proLékaře.cz | 26.4.2024

Přehled vývoje okulárních oportunních infekcí u HIV pozitivních pacientů

Kožner P.[1,3], Machala L.[2], Filouš A.[3], Brožek B.[1]

[1]Oční oddělení, FN Bulovka, Praha, primář MUDr. Břetislav Brožek, CSc.
[2]Klinika infekčních nemocí, FN Bulovka, Praha, primářka MUDr. Hana Roháčová, Ph.D.
[3]Oční klinika dětí a dospělých UK 2. LF, FN Motol, Praha, přednostka prof. MUDr. Dagmar Dotřelová, CSc.

Oční komplikace postihují kolem 70–80 % všech HIV pozitivních pacientů a náleží tak k nejčastějším u infekce HIV. K nejzávažnějším z nich patří některé oportunní infekce, jejichž výskyt je vázán na stadium hlubokého imunodeficitu a které, zvláště nejsou-li správně a včas rozpoznány, mohou závažným způsobem poškodit zrak.

V časných stadiích HIV infekce s hodnotami CD4+ T lymfocytů > 300/μl (dále jen CD4) je oční postižení související s HIV infekcí velmi vzácné, při rozvinutém onemocnění (CD4 < 300/μl) nalézáme okulární komplikace často.

V poslední dekádě se především díky zavedení nových léčebných schémat, tzv. kombinované antiretrovirové terapie (combined AntiRetroviral Therapy, cART), změnil výskyt i charakter jednotlivých oportunních onemocnění včetně těch, které postihují oko. Kombinovanou antiretrovirovou terapií se rozumí kombinace 3 antiretrovirových léků ze 2 různých skupin, obvykle 2 nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI) + 1 inhibitor proteázy (PI) nebo 1 nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NNRTI). Díky cART lze u většiny pacientů dlouhodobě stabilizovat imunitní stav nebo dokonce zásadně zvrátit progresi imunodeficitu. V rozvinutých zemích proto výrazně ubylo HIV pozitivních pacientů s hlubokým munodeficitem.

Přes tento významný pokles incidence oportunních infekcí se s nimi nadále setkáváme – jednak při prvních manifestacích do té doby nerozpoznaného onemocnění virem HIV, nebo naopak v pozdních fázích onemocnění u pacientů s rezistencí na cART.

Právě v souvislosti se zavedením cART se navíc objevil zvláštní průběh oportunních infekcí v rámci tzv. IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, česky imunorestituční zánětlivý syndrom). IRIS je zvláštní typ prudké patologické zánětlivé reakce organismu, která se objevuje v souvislosti se zahájením terapie cART a paradoxně způsobuje zhoršení preexistujících či dokonce manifestaci latentních oportunních infekcí, jako jsou herpetické infekce, toxoplazmóza nebo mykobakteriózy. IRIS postihuje přibližně třetinu pacientů příznivě odpovídajících na zahájení kombinované antiretrovirové léčby, u části z nich se projeví oční symptomatologií. Mechanismus vzniku IRIS není dosud zcela jasný, příčinou je pravděpodobně robustní imunologická odpověď podmíněná prudkým zlepšením funkce celulární imunity vedoucí k intenzivní zánětlivé reakci na preexistující latentní infekci. Klinické projevy některých oportunních infekcí probíhajících v rámci IRIS se mohou značně lišit od klasických forem, příkladem je infekce lidským cytomegalovirem (CMV). V průběhu IRIS obvykle není nutné cART přerušovat, ovšem při závažném průběhu s hrozícím ireverzibilním poškozením (např. intraokulární CMV infekce), je nutné cART dočasně přerušit a zahájit specifickou terapii cílenou na zvládnutí infekce. Po zvládnutí oportunní infekce při IRIS je obvykle třeba paralelně se znovuzahájením cART pokračovat v dlouhodobé profylaktické léčbě této infekce.

Při infekčních onemocněních HIV pozitivního jedince obecně je třeba brát v úvahu menší doprovodnou zánětlivou reakci organismu, protahovanou odpověď na léčbu a daleko pravděpodobnější vznik recidivy takového onemocnění. Význam správné diagnózy je o to větší, že některé oční infekční manifestace mohou být také prvním symptomem doposud skrytě probíhající infekce HIV.

V následujícím textu bychom chtěli podat stručný popis některých okulárních infekčních komplikací, které se u HIV pozitivních pacientů mohou vyskytnout a jejichž správné a včasné rozpoznání je rozhodující pro záchranu zraku těchto pacientů.

Infekce lidským cytomegalickým virem (CMV)

Lidský cytomegalický virus je DNA virus ze skupiny herpetických virů. CMV sérologie je pozitivní až u 60 % dospělé populace aglomerací západního světa. U injekčních narkomanů byla koncem 80. let zaznamenána ještě vyšší, cca 75 %, a v populaci homosexuálních mužů dokonce nad 95 %.

Před zavedením cART byla CMV retinitida nejčastější okulární oportunní infekcí sdruženou s AIDS postihující přibližně 20–40 % pacientů s AIDS. CMV retinitida se vyskytuje u pacientů v hlubokém imunodeficitu s CD4 < 50/μl.

V současné době díky časnějšímu záchytu HIV infekce a také díky zavedení cART se incidence postižení pacientů CMV retinitidou snížila cca o 80 % a pohybuje se pod 5 %.

Na přítomnost CMV retinitidy upozorní většinou pacient sám stížností na poruchu vidění a diagnózu obvykle stanoví oftalmoskopický nález. Patologické změny na očním pozadí začínají obvykle periferně a postupují na zadním pólu, až zasáhnou oblast makuly nebo papilu zrakového nervu. Na očním pozadí jsou patrná zrnitě ohraničená žlutobílá ložiska doprovázená perivaskulárními exsudáty a hemoragiemi (cottage cheese and ketchup). Na rozdíl od vatovitých exsudátů při HIV retinopatii nemají změny na očním pozadí při CMV infekci tendenci regredovat. Ložiska se naopak zvětšují, propagují se podél arkád a splývají. Může se objevit vaskulitida, vitritida i papilitida, která je charakterizována zvláště rychlou progresí.Vyšetření polymerázovou řetězovou reakcí na CMV DNA v nitrooční tekutině, krvi či moči je obvykle pozitivní.

Při CMV infekci v rámci IRIS probíhá onemocnění především pod obrazem vitritidy či panuveitidy. Změny na očním pozadí nebývají výrazné a pokus o průkaz CMV v nitrooční tekutině je obvykle negativní.

U pacientů s počtem CD4 > 50/μl se CMV retinitida vyskytuje velice zřídka, ale u imunodeficitních pacientů s retinitidou a CD4 50–100/μl by měla být tato diagnóza zvažována v dife-

proLékaře.cz | 26.4.2024

renciální diagnostice. I když CMV retinitida obyčejně dobře reaguje na iniciální terapii, je případné časné rozpoznání rekurentní infekce důležité. Rekurentní infekce bývá velmi nenápadná, reaktivace začínají časně na okrajích starých lézí jako bělavé zóny s doprovodnými hemoragiemi a mají spíše tendenci progredovat velmi nenápadně a pomalu. Pokud není léčena, plíživě se šíří a končí destrukcí sítnice a slepotou. Základem léčby je celkové podání anti-CMV chemoterapeutik ganciklovirу nebo foskarnetu. U případů s centrálním postižením a velkým rizikem ztráty zraku je indikováno zavedení intraokulárního implantátu s ganciklovirem, který se vyměňuje jednou za 6–8 měsíců a perorální léčba valganciklovirem.

Infekce virem varicela zoster (VZV)

Herpes zoster je u HIV pozitivních pacientů velmi časté onemocnění, uvádí se, že 25 % všech pacientů prodělá alespoň jednu ataku onemocnění. Incidence onemocnění virem varicela zoster je v populaci HIV pozitivních 15–25krát vyšší než v normální populaci a 3–7krát častější než je běžné ve starších věkových skupinách, kde je běžný. Pásový opar se vyskytuje již od fáze mírného imunodeficitu (CD4 < 500/μl) a s prohlubujícím se imunodeficitem stoupá tendence k recidivám, postižení více dermatomů nebo ke generalizaci. Na rozdíl od jiných očních komplikací při HIV infekci nedošlo po zavedení cART k významnému poklesu výskytu herpes zoster, dokonce se zdá, že výskyt postherpetických neuralgií má mírně stoupající tendenci. K propuknutí infekce VZV může také dojít v rámci IRIS.

Onemocnění většinou začíná silnou neuralgickou bolestí, která se může objevit i několik dní před erupcí kožních eflorescencí, které mají charakter vezikulobulózní vyrážky.

Herpes zoster může mít zvláště při erupci v orofaciální oblasti řadu komplikací, jako je herpes zoster ophthalmicus s postižením víček, spojivky či rohovky, s následnými rohovkovými jizvami či postherpetickými neuralgiemi. Dále se může rozvinout přední i zadní uveitida, progresivní retinální nekróza (vyskytující se jak u imunokompetentních, tak i imunodeficitních pacientů), retrobulbární neuritida a parézy okohybných nervů. K většině těchto komplikací dochází během druhého týdne od erupce kožních projevů. V případech progresivní retinální nekrózy vznikají v periferii sítnice mnohočetné bělavé opacity, které se během několika dnů proměňují v retinální nekrosu, vzniká proliferativní vitreoretinopatie s odchlípením sítnice, rychle se rozvíjí ztráta zraku. U pacientů s VZV v rámci onemocnění HIV je rovněž popisován výskyt Ramsay-Huntova syndromu s postižením n. facialis a sluchového nervu s hypakusí, závratí a nystagmem.

Pokud se pásový opar objeví u mladších jedinců, může být projevem počínající manifestace HIV.

Klinický obraz onemocnění je obvykle natolik charakteristický, že v praxi většinou stačí pro správné stanovení diagnózy. V nejasných případech lze VZV izolovat z obsahu nezkalených puchýřků kultivačně, nebo prokazovat přítomnost virové DNA pomocí PCR metody.

Kauzálním lékem VZV infekce je acyklovir podávaný celkově per os po dobu 7 až 10 dnů, případně famciklovir nebo valaciklovir. Při nitroočním postižení je nutné podávat acyklovir intravenózně.

Syfilis

Syfilis a HIV jsou častou koinfekcí, protože obě choroby mají obdobnou epidemiologii a společné rizikové faktory. Aktivní syfilis zvyšuje riziko přenosu HIV a podobný vztah platí i naopak vzhledem k výskytu slizničních ulcerací genitálu.

V posledním desetiletí výskyt koinfekce HIV a lues opět, po určitém přechodném zlepšení situace koncem osmdesátých let, výrazně stoupá; příčinou tohoto vzestupu je opětovný nárůst rizikového chováním některých sociálních skupin.

Asi 15 % pacientů s diagnózou syfilis je současně HIV pozitivních, a proto by měl být každý HIV pozitivní vyšetřen na přítomnost syfilis a naopak.

U HIV pozitivních pacientů je klinická manifestace syfilis obvykle atypická. Primární stadium je často asymptomatické, průběh choroby a přechod do dalších stadií však bývá rychlejší a agresivnější, s častějším výskytem neurologických a očních komplikací.

Nálezy při očním postižení jsou různorodé a zahrnují uveitidu, chorioretinitidu, retinalní vaskulitidu a papilitidu. Oční postižení syfilis může být jak jednostranné, tak oboustranné, a bývá ve vysokém procentu asociované s jiným postižením CNS.

Diagnóza lues je založena na sérologickém vyšetření, ovšem u imunodeficitních pacientů mohou být sérologické testy falešně negativní, a to jak v primárním, tak i v sekundárním stadiu.

Vzhledem k rychlejšímu a agresivnějšímu průběhu syfilis u imunodeficitních jedinců musí být terapie včasná a energická. Všichni pacienti s aktivním onemocněním musí být přeléčeni antibiotiky, nejlépe penicilinové řady, a vzhledem k vyššímu riziku recidivy je nutné jejich dlouhodobé sledování. Eliminace syfilis vyžaduje aplikaci penicilinu nejméně 14 dní.

Toxoplazmóza

Séroprevalence toxoplazmózy je v západoevropské i české populaci vysoká, pohybuje se mezi 20 až 60 %. K infekci dochází při konzumaci nedostatečně tepelně upraveného masa či kontaktu s nakaženou kočkou. Na rozdíl od imunokompetentních pacientů, kde infekce probíhá většinou latentně nebo s mírnou lymfadenopatií, je u imunosuprimovaných daleko pravděpodobnější těžký průběh s vážnými komplikacemi, jako je postižení mozku či chorioretinitida.

Okulární postižení toxoplazmózou se v polovině 90. let objevovalo v 0,75–1 % HIV pozitivních pacientů. Za poslední dekádu lze díky užívání cART a chemoprofylaxi kotrimoxazolem očekávat další pokles v incidenci toxoplazmových infekcí u HIV pozitivních pacientů přibližně o 50 %.

Okulární postižení je nejčastější extracerebrální manifestací toxoplazmové infekce, většinou je ale sdruženo s postižením CNS.

Subjektivní příznaky toxoplazmové chorioretinitidy jsou bolesti oka a porucha vizu. Na očním pozadí jsou patrné většinou okrouhlé, bílé, edematózně „nadýchané“ léze, s doprovodnou vitritidou či panuveitidou. Někdy se v okolí léze zachytí stará jizva po proběhlé asymptomatické atace onemocnění.

U pacientů s HIV infekcí je diferenciálně diagnosticky třeba odlišit především CMV retinitidu a HIV retinopatii. Doprovodné hemoragie nebývají při oční toxoplazmóze tak časté jako u CMV retinitid, naopak prosakování při florescenční angiografii je u toxoplazmových lézí výraznější. U HIV infikovaných je častější multifokální chorioretinitida i oboustranné postižení očí.

Vzhledem k tomu, že toxoplazmová infekce oka je u imunodeficitních jedinců obvykle sdružená s toxoplazmovou infekcí CNS, která neléčená je fatálním onemocněním, je třeba kontaktovat infekcionistu, aby mohla být zahájena včasná a energická léčba. Režimem prvé volby je kombinace sulfadiazin + pyrimethamin.

Kaposiho sarkom

Kaposiho sarkom (KS) je vysoce vaskularizovaný tumor, jehož etiologie je dávána do souvislosti s působením herpetického viru HHV 8. Vyskytuje se nejčastěji v souvislosti s pokročilou infekcí HIV. V souvislosti s příchodem infekce HIV došlo v rozvinutých zemích koncem 80. let k nárůstu incidence KS z 0,5 až na cca 30 případů na 100 000 obyvatel a rok, poté však s nástupem cART došlo v průběhu 90. let k prudkému

proLékaře.cz | 26.4.2024

poklesu incidence pod 3 na 100 000 obyvatel a rok. Jiná je však situace v subsaharské Africe, kde stále incidence KS v souvislosti s extenzivní epidemií HIV narůstá a tvoří dokonce přes 30 % všech registrovaných nádorů dospělé populace a 10 % všech nádorů dětí.

V očním lékařství se KS nejčastěji objevuje na kůži víček a na spojivce ve formě červenohnědých uzlíků až makul, které však mohou být kdekoliv na těle a může dojít i k infiltraci vnitřních orgánů.

Terapie KS spočívá v prvé řadě v úpravě imunodeficitu pomocí cART a lokální nebo systémové protinádorové léčbě. U izolovaných drobných kožních lézí lze použít odstranění chirurgickou excizí nebo laserem, aplikaci tekutého dusíku nebo lokální injekční aplikaci vinkristinu. Celkové podávání chemoterapie je indikováno u pacientů s rozsáhlejším kožním nebo viscerálním postižením.

V ČR je dnes zachycení KS oftalmology mimo specializovaná centra raritní.

HIV retinopatie

HIV retinopatie není infekční komplikací, zde je však uvedena z důvodů diferenciálně diagnostických. Vyskytuje se především u HIV pozitivních osob v hlubokém imunodeficitu s počtem CD4 < 200/μl.

Jedná se o mikroangiopatii s nejasnou patogenezí vzniku, za nejpravděpodobnější se považuje imunokomplexová vaskulitida. V jejím průběhu vznikají mikroaneuryzmata a hemoragie, jejichž důsledkem jsou výpadky kapilární perfuze sítnice.

Před érou cART se vyskytovala až u 70 % pacientů ve stadiu AIDS, v současné době její výskyt díky úspěchů terapie cART výrazně poklesl. V méně pokročilých stadiích HIV infekce se tato porucha vyskytuje vzácně, u pacientů s počty CD4 > 500/μl je nalézána v méně než 1 %.

HIV retinopatie může být náhodným nálezem při kontrolách očního pozadí. Nález je benigní povahy bez subjektivních klinických projevů a neznamená ohrožení zraku. Výjimečně bývají přítomné drobné skotomy odpovídající rozsahu ložisek.

Na očním pozadí se nacházejí vatovitá ložiska (cotton-wool spots), která odpovídají mikroinfarktům vrstvy nervových vláken a svým charakterem připomínají postižení sítnice při jiných systémových onemocněních, jako je diabetes mellitus nebo systémová hypertenze. Vatovitá ložiska často v průběhu několika týdnů spontánně mizí, dochází ale k častým relapsům jinde. Vzhledem k nepřítomnosti subjektivních obtíží a spontánnímu ústupu nálezu na očním pozadí nevyžaduje HIV retinopatie léčbu. Její význam je především diferenciálně diagnostický a obvykle znamená progresi HIV infekce. Projevy HIV retinopatie je třeba u pacientů s hlubokým imunodeficitem odlišit především od příznaků infekční retinitidy, kde je agresivní průběh s rychlým rozvojem ztráty zraku. U pacientů léčených cART může výskyt HIV retinopatie signalizovat selhání terapie. Nález vatovitých exsudátů na očním pozadí připomínajících HIV retinopatii se může objevit také při léčbě interferonem-α.

Ostatní oportunní okulární infekce

Z dalších okulárních oportunních infekcí, které mohou postihnout HIV pozitivní jedince s hlubokým imunodeficitem, uveďme především infekce způsobené virem Herpes simplex typu 1, který může způsobit v oční lokalizaci výsev eflorescencí na víčkách, keratokonjunktivitidu, iritidu či vzácně progresivní akutní retinální nekrosu. Dále lze jmenovat kryptokoková, kandidová, mykobakteriová, mikrosporidiová či pneumocystová postižení oka. Výskyt těchto komplikací je však vzácný a jejich podrobnější popis by přesahoval rámec tohoto sdělení.

Závěr

Od poloviny devadesátých let, kdy byla zavedena do praxe vysoce účinná kombinovaná antiretrovirová terapie, došlo v rozvinutých zemích k výraznému poklesu výskytu okulárních oportunních infekcí u pacientů s HIV infekcí. Tento trend nejlépe ukazuje prudký pokles výskytu CMV retinitid u HIV pozitivních jedinců. V rozvojových zemích, kde je dostupnost antiretrovirové léčby stále velmi obtížná však bohužel tento příznivý trend dosud zaznamenán nebyl. Uvádí se, že z ekonomických důvodů má ke kombinované antiretrovirové terapii celosvětově přístup maximálně 25 % všech pacientů, kteří jsou k této léčbě indikováni.

Dále je nutné poznamenat, že se v souvislosti se zavedením kombinované antiretrovirové terapie objevila nová klinická jednotka – tzv. imunorestituční zánětlivý syndrom (IRIS). IRIS je pravděpodobně způsoben prudkou zánětlivou reakcí na již preexistující latentní oportunní infekci při náhlé restituci celulární imunity pacienta léčeného kombinovanou antiretrovirovou terapií.

Přes významný pokles v incidenci okulárních oportunních infekcí v rozvinutých zemích stále existují pacienti, u kterých se okulární komplikace mohou objevit. Jsou to především pacienti, u nichž může být okulární oportunní infekce prvním klinickým projevem přítomnosti infekce HIV, dále pacienti s rezistencí ke kombinované antiretrovirové terapii, ale také někteří pacienti s hlubokým imunodeficitem, kteří odmítají léčbu.

Úzká spolupráce oftalmologa s infekcionistou tak může významně přispět k záchraně zraku či odhalení HIV pozitivity u některých nakažených. Z těchto důvodů je třeba příznaky těchto očních komplikací stále znát a trvale jim věnovat pozornost.

Literatura u autorů

MUDr. Pavel Kožner
Oční oddělení, FNB
Budínova 2
180 81 Praha 8
tel.:+420-266-083-083
e-mail: pavel.kozner@gmail.com