

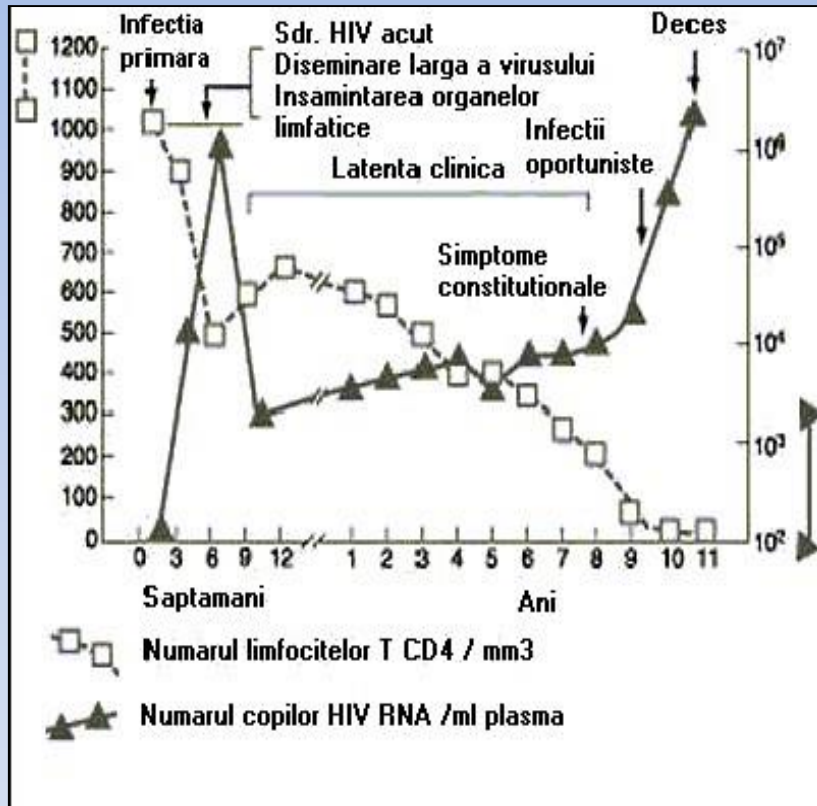


# INFECȚIA HIV/SIDA 2

# Etapele clinice ale infecției HIV

## I. Etapa inițială a infecției HIV

### (infecția HIV acută, sindromul retroviral acut)



➤ HIV se replică intens la nivelul ganglionilor limfatici ⇒ viremie ⇒ toate organele și țesuturile organismului gazdă (inclusiv la nivelul sistemului nervos).

➤ Limfocite T-CD<sub>4</sub> infectate sunt distruse progresiv ⇒ numărul lor scade, de multe ori sub 200/mm<sup>3</sup> ⇒ posibilă apariția infecțiilor oportuniste.

➤ ulterior viremia scade și limfocitele T-CD<sub>4</sub> cresc la valori apropiate de normal.

➤ la 6-12 săptămâni de la infectare ⇒ anticorpul HIV ⇒ este posibil diagnosticul serologic al infecției HIV.

### Clinic - Sindromul retroviral acut

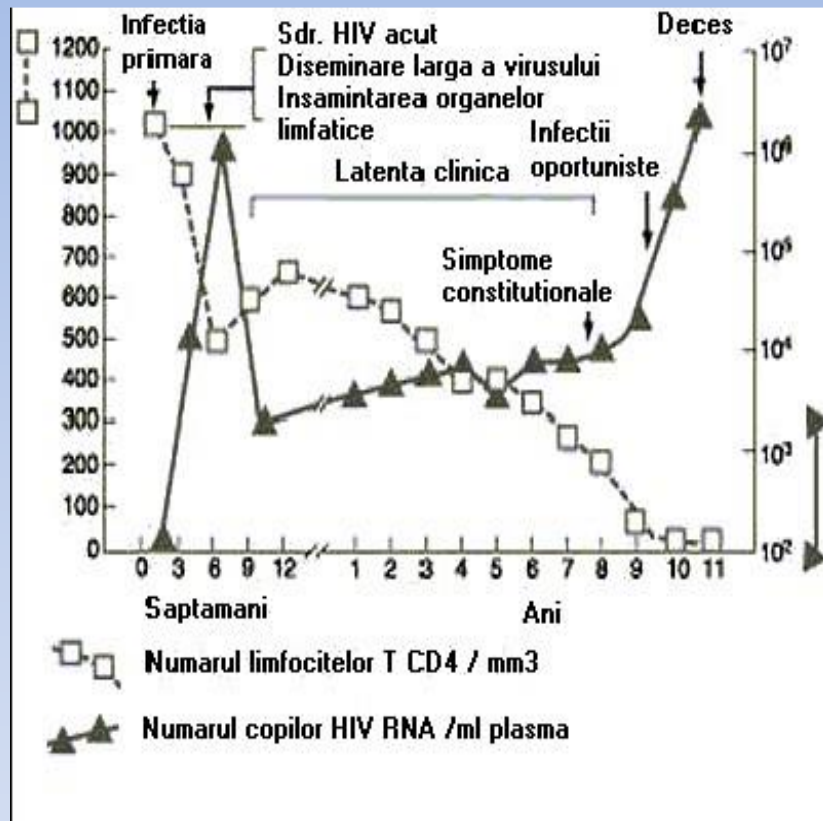
➤ apare la 50-70% din persoanele infectate HIV în ultimele 3-6 săptămâni.

# Sindroame clinice de debut

- **Sindromul retroviral acut:**
  - Sindromul mononucleozic-like
  - Sindromul pseudogripal
  - Sindromul de limfadenopatie generalizată persistentă
- **Sindrom neurologic cu:**
  - AIDS demenția complex
  - Neuropatie vacuolară
  - Neuropatie periferică
  - Leucoencefalopatie multifocală progresivă
- **Sindroame paraneoplazice:**
  - Sarcom Kaposi
  - Wasting sindrom
  - Limfoame Hodgkin sau non-Hodjkin
  - Candidoze: esofagiene, sistemice
- **Sindrom de afectare pulmonară:** pneumocistoză
- **Sindrom digestiv:** boală diareică cronică



# II. Etapele timpurie și medie ale infecției HIV (infecția cronică)



- durează în medie 10 ani (în absența tratamentului specific).
- relativă stabilitate fiziopatologică și clinică.
- HIV este cantonat la nivelul ganglionilor limfatici
  - în ggl. limfatici, încărcătura virală e mult mai mare decât în plasmă.
- încărcătura virală plasmatică se menține la un nivel relativ constant.
- numărul limfocitelor T-CD<sub>4</sub> se menține relativ constant :
  - distrucția lor continuă este compensată printr-o producție crescută.
  - scad lent, cu aproximativ 50 celule /mm<sup>3</sup> /an.

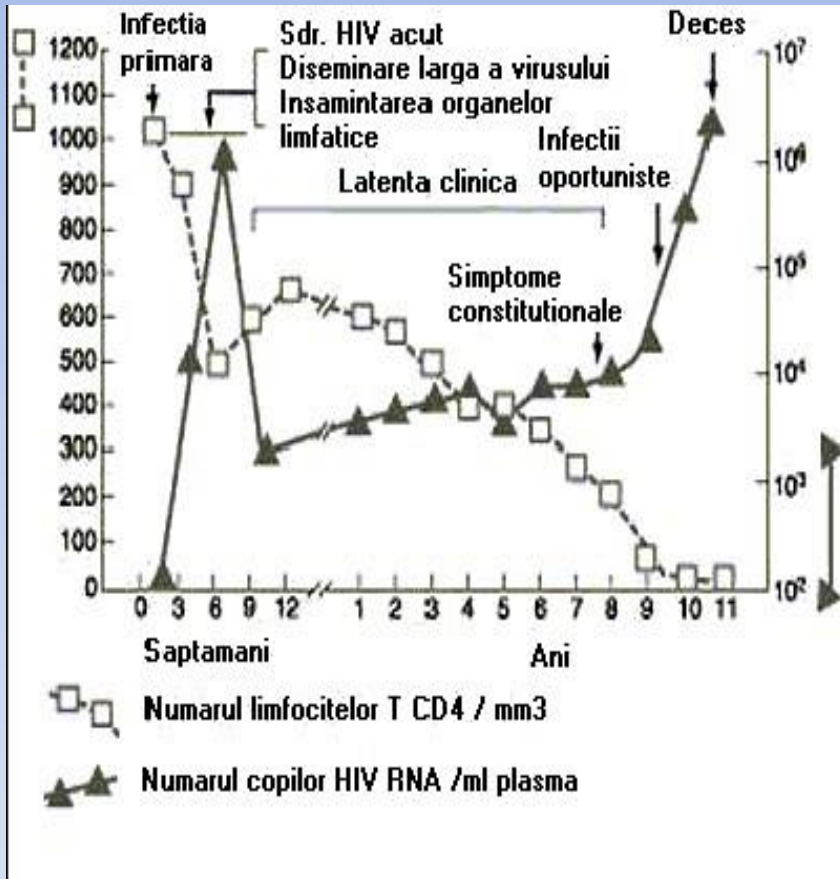
## **Clinic = 1. Stadiul asimptomatic**

- simptomatologia: adenopatie generalizată persistentă.

## **Clinic = 2. Stadiul simptomatic timpuriu**

- ❖ nivelul CD4 este între 500-200 /mm<sup>3</sup>.
  
- ❖ apar simptome nespecifice (constituționale):
  - febră persistentă >1 lună fără cauze aparente;
  - diaree > 1 lună;
  - scădere nejustificată în greutate >10 %.
  
- ❖ pot apare infecțiile oportuniste minore:
  - candidoză
  - leucoplazia păroasă a limbii
  - herpes zoster
  - moluscum contagiosum, etc

# III. Stadiul tardiv (SIDA)



structura ganglionilor limfatici se dezorganizează



HIV este eliberat în cantități mari în circulație



- încărcătura virală crește progresiv (>100.000/mm<sup>3</sup>)
- numărul limfocitelor T-CD<sub>4</sub> scade sub 200/mm<sup>3</sup>



imunodepresie severă



- infecții oportuniste
- neoplazii



deces

# Clasificarea infecției HIV (CDC Atlanta – 1993)

	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
	Asimptomatica sau liamfadenopatie generalizata persistenta sau infectie acuta HIV	Simptomata (nu A sau C)	Conditii definatorii SIDA
> 500 celule/mm <sup>3</sup>	<b>A1</b>	<b>B1</b>	<b>C1</b>
200 – 499 celule/mm <sup>3</sup>	<b>A2</b>	<b>B2</b>	<b>C2</b>
< 200 celule/mm <sup>3</sup>	<b>A3</b>	<b>B3</b>	<b>C3</b>

Toți pacienții din categoriile A3, B3 și C1-3 sunt considerați cazuri SIDA, în funcție de indicatorul "condiții definatorii SIDA" și/sau număr CD4 < 200 celule/mm<sup>3</sup>.

Condițiile simptomatice neincluse în categoria C sunt:

- atribuite infecției HIV sau indică un defect al imunității mediate celular
- infecții al căror management poate fi complicat prin infecția HIV

# Afecțiunile definitorii pentru SIDA

- **Infecții bacteriene, multiple sau recurente\***
- Candidoză bronșică, traheală sau pulmonară
- Candidoză esofagiană†
- Neoplasm cervical, invaziv§
- Coccidioidomicoză, diseminată sau extrapulmonară
- Criptococoză, extrapulmonară
- Criptosporidioză intestinală cronică (cu durată de cel puțin o lună)
- Boala citomegalovirală (cu alte localizări decât hepatică, splenică sau limfatică), cu debut la vârsta de peste o lună
- Retinita cu CMV (urmată de cecitate)†
- Encefalopatia HIV
- Infecția cu virusul Herpes simplex determinând: ulcere cronice (cu durată de peste o lună) sau bronșită, pneumonie sau esofagită (cu debut la vârsta de peste o lună)
- Histoplasmoză diseminată sau extrapulmonară
- Isosporidioză intestinală cronică (cu durată de peste o lună)
- Sarcom Kaposi†
- **Pneumonia limfoidă interstițială sau complexul hiperplazic limfoid pulmonar\*†**

\* Numai la copii cu vârsta de sub 13 ani.

† Este acceptat și un diagnostic presumpțiv.

§ Numai la adulți sau adolescenți  $\geq 13$  ani.



# Afecțiunile definitorii pentru SIDA

- Limfomul Burkitt
- Limfomul imunoblastic
- Limfomul primar cerebral
- Infecția diseminată sau extrapulmonară cu *Mycobacterium avium* complex sau *Mycobacterium kansasii*<sup>†</sup>
- Tuberculoză în orice localizare, pulmonară,<sup>†§</sup> diseminată<sup>†</sup> sau extrapulmonară<sup>†</sup>
- Infecții cu *Mycobacterium*, alte specii sau specii neidentificate, diseminată<sup>†</sup> sau extrapulmonară<sup>†</sup>
- Pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*<sup>†</sup>
- Pneumonia recidivantă<sup>†§</sup>
- Leucoencefalopatia multifocală progresivă
- Septicemie recidivantă cu *Salmonella*
- Toxoplasmoză cerebrală, cu debut la vârsta de peste o lună<sup>†</sup>
- Sindrom cașectic (wasting syndrome) atribuit HIV

\* Numai la copii cu vârsta de sub 13 ani.

<sup>†</sup> Este acceptat și un diagnostic presumpțiv.

<sup>§</sup> Numai la adulți sau adolescenți  $\geq 13$  ani.

# Clasificarea infecției HIV la adulți și adolescenți $\geq 15$ ani (WHO 2007)

Stadiul clinic 1	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Infecție HIV asimptomatică</li><li>2. Limfadenopatie persistentă generalizată (<math>&gt;1</math> cm în <math>\geq 2</math> grupuri ganglionare cu excepția regiunii inghinale, în lipsa altor cauze explicabile, persistența <math>\geq 3</math> luni)</li></ol>
Stadiul clinic 2	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Pierdere involuntară moderată din greutatea corporală (<math>&lt;10\%</math> din cea de bază; gravidele nu adăugă în greutate; în lipsa altor cauze explicabile)</li><li>2. Infecții recurente sau persistente ale tractului respirator superior (cum ar fi sinuzite, tonsilite, otite medii, faringite; eveniment curent plus unul sau mai multe în ultimele 6 luni, în absența manifestărilor clinice caracteristice infecției virale)</li><li>3. Herpes zoster</li><li>4. Cheilită angulară</li><li>5. Ulcerații orale recurente (<math>\geq 2</math> episoade în ultimele 6 luni.)</li><li>6. Erupție papuloasă pruriginoasă</li><li>7. Dermatită seboreică</li><li>8. Infecții micotice ale unghiilor (cum ar fi paronihia, onihomicoza)</li></ol>

### Stadiul clinic 3

Infecție HIV  
avansată

(AHD –  
advanced HIV  
disease)

1. Pierdere involuntară severă din greutatea corporală (>10% din cea de bază; și indicele de greutate <18,5 kg/m<sup>2</sup>; în lipsa altor cauze explicabile)
2. Diaree cronică (> 1 lună; în lipsa altor cauze explicabile)
3. Febră persistentă (>37,5<sup>0</sup>C, intermitentă sau constantă; > 1 lună; în lipsa altor cauze explicabile)
4. Candidoză orofaringiană persistentă sau recurentă (pseudomembranoasă sau eritematoasă)
5. Leucoplazie păroasă orală
6. Infecție cu *Mycobacterium tuberculosis*, localizare pulmonară
7. Infecții bacteriene severe (cum ar fi pneumonia, meningita, empiemul, piomiozita, osteomielita, artrita, septicemia, boli inflamatorii pelviene)
8. Gingivită necrotizantă acută sau periodontită necrotizantă ulcerativă
9. Anemie (<8 g/dL), neutropenie (<0,5x10<sup>9</sup>/L) sau trombocitopenie (<50x10<sup>9</sup>/L) cu durată >1 lună (în lipsa altor cauze explicabile)

**Stadiul clinic 4 SIDA**

1. **Sindromul de emaciare (wasting) HIV (Pierdere involuntară severă din greutatea corporală; >10% din cea de bază; și indicele de greutate <18,5 kg/m<sup>2</sup>; în lipsa altor cauze explicabile și una din următoarele:**
  - **diaree cronică (> 1 lună; în lipsa altor cauze explicabile) sau**
  - **febră persistentă (>37,5<sup>0</sup>C, intermitentă sau constantă; > 1 lună; în lipsa altor cauze explicabile)**
1. **Pneumonia cu pneumocystis**
2. **Pneumonie recurentă bacteriană (≥2 episoade în 6 luni)**
3. **Infecție cu virus herpes simplex (orolabială, genitală sau anorectală; >1 lună sau infecție viscerală de orice durată)**
4. **Candidoză esofagiană**
5. **Infecție cu Mycobacterium tuberculosis cu localizare extrapulmonară**
6. **Sarcom Kaposi**
7. **Infecție cu CMV (cu altă localizare decât ficat, splină sau ganglioni limfatici)**
8. **Toxoplasmoză cerebrală**
9. **Encefalopatie HIV**
10. **Cryptococoză, localizare extrapulmonară**
11. **Infecție mycobacteriană nontuberculoasă diseminată**
12. **Leucoencefalopatie multifocală progresivă**
13. **Criptosporidioză cronică (cu diaree >1 lună)**
14. **Isosporidiază cronică (cu diaree >1 lună)**
15. **Infecție micotică diseminată (coccidiomicoză sau histoplasmoză)**
16. **Sepsis recurent cu Salmonella (netifoidică)**
17. **Limfom (cerebral sau cu celule mari de tip B non-Hodgkin)**
18. **Carcinom cervical invaziv**
19. **Leişmanioză diseminată atipică**
20. **Nefropatie simptomatică HIV**
21. **Cardiomiopatie simptomatică HIV**

## CATEGORII IMUNOLOGICE DE INFECȚIE HIV (OMS, 2007)

Categorii imunologice	Valoarea CD4 funcție de vârsta pacientului			
	<11 luni (% CD4+)	12-35 luni (% CD4+)	36-59 luni (% CD4+)	>5 ani (mm <sup>3</sup> sau % CD4+)
<b>Fără supresie imunologică</b>	>35	>30	>25	>500
<b>Supresie ușoară</b>	30-35	25-30	20-25	350-499
<b>Supresie avansată</b>	25-29	20-24	15-19	200-349
<b>Supresie severă</b>	<25	<20	<15	<200 sau <15%

Pentru a calcula %CD4+ se poate folosi formula:  $\%CD4+ = \frac{\text{nr absolut CD4}}{\text{nr absolut de limfocite}} \times 100$ .



# Afecțiunile asociate infecției HIV

## ❖ reprezentate de:

- infecții oportuniste
- afecțiuni tumorale

= ambele datorate imunodepresiei.



ele vor caracteriza ultimele etape ale infecției HIV.

## A. Infecțiile oportuniste

◆ Din această categorie fac parte:

- infecțiile oportuniste propriu-zise care sunt condiționate de imunodepresie (deci nu apar la o persoană imunocompetentă);  
(ex: infecția cu *Pneumocystis carinii*).
- infecții care apar și la imunocompetenți, dar la seropozitivii HIV se manifestă diferit, de obicei mult mai grav, persistent, recidivant (ex: TBC, toxoplasmoza, infecția CMV).

① recidivarea infecțiilor asociate infecției HIV este o problemă frecventă, de aceea în multe cazuri se aplică profilaxia secundară, de obicei pentru tot restul vieții.

## A1. Infecții cu protozoare

### **Toxoplasmoza**

#### ○ La imunocompetenți:

- toxoplasmoza este de obicei subclinică sau manifestată prin limfadenopatie.
- după infecția acută, se instalează infecția latentă prin persistența toxoplasmei în organism pentru tot restul vieții, fără manifestări clinice.

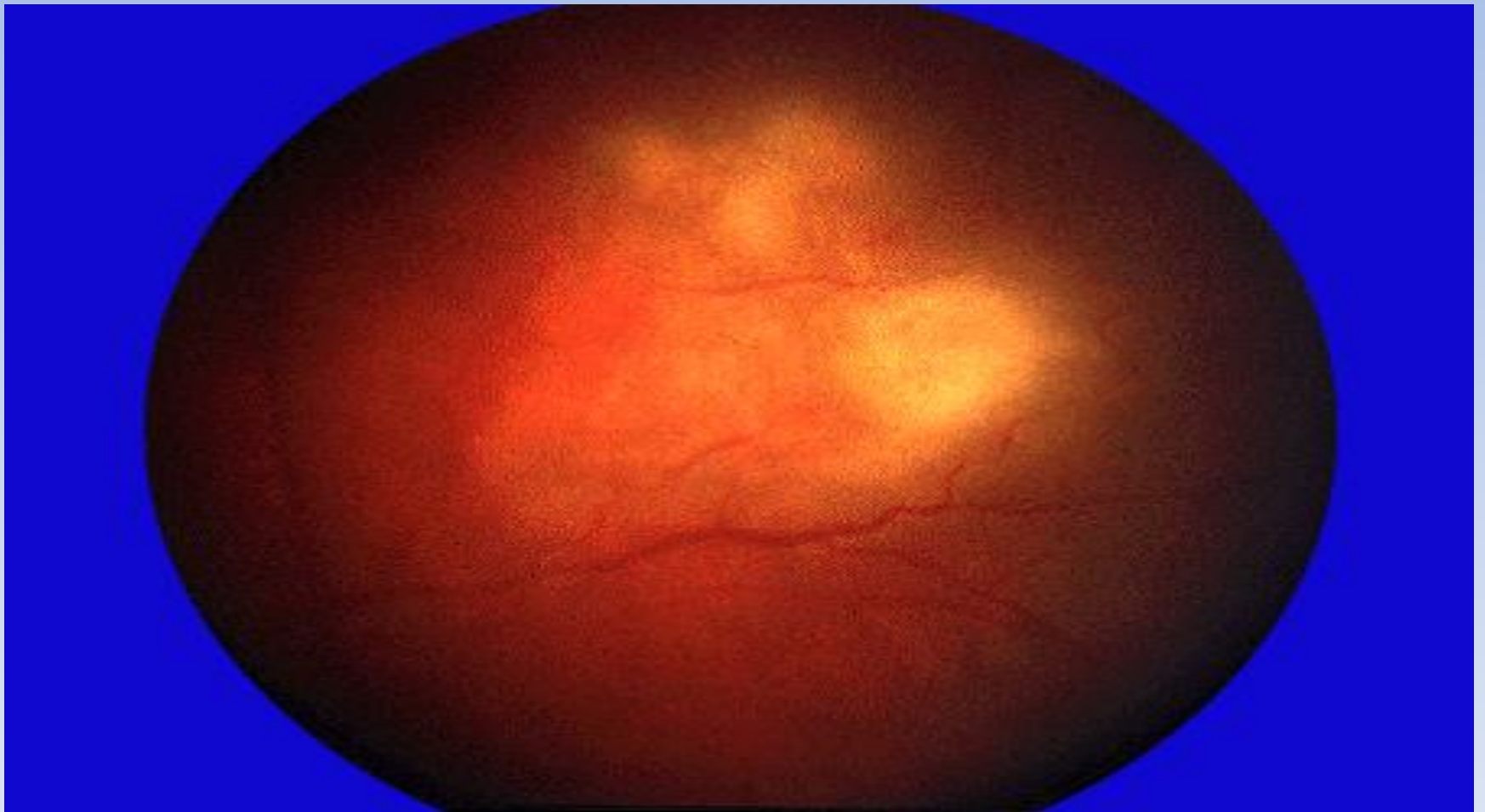
#### ○ La un seropozitivi HIV

- primoinfecția cu toxoplasma poate avea manifestări clinice cu atât mai importante cu cât imunodeficiența este mai mare.
- infecția toxoplasmozică latentă se poate reactiva (de obicei la  $CD4 < 200 / mm^3$ ) dând naștere la sindroame clinice grave.

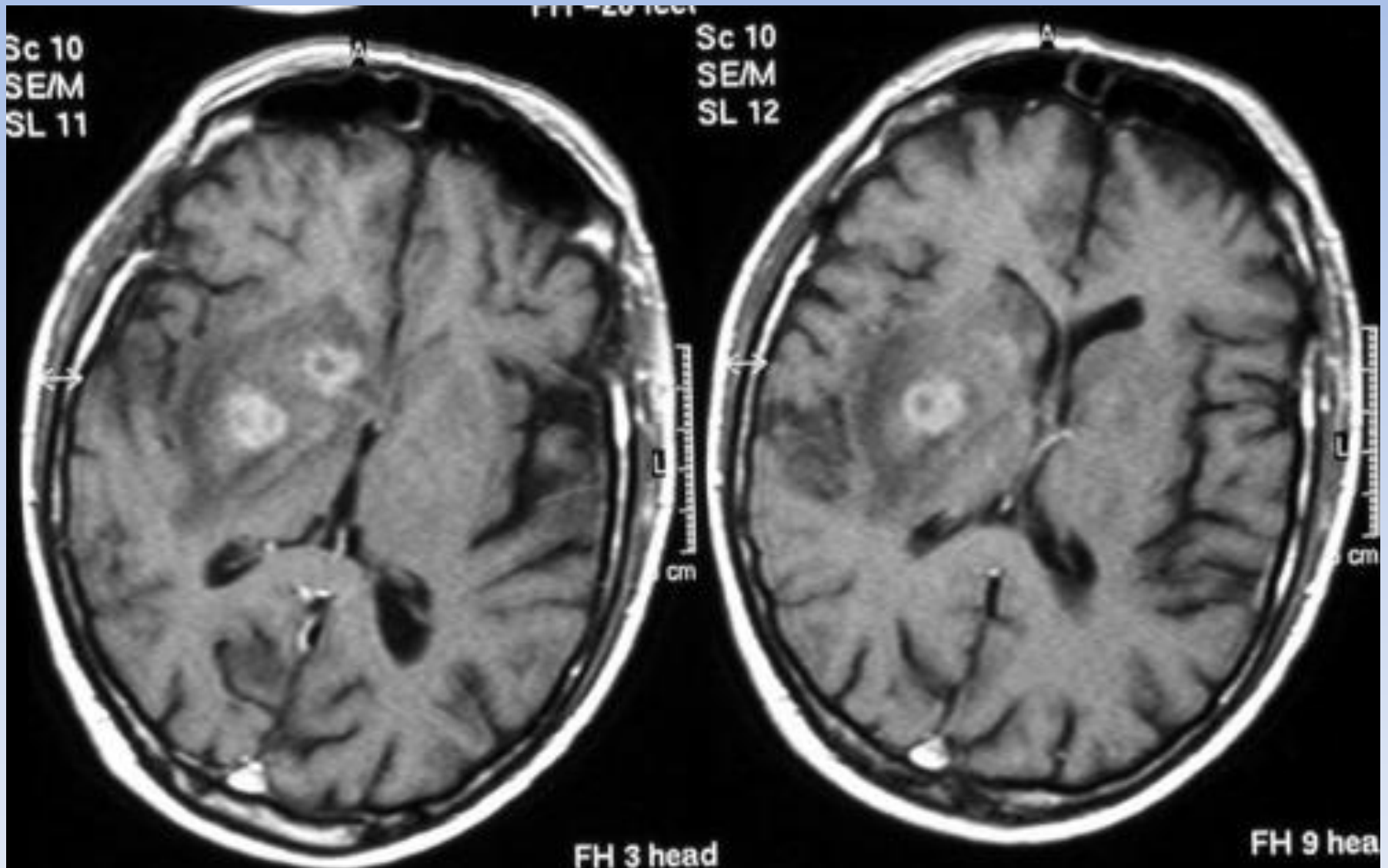
#### □ **Manifestări clinice**

- 1.) Encefalita toxoplasmozică: febră, alterarea cunoștinței, deficite neurologice focale, etc.
  - Histologic: abcese cerebrale multiple
- 2.) Pneumonia toxoplasmozică - interstițială.
- 3.) Retino-coroidita necrozantă.
- 4.) Miocardita.

# Corioretinită (toxoplasmoză)



# Toxoplasmoza cerebrală





# A1. Infecții cu protozoare

## Toxoplasmoza

❑ **Diagnosticul** se stabilește de obicei:

- serologic (prezența IgM-antitoxoplasma sau a IgG în titru crescut) în concordanță cu prezența imunodepresiei și a unor sindroame clinice sugestive.
- histologic: prezența tahizoziților în orice umoare sau țesut stabilește diagnosticul de toxoplasmoză activă.

❑ **Tratamentul**

➤ De elecție:

- Pririmetamină (25-50 mg/zi) + Sulfadiazină (1g/zi) + Acid folic (15 mg/zi), 6-8 săptămâni
- Alternativa optimă: • Trimetoprim/sulfametoxazol (10/50 mg/kg/zi), 30 zile.

❑ **Profilaxia secundară** = după un episod de toxoplasmoză cerebrală; se utilizează jumătate din dozele remediilor de elecție pentru tratamentul formei acute de toxoplasmoză, iar tratamentul durează până când nr CD4 nu va rămâne la nivel 200 celule/mm<sup>3</sup> timp de 3 luni.

❑ **Profilaxia primară** se aplică dacă IgG anti-toxoplasma sunt pozitive, iar CD<sub>4</sub> < 100 /mm<sup>3</sup>:

➤ Trimetoprim/sulfametoxazol 1-2 tb/zi, 7/7 sau 2-4 tb/zi, 3/7.

## A1. Infecții cu protozoare

Alte protozoare ce determină infecții asociate infecției HIV:

➤ *Cryptosporidium parvum*;

➤ *Isospora*;

➤ *Cyclospora*;

➤ *Microspora*.

## A2. Infecțiile fungice

### Infecția cu *Pneumocystis carinii*

*Pneumocystis carinii* (*jirovecii*) este un fung oportunist, frecvent constituent al florei respiratorii umane care la imunocompetenți nu produce manifestări clinice. În SIDA și alte imunodepresii induce - fie ca primoinfecție, fie ca reactivare a unei infecții latente - manifestări pulmonare și extrapulmonare.

#### □ **Tablou clinic**

##### a.) Manifestarea pulmonară

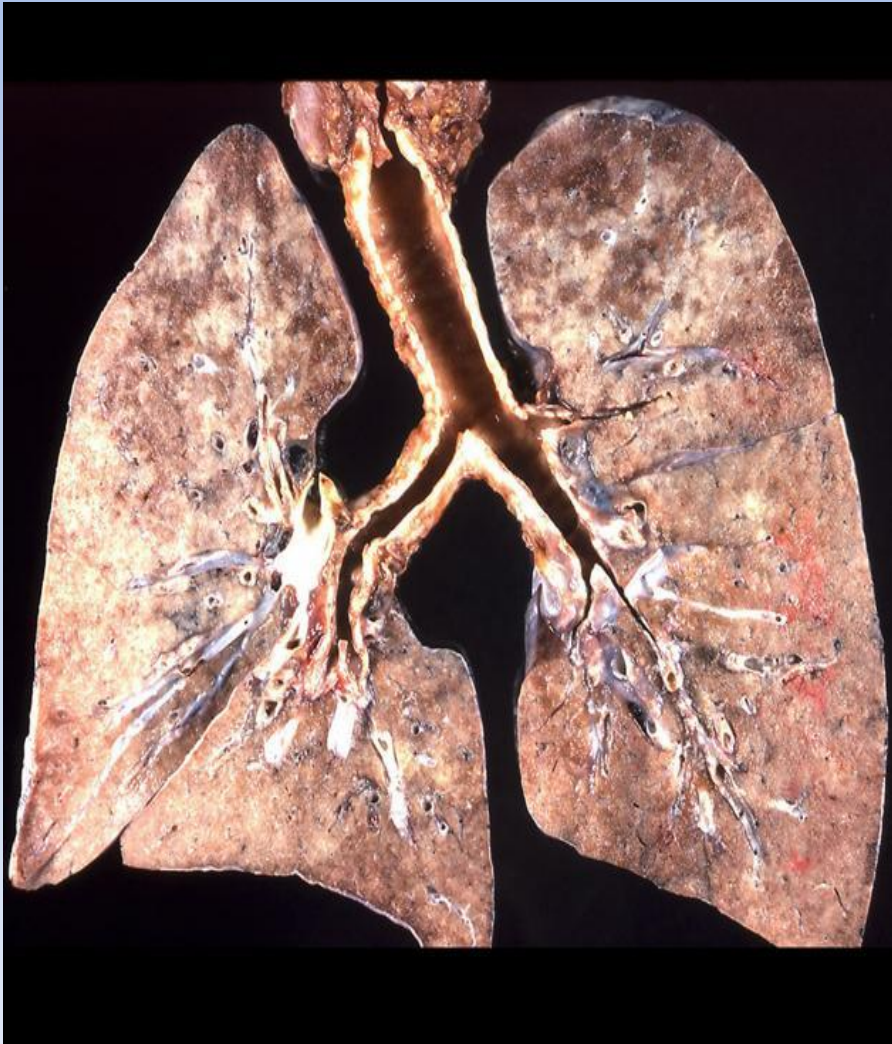
= pneumonie trenantă:

- simptome: febră, tuse seacă cronică, junghi toracic, dispnee progresivă.
- semne: raluri bronșice, uneori tahipnee
- ➤ RX: • pneumonie interstițială în majoritatea cazurilor
  - mai rar: condensări pulmonare, noduli, pleurezie, abcese, adenopatie hilară.

##### b.) Manifestări extrapulmonare

- hepatită
- ascită
- adenopatie hilară sau mediastinală
- pancitopenie

# Pneumonie cu *Pneumocystis carinii* (jirovecii)



## A2. Infecțiile fungice

### Infecția cu *Pneumocystis carinii*

#### ❑ Diagnostic:

- identificarea germenului prin colorații speciale (Giemsa, Gomori, etc) pe frotiuri din spută, alte umori sau pe țesuturi biopsiate.
- PCR

#### ❑ Tratament:

- Trimetoprim/Sulfametoxazol (15 / 75 mg /kg/zi)  
± Prednison (în caz de insuficiență respiratorie)
- Alternative: pentamidină, atovaquonă, etc.

#### ❑ Profilaxie

- dacă  $CD4 < 200 /mm^3$  – Biseptol (1-2 tb/zi) sau Dapsonă (100 mg/zi)



## A2. Infecțiile fungice

### Criptococoza

– produsă de *Cryptococcus neoformans*, larg răspândit în natură, inclusiv în sol.

#### ❑ Sindroame clinice:

- meningo-encefalită subacută
- leziuni cutanate veziculare
- pneumonie interstițială / alveolară
- infecție sistemică

#### ❑ Diagnosticul

- culturi pe mediul Sabouraud, durează în medie 14 zile
- frotiu colorat cu tuș de China
- metode imunologice de identificare a antigenului - latex aglutinare

#### ❑ Tratament

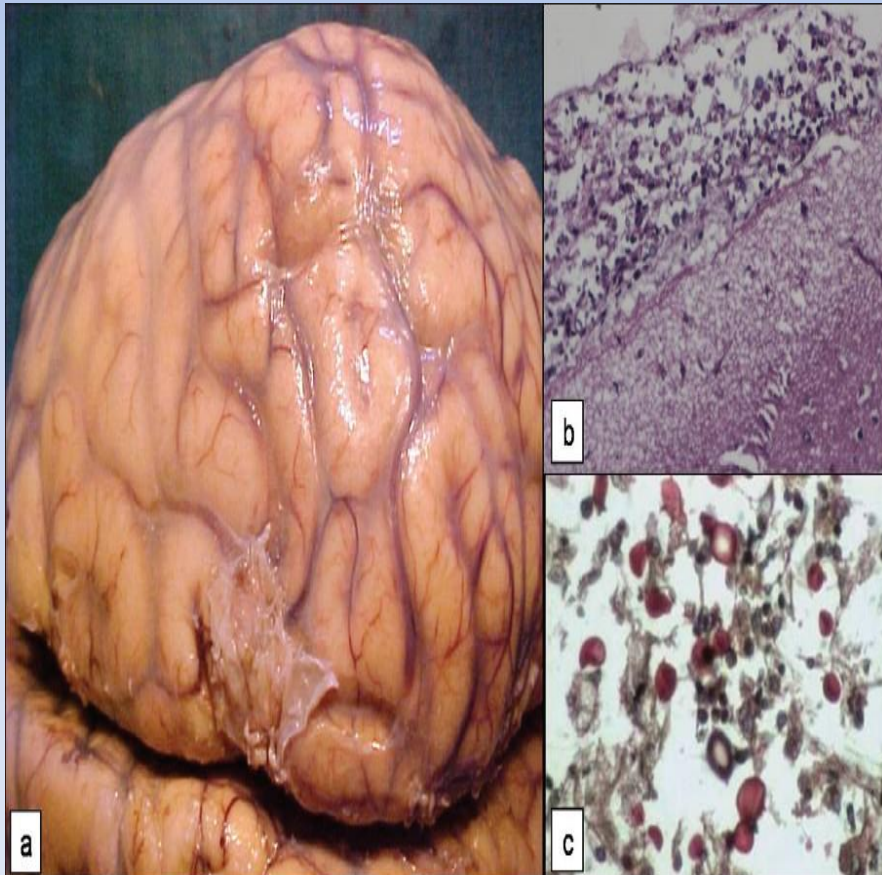
- în meningită:
  - Amfotericină B (0,7-1 mg/kg/zi) + Flucitozină (4 x 25 mg/kg/zi), 2 săptămâni, apoi Fluconazol (400 mg/zi), 8 săptămâni.
- în restul afecțiunilor:
  - Fluconazol (200 mg/zi)

#### ❑ Profilaxie

- secundară: Fluconazol (200 mg/zi) toată viața
- primară: nu se indică.

# Criptococoza

Meningo-encefalita  
criptococică



Leziuni cutanate  
veziculare



## A2. Infecțiile fungice

### Histoplasmoza

Determinată de *Histoplasma capsulatum* - fung larg răspândit în natură - mai ales pe solul umed.

#### ❑ Manifestări clinice

- SNC: meningită, encefalită
- Digestiv: enterocolită, obstrucție / perforație intestinală;
- Cutanat: erupții papulare, pustuloase, ulcerative, nodulare
- Infecție diseminată cu evoluție rapid fatală.

#### ❑ Diagnostic

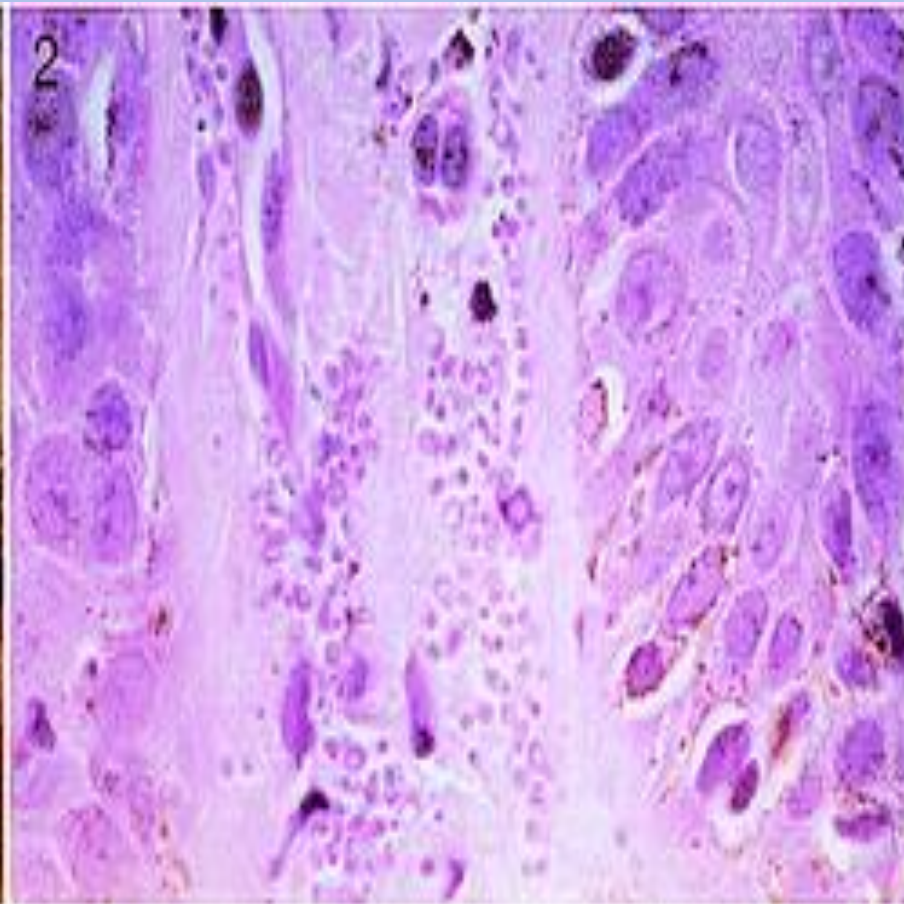
- examen microbiologic - culturi, frotiuri.
- identificarea antigenului - latex-aglutinare sau alte metode imunologice.
  - testele serologice nu au valoare diagnostică.

❑ **Tratament:** Itraconazol 400 mg/zi 3 luni

❑ **Profilaxie** - secundară, cu Itraconazol 200 mg/zi toată viața.



# Histoplasmoza forma cutanată



# A2. Infecțiile fungice

## Candidoza orală





### A3. Infecții bacteriene

## Tuberculoza

Este cea mai frecventă infecție gravă la infectatul HIV, având un risc de îmbolnăvire de 20-30 de ori mai mare decât populația generală. Se manifestă fie ca primoinfecție, fie (mai frecvent) ca reactivare a unei infecții latente.

### □ Manifestări clinice

- TBC pulmonară: febră, inapetență, astenie, scădere în greutate, tuse, junghi toracic.
  
- TBC extrapulmonară
  - Tbc miliară, cu bacteriemie
  - Tbc ganglionară, renală, a SNC (meningită, tuberculom), etc.

# Infecția cu *Mycobacterium tuberculosis*

**TBC pulmonar**



**TBC extrapulmonar**



## A3. Infecții bacteriene

# Tuberculoza

### □ Diagnostic

- IDR - considerată pozitivă la  $> 5$  mm, dar sunt frecvente rezultatele fals negative (în funcție de gradul imunodepresiei)
  
- Diagnostic imagistic:
  - Rx toracică (RX normal nu exclude TBC pulmonară)
  - CT toracic, cerebral, abdominal, etc
  - ecografie abdominală
  
- Examen bacteriologic: frotiu, culturi
- PCR

### □ Tratament

- 6-9 luni în funcție de schema terapeutică aleasă;
- schema terapeutică va fi aleasă în funcție de tratamentul antiretroviral pentru evitarea / minimalizarea interacțiunilor medicamentoase
  
- Rifampicina nu se asociază cu un inhibitor de protează → alternativa la rifampicină este rifabutina sau streptomycină

# A3. Infecții bacteriene

## Infecția cu micobacterii atipice

Sunt micobacteriile netuberculoase: *M. avium*, *M. intercelulare* (împreună formează complexul micobacterium avium sau MAC), *M. kansasii*, *M. xenopi*, etc.

Spre deosebire de *M. tuberculosis*, sunt larg răspândite în natură (sol, plante, apă, animale domestice).

### ❑ Manifestări clinice

- Infecție localizată ( $CD_4 > 200 /mm^3$ ): pulmonară, limfadenită, enterocolită cu malabsorbție, etc.
- Infecție sistemică ( $CD_4 < 50 /mm^3$ ) cu afectare organică multiplă.

### ❑ Tratament

- Claritromicina, Azitromicina, Rifabutina, Ciprofloxacina, Amikacina
- cel puțin 4 săptămâni

### ❑ Profilaxia

- secundară: atât timp cât  $CD_4 < 150 /mm^3$
- primară: dacă  $CD_4 < 50 /mm^3$
- cu aceleași preparate

## A4. Infecții virale

# Infecția cu virusurile herpes simplex

### ❑ Manifestări clinice

- leziunile cutaneo-mucoase sunt mai extinse și au evoluție prelungită
- complicațiile infecției cu VHS nu sunt mai frecvente decât la imunocompetenți
  - afectarea SNC: meningită, encefalită
  - esofagită ( $CD_4 < 50 / \text{mm}^3$ )
  - proctită, hepatită, pneumonie, etc.

### ❑ Tratament:

- Aciclovir (oral 5 x 200-400 mg/zi; iv 3 x 5 mg/kg/zi), sau
- Valaciclovir (oral 2 x 500 mg/zi), sau
- Famciclovir (oral 2 x 125-250 mg/zi).

### ❑ Profilaxie primară nu se recomandă

# Herpes (vechi de o lună)





## A4. Infecții virale

### **Infecția cu virusul varicelo-zosterian**

#### **❑ Manifestări clinice**

- Varicela – infecție mai severă și mai prelungită în funcție de numărul CD4, dar mai puțin severă decât la leucemici
- Herpes-zoster: recidive mai frecvente, afectare mai extinsă (frecvent > 1 dermatomer)
- Infecția SNC: foarte diversă – encefalită, mielită, radiculită, etc.
- Retinita cu VVZ ( $CD_4 < 100/mm^3$ ): formă necrotică rapid progresivă urmată de orbire în 80% din cazuri.

#### **❑ Tratament:**

- Aciclovir sau Valaciclovir, Famciclovir.
- în caz de rezistență: Foscarnet sau Cidofovir.

#### **❑ Profilaxie:** nu se recomandă

# Herpes-zoster



## A4. Infecții virale

### Infecția cu virusul Epstein-Barr

#### □ Manifestări clinice

◆ Mononucleoza infecțioasă: manifestările clinice sunt identice cu ale seronegativilor.

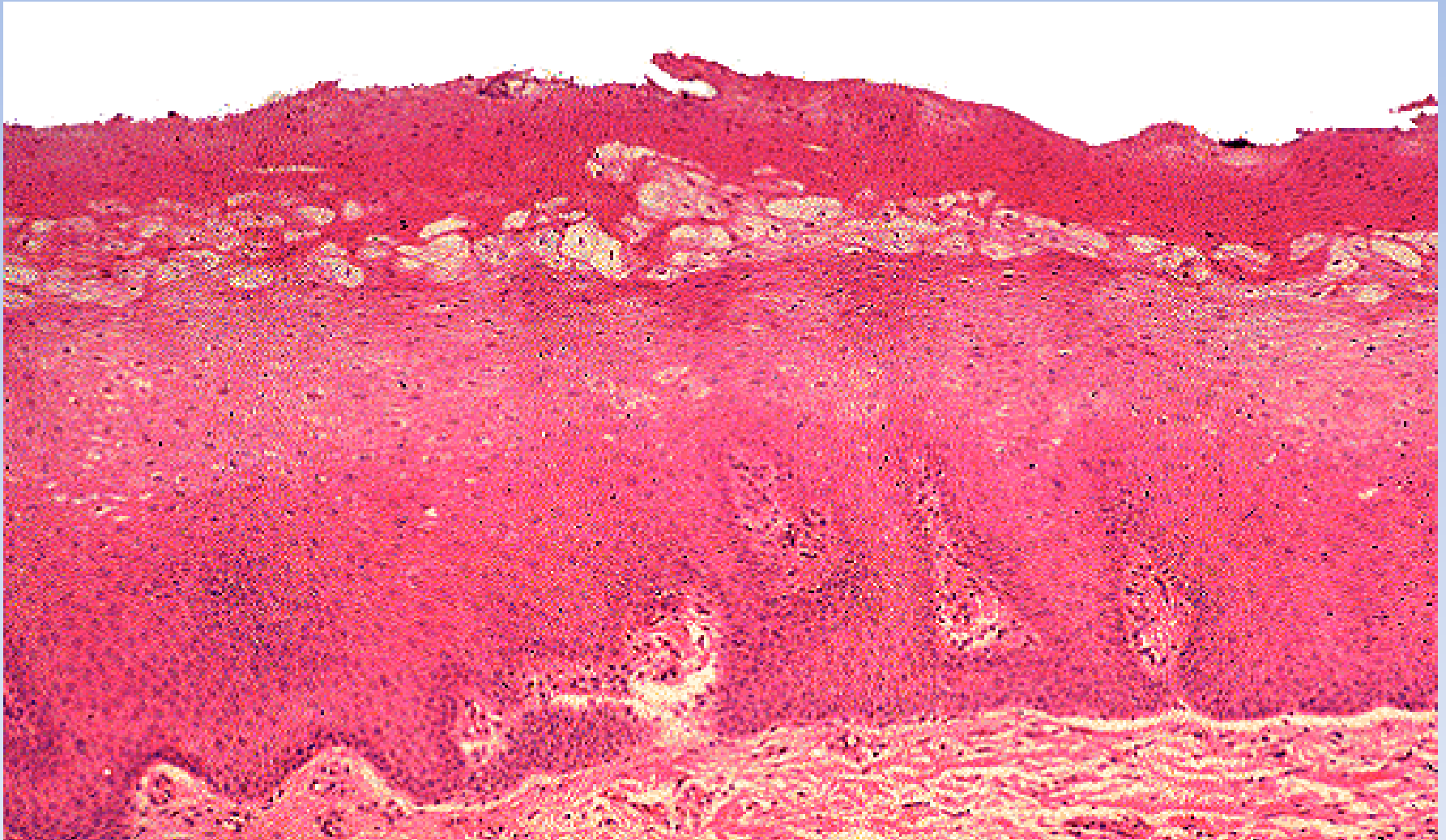


◆ Leucoplazia păroasă a limbii

- constă în depozite albe, elevate pe mucoasa bucală și marginile laterale ale limbii
- produce disconfort și poate afecta alimentarea



# Leucoplazie “păroasă”- celule vacuolare și asocierea infecției cu VEB





# Infecția cu virusul Epstein-Barr

## ◆ Limfomul primar cerebral

- incidența la seropozitivi este de 100 de ori mai mare, apare în stadiile avansate ( $CD_4 < 50/mm^3$ )
- *Simptome*: alterarea moderată a cunoștinței (letargie, confuzie), modificări de personalitate, afectarea memoriei, deficite neurologice (hemipareză, convulsii, paralizii de nervi cranieni)
- *CT/ RMN*: leziuni unice sau multiple
- *diagnosticul definitiv*: biopsie cerebrală

## ◆ Limfomul sistemic non-Hodgkinian

- marea majoritate sunt cu celule B
- la seropozitivi frecvența afectărilor extraganglionare este mare (90%): tract gastro-intestinal, SNC, măduva osoasă, ficat, etc

## ◆ Pneumonia interstițială limfoidă (la copii)

- manifestată prin tuse în afebrilitate, cu debut insidios
- stetacustic modificările sunt minime sau absente
- RX: pneumonie interstițială persistentă (câteva luni)
- diagnostic definitiv: biopsia pulmonară
- în cazurile severe ajunge la insuficiență respiratorie.

# Infecția cu virusul Epstein-Barr

## □ Diagnosticul infecției cu VEB

- leucocitoză cu limfo-monocitoză și leucocite atipice
- prezența IgM anti-antigen capsidic viral (VCA-IgM) = infecție acută (primoinfecție)
- PCR ⇔ detectarea ADN-EBV.

## □ Tratament

- antivirale: foscarnet, ganciclovir, interferon.
- afecțiunile maligne asociate infecției cu VEB necesită tratament oncologic și nu antiviral.

## □ Profilaxia: nu se recomandă.

# Infecția cu Citomegalovirus (CMV)

În marea majoritate a cazurilor reprezintă reactivarea infecției latente CMV, când  $CD_4 < 50 /mm^3$ .

## □ Manifestări clinice

- ◆ Retinita CMV - în lipsa tratamentului determină cecitate

- ◆ Esofagita CMV

  - odinofagie

  - diagnostic: biopsie endoscopică - ulcerații întinse, superficiale

- ◆ Colita CMV: febră, inapetență, dureri abdominale, diaree, uneori hemoragie și perrforații;

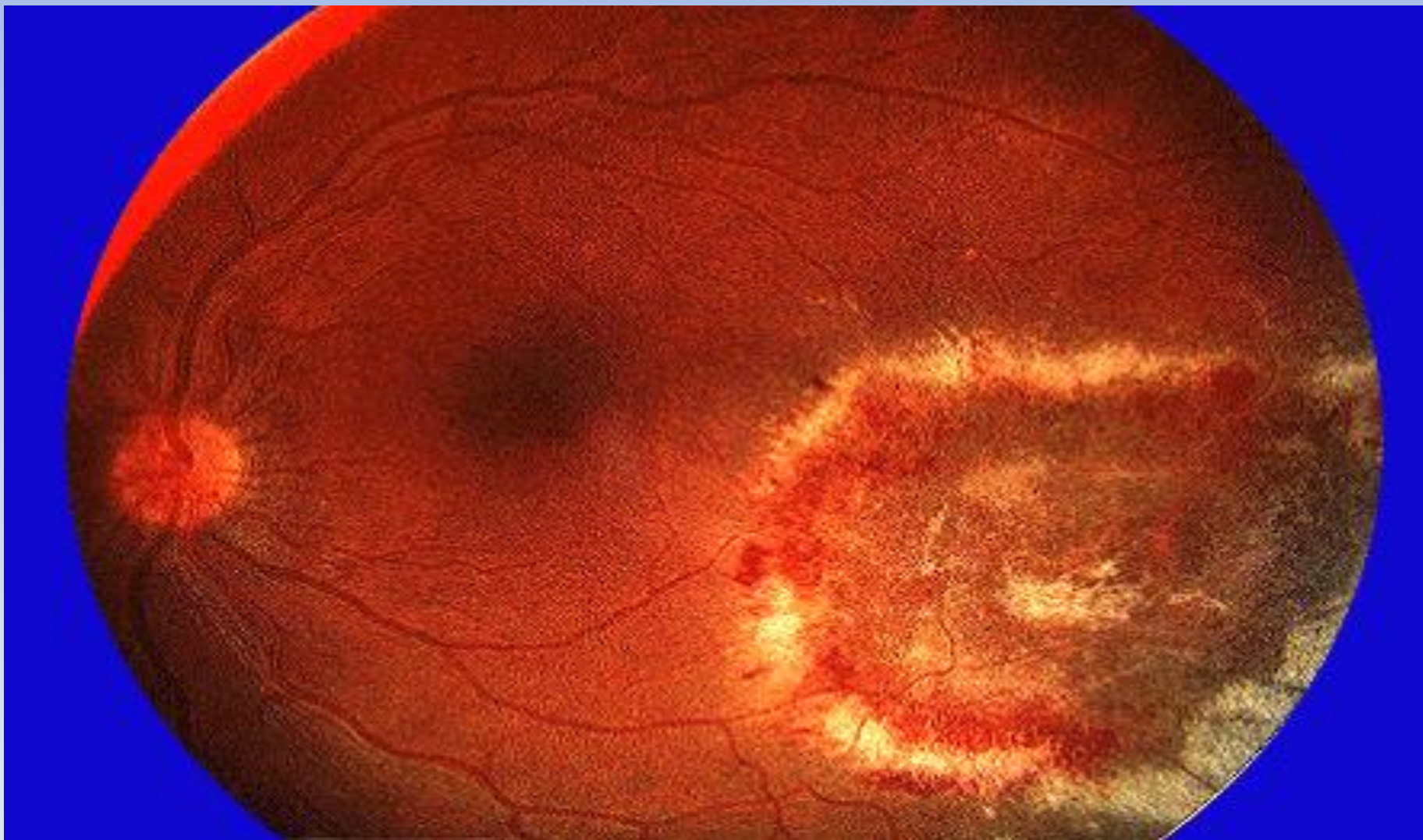
- ◆ Pneumonia CMV: interstițială

- ◆ Hepatita CMV

- ◆ Infecția SNC: encefalită, mielită, poliradiculonevrită, etc



# Retinită cu VCM



# Infecția cu Citomegalovirus (CMV)

## □ Diagnostic

- cultură virală
- serologie: creșterea titrului anticorpilor CMV în dinamică
- PCR ⇔ detectarea ADN-CMV

## □ Tratament:

- Ganciclovir (iv 2 x 5 mg/kg/zi) sau
- Foscarnet (iv 2 x 90 mg/kg/zi) sau
- Cidofovir

## □ Profilaxia

- secundară: atât timp cât  $CD_4 < 100-150 /mm^3$
- primară: nu se recomandă.

## **B. Afecțiunile tumorale**

### **Sarcomul Kaposi**

- cea mai frecventă afecțiune tumorală la infectații HIV (risc de 7000 de ori mai mare), în primul rând la homosexualii bărbați.
- etiologic este incriminat virusul herpetic 8 (HHV-8) transmis de obicei sexual.
- neoplasm cu dezvoltare multicentrică alcătuit din noduli vasculari multipli, diseminați pe tegumente, mucoase, viscere.
- apare în etapele tardive ale infecției HIV.

# Sarcomul Kaposi

□ Manifestările clinice în localizările cele mai frecvente:

➤ Cutanată și mucoasă: noduli roșii-violacei apăruti în zone expuse traumelor





# Conjunctivită (sarcom Kaposi - vasculariuație violacee)



# Sarcomul Kaposi

## □ Manifestările clinice:

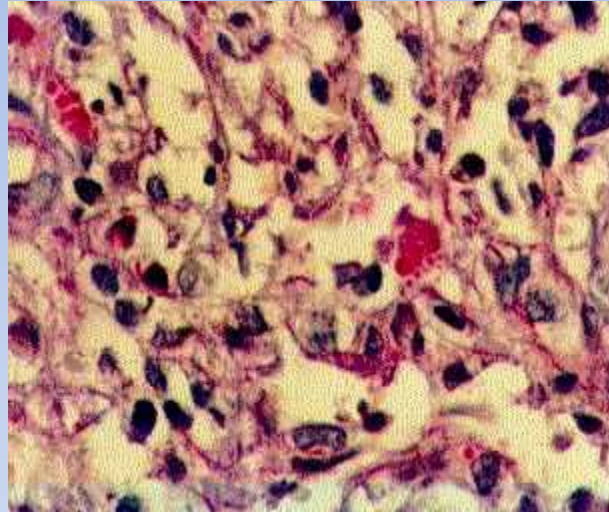
- Ganglionară: → obstrucție limfatică → limfedem
- Gastro-intestinală: asimptomatică sau hemoragii, vărsături, diaree, dureri, obstrucție;
- Pulmonară: tuse, dispnee, hemoptizie.
- Alte afectări: măduva osoasă, ficat, splină, pancreas, ochi, SNC.





# Sarcomul Kaposi

❑ **Diagnostic**= histopatologic: proliferare de celule fuziforme, extravazare de hematii, infiltrat inflamator (limfocite, histiocite, plasmocite).



## ❑ **Tratament**

- rezultatele cele mai bune se obțin prin influențarea pozitivă a infecției HIV în urma unui tratament antiretroviral (TARV) eficient
- terapiile adresate sarcomului Kaposi nu sunt curative, obținându-se ameliorări temporare
- s-au utilizat: interferonul, radioterapia, chimioterapia locală și/sau sistemică
- în curs de evaluare: inhibitori ai angiogenezei (talidomida, etc), antivirale antiherpetice (ganciclovir, cidofovir, etc).



## **B. Afecțiunile tumorale**

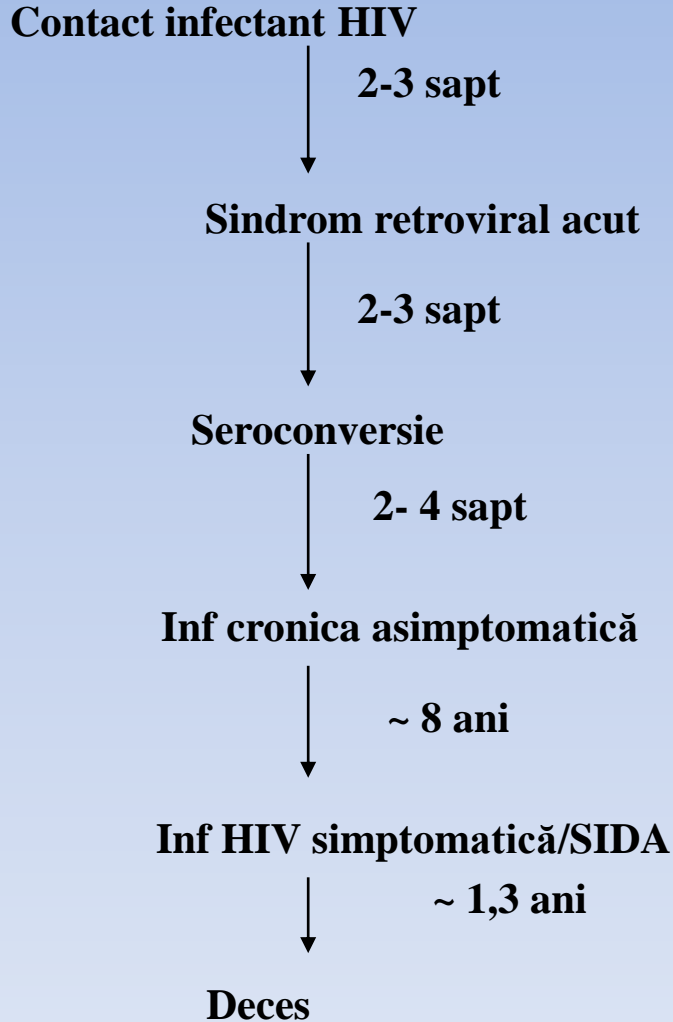
**Alte afecțiuni tumorale mai frecvente:**

1. Limfoame non-Hodgkiniene



2. Neoplasm de col uterin, anal, testicular.

# Istoria naturala HIV la pacientii netratați



5-8% din pacienti asimptomatici cu niv CD4 > 500/mm<sup>3</sup> peste 8 -10 ani in absenta ARV = **“long term non progresors” LTNP**  
2% **“rapid progresors”** - cu evolutie rapida spre SIDA

# OBIECTIVELE TRATAMENTULUI ANTIRETROVIRAL (TARV)

**Clinic:** prelungirea duratei de viață și îmbunătățirea calității vieții

**Virusologic:** reducerea încărcăturii virale cât mai mult posibil (preferabil la  $<20$  copii/ml) și pentru o perioadă cât mai lungă de timp, cu scopul:

- de a opri/încetini evoluția bolii,
- de a preveni/întârzia apariției tulpinilor rezistente

**Imunologic:** obținerea reconstrucției imune sub aspect cantitativ (nivelul CD4 cât mai apropiat de valorile normale) și calitativ.

**Terapeutic:** secvențierea rațională a ARV într-o manieră care să permită atingerea obiectivelor clinice, imunologice și virusologice, cu păstrarea unor opțiuni terapeutice eficiente, limitarea reacțiilor adverse și facilitarea aderenței.

**Epidemiologic:** reducerea transmiterii HIV.

# Tratamentul antiretroviral (TARV)

## Limitele tratamentului antiretroviral:

- ✓ acțiune virostatică, nu virocidă,
- ✓ nu distruge celulele infectate (rezervor de virus, implicate în transmiterea acestuia),
- ✓ acțiune nulă pe provirusul integrat sau latent,
- ✓ nu pătrunde în anumite “sanctuare” ale HIV (SNC),
- ✓ selecționează mutante rezistente
- ✓ reacții secundare potențial severe.

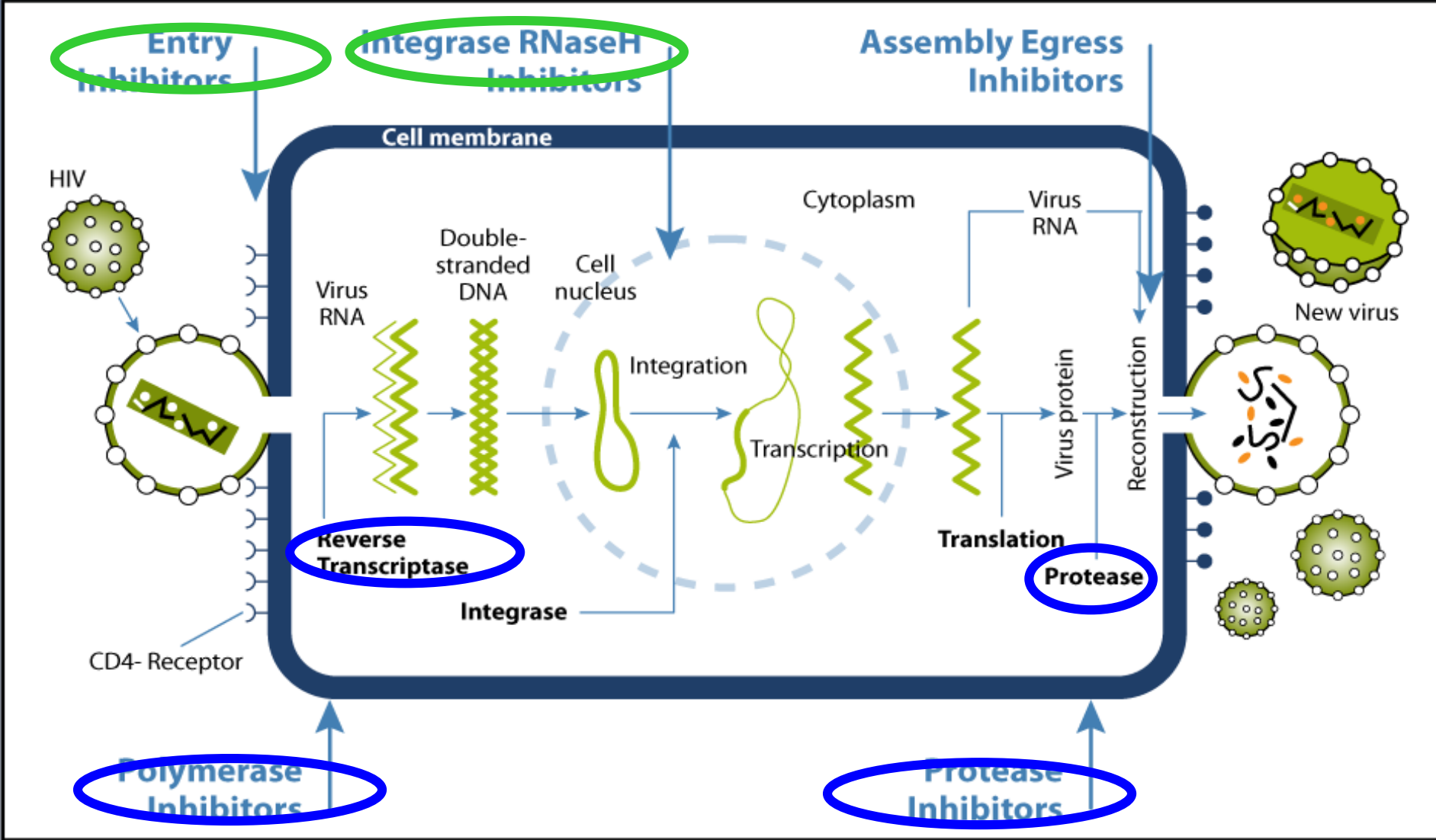
# TARV

## 4 clase majore de medicamente antiretrovirale:

- Analogii nucleozidici/nucleotidici inhibitori ai reverstranscriptazei (INRT) - **NRTIs: nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors;**
- Inhibitorii non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT) - **NNRTIs: nonnucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors;**
- Inhibitorii proteazei (IP) - **PIs: protease inhibitors;**
- Inhibitorii fuziunii (IF) - **FI: fusion inhibitors.**
- **HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy): combinații anti-HIV cu 3 sau mai multe ARV-uri**
- **Clase noi:**
  - Inhibitorii de CCR5;
  - Inhibitorii de integrază
  - Inhibitori de maturare



# Tintele TARV



# Tratamentul infecției HIV

## ☐ Modul de acțiune al antiretroviralelor

### Terapia ARV actuală vizează cinci momente ale replicării virale:

- atașarea HIV de celula gazdă;
- fuziunea HIV cu celula gazdă;
- revers-transcrierea ARN viral;
- integrarea ADN proviral
- crearea de proteine virale funcționale prin acțiunea proteazei virale.

#### 1.) Inhibitorii de fuziune

- au capacitatea de-a bloca această etapă esențială a replicării virale.
- în prezent există un singur inhibitor de fuziune, numit Enfuvirtide (Fuzeon)
- acesta își exercită efectul prin fixarea de regiunea HR1 a glicoproteinei 41 a HIV, blocând modificarea conformațională a acesteia, necesară fuzionării virusului cu celula gazdă.

#### 2. Inhibitorii coreceptorilor HIV

- reprezentați deocamdată de un singur antiretroviral, denumit *maraviroc* (*Selzentry*)
- se fixează pe coreceptorul CCR5 ⇔ blochează posibilitatea utilizării acestui coreceptor de către tulpinile HIV cu tropism pentru CCR5.

# Tratamentul infecției HIV

## 3.) Inhibitorii de reverstranscriptază

În prezent sunt utilizate trei categorii de inhibitori ai reverstranscriptazei: nucleozidici, nucleotidici și ne-nucleozidici:

### ○ Inhibitorii nucleozidici de reverstranscriptază (INRT)

- acționează intrând în competiție cu bazele nucleotidice pentru a forma ADN-ul proviral, sunt integrați în acesta determinând blocarea sintezei ADN-ului proviral.
- necesită fosforilare intracelulară pentru a se forma compusul nucleotidic activ.
- utilizați curent în schemele terapeutice actuale sunt: zidovudina (AZT), lamivudina, didanozina, abacavirul, stavudina, zalcitabina.

### ○ Inhibitorii nucleotidici de reverstranscriptază (INtRT)

- acționează similar cu INRT dar nu necesită fosforilare intracelulară, acesta fiind avantajul lor major pentru că acțiunea lor nu depinde de starea de activare metabolică a celulei gazdă.
- sunt reprezentați de adefovir și tenofovir.

### ○ Inhibitorii ne-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT)

- acționează necompetitiv asupra reverstranscriptazei.
- nu au acțiune asupra HIV-2.
- preparatele utilizate sunt: efavirenz, delavirdina, nevirapina.

# Tratamentul infecției HIV

## 4.) Inhibitorii de protează (IP)

- proteinele virale sunt sintetizate inițial sub forma unui singur lanț proteic, nefuncțional;
- proteaza HIV are rolul de a "tăia" acest lanț în locuri prestabilite pentru a forma proteine virale funcționale;
- inhibarea proteazei virale duce la formarea unor virioni cu structură anormală, imaturi, neinfecțioși.
- sunt utilizate următoarele preparate: indinavir, saquinavir, amprenavir, ritonavir, nelfinavir, Kaletra (combinație a ritonavirului cu lopinavir).

## 5. Inhibitorii de integrază

- interferarea acțiunii integrazei HIV, prevenind inserția ADN proviral în ADN cromozomial al celulei gazdă.
- numai *raltegravirul (Isentress)*.

# Principii ale tratamentului antiretroviral

## Tratamentul antiretroviral este continuu

- orice lipsă de aderență din partea bolnavului
  - ⇒ întreruperi
  - ⇒ administrări în doze suboptimale



rezistența la tratament.

## Dezvoltarea rezistenței față de o asocieră terapeutică antiretrovirală



- scăderea gradului de supresie virală  
= creșterea viremiei plasmatice
- scăderea numărului de limfocite T-CD<sub>4</sub>



alegerea unei alte scheme terapeutice.

# Indicații de inițiere a TARV (PCN-211)

- **I categorie:** pacienții cu stadiul B și C sunt tratați la orice valoare a celulelor CD4 sau ARN HIV;
- **II categorie:** pacienții cu stadiul A sunt tratați dacă nivelul CD4 < 500 celule/mm<sup>3</sup> la orice valoare a ARN HIV;
- **III categorie:** pacienții indiferent de datele clinice, imunologice, virusologice, dar în prezența hepatitelor virale B și C;
- **IV categorie:** pacienții indiferent de datele clinice, imunologice, virusologice, dar cu vârsta > 50 ani;
- **V categorie:** gravidele indiferent de datele clinice, imunologice, virusologice;
- **VI categorie:** persoana infectată cu HIV din perechea discordantă;
- **VII categorie:** patologie oncologică ce nu este maladie SIDA indicatoare;
- **VIII categorie:** potrivit indicațiilor epidemiologice (apartenența la grupuri de risc) – tratament cu scop profilactic.



# Principii ale tratamentului antiretroviral

**Monitorizarea unui bolnav în tratament** va fi periodică (la 3-6 luni, în funcție de evoluția sub tratament) și implică:

□ evaluare clinică:

➤ efecte secundare

➤ manifestări clinice care ridică suspiciunea unor afecțiuni asociate infecției HIV

□ virusologică

= determinarea viremiei plasmatice

□ imunologică

= determinarea nivelului limfocitelor T-CD<sub>4</sub>.

# NRTI

Abreviere	DCI
<b>3TC</b>	<b>Lamivudină)</b>
<b>ABC</b>	<b>Abacavir</b>
<b>d4T</b>	<b>Stavudină</b>
<b>ddC</b>	<b>Zalcitabină</b>
<b>ddI</b>	<b>Didanosină</b>
<b>FTC</b>	<b>Emtricitabină</b>
<b>TDF</b>	<b>Tenofovir</b>
<b>ZDV (AZT)</b>	<b>Zidovudină</b>

Abreviere	Denumirea Generică
<b>3TC + ABC</b>	<b>Kivexa</b>
<b>ZDV+3TC</b>	<b>Combivir</b>
<b>ZDV+3TC+ ABC</b>	<b>Trizivir</b>
<b>EFV+TDF+ FTC</b>	<b>Atripla</b>
<b>TDF+FTC</b>	<b>Truvada</b>

# Clasa NNRTI

Abreviere	DCI
<b>EFV</b>	<b>Efavirenz</b>
<b>NVP</b>	<b>Nevirapin</b>
<b>ETV</b>	<b>Etravirin</b>

# Clasa PI

<b>Abreviere</b>	<b>DCI</b>
<b>SQV</b>	<b>Saquinavir</b>
<b>IDV</b>	<b>Indinavir</b>
<b>LPV/r</b>	<b>Lopinavir/ritonavir</b>
<b>DRV</b>	<b>Darunavir</b>
<b>ATV</b>	<b>Atazanavir</b>
<b>TPV</b>	<b>Tipranavir</b>
<b>APV</b>	<b>Amprenavir</b>
<b>FPV</b>	<b>Fosamprenavir</b>

# Alte clase noi

<b>Abreviere</b>	<b>DCI</b>
<b>MVC</b>	<b>Maraviroc</b>
<b>RAL</b>	<b>Raltegravir</b>
<b>ENF</b>	<b>Enfuvertid</b>
	<b>....</b>

First-line ART	Preferred first-line regimens	Alternative first-line regimens
<b>Adults (including pregnant and breastfeeding women and adults with TB and HBV coinfection)</b>	TDF + 3TC (or FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (or FTC) + NVP
<b>Adolescents (10 to 19 years) <math>\geq 35</math> kg</b>	TDF + 3TC (or FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (or FTC) + NVP ABC + 3TC + EFV (or NVP)
<b>Children 3 years to less than 10 years and adolescents <math>&lt; 35</math> kg</b>	ABC + 3TC + EFV	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (or FTC) + EFV TDF + 3TC (or FTC) + NVP
<b>Children <math>&lt; 3</math> years</b>	ABC or AZT + 3TC + LPV/r	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + NVP



## Utilizarea antiretroviralelor în profilaxie

Terapia antiretrovirală se utilizează și în scopul reducerii transmiterii infecției HIV în două situații particulare: profilaxia transmiterii materno-fetale și profilaxia postexpunere.

### Profilaxia transmiterii materno-fetale

Transmiterea materno-fetală a HIV, care în mod natural are o rată de **20-28 %**, poate fi redusă la **1-2 %** dacă se aplică următoarele măsuri:

- administrarea HAART gravidei, cel puțin în trimestru II și III;
- administrarea intravenoasă de zidovudină (AZT) gravidei pe perioada expulziei;
- administrarea orală a zidovudinei nou-născutului în primele 6 săptămâni;
- interzicerea alăptării.

# Utilizarea antiretroviralelor în profilaxie

## Profilaxia pre și postexpunere

**Profilaxia preexpunere** este destinată cuplurilor discordante, MSM și LSC și constă în administrarea zilnică de preparate ARV (TDF+EFV) în scopul blocării achiziționării HIV.

**Profilaxia postexpunere** constă în administrarea de preparate ARV în scopul prevenirii transmiterii infecției HIV în urma contactului posibil infectant cu lichide biologice provenite de la o persoană cunoscută sau suspectată cu infecție HIV.

### Protocolul este diferit în funcție de:

- gravitatea expunerii (de exemplu înțepare cu ac contaminat cu sânge, contactul mucoaselor sau tegumentului intact sau nu cu sânge sau alte lichide biologice, etc);
- statusul HIV al persoanei implicate (cunoscută sau suspectată a fi seropozitivă HIV).

După evaluarea riscului de transmitere a HIV, se aplică o schemă de 2 sau 3 antiretrovirale timp de 4 săptămâni.

# Monitorizarea indicatorilor de laborator anterior TARV:

## Numărul de limfocite CD4:

- Repetarea o dată la fiecare 6 luni, cu excepția cazurilor în care au fost obținute rezultate neanticipate (diminuarea rapidă a numărului de limfocite CD4, sau diagnosticarea unei infecții oportuniste).
- Dacă se discută inițierea TARV (numărul limfocitelor CD4 este 350 celule/mm<sup>3</sup> sau mai mic), a se repeta numărul limfocitelor CD4 o dată la fiecare 3 luni.
- Statistic, fiecare pacient are o pierdere de circa 50 de limfocite CD4 pe mm<sup>3</sup> pe an, dar acesta poate scădea și foarte rapid, în particular în cazul unei infecții concomitente.

# Monitorizarea indicatorilor de laborator anterior TARV:

## Încărcătura virală:

- Deși testarea încărcăturii virale este costisitoare, cheltuielile asociate lipsei monitorizării TARV sunt cu mult mai mari (medicamente inutile, spitalizarea în caz de eșec), precum și prezentarea unui risc cu mult mai mare de transmitere ulterioară a HIV din cauza infectivității mai mari cauzată de o încărcătură virală sporită.
- Dacă e posibil, încărcătura virală trebuie să fie controlată în același interval ca și numărul limfocitelor CD4. Rezultatul oferă un indiciu asupra intensității HIV-infecției; încărcătura virală joasă (1.000-5.000 copii/ml) indică o progresare lentă, încărcătura virală mare (>100.000 copii/ml) indică un risc mare de progresare rapidă.
- Setul de teste de laborator generale trebuie să fie repetat o dată la fiecare 6 luni dacă nu au fost depistate schimbări în ceea ce ține de inițierea TARV sau în alte circumstanțe (co-morbidități, sarcină, etc.).

# Monitorizarea TARV

Tabel.Criteriile tratamentului de succes

	virusologice		imunologice	clinice
<b>Markerul</b>	Încărcătura Virală (ÎV)		Numărul de limfocite CD4	Stadiul clinic
<b>Termenul</b>	24 săptămîni	48 săptămîni	24-48 săptămîni	La 12 săptămîni de la inițierea TARV pacientul trebuie să fie asimptomatic sau să prezinte doar unele simptome
<b>Valorile</b>	<400 copii/ml	<50 copii/ml	Creșterea în comparație cu valorile inițiale cu cel puțin 50-100 celule/mm <sup>3</sup>	Stadiul 1 sau 2

# Factorii ce favorizează eșecul TARV:

- **Nivelul înalt** al ARN HIV până la inițierea tratamentului.
- **Nivelul scăzut** al CD4 până la inițierea tratamentului.
- Prezența **maladiilor secundare grave** până la inițierea tratamentului.
- Prezența **rezistenței inițiale a virusului HIV** față de preparatele administrate.
- **Terapia anterioară neadecvată** (administrarea schemelor neoptimale sau învechite de tratament, întreruperi în administrarea preparatelor, administrarea neregulată a medicamentelor).
- **Încălcarea** de către pacienți a **regimului administrării medicamentelor** din cauza aderenței insuficiente la tratament (lipsa de disciplină, neatenția, nerespectarea regimului alimentar) sau dezvoltarea reacțiilor adverse.
- **Terapia prescrisă incorect** (regim incorect de administrare a preparatelor, informarea incorectă sau insuficientă a pacientului despre necesitatea respectării regimului administrării medicamentelor, de alte medicamente concomitent administrate, care scad eficiența anumitor componente ale TARV ).



# Schimbarea schemei TARV în cazul eșecului:

- La identificarea **eșecului schemei de I linie**, se recomandă ca toate remediile să fie substituite și atunci pacientul trece pe schemele terapeutice de linia a II, cu efectuarea **testului de rezistență** a virusului față de preparatele medicamentoase.
- Principalul indicator pentru efectuarea acestui test este eșecul virusologic în timpul TARV. Efectuarea **testului de rezistență** este indicat și în caz de micșorare suboptimală a ÎV după inițierea TARV. Necesitatea acestui test se impune din motivul stabilirii rolului rezistenței în eșecul tratamentului și determinării numărului maximal de preparate active pentru alegerea noului regim TARV.
- **Noua schemă TARV** (de linia a doua sau «schema de rezervă») se indică în dependență de acest test, adică se substituie numai preparatul către care s-a determinat rezistența.

# Schemele de rezervă:

- În caz de **eșec confirmat** al tratamentului ARV de linia a doua (utilizând criteriile virusologice, imunologice sau clinice), trebuie să se examineze oportunitatea schemelor de rezervă. **Schemele de rezervă** sunt combinații de medicamente care probabil vor lucra chiar și împotriva virusurilor care sunt parțial rezistenți la medicamente.
- Orice schemă după tratamentul de linia a II este complicată și necesită un nivel înalt de cunoștințe și deprinderi în TARV din partea prestatorului de servicii medicale. Efectuarea **testului de rezistență în aceste circumstanțe este foarte recomandabilă**. Uneori este mai bine de așteptat câteva luni înainte de inițierea tratamentului de rezervă, deși această strategie poate fi periculoasă, în particular dacă numărul limfocitelor CD4 este scăzut.
- După posibilitate, trebuie să fie asociate două medicamente eficiente, de exemplu **inhibitorii fuziunii** (enfuvirtid (ENF), maravirok) și inhibitorul integrazei (raltegravir).

# Monitorizarea aderenței

- Aderența fiecărui pacient la TARV trebuie să fie măsurată și înregistrată pe durata vizitelor clinice de rutină. Deși există mai multe instrumente pentru **monitorizarea aderenței**, metoda preferată este un chestionar standardizat pentru 14 zile sau o lună.
- Reapariția ÎV trebuie întotdeauna să impună medicii să discute comportamentul de aderență cu pacienții săi. Utilizarea întrebărilor deschise (ce necesită un răspuns din partea interviuatului) care recunosc aderența joasă obișnuită are o probabilitate mai mare să evoce răspunsuri complete.
- **Optimizarea aderenței în primele 4-6 luni de tratament** este crucială pentru asigurarea succesului imunologic pe termen lung. Sunt posibile câteva intervenții, dar prioritatea trebuie să fie acordată intervențiilor axate pe îmbunătățirea aderenței în primele luni de TARV.