

Immuunrekonstitutsioonisündroomi avaldumine nahal

Annika Volke – Lõuna-Eesti Haigla, TÜ nahahaiguste kliinik

Võtmesõnad: immuunrekonstitutsioonisündroom, HIV-nakkus, retroviirusvastane ravi, nahk

Retroviirusvastast ravi saavatel HI-viirusega nakatunud inimestel ette tulev põletikuline immuunrekonstitutsiooni sündroom arvatakse olevat tingitud immuunsuse taastumisest mitmete infektsioosete ja mitteinfektsioosete tegurite suhtes. Sündroomi iseloomustab teadaoleva haiguse näiliselt paradoksaalne halvenemine või uue põletikulise seisundi kujunemine pärast retroviirusvastase ravi algust. Sõltuvalt seisundi loomusest ja raskusastmest võib kasutada infektsiooni- või põletikuvastaseid vahendeid. Enamasti on prognoos hea ja retroviirusvastast ravi saab jätkata. Lai kliiniline spekter hõlmab muu hulgas ka põletikulisi muutusi nahal, mille avaldustele heidab pilgu käesolev ülevaateartikkel.

Kuna Eestis suureneb järjest retroviirusvastast ravi saavate patsientide hulk, võivad ka meie arstid immuunrekonstitutsioonisündroomiga üha enam kokku puutuda.

Alates HAARTi (*highly active antiretroviral treatment*) kasutuselevõtust 1990. aastate keskpaigas on HIV-infektsiooniga patsientide haigestumus ja suuremus märkimisväärselt

vähenenud. Retroviirusvastane ravi (RVR) vähendab viiruspartiklite arvu ja suurendab CD4-rakkude hulka veres ning taastab osaliselt immuunsüsteemi funktsioneerimisvõime (1). Samas kirjeldati juba zidovudiiniga ravitud patsientidel ebatüüpilisi *Mycobacterium avium complex*'i (MAC) infektsiooni avaldusi (2, 3). Tegemist oli lokaliseeritud granulomatoosete põletikukolletega bronhides ja mediastinaalsetes lümfisõlmedes või abstsessidega nahas. Pärast HAARTi kasutuselevõttu selgus, et paljude patsientide seisund halvenes vaatamata rahuldavale viiruskontrollile ja CD4-rakkude hulga suurenemisele. Nüüdseks tuntakse seda nähtust põletikulise immuunrekonstitutsiooni sündroomina (*immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS).

IRIS-E OLEMUS

IRIS-t peetakse põletikureaktsiooniks seni „latentsena” püsinud või ka tuvastatud (ja osaliselt ravitud) haigustekitaja vm antigeeni vastu. Hinnanguliselt kujuneb sündroom 10–25%-l patsientidest, kellel alustatakse RVRi suhteliselt väikeste CD4 väärtuste juures (50–100 rakku mikrolitris). Eelnevalt ravitud haiguste taas vallandumisest RVRi tõttu on kõige enam teateid mükobakter- ja krüptokokkinfektsioonidest (4). Peale nakkushaiguste on IRISena kirjeldatud ka autoimmuunseid (reumatoidartriit, Gravesi tõbi, süsteemne erütematoosluupus) ja lümfoproliferatiivseid protsesse (Castlemani tõbi) (5).

IRIS-t ei tule ette üksnes RVRi saavatel HIV-infektsiooniga patsientidel. Näiliselt paradoksaalseid reaktsioone seisundi hal-

venemisenä oli varem rohkelt kirjeldatud ka HIVga mittenakatunutel, kes said ravi tuberkuloosi tõttu. Seda seostati *Mycobacterium tuberculosis*'e poolt esile kutsutud immuunsupressiooni pöördumisega (6, 7). Põletikureaktsioonid on tavalised ka leeparavi saavatel patsientidel ning sarnaseid nähte on kirjeldatud luuüdi siirdamise või keemiaravi järgse neutropeeniast taastumise käigus (5, 6).

HAARTiga alustanud HIVga nakatunutel on välja toodud IRISE kujunemise võimalikke riskitegureid (4, 6, 8–12):

- väiksem CD4-rakkude arv veres ravi algul,
- suurem HIV-RNA hulk veres ravi algul,
- latentne infektsioon,
- tugev ja kiire viroloogiline ja immunoloogiline vastus RVRile,
- lühike ajavahe oportunistliku infektsiooni ravi ja RVRi alustamise vahel.

IRISE kliiniline spekter on väga lai, sõltudes paljuski konkreetsest antigeenist. Kaasneda võivad süsteemsed nähud: halb enesetunne ja palavik. Ka raskusastmelt varieerub IRIS olulisel määral: raskemate vormide korral võib esineda elundipuudulikkust, hingamishäireid ja kesknärvisüsteemi kahjustusi. Seetõttu on olnud keeruline töötada välja ühtseid ja praktilisi diagnostilisi kriteeriume. Üheks võimaluseks on lähtuda kliinilises töös tabelis 1 toodud tunnustest.

Tavaliselt kujuneb IRIS 2–12 nädala jooksul pärast RVRi alustamist, kuid ajalised piirid võivad olla palju laiemad – mõnest päevast paari aastani (1, 9–11).

Tabel 1. IRISE diagnostilised kriteeriumid (5)

1. HIV-infektsioon
2. Käimasolev HAART koos
 - HIV-RNA taseme alanemisega ja
 - CD4-rakkude hulga suurenemisega (võib tulla hiljem kui viiruse hulga vähenemine)
3. Põletikuprotsessile viitavad kliinilised sümptomid
4. Kliinilise pildi ägenemine või ebatüüpiline avaldumine, mida ei saa seostada
 - varem diagnoositud oportunistliku infektsiooni eeldatava kuluga,
 - uue oportunistliku infektsiooni eeldatava kuluga ega
 - ravimitoksilisusega

AVALDUMINE NAHAL

IRISena käsitletavate nahamanifestatsioonide (vt tabel 2) tegelik sagedus ei ole väheste uuringute tõttu teada. Ühes kohordis moodustasid nahanähud 78% IRISE avaldustest (10). Infektsioosete tegurite korral sõltub see suuresti ka epidemioloogilisest olukorrast rahvastikus.

Tabel 2. IRISE väljendused nahal

Infektsioosse etioloogiaga	Mitteinfektsioosse või teadmata etioloogiaga
<ul style="list-style-type: none"> • Vöötohatist • Lihtohatis • <i>Mycobacterium avium complex</i>'i infektsioon • Leepira • Leišmaniaas • Follikuliit • Inimese papillooviiruse infektsioon • Nakkuslik mollusk • Dermatofüütia • Kandidoos • Kaposi sarkoomi progresseerumine 	<ul style="list-style-type: none"> • Granulomatoossed reaktsioonid võõrmaterjalide suhtes • Sarkoidoos • Fotosensitiivsus • Eosinofiilne follikuliit • Atoopiline dermatiit

Kõige sagedamini kirjeldatakse vöötohatist (9–15). Teadaolevalt kujuneb HIV-infektsiooniga haigetel sageli vöötohatist, kui CD4-rakkude hulk alaneb vahemikku 200–500 µl kohta. Arvatakse, et kui RVRiga suureneb CD4-rakkude hulk väga väikesest väärtusest samasse vahemikku, võib haigus taas vallanduda. Vöötohatise teket on seostatud ka CD8-rakkude hulga olulise kasvuga (4, 15).

Vöötohatist esineb 9–40%-l IRISega patsientidest. Keskmiselt algab haigus 5 nädalat pärast RVRi algust (piirid 1–6 kuud). Enamasti on tegu dermatoomi(de) kahjustusega; kirjeldatud on ka transversaalset müelliiti (16), ent mitte süsteemset infektsiooni. Abi võiks olla suukaudsest atsükloviirist.

Ühes läbilõikeuuringus leiti HAARTi saavatel patsientidel 47% vähem lihtohatise väljendumist kui ilma ravita (14). Sellegipoolest võib ka *Herpes simplex*'i viiruse (HSV) infektsioon nahal ja limaskestadel avalduda

IRISena (9–11), sealhulgas atsükloviirprofülaktikat saavatel patsientidel. Lisaks on kirjeldatud haiguse ebatavalist väljendumist ravimiresistentse kroonilise erosiivse kolde-na peenisel. Nendel juhtudel leiti seos kindlate HLA-süsteemi antigeenidega (17).

MAC põhjustab sügava immuunpuudulikkusega patsientidel dissemineeritud infektsiooni, ent nahanähud on haruldased. Seevastu on IRISe ilminguna kirjeldatud MAC-tekkelisi nahaaluseid abstsesse ja sõlmi, mis kujunesid 2–10 nädalat pärast ravi algust (18–20).

Üllatav on, et erinevalt tuberkuloosist ei ole leepira epidemioloogia, risk ega kliiniline väljendus HIV-ajastul muutunud. Küll aga leidub kirjeldusi leepira esmasest avaldamisest või ka ägenemisest IRISena (20–22). Kõikidel juhtudel on olnud tegemist piirileepraga (*borderline leprosy*), mis kujunes 4.–12. ravinädalal.

Sagedateks väljendusteks on veel follikuliit, anogenitaalsed tüükad, põletikulised soolatüükad ja nakkuslik mollusk (9, 10, 14, 23, 24). Geograafilise isearasusena on IRISe nahamanifestatsioonina kirjeldatud ka leišmaniaasi (25). Seenhaigustest leiti ühes uuringus silenaha dermatofüütiat ja suunurkade kandidoosi (11).

HAART vähendab AIDSiga seotud Kaposi sarkoomi kujunemise riski ning juba olemasolevad kolded võivad taandareneda. Sellele vaatamata progresseerub mõnikord Kaposi sarkoom hoopis HAARTi alustamise järel ning seda saab samuti käsitada IRISena (10, 26–29).

Veel avaldub IRIS nahal mitteinfektsioosete või teadmata etioloogiaga haigustena. Kirjeldatud on sarkoidoosi (30), granulomatoosseid reaktsioone võõrmaterjali (31), tätoveeringute (32) ja Aafrika hõimumärkide suhtes (24). Lisaks on märgatud fotosensitiivsuse kujunemist, mida ei saa seostada ravimitega (14, 33), ning eosinofiilset follikuliiti ja atoopilist dermatiiti (34).

PATOGENEES

Kuidas IRIS kujuneb, on paljuski selgusetu ja seletused seetõttu spekulatiivsed. Arva-

takse, et IRISe patogeneesis mängivad oma osa nii antigeenne koormus, immuunsüsteemi taastumise ulatus kui ka patsiendi geneetiline taust (1, 4, 6).

Mitmed uuringud on näidanud, et esmalt taastuvad RVRi ajal mälurakud (CD4+CD45RO+), sh patogeeni-spetsiifiline immuunsus. Arvatavasti on sel ajal toimuv spetsiifilise immuunvastuse taastumine seotud pigem rakkude ümberjaotumisega kui *de novo* arenguga, kuna naiivsed CD4 T-rakud (CD4+CD45RA+CD62L+) ilmuvad uuesti verre alles kuid pärast ravi alustamist (6, 20).

Spetsiifilise immuunvastuse loomus ja taastumise tugevus on tõenäoliselt määravaks vähemalt varase algusega IRISe korral. Vajab uurimist, kas IRIS on põhjustatud seni pidurdatud olnud adekvaatsest immuunvastusest rohkele antigeenikogusele või ülemäärasest immuunvastusest. Viimast võib põhjustada proinflammatoorsete tsütokiinide liigproduktioon või regulatoorsete tsütokiinide tootmise häire. Näiteks võib siin oma osa olla regulatoorsetel T-rakkudel (CD4+CD25+FoxP3+), mis on võimelised pärssima immuunvastust. Ka need rakud on HI-viiruse märklaudadeks ning nende hulk AIDSi korral on vähenenud (6).

Lisaks võivad IRISe kujunemise tõenäosust mõjutada individuaalsed geneetilised omadused, nagu MHC (*major histocompatibility complex*) alatüübid või tsütokiinide geenide polümorfism (nt IL-6, TNF- α) (1, 5).

KÄSITLUS

IRISega patsientide käsitluse kohta prospektiivsed uuringud puuduvad. Haigusjuhtude ja üksikute retrospektiivsete uurimuste põhjal saab väita, et enamikul juhtudel on prognoos hea ja RVRi saab jätkata. Oluliseks peetakse arstide teadlikkust sündroomi olemusest – IRISe kujunemist ei saa pidada ravi ebaõnnestumiseks ja vältida tuleks mõtetuid invasiivseid uuringuid.

Patsiente tuleb teavitada IRISe tekke võimalikkusest HAARTi algul ning erilise tähelepanuga peaks neid jälgima esimestel ravikuudel. Sündroomi väljendumisel pii-

sab sageli patsienti toetavast suhtumisest ja sümptomaatilisest ravist. Vajaduse korral kasutatakse teisi viirusevastaseid ravimeid või antibiootikume tavapärastes annustes, Kaposi sarkoomi korral keemiaravi. Sõltuvalt kliinilise pildi raskusest võib mõistlikult kasutada NSAIDE ja/või glükokortikoide. Kortikoide vajab patsientidest siiski vähe- mus ja enamasti lühikest aega (4, 20, 34).

VÄLJAJUHATUS

Ilmselt lisandub IRISena tõlgendatavaid haigusseisundeid ajapikku juurde. Laia klii-

nilise varieeruvuse ja kindla diagnostilise testi puudumise tõttu ei pruugi diagnoosi- mine alati kerge olla, raskusi võib esineda eristamisel oportunistlikest infektsioonidest ja ravimireaktsioonidest. Parem mõistmine, miks osal HAARTi saavatest patsientidest kujuneb IRIS, võimaldaks välja töötada sel- le sündroomi ennetuse strateegia.

annika.volke@ut.ee

KIRJANDUS

- Battegay M, Nüesch R, Hirschel B, et al. Immunological recovery and antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis* 2006;6(5):280–7.
- Packer S, Cesario T, Williams J. Mycobacterium avium complex infection presenting as endobronchial lesions in immunosuppressed patients. *Ann Int Med* 1988;109(5):389–93.
- Barbaro D, Orcutt V, Coldiron B. Mycobacterium avium – Mycobacterium intracellulare infection limited to the skin and lymph nodes in patients with AIDS. *Rev Infect Dis* 1989;11(4):625–8.
- Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther* 2007;4(1):9.
- Stoll M, Schmidt RE. Adverse events of desirable gain in immunocompetence: the immune restoration inflammatory syndromes. *Autoimm Rev* 2004;3(4):243–9.
- Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(2):167–70.
- Cheng V, Ho P, Lee RA, et al. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21(11):803–9.
- Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2005;19(4):399–406.
- French MA, Lenzo N, John M, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2000;1(2):107–15.
- Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. *Clin Infect Dis* 2006;42(3):418–27.
- Jevtovic DJ, Salemovic D, et al. The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2005;6(2):140–3.
- Aldeen T, Hay P, et al. Herpes zoster infection in HIV-seropositive patients associated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998;12(13):1719–20.
- Rodriguez-Rosado R, Soriano V, et al. Opportunistic infections shortly after beginning highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 1998;3(4):229–31.
- Zancanaro PCQ, McGirt LY, et al. Cutaneous manifestations of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: An institutional urban clinic experience. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(4):581–8.
- Domingo P, Torres OH, et al. Herpes zoster as an immune reconstitution disease after initiation of combination antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection. *Am J Med* 2001;110(8):605–9.
- Clark B, Krueger R, et al. Compartmentalization of the immune response in varicella zoster virus immune restoration disease causing transverse myelitis. *AIDS* 2004;18(8):1218–21.
- Fox PA, Barton SE, et al. Chronic erosive herpes simplex virus infection of the penis, a possible immune reconstitution disease. *HIV Med* 1999;1(1):10–8.
- Guillaume M, Pavese P, et al. Abces sous-cutanés à Mycobacterium avium liés à la reconstitution immunitaire chez les patients sida. *Med Mal Infect* 2006; 36(8):429–31.
- Sotto A, Guillot BDM, Jourdan J. Exacerbation of skin mycobacterial lesions under highly active antiretroviral therapy in an HIV-infected patient. *AIDS* 1999;13(13):1790–1.
- Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005;6(6):361–73.
- Lawn SD, Wood C, Lockwood D. Borderline tuberculoid leprosy: an immune reconstitution phenomenon in a human immunodeficiency virus-infected person. *Clin Infect Dis* 2003;36(1):e5–e6.
- Trindade MAB, Valente NYS, et al. Two patients coinfecting with Mycobacterium leprae and Human Immunodeficiency Virus type 1 and naive for antiretroviral therapy who exhibited type 1 leprosy reactions mimicking the immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Clin Microbiol* 2006;44(12):4616–8.
- Albini T, Rao N. Molluscum contagiosum in an immune reconstituted AIDS patient. *Br J Ophthalmol* 2003;87(11):1427–8.
- Farrant P, Higgins E. A granulomatous response to tribal medicine as a feature of the immune reconstitution syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2004;29(4):366–8.
- Posada-Vergara M, Lindoso J, et al. Tegumentary leishmaniasis as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome in 2 patients with AIDS. *J Infect Dis* 2005;192(10):1819–22.
- Nathan RV. Suspected immune reconstitution inflammatory syndrome associated with the proliferation of Kaposi's sarcoma during HAART. *AIDS* 2007;21(6):775.

27. Connick E, Kane MA, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi sarcoma during potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39(12):1852–5.
28. Leidner RS, Abouafia DM. Recrudescence Kaposi's sarcoma after initiation of HAART: a manifestation of immune reconstitution syndrome. *AIDS Patient Care STDs* 2005;19:635–44.
29. Bower M, Nelson M, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2005;23:5224–8.
30. Mirmirani P, Maurer T, et al. Sarcoidosis in a patient with AIDS: a manifestation of immune restoration syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(2 Pt 2):285–6.
31. Murray CA, DeKoven J, Spaner DE. Foreign body granuloma: a new manifestation of immune restoration syndrome. *J Cutan Med Surg* 2003;7(1):38–42.
32. Silvestre JF, Albares MP, et al. Cutaneous intolerance to tattoos in a patient with human immunodeficiency virus: a manifestation of the immune restoration syndrome. *Arch Dermatol* 2001;137(5):669–70.
33. Bilu D, Mamelak AJ, et al. Clinical and epidemiologic characterization of photosensitivity in HIV-positive individuals. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004;20(4):175–83.
34. Kong HH, Myers SA. Cutaneous effects of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Dermatol Ther* 2005;18(1):58–66.

SUMMARY

Cutaneous manifestations of immune reconstitution inflammatory syndrome

Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) is a phenomenon associated with the use of highly active antiretroviral therapy (HAART) for HIV infection. It results from restored immunity to previously ignored infectious or non-infectious antigens. IRIS is characterized by paradoxical worsening of a known condition or the appearance of a new condition after initiating therapy. The incidence of IRIS is unknown, but it is dependent on the population stu-

died and its underlying opportunistic infectious burden. There are several clinical and immunological factors associated with development of IRIS. The current review summarizes the cutaneous manifestations of IRIS as overt inflammatory responses to various viral and bacterial infections as well as granulomatous reactions. Treatment depends on the underlying agent and its clinical presentation but HAART can usually be continued.