

Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imunológica

Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome

¹SIDNEY ROBERTO NADAL, TSBCP; ¹CARMEN RUTH MANZIONE, TSBCP

¹ Instituto de Infectologia Emílio Ribas – São Paulo - SP

NADAL SR; MANZIONE CR. *Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imunológica*. Rev bras Coloproct, 2009;29(1): 125-128.

RESUMO: Os esquemas de drogas antirretrovirais reduzem a letalidade e a morbidez da infecção pelo HIV, modificando o curso clínico das doenças oportunistas e das auto-imunes. Todavia, entre 10 e 25% dos doentes, a restauração do sistema imune provoca intensa reação contra as infecções co-existentes, causando manifestações atípicas por agentes oportunistas, com acentuada inflamação tecidual. O conjunto dos parâmetros clínicos e laboratoriais resultantes dessa resposta inflamatória exacerbada tem sido denominado como síndrome inflamatória da reconstituição imunológica (SIRI). A piora clínica paradoxal de doença conhecida ou o aparecimento de nova afecção, depois do início dos antirretrovirais, caracterizam a síndrome. Os potenciais mecanismos incluem a recuperação parcial do sistema imune ou a resposta imunológica acentuada do hospedeiro ao estímulo antigênico. Parece haver duas apresentações distintas: uma precoce, que ocorre nos três primeiros meses após o início dos antirretrovirais, consequente à reação imunológica contra agentes oportunistas que se mantinham na forma de doença subclínica, e outra tardia, que surge após meses ou anos como evolução da reação imunológica contra patógenos oportunistas cujas manifestações seriam inesperadas. A síndrome acomete preferencialmente aqueles com contagens dos linfócitos T CD4 inferiores a 50/mm³ e carga viral muito alta, antes do início do HAART, bem como a presença não detectada de antígenos de microorganismos cujas manifestações clínicas seriam inesperadas. A maioria das manifestações é dermatológica, particularmente, herpes genital e verrugas. Entretanto, entre os co-infectados com *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium complex*, *Cryptococcus neoformans*, a síndrome chega a acometer até 45% dos doentes. De interesse para o Proctologista, podemos citar casos relacionados ao herpes simples, herpes zoster, molusco contagioso, verrugas anogenitais, sarcoma de Kaposi, obstrução intestinal devida a histoplasmose disseminada e pancolite ulcerativa por CMV, levando a perfuração intestinal. A interação entre as equipes médicas deverá identificar a síndrome e definir o tratamento mais adequado para cada doente, evitando evoluções adversas.

Descritores: Síndrome da reconstituição inflamatória imune; Sorodiagnóstico da AIDS; Infecções por Papilomavírus; Herpes simples.

Temos notado aumento das lesões anais provocadas pelo Papilomavírus humano (HPV), incluindo as neoplasias intraepiteliais anais de alto grau (NIAA), além da elevada frequência das suas recidivas, entre os portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV). De fato, a esperada diminuição na incidência das NIAA, após a melhora da imunidade proporcionada pelos esquemas de drogas antirretrovirais, ou HAART, sigla inglesa de *highly active antiretroviral therapy*, não tem sido observada nos estudos publicados.^(palefski2005,piketti,nadal2005)

A HAART, que está disponível no Brasil desde meados dos anos 90, diminui a carga viral e aumen-

ta a contagem sérica dos linfócitos T CD4+, melhorando a imunidade e evitando o aparecimento das doenças associadas à imunodepressão.^(may,chen) Desta forma, reduz a letalidade e a morbidez da infecção pelo HIV, e também modifica o curso clínico das doenças oportunistas e das auto-imunes.^(stoll2003) Apesar disso, chama a atenção a dificuldade para a erradicação das doenças associadas, sem aumento da resistência viral,^(fox1999) e a necessidade do tratamento prolongado. De interesse para o proctologista, podemos citar a ocorrência na literatura de casos relacionados ao herpes simples^(fox1999, lehloenya, ratnam), herpes zoster^(lehloenya, ratnam, huruy), molusco contagioso^(Pereira, ratnam), ver-

Trabalho realizado na Equipe Técnica de Proctologia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas – São Paulo.

Recebido em 05/10/2008

Aceito para publicação em 14/11/2008

rugos anogenitais^(ratnam), sarcoma de Kaposi^(ratnam,connick), obstrução intestinal devida a histoplasmose disseminada^(Breton) e pancolite ulcerativa por CMV, levando a perfuração intestinal.^(vonboth)

Em alguns doentes, com a restauração do sistema imune, o organismo passa a lutar agressivamente contra as infecções co-existentes, podendo causar manifestações atípicas por agentes oportunistas, provocando acentuada inflamação tecidual.^(stoll2004) O conjunto dos parâmetros clínicos e laboratoriais resultantes dessa resposta inflamatória exacerbada tem sido denominado como doença da restauração imunológica, ou doença do rebote imunológico ou, ainda, síndrome inflamatória da reconstituição imunológica (SIRI).^(stoll2004)

A piora clínica paradoxal de doença conhecida ou o aparecimento de nova afecção, depois do início da HAART, caracterizam a síndrome.^(murdoch) Os potenciais mecanismos incluem a recuperação parcial do sistema imune ou a resposta imunológica acentuada do hospedeiro ao estímulo antigênico.^(murdoch) Entretanto, há os que acreditam que a síndrome esteja mais associada à recuperação imunológica inadequada que à resposta celular T específica exacerbada, devido à melhora das doenças provocadas por micobactérias observada após a imunoterapia com interleucina-2 e GM-CSF (*cytokine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*)^(PIRES)

A síndrome acomete preferencialmente aqueles com contagens dos linfócitos T CD4 inferiores a 50/mm³ e carga viral muito alta, antes do início da HAART;^(french,pires) presença não detectada de antígenos de microorganismos cujas manifestações clínicas seriam inesperadas, como por exemplo, criptococos e citomegalovírus (CMV); infecção ativa ou subclínica por agentes oportunistas; início do esquema com antirretrovirais muito próximo ao do tratamento das doenças oportunistas; uso de citocinas, como interleucina-2, para tratamento do HIV ou, ainda, mutações genéticas das citocinas inatas.^(surjushe)

Estima-se que entre 10 a 25% daqueles que iniciam a HAART desenvolverão SIRI.^(ratnam, huruy, sharma) A maioria das manifestações é dermatológica, particularmente, herpes genital e verrugas.^(ratnam,lehloenya) Entretanto, entre os co-infectados com *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium complex*, *Cryptococcus neoformans*, a síndrome é mais comum,^(shelburne2005,huruy) chegando a acometer até 45% dos doentes.^(shelburne2005) Quanto mais avançados os

estádios da imunodepressão quando do início da HAART, maior o risco, impondo a necessidade do rastreamento e do monitoramento adequados.^(ratnam)

A SIRI pode se instalar desde dias até meses após o início da HAART, apresentando desde manifestações mínimas até doenças incapacitantes, podendo provocar a morte,^(Hirsch,huruy) principalmente entre os portadores de lesões não dermatológicas.^(lehloenya) Os agentes infecciosos mais implicados na síndrome são as micobactérias, o vírus varicela-zoster, o herpesvírus simples, o CMV^(Murdoch) e os fungos.^(dhasmana)

Parece ter duas apresentações distintas: uma precoce, que ocorre nos três primeiros meses após o início dos antirretrovirais, conseqüente à reação imunológica contra agentes oportunistas que se mantinham na forma de doença subclínica, e outra tardia, que surge após meses ou anos como evolução da reação imunológica contra patógenos oportunistas cujas manifestações seriam inesperadas, sendo bons exemplos: a linfadenite criptocócica e as irites e uveítes pelo CMV.^(french)

Dentre os fatores que podem prever a SIRI estão descritos: início da HAART nos muito jovens, contagem sérica dos linfócitos T CD4 inferior a 100/mm³ e relação CD4/CD8 inferior a 10%.^(ratnam) Comparando com os valores anteriores ao início da HAART, há significativo aumento das contagens séricas dos linfócitos T CD4 e das transaminases e queda da hemoglobina durante o desenvolvimento da síndrome.^(huruy) Também, foi citado que as contagens pré-tratamento das células CD8(+)/CD25(+) estavam quatro vezes mais elevadas naqueles que a apresentaram.^(cianchetta)

Na maioria dos doentes, a HAART deverá ser mantida, bem como o tratamento para a condição associada,^(dhasmana shelburne2003) que inclui antimicrobianos e anti-inflamatórios não-hormonais, havendo evidência de que os corticosteróides poderão auxiliar os mais gravemente enfermos.^(Hirsch, surjushe) Quando houver possibilidade de morte associada à SIRI, prednisolona oral, 1 a 2 mg/kg, poderá ser indicada até o alívio dos sintomas. Entretanto, a medicação poderá ser usada de seis a 12 meses. Nos casos com sintomas encefálicos, a interrupção da HAART deverá ser considerada.^(surjushe)

A exemplo das lesões HPV induzidas, acreditamos que a forma tumoral, ou hipertrófica, do herpes possa também estar relacionada à SIRI. Nesses casos, a história pregressa dos doentes parece combinar com a dos portadores da síndrome. Somado a isso, o

aspecto histológico caracterizado pelo denso infiltrado inflamatório contendo plasmócitos e linfócitos^(nadalr, nadalrbc) está de acordo com casos semelhantes descritos.^(fox1999)

Muitos dos doentes HIV-positivo com condilomas anais que estamos acompanhando e que

têm inexplicável incidência de recidivas são portadores da síndrome. É preciso identificá-los, alertar o médico infectologista e mantê-los em seguimento rigoroso para detectar as lesões nas fases mais precoces, e tratá-las para evitar que cresçam e sofram transformação maligna.

ABSTRACT: Highly active anti-retroviral therapy (HAART) reduces HIV infection mortality and morbidity, modifying natural history of opportunistic and auto-immune diseases. However, in 10 to 25% of patients, the immune system restoration will provoke severe reaction against co-existent infections, causing diseases, by opportunistic agents, with atypical features, and intense tissue inflammation. All clinical and laboratorial changes resulting from this increased inflammatory response are called immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). Paradoxical clinic worsening of a known disease or appearance of a new one, after beginning of HAART, characterize this syndrome. Potential mechanisms include partial immune reconstitution or host increased immune response to the antigenic stimulus. There are two main forms: an earlier that arises up to the third month after HAART, due to immune reaction against opportunistic agents that remained in a sub-clinic disease; and other later that emerges after months or years as an immune reaction evolution against opportunistic agents whose manifestations were unexpected. This syndrome occurs mainly in those with less than 50/mm³ T CD4 and very high HIV viral load before HAART, as so non-detected antigens from micro-organisms whose clinical manifestations were unexpected. Most diseases are dermatological, mainly, genital herpes and warts. However, among those infected with *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium complex* or *Cryptococcus neoformans*, the syndrome affects up to 45% of patients. For the sake of the Proctologist, we could mention cases of herpes simplex, herpes zoster, contagious molluscum, condylomata acuminata, Kaposi's sarcoma, bowel obstruction due to disseminated histoplasmosis and ulcerative colitis by CMV, causing enteric perforation. Interaction among medical staffs should identify the syndrome and define the best treatment for each patient, avoiding undesirable evolutions.

Key words: Immune reconstitution inflammatory syndrome; AIDS serodiagnosis; Papillomavirus infections; Herpes simplex.

REFERÊNCIAS

1. Palefsky JM, Holly EA, Efirde JT, Da Costa M, Jay N, Berry JM et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS*. 2005;19(13):1407-14.
2. Piketty C, Darragh TM, Heard I, Da Costa M, Bruneval P, Kazatchkine MD et al. High prevalence of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men despite the use of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Dis*. 2004;31(2):96-9.
3. Nadal SR, Calore EE, Manzione CR, Assakawa MA, Felix LM, Horta SHC. Incidência de neoplasias intraepiteliais anais em doentes HIV-positivo portadores de condilomas acuminados, comparando período anterior e posterior aos inibidores da protease. *Rev bras Coloproct*, 2005;25(3): 217-222.
4. May SB, Barroso PF, Nunes EP, et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy using non-brand name drugs in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2007;40:551-5.
5. Chen LF, Hoy J, Lewin SR. Ten years of highly active antiretroviral therapy for HIV infection. *Med J Aust* 2007;186:146-51.
6. Stoll M, Schmidt RE. Immune Restoration Inflammatory Syndromes: The Dark Side of Successful Antiretroviral Treatment. *Curr Infect Dis Rep*.2003;5(3):266-276.
7. Fox PA, Barton SE, Francis N, Youle M, Henderson DC, Pillay D et al. Chronic erosive herpes simplex virus infection of the penis, a possible immune reconstitution disease. *HIV Med*. 1999;1(1):10-8.
8. Lehloeny R, Meintjes G. Dermatologic manifestations of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Dermatol Clin*. 2006;24(4):549-70.
9. Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ. 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.
10. Huruy K, Mulu A, Mengistu G, Shewa-Amare A, Akalu A, Kassu A et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome among HIV/AIDS patients during highly active antiretroviral therapy in Addis Ababa, Ethiopia. *Jpn J Infect Dis*. 2008;61(3):205-9.
11. Pereira B, Fernandes C, Nachiambo E, Catarino MC, Rodrigues A, Cardoso J. Exuberant molluscum contagiosum as a manifestation of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Dermatol Online J*. 2007;13(2):6.

12. Connick E, Kane MA, White IE, Ryder J, Campbell TB. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi sarcoma during potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39(12):1852-5.
13. Breton G, Adle-Biassette H, Therby A, Ramanoelina J, Choudat L, Bissuel F et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients with disseminated histoplasmosis. *AIDS*. 2006;20(1):119-21.
14. von Both U, Laffer R, Grube C, Bossart W, Gaspert A, Günthard HF. Acute cytomegalovirus colitis presenting during primary HIV infection: an unusual case of an immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin Infect Dis*. 2008;46(4):e38-40.
15. Stoll M, Schmidt RE. Immune restoration inflammatory syndromes: apparently paradoxical clinical events after the initiation of HAART. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2004;1(3):122-7.
16. Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther*. 2007;4:9.
17. Pires A, Nelson M, Pozniak AL, Fisher M, Gazzard B, Gotch F et al. Mycobacterial immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1 infection after antiretroviral therapy is associated with deregulated specific T-cell responses: beneficial effect of IL-2 and GM-CSF immunotherapy. *J Immune Based Ther Vaccines*. 2005;3:7.
18. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004;18(12):1615-27.
19. Surjushe AU, Jindal SR, Kamath RR, Saple DG. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2006;72(6):410-4.
20. Sharma A, Vora R, Modi M, Sharma A, Marfatia Y. Adverse effects of antiretroviral treatment. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74(3):234-7.
21. Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(2):167-70.
22. Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, Graviss EA, Giordano TP, White AC Jr et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2005;19(4):399-406.
23. Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Bategay M. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2004;38(8):1159-66.
24. Dheda K, Ravn P, Wilkinson RJ, Meintjes G. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: pathogenesis, clinical manifestations and management. *Drugs*. 2008;68(2):191-208.
25. Cianchetta-Sívori M, Raso S, Fernández-Guerrero M, Górgolas M, García R. Do CD8(+)CD25(+) cells predict immune reconstitution syndrome in HIV-positive patients who begin HAART? *AIDS*. 2007;21(17):2347-9.
26. Shelburne SA 3rd, Hamill RJ. The immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS Rev*. 2003;5(2):67-79.
27. Nadal SR, Calore EE, Manzione CR, Horta SHC, Ferreira AF, Almeida LV. Hypertrophic herpes simplex simulating neoplasias in AIDS patients. *Dis Colon Rectum*, 2005;48(12):2289-93.
28. Nadal LRM, Nadal SR. Indicações para a vacina contra o papilomavirus humano (HPV). *Rev bras Coloproct*, 2008;28(1):124-6.

Endereço para correspondência:

SIDNEY ROBERTO NADAL
Rua Dr. Virgílio de Carvalho Pinto, 381 / apto. 23
05415-030 - São Paulo - SP, Brasil
Tel./FAX (+55 11) 3337-4282
E-mail: srnadal@terra.com.br