



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

RICARDO MAMEDE LOPES ANTUNES

***SÍNDROMA INFLAMATÓRIA DE
RECONSTITUIÇÃO IMUNOLÓGICA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DOENÇAS INFECTO-CONTAGIOSAS

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

DRA. MARIA ISABEL ALVES RAMOS

DR. NUNO MIGUEL DA SILVA MARQUES

MARÇO/2012

Resumo

A terapêutica anti-retrovírica combinada (TARVc) possibilita a restauração da resposta imunológica, suprimindo a replicação do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Apesar de a TARVc reduzir a morbidade e mortalidade associadas ao VIH e a progressão da infecção, nalguns casos pode agravar o estado clínico do doente, um fenómeno denominado Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imunológica (SIRI). A SIRI resulta de uma resposta imunológica excessiva e manifesta-se sobre duas formas principais. Uma forma paradoxal, que se caracteriza pelo agravamento clínico de uma infecção previamente conhecida e tratada e uma forma “desmascarada”, durante a qual uma infecção subclínica é desvendada pela primeira vez durante a terapêutica com anti-retrovíricos.

Desde a primeira descrição, em 1992, os casos de SIRI têm-se multiplicado na literatura médica e, actualmente, novos dados sobre os seus vários aspectos estão disponíveis. O mecanismo imunopatológico parece ser condicionado pelo microorganismo subjacente e é sugerido que, na sua base, esteja um desequilíbrio dos mecanismos homeostáticos que regulam a resposta imunológica. São vários os microorganismos associados a SIRI. Salientam-se o *Mycobacterium tuberculosis*, pela morbidade que condiciona, e o *Cryptococcus neoformans*, pela mortalidade associada. As manifestações clínicas são diversas e, por vezes, pouco específicos, pelo que o diagnóstico desta síndrome requer um elevado grau de suspeição. Na ausência de um marcador laboratorial específico, o diagnóstico de SIRI baseia-se em critérios clínicos e na exclusão de outras causas que possam explicar a deterioração clínica do doente. O diagnóstico diferencial entre SIRI “desmascarada” e infecção adquirida durante a TARVc assume dificuldades particulares, sendo muitas vezes impossível. A corticoterapia é a terapêutica mais frequentemente usada na SIRI, especialmente nas formas mais severas. Na grande maioria dos casos, contudo, apenas serão necessárias medidas de suporte. Do mesmo modo, a interrupção da TARV só em casos pontuais será necessária.

Ao longo deste trabalho serão discutidos os vários aspectos da SIRS, incluindo, as manifestações clínicas mais frequentes, a sua epidemiologia e factores de risco, os dados mais recentes sobre a imunopatogénese, os critérios de diagnóstico propostos na literatura, as medidas de prevenção e as estratégias terapêuticas mais actuais.

Palavras-Chave

Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imunológica (SIRS)

Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)

Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA)

Terapêutica Anti-retrovírica combinada (TARVc)

Infecção oportunista

Abstract

The combined antiretroviral therapy (cART) enables the restoration of the immune response by suppressing the replication of human immunodeficiency virus (HIV). Although, cART reduces HIV-related morbidity and mortality and progression of the disease, in some case, it may worsen the patient's clinical condition, a phenomenon termed Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS). This syndrome derives from an excessive immune response and has two main forms of presentation; Paradoxical IRIS is characterized by the clinical worsening of a previously known and treated infectious process and unmasking IRIS, during which a subclinical infection is unveiled for the first time during cART.

Since its first description, in 1992, several cases of IRIS have been described in the literature and new data are now available. The immunopathological mechanism appears to be driven by the underlying pathogen and is suggested to result from an imbalance in the homeostatic mechanisms that regulate the immune response. Several pathogens have been associated with IRIS, the two most important being *Mycobacterium tuberculosis*, which provokes great morbidity, and *Cryptococcus neoformans*, an important cause of mortality. Clinical forms of presentation are diverse and sometimes little specific, so that the diagnosis of this condition requires a high suspicion level. In the absence of a specific laboratorial biomarker, diagnosis of IRIS is based on clinical criteria and exclusion of other causes that might explain the patient's clinical deterioration. The differential diagnosis between unmasking IRIS and newly acquired infection acquired presents with special difficulties, and is often impossible. Corticoids are the more used therapy in IRIS, especially in the more severe cases. In the great majority, however, only supportive measures are needed. Likewise, interruption of cART is only necessary in a few cases.

In this paper we will discuss the various aspects of IRIS, including the most common manifestations, the epidemiology and its risk factors, the most recent immunopathogenesis data, diagnostic criteria proposed in the literature, prevention measures and current therapeutic strategies.

Keywords

Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS)

Human Immunodeficiency Virus (HIV)

Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)

Combined Anti-retroviral Therapy (cART)

Opportunistic infection

Índice

Índice.....	1
Índice de Tabelas.....	2
Índice de Gráficos	2
Siglas e Abreviaturas.....	3
Introdução.....	6
Epidemiologia	10
Factores de Risco	12
Imunopatogénese.....	17
Síndromas Inflamatórias de Reconstituição Imunológica mais frequentes	25
Diagnóstico.....	34
Prevenção	45
Tratamento	47
Conclusão.....	51
Referências	54

Índice de Tabelas

	Pág.
Tabela 1. Agentes infecciosos associados a SIRI	8
Tabela 2. Incidência e Mortalidade da SIRI.....	11
Tabela 3. Critérios de diagnóstico para SIRI do tipo paradoxal	37
Tabela 4. Critérios de diagnóstico para SIRI do tipo “desmascarada”	38
Tabela 5. Critérios de diagnóstico para SIRI-TB do tipo paradoxal.....	39
Tabela 6 Critérios de diagnóstico para SIRI-TB do tipo “desmascarada”.....	40
Tabela 7. Critérios de diagnóstico para TB associada a TARVc.....	41
Tabela 8. Critérios de diagnóstico para SIRI-Criptocócica do tipo paradoxal.....	42
Tabela 9. Critérios de diagnóstico para SIRI-Criptocócica do tipo “desmascarada”.....	43
Tabela 10. Critérios de diagnóstico para Criptococose associada a TARVc.....	43

Índice de Gráficos

	Pág.
Gráfico 1. Relação entre o valor absoluto de células T CD4+ no momento da TARVc e a incidência de SIRI-TB.....	14

Siglas e Abreviaturas

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

AINE – Anti-inflamatório Não Esteróide

ALT – Alanina Aminotransferase

ARN – Ácido Ribonucleico

CCR5 – actua como receptor de citocinas e também como co-receptor do VIH (“*C-C chemokine receptor type 5*”)

CD – Grupo de diferenciação (“*Cluster of differentiation*”)

CD4 – Receptor de superfície para linfócitos T auxiliares

CD8 – Receptores de superfície para linfócitos T citotóxicos e supressores

CMA – Complexo *Mycobacterium avium*

CMV – Citomegalovírus

FNT- α – Factor de Necrose Tumoral alfa

HLA – Antígeno Leucocitário Humano (“*Human Leukocyte Antigen*”)

IFN- γ – Interferão gama

IL – Interleucina

INSHI – “*International Network for the Study of HIV-associated IRIS*”

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

LMP – Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

MCP-1 – Proteína Quimiotática dos monócitos (“*Monocyte Chemotactic Protein-1*”);
sinónimo de CCL2, uma quimocina que promove o recrutamento de monócitos para os locais
de inflamação

OMS – Organização Mundial de Saúde

RANTES – sinónimo de CCL5, uma quimocina que promove o recrutamento de células T,
basófilos e eosinófilos para os locais de inflamação (“*Regulated upon Activation, Normal T-
cell Expressed, and Secreted*”)

RM-CE – Ressonância Magnética Crânio-Encefálica

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SIRI – Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imunológica

SIRI-CMA – SIRI associada ao Complexo *Mycobacterium avium*

SIRI-CMV – SIRI associada à infecção por Citomegalovírus

SIRI-Cripcócica – SIRI associada a Criptococose

SIRI-LMP – SIRI associada a Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

SIRI-SK – SIRI associada a Sarcoma de Kaposi

SIRI-TB – SIRI associada a Tuberculose

SK – Sarcoma de Kaposi

SNC – Sistema Nervoso Central

TARVc – Terapêutica Anti-retrovírica combinada

TB – Tuberculose

Th1, Th2, Th17 – Resposta imunológica desencadeada pelos linfócitos T auxiliares (“*helpers*”)

Treg – Linfócitos T reguladores

VHB – Vírus da Hepatite B

VHC – Vírus da Hepatite C

VHH-8 – Vírus Herpes Humano 8

VHS – Vírus Herpes Simplex

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

VJC – Vírus John Cunningham

VVZ – Vírus Varicela Zoster

Introdução

Em 1981, um estranho surto de infecções por microorganismos oportunistas e de neoplasias incomuns, como a Pneumocistose e o Sarcoma de Kaposi, em grupos de indivíduos homossexuais e toxicodependentes, levantou a suspeita para o surgimento de uma nova síndrome, caracterizada por uma imunossupressão marcada, em especial da imunidade celular [1]. Mais tarde seria denominada Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e tornar-se-ia num flagelo de saúde pública mundial. O seu agente etiológico, o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), não tardou a ser identificado [2]. Hoje, sabe-se que a epidemia da infecção VIH/SIDA se iniciou vários anos antes, em África, e que, no início da década de 70, já se havia espalhado para várias zonas do globo [3].

Passados cerca de 30 anos após o seu reconhecimento, a infecção por VIH/SIDA tomou proporções pandémicas. No final de 2010, segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), existiriam 34 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo [4]. Nos últimos anos, contudo, tem-se assistido a uma estabilização do número de novos casos e a uma maior disponibilidade e acessibilidade a fármacos anti-retrovíricos [4]. O primeiro desta classe de fármacos a ser usado com sucesso na prática clínica foi a Zidovudina, em 1985 [5]. Em meados da década de 90 e com o aparecimento de um novo grupo de fármacos (inibidores da protease), assistiu-se a uma revolução no tratamento destes doentes, tornando possíveis combinações terapêuticas de eficácia elevada na supressão da replicação vírica (“*Highly Active Anti-Retroviral Therapy – HAART*”). A terapêutica anti-retrovírica combinada (TARVc) permitiu o declínio da mortalidade e morbilidade associadas a esta doença e a melhoria da qualidade de vida destes doentes [6].

Apesar do impacto positivo que tem no curso natural da infecção VIH/SIDA, a TARVc tem também efeitos colaterais que, paradoxalmente, podem conduzir a uma deterioração clínica do

doente. A restauração da resposta imune antigénio-específica pode condicionar o desenvolvimento da Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imunológica (SIRI) [7]. A SIRI é o termo usado para designar um conjunto diverso de manifestações clínicas que, em comum, têm o facto de se manifestarem após a recuperação de um estado de imunossupressão. Caracteriza-se por um estado de inflamação patológica, com base numa resposta imunológica anormal; esta resposta imunológica é excessiva e precariamente regulada, dirigida a um agente infeccioso ou não infeccioso [8, 9].

As primeiras descrições da SIRI, apesar de ainda não identificada como entidade nosológica, são anteriores ao advento da TARVc. Manifestações clínicas concordantes com SIRI foram pela primeira vez descritas em doentes que haviam sido tratados para Tuberculose (TB) ou Hanseníase [8]. A introdução na prática clínica de anti-retrovíricos eficazes teve como consequência o aumento de novos casos de SIRI e o seu reconhecimento como entidade nosológica estabelecida [10]. Nos últimos anos tem-se assistido à implementação de programas que visam garantir a acessibilidade da TARVc a doentes de países desfavorecidos economicamente. A OMS estimava que, em 2010, em países de médio ou baixo rendimentos, 6,65 milhões (47%) tivessem acesso à TARVc, o que representou um aumento de 27% face a 2009 [4]. Nestes países, considerando a elevada prevalência de infecções oportunistas como a TB e a Criptococose, associada a um cada vez maior acesso aos anti-retrovíricos será expectável que o número de casos de SIRI aumente. A maioria destes casos serão ligeiros e pouco severos, porém a morbidade e mortalidade que causam não são desprezáveis [11].

A SIRI pode ocorrer associada a uma infecção subjacente, seja ela bacteriana, vírica, fúngica ou provocada por parasitas (tabela 1). Outras associações estão descritas e são possíveis, como por exemplo casos de Doença de Graves e de Sarcoidose [12]. Está também descrito o seu papel fora do contexto da infecção pelo VIH/SIDA [13]. Este trabalho incide sobre os diferentes aspectos da SIRI de causa infecciosa, no contexto da infecção por VIH/SIDA.

Tabela 1. Agentes infecciosos associados a SIRI

Micobactérias	Fungos	Vírus	Parasitas
<i>M. tuberculosis</i>	<i>C. neoformans</i>	Varicela zoster	<i>Leishmania spp.</i>
Complexo <i>M. avium</i>	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Herpes simplex	
<i>M. leprae</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Citomegalovírus	
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Herpes humano-8	
		Vírus JC	
		Hepatite B e C	
		Papiloma Humano	
		VIH	

Adaptado de *Breton, 2010* [8]

Atendendo à forma de apresentação da SIRI, é possível classificá-la em 2 tipos principais: SIRI paradoxal e SIRI “desmascarada”. O primeiro ocorre em doentes previamente diagnosticados com uma infecção oportunista para a qual foi instituída terapêutica adequada, ocorrendo a sua melhoria clínica. Após iniciarem o regime de TARVc ocorre uma deterioração do estado geral do doente, consequência da reconstituição do sistema imunológico. É possível que este agravamento clínico seja devido a uma reacção inflamatória contra patógenos não-viáveis [12]. Pode ser impossível isolar microorganismos viáveis no local de infecção e o exame cultural pode ser negativo [14]. O tipo “desmascarado” caracteriza-se por uma resposta inflamatória contra um patógeno latente e não diagnosticado previamente, que é revelado pela primeira vez durante a TARVc [12]. Em muitos casos, pode ser impossível diferenciar entre SIRI “desmascarada” e infecção contraída após o início da TARVc.

A SIRI ainda apresenta muitos aspectos enigmáticos que só agora começaram a ser desvendados. Ao longo deste trabalho e tendo por base a mais recente literatura médica, pretende-se fazer uma revisão dos dados mais actuais relativos à sua epidemiologia,

imunopatogénese, factores de risco, manifestações clínicas, diagnóstico, prevenção e tratamento.

Epidemiologia

A epidemiologia da SIRS continua largamente desconhecida e a incidência descrita na literatura apresenta valores tão díspares como 11 e 45% [11]. A falta de um conjunto de critérios de diagnóstico consensuais e a inexistência de um teste laboratorial de diagnóstico específico podem, em parte, justificar esta discrepância. É também provável que a incidência de SIRS varie consoante a população em estudo, e dependa em grande parte da endemia local das várias infecções oportunistas [15] e da capacidade de as diagnosticar e as tratar previamente à instituição da TARVc [16].

Muller et al [17] conduziram uma meta-análise envolvendo dados de 54 “coortes”, com vista a estabelecer a incidência e mortalidade desta síndrome. Foram incluídos neste estudo um total de 13103 doentes, num universo onde estavam representadas várias doenças definidoras de SIDA em vários países. As conclusões relativas à incidência e mortalidade são apresentadas na tabela 2. Concluiu-se que até 37,7% dos doentes previamente diagnosticados com uma doença definidora de SIDA desenvolveram SIRS (neste caso, de tipo paradoxal). A incidência, por ordem decrescente, foi mais elevada nos doentes com retinite por Citomegalovírus, Meningite Criptocócica, Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva, Tuberculose, Herpes Zoster e Sarcoma de Kaposi. Em 16,1% de um grupo de doentes não seleccionados ocorreram SIRS de qualquer tipo após o início da TARVc, o que reflecte a incidência de SIRS “desmascarada”. A mortalidade em doentes que desenvolveram a síndrome foi de 4,5%, sendo consideravelmente mais elevada nos doentes que desenvolveram SIRS associada a Criptococose (> 20%).

Tabela 1 – Incidência e Mortalidade da SIRC

Doentes não seleccionados que iniciaram TARVc

	Incidência (%)*	Mortalidade (%)*
Qualquer tipo de SIRC	16,1 (11,1-22,9)	4,5 (2,1-8,6)

Doentes previamente diagnosticados com doença definidora de SIDA

	Incidência (%)*	Mortalidade (%)*
Tuberculose	15,7 (9,7-24,5)	3,2 (0,7-9,2)
Meningite criptocócica	19,5 (6,7-44,8)	20,8 (5,0-52,7)
Retinite por Citomegalovirus	37,7 (26,6-49,4)	
Herpes zoster	12,2 (6,8-24,7)	
Sarcoma de Kaposi	6,4 (1,2-24,7)	
Leucoencefalopatia multifocal progressiva	16,7 (2,3-50,7)	

*Intervalo de confiança de 95%

Adaptado de *Lawn & Meintjes* [18], com base na informação de *Muller et al.*[17]

Factores de Risco

O doente infectado com VIH constitui um terreno ideal para a instalação da SIRS. Trata-se de uma infecção que cursa com um grave prejuízo para os mecanismos imunológicos, tornando o doente mais propenso a co-infecções com microorganismos oportunistas e a formas mais graves e mais extensas destas co-infecções; a este facto acresce que, apesar de não existir terapêutica curativa, os actuais regimes de TARVc permitem uma recuperação considerável dos parâmetros imunológicos [6]. Deste modo, nos infectados VIH que iniciam TARVc encontram-se conjugados os factores determinantes de SIRS: grande prevalência de agentes infecciosos (e conseqüentemente maior carga antigénica) e passagem de um estado de imunossupressão para um de imunocompetência. Os principais factores de risco descritos na literatura reflectem precisamente estes dois aspectos. O risco de desenvolver SIRS “desmascarada” está directamente relacionado com a prevalência da infecção oportunista pré-TARVc, que por seu lado, se relaciona com o grau de imunossupressão do doente, os métodos de rastreio usados e a prevalência da infecção oportunista numa dada região geográfica [18]. Outros factores de risco identificados para SIRS paradoxal, que poderão também contribuir para a SIRS “desmascarada”, incluem extensão da infecção oportunista, valores de linfócitos T CD4⁺ baixos, carga vírica VIH elevada e recuperação/decréscimo mais vigorosos dos valores de CD4⁺ e da carga vírica, respectivamente [18]. Estas observações têm particulares implicações nos países subdesenvolvidos, onde os doentes se apresentam mais frequentemente com infecção por VIH/SIDA mais avançada, com co-infecções por microorganismos oportunistas e com valores baixos de células T CD4⁺ quando iniciam TARVc, colocando-os especialmente em risco para SIRS [19].

A identificação dos factores de risco, nomeadamente dos modificáveis, é de extrema importância para delinear as medidas de prevenção da SIRS (pág. 45).

Factores de risco relacionados com a infecções subjacente

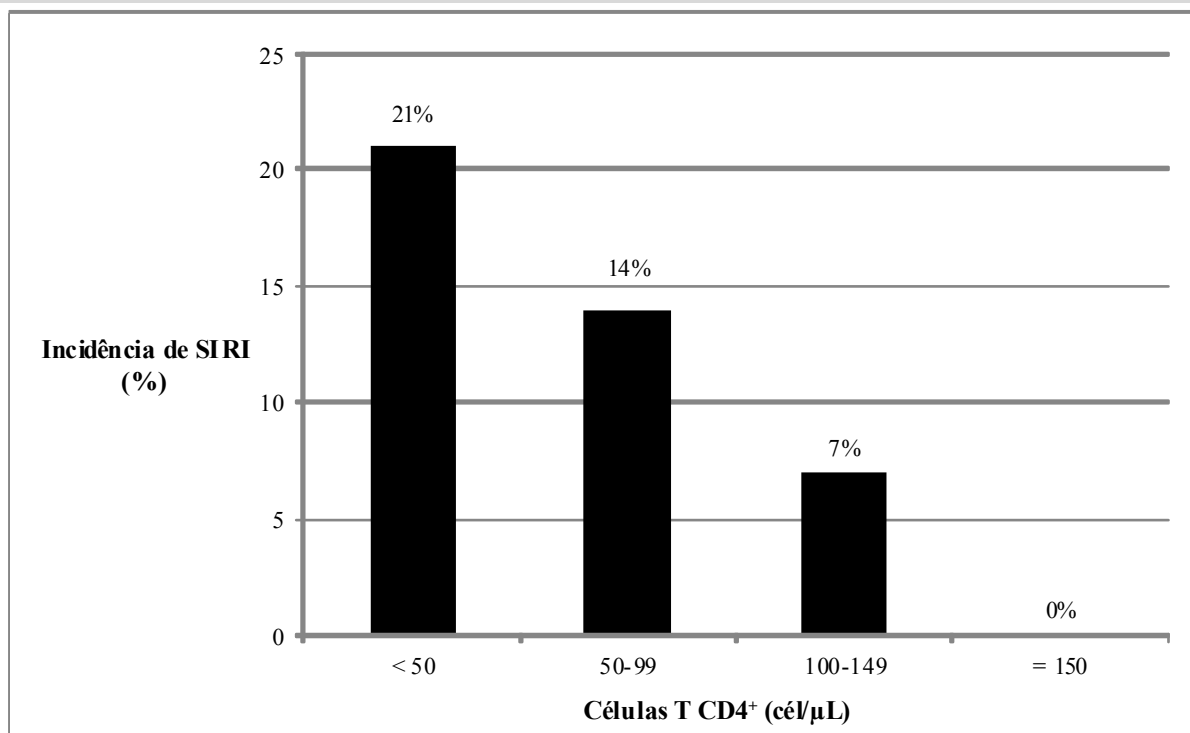
Doentes com um maior número de infecções oportunistas antes de iniciarem a TARVc têm um risco acrescido de desenvolver SIRC, provavelmente devido a um número maior de antígenos residuais [20]. Do mesmo modo, o risco de relaciona-se com a extensão da infecção oportunista. A SIRC ocorre mais com maior frequência em doentes que se apresentam com TB extra-pulmonar [21-24]. Destes, o risco de SIRC parece ser significativamente maior nos casos de adenite tuberculosa e de TB disseminada [21]. No caso da SIRC-Criptocócica, a presença de funguémia está descrita como factor de risco [25]. Níveis aumentados de leucócitos pré-TARVc também poderão reflectir uma maior carga antigénica e constituir um factor de risco [26]. Valores baixos de hemoglobina estão associados a um maior risco de SIRC [20, 26, 27]. Estes valores podem reflectir casos de doença mais avançada, presença de co-infecção que afecte a medula óssea ou uma maior severidade da doença [20]. Um estudo constatou que concentrações baixas de hemoglobina estavam particularmente associadas a SIRC do tipo paradoxal [26].

Doentes em risco de SIRC têm respostas imunológicas ineficazes no controlo da infecção. Níveis elevados do título de antígeno criptocócico sérico [28] e resposta inflamatória escassa no líquido cefalorraquidiano (LCR), no momento de diagnóstico de meningite criptocócica [29], estão descritos como agravantes do risco de SIRC. Níveis séricos elevados de Proteína c-Reactiva e de d-Dímeros antes do início da TARVc foram descritos em doentes que desenvolveram SIRC (paradoxal e “desmascarada”) nos 12 meses subsequentes. Os valores de d-Dímeros mantiveram-se elevados nos doentes com SIRC “desmascarada”, até um mês após a TARVc [26]. Estas alterações podem significar um processo infeccioso subclínico e predispor para SIRC.

Factores de risco relacionados com parâmetros imunológicos

Imunossupressão marcada aquando da instituição da TARVc potencia o risco de SIRC. De facto, doentes que apresentam valores de células T CD4⁺ diminuídos, desenvolvem SIRC com maior frequência [17, 25, 30-32]. Valores inferiores a 100 cél/μL e, em especial, menores que 50 cél/μL parecem aumentar substancialmente o risco (gráfico 1) [17, 30]. Adicionalmente aos valores totais de células T CD4⁺, uma percentagem de células T CD4⁺ reduzida pré-TARVc também parece aumentar o risco de SIRC [32]. O risco acrescido que estes doentes

Gráfico 1. Relação entre o valor absoluto de células T CD4⁺ no momento de início da TARVc e a incidência de SIRC-TB



Com base na informação de [30]

apresentam, reflecte provavelmente a sua maior susceptibilidade a infecções oportunistas (número baixo de células T CD4⁺ é o factor de risco mais importante para infecção oportunista) e a formas mais severas e extensas destas; poderá também reflectir dano nos

mecanismos reguladores da homeostasia do sistema imunológico [19]. Valores de células T CD8⁺ elevados no início da TARVc, provavelmente representando activação do sistema imunológico, também são descritos com maior frequência em indivíduos que posteriormente desenvolvem SIRI [20]. Outro factor de risco identificado para SIRI é virémia VIH elevada [32].

Factores de risco relacionados com a TARVc

O intervalo de tempo que medeia o início da terapêutica para a infecção oportunista e o início da TARVc pode influenciar o risco de SIRI. Intervalos curtos provavelmente condicionam risco acrescido [23, 25, 30, 33], na medida em que a quantidade de antígenos presentes no momento da TARVc será maior [18]. Contudo, alguns estudos publicados não associam o início precoce da TARVc com esta síndrome [28]. O risco de SIRI parece ser mais significativo se a terapêutica for iniciada nos primeiros dois meses após o diagnóstico da infecção oportunista [25, 30] e ocorre com maior frequência em doentes que alcançam mais rapidamente uma resposta favorável à TARVc, relacionando-se com o grau de recuperação da função imunológica. Esta recuperação imunológica e, conseqüentemente, o risco de SIRI, correlaciona-se com o decréscimo da carga vírica do VIH: quanto mais acentuada a diminuição da carga vírica, maior o risco de SIRI [32, 33]. Também, o maior aumento do valor total [21, 32] e percentual [21, 22] de células T CD4⁺ e da relação CD4⁺/CD8⁺ [22] estão descritos como factores de risco para SIRI. Contudo, o total de células T CD4⁺ não será um indicador de risco fiável, uma vez que a síndrome pode ocorrer sem se verificar um aumento apreciável destas células [20, 25, 31].

A resposta virológica dos doentes submetidos a TARVc pela primeira vez, é geralmente superior à daqueles já previamente tratados, sendo também maior o risco de desenvolverem SIRS [33].

Outros factores de risco

Certos condicionantes genéticos podem influenciar o risco de um doente desenvolver SIRS. *Porter et al.* [26] demonstraram que, em doentes que desenvolveram esta condição, o alelo HLA-A02 estava sub-representado, enquanto que os alelos HLA-A03 e HLA-A29 estavam sobre-representados. Polimorfismos nos genes da IL-6 e do FNT- α também foram associados a SIRS provocada por micobactérias [34].

Um estudo observou que a raça negra se associava a uma maior incidência de SIRS-TB e a uma maior severidade da síndrome [23].

Imunopatogénese

O mecanismo patofisiológico responsável pela SIRI não está completamente esclarecido. É desconhecido se a SIRI ocorre através de um mecanismo imunopatogénico universal ou se diferentes mecanismos existem para os dois subtipos da síndrome, paradoxal e “desmascarada” [19]. O mecanismo da resposta imunológica difere consoante o agente etiológico em causa e é fortemente influenciado por este [9, 18]. Esta área tem sido objecto de intensa investigação nos últimos anos, sendo que a imunopatogénese da SIRI-TB tem sido a mais estudada. Vários componentes do sistema imunológico inato e adaptativo parecem actuar em sinergia e em proporções variáveis no processo que condiciona a SIRI. Adicionalmente, factores relacionados com o hospedeiro e factores inerentes ao patógeno são também importantes.

O desenvolvimento de SIRI decorre de vários factores interligados, nomeadamente: infecção VIH avançada com danos severos no sistema imunológico; a restauração (pela TARVc) da imunidade; a presença de antígenos que actuem como substrato da resposta imunológica e a perda da homeostasia normal da resposta inflamatória [35]. A SIRI resulta assim da súbita recuperação do sistema imunológico potenciada pela TARVc e consequentemente da recuperação da capacidade do organismo organizar uma resposta imunológica mediada celularmente contra um patógeno e/ou os seus antígenos [36]. Esta resposta imunológica é desproporcionada, provavelmente como resultado de uma regulação ineficaz [9, 36], condicionando o agravamento do estado clínico do doente.

Susceptibilidade Individual

É importante notar que apenas uma parte dos doentes que iniciam TARVc desenvolvem SIRI. Uma possível explicação para este fenómeno pode residir na heterogeneidade genética dos indivíduos [37]. Estão descritas associações entre certos genótipos HLA [26] e SIRI. Um

estudo evidenciou associação entre determinados polimorfismos de genes de citocinas com formas de SIRS associadas a micobactérias [34]. Estes determinantes genéticos podem contribuir, pelo menos em parte, para aumentar a susceptibilidade de desenvolver esta síndrome, bem como influenciar a magnitude e qualidade da resposta inflamatória que se observa na SIRS [38]. Estudos adicionais serão necessários para determinar quais os condicionalismos genéticos inerentes a esta síndrome e quais os doentes com maior susceptibilidade de desenvolver SIRS.

A restauração do sistema imunológico com a TARVc varia individualmente. A probabilidade de o doente desenvolver SIRS parece estar relacionada com o grau de recuperação da capacidade imunológica; de um modo geral, quanto mais intensa for a restauração da imunidade, maior será o risco de o doente vir a desenvolver SIRS [37]. Valores de linfócitos T CD4⁺ muito baixos antes do início da TARVc têm sido apontados como factor de risco para o desenvolvimento de SIRS [30]. Este risco agravado pode advir de uma maior carga antigénica a que o doente está sujeito devido à imunossupressão; contudo, os valores de CD4⁺ baixos também podem significar uma maior probabilidade de recuperação do sistema imunológico com a TARVc [9].

Factores relacionados com o patogéneo

Vários patogéneos diferentes estão envolvidos na SIRS, desde bactérias a fungos. A frequência com que estes patogéneos provocam SIRS varia consoante a prevalência local da infecção oportunista [15]. Uma excepção interessante é o *Toxoplasma gondii*. Este protozoário é causa frequente de infecção oportunista (ex: Toxoplasmose cerebral) em doentes infectados com VIH, sendo mesmo uma condição definidora de SIDA. Apesar de ter grande prevalência na população seropositiva, os casos de SIRS por *T. gondii* são pouco

frequentes [38]. A explicação para este facto prende-se com os mecanismos de sobrevivência deste protozoário, que o tornam quase “invisível” ao sistema imunológico [38]. É, pois, necessário que o patógeno ou os seus antígenos sejam reconhecidos pelo sistema imunológico para que a SIRS se desenvolva [39].

Sistema Imunológico Inato

O envolvimento das células do sistema imunológico inato na patogénese da SIRS tem sido uma área pouco explorada e estudada. É provável que intervenientes deste tipo de resposta imunológica actuem na imunopatogénese desta síndrome, faltando, no entanto, estudos que comprovem o seu verdadeiro papel.

Lawn et al. [40] relataram um caso de SIRS-TB “desmascarada”, com apresentação clínica de bronquiolite obliterante com pneumonia organizada. Na análise histológica do tecido pulmonar era evidente um predomínio de macrófagos e uma escassez de linfócitos T. A activação inadequada dos macrófagos pode contribuir para a patogénese da SIRS [35]. O papel relevante dos macrófagos é demonstrado pela recuperação da positividade da intradermo-reacção a antígenos micobacterianos na SIRS-TB [41] e o estabelecimento de granulomas em várias formas da síndrome [8].

Os neutrófilos são provavelmente importantes na SIRS-TB que se manifesta por adenite supurativa e por abscessos [18], assim como é sugerido que as células “*Natural Killer*” tenham um papel fulcral na imunopatogénese da SIRS provocada pelo vírus herpes [35].

Um estudo [42] com base em doentes com SIRS-TB demonstrou um aumento do número de células T $TCR\gamma\delta V\delta 2^+$ que não expressavam “*Killer Ig-related Receptor*” (KIR^-), presente mesmo antes do início da TARVc. Este subtipo de linfócitos T apresenta várias características

que os assemelham a células do sistema imunológico inato e podem representar um compromisso da regulação imunológica (potenciando assim a SIRI) [42].

Os leucotrienos são produzidos pelos mastócitos e actuam como mediadores inflamatórios. O fármaco *Montelukast* foi utilizado com sucesso no tratamento de casos de SIRI e é sugerido que as manifestações clínicas da síndrome resultem, pelo menos em parte, de uma restauração da actividade dos leucotrienos [43].

Resposta Imunológica

Após a instituição de uma TARVc eficaz observa-se um aumento do número de linfócitos T. Este aumento apresenta um carácter bifásico: nos primeiros 3 a 6 meses existe um rápido incremento de células T, seguido de um novo aumento (mais lento) que pode prolongar-se até 2 anos (Ledergerber et al., 2004 citado por [38]). A redistribuição das células T CD4⁺ e CD8⁺ memória dos gânglios linfáticos (onde se encontravam sequestrados devido à intensa replicação vírica) para a periferia, parece ser o principal mecanismo responsável pelo aumento no número de células T circulantes durante a primeira fase da recuperação imunológica [37, 38]. A maioria dos fenómenos de SIRI ocorre nos primeiros 3 meses, sendo provável que estes linfócitos, caracterizados por uma prévia sensibilização aos agentes microbianos, desempenhem um papel importante na imunopatogénese da SIRI [38].

A SIRI associada a Tuberculose e a Criptococose, manifestando-se por inflamação do tipo granulomatosa, parece ser mediada por células T CD4⁺ do tipo Th1 [9, 44]. Durante a reconstituição do sistema imunológico, ocorre uma transição de um perfil anti-inflamatório (onde predominam células Th2) para um perfil pró-inflamatório, caracterizado por células Th1 [8]. Este desequilíbrio, a favor de mecanismos que potenciam a inflamação pode ajudar a explicar as alterações que se observam na SIRI. Esta resposta Th1 é específica, como

demonstrado pela recuperação da hipersensibilidade do tipo tardia para antígenos micobacterianos [41], já referida anteriormente. Vários estudos demonstram que a SIRI-TB se associa a uma expansão de células T CD4⁺ específicas para antígenos micobacterianos e com capacidade de produzir IFN- γ [42, 44-46]. Estas células apresentavam características de linfócitos T memória “efectores” [42]. O mecanismo desta expansão pode residir nos fenómenos de redistribuição ou de proliferação que ocorrem durante a TARVc [42]. Este tipo de resposta imunológica parece ser um importante condicionante nas alterações patológicas que ocorrem na SIRI, contudo a ocorrência de expansões semelhantes de linfócitos Th1 em doentes que não desenvolveram a síndrome levanta a questão se este componente da resposta inflamatória é realmente o mecanismo causal ou o resultado da desregulação do sistema imunológico inato, que será assim o elemento determinante inicial [46].

À semelhança do que ocorre na SIRI-TB, é provável que uma resposta Th1 seja decisiva na imunopatogénese da síndrome associada a outras micobactérias e ao *Cryptococcus* [35]. *Boulware et al.* [29], procederem a análise do LCR de doentes com SIRI e demonstraram que no momento do diagnóstico era evidente uma resposta imunológica do tipo Th1, com aumento substancial dos valores de IFN- γ , IL-6 e FNT- α . Curiosamente, doentes que posteriormente desenvolveram SIRI, tinham resposta do tipo Th1 diminuídas, o que reflectia um fraco controlo da infecção e uma maior carga antigénica. Outro estudo [45] também demonstrou um aumento da quantidade de IFN- γ , associado a grandes proporções de células T activadas específicas para *Cryptococcus*, em doentes com SIRI-Criptocócica. Curiosamente, este estudo também revelou um aumento da resposta humoral contra antígenos criptocócicos, traduzido por um aumento da Imunoglobulina G sérica.

Um subtipo de linfócitos que se caracteriza pela produção de IL-17, os linfócitos Th17, tem um papel pró-inflamatório. Estas células induzem uma resposta inflamatório na qual

predominam neutrófilos [8]. Uma resposta do tipo Th17 pode estar envolvida nas formas de supurativas de SIRS-TB [9].

As células T CD8⁺ estão frequentemente envolvidas na resposta imunológica do organismo contra infecções víricas [35]. Estas células provavelmente estarão implicadas em formas de SIRS vírica, como as associadas a vírus John Cunningham (VJC), Citomegalovírus (CMV), vírus Herpes Simplex (VHS), vírus Varicela Zoster (VVZ), vírus Herpes Humano 8 (VHH-8) e vírus da Hepatite B (VHB) e C (VHC) [9, 35]. Foi sugerido, que a imunopatogénese destes casos de SIRS reside numa deficiência dos mecanismos reguladores dos linfócitos T CD8⁺ [8]. O contributo de outros subtipos de células inflamatórias na SIRS vírica não está bem definido como na SIRS-TB [35].

Citocinas

A imunopatogénese da SIRS associada a Sarcoma de Kaposi, bem como a outras condições citoproliferativas, pode ser causada pela produção de citocinas que actuem induzindo a proliferação celular [9].

Foi sugerido que a síndrome resultasse de uma libertação súbita de citocinas, uma tempestade de citocinas, como consequência da falta de regulação do sistema imunológico [47]. *Bourgarit et al.* [44], num estudo conduzido em doentes com SIRS-TB, demonstraram uma associação entre concentrações elevadas de citocinas e quimocinas pró-inflamatórias (FNT, IL-6, IL-1 β , IL-10, RANTES e MCP-1) e o desenvolvimento de SIRS. Outro estudo [48], com uma coorte mais numerosa, também demonstrou um aumento da produção de várias citocinas e quimocinas quando comparado com o grupo controlo; contudo apenas apresentavam um aumento consistente as citocinas FNT, IFN- γ e IL-6.

Regulação da Resposta Imunológica

Um subconjunto de linfócitos T, denominados reguladores (Treg), é essencial na regulação da resposta inflamatória, evitando, através de um mecanismo de “feedback-negativo”, que esta se torne excessiva e prejudicial para o indivíduo. Na SIRS, que representa precisamente uma resposta inflamatória excessiva, é provável que este componente do sistema imunológico esteja afectado e exerça um papel determinante na sua patogénese. *Seddiki et al.* [49] demonstraram a existência, em número elevado, de células Treg (CD127^{lo}Foxp3⁺CD25⁺) em doentes com SIRS quando comparados com o grupo controlo. Estas conclusões vão de encontro às de outros estudos que não evidenciaram redução do número de células Treg em doentes com SIRS [45, 46, 50]. Contudo, apesar do seu elevado número, estudos realizados *in vitro* revelaram que estas células apresentavam uma capacidade funcional reduzida e secreção de IL-10, uma citocina anti-inflamatória, diminuída [49]. A amostra avaliada neste estudo era reduzida, impossibilitando conclusões definitivas; novos estudos serão necessários para validar as conclusões obtidas, contudo, é provável que a desregulação do sistema imunológico provenha de uma incapacidade funcional das células Treg (ao invés de provir de um número reduzido das mesmas) e seja um factor determinante no mecanismo imunopatogénico da SIRS.

A linfopenia característica da SIDA pode actuar também como factor de desregulação dos linfócitos T. A restauração dos valores de células T após um período de linfopenia, está associada, em certos casos, ao desenvolvimento de doenças inflamatórias ou auto-imunes, por compromisso da expansão e função normais das células T [39]. A elevada incidência de SIRS em doentes severamente linfopénicos torna plausível que as alterações produzidas nos linfócitos T pela linfopenia sejam relevantes para a sua imunopatogénese [50]. Contudo, esta associação pode também ser explicada pelo grau de imunossupressão que a linfopenia provoca, o que, conseqüentemente, se traduz por uma maior carga antigénica e maior risco de SIRS. É conhecida a associação da síndrome a condições auto-imunes, como a Doença de

Graves e a Sarcoidose [12] e a linfopenia pode contribuir para a sua imunopatogénese. Contudo, a reactividade contra antígenos externos parece ser mais importante na imunopatogénese da SIRI do que a auto-reatividade desregulada [26].

A SIRI representa uma resposta imunológica que se torna excessiva e deletéria para o doente. É provável, que as células imunitárias envolvidas sejam idêntica às implicadas na resposta imunológica que acontece no indivíduo saudável, variando consoante o agente em causa. No entanto, devido a alterações na homeostasia do sistema imunitário, esta resposta é precariamente regulada e anormalmente exuberante [35].

Estudos adicionais no âmbito da imunopatogénese são necessários para melhor entender esta síndrome. A informação que advenha destes estudos tem o potencial de melhorar os métodos de diagnóstico e de tratamento, bem como de providenciar novas informações sobre as particularidades da resposta imune “patogéneo-específica” e da sua regulação. Além disso, este conhecimento pode estender-se a outras áreas não relacionadas com a infecção VIH/SIDA, em que a SIRI pode ocorrer [9]. Contudo, no momento de planear estes estudos é importante considerar as particularidades desta síndrome, ou seja, é importante considerar que a SIRI parece ser uma reacção imune específica de um tecido ao invés de uma doença sistémica, o que torna tecnicamente difícil estabelecer correlações entre as células imunológicas circulantes no sangue periférico e a resposta imunológica que acontece nos tecidos afectados [37].

SIRI associada a *Mycobacterium tuberculosis*

O *Mycobacterium tuberculosis*, o agente causal da TB, co-infecta frequentemente o doente com VIH/SIDA e é causa frequente de SIRI. A maioria dos casos reportados de SIRI-TB são reacções paradoxais que ocorrem após a instituição da TARVc, num doente previamente diagnosticado com TB [51]. Casos de SIRI-TB “desmascarada” são raros na literatura médica [52-54].

Muller et al [17] estimaram a incidência de SIRI-TB paradoxal em 15,7% dos doentes com TB conhecida que iniciam TARVc. A mortalidade que esta forma de SIRI condiciona, apesar de baixa, não é desprezável e estima-se em 3,2% dos casos [17].

A maioria dos casos ocorre nos primeiros 3 meses de TARVc [52] e as manifestações clínicas são várias. As mais comumente encontradas incluem febre, adenopatias e agravamento dos achados radiográficos, associados ou não com sintomas respiratórios recorrentes [55]. As adenopatias são a manifestação mais frequente. Numa série [51], adenopatias foram registadas em 71% dos doentes; na sua maioria eram periféricas (cervicais, supraclaviculares, axilares ou inguinais) e raramente supuraram. Noutra série [55], 45,2% dos doentes apresentavam adenopatias, muitas das quais intra-torácicas e intra-abdominais. O pulmão é o segundo local mais frequentemente envolvido na SIRI-TB, podendo condicionar insuficiência respiratória. O sistema nervoso central (SNC) também está frequentemente envolvido e foi sugerido que esta forma de SIRI representa >10% dos casos de SIRI paradoxal, com uma elevada mortalidade associada (13%). Frequentemente, apresenta-se como síndrome meníngeo e pelo aparecimento de tuberculomas [56]. Outras manifestações incluem: serosite (derrames pleural

e pericárdico e ascite), hepatoesplenomegalia, abscessos intra-abdominais, esplênicos e do músculo psoas, perfuração íleo-cecal e lesões cutâneas [51, 55].

SIRI associada a Micobactérias não-tuberculosas

Existem casos descritos de SIRI associados a *Mycobacterium xenopi*, *M. kansasii*, *M. simiae*, e *M. leprae*; contudo estes casos são raros. A micobactéria não-tuberculosa mais frequentemente associada a SIRI é o Complexo *Mycobacterium avium* (CMA) [11] e será discutida de seguida. O CMA é causa de doença numa fase avançada da infecção por VIH/SIDA, quando a imunossupressão é muito marcada; a doença é geralmente disseminada. Pelo contrário, na SIRI-CMA, as manifestações clínicas são mais frequentemente localizadas [51].

A maioria dos casos de SIRI-CMA acomete doentes sem história de infecção por micobactérias atípicas (SIRI “desmascarada”) e manifesta-se entre 1 a 52 semanas (mediana de 4 semanas) após o início do tratamento com TARVc [51]. Casos de SIRI-CMA com envolvimento do sistema músculo-esquelético parecem manifestar-se mais tardiamente; um estudo descreve dois doentes que a desenvolveram um e dois anos após a instituição da TARVc [57].

A SIRI-CMA manifesta-se mais frequentemente por envolvimento ganglionar, torácico ou intra-abdominal [57]. As adenomegalias estão presentes em até 69% dos doentes, são normalmente dolorosas e podem supurar. Localizam-se mais frequentemente nas cadeias ganglionares periféricas (cervical, supraclavicular, axilar ou inguinal) [51]. As alterações imagiológicas no casos de envolvimento torácico, incluem adenopatias mediastínicas e hilares, infiltrados parenquimatosos, lesões cavitadas, nódulos pulmonares, colapso lobar/segmentar parcial ou completo, lesões “*tree-in-bud*” parenquimatosas, nódulos endobrônquicos e

derrame pericárdico [57]. Clinicamente, pode ocorrer sintomatologia respiratória, podendo mesmo ocorrer obstrução parcial ou completa das vias aéreas, causada por lesões endobrônquicas [51]. A SIRCMA abdominal pode manifestar-se por adenopatias, peritonite, ascite quilosa, lesões duodenais, obstrução intestinal e abscessos [57].

O prognóstico em geral é favorável, especialmente se não houver envolvimento abdominal [57].

SIRC associada a *Cryptococcus neoformans*

O *Cryptococcus neoformans* continua hoje ainda uma causa importante de mortalidade e morbidade no doente com VIH/SIDA. A incidência de SIRC-Criptocócica paradoxal está descrita em 19,5% [17] mas não existem dados sobre a incidência da SIRC “desmascarada” associada à infecção por *Cryptococcus*. Esta síndrome associada a este microorganismo comporta uma mortalidade considerável (a mais elevada de entre todas as formas de SIRC) [17].

Ao contrário da SIRC-TB, que normalmente ocorre nos primeiros 3 meses de TARVc [52], a SIRC-Criptocócica, normalmente, manifesta-se mais tardiamente. *Haddow et al.* [58] propuseram um limite temporal de 12 meses para o seu diagnóstico, porém manifestações mais tardias podem ocorrer. Num estudo [25], envolvendo 10 doentes, os casos ocorreram entre os 2 e os 37 meses (mediana de 12 meses) após a TARVc.

A principal manifestação clínica da SIRC-Criptocócica é a meningite [58]. Esta associa-se a um aumento da pressão intracraniana superior ao observado na meningite criptocócica clássica, reflectindo-se numa pressão de abertura do LCR elevada (45 vs. 31 cmH₂O). De igual modo, o número de leucócitos no LCR dos doentes com SIRC é superior ao observado

na meningite criptocócica clássica [59]. A cultura do LCR pode ser positiva para *Cryptococcus*, especialmente se o intervalo entre o início da terapêutica anti-fúngica e a TARVc for curto. Este achado não exclui SIRI, contudo, culturas positivas após 3 meses de terapêutica anti-fúngica, provavelmente representa falência da terapêutica antimicrobiana [58]. Outras formas de apresentação frequentes incluem adenopatias, criptococomas e pneumonite [58].

SIRI associada a *Pneumocystis jirovecii*

O fungo *Pneumocystis jirovecii*, no passado conhecido por *Pneumocystis carinii*, causa frequentemente Pneumocistose em doentes com infecção por VIH/SIDA avançada [12].

A incidência de SIRI associada a Pneumocistose não está bem definida; é sugerido que possa ocorrer em 4,6 – 18% dos doentes previamente diagnosticados com Pneumocistose, e entre 3 a 17 dias (mediana 5 dias) após a instituição da TARVc [60].

A clínica da SIRI associada a *P. jirovecii* é dominada por uma insuficiência respiratória aguda e os achados mais frequentes incluem tosse, dispneia, febre, hipoxémia e deterioração dos achados radiográficos [60-63]. Estão descritos casos da síndrome manifestando-se como pneumonia organizada [64]. O lavado broncoalveolar pode ser negativo para o patógeno [61] ou apresentar um infiltrado inflamatório marcado associado à persistência de alguns oocistos de *P. jirovecii* [63].

Corticoterapia pode ser necessária e, geralmente, está associada a melhoria da condição clínica [60, 61, 63].

SIRI associada a Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

A Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP), uma doença desmielinizante, resulta da reactivação do vírus John Cunningham (VJC), um vírus da família dos poliomavírus. A infecção por VIH/SIDA é responsável por cerca de 80% dos casos de LMP [65]. A TARVc constitui, actualmente, a única terapêutica eficaz contra o VJC [66]. Contudo, a LMP pode manifestar-se (SIRI “desmascarada”) ou sofrer agravar-se (SIRI paradoxal) durante a TARVc. O VJC é o vírus mais frequentemente associado a SIRI com atingimento do SNC [67].

A SIRI-LMP ocorre em cerca de 17% dos doentes diagnosticados com LMP após iniciarem TARVc [17]. Num estudo retrospectivo [68], envolvendo 54 casos desta síndrome, 80% dos doentes desenvolveram SIRI nas primeiras 12 semanas após a instituição da TARVc; contudo, o intervalo de tempo de diagnóstico variava de 1 semana até 26 meses. Os casos de SIRI paradoxal aconteciam numa fase mais precoce da TARVc comparados com os casos de SIRI “desmascarada”.

A clínica da síndrome é caracterizada pelo aparecimento ou agravamento de défices motores ou neurocognitivos [66, 68, 69]. A fossa craneana posterior pode estar envolvida com frequência. Numa “*coorte*” de 8 doentes com SIRI-LMP “desmascarada”, 4 apresentavam lesões de LMP limitadas à fossa craneana posterior, condicionando sintomas de ataxia e de paralisia dos nervos craneanos [66].

É importante distinguir SIRI-LMP da deterioração de LMP clássica, uma vez que o tratamento destas duas entidades é diferente. Na SIRI-LMP será necessário controlar a resposta inflamatória, enquanto que na LMP clássica o objectivo será restaurar o sistema imunológico para resolver a infecção [38]. O recurso a métodos imagiológicos, nomeadamente a Ressonância Magnética Crânio-Encefálica (RM-CE), poder-se-á revelar útil nesta distinção. A inflamação provocada pela restauração do sistema imunológico pode ser

visualizada na RM-CE como realce de contraste (gadólíneo) e/ou efeito de massa [38]. Contudo, apenas em 56,7% dos casos de SIRC-LMP este realce é identificável e a ausência deste sinal não a exclui [68]. Adicionalmente, lesões de SIRC-LMP “desmascarada” podem cursar sem inflamação suficiente para serem visíveis por métodos imagiológicos [66].

A SIRC associada ao SNC comporta grande mortalidade e casos associados à LMP fatais têm sido relatados [69]. A SIRC-LMP desmascadora parece apresentar sobrevidas maiores e taxas de mortalidade menores, quando comparados com casos de SIRC paradoxal [66, 68].

SIRC associada a Citomegalovírus

O Citomegalovírus (CMV), um herpesvírus, é a infecção oportunista ocular mais frequentemente associada com a infecção por VIH/SIDA (retinite por CMV) e a principal causa de cegueira neste grupo [11]. À semelhança da infecção por CMV, o atingimento ocular é a apresentação mais comum da SIRC-CMV [70]. Pode-se manifestar como retinite que, em geral, ocorre nos 3 primeiros meses de TARVc, ou pode ocorrer mais tardiamente, sob a forma de uveíte, como resultado da restauração do sistema imunológico [71].

Até 37,7% dos doentes previamente diagnosticados com retinite por CMV, desenvolvem SIRC paradoxal após iniciarem a TARVc [17]. Apresenta-se como diminuição da acuidade visual e “*muscae volitantes*”. As alterações inflamatórias incluem vitrite, papilite, edema macular e membranas epiretinianas [71, 72]. Está descrito um caso incomum de SIRC-CMV que se apresentou como pancolite severa e consequente perfuração cólica [73].

Em geral, a corticoterapia resulta numa melhoria clínica e da acuidade visual [72].

SIRI associada a Vírus Varicela Zoster e a Vírus Herpes Simplex

O vírus Varicela Zoster (VVZ), um herpesvírus, é causa frequente de SIRI. Estima-se em 12,2% a incidência de reacções paradoxais em doentes com diagnóstico prévio de Herpes Zoster [17]. Na grande maioria dos casos, a SIRI associada ao VVZ traduz-se por lesões cutâneas de zoster não complicadas [74]. Outras manifestações raras incluem necrose aguda da retina, paralisia de nervos periféricos, mielite e encefalite [75]. SIRI associada a VVZ, geralmente, ocorre tardiamente, após os primeiros 3 meses de TARVc [12].

O vírus Herpes Simplex (VHS), como o VVZ, é também um vírus neurotrópico; tem sido associado a lesões mucocutâneas de SIRI, em especial a úlceras genitais [71] e outras. Está descrito um caso de encefalomielite, ocorrido após a TARVc, associado a VHS [7].

SIRI associada a Sarcoma de Kaposi

O sarcoma de Kaposi (SK), a neoplasia mais frequentemente associada à infecção por VIH/SIDA, resulta da infecção por um γ -herpesvírus, o Vírus Herpes Humano-8 (VHH-8), também referido como “Herpesvírus associado a SK”. A supressão da replicação do VIH pela TARVc é, na maioria dos casos, um tratamento eficaz no SK [76]. Estão, contudo, descritos casos de agravamento clínico das lesões de SK e aparecimento de novas lesões com a TARVc. Apesar de frequentemente complicar o curso da infecção por VIH/SIDA, casos de SIRI associada a SK são infrequentemente relatados na literatura médica.

A incidência de SIRI-SK varia entre 6,4 e 11,6% [17, 77]. A SIRI-SK paradoxal parece ocorrer em até 31% dos doentes previamente diagnosticados com SK, enquanto que a incidência de SIRI “desmascarada” parece ser de 7% [77]. Um estudo retrospectivo estima em 13,8 semanas após início da TARVc o tempo médio de tempo para instalação dos sintomas de

SIRI-SK [77]. Contudo, está descrito o caso de um doente com aumento unilateral da glândula parótida, provocado por SK, 2 anos após o início da TARVc. Os autores colocam a hipótese de se poder tratar de um caso de SIRI, sem contudo existirem dados confirmatórios [78].

A clínica da SIRI-SK caracteriza-se por aparecimento de novas lesões de SK (SIRI “desmascarada”) ou pelo agravamento, tanto em número como em características, de lesões pré-existentes [76, 77, 79]. As lesões pré-existentes tornam-se mais nodulares, de coloração violácea acentuada e, por vezes, ulcerativas [76, 77, 79]. Também é comum o aparecimento de adenopatias não dolorosas e edemas [76, 77]. Apesar de na SIRI-SK predominarem as manifestações clínicas cutâneas, outros locais poderão ser afectados como o pulmão [80] e o tracto gastrointestinal [81]. A mortalidade de SIRI-SK pulmonar não é desprezável [82]. Sinais radiográficos de envolvimento pulmonar incluem agravamento ou recorrência de opacidades reticulares ou reticulonodulares, consolidações, opacidades em vidro-despolido, adenopatias e derrames pleurais. Estas alterações têm uma distribuição predominantemente peribroncovascular e podem apresentar uma progressão acentuada num curto período de tempo [80].

Apesar de alguns casos de SIRI-SK poderem resolver somente com TARVc, a maioria dos doentes necessitará, adicionalmente, de quimioterapia sistémica [77]. A terapêutica com quimioterapia sistémica associada a TARVc consegue eficazmente controlar os sintomas de SIRI, bem como resolver o SK [76]. Num grupo de 8 doentes tratados com TARVc e quimioterapia, 62,5% apresentaram resposta clínica total ou parcial à terapêutica [77]. Outras terapêuticas poderão ser necessárias consoante a apresentação clínica. Está descrito um caso de SK gastrointestinal, previamente desconhecido, que após TARVc, condicionou oclusão intestinal com necessidade de tratamento cirúrgico [81]. Outro caso de SIRI-SK, apresentando-se como dispneia causada por edema da glote, necessitou de traqueostomia e

radioterapia subsequente para diminuir o tamanho da lesão [83]. A mortalidade associada a SIRS é significativa, especialmente se existir envolvimento pulmonar [82].

SIRS associada Vírus Hepatite B e C

A co-infecção do doente HIV/SIDA positivo com os vírus da Hepatite B (VHB) ou Hepatite C (VHC) ocorre frequentemente, muito devido às vias de transmissão que partilham [84]. A verdadeira incidência da SIRS associada a VHB e VHC é desconhecida. Em doentes co-infectados com VIH/VHB ou VHC manifesta-se sobre a forma de “*hepatic flare*”, definido como um aumento superior a 5 vezes o limite superior da normalidade dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), ou superior a 3 vezes se o valor antes de iniciar a TARVc for anormal [84]. Associa-se a um decréscimo na virémia do VHB, mas no caso de SIRS associada a VHC, pode existir aumento do ARN VHC [84]. Doentes com ADN VHB e ALT elevados parecem apresentar um risco acrescido de desenvolver “*hepatic flare*” [84]. Pode ser extremamente difícil distinguir o “*hepatic flare*” provocado por SIRS de outras causas, em especial da hepatotoxicidade provocada pela TARVc e do agravamento da doença hepática crónica [11, 84].

Na abordagem a este doente, os fármacos hepatotóxicos devem ser interrompidos. No caso, da SIRS associada a VHB dever-se-á instituir ou continuar um esquema de TARVc que inclua fármacos activos contra o VHB, como a Lamivudina e o Tenofovir. Na SIRS por VHC, em geral, não será necessário interromper a TARVc, excepto nos casos mais severos. Após a interrupção da TARVc, deverá ser iniciada terapêutica anti-VHC. Não existe indicação para o uso de corticóides ou de Interferão na SIRS por VHC [84].

Diagnóstico

Actualmente, não existem critérios validados para o diagnóstico de SIRS [85]. A inexistência de critérios uniformes e consensuais representa um obstáculo na comparação de resultados entre estudos e na escolha da melhor estratégia terapêutica. Critérios de diagnóstico aceites por todos e de validade estabelecida na prática clínica serão pois de suma importância para melhor compreender e caracterizar esta entidade nosológica. Espera-se que, nos próximos anos, os critérios usados actualmente sejam aperfeiçoados com base em novos dados decorrentes da investigação sobre a imunopatogénese da SIRS [9, 85].

Devido à variedade de agentes etiológicos implicados, a SIRS pode-se manifestar através de uma multiplicidade de quadros clínicos; este facto vai limitar a aplicabilidade de critérios genéricos de diagnóstico [58]. Alguns destes quadros clínicos poderão confundir-se e serem difíceis de distinguir de outras patologias. Acresce o facto de a SIRS apenas se ter tornado uma entidade nosológica reconhecida nos últimos anos [7]. O diagnóstico desta síndrome pressupõe assim um alto grau de suspeição e é essencialmente um diagnóstico de exclusão.

Uma condição “*sine qua non*” para o diagnóstico de SIRS é a sua relação temporal com a TARVc, ou seja, a SIRS ocorre após a instituição da TARVc, após a sua reintrodução ou após alteração (por falência terapêutica) do regime terapêutico [52, 58, 85]. A maioria dos casos de SIRS ocorre nos primeiros 3 meses da terapêutica [11], podendo contribuir para elevar a suspeição clínica. Contudo, casos de SIRS foram descritos após este intervalo temporal. Mais recentemente, os critérios propostos pela INSHI (“*International Network for the Study of HIV-associated IRIS*”) para diagnóstico da SIRS-Criptocócica estabelecem um limite temporal de 12 meses [58], pelo que o intervalo de 3 meses deve ser entendido como um factor auxiliador do diagnóstico ao invés de uma condição absoluta.

No paciente imunocomprometido submetido a TARVc, outros agentes causais podem contribuir para uma deterioração clínica semelhante à observada na SIRI e devem ser tidos em consideração no momento do diagnóstico diferencial. Na verdade, o diagnóstico de SIRI só deverá ser infirmado após a exclusão de, nomeadamente, infecção por agentes resistentes à terapêutica antimicrobiana em curso ou infecção “*de novo*”, toxicidade da TARVc, nãoadesão ou fraca adesão à TARVc ou falência terapêutica desta [52, 58, 85]. No caso específico da SIRI-TB, *Meintjes et al.* [86], num estudo prospectivo, demonstraram que, de um grupo de 89 pacientes com suspeita de SIRI-TB, 10% eram portadores de estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes à Rifampicina, sendo esta a causa da sua deterioração clínica. É, contudo, possível que ambos os diagnósticos possam coexistir num mesmo paciente e ainda que a SIRI possa agravar uma TB multirresistente [86]. A exclusão metódica e exaustiva de resistência à terapêutica é um requisito obrigatório na avaliação do paciente aquando do diagnóstico de SIRI e acresce de importância quando se pondera o uso de medicação anti-inflamatória ou imunomoduladora para o tratamento das manifestações clínicas, podendo-se incorrer no risco de agravar a infecção subjacente [86-88].

Os fármacos utilizados na TARVc podem condicionar toxicidades graves e provocar deterioração do seu estado geral dos doentes. Estes fenómenos podem mimetizar um quadro de SIRI. Particularmente, no caso de SIRI associada à hepatite vírica (B ou C), esta distinção pode revelar-se extremamente difícil, podendo mesmo a causa da disfunção hepática ser multifactorial, englobando fenómenos de hepatotoxicidade e de SIRI [84].

O diagnóstico de SIRI do tipo “desmascarada” impõe desafios particulares ao clínico. A sua distinção com uma infecção oportunista adquirida durante a TARVc é extremamente difícil. Critérios de diagnóstico, publicados recentemente, para a SIRI-TB, reconhecem esta limitação e aconselham a classificação como TB associada a TARVc a todos os casos que cursam com

TB activa durante a TARVc [52]. A mesma classificação é aconselhada para SIRI-Criptocócica [58].

Por fim, antes de se admitir o diagnóstico de SIRI, é importante avaliar a adesão do paciente ao regime terapêutico instituído. Casos de não adesão ou adesão sub-ótima podem justificar a deterioração clínica do doente [52, 58].

Não existe um método laboratorial específico para diagnóstico de SIRI. Porém, parâmetros laboratoriais que demonstram resposta à TARVc (nomeadamente, o incremento de células T CD4⁺ e o decréscimo da carga vírica) ou que demonstrem restauração do sistema imunológico, podem auxiliar no diagnóstico sobretudo em casos de clínica dúbia (além de poderem avaliar a adesão do paciente à TARVc ou a falência desta) [71, 85]. Actualmente, é dada pouca ênfase a estes parâmetros laboratoriais, questionando-se o seu valor na discriminação entre eventos de SIRI e de não-SIRI [24, 85]. A constatação da redução da carga vírica num doente que adere à TARVc (após ter sido excluída falência terapêutica) é redundante [52]. Adicionalmente, a contagem de células T CD4⁺ reflecte os valores no sangue periférico e não necessariamente no local da infecção; um aumento quantitativo destas células não significa necessariamente aumento qualitativo, ou seja, uma elevação da contagem de linfócitos T CD4⁺ não significa que eles sejam funcionais. Além disso, as células CD4⁺ parecem não ser as únicas envolvidas na imunopatogénese da SIRI [52, 58]. Por último, estes são exames dispendiosos e nem sempre acessíveis em países com recursos limitados [52].

No caso de SIRI-LMP, a RM-CE com gadolínio poderá revelar-se útil no seu diagnóstico. A inflamação do sistema nervoso central pode revelar-se como sinais de hiperintensidade e/ou efeito de massa [38]. Contudo, numa fase inicial, estes achados apenas estão presentes em cerca de 57% dos casos [68].

As manifestações clínicas da SIRS já foram descritas anteriormente. De referir que manifestações clínicas atípicas ou sinais de inflamação exuberante são algumas das suas características [85].

Haddow *et al.*[85] avaliaram o grau de concordância entre dois conjuntos de critérios de diagnóstico para SIRS [20, 71] e a opinião de peritos nesta área. Com base nas conclusões obtidas propuseram os critérios de diagnóstico apresentados nas tabelas 3 e 4.

Tabela 3. Critérios de Diagnóstico para SIRS do Tipo Paradoxal

Critérios clínicos

1. A TARVc deve preceder a deterioração clínica
2. Um dos seguintes:
 - a. Agravamento de uma condição inflamatória ou infecciosa anteriormente conhecida e em curso no momento de instituição da TARVc, após uma resposta clínica à terapêutica apropriada
 - b. Deterioração com achados clínicos, histológicos ou radiológicos atípicos ou exagerados em termos de severidade, carácter da resposta inflamatória, rapidez de instalação ou localização
 - c. Recorrência de uma condição inflamatória ou infecciosa episódica, com maior gravidade que episódios ocorridos um ano antes da TARVc em termos de frequência, severidade ou resposta à terapêutica

Exclusão de outras causas possíveis para a deterioração clínica

Deterioração clínica não explicada por:

1. Curso clínico expectável da condição subjacente, tendo em conta a terapêutica actual e a susceptibilidade do microorganismo
2. Toxicidade farmacológica
3. Outra infecção ou doença inflamatória
4. Suspensão de terapêutica eficaz prévia
5. Falência da TARVc

Adaptado de Haddow *et al.* (2009) [85]

Tabela 4. Critérios de Diagnóstico para SIRC do Tipo “Desmascarada”

Critérios clínicos

1. A TARVc deve preceder a deterioração clínica
2. Aparecimento de novos sintomas de uma condição infecciosa ou inflamatória após o início da TARVc
3. Consistente com a presença de antígeno ou patógeno causal pré-existente no momento do início da TARVc
4. Qualquer um dos seguintes:
 - a. Início até 3 meses do início da TARVc
 - b. Achados clínicos, histológicos ou radiológicos atípicos ou exagerados em termos de severidade, carácter da resposta inflamatória, rapidez de instalação ou localização

Exclusão de outras causas possíveis para a deterioração clínica

Deterioração clínica não explicada por:

1. Curso clínico expectável de outra condição
2. Toxicidade farmacológica
3. Infecção adquirida de novo, com base na história clínica ou outro indício
4. Falência da TARVc

Adaptado de *Haddow et al.* (2009) [85]

Diagnóstico de SIRC associada a Tuberculose

Em 2006, a *International Network for the Study of HIV-associated IRIS* (INSHI), desenvolveu um conjunto de critérios para o diagnóstico da SIRC associada à infecção por *Mycobacterium tuberculosis* para uso em regiões de recursos limitados (tabelas 5 a 7). Estes critérios, os primeiros resultantes de um consenso alargado de especialistas, foram publicados em 2008 [52].

As principais modificações relativamente a critérios anteriormente publicados [20, 71] incluem o estabelecimento de um limite temporal de 3 meses após a instituição da TARVc e o abandono dos critérios laboratoriais (células T CD4⁺ e carga vírica) pelas razões já descritas

Tabela 5. Critérios de Diagnóstico para SIRI-TB do Tipo Paradoxal

A Pré-requisitos

- Diagnóstico de tuberculose (pré-TARVc), que deve preencher os critérios da OMS para o diagnóstico de tuberculose pulmonar com ou sem baciloscopia positiva ou de tuberculose extra-pulmonar
- Resposta inicial ao tratamento com antibacilares: o estado do paciente deve ter estabilizado ou melhorado após tratamento apropriado para tuberculose antes da instituição da TARVc

B Critérios clínicos

O início das manifestações clínicas da SIRI-TB deve ocorrer nos primeiros 3 meses da introdução, reintrodução ou mudança de regime (por falência terapêutica) da TARVc

Dos critérios seguintes, pelo menos um major ou 2 minor são necessários para o diagnóstico:

- **Critérios major**
 - Aparecimento ou agravamento de adenomegalias, abscessos frios ou qualquer outra evidência de envolvimento focal de tecidos (ex: artrite tuberculosa)
 - Aparecimento ou agravamento de sinais radiológicos de tuberculose (identificados através de radiografia torácica, ecografia abdominal, TC ou RMN)
 - Aparecimento ou agravamento de tuberculose do Sistema Nervoso Central (SNC) (meningite ou deficit neurológico focal)
 - Aparecimento ou agravamento de serosite
- **Critérios minor**
 - Aparecimento ou agravamento de sintomas constitucionais como febre, sudorese noturna ou perda de peso
 - Aparecimento ou agravamento de sintomas respiratórios como tosse, dispneia ou estridor
 - Aparecimento ou agravamento de dor abdominal acompanhada de peritonite, hepatomegalia, esplenomegalia ou adenomegalia abdominal

C Exclusão de outras causas possíveis para a deterioração clínica

- Falha do tratamento antibacilar por resistência do *M. tuberculosis*
- Má adesão à terapêutica
- Outra infecção oportunista ou neoplasia
- Toxicidade farmacológica ou reacção adversa

Adaptado de *Meintjes et al. 2008* [52]

acima, às quais acresce o facto de a SIRI-TB frequentemente ocorrer pouco após o início da TARVc, quando ainda não existe aumento de células CD4⁺ mensurável [52].

Os autores apresentam critérios independentes para os dois subtipos de SIRI: paradoxal (tabela 5) e “desmascarada” (estes últimos provisórios) (tabela 6). Associados a estes, propõem ainda uma definição para TB associada à TARVc (tabela 7). A distinção entre esta situação e o tipo “desmascarado” de SIRI associada a TB pode revelar-se de difícil concretização. Pesam a favor da SIRI factores como manifestações clínicas exuberantes tendo por base um processo inflamatório e resposta do tipo paradoxal uma vez iniciada a terapêutica com anti-bacilares. Contudo, em situações de recursos escassos e devido à inexistência de um método de diagnóstico laboratorial, a distinção entre as duas situações pode não ser possível, pelo que aconselham o uso do termo TB associada a TARVc em todos os casos que cursam com TB activa durante a TARVc. Dados adicionais, nomeadamente um melhor entendimento

Tabela 6. Critérios de Diagnóstico para SIRI-TB do tipo “Desmascarada”

- O paciente não está a ser tratado para TB quando a TARVc é iniciada e apresenta tuberculose activa nos primeiros 3 meses de tratamento com anti-retrovíricos

Associado a um dos seguintes critérios:

- Aumento da intensidade das manifestações clínicas, principalmente se houver uma componente inflamatória muito marcada. Exemplos incluem linfadenite tuberculosa ou abscessos tuberculosos com características inflamatórias agudas proeminentes, apresentação sob a forma de tuberculose pulmonar complicada de insuficiência respiratória devido a Síndrome de Dificuldade Respiratória no Adulto e aqueles que se apresentam com síndrome inflamatória sistémica marcada relacionada com a TB
- Após instituição do tratamento para TB, a evolução clínica é complicada por uma reacção paradoxal

Adaptado de *Meintjes et al. 2008* [52]

da imunopatogênese, serão necessários para no futuro refinar a distinção entre estas duas entidades [52, 85].

Tabela 7. Critérios de Diagnóstico para TB Associada a TARVc

- O paciente não está a ser tratado para TB quando a TARVc é iniciada
- TB activa diagnosticada após o início da TARVc
- O diagnóstico de TB deve preencher os critérios da OMS para tuberculose pulmonar com ou sem baciloscopias positivas ou para tuberculose extra-pulmonar

Adaptado de *Meintjes et al. 2008* [52]

Diagnóstico de SIRI associada a Criptococose

À semelhança do acima descrito para a SIRI-TB, a INSHI publicou em 2010 um conjunto de critérios para o diagnóstico de SIRI-Criptocócica [58] (tabelas 8 e 9), diferenciando os dois tipos de SIRI (paradoxal e “desmascarada”) e ainda a Criptococose associada à TARVc. De novo pode ser impossível diferenciar entre a Criptococose que se instala por persistência da imunodeficiência (Criptococose associada a TARVc) de SIRI “desmascarada”, pelo que os autores recomendam a classificação como “Criptococose associada a TARVc” para todos os eventos que ocorrem após o início da terapêutica e que tenham por base o fungo *Cryptococcus neoformans*. Foi estabelecido um limite temporal de 12 meses, apesar de se admitir a possibilidade de ocorrência mais tardia da síndrome.

O aumento do número de células T CD4⁺ ou o decréscimo da carga vírica, não foram incluídos neste critérios uma vez que não são essenciais em termos de diagnóstico. No caso específico da carga vírica, os autores recomendam a sua quantificação quando possível, tendo como limiar 1 log₁₀ de redução da virémia aquando da instalação da clínica da SIRI.

Tabela 8. Critérios de Diagnóstico para SIRC-Criptocócica do tipo Paradoxal

A Pré-requisitos

- Terapêutica anti-retrovírica em curso
- Doença criptocócica diagnosticada pré-TARVc por cultura positiva ou por clínica característica associada a exame directo com coloração por tinta da China ou detecção de antígeno criptocócico positivos
- Resposta clínica inicial à terapêutica antifúngica com:
 - Resolução completa ou parcial dos sintomas ou sinais, febre ou outras lesões, ou
 - Redução do título de antígeno criptocócico no LCR ou da cultura quantitativa

B Critérios clínicos

- Quadro clínico com início até 12 meses após início, reintrodução ou alteração do esquema (por falência terapêutica) da TARVc
- Deterioração clínica com uma das seguintes manifestações inflamatórias da criptococose*:
 - Meningite
 - Adenomegalia
 - Lesão(ões) intracraniana(s) ocupando espaço
 - Doença multifocal
 - Lesão cutânea ou dos tecidos moles
 - Pneumonite ou nódulos pulmonares

C Exclusão de outras causas possíveis para a deterioração clínica

- Não-adesão ou terapêutica antifúngica sub-ótima, indicada pelo aumento de cultura quantitativa ou por elevação do título de antígeno ou qualquer cultura positiva para *Cryptococcus* após 3 meses
- Infecção alternativa ou neoplasia no local afectado
- Exclusão de falência terapêutica da TARVc, se possível (ex: falha em atingir um decréscimo $\geq 1 \log_{10}$ cópias/mL de carga vírica após 8 semanas de TARVc)

*Outras apresentações mais raras são possíveis

Adaptado de *Haddow et al. 2010* [58]

Tabela 9. Critérios de Diagnóstico para SIRC-Criptocócica do tipo “Desmascarada”

- Preenchimentos dos critérios de diagnóstico de criptococose associada a TARVc (ver tabela seguinte)
- Manifestações inflamatórias incomuns, intensas ou exageradas, como por exemplo:
 - Meningite com leucocitose marcada (>50 cél/ μ L) ou pressão de abertura do LCR elevada e refractária à terapêutica
 - Adenomegalia dolorosa ou supurada
 - Lesões do SNC com aumento rápido de tamanho, criptococoma(s)
 - Localizações incomuns (i.e., não atingindo o CNS, pulmão, pele ou gânglios linfáticos)
 - Inflamação granulomatosa evidenciada no exame histológico
- Pneumonite, especialmente, se cavitada ou necrótica
- Quadro clínico com instalação precoce após início da TARVc**
- Exclusão de falência terapêutica da TARVc, se possível (ex: falha em atingir um decréscimo $\geq 1 \log_{10}$ cópias/mL de carga vírica após 8 semanas de TARVc)

**Nenhum limite temporal específico é proposto para SIRC “desmascarada” criptocócica. Início até um mês após instituição da TARVc é sugestivo de SIRC, em detrimento de doença relacionada com imunodeficiência

Adaptado de *Haddow et al. 2010* [58]

Tabela 10. Critérios de Diagnóstico para SIRC-Criptocócica Associada a TARVc

- Terapêutica anti-retrovírica em curso
- Ausência de evidências de doença criptocócica no momento de início da TARVc
- Deterioração clínica causada por *Cryptococcus neoformans* que ocorre após o início, reintrodução ou alteração do esquema (por falência terapêutica suportada por evidências microbiológicas, histológicas ou serológicas) da TARVc

Adaptado de *Haddow et al. 2010* [58]

A análise do LCR poderá no futuro revelar-se útil no diagnóstico de SIRS-Criptocócica. Parece existir uma correlação entre leucorráquia elevada e pressão de abertura ≥ 25 cmH₂O e SIRS-Criptocócica [58], mas estudos adicionais são necessários para definir quais os valores de corte a considerar. A cultura do LCR não é fidedigna no diagnóstico, uma vez que doentes que iniciam TARVc pouco depois da terapêutica antifúngica podem manifestar SIRS e apresentar cultura do LCR positiva [58].

Prevenção

Doentes com um grau de imunossupressão muito marcado apresentam maior probabilidade de desenvolverem SIRS após a instituição da TARVc, muito provavelmente devido à susceptibilidade acrescida que apresentam para infecções oportunistas [30]. De modo a diminuir o risco de SIRS, a TARVc deve ser iniciada numa fase precoce da doença, quando a imunossupressão ainda não é muito marcada [89]. Actualmente, a OMS recomenda que a TARVc seja iniciada em doentes que apresentem valores de células T CD4⁺ ≤ 350 cells/mm³ independentemente do estadio clínico em que se encontrem, ou que se apresentem sintomáticos, qualquer que seja o valor de células T CD4⁺ [90].

Em doentes assintomáticos, o rastreio de infecções oportunistas e o seu tratamento adequado antes de iniciar a TARVc pode revelar-se uma mais valia na prevenção da SIRS “desmascarada” [8, 89]. Esta estratégia permite anular ou, pelo menos, diminuir o estímulo que induz a SIRS, nomeadamente a carga antigénica presente aquando da reconstituição do sistema imunológico. O rastreio destas infecções pode revelar-se difícil no contexto de um doente imunodeprimido, que por compromisso da resposta inflamatória, se podem manifestar por uma clínica atípica ou por sintomas mínimos [89]. No caso da TB, a sensibilidade da radiografia torácica e da baciloscopia é reduzida em pacientes infectados com VIH [89]. A cultura da expectoração também demora mais tempo a positivar, devido ao reduzido número de bacilos [18]. Neste sentido, o desenvolvimento de métodos de diagnóstico rápidos e acessíveis é de extrema importância [18].

O risco de desenvolver SIRS paradoxal tem sido associado com o início precoce da TARVc durante o tratamento de uma infecção oportunista [30]. Teoricamente, protelar o início da TARVc significaria reduzir o risco de desenvolver esta síndrome. Contudo, diferir o início da TARVc pode resultar num aumento do risco de mortalidade no doente imunodeprimido. Na

escolha do melhor momento para iniciar a TARVc, o risco de mortalidade deve ser o factor determinante e parece diferir consoante a SIRI envolva ou não o SNC [18]. A OMS recomenda que, na co-infecção TB/HIV, a TARVc seja iniciada o mais precocemente possível, até 8 semanas após a instituição da terapêutica anti-tuberculosa [90]. Contrariamente, no caso de doentes com meningite criptocócica, a TARVc imediata não é recomendada devido ao risco de SIRI, que se pode revelar fatal. Nestes casos, a TARVc só deve ser iniciada após um período determinado de terapêutica anti-fúngica com resposta clínica favorável [91].

Nenhum fármaco está validado para uso profilático na SIRI. O uso de estatinas, vitamina D, anti-inflamatórios não esteróides (AINE) ou corticóides pode ter interesse como estratégia preventiva [18]. O fármaco Maraviroc, recentemente aprovado para o tratamento da infecção VIH/SIDA, representa o primeiro fármaco de uma nova classe de anti-retrovíricos, os antagonistas do co-receptor da quimocina CCR5 (que também actua como co-receptor para o VIH). Este fármaco pode reduzir a incidência de SIRI, em razão das suas propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias, principalmente ao diminuírem o recrutamento de células inflamatórias para o local da infecção [8]. Está relatado na literatura médica o uso deste fármaco com sucesso num caso de SIRI-LMP [92].

Tratamento

A conduta terapêutica perante o paciente com SIRI impõe diversos desafios ao clínico. Actualmente, ainda não existem orientações terapêuticas de eficácia comprovada sobre a melhor forma de tratar estes doentes [87]. Várias propostas terapêuticas estão descritas na literatura médica, sobretudo na forma de experiência pessoal no tratamento de doentes individuais ou de grupos de doentes, havendo no entanto carência de ensaios clínicos alargados que as validem. A corticoterapia, muitas vezes usada na prática clínica para o tratamento da SIRI, é a única para a qual existem dados decorrentes de ensaios clínicos, mais especificamente no caso da SIRI paradoxal associada a TB [88]. O estabelecimento de normas para o tratamento da SIRI é ainda mais complicado se tivermos em consideração a desvantagem que decorre da inexistência de critérios de diagnóstico consensuais. A falta destas normas, associada às especificidades de cada doente, impõem portanto uma abordagem individualizada de cada caso [87].

A exclusão de outras causas para a deterioração clínica do doente, como foi referido anteriormente, é de extrema importância e deve ser efectuada antes de ponderar qualquer atitude terapêutica [87, 88]. Do mesmo modo, a terapêutica contra a infecção subjacente deve ser iniciada ou optimizada, o que permitirá controlar a replicação microbiana e reduzir a carga antigénica, os substratos da SIRI [11].

Os corticóides, apesar da sua reduzida especificidade, são actualmente a terapêutica mais eficaz na SIRI severa [87]. De um modo geral, não será necessário interromper a TARVc, excepto em casos severos com potencial ameaça à vida do doente [55].

Interrupção da TARVc

A instalação da SIRS como consequência da TARVc pode levar à assumpção de que a sua suspensão possa ser benéfica para o doente. Contudo, a maioria das manifestações da SIRS são pouco severas e auto-limitadas, pelo que é sugerido que os doentes continuem medicados com o esquema anti-retrovírico em curso, reservando-se para casos mais severos a sua suspensão [55, 87]. Mesmo nestes casos, continua controverso se a TARVc deve ser interrompida, dados os seus benefícios comprovados na redução da mortalidade/morbilidade e na melhoria da qualidade de vida dos doentes [6]. A interrupção da TARVc pode melhorar a clínica da SIRS, mas não é isenta de riscos, tais como o aumento da susceptibilidade do indivíduo a infecções oportunistas e a probabilidade de induzir resistência. Acresce o facto de a SIRS poder recorrer após reintrodução da terapêutica [87]. Nalguns casos de SIRS associada a hepatite, o diagnóstico diferencial com lesão hepática provocada pelos anti-retrovirais pode-se revelar difícil pelo que pode ser necessário suspender a TARVc [84, 87]. De igual modo, pode ser necessário interromper a medicação anti-retrovírica em caso de SIRS do SNC associada a depressão marcada no nível de consciência [87].

Corticoterapia

Meintjes et al. [88] demonstraram os benefícios da prednisolona (1,5 mg/kg/dia durante 2 semanas seguido de 0,75 mg/kg/dia durante 2 semanas) no tratamento da SIRS paradoxal associada a TB. O grupo de doentes tratados com prednisolona registou menor necessidade de hospitalizações e de procedimentos terapêuticos. Adicionalmente, os corticóides aceleraram a melhoria de sintomas e de qualidade de vida, quando comparados com o grupo-controlo. O número de infecções registadas foi maior no grupo submetido a prednisolona, na sua maioria

ligeiras, não se verificando diferenças significativas na incidência de infecções severas entre os dois grupos.

O seu uso na SIRS associada a hepatite é desaconselhado [87] e dados sobre a utilidade de corticóides na SIRS-LMP é controverso [87]. A redução da inflamação pela corticoterapia pode revelar-se prejudicial, já que é postulado que esta é essencial para controlo da infecção [93]. *Tan et al.* [68], através de um estudo retrospectivo de casos de SIRS-LMP, sugeriram que o tratamento precoce e prolongado com corticóides poderia ser benéfico. Contudo, a amostra era insuficiente para inferir conclusões estatisticamente significativas. Os corticóides devem assim ser reservados para os casos de SIRS-LMP mais severos e que coloquem a vida do doente em risco [87].

No momento de considerar o recurso à corticoterapia é essencial ponderar os eventuais riscos. Maior susceptibilidade a infecções e reactivação de infecções latentes são dois riscos importantes a considerar num doente já de si imunodeprimido. O uso de corticóides em doentes com VIH/SIDA tem sido associado ao desenvolvimento de sarcoma de Kaposi e a agravamento súbito de lesões de herpes simplex e herpes zoster, assim como a reactivação de retinite por CMV [87].

A dose de corticóide a usar, bem como a duração da terapia e o seu modo de administração são aspectos da terapêutica para os quais não existe consenso [55].

Outras terapêuticas farmacológicas

Os Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINE) são usados frequentemente no tratamento das formas mais ligeiras da SIRS [87]. Para além dos AINE, existem relatos do uso, com sucesso, de outros fármacos na SIRS, nomeadamente Talidomida, Pentoxifilina, Hidroxicloroquina e

Antagonistas dos Leucotrienos, entre outros [87]. A experiência com estes fármacos é muito reduzida e limita-se a “*case reports*”. Investigação adicional será necessária para comprovar a sua aplicabilidade clínica. O caso particular dos antagonistas dos leucotrienos têm suscitado interesse como possível terapêutica para a SIRS. Estes fármacos parecem ser bem tolerados pelo doente, não se associando a aumento da susceptibilidade a infecções, ao contrário dos corticóides [87]. Adicionalmente, é sugerido que os leucotrienos possam ter um papel relevante na imunopatogénese da SIRS [43].

Os inibidores do factor de necrose tumoral α (FNT- α), apesar de apenas existir um relato do seu uso na SIRS [94], podem vir a representar um papel importante na terapêutica. O seu uso reveste-se, contudo, de vários riscos, pelo que é sugerido o seu uso apenas em caso de SIRS severa e refractária ao tratamento com corticóides e após ter sido excluída a hipótese de infecção latente [87].

Procedimentos terapêuticos

Procedimentos cirúrgicos podem ser necessários para tratar certas complicações da SIRS, como ruptura de órgãos e oclusão intestinal, ou para drenagem de colecções purulentas [55]. Devido ao risco inerente de formação de fístulas, *Marais et al.* [87] recomendam que a drenagem seja efectuada com agulhas de largo calibre.

Na SIRS-Criptocócica envolvendo o SNC, devem ser efectuadas punções lombares evacuadoras quando a pressão de abertura for superior a 25 cmH₂O. O objectivo destas drenagens será o de obter uma pressão <20 cmH₂O ou a redução para metade da pressão inicial [87].

Conclusão

Vinte anos após a sua primeira descrição associada à infecção por VIH/SIDA [10], a SIRS é hoje uma entidade nosológica perfeitamente individualizada na prática clínica. Um cada vez maior acesso à TARVc conduziu a um aumento exponencial das descrições desta síndrome, associada às mais variadas infecções e neoplasias oportunistas.

A SIRS consiste numa resposta imunológica exagerada contra um patógeno viável ou não viável, lesando os tecidos infectados por este patógeno e condicionando agravamento da condição clínica do doente [9]. Estão descritas duas formas principais desta síndrome; a SIRS paradoxal que resulta de uma resposta imunológica contra uma infecção previamente diagnosticada e em tratamento, enquanto que na SIRS “desmascarada” uma infecção previamente desconhecida é “revelada” após a restauração da capacidade imunológica do doente [9].

Os principais factores de risco para a SIRS parecem ser uma marcada imunossupressão do hospedeiro e uma grande carga antigénica; a melhor estratégia de prevenção passa por iniciar a TARVc precocemente, antes que sejam atingidos valores de grave supressão imunológica, tendo, no entanto, a precaução de controlar previamente a carga antigénica (através do rastreio sistemático e tratamento de infecções oportunistas latentes) [18]. Em geral e dados os múltiplos benefícios, a TARVc não deve ser protelada. Nos casos de SIRS envolvendo o SNC (ex: SIRS-Criptocócica), devido ao elevado risco de mortalidade que comporta, a TARVc só deve ser iniciada após a terapêutica eficaz e por tempo adequado da infecção subjacente [18].

Os mecanismos patofisiológicos que levam ao aparecimento da inflamação exuberante característica da SIRS não estão completamente esclarecidos. Parecem estar implicados na imunopatogénese da síndrome, mecanismos pertencentes tanto ao sistema imunológico inato como ao adaptativo, condicionados em grande parte pelo agente etiológico subjacente.

Pensa-se que o principal condicionante da SIRS seja uma desregulação do sistema imunológico, levando a um desequilíbrio entre os factores pró- e anti-inflamatórios, em favor dos primeiros [8]. Investigação adicional será necessária para compreender os intrincados mecanismos desencadeantes. Os dados decorrentes destes estudos permitirão o desenvolvimento de novas formas de actuação terapêutica e de prevenção, bem como aprimorar o diagnóstico de SIRS.

A clínica da SIRS é variada, dependendo em grande parte do patogéneo subjacente e da sua localização anatómica. Normalmente as manifestações clínicas são atípicas, com um grande componente inflamatório subjacente [85]. À falta de um marcador laboratorial específico, o diagnóstico de SIRS é um diagnóstico de exclusão. No momento do diagnóstico, é importante excluir outras causas que possam explicar a deterioração clínica do doente. De entre estas causas salientam-se: infecção ocorrida após o início da TARVc, infecção por microorganismo resistente à terapêutica instituída, toxicidade farmacológica, falência da TARVc ou não-adesão à mesma [85]. O diagnóstico torna-se mais difícil se tivermos em conta as várias formas que esta síndrome pode apresentar, o que limita a aplicabilidade de critérios de diagnóstico genéricos. À semelhança do que ocorre para a SIRS-TB [52] e SIRS-Criptocócica [58], critérios de diagnóstico específicos para outras formas de SIRS, serão uma mais valia. Seria desta forma facilitado um diagnóstico mais preciso das várias formas de SIRS.

A maioria dos casos de SIRS são auto-limitados, ocorrendo a sua resolução clínica sem necessidade de suspender a TARVc, sendo apenas necessário tratamento sintomático. Contudo, casos fatais estão relatados, principalmente quando o SNC é atingido, como na Criptococose e na LMP. Outros cursam com marcada morbidade para o doente, como no caso da TB. Nos casos mais graves, poder-se-á revelar necessário interromper a TARVc e/ou instituir terapêutica imunossupressora [87]. Os corticóides são o único fármaco, usado no tratamento de SIRS, para o qual existem dados decorrentes de ensaios clínicos [88]. Apesar da

sua baixa especificidade, continuam a melhor opção para os casos de SIRS severa. No futuro, fármacos mais específicos e eficazes poderão vir a suplantar os corticóides.

Nos últimos anos, o aprofundar do conhecimento sobre os vários aspectos da SIRS tem aumentado consideravelmente; contudo, vários aspectos da síndrome continuam um enigma. Será expectável que, durante os próximos anos, o conhecimento sobre esta síndrome continue a aumentar e os novos dados permitam novas formas de abordagem a esta doença.

Referências

1. Masur, H., et al., *An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction*. N Engl J Med, 1981. **305**(24): p. 1431-8.
2. Barre-Sinoussi, F., et al., *Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)*. Science, 1983. **220**(4599): p. 868-71.
3. Gallo, R.C., *A reflection on HIV/AIDS research after 25 years*. Retrovirology, 2006. **3**: p. 72.
4. World Health Organization., UNAIDS., and UNICEF., *Global HIV/AIDS response : epidemic update and health sector progress towards universal access : progress report 2011*. 2011, Geneva: World Health Organization. viii, 224 p.
5. Mitsuya, H., et al., *3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1985. **82**(20): p. 7096-100.
6. Mocroft, A., et al., *Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study*. Lancet, 2003. **362**(9377): p. 22-9.
7. French, M.A., et al., *Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy*. HIV Med, 2000. **1**(2): p. 107-15.
8. Breton, G., *[Immune reconstitution inflammatory syndrome or IRIS]*. Med Sci (Paris), 2010. **26**(3): p. 281-9.
9. French, M.A., *HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal*. Clin Infect Dis, 2009. **48**(1): p. 101-7.

10. French, M.A., S.A. Mallal, and R.L. Dawkins, *Zidovudine-induced restoration of cell-mediated immunity to mycobacteria in immunodeficient HIV-infected patients*. AIDS, 1992. **6**(11): p. 1293-7.
11. Lorent, N., A. Conesa-Botella, and R. Colebunders, *The immune reconstitution inflammatory syndrome and antiretroviral therapy*. Br J Hosp Med (Lond), 2010. **71**(12): p. 691-7.
12. Beatty, G.W., *Immune reconstitution inflammatory syndrome*. Emerg Med Clin North Am, 2010. **28**(2): p. 393-407, Table of Contents.
13. Tan, I.L., et al., *Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML*. Neurology, 2011. **77**(11): p. 1061-7.
14. Sereti, I., A.J. Rodger, and M.A. French, *Biomarkers in immune reconstitution inflammatory syndrome: signals from pathogenesis*. Curr Opin HIV AIDS, 2010. **5**(6): p. 504-10.
15. Dhasmana, D.J., et al., *Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy : pathogenesis, clinical manifestations and management*. Drugs, 2008. **68**(2): p. 191-208.
16. Davies, M.A. and G. Meintjes, *Assessing the contribution of the immune reconstitution inflammatory syndrome to mortality in developing country antiretroviral therapy programs*. Clin Infect Dis, 2009. **49**(6): p. 973-5.
17. Muller, M., et al., *Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Infect Dis, 2010. **10**(4): p. 251-61.
18. Lawn, S.D. and G. Meintjes, *Pathogenesis and prevention of immune reconstitution disease during antiretroviral therapy*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2011. **9**(4): p. 415-30.

19. Bonham, S., et al., *Biomarkers of HIV Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*. *Biomark Med*, 2008. **2**(4): p. 349-361.
20. Robertson, J., et al., *Immune reconstitution syndrome in HIV: validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy*. *Clin Infect Dis*, 2006. **42**(11): p. 1639-46.
21. Dibyendu, D., et al., *Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-TB coinfecting patients*. *Braz J Infect Dis*, 2011. **15**(6): p. 553-9.
22. Breton, G., et al., *Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy*. *Clin Infect Dis*, 2004. **39**(11): p. 1709-12.
23. Burman, W., et al., *Frequency, severity and duration of immune reconstitution events in HIV-related tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007. **11**(12): p. 1282-9.
24. Manosuthi, W., et al., *Clinical case definition and manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome*. *AIDS*, 2009. **23**(18): p. 2467-71.
25. Lortholary, O., et al., *Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France*. *AIDS*, 2005. **19**(10): p. 1043-9.
26. Porter, B.O., et al., *d-Dimer and CRP levels are elevated prior to antiretroviral treatment in patients who develop IRIS*. *Clin Immunol*, 2010. **136**(1): p. 42-50.
27. Huruy, K., 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): p. 205-9.

28. Sungkanuparph, S., et al., *Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy in AIDS patients with cryptococcal meningitis: a prospective multicenter study*. Clin Infect Dis, 2009. **49**(6): p. 931-4.
29. Boulware, D.R., et al., *Paucity of initial cerebrospinal fluid inflammation in cryptococcal meningitis is associated with subsequent immune reconstitution inflammatory syndrome*. J Infect Dis, 2010. **202**(6): p. 962-70.
30. Lawn, S.D., et al., *Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa*. AIDS, 2007. **21**(3): p. 335-41.
31. Murdoch, D.M., et al., *Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: a prospective study*. AIDS, 2008. **22**(5): p. 601-10.
32. Grant, P.M., et al., *Risk factor analyses for immune reconstitution inflammatory syndrome in a randomized study of early vs. deferred ART during an opportunistic infection*. PLoS One, 2010. **5**(7): p. e11416.
33. Shelburne, S.A., et al., *Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy*. AIDS, 2005. **19**(4): p. 399-406.
34. Price, P., et al., *Polymorphisms in cytokine genes define subpopulations of HIV-1 patients who experienced immune restoration diseases*. AIDS, 2002. **16**(15): p. 2043-7.
35. Kestens, L., N. Seddiki, and P.R. Bohjanen, *Immunopathogenesis of immune reconstitution disease in HIV patients responding to antiretroviral therapy*. Curr Opin HIV AIDS, 2008. **3**(4): p. 419-24.
36. Elston, J.W. and H. Thaker, *Immune reconstitution inflammatory syndrome*. Int J STD AIDS, 2009. **20**(4): p. 221-4.

37. Mori, S. and P. Levin, *A brief review of potential mechanisms of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV following antiretroviral therapy*. Int J STD AIDS, 2009. **20**(7): p. 447-52.
38. Martin-Blondel, G., et al., *Pathogenesis of the immune reconstitution inflammatory syndrome affecting the central nervous system in patients infected with HIV*. Brain, 2011. **134**(Pt 4): p. 928-46.
39. Barber, D.L., et al., *Th1-driven immune reconstitution disease in Mycobacterium avium-infected mice*. Blood, 2010. **116**(18): p. 3485-93.
40. Lawn, S.D., H. Wainwright, and C. Orrell, *Fatal unmasking tuberculosis immune reconstitution disease with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: the role of macrophages*. AIDS, 2009. **23**(1): p. 143-5.
41. Narita, M., et al., *Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **158**(1): p. 157-61.
42. Bourgarit, A., et al., *Tuberculosis-associated immune restoration syndrome in HIV-1-infected patients involves tuberculin-specific CD4 Th1 cells and KIR-negative gammadelta T cells*. J Immunol, 2009. **183**(6): p. 3915-23.
43. Lipman, M.C. and S.K. Carding, *Successful drug treatment of immune reconstitution disease with the leukotriene receptor antagonist, montelukast: a clue to pathogenesis?* AIDS, 2007. **21**(3): p. 383-4.
44. Bourgarit, A., et al., *Explosion of tuberculin-specific Th1-responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV co-infected patients*. AIDS, 2006. **20**(2): p. F1-7.
45. Tan, D.B., et al., *Immunological profiles of immune restoration disease presenting as mycobacterial lymphadenitis and cryptococcal meningitis*. HIV Med, 2008. **9**(5): p. 307-16.

46. Meintjes, G., et al., *Type 1 helper T cells and FoxP3-positive T cells in HIV-tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **178**(10): p. 1083-9.
47. Ruhwald, M. and P. Ravn, *Immune reconstitution syndrome in tuberculosis and HIV-co-infected patients: Th1 explosion or cytokine storm?* AIDS, 2007. **21**(7): p. 882-4.
48. Tadokera, R., et al., *Hypercytokinaemia accompanies HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome*. Eur Respir J, 2011. **37**(5): p. 1248-59.
49. Seddiki, N., et al., *Proliferation of weakly suppressive regulatory CD4+ T cells is associated with over-active CD4+ T-cell responses in HIV-positive patients with mycobacterial immune restoration disease*. Eur J Immunol, 2009. **39**(2): p. 391-403.
50. Antonelli, L.R., et al., *Elevated frequencies of highly activated CD4+ T cells in HIV+ patients developing immune reconstitution inflammatory syndrome*. Blood, 2010. **116**(19): p. 3818-27.
51. Lawn, S.D., L.G. Bekker, and R.F. Miller, *Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals*. Lancet Infect Dis, 2005. **5**(6): p. 361-73.
52. Meintjes, G., et al., *Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings*. Lancet Infect Dis, 2008. **8**(8): p. 516-23.
53. Dautremer, J., et al., *A new presentation of immune reconstitution inflammatory syndrome followed by a severe paradoxical reaction in an HIV-1-infected patient with tuberculous meningitis*. AIDS, 2007. **21**(3): p. 381-2.
54. Manabe, Y.C., et al., *Unmasked tuberculosis and tuberculosis immune reconstitution inflammatory disease: a disease spectrum after initiation of antiretroviral therapy*. J Infect Dis, 2009. **199**(3): p. 437-44.

55. Leone, S., et al., *Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review*. Int J Infect Dis, 2010. **14**(4): p. e283-91.
56. Pepper, D.J., et al., *Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series*. Clin Infect Dis, 2009. **48**(11): p. e96-107.
57. Phillips, P., et al., *Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up*. Clin Infect Dis, 2005. **41**(10): p. 1483-97.
58. Haddow, L.J., et al., *Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected individuals: proposed clinical case definitions*. Lancet Infect Dis, 2010. **10**(11): p. 791-802.
59. Shelburne, S.A., 3rd, et al., *The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related Cryptococcus neoformans disease in the era of highly active antiretroviral therapy*. Clin Infect Dis, 2005. **40**(7): p. 1049-52.
60. Dean, G.L., et al., *Transient clinical deterioration in HIV patients with Pneumocystis carinii pneumonia after starting highly active antiretroviral therapy: another case of immune restoration inflammatory syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(12): p. 1670; author reply 1670.
61. Barry, S.M., et al., *Immune reconstitution pneumonitis following Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected subjects*. HIV Med, 2002. **3**(3): p. 207-11.
62. Koval, C.E., et al., *Immune reconstitution syndrome after successful treatment of Pneumocystis carinii pneumonia in a man with human immunodeficiency virus type 1 infection*. Clin Infect Dis, 2002. **35**(4): p. 491-3.

63. Wislez, M., et al., *Acute respiratory failure following HAART introduction in patients treated for Pneumocystis carinii pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(5): p. 847-51.
64. Godoy, M.C., et al., *Organizing pneumonia as a manifestation of Pneumocystis jiroveci immune reconstitution syndrome in HIV-positive patients: report of 2 cases*. J Thorac Imaging, 2008. **23**(1): p. 39-43.
65. Bag, A.K., et al., *JC virus infection of the brain*. AJNR Am J Neuroradiol, 2010. **31**(9): p. 1564-76.
66. Sidhu, N. and J.A. McCutchan, *Unmasking of PML by HAART: unusual clinical features and the role of IRIS*. J Neuroimmunol, 2010. **219**(1-2): p. 100-4.
67. Torok, M.E., A. Kambugu, and E. Wright, *Immune reconstitution disease of the central nervous system*. Curr Opin HIV AIDS, 2008. **3**(4): p. 438-45.
68. Tan, K., et al., *PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids*. Neurology, 2009. **72**(17): p. 1458-64.
69. Safdar, A., et al., *Fatal immune restoration disease in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: impact of antiretroviral therapy-associated immune reconstitution*. Clin Infect Dis, 2002. **35**(10): p. 1250-7.
70. Karavellas, M.P., et al., *Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful highly active antiretroviral therapy*. J Infect Dis, 1999. **179**(3): p. 697-700.
71. French, M.A., P. Price, and S.F. Stone, *Immune restoration disease after antiretroviral therapy*. AIDS, 2004. **18**(12): p. 1615-27.
72. Karavellas, M.P., et al., *Immune recovery vitritis and uveitis in AIDS: clinical predictors, sequelae, and treatment outcomes*. Retina, 2001. **21**(1): p. 1-9.

73. von Both, U., et al., *Acute cytomegalovirus colitis presenting during primary HIV infection: an unusual case of an immune reconstitution inflammatory syndrome*. Clin Infect Dis, 2008. **46**(4): p. e38-40.
74. Huiras, E., et al., *Cutaneous manifestations of immune reconstitution inflammatory syndrome*. Curr Opin HIV AIDS, 2008. **3**(4): p. 453-60.
75. Tsang, C.S. and L.P. Samaranayake, *Immune reconstitution inflammatory syndrome after highly active antiretroviral therapy: a review*. Oral Dis, 2010. **16**(3): p. 248-56.
76. Connick, E., et al., *Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi sarcoma during potent antiretroviral therapy*. Clin Infect Dis, 2004. **39**(12): p. 1852-5.
77. Letang, E., et al., *Predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome-associated with kaposi sarcoma in mozambique: a prospective study*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010. **53**(5): p. 589-97.
78. Rizos, E., A.A. Drosos, and J.P. Ioannidis, *Isolated intraparotid Kaposi sarcoma in human immunodeficiency virus type 1 infection*. Mayo Clin Proc, 2003. **78**(12): p. 1561-3.
79. Nathan, R.V., *Suspected immune reconstitution inflammatory syndrome associated with the proliferation of Kaposi's sarcoma during HAART*. AIDS, 2007. **21**(6): p. 775.
80. Godoy, M.C., et al., *Imaging features of pulmonary Kaposi sarcoma-associated immune reconstitution syndrome*. AJR Am J Roentgenol, 2007. **189**(4): p. 956-65.
81. Pal, J., et al., *Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with acquired immunodeficiency syndrome-related gastrointestinal limited Kaposi's sarcoma presenting as acute intestinal obstruction: a case report*. J Med Case Reports, 2011. **5**: p. 327.

82. Leidner, R.S. and D.M. Aboulaflia, *Recrudescence Kaposi's sarcoma after initiation of HAART: a manifestation of immune reconstitution syndrome*. AIDS Patient Care STDS, 2005. **19**(10): p. 635-44.
83. Weir, A. and M. Wansbrough-Jones, *Mucosal Kaposi's sarcoma following protease inhibitor therapy in an HIV-infected patient*. AIDS, 1997. **11**(15): p. 1895-6.
84. Crane, M., G. Matthews, and S.R. Lewin, *Hepatitis virus immune restoration disease of the liver*. Curr Opin HIV AIDS, 2008. **3**(4): p. 446-52.
85. Haddow, L.J., et al., *Defining immune reconstitution inflammatory syndrome: evaluation of expert opinion versus 2 case definitions in a South African cohort*. Clin Infect Dis, 2009. **49**(9): p. 1424-32.
86. Meintjes, G., et al., *Novel relationship between tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome and antitubercular drug resistance*. Clin Infect Dis, 2009. **48**(5): p. 667-76.
87. Marais, S., et al., *Management of patients with the immune reconstitution inflammatory syndrome*. Curr HIV/AIDS Rep, 2009. **6**(3): p. 162-71.
88. Meintjes, G., et al., *Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome*. AIDS, 2010. **24**(15): p. 2381-90.
89. Meintjes, G. and L. Lynen, *Prevention and treatment of the immune reconstitution inflammatory syndrome*. Curr Opin HIV AIDS, 2008. **3**(4): p. 468-76.
90. World Health Organization., *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach - 2010 revision*. 2010 rev. ed. 2010, Geneva: World Health Organization. 145 p.

91. World Health Organization., *Rapid advice : diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children : December 2011*. 2011, Geneva: World Health Organization. 44 p.
92. Martin-Blondel, G., et al., *Is maraviroc beneficial in paradoxical progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome management?* AIDS, 2009. **23**(18): p. 2545-6.
93. Johnson, T. and A. Nath, *Immune reconstitution inflammatory syndrome and the central nervous system*. Curr Opin Neurol, 2011. **24**(3): p. 284-90.
94. Sitapati, A.M., et al., *Treatment of HIV-related inflammatory cerebral cryptococcoma with adalimumab*. Clin Infect Dis, 2010. **50**(2): p. e7-10.