

Σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης

**Μήνα Ψυχογιού
Αναπλ. Καθ Παθολογίας Λοιμώξεων
Α' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Λαϊκό**

Διαφορετικές ονομασίες...

- Immune recovery disease
- Immune reconstitution disease
- Immune reconstitution syndrome
- Immune restoration disease
- Immune rebound illness
- Steroid-withdrawal disease
- Immunorestitution disease
- Immune response reactions



Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS)

Παράδοξη επιδείνωση προϋπάρχουσας λοίμωξης
(λανθάνουσα ή υπό θεραπεία) μετά από έναρξη θεραπείας
και άρση της ανοσοκαταστολής, σε ασθενείς με
ανοσοκαταστολή



Ασθενής, άνδρας 27 ετών

- Νοσηλεία: διαρροϊκό σύνδρομο (οξύ) με εμπύρετο έως 38°C και τραχηλική λεμφαδενοπάθεια, HIV
- CD4: 50κυτ/μl!
- **HIV-RNA:αναμένεται**

- HBV [νοσηλεία προ 2ετών λόγω οξείας ηπατίτιδας Β, τότε anti-HIV(-)]
- HCV
- IVDU (διακοπή προ 4 μηνών)
- Καπνιστής (25πακέτα/έτη)



ΠΑΡΟΥΣΑ ΝΟΣΟΣ

- Έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής HAART: **TDF/FTC+DTG**
- Προφύλαξη για PCP, MAC (TMP/SMX, Azithromycin)
- Εξιτήριο και επιστροφή 20 ημέρες μετά
- Εμπύρετο έως 38,5° C, με ρίγος, εφιδρώσεις και συνοδή κεφαλαλγία από 10 ημέρου
- Αναφέρεται από τους οικείους του ήπια διαταραχή συμπεριφοράς



Στην παρούσα νοσηλεία Αντικειμενική εξέταση

- **BP:**110/60mmHg, **SpO2:**95%, **HR:**86bpm/min, **Θ:**38° C, **GCS:**15/15, όψη/θρέψη μετρίως πάσχουσα, **BMI:**
- **Στοματική κοιλότητα:** πολλαπλές λευκές πλάκες στον βλεννογόνο και την υπερώα εξαιρέσιμες με πίεση
- **Θώρακας:** αναπνευστικό ψιθύρισμα ομότιμο/ φυσιολογικό άμφω, S1S2 ρυθμικοί/ ευκρινείς
- **Κοιλιά:** Μαλακή-Ευπίεστη-Ανώδυνη. Εντερικοί ήχοι παρόντες, φυσιολογικοί. Ήπαρ ανώδυνο, ψηλαφητό, ομαλό. Σπλήν ανώδυνος, ψηλαφητός.
- **Άκρα:** οιδήματα(-), δυσχρωμίες άνω άκρων
- **Νευρολογική εξέταση:** προσανατολισμένος σε χώρο/ χρόνο/ πρόσωπα. **Διεγερτικός.** Σημεία δυσμετρίας (-). Εστιακά νευρολογικά σημεία (-), Μυϊκός τόνος/ ισχύς σε άνω/κάτω άκρα: κφ

Εργαστηριακά ευρήματα



Hb	9,4 g/dl
Hct	28.2%
MCV	76,8 fl
MCH	25.6 pg
MCHC	33,3 g/dl
RDW	17.3
RBC	3670/μL
PLT	330.000
WBC	5.950/μL
Neut	3.500/μL
Lymph	1.390/μL
Mono	1006/μL

Glu	110 mg/dl
Urea	31 mg/dl
Cr	0,99 mg/dl
SGOT	16 U/L
SGPT	5 U/L
ALP	29 U/L
γGT	14 U/L
CPK	52 U/L
LDH	447 U/L
Na	128 mmol/l
K	3,4 mmol/l
Ca	7,9 mg/dl
AMS	51 U/L
ALB	33,9 g/L

TKE	100 mm
CRP	116 mg/dl
TPr	78,6 g/L
TBil	0,34 mg/dl
dBil	0,14 mg/dl
PO 3-	1,8 mg/L
U.A	2,7 mg/dl
Cl-	82 mEq/L
Mg 2+	2,26 mg/dl
Tg	134 mg/dl
Chol	102 mg/dL
HDL Chol	14,9 mg/dl

AMK: 3/3 (-)

2η μέρα νοσηλείας



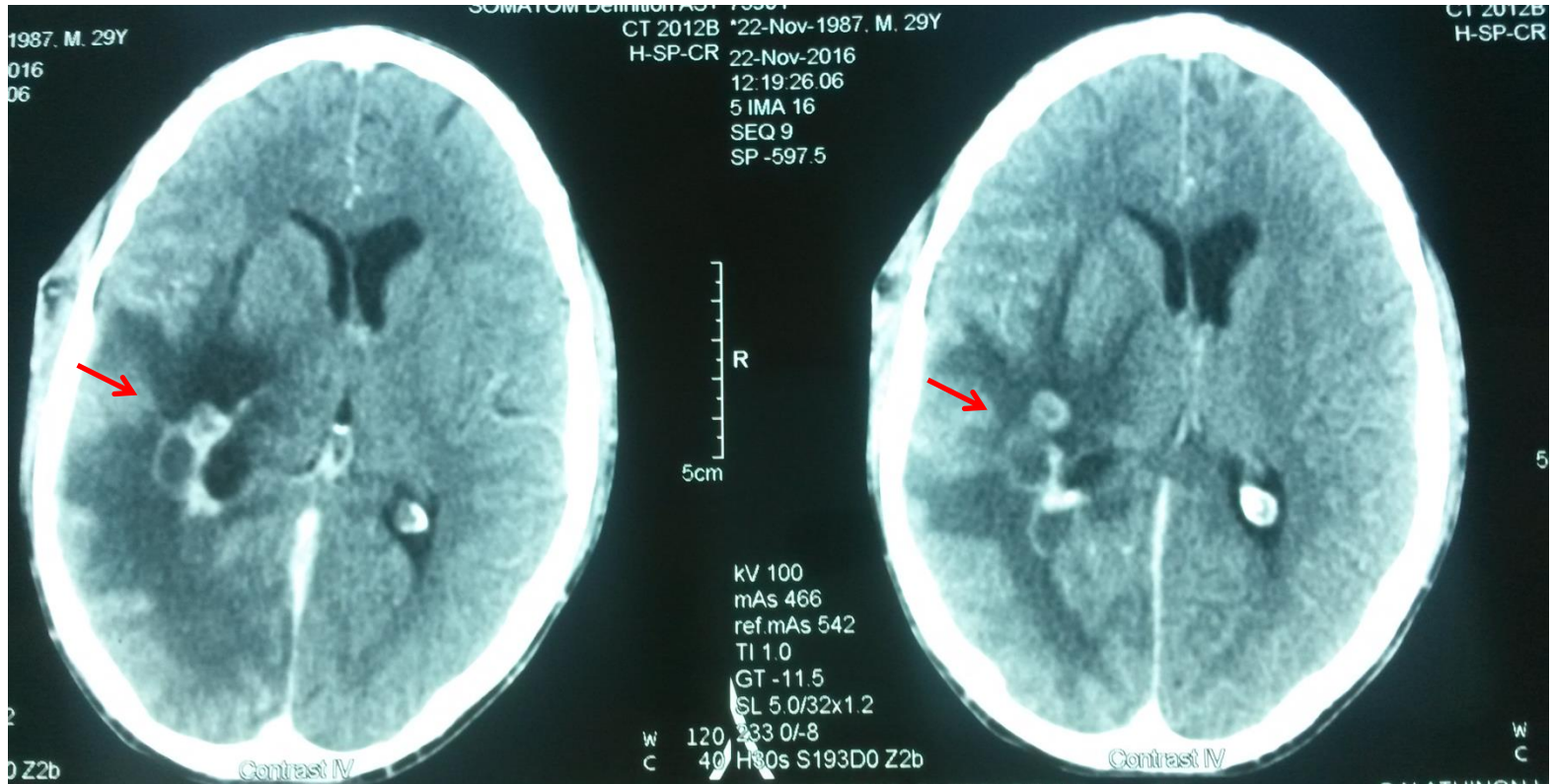
- Επιμονή εμπυρέτου έως 40 °C
- Επιδείνωση νευρολογικής εικόνας:
- Αδυναμία ορθοστάτησης
- Σύγχυση με αποπροσανατολισμό κυρίως στο χρόνο
- ↓ Μυικής ισχύος AP άνω και κάτω άκρου
- Κόρες ίσες και αντιδρώσες στο φως
- GCS 15/15



C/T εγκεφάλου

- Εκτεταμένη ενδοπαρεγχυματική βλάβη **κροταφο-βρεγματο-ινιακά** η οποία μετά την έγχυση της σκιαγραφικής ουσίας, **προσλαμβάνει κατά τόπους**, περιβάλλεται από **οίδημα** και προκαλεί ήπια **παρεκτόπιση** των στοιχείων της μέσης γραμμής καθώς και διάταση του κροταφικού κέρατος της ΔΕ πλάγιας κοιλίας

C/T εγκεφάλου



	Κλινική Εικόνα	CT/MRI	ENY
Τοξοπλάσμωση	Πυρετός, πονοκέφαλος, Εστιακά νευρολογικά σημεία , επιληπτικές κρίσεις (30%), CD4<100/mm3	Πολυεστιακή προσβολή , κυρίως στα βασικά γάγγλια, συνήθως δακτυλιοειδείς βλάβες, edema/mass effect (+)	Φυσιολογικό: 20-30% Λεύκωμα: 10-150mg/dl WBC: 0-40 Ag toxo, PCR
Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα	Πυρετός, πονοκέφαλος, αυχενική δυσκαμψία, επιληπτικές κρίσεις (10%) CD4<100/mm3	Συνήθως φυσιολογική ή δείχνει αυξημένη ενδοκράνια πίεση, διεύρυνση των κοιλιών, αποφρακτικός υδροκέφαλος	Λεύκωμα 30-150mg/dl WBC:0-100 (μονοκυτ) κ/α: θετική (95%-100%) Ag κρυπτοκ. (+), >95% ευαισθησία
Νευροσύφιλη	Πυρετός, πονοκέφαλος, φωτοφοβία, επιληπτικές κρίσεις, προσβολή κρανιακών νεύρων/νωτιαία φθίση	Ενίσχυση μηνίγγων, φλοιώδη ατροφία πολλές φορές με έμφρακτα/ meningovascular syphilis ισχαιμικά έμφρακτα	Λεύκωμα: 45-200mg/dl WBC: 5-100 VDRL: (+)
Φυματίωση	Πυρετός, πονοκέφαλος, μηνιγγικά σημεία, διαταραχή επιπέδου συνείδησης , CD4<200/mm3	Ενδοκράνιες βλάβες φυματώματα, φυματιώδες απόστημα (50-70%)	Λεύκωμα: έως 500mg/dl WBC:5-2000 Glu: 4-0/ml, AFB (+) 20%
CMV	Πυρετός, πονοκέφαλος, μηνιγγικά σημεία, φωτοφοβία, λήθαργος, αποπροσανατολισμός, προσβολή κρανιακών νεύρων, CD4<100/mm3	Εντόπιση κυρίως περικοιλιακά και στο εγκεφαλικό στέλεχος, συνήθως χωρίς σκιαγραφική ενίσχυση	Λεύκωμα: 100-1000/mg/dl WBC:10-1000/ml Glu: συνήθως μειώνεται PCR CMV (+)
PML	Όχι πυρετός, όχι πονοκέφαλος, διαταραχή λόγου, κινητικές διαταραχές, προσβολή κρανιακών νεύρων, σε όψιμη PML διαταραχή γνωσιακών λειτουργιών CD4<100/mm3 ή >200/mm3	Πολυεστιακές υποφλοιώδεις βλάβες στη λευκή ουσία, χωρίς ενίσχυση , no mass effect	Φυσιολογικό, PCR JC (+) 80%
HIV Dementia	Όχι πυρετός, γνωσιακές διαταραχές, διαταραχές συμπεριφοράς, κινητικότητα, μνήμης, προσοχής, σε όψιμη άνοια, CD4<200/mm3	Διάχυτες βλάβες, χωρίς ενίσχυση, no mass effect	Φυσιολογικό 30%-50% Λεύκωμα:αυξημένο στο 60% WBC αυξημένα στο 5-10%
Πρωτοπαθές Λέμφωμα ΚΝΣ	Όχι πυρετός, πονοκέφαλος, εστιακά νευρολογικά σημεία, διαταραχή συμπεριφοράς, προσωπικότητας, επιληπτικές κρίσεις (15%), CD4<100/mm3	Βλάβες κυρίως περικοιλιακά 2-6cm με σκιαγραφική ενίσχυση, mass effect (+)	Φυσιολογικό 30%-50% Λεύκωμα: 10-150mg/dl WBC:0-100 (μονοκυττ) EBV DNA στο ENY (+)



Αρχικός έλεγχος - Αντιμετώπιση

- Mantoux (-)
- Ορολογικός έλεγχος για:
 - Toxoplasma IgG, IgM(-)
 - Ag Cryptococcus στον ορό (-)
 - VDRL (-)
 - Wright (-)
 - CMV-DNA στον ορό: 14.986c/ml

Έναρξη (iv) αγωγής με:

- Δεξαμεθαζόνη
- Κεφτριαξόνη
- Αμπικιλλίνη
- TMP/SMX
- Gancyclovir

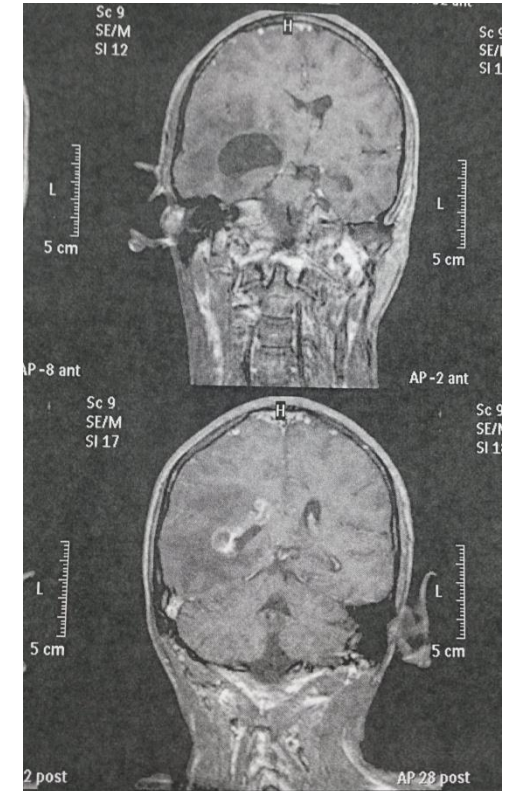
Ζητήθηκε MRI εγκεφάλου

MRI εγκεφάλου (4^η-6^η ημέρα)

- Περιοχή παθολογικής έντασης σήματος μεγίστης εγκάρσιας διαμέτρου 6cm **ΔΕ κροταφοβρεγματινικά** με περικοιλιακή εντόπιση παρά το κροταφικό κέρασ, το τρίγωνο και το ιγνυακό κέρασ της **ΔΕ πλάγιας κοιλίας**, η οποία αποτελείται από πολλαπλές μικρότερες εστιακές αλλοιώσεις με περιορισμό της μοριακής διάχυσης και δακτυλιοειδή σκιαγραφική ενίσχυση. Συνυπάρχει παθολογική σκιαγραφική ενίσχυση του χοριοειδούς πλέγματος της ΔΕ πλάγιας κοιλίας
- Οι εν λόγω αλλοιώσεις συνοδεύονται από εκτεταμένο αγγειογενές περιεστιακό **οίδημα**, το οποίο καταλαμβάνει **ολόκληρο τον ΔΕ κροταφικό και βρεγματικό λοβό** και εκτείνεται στον ΔΕ μετωπιαίο λοβό, τα ΔΕ βασικά γάγγλια, τον οπτικό θάλαμο και το μεσολόβιο.
- Προκαλεί **μετατόπιση των δομών της μέσης γραμμής** κατά 4mm
- Προκαλεί διαμερισματοποίηση των κατά τόπους της ΔΕ πλάγιας κοιλίας με διάταση του κροταφικού κέρατος αυτής.

MRI εγκεφάλου

- Τα ανωτέρω ευρήματα είναι συμβατά με εγκεφαλικά **αποστήματα** με συνοδά ευρήματα **κοιλίτιδας**.
- Μικρή εστία παθολογικής έντασης σήματος διαμέτρου 5mm στο ΔΕ πλάγιο της γέφυρας με περιορισμό της μοριακής διάχυσης, συμβατή με **ισχαιμική βλάβη αγγειακού τύπου**, πρόσφατης εγκατάστασης.



Πορεία Νόσου

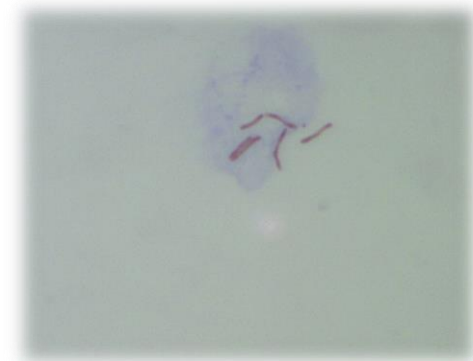
- Παρατηρήθηκε **κλινική επιδείνωση** της νευρολογικής εικόνας του ασθενούς, επίμονη κεφαλαλγία (πάρεση κοινού κινητικού, πάρεση απαγωγού, δυσαρθρία, πυραμιδική συνδρομή αρ, GCS: 12/15)
- Στην θεραπευτική αγωγή προστέθηκε: ριφαμπικίνη, ισονιαζίδη, εθαμβουτόλη
- **Διακοπή HAART**
- Ζητήθηκε νευροχειρουργική εκτίμηση και πραγματοποιήθηκε παρακέντηση ΔΕ πλάγιας κοιλίας προς λήψη ΕΝΥ μέσω **κρανιοανάτρησης** (NX Νοσ. ΚΑΤ)

Έλεγχος ΕΝΥ


- Κυτταρολογική ΕΝΥ: θολερό υγρό, αρκετά ώριμα λεμφοκύτταρα, λίγα ουδετερόφιλα και λίγα μονοκύτταρα-στοιχεία φλεγμονής
- Καλλιέργεια για κοινά αερόβια/αναερόβια
- Καλλιέργεια για TB + (λίγες ημέρες μετά)

Την 1η ημέρα:

- rRNA TB (+++): **3.747.576** RLU_s
- Οξεάντοχη χρώση για TB (+)



Τροποποίηση αγωγής

- Διακοπή της αντιμικροβιακής αγωγής, συνέχιση κορτικοειδών
- Έναρξη:
 - 1) RIF (1gr/d)
 - 2) INZ (500mg/d)
 - 3) PZN (1500mg/d)
 - 4) Levofloxacin  Ethionamide (1g/d)



ΔΙΑΓΝΩΣΗ

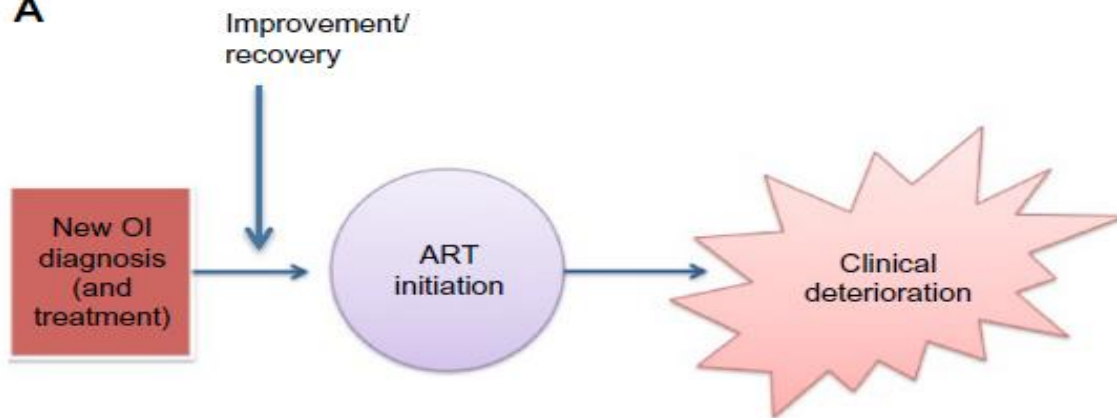
HIV -TB ΚΝΣ

**Immune reconstitution
inflammatory syndrome (IRIS)**



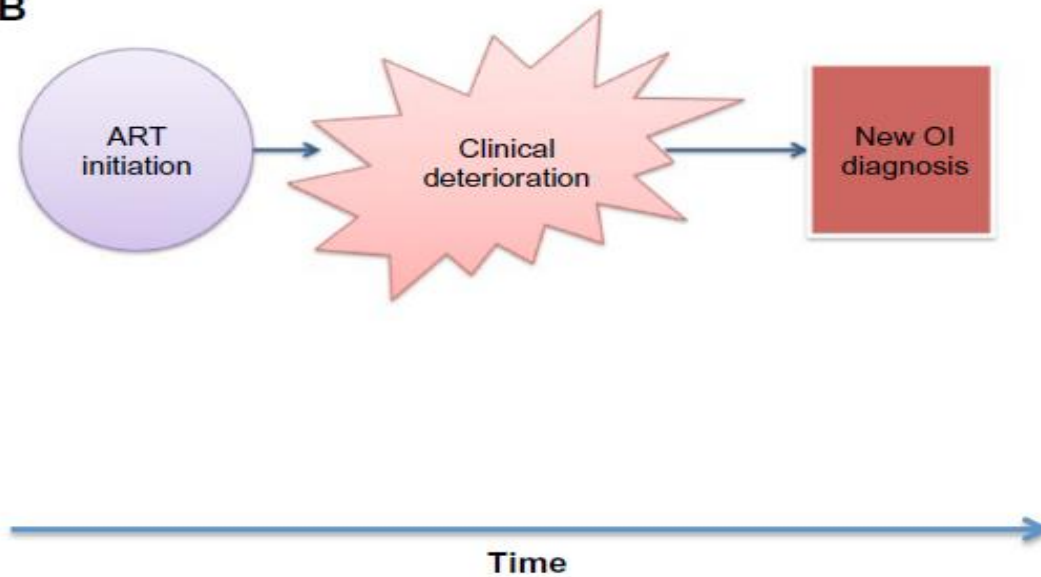
HIV-IRIS

- **Ορισμός:** ανοσολογική αποκατάσταση μετά την έναρξη HAART που σχετίζεται με μια παθολογική, παράδοξη ανοσολογική φλεγμονή συχνά ενάντια σε αντιγόνα
- 2 κύριοι τύποι
 - 1) Paradoxical IRIS
 - 2) Unmasking IRIS
- Πολλοί παράγοντες κινδύνου
- Κλινική εκδήλωση IRIS ανάλογα με παθογόνο
- Διάγνωση εξ' αποκλεισμού

AParadoxical IRIS:

Differential diagnosis:

- 1) ART/OI treatment toxicity
- 2) OI drug resistance
- 3) Poor adherence to treatment
- 4) Other new OI

BART-associated OI
(possible scenarios):

- 1) Unmasking IRIS

or

- 2) Missed OI diagnosis at presentation with clinical progression and presentation that is not unusual

or

- 3) New OI due to persisting immune deficiency

Ποια είναι τα κριτήρια του IRIS-HIV



- Παρουσία AIDS με χαμηλό αριθμό CD4 κυττ (100 cells/μl)
- Η ανταπόκριση στη HAART
- Η απουσία άλλων αιτίων επιδείνωσης (αντοχή, βακτηριακή λοίμωξη, ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου, μη συμμόρφωση, αλληλεπιδράσεις φαρμάκων)
- Παρουσία κλινικών εκδηλώσεων συμβατών με φλεγμονώδη διεργασία
- Χρονική συσχέτιση μεταξύ έναρξης HAART και της εμφάνισης των κλινικών εκδηλώσεων του συνδρόμου

IRIS = Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome

Incidence 3–25%

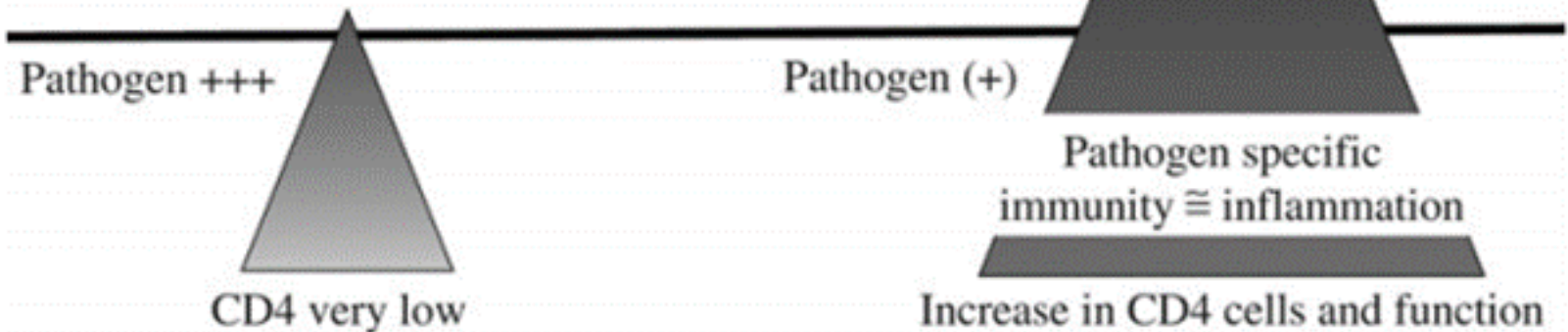
Before ART

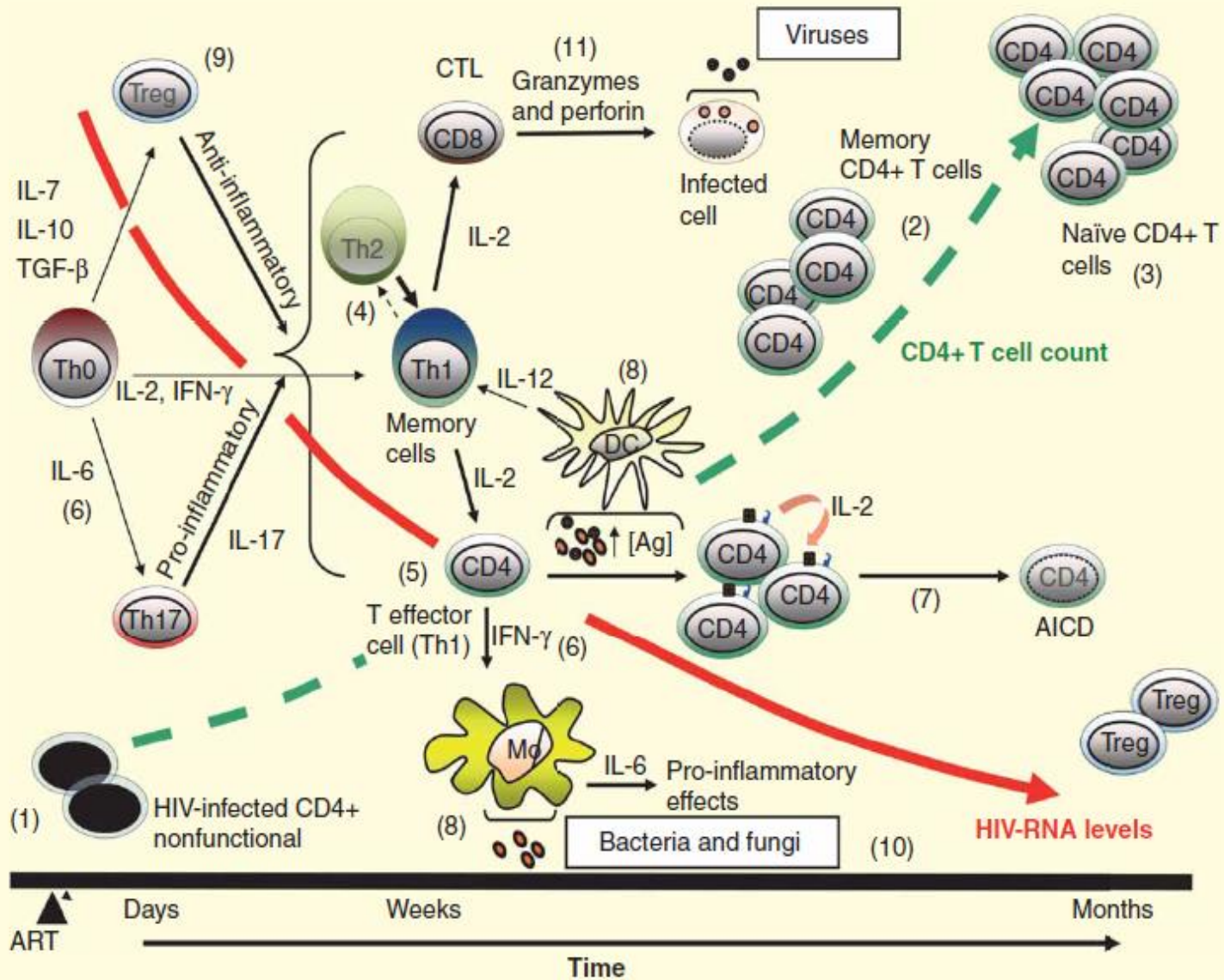
Advanced disease
High pathogen
endemicity

After ART initiation

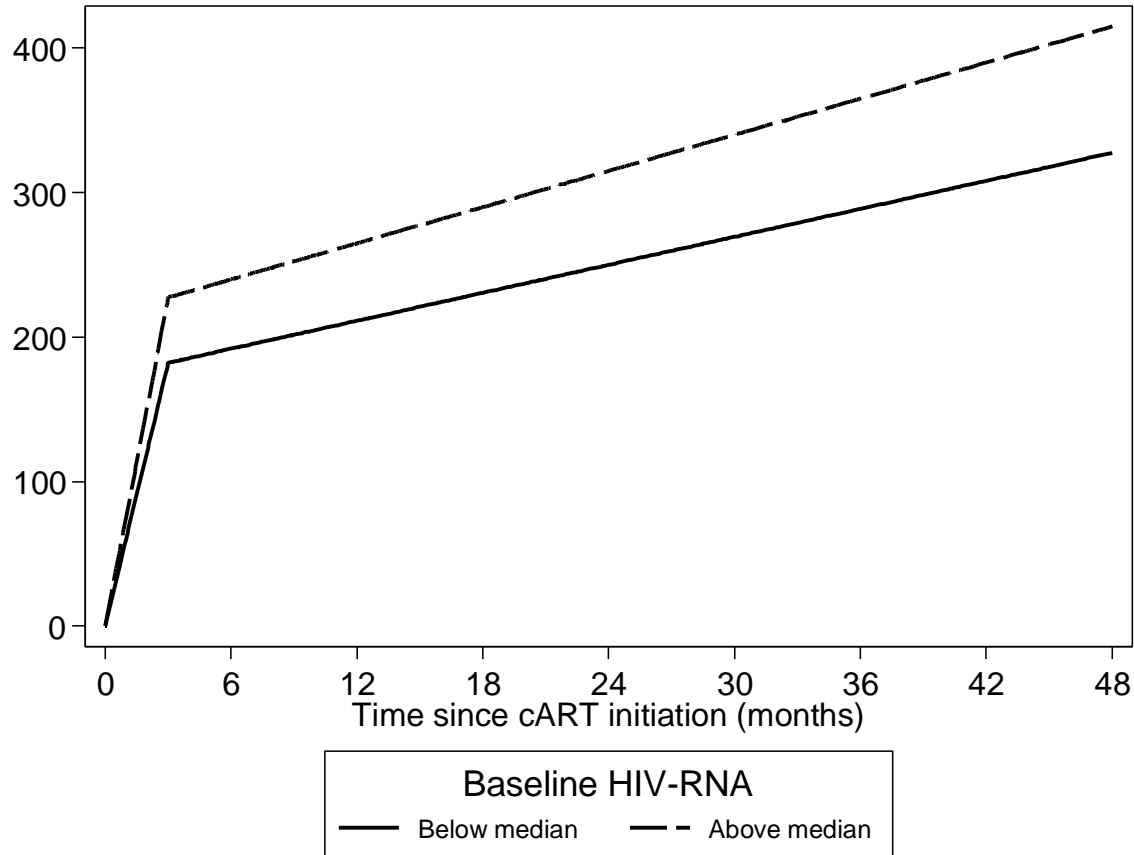
ART early initiation
VL decrease, CD4 increase
Inflammation

Threshold clinical disease



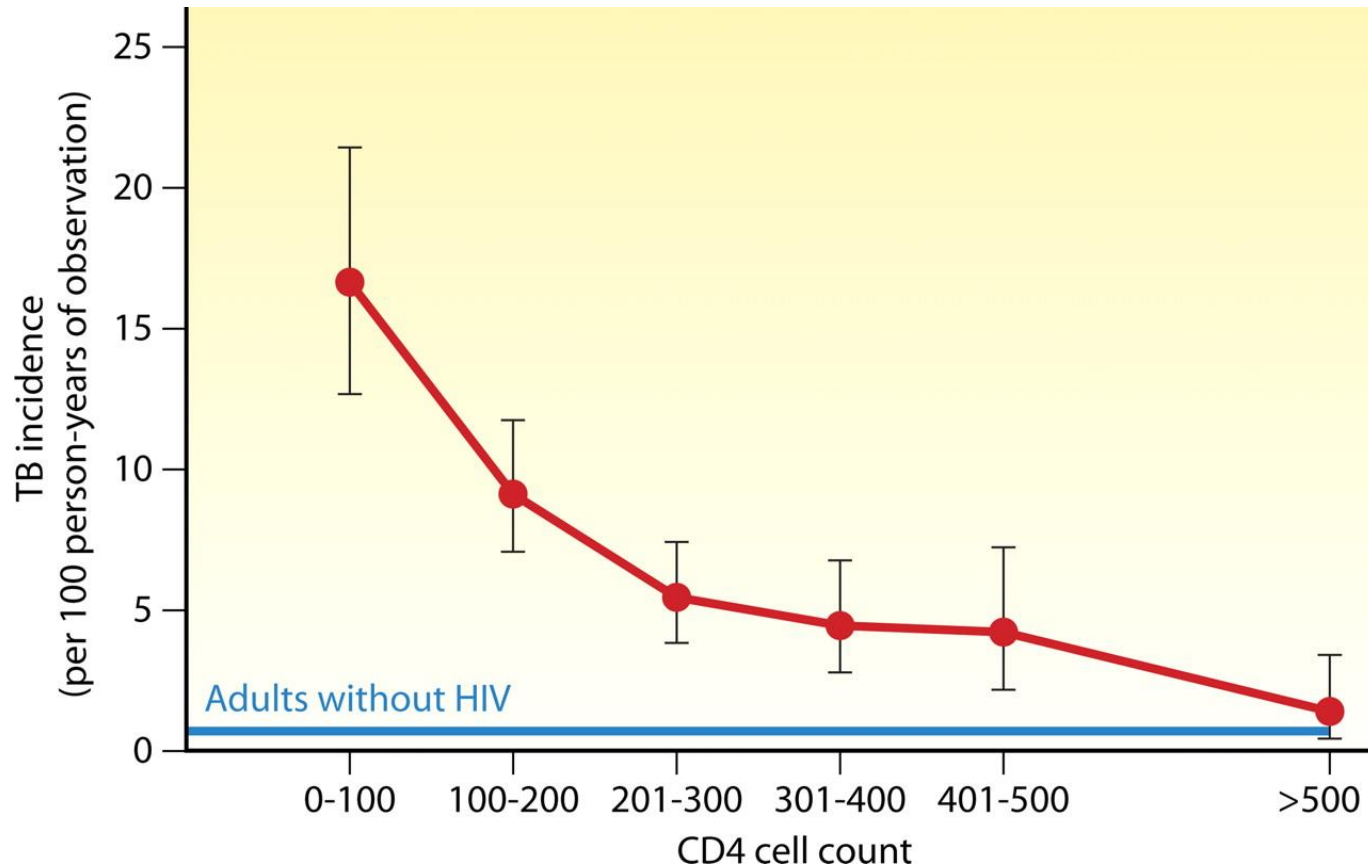


Διφασική αύξηση των CD4





TB incidence rates decrease with recovery of CD4 cell counts during antiretroviral therapy.



Kwan C K , and Ernst J D Clin. Microbiol. Rev. 2011;24:351-376

Clinical Microbiology Reviews



Φάσμα Εκδηλώσεων Φυματιώσεως σε HIV (+) ασθενείς ανάλογα με τον αριθμό των CD₄

	<u>CD₄ > 500</u>	<u>CD₄ < 200</u>
	Πνευμονική	Γενικευμένη
Ro θώρακος	Τυπική	Άτυπη
Mantoux	+++	±
Κοκκιώματα	+++	±
Νέκρωση	++	++++
AFB	++	++++

IRIS και μυκοβακτηριδιακή λοίμωξη

IRIS HIV/TB συλλοίμωξη (8-30%)

IRIS σε μη-HIV/TB (2-4%)

IRIS σε infliximab/TB

Πυρετός, διόγκωση προϋπάρχουσας λεμφαδενοπάθειας, εκ νέου εμφάνιση πλευριτικής συλλογής, επιδείνωση κλινικής και ακτινολογικής εικόνας, άτυπες εμφανίσεις (ενδοκράνια φυματώματα, μηνιγγίτιδα, περιτονίτιδα, επιδιδυμίτιδα...)

- ✓ κ/ες στείρες, Z-N (-)
- ✓ Αναστροφή της δερματικής ανεργίας

Am J Respir Crit Care Med 1998

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002

CID 2005



HIV- TB associated IRIS

- Πνευμονική εντόπιση
 - Βήχας, δύσπνοια, πυρετός, απώλεια ΣΒ, νυχτερινές εφιδρώσεις, αιμόπτυση
 - Ακτινολογική επιδείνωση



HIV- TB associated IRIS

- **Έξω-πνευμονική εντόπιση**
 - Λεμφαδένες: ταχεία διόγκωση και ακολούθως διαπύηση
 - ΚΝΣ: νέα/επιδεινούμενη μηνιγγίτιδα, αυξημένη ενδοκράνια πίεση, αποστήματα
 - Σπονδυλίτιδα
 - Ηπατο-σπληνομεγαλία
 - Ενδο-κοιλιακή εντόπιση: λεμφαδενίτιδα, περιτονίτιδα
 - Μυοσκελετικές εντοπίσεις: μόνο ή πολυαρθρίτιδα



Pathogen-associated

Bacteria

Mycobacterium tuberculosis

Fever, lymphadenitis, new/ worsening pulmonary infiltrates, pleural effusions, hepatomegaly, paradoxical or unmasking TBM/ tuberculoma

NTM

Mycobacterium avium-intracellulare

Mycobacterium genavense

Mycobacterium kansasii

Mycobacterium scrofulaceum

Mycobacterium xenopi

BCG

Mycobacterium leprae

Pediatric, vaccine associated; local reaction, lymphadenitis

Typically tuberculoid or borderline forms, type I reactions, neuritis

Other

Bartonella spp.

Granulomatous splenitis

Chlamydia trachomatis

Reiter's syndrome

Viral

Herpes viruses

CMV

Immune recovery uveitis (usually following previous history of retinitis), retinitis (typically unmasking)

VZV

Dermatologic reactivation (shingles), encephalitis, transverse myelitis, stromal keratitis

HSV-1, HSV-2

Mucocutaneous ulceration, encephalomyelitis

EBV

New presentation of non-Hodgkins's lymphoma, Burkitt's lymphoma

HHV-8

Kaposi's sarcoma- IRIS, multicentric Castleman's disease

Hepatitis B, Hepatitis C

Hepatitis flare, rapidly progressive cirrhosis

Polyomaviruses

JC virus

Paradoxical PML (clinical deterioration, progression of lesions) or unmasking PML (new diagnosis)

BK virus

Meningoencephalitis

Molluscumcontagiosum virus

Acute new or recurrent cutaneous papules with florid/ extensive distribution

Parvovirus B19

Pure red cell aplasia, encephalitis

HPV

Warts (acute recurrence/ relapse or enlargement)

Fungal

Cryptococcus neoformans

Meningitis with raised intracranial pressure, lymphadenitis, pneumonitis, ocular and soft tissue inflammation

Pneumocystis jirovecii

Unmasking PCP, paradoxical deterioration during or shortly after treatment with worsening hypoxia and new pulmonary infiltrates, organizing pneumonia (rare)

Histoplasma spp

Acute fistulous lymphadenopathy

Candida spp

Typically unmasking; mucocutaneous (oral/oesophageal)

Tinea corporis

Inflammatory cutaneous presentation

Parasitic

Toxoplasma gondii

New or enlarging intracerebral lesions (ring-enhancing appearance on contrast neuroimaging)

Schistosoma mansoni

Eosinophilia, enteritis, colitis/polyposis

Leishmania sp

Leishmania major

Cutaneous, uveitis

Leishmania infantum

Post-kala-azar dermal leishmaniasis, visceral leishmaniasis

Leishmania braziliensis

Cutaneous, mucosal

Strongyloidesstercoralis

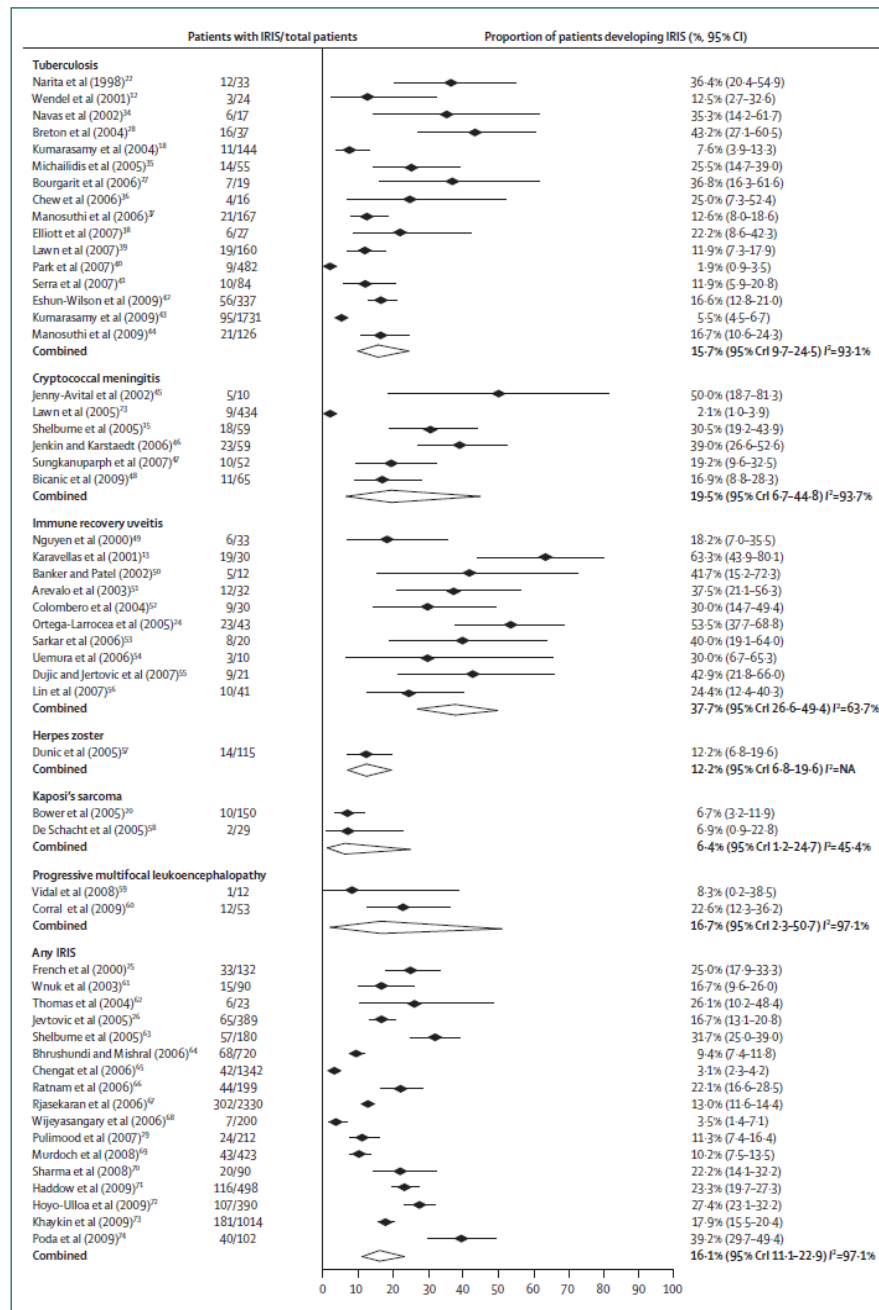
Gastrointestinal or disseminated presentation; pneumonitis, enteritis, eosinophilia, hepatitis

Cryptosporidium spp

Terminal ileitis, duodenitis, cholangitis, gastrointestinal ulceration

Microsporidium spp

Keratoconjunctivitis

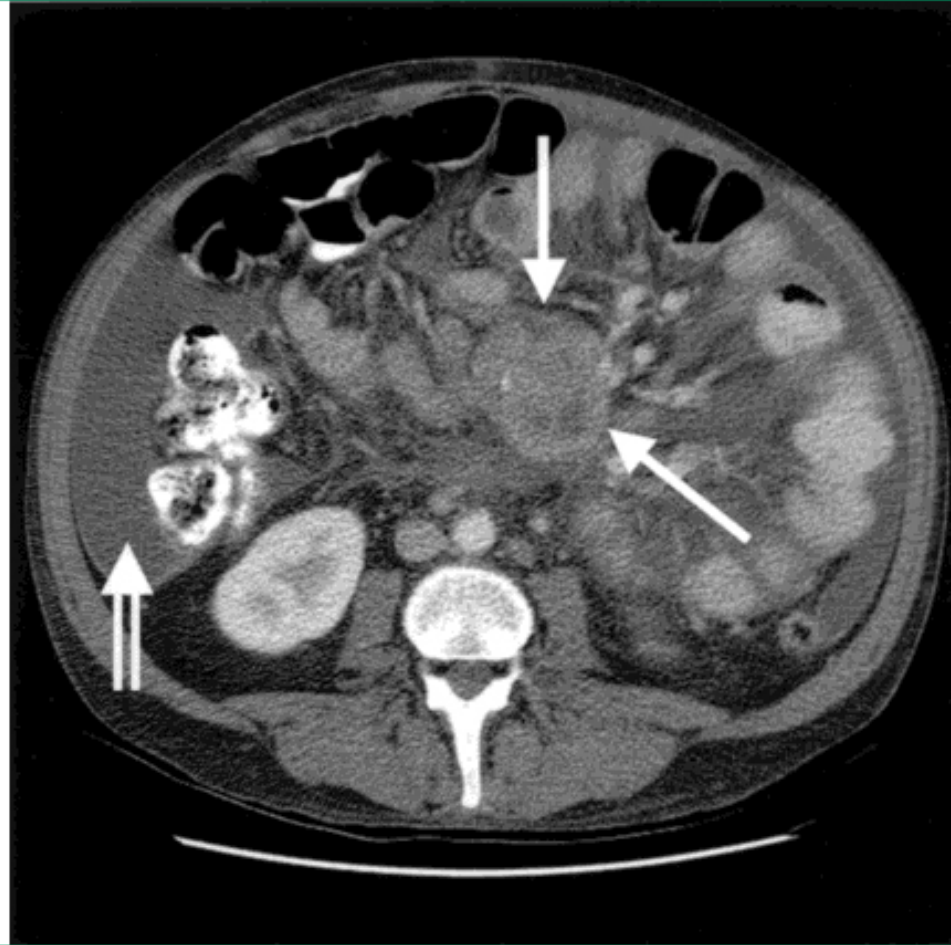


13.000
ασθενείς
IRIS 13%

Συνηθέστερα παθογόνα που συνδέονται 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)

CT scan of enlarged intra-abdominal lymph nodes with hypodense centers (solid arrows) and chylous ascites (double-line arrow) (patient 33)



Reproduced with permission from: Phillips, P, Bonner, S, Gataric, N, et al. Nontuberculous Mycobacterial Immune Reconstitution Syndrome in HIV-infected patients spectrum of disease and long-term follow-up. Clin Infect Dis 2005; 41:1483. Copyright © 2005 University of Chicago Press.

UpToDate®

Left neck cervical lymphadenopathy with draining sinuses (patient 12)



Reproduced with permission from: Phillips, P, Bonner, S, Gataric, N, et al. Nontuberculous Mycobacterial Immune Reconstitution Syndrome in HIV-infected patients spectrum of disease and long-term follow-up. Clin Infect Dis 2005; 41:1483. Copyright © 2005 University of Chicago Press.

UpToDate®

Polypoid endobronchial lesion (patient 18)



Reproduced with permission from: Phillips, P, Bonner, S, Gataric, N, et al. Nontuberculous Mycobacterial Immune Reconstitution Syndrome in HIV-infected patients spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1483. Copyright © 2005 University of Chicago Press

UpToDate®

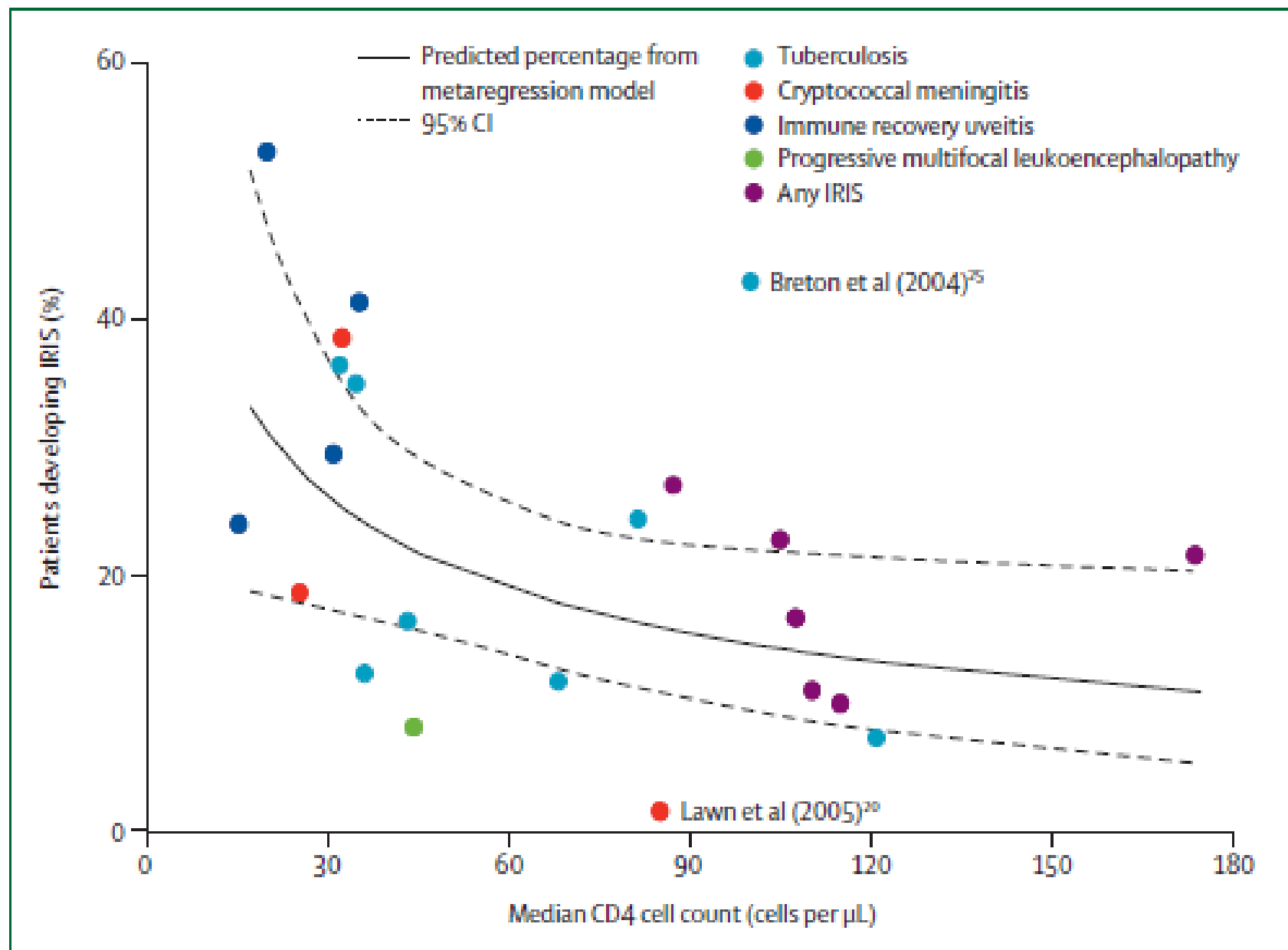


Figure 3: Incidence of Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) according to CD4 cell count at the start of antiretroviral therapy

HAART σε TB-ΚΝΣ

Table 7 Recommendation for when to start anti-retroviral drugs in relation to anti-tuberculosis treatment for CNS tuberculosis in adults (B,II).

Peripheral blood total CD4 lymphocyte count	Recommended action
>200 Cells/ μ l	Defer HIV treatment as long as possible, ideally until end of tuberculosis treatment. Start anti-retroviral treatment if the CD4 count falls below 200 cells/ μ l during tuberculosis treatment.
100–200 Cells/ μ l	Start HIV treatment after approximately 2 months of anti-tuberculosis treatment.
<100 Cells/ μ l	Start HIV treatment within the first 2 weeks of anti-tuberculosis treatment

British Infection Society guidelines;2009 59, 167-87

- Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome
 - Συχνότερο στους late presenters
 - Η χρήση INSTI αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου
 - Psychogiou et al => OR **2.89**; 95%CI 1.26-6.64
 - Duterte et al => OR **1.96**; 95%CI 1.07-3.43
 - Wijting et al => OR **3.25**; 95%CI 1.83-5.80

J Antimicrob Chemother. 2008 Jul;62(1):41-4
J Acquir Immune Defic Syndr 2017; 76: e23-e26.
Psychogiou M et al, Curr HIV Res. 2017;15(6):405-410

Θεραπεία IRIS



Drug/class of drugs	Mechanism of action	Potential side effects
Corticosteroids	At gene level, activate the transcription of anti-inflammatory mediators and inhibit transcription of pro-inflammatory genes (e.g., cyclooxygenase and cytokines). At cellular level, reduce the production of nitric oxide and inhibits TCR signaling, thereby reducing cell migration, proliferation and effector function	Increased risk of Kaposi's sarcoma, herpes simplex and zoster flare. General side effects include <u>increased risk of infections</u> , hypertension, diabetes, osteoporosis, ulcers and mental health problems
NSAIDs	Relieve pain and reduce inflammation by inhibiting cyclooxygenase-1 and -2, thereby reducing the synthesis of inflammation mediator prostaglandins	Increased risk of gastrointestinal problems such as ulcers; not recommended in patients with a history of renal or liver disease
Thalidomide	Modulates the production of cytokines and inflammatory mediators; also stimulates T cells and modulates NK cell cytotoxicity	Peripheral neuropathy, somnolence, hepatotoxicity, teratogenicity, skin reactions, constipation, tremor, mood changes and headache
Leukotriene receptor antagonists	Blocks pro-inflammatory leukotrienes by inhibiting the 5-lipoxygenase pathway or by antagonizing cysteinyl-leukotriene type 1 receptors; inhibit leukocytes trafficking to the sites of antigen stimulation	Skin reaction, sinus pain, tremors, mood changes, gastrointestinal problems; may also interact with rifampicin and antiretroviral drugs
Pentoxifylline	A non-selective adenosine receptor antagonist and also non-selectively inhibits phosphodiesterase, resulting in an increase in cAMP activity and reduced inflammation. In addition, it improves erythrocytes deformability, decreases blood viscosity and inhibits neutrophil adhesion and activation	Hemorrhage, gastrointestinal problems, nausea, dizziness, blurred vision, flushing and chest pain
Hydroxychloroquine	Blocks activation through TLR and interferes with MHC-II processing; reduce synthesis of pro-inflammatory cytokines	Blurred vision, somnolence, gastrointestinal problems, skin rash and lost of appetite

Drugs with reported use in treating TB-IRIS, their mechanism of actions and side effects are listed



Κατηγορίες IRIS

- **HIV IRIS**
- IRIS σχετιζόμενο με διακοπή κορτικοειδών
- IRIS σχετιζόμενο με απόσυρση-διακοπή αντιαπορριπτικής αγωγής σε μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου
- IRIS σε αιματολογικά νοσήματα μετά την αποδρομή της ουδετεροπενίας
- IRIS σχετιζόμενο με διακοπή anti-TNF- α
- IRIS σχετιζόμενο με λήψη natalizumab σε multiple sclerosis

Ιστορικό – Παρούσα νόσος

- Άνδρας 35 ετών με ψωριασική αρθρίτιδα
- Από τις 30/4 πυρετός ως 40°C με εφιδρώσεις και ξηρό βήχα
Αντιμετώπιση με αντιπυρετικά χωρίς ύφεση
- Από 7/5 - 12/5 νοσηλεία σε περιφερικό νοσοκομείο όπου έλαβε imipenem-vancomycin χωρίς ύφεση του εμπυρέτου
- Επιδείνωση γενικής κατάστασης, έντονη καταβολή, απώλεια βάρους 5 kg. Εμφάνιση βύθιου άλγους AP υποχονδρίου
- Εισαγωγή στις 12/5 στην κλινική

Ατομικό ιστορικό

- Ψωριασική αρθρίτιδα από 15 έτη
- Κυκλοσπορίνη 50mg/d και τους τελευταίους 3 μήνες infliximab. Η τελευταία έγχυση (3^η) έγινε 20 ημέρες προ της εμφάνισης του πυρετού
- Στο παρελθόν είχε λάβει κορτικοειδή, μεθοτρεξάτη, πενικιλλαμίνη

Φυσική εξέταση

- Όψη πάσχοντος, πυρετός ως 40°C, εντυπωσιακή εφίδρωση, ξηρός βήχας
- ΑΠ=135/65 mmHg σφ=120' αναπνοές 18', Sat O2= 98%
- Ήπαρ 3-4 εκ, μαλακό, ομαλό, ανώδυνο στην ψηλάφηση
- Σπλήνας ψηλαφητός 2-3 εκ, ελαφρά επώδυνος

Εργαστηριακός έλεγχος

- WBC=11640/ml (Neut=9100,Lymph=1400,Mono=940)
Hct=34.1% Hb=11.4g/dl Plt=258.000
- U=22 mg/dl Cr=0.9 mg/dl Na=141 K=4.3 mEq/l
Ca=8.3mg/dl ALT=33U/l AST=46U/l TBil=0.46mg/dl γGT=153
U/l ALP=377U/L LDH=484 CPK=189 TProt=6.1g/dl,
Album=3.1g/dl Ηλεκτροφόρηση κφ
- Γενική ούρων κφ
- CRP=179 ΤΚΕ= 65
- INR=1.3 aPTT=31.1

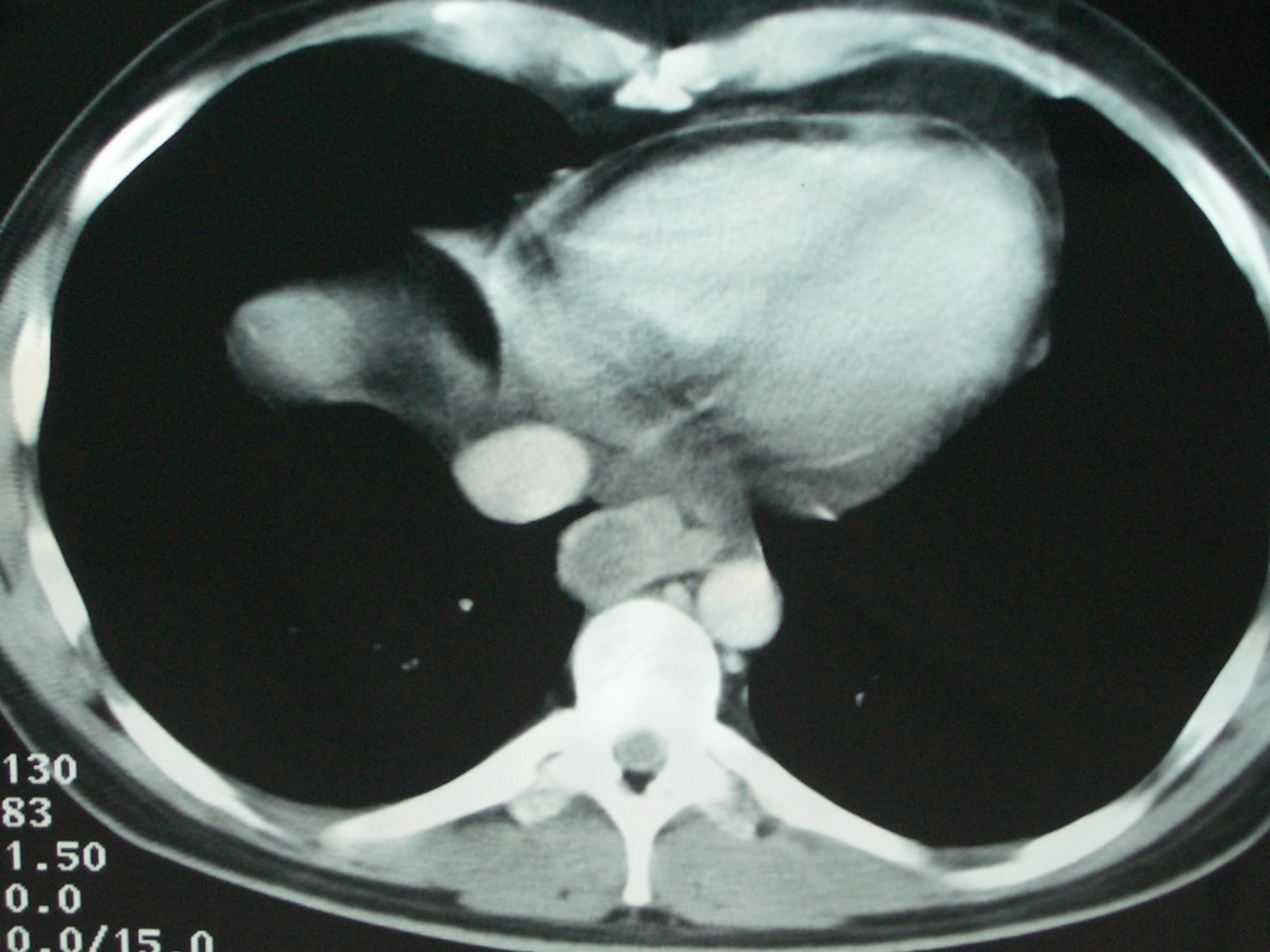
- HBV, HCV, HIV (-), Wright (-)
- Καλλιέργειες αίματος (4 ζεύγη)/ούρων: (-)
- CXR κφ
- Διαθωρακικό U/S καρδιάς κφ
- U/S κοιλίας: ηπατοσπληνομεγαλία με πολλαπλές υπόπυκνες εστίες σπληνός
- Οφθαλμολογική εκτίμηση κφ
- TST: 8mm (TST -), πριν την έναρξη του infliximab)

**Εμπύρετο σε ασθενή υπό anti-TNF με
πολλαπλές υπόπυκνες εστίες σπληνός;
Διαγνωστικές σκέψεις...**

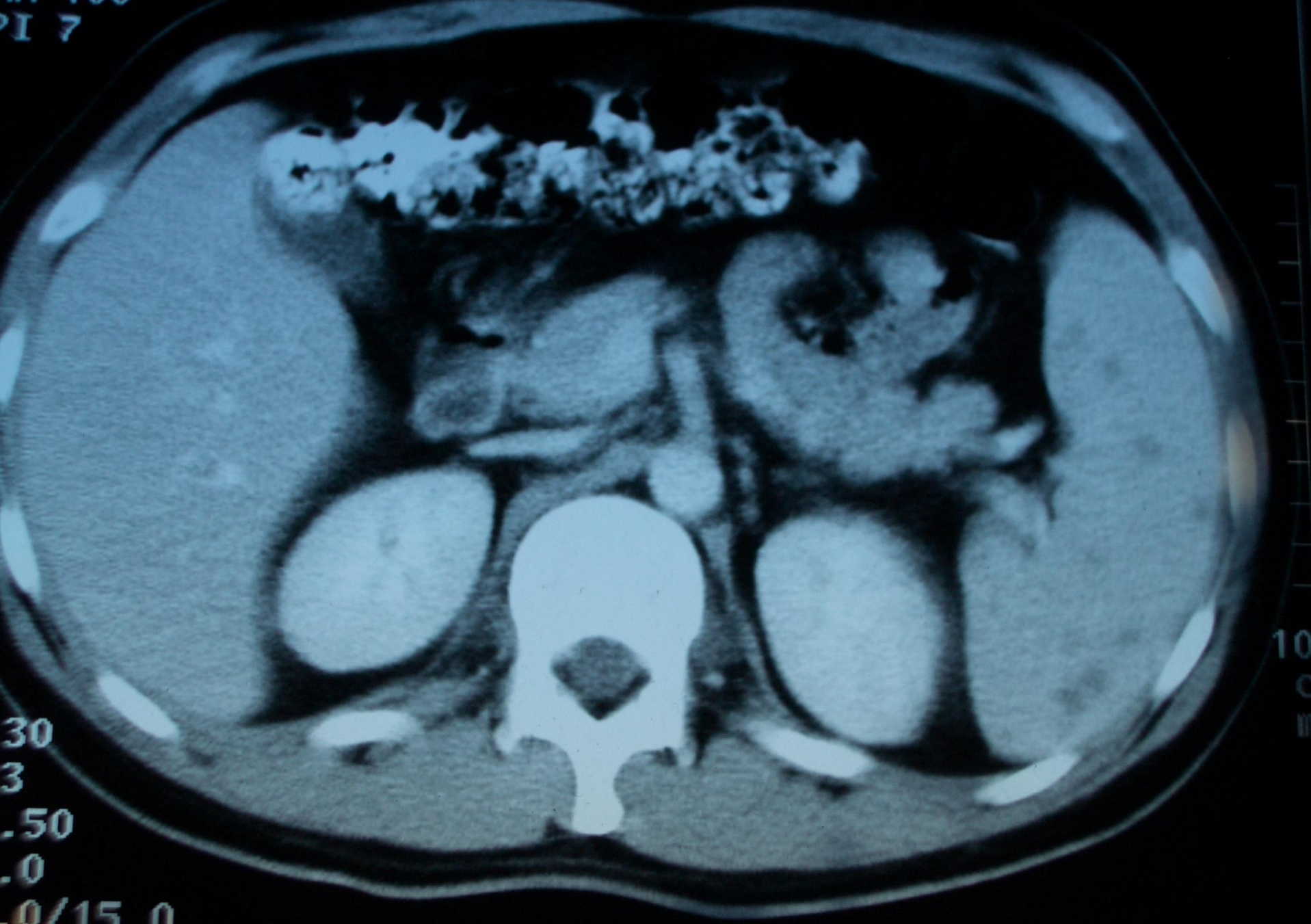
- Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα
- Βρουκέλλωση
- Φυματίωση
- Νόσος εξ'ονύχων γαλής
- Q Fever
- Λεισμανίαση
- Γενικευμένη Ιστοπλάσμωση
- Συστηματική καντιντίαση
- Σαρκοείδωση
- Λέμφωμα σπληνός

Προγραμματισμός

- CT θώρακα-άνω/κάτω κοιλίας με IV έγχυση σκιαγραφικού
- Συμπληρωματικός ορολογικός έλεγχος
- Έλεγχος για TB
- Μυελόγραμμα, Οστεομυελική βιοψία, κ/α μυελού
- Βιοψία ήπατος



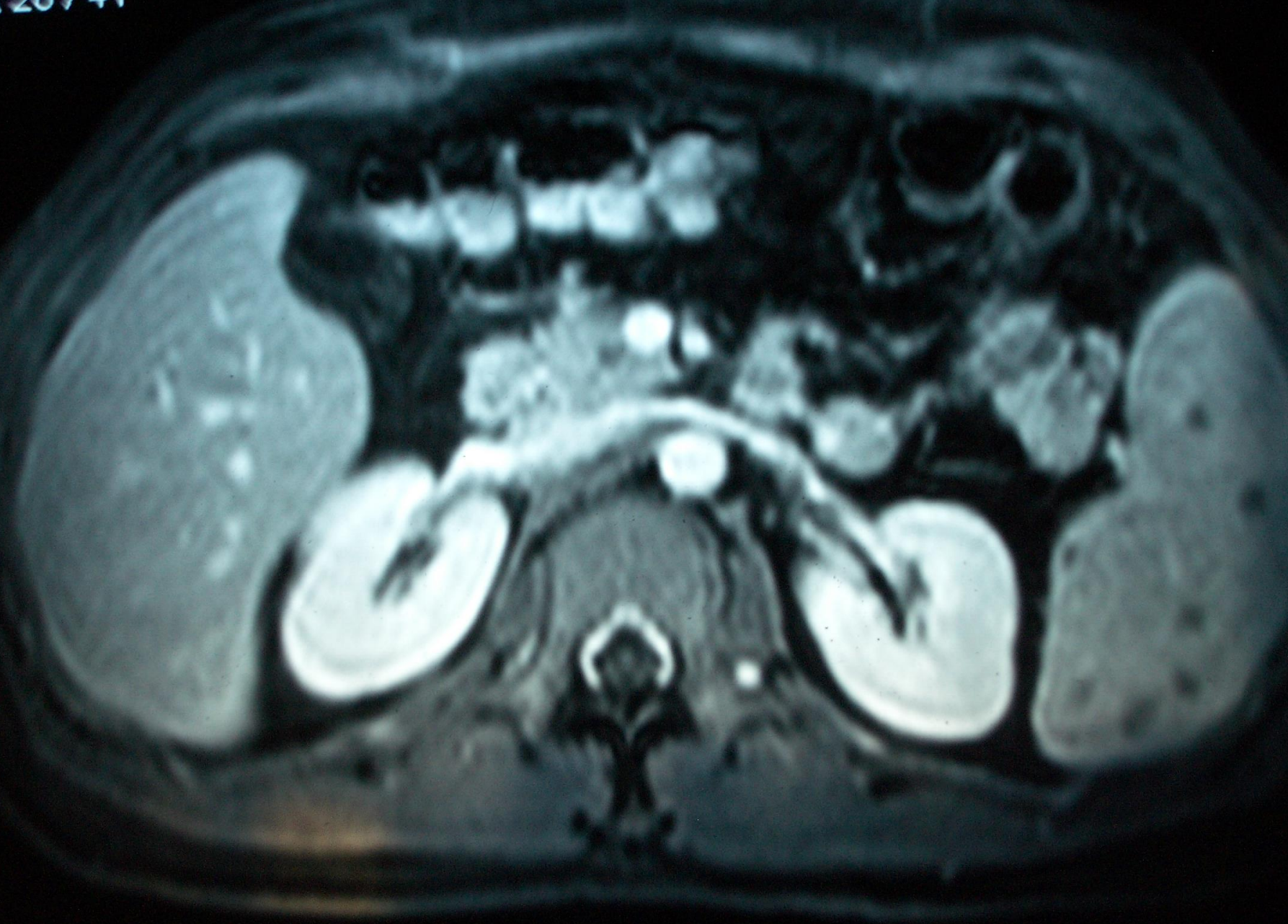
130
83
1.50
0.0
0.0/15.0



30
3
.50
.0
.0/15.0
-2/9

10
C
M

IMA 26741



1.06

8
2
7.28
300.0
D/NORM

FO

- **Z-N πτυέλων (-) (τρεις)**
- **rRNA για TBC πτυέλων, γαστρικού, ούρων(-)**
- **Καλλιέργεια αίματος για B.Koch αναμένεται**
- **Μυελόγραμμα /ΟΜΒ: μυελός με καλή κυτταροβρίθεια, με ωρίμανση και αντιπροσώπευση και των τριών σειρών-αντιδραστικός μυελός, κ/α αναμένεται**
- **Ορολογικός έλεγχος για βρουκέλλωση, λεισμανίαση, ρικετσίαση και βαρτονέλλωση (-)**

Πορεία νόσου

- Προοδευτική κλινικοεργαστηριακή επιδείνωση του ασθενούς
- Χολερυθρίνη **3mg/dl** (άμεση 2.30mg/dl), ALP **1110 U/L**, γGT **1235 mg/dl**, SGOT **137 U/L**, SGPT **197 U/L**

- **Βιοψία ήπατος:** Κοκκιωματώδης βλάβη ήπατος με πιθανότερη διάγνωση τη φυματίωση. Συνυπάρχουν ευρήματα αιμοφαγοκυττάρωσης, ZN(-), PCR για B.Koch (-)
- Έναρξη αντιφυματικής αγωγής (ριφαμπικίνη, ισονιαζίδη, εθambutόλη και πυραζιναμίδη)
- Εντός εβδομάδος κλινική και εργαστηριακή βελτίωση του ασθενούς
- Εξέρχεται με χαμηλό πυρέτιο
- WBC=7200 Ht=31% PLT=271000, ALT= 75 AST=43 γGT=201 ALP=203
- Παρακολούθηση στο ΕΙ λοιμώξεων

Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345:1098

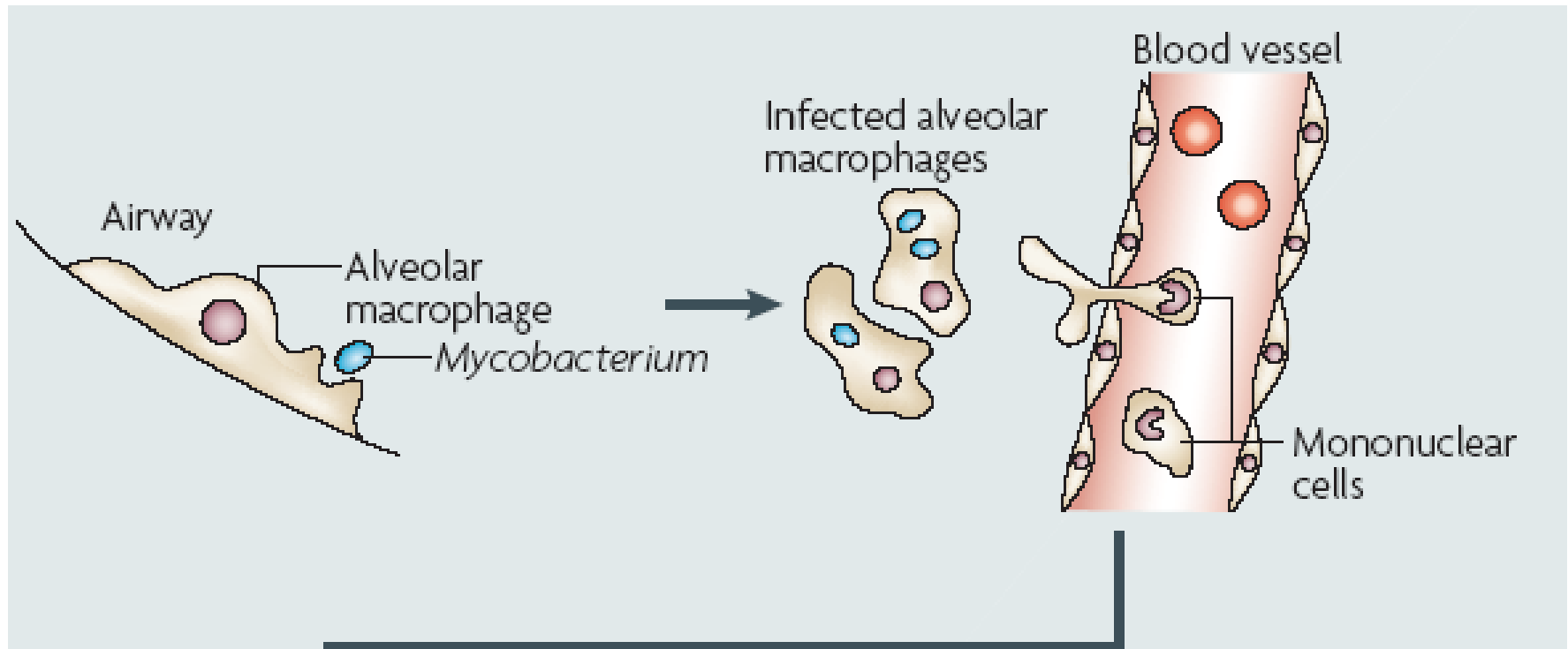
Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and entanercept. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2565

Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med* 2001; 344:1099

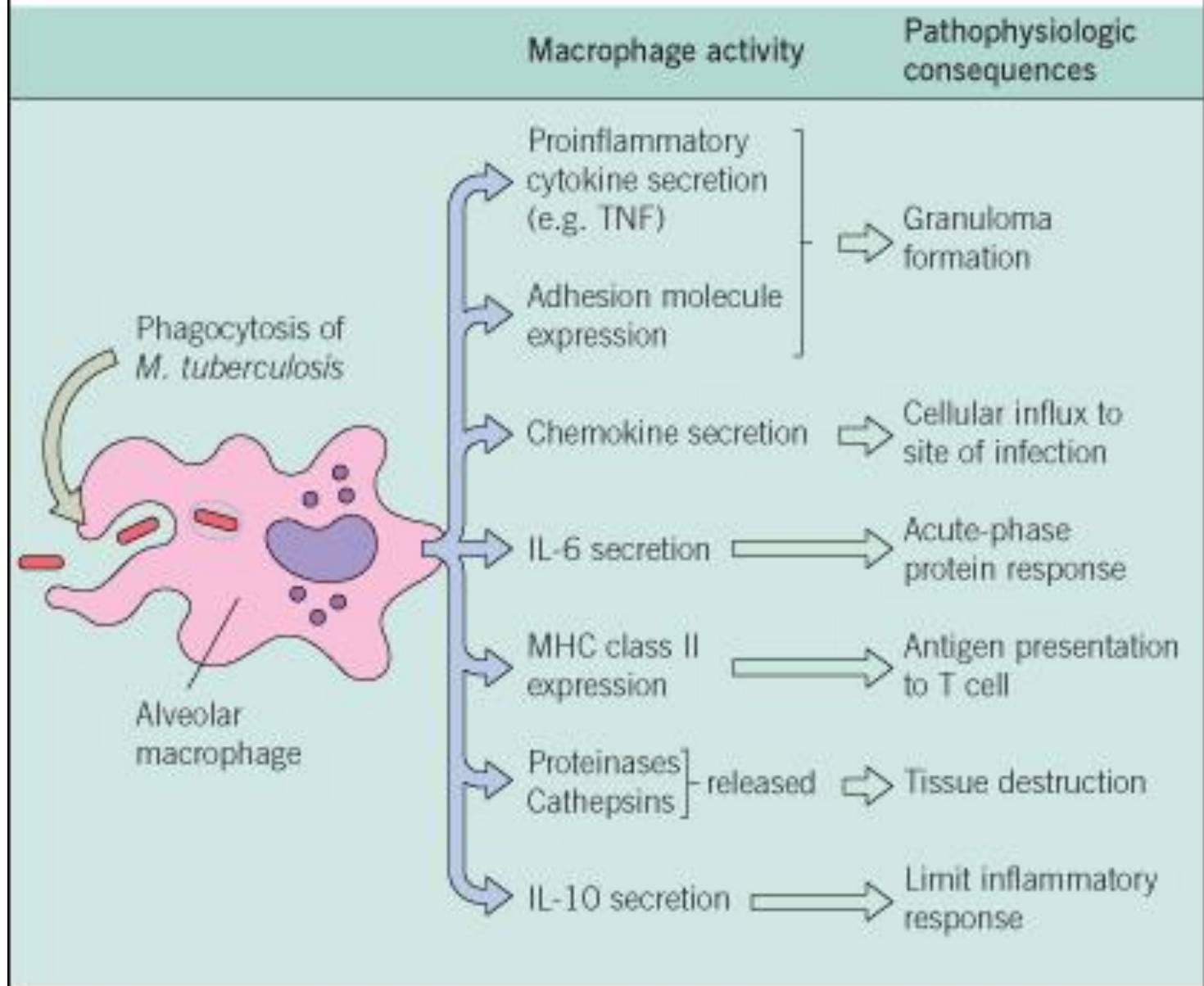
Infliximab and reactivation of cerebral toxoplasmosis. *N Engl J Med*; 2005; 353:1530

Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295(19):2275

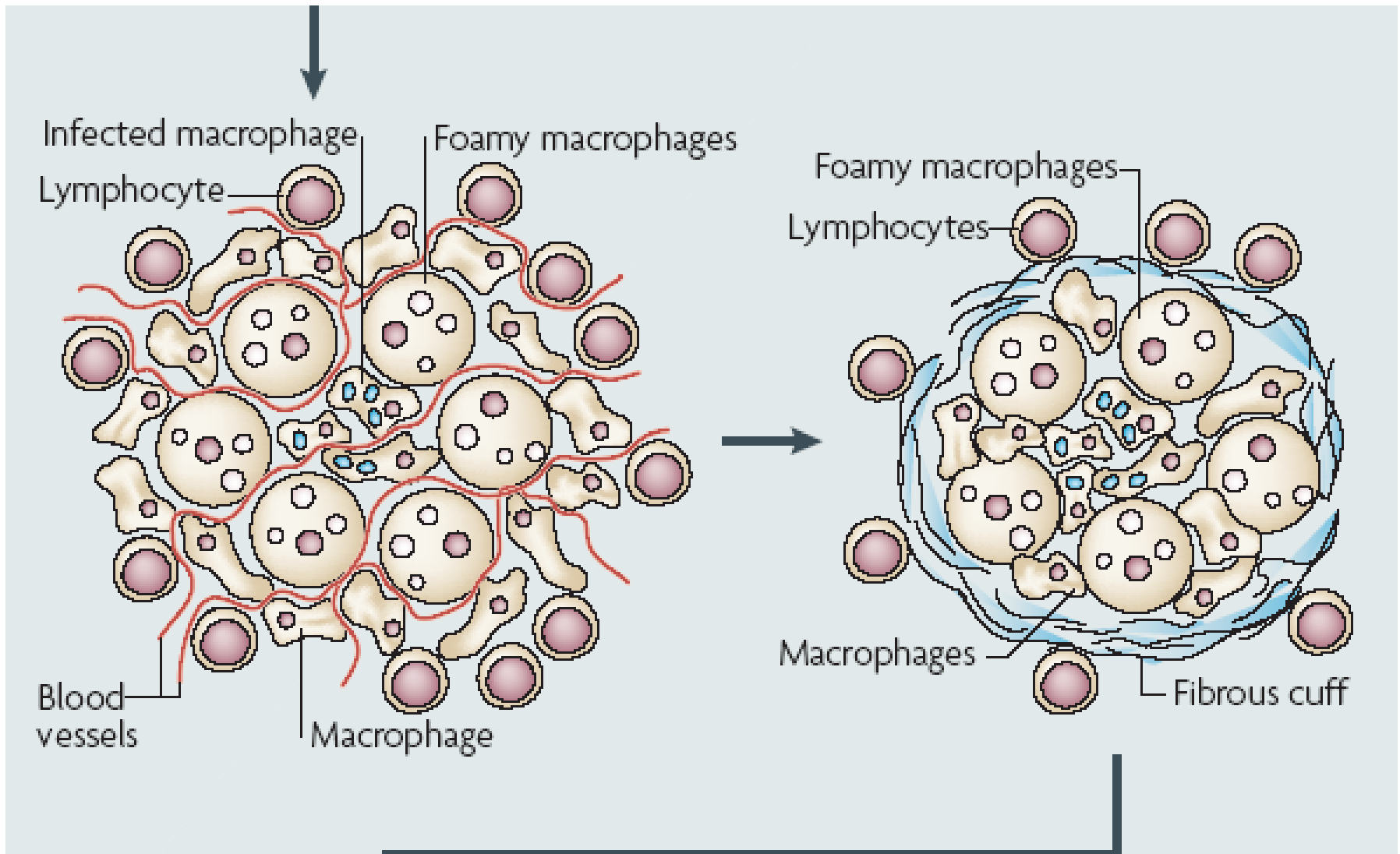
Φυματίωση

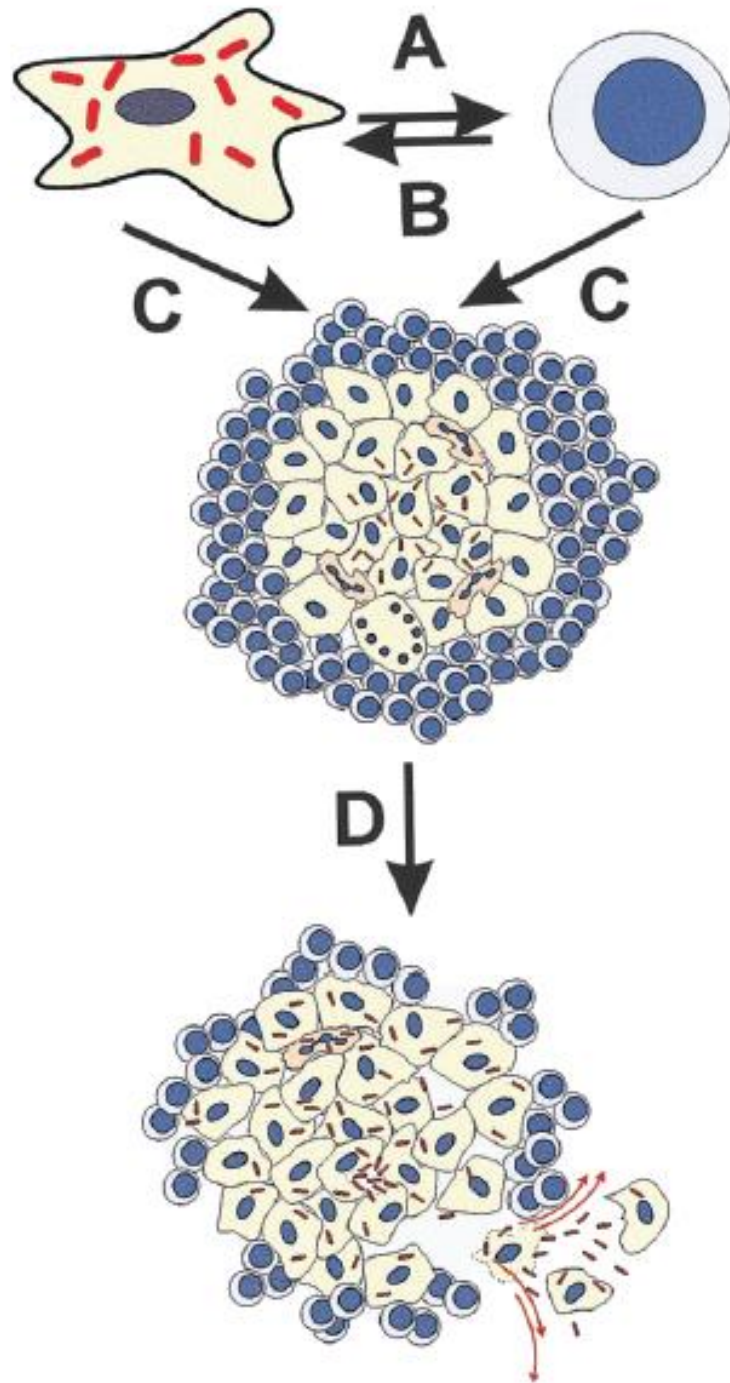


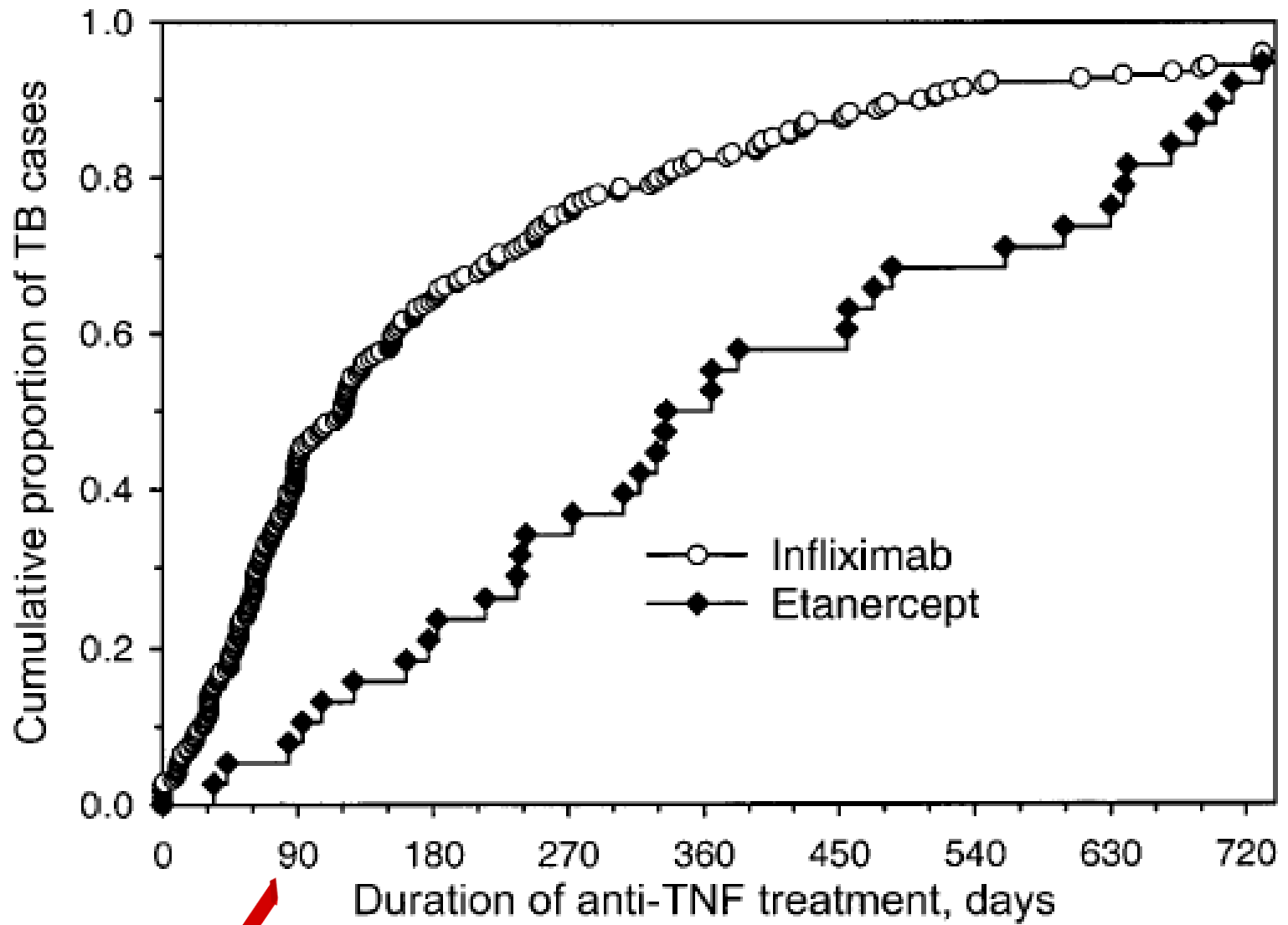
PHAGOCYTOSIS OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* BY MACROPHAGES



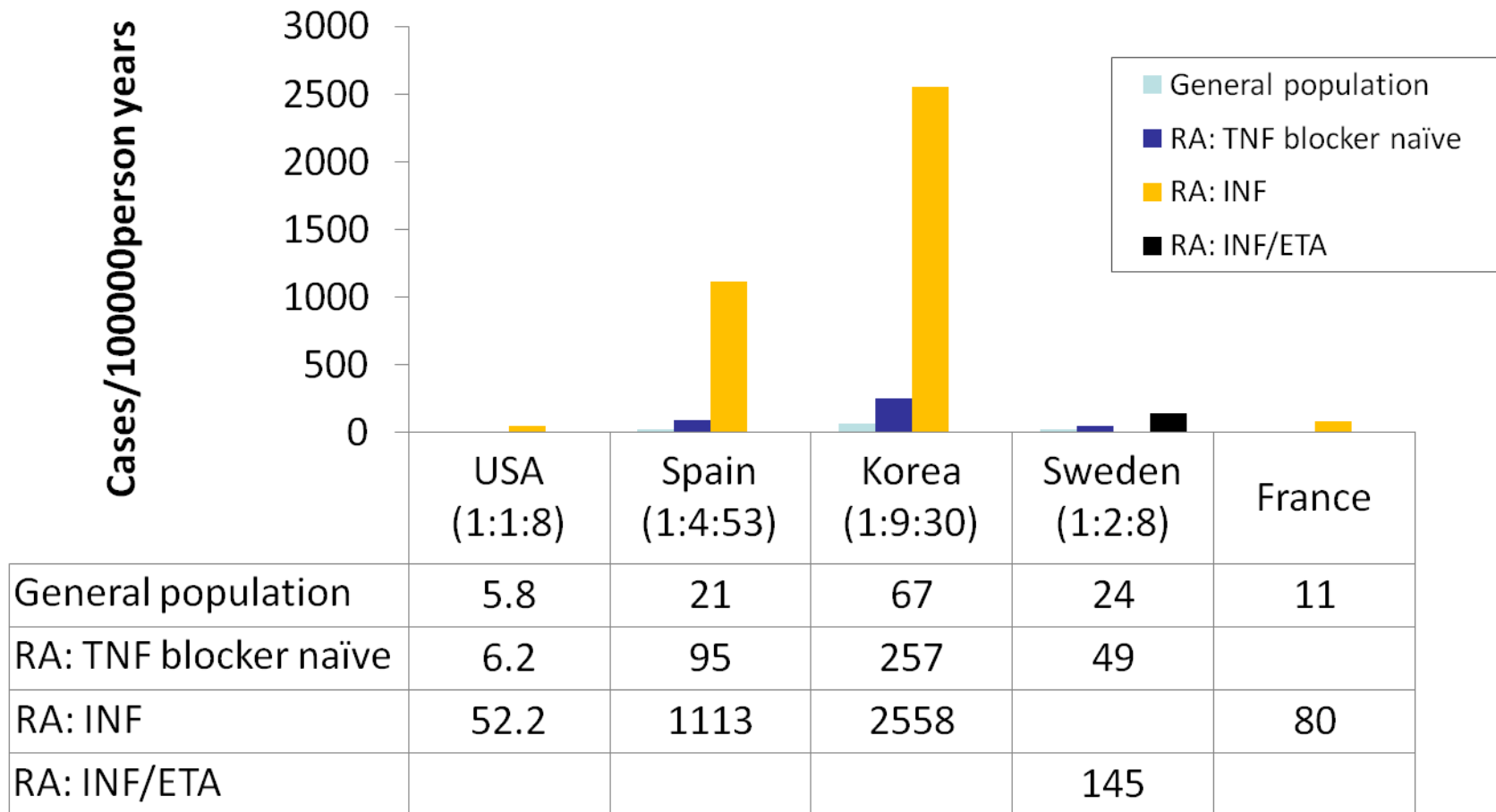
Φυματίωση







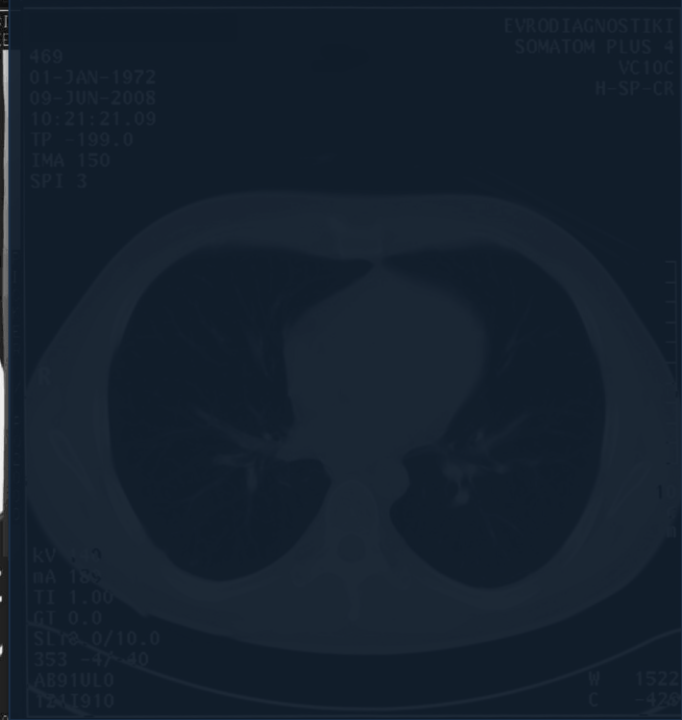
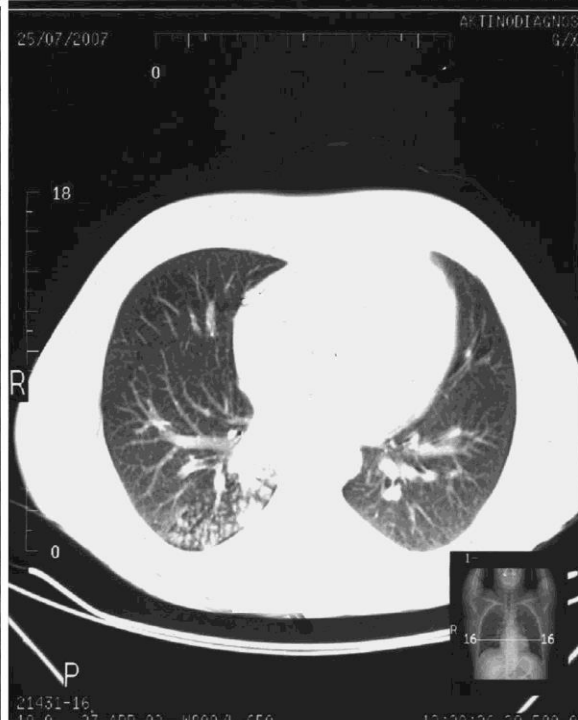
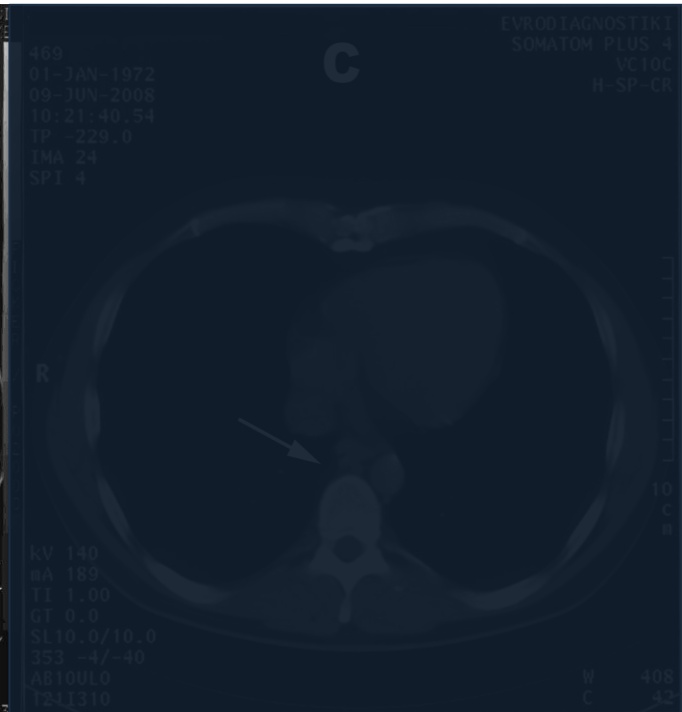
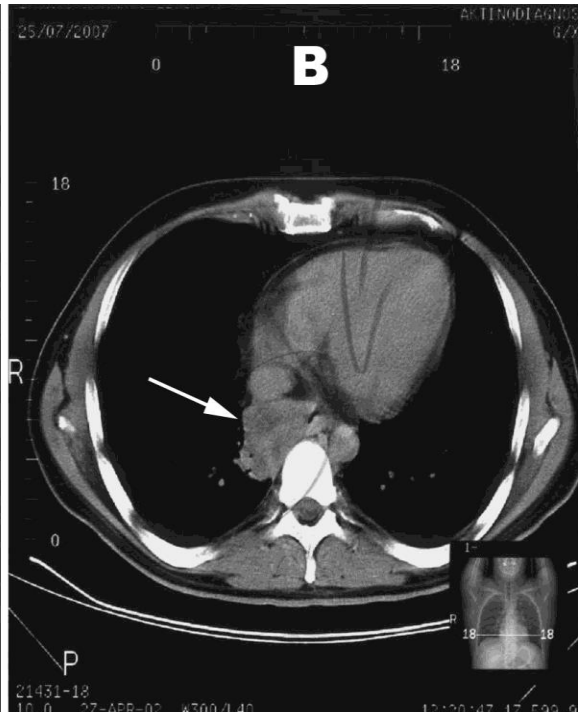
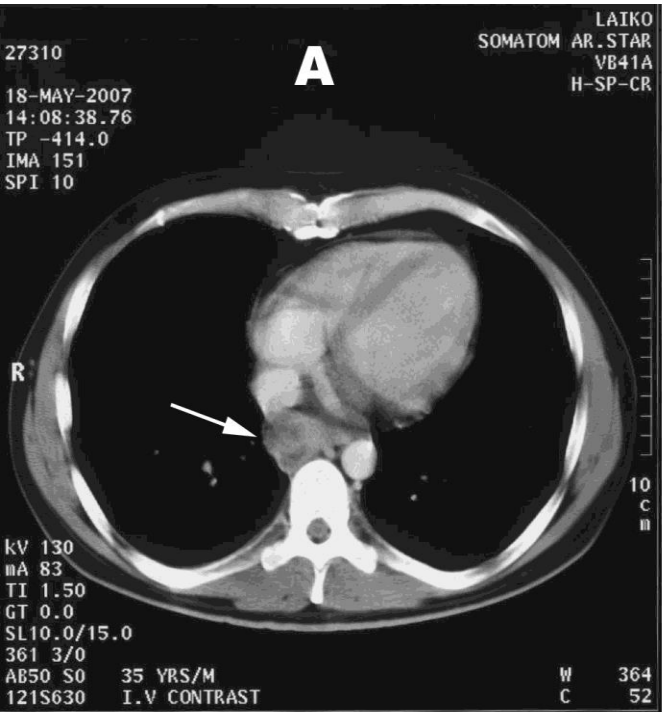
TB Incidence Rates & Comparative Risks



Seong SS, et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis: effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. J Rheumatol 2007;34:706-11.

Πορεία νόσου...

- Ο ασθενής μας ένα μήνα μετά την έναρξη αντιφυματικής αγωγής και παρά την αρχική βελτίωση παρουσίασε νέα κλινική επιδείνωση (άνοδο πυρετού έως 40°C, εφιδρώσεις, έντονο ξηρό βήχα)
- Σε νέο έλεγχο απεικονιστικό διαπιστώθηκε αύξηση του μεγέθους της λεμφαδενικής μάζας στο μεσοθωράκιο παραοισοφαγικά και των παραορτικών λεμφαδένων, μικροοζιδιακή μορφολογία του πνευμονικού παρεγχύματος, σπλήνας αμετάβλητος



**Υποτροπή πυρετού παρά την χορήγηση
αντι-TB θεραπείας;**

Υποτροπή πυρετού παρά την χορήγηση αντι-TB θεραπείας;

- **Φαρμακευτικός πυρετός**
- **Λανθασμένη αρχική διάγνωση**
- **IRIS (παράδοξη ανταπόκριση στη θεραπεία)**

Αντιμετώπιση...

- Θεραπεία TB και παράταση διάρκειας θεραπείας
- Κορτικοειδή
- Χειρουργική αντιμετώπιση σε φλεγμονώδεις μάζες
- Επανάναρξη anti-TNF?

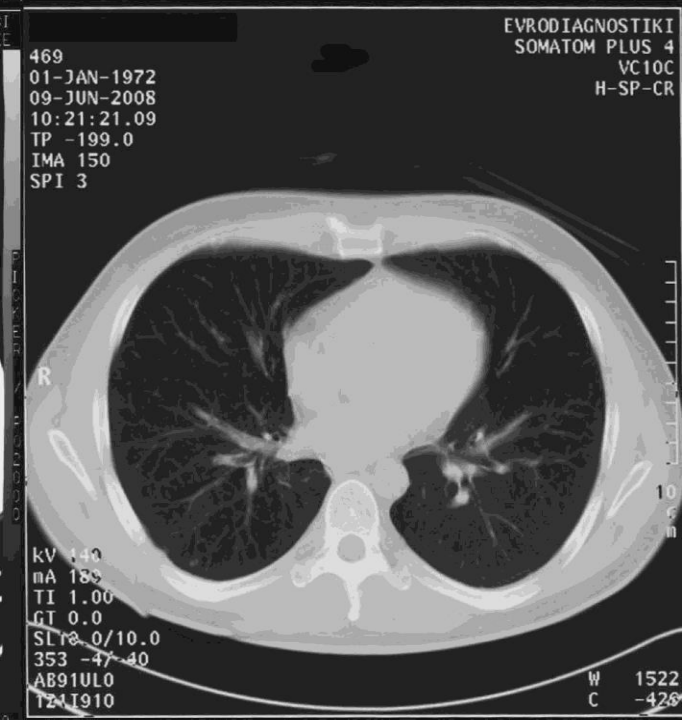
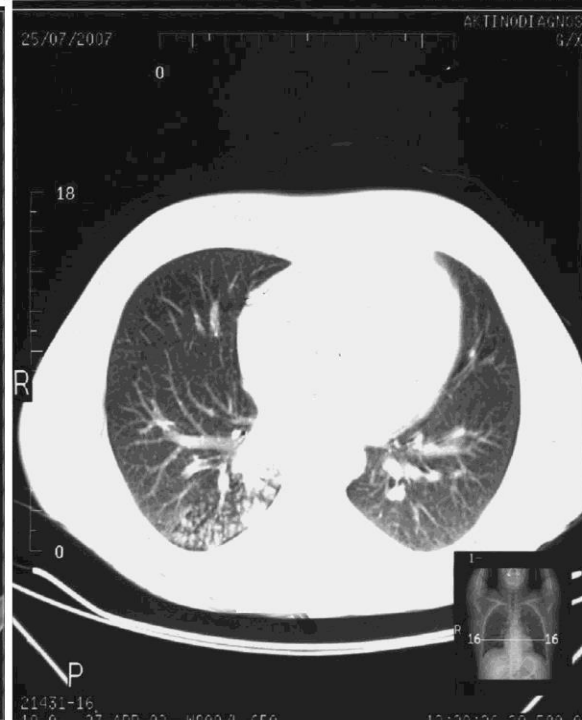
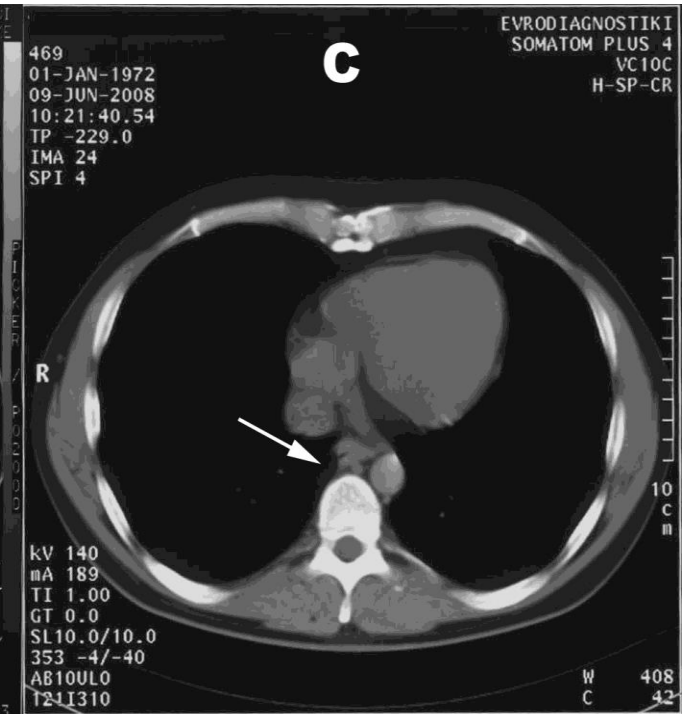
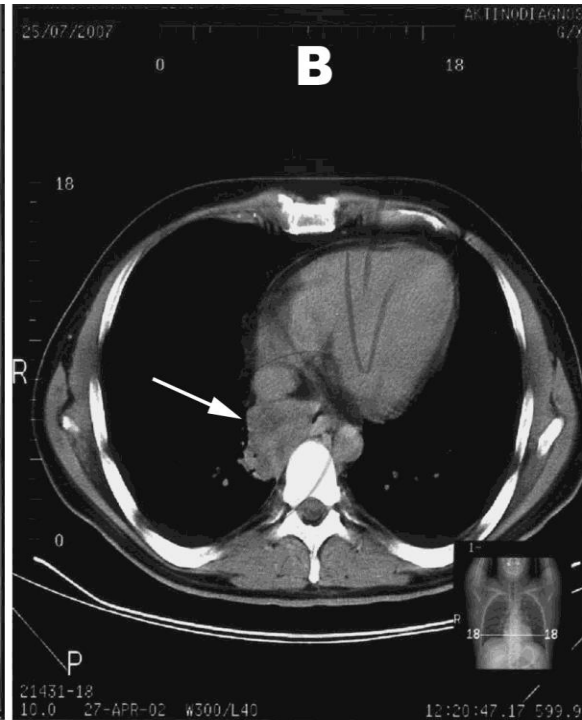
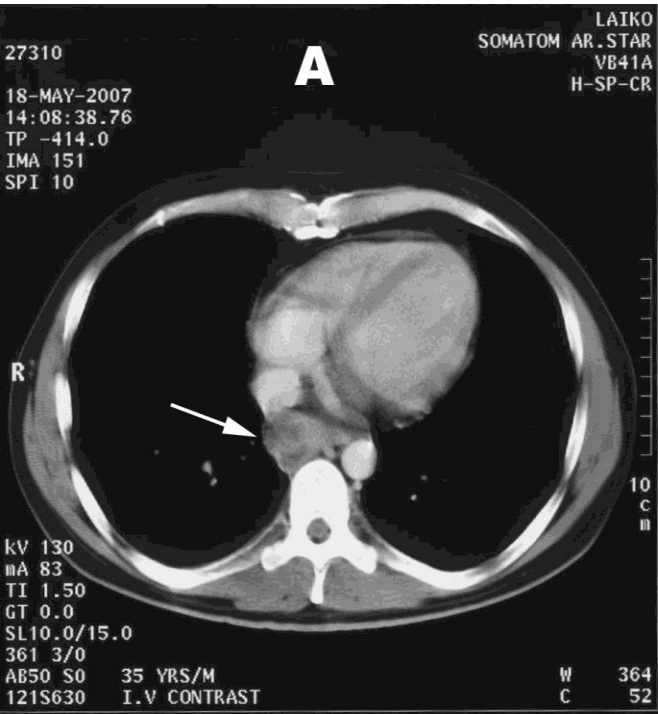
J Infect Dis 2005

CID 2005

Rheumatology 2005

Πορεία νόσου

- Ο ασθενής έλαβε κορτικοειδή και παρουσίασε βελτίωση της κλινικής (ύφεση του εμπυρέτου, ελάττωση του βήχα) και της ακτινολογικής εικόνας
- Συνέχιση της αντι-TB αγωγής
- Τον 6^ο μήνα της αντιφυματικής θεραπείας, έχοντας διακόψει τα κορτικοειδή, παρουσίασε έξαρση της ψωριασικής αρθρίτιδας



- Ο ασθενής ετέθη σε etanercept και παρουσίασε ύφεση της αρθρίτιδας
- Τον 9^ο -12^ο μήνα οι υπόπυκνες εστίες στο ήπαρ και σπλήνα επιμένουν και αποφασίζεται η συνέχιση της αντιφυματικής αγωγής παράλληλα με τον anti-TNF παράγοντα
- Στους 18 μήνες συνεχούς αντι-TB αγωγής εμφάνισε χαμηλό πυρέτιο και επώδυνη τραχηλική λεμφαδενική διόγκωση

- Η μικροσκοπική εξέταση υλικού από την παρακέντηση ανέδειξε οξεάντοχους βακίλους
- rRNA για TBC: 3.352.526 RLU_s
- Ιστολογική εξέταση λεμφαδένα: κοκκιωματώδης ιστός με κεντρική περιοχή νέκρωσης, χρώση Z-N (+) = φυματίωση

Προβληματισμοί

- Ανάπτυξη δευτερογενούς αντοχής στην αντιφυματική αγωγή?
- Υποτροπή λόγω συγχορήγησης etanercept;

- Έγινε έλεγχος αντοχής σε ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη μετά από εκχύλιση DNA από κύβους παραφίνης
- Το etanercept διεκόπη και στην αντιφυματική αγωγή προσετέθηκαν 3 ακόμη φάρμακα (ethambutol, pyrazinamide, moxifloxacin)

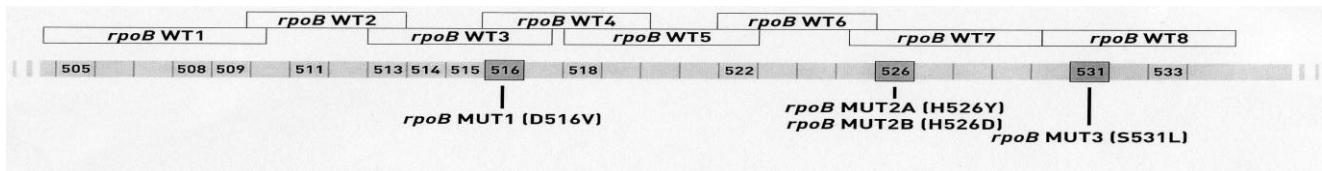
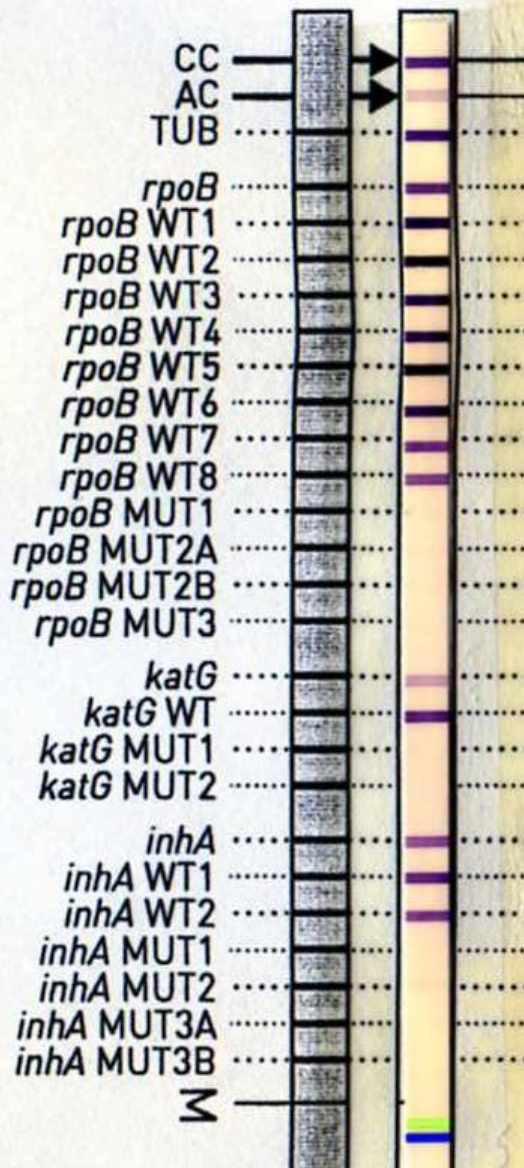


Table 2: Mutations in the gene *katG* and the corresponding wild type and mutation probes

missing wild type probe(s)	analyzed codons	mutation probe	mutation
<i>katG</i> WT	315	<i>katG</i> MUT1	S315T1
		<i>katG</i> MUT2	S315T2

Table 3: Mutations in the *inhA* promoter region and the corresponding wild type and mutation probes

missing wild type probe	analyzed nucleic acid position	mutation probe	mutation
<i>inhA</i> WT1	-15	<i>inhA</i> MUT1	C15T
	-16	<i>inhA</i> MUT2	A16G
<i>inhA</i> WT2	-8	<i>inhA</i> MUT3A	T8C
		<i>inhA</i> MUT3B	T8A

