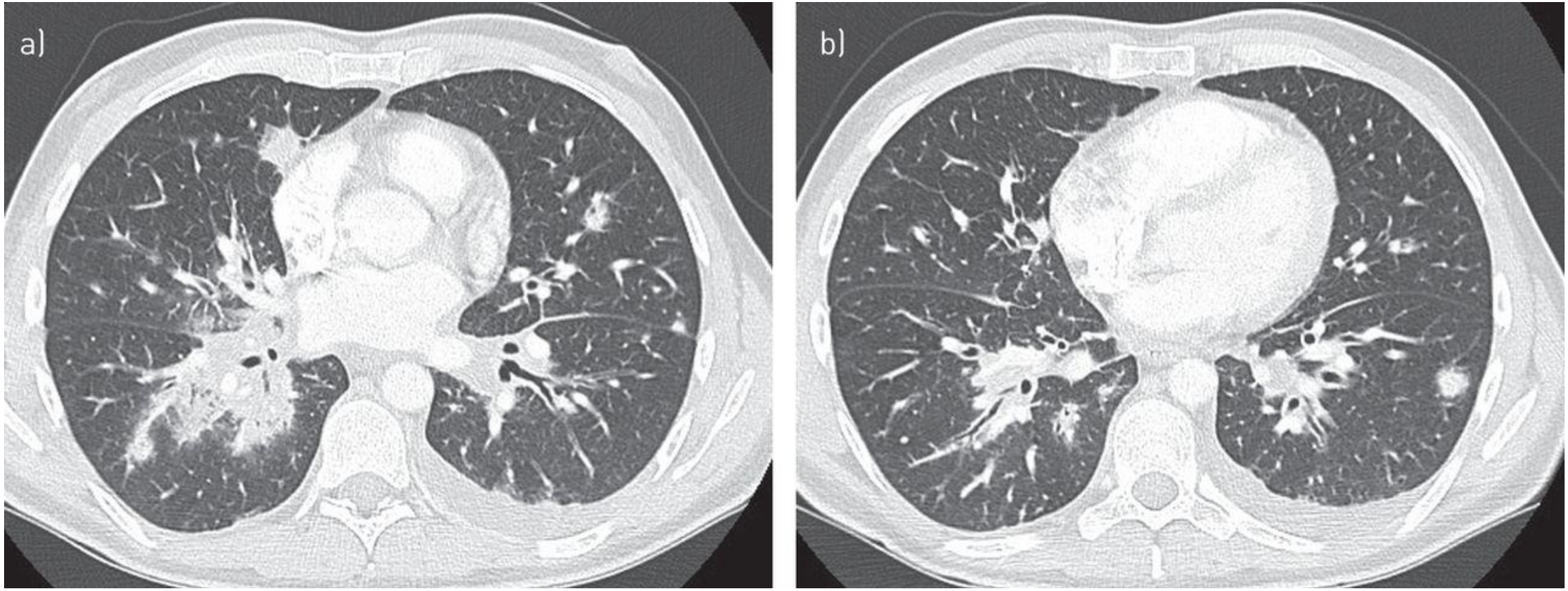
HHV8 και HIV

- Kaposi sarcoma
- Πρωτοπαθές λέμφωμα των ορογόνων (PEL)
- Πολυκεντρική νόσος Castelman



- Ασθενής 28 ετών με δεκατική πυρετική κίνηση από μηνός
- Διόγκωση τραχηλικών, μασχαλιαίων λεμφαδένων άμφω
- Μυκητιασική στοματίτιδα
- Πολλαπλές δερματικές βλάβες συμβατές με Kaposi sarcoma
- Αντισώματα έναντι HIV +
- CD4 : 8/ml

Βιοψία περιφερικού λεμφαδένα : Non Hodgkin λέμφωμα από μεγάλα Β- κύτταρα
Σε CT σταδιοποίησης πνευμονική συμμετοχή



Συχνή εξωλεμφαδενική προσβολή, πνευμονική προσβολή 30%

Λέμφωμα και HIV

- Πριν την εποχή της ART 60-200 φορές μεγαλύτερη επίπτωση από ότι στον HIV- πληθυσμό
- Δραματική μείωση επίπτωσης σε σχέση με γενικό πληθυσμό μετά την χορήγηση ART
- Στην εποχή της ART στατιστικά σημαντική αύξηση του ποσοστού των λεμφωμάτων ως νοσημάτων που καθορίζουν το AIDS
  - *Blood. 2000;96(8):2730.*

Διάχυτο από μεγάλα Β – κύτταρα

Τύπου Burkitt

Πλασμαβλαστικό λέμφωμα

Hodgkin λέμφωμα

- Παράγοντες κινδύνου
  - Ηλικία
  - Ναδίρ CD4
  - Μη χρήση ART

Καρκίνος και HIV

Καρκίνοι που χαρακτηρίζουν το AIDS

- Σάρκωμα Kaposi
- Non- Hodgkin λέμφωμα
- Διηθητικός καρκίνος τραχήλου μήτρας
- Μεγάλη μείωση επίπτωσης στην εποχή της ART

Καρκίνοι που δεν χαρακτηρίζουν το AIDS

- Χωρίς μείωση μετά την εποχή της ART
- Καρκίνος του πνεύμονα: 3 φορές πιο συχνός μετά ρύθμιση του παράγοντα κάπνισμα

Clin Infect Dis. 2007;45(1):103

- Ασθενής 42 ετών
- Απώλεια βάρους, τάση για έμετο, βήχας
- Το τελευταίο διάστημα πυρετός έως 38,5, ξηρός βήχας και δύσπνοια
- Αντισώματα HIV +
- CD4 : 150/ml

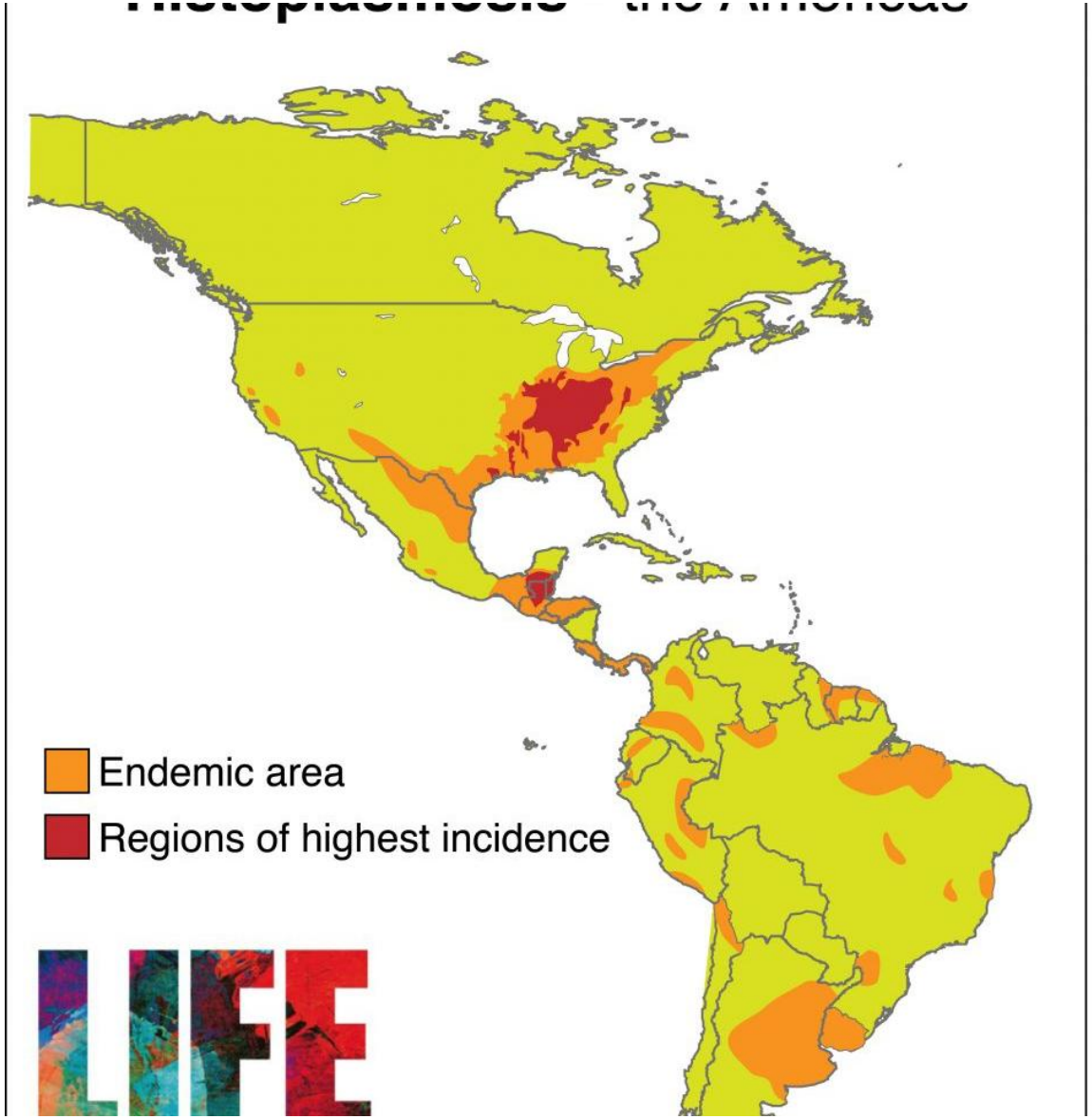
Διάμεσο και δικτυοζώδες πρότυπο

Εμπειρική έναρξη αγωγής έναντι PCP. Μία εβδομάδα μετά χωρίς βελτίωση

Τα τελευταία 7 χρόνια ζούσε στο Μεξικό

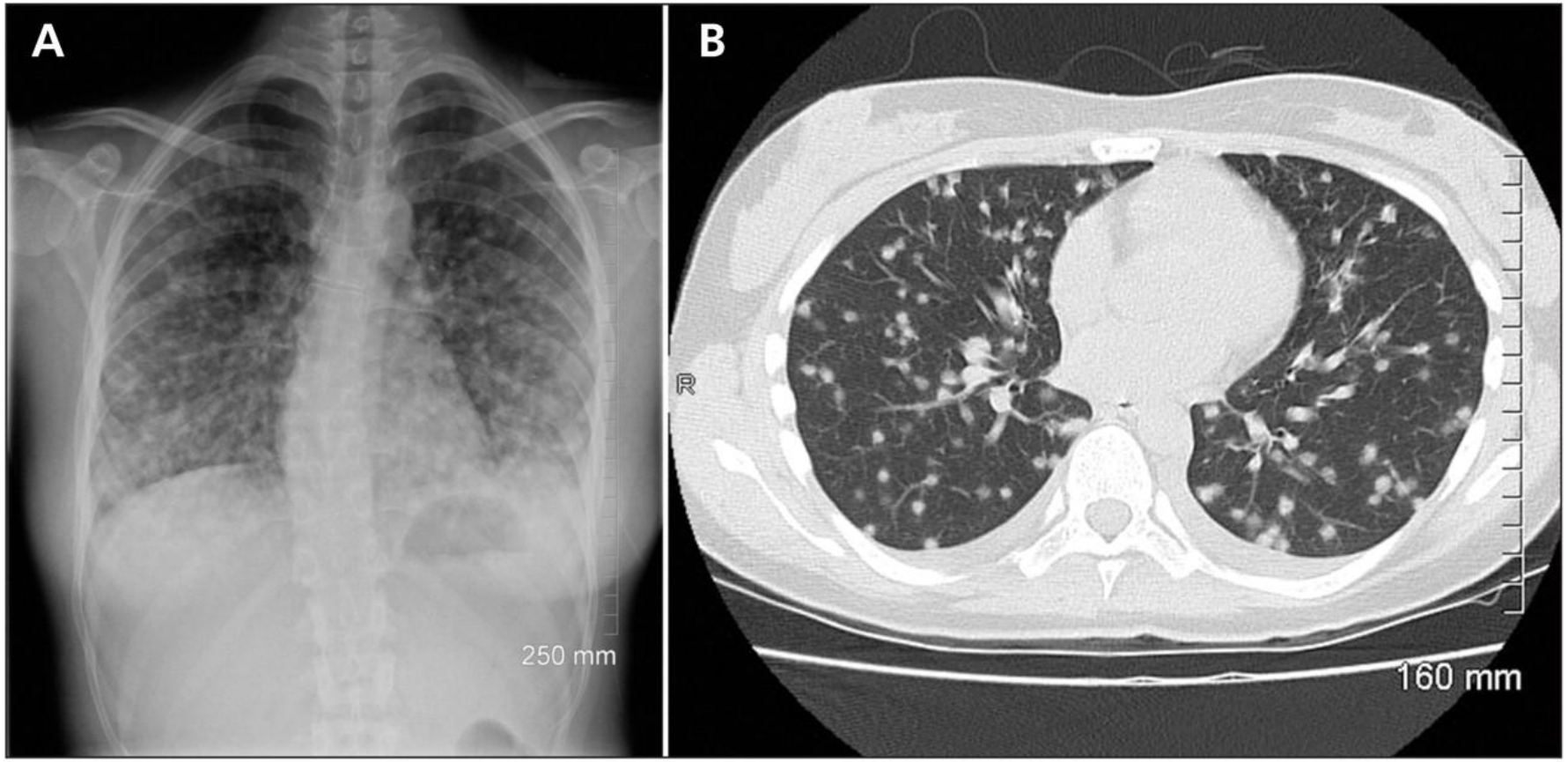
Ενδημικοί μύκητες

- *Histoplasma capsulatum*,
- *Coccidioides immitis*,
- *Blastomyces dermatitidis*

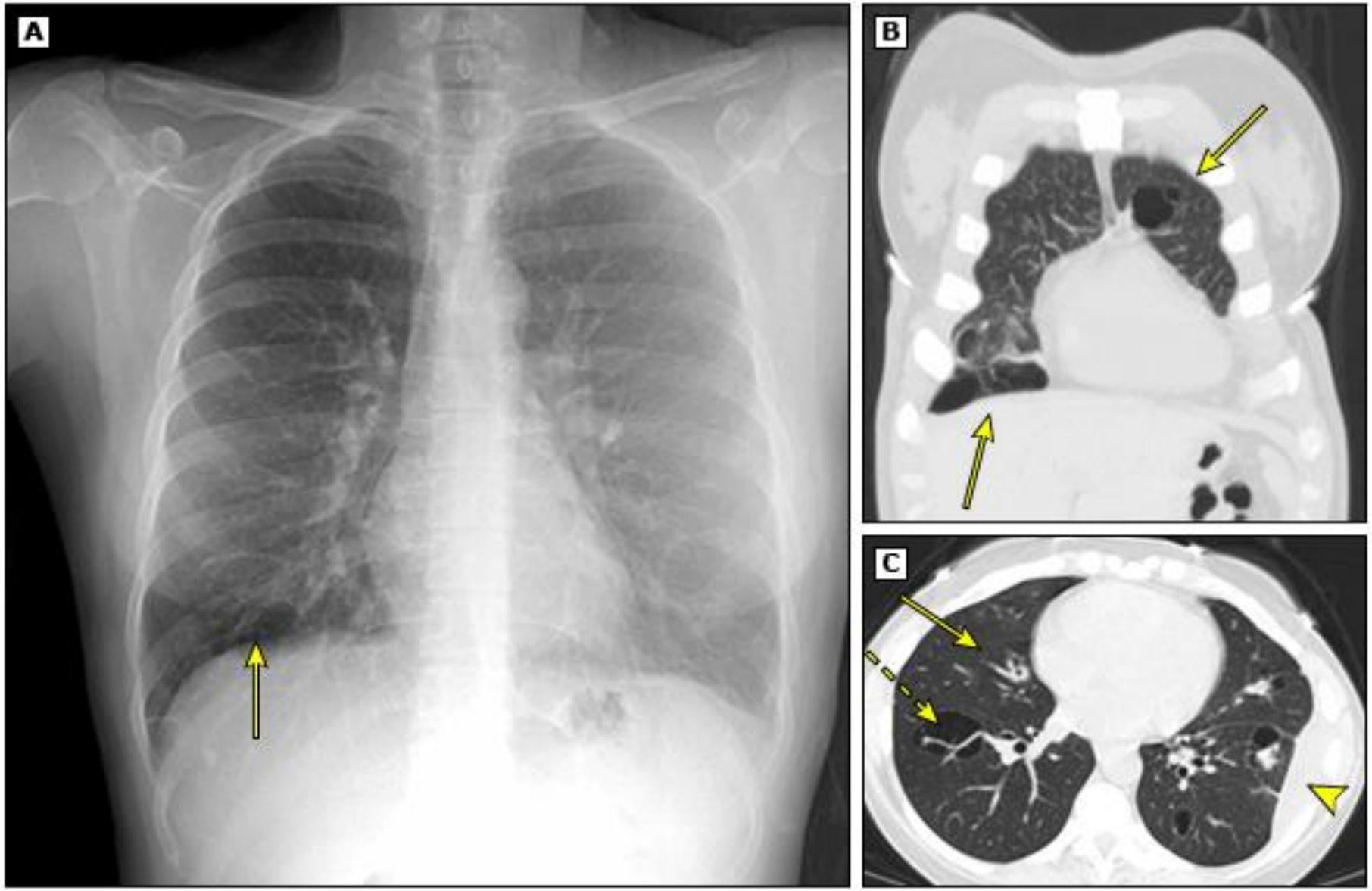


Προοδευτική διάσπαρτη ιστοπλάσμωση

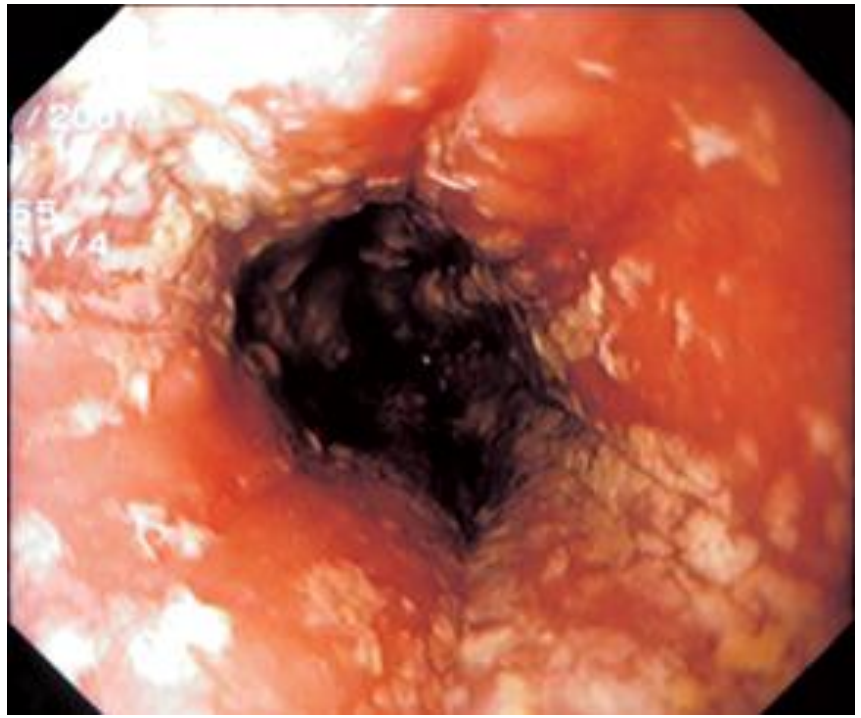
- Συστηματικό νόσημα
- 40-50% συμμετοχή πνεύμονα
- Ηπατοσπληνο-μεγαλία
- Βλεννογονο-δερματικές βλάβες (κυρίως Βραζιλία)



Lymphoid interstitial pneumonia (LIP)



- Οισοφαγική οισοφαγίτιδα, τραχειίτιδα βρογχίτιδα,
- Βλάβες από herpes simplex



Μηνύματα για το σπίτι

- Συστηματικός έλεγχος και υψηλή υποψία για HIV είναι αναγκαία για την έγκαιρη διάγνωση της νόσου σε ασθενείς που δεν γνωρίζουν την οροθετικότητα τους
- Έγκαιρη έναρξη ART μειώνει την επίπτωση των καιροσκοπικών νοσημάτων
- Έγκαιρη έναρξη ART μειώνει την επίπτωση των συνοσηροτήτων που σχετίζονται με τον HIV
- Έγκαιρη έναρξη ART αυξάνει το προσδόκιμο ζωής των οροθετικών ατόμων σε επίπεδα σχεδόν όσο των HIV-
- Έγκαιρη έναρξη ART και συμμόρφωση με την αγωγή σχεδόν μηδενίζει τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού