

# УЧЕСТАЛОСТ ЗАПАЉЕЊА СТАКЛАСТОГ ТЕЛА ТОКОМ ОПОРАВКА ИМУНОГ СИСТЕМА ОСОБА ОБОЛЕЛИХ ОД СИДЕ КОЈИ СУ ЛЕЧЕНИ ВИСОКОПОТЕНТНОМ АНТИРЕТРОВИРУСНОМ ТЕРАПИЈОМ

Мирјана ДУЈИЋ<sup>1</sup>, Ђорђе ЈЕВТОВИЋ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника за очне болести „Проф. др Иван Станковић”, Клиничко-болнички центар „Звездара”, Београд;

<sup>2</sup>Институт за инфективне и тропске болести, Клинички центар Србије, Београд

## КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Запаљење стакластог тела током опоравка имуног система особа оболелих од сиде означава се енглеским називом *immune recovery vitritis (IRV)*. То је синдром који подразумева симптоматско запаљење стакластог тела (витритис) јачине од 1+ или више, који је удружен с неактивним цитомегаловирусним (*CMV*) ретинитисом. Јавља се код особа које су успешно излечене од *CMV* ретинитиса високопотентном антиретровирусном терапијом (*HAART*). Захваљујући примени ове врсте лечења, код већине болесника долази до имуне реконституције у телу, а затим и до имуне реакције у организму у виду различитих болести, међу којима је и упала стакластог тела.

**Циљ рада** Циљ рада је био да се прикаже учесталост настанка *IRV* код особа оболелих од сиде лечених применом *HAART*.

**Метод рада** Ретроспективна студија је урађена на основу медицинске документације болесника са сидом. Код 21 испитаника дијагностикован је *CMV* ретинитис који је лечен применом *HAART*. Све болеснике је прегледао један офталмолог помоћу биомикроскопа, док је очно дно прегледано методом индиректне офталмоскопије после ширења зеница.

**Резултати** Резултати су показали да се код девет болесника развио *IRV* као компликација *HAART*, док је код два испитаника доказан цистодни едем макуле (*СМО*).

**Закључак** *CMV* ретинитис настаје када се број *CD4+* Т лимфоцита у периферној крви смањи испод  $50/mm^3$ . Уколико се не примени лечење, последице овог некротичног ретинитиса доводе до потпуног губитка вида (амаурозе). Увођењем *HAART* у лечење сиде примећени су добри резултати у опоравку имуног одговора и у периоду преживљавања особа с овом тешком болешћу. С офталмолошке стране, дошло је до значајног смањења развоја опортунистичких инфекција, а с опоравком броја имунокомпетентних ћелија у оку долази до запаљењске реакције, која се у стакластом телу назива *IRV*. Она најчешће не захтева посебно лечење будући да има самоограничавајући ток.

**Кључне речи:** сиду; *HAART*; *IRV*

## УВОД

Промене у стакластом телу запаљењске природе током опоравка имуног система особа оболелих од сиде означава се енглеским називом *immune recovery vitritis (IRV)*. То је синдром који подразумева симптоматско запаљење стакластог тела (витритис) јачине од 1+ или више, који је удружен с неактивним цитомегаловирусним (*CMV*) ретинитисом [1]. Јавља се код особа које су успешно излечене од *CMV* ретинитиса високопотентном антиретровирусном терапијом (*HAART*). Примена ове врсте лечења, које подразумева употребу нуклеозидног инхибитора реверзне транскриптазе, нуклеозидног инхибитора реверзне транскриптазе и протеазног инхибитора, код већине болесника доводи до имуне реконституције у телу, захваљујући повећању броја *CD4+* Т лимфоцита.

Примена *HAART* у лечењу болесника са сидом последњих година је показала добре резултате у опоравку имуног одговора и у периоду преживљавања особа с овом тешком болешћу. Увођењем ове врсте лечења дошло је до значајног смањења развоја опортунистичких инфекција. Када је у питању *CMV* ретинитис, ефекат је понекад неизвесан. У том смислу су болесници код којих постоји ризик од развоја *CMV*

ретинитиса сврстани у неколико група: 1) код којих није индикована примена *HAART*; 2) који су скоро започели или би требало ускоро да почну лечење применом *HAART*; 3) који су добро „одговорили” на *HAART* у смислу доброг опоравка имуног статуса; и 4) код којих примена *HAART* није довела до побољшања стања организма. На основу добијених резултата може се рећи да постоје болесници код којих је дошло до обнављања ретинитиса упркос добром одговору на *HAART*, али и особе код којих је настала ремисија болести при изостанку специфичне терапије за *CMV* ретинитис [2]. С опоравком имуног система број опортунистичких инфекција у оку се смањило, али је уз повећање броја *CD4+* Т лимфоцита преко  $100/mm^3$  дошло до развоја различитих компликација у оку – витритиса, папилитиса, епиретиналне мембране, цистодног едема макуле (*СМО*) и неоваскуларизације са папиле [3, 4].

## ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се прикаже учесталост настанка *IRV* код особа оболелих од сиде лечених применом *HAART*.

## МЕТОД РАДА

Ретроспективна студија је урађена на основу медицинске документације 626 болесника лечених у Институту за инфективне и тропске болести Клиничког центра Србије у Београду. Болесници лечени код лекара специјалисте за *HIV* прегледани су после ширења зеница сваке друге недеље, а неки и ређе. Преглед очног дна обављен је методом индиректне офталмоскопије, који омогућава добру визуелизацију периферних делова ретине, који обично први оболевају при развоју *CMV* ретинитиса. Сваки болесник је прегледан и помоћу биомикроскопа ради откривања могуће запаљењске реакције у предњој очној комори и стаклом телу. Преглед је вршио увек исти офталмолог.

## РЕЗУЛТАТИ

Од 626 испитаника код 24 је дијагностикован неактивни *CMV* ретинитис. Дијагноза овог обољења је постављана ако је број *CD4+* Т лимфоцита био  $36 \pm 24/mm^3$ . Од поменута 24 болесника 21 је лечен применом *HAART*, док су протеазни инхибитори били укључени у терапију 16 болесника. *IRV* се развио код девет испитаника (пет жена), али је био благог облика (1+). Код два болесника дијагностикован је *CMO*. *IRV* се развио када је број *CD4+* био  $367 \pm 237/mm^3$ .

Испитаници су били стари од 26 до 66 година ( $45 \pm 12$  година). Надгледани су од 10 до 90 месеци ( $56,2 \pm 30,2$  месеца). Ни код једног болесника није утврђен грануломатозни иридоциклитис, нити је иједан болесник примао цидофовир или рифабутин. Једна болесница је у међувремену умрла од лактичке ацидозе.

## ДИСКУСИЈА

Једна од најтежих компликација инфекције *HIV* је *CMV* ретинитис. Реч је о некротичној врсти ретинитиса која може да се развије на периферији ретине или на задњем полу (било да је у питању макула или папила очног живца). Развој ове врсте некротичног ретинитиса није праћен адекватном запаљењском реакцијом ни у предњој очној комори, нити у стаклом телу, управо због изостанка имуног одговора. Услед тога, болесници често нису свесни промена које се одигравају на очном дну. Ипак, захватањем великих површина ретине видна оштрина може да буде грубо нарушена. У нашем истраживању *CMV* ретинитис је дијагностикован пре свега код особа са запуштеном инфекцијом *HIV*, код којих је број *CD4+* Т лимфоцита био  $36 \pm 24/mm^3$ .

Увођењем *HAART* и опоравком имуног статуса болесника развој *CMV* ретинитиса се може зауставити,

а напредовање болест успорити, тако да је код већине болесника са повећаним бројем *CD4+* укинута анти-*HIV* терапија без последичног рецидива ретинитиса. Међутим, опоравком броја имунокомпетентних ћелија заштитна улога имунодефицијенције је изгубљена, те су се код ових болесника јавиле запаљењске реакције у виду *IRV* и *CMO*. Лечење применом *HAART* је уведено код 21 болесника са *CMV* ретинитисом. Код девет се развио *IRV* (42,85%), а код два *CMO* (9,52%). Други аутори наводе различит проценат развоја *IRV* (63%) или инциденцију од 0,11 до 0,83 болесника годишње [1, 5].

Код наших испитаника до развоја *IRV* је дошло услед повећања броја *CD4+* Т лимфоцита на  $367 \pm 237/mm^3$ . Други аутори наводе да се овај синдром јавља и при блажем повећању броја *CD4+* лимфоцита [1, 6]. Време од увођења *HAART* до настанка *IRV* се такође разликује од аутора до аутора, а бележи се средње време јављања од два месеца до 12 месеци [2, 7].

Узрок настанка запаљења није у потпуности јасан. Раније се претпостављало да настаје као последица примене лека, као, рецимо, цидофовира или рифабутина, за које се зна да изазивају иритис. У том смислу и треба разликовати *IRV* од других могућих узрока интраокуларних запаљења код особа са *CMV* ретинитисом, као што су повезаност са применом ових лекова или енд офталмитис, који настаје као последица имплантације ганцикловира у стакло тело, или сифилитичног увеитиса [5]. Данас се претпоставља да *IRV* настаје код болесника код којих постоји субоптимална реконституција *CD4+* лимфоцита који су способни да реагују на *CMV*. Друга претпоставка је да постоји континуирана репликација вируса или да унапређена антигеност појединих сојева вируса може да доведе до јачег и продуженог запаљења. Могуће је, такође, да други фокуси *CMV* инфекције било где у телу појачавају имуни одговор у оку током опоравка имуног система болесника [7].

Запаљење у стаклом телу се код већине болесника повлачи после шест недеља без обзира на лечење [6]. Ипак, постоје прикази болесника код којих је *IRV* трајао и 20 недеља иако је примењена одговарајућа терапија. Степен замућења стакластог тела испитаника у нашем истраживању није захтевао лечење. Досад изведене студије током којих су у лечењу испитаника примењиване периокуларне инјекције стероида нису указале на поновну активацију ретинитиса. Велика концентрација кортикостероида у близини ретине представља релативну опасност од поновног настанка *CMV* ретинитиса, али се, с друге стране, избегава потенцијални проблем који системски кортикостероиди могу да произведу код имуносупримираних болесника. Алтернативна терапија са ацетазоламидом и локалним нестероидним антиинфламаторним лековима није дала жељене резултате [2]. Имајући у виду спонтану регресију запаљења код ових болесника, може се претпоставити да је реч о пролазном феномену.

## ЗАКЉУЧАК

CMV ретинитис настаје када се број CD4+ Т лимфоцита у периферној крви смањи испод 50/mm<sup>3</sup>. Уколико се не примени лечење, последице овог некротичног ретинитиса доводе до потпуног губитка вида (амауризе). Увођењем HAART у лечење сиде примећени су добри резултати у опоравку имуног одговора и у периоду преживљавања особа с овом тешком болешћу. Развој опортунистичких инфекција је значајно смањен, а с опоравком броја имунокомпетентних ћелија у оку долази до запаљењске реакције, која се у стакластом телу назива IRV. Иако изазива сметње при гледању, па чак и пад оштрине вида, она најчешће не захтева посебно лечење будући да има самоограничавајући ток.

## НАПОМЕНА

Рад је изложен на конгресу офталмолога Србије и Црне Горе који је одржан од 26. до 30. априла 2006. године у Врњачкој Бањи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Karavellas MP, Azen SP, Macdonald JC, et al. Immune recovery vitritis and uveitis in AIDS: Clinical predictors, sequelae and treatment outcomes. *Retina* 2001; 21(1):1-9.
2. Deayton JR, Wilson P, Sabin CA, et al. Changes in the natural history of cytomegalovirus retinitis following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14(9):1163-70.
3. Postelmans L, Payen MC, De Wit S, Caspers-Velu L. Neovascularisation of the optic disc after highly active antiretroviral therapy in an AIDS patient with cytomegalovirus retinitis. A new immune recovery-related ocular disorder? *Ocular Immunology and Inflammation* 1999; 7(3-4):237-40.
4. Karavellas MP, Plummer DJ, Macdonald JC, et al. Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful highly active antiretroviral therapy. *J Inf Dis* 1999; 179:697-700.
5. Jabs DA, Martin BK, Forman MS, et al. Cytomegalovirus resistance to ganciclovir and clinical outcomes of patients with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 2003; 135(1):26-34.
6. Henderson HWA, Mitchell SM. Treatment of immune recovery vitritis with local steroids. *BJO* 1999; 83:540-5.
7. Jevtović Đ, Salemović D, Ranin J, Pešić I, Žerjav S, Đurković-Đaković O. The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Medicine* 2005; 6:140-3.

## IMMUNE RECOVERY VITRITIS

Mirjana DUJIĆ<sup>1</sup>, Đorđe JEVIĆ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Prof. dr Ivan Stanković" Eye Clinic, "Zvezdara" Clinical Centre, Belgrade;

<sup>2</sup>Institute for Tropical and Infective Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

**INTRODUCTION** Immune recovery vitritis (IRV) is symptomatic vitritis of > 1+ severity associated with inactive cytomegalovirus (CMV) retinitis. It is an opportunistic infection of the eye, in the patients who suffer from AIDS, and is treated with a highly active antiretroviral therapy (HAART). As a result of this therapy, there is an immune reconstitution in the body and inflammation of the vitreous body.

**OBJECTIVE** The aim of the study was to show the incidence of IRV in patients treated with HAART.

**METHOD** A retrospective study was conducted in patients who suffered from CMV retinitis. Twenty-one were treated with HAART and had the diagnosis of CMV retinitis, as well. All of them were examined by the same ophthalmologist who performed slit lamp examination with mydriasis and indirect ophthalmoscopy.

**RESULTS** Nine of 21 patients developed IRV as a complication of HAART, two had cystoid macular oedema (CMO).

**CONCLUSION** CMV retinitis develops when the number of CD4+ T lymphocytes drops below 50/mm<sup>3</sup>. This results in

necrotic retinitis which, if untreated, leads to complete loss of vision. With the introduction of HAART, we learned that the reconstitution of immune status was achieved as well as life expectancy, but there was a dramatic decline in the opportunistic infection, including CMV retinitis, as well. With the immune reconstitution, the inflammation develops in the eye, known as IRV. Sometimes, it is necessary to treat this condition, but in the case of our patients, the inflammation was mild, and no treatment was necessary.

**Key words:** AIDS; HAART; IRV

Mirjana DUJIĆ  
Klinika za očne bolesti „Prof. dr Ivan Stanković“  
Kliničko-bolnički centar „Zvezdara“  
Dimitrija Tucovića 161, 11000 Beograd  
E-mail: mdujic@sezampro.yu