

Received: 2005.01.11  
 Accepted: 2005.03.30  
 Published: 2005.05.06

## Zespoły rekonstrukcji immunologicznej jako następstwo skutecznej terapii antyretrowirusowej

### Immune reconstitution syndromes secondary to effective antiretroviral therapy

Brygida Knysz<sup>1</sup>, Dorota Rogowska-Szadkowska<sup>2</sup>, Jacek Gąsiorowski<sup>1</sup>,  
 Andrzej Gładysz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej we Wrocławiu

<sup>2</sup> Zakład Medycyny Rodzinnej i Pielęgniarstwa Środowiskowego Akademii Medycznej w Białymstoku

#### Streszczenie

Wysocze aktywna terapia antyretrowirusowa (HAART) prowadzi do poprawy funkcji układu immunologicznego poprzez hamowanie replikacji HIV-1. U części pacjentów wskutek HAART i rekonstrukcji immunologicznej rozwija się nadmierna, paradoksalna odpowiedź immunologiczna. W wyniku takiej reakcji u osób, u których leczenie antyretrowirusowe jest skuteczne rozwijają się choroby, które wcześniej z powodu małej reaktywności immunologicznej przebiegały subklinicznie. Takie zachorowania określane są terminem zespołów rekonstrukcji immunologicznej – z.r.i. Do wystąpienia z.r.i. predysponują: czas trwania i stopień niedoboru immunologicznego, wielkość i szybkość rekonstrukcji immunologicznej, zaburzenia regulacji w układzie immunologicznym podczas rekonstrukcji immunologicznej, istniejące uprzednio zakażenia oportunistyczne oraz uwarunkowania genetyczne. Cechą wspólną z.r.i. jest obraz kliniczny infekcji oportunistycznych odmienny od zazwyczaj obserwowanego u osób zakażonych HIV-1. Sarkoidoza oraz niektóre choroby autoimmunologiczne jako z.r.i. występują rzadziej. Mogą one być pierwszym zwiastunem choroby lub zaostrzeniem wcześniej istniejącego schorzenia. Diagnostyka z.r.i. jest trudna, albowiem często nie udaje się zidentyfikować czynnika patogennego. W różnicowaniu objawów, które rozwijają się u chorego otrzymującego HAART, należy brać pod uwagę z.r.i, nieskuteczne leczenie antyretrowirusowe i niepożądane działania leków.

#### Słowa kluczowe:

zakażenie HIV • terapia antyretrowirusowa • rekonstrukcja immunologiczna • zespół rekonstrukcji immunologicznej • z.r.i. • zespoły zapalnej rekonstrukcji immunologicznej

#### Summary

Highly active antiretroviral therapy (HAART) can improve immune system function through suppression of HIV-1 replication. In some cases, a vigorous paradoxical immune response may develop. Individuals treated effectively can, because of low immune reactivity, suffer from diseases which run subclinically until HAART is introduced. These symptoms are termed IRS (immune reconstitution syndrome/immune recovery syndrome), IRD (immune restoration disease), and IRIS (immune restoration inflammatory syndrome). There are some predisposing factors, such as long-lasting HIV-1 infection, severe immunodeficiency, rapid immune restoration, immune dysregulation during immune reconstitution, subclinical infection, and genetic susceptibility. A common feature of IRS is clinical symptoms different from those observed usually in HIV-1 – infected patients. Sarcoidosis and some autoimmune diseases are less common. They are present for the first time or as an exacerbation of established diseases. Diagnosis is difficult. It is very often impossible to identify the pathogen. The clinical symptoms in patients receiving HAART sho-



uld be differentiated into IRS, ineffective HAART leading to the development of opportunistic infection, and drug toxicity.

**Key words:** HIV infection • antiretroviral therapy • immune reconstitution • immune reconstitution syndrome • IRS • immune restoration inflammatory syndrome • IRIS

**Full-text PDF:** [http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol\\_59/7291.pdf](http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_59/7291.pdf)

**Word count:** 3321

**Tables:** –

**Figures:** –

**References:** 76

**Adres autorki:** dr n. med. Brygida Knysz, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych AM, ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław;  
e-mail: brygida@wroclaw.dialog.net.pl

Postęp w badaniach nad patogenezą zakażeń HIV doprowadził do opracowania niezwykle skutecznych metod terapii, których stosowanie powoduje zahamowanie replikacji HIV na wiele lat w takim stopniu, że nie udaje się wykryć HIV RNA w rutynowych badaniach krwi wykonywanych metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) [7]. W połowie lat dziewięćdziesiątych ub.w. wprowadzono do leczenia wysoce aktywną terapię antyretrowirusową – HAART (highly active antiretroviral therapy). Polega ona na stosowaniu kombinacji leków hamujących działanie enzymów biorących udział w replikacji HIV, takich jak nukleozydowe (NRTI) i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI) oraz inhibitory proteazy (PI) [38]. Dzięki takiej terapii znacznie wydłużył się czas, jaki upływa od zakażenia HIV-1 do upośledzenia funkcji układu immunologicznego w stopniu predystynującym do rozwoju AIDS. Spadła także znacząco zachorowalność i umieralność z powodu AIDS [42,43].

Pomimo znaczących korzyści wynikających ze stosowania HAART obserwuje się jednak wiele niespodziewanych i zaskakujących niekiedy niepożądanych działań tej terapii. Są one związane z toksycznym działaniem leków (np. zespół lipodystrofii) [31], a także z nieprawidłową rekonstrukcją układu immunologicznego [8].

Zastosowanie HAART prowadzi do poprawy funkcjonowania układu immunologicznego poprzez hamowanie replikacji HIV-1 [5]. W ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia terapii obserwuje się istotny spadek wirerii, który jest wynikiem niszczenia krótko żyjących zakażonych limfocytów T CD4+ (1–2 dni), a następnie niszczenia zakażonych makrofagów i innych komórek jednojądrzastych w tkance limfoidalnej, związanych z przetrwałą replikacją HIV-1 (1–4 tygodnie). Jednocześnie w wyniku szybkiej redystrybucji komórek pamięci z tkanki limfoidalnej i ich proliferacji stwierdza się wzrost liczby limfocytów T CD4(+) oraz stały powolny wzrost liczby dziewiczych limfocytów T CD4 i CD8 (wzrost wytwarzania w grasicy, redystrybucja obwodowa) [74]. Również wynikiem rekonstrukcji immunologicznej w przebiegu HAART jest m.in. spadek ekspresji cząstek adhezyjnych i przywrócenie profilu cytokin Th1-zależnych [44]. Obniżeniu ulega aktywacja immunologiczna i apoptoza komórek zakażonych i niezakażonych (dwa zasadnicze zjawiska w immunopatogenezie zakażeń HIV)

[6], poprawia się funkcja komórek NK [71], a także swista odpowiedź na patogeny oportunistyczne [16].

Jednakże u części pacjentów (nawet do 30%) w wyniku HAART i rekonstrukcji immunologicznej rozwija się nadmierna i paradoksalna odpowiedź immunologiczna [8]. W wyniku takiej reakcji u osób, u których leczenie antyretrowirusowe jest skuteczne pojawiają się choroby związane z czynnikami infekcyjnymi, które dotychczas z powodu małej reaktywności immunologicznej przebiegały subklinicznie. Takie zachorowania określane są terminem zespołów rekonstrukcji immunologicznej – z.r.i. (IRD – immune restoration disease, IRS – immune reconstitution syndrome/immune recovery syndrome) lub zespołów zapalnej rekonstrukcji immunologicznej (IRIS – immune restoration inflammatory syndrome) [24].

Zachorowanie na choroby definiujące AIDS związane jest z progresją zakażenia HIV i u pacjentów z małą liczbą komórek CD4(+) można spodziewać się wystąpienia infekcji oportunistycznej [50]. Natomiast w przypadku z.r.i. reakcje zapalne lub zakażenia oportunistyczne rozwijają się mimo skutecznego hamowania replikacji HIV-1 i wzrostu liczby limfocytów T CD4(+).

Na temat z.r.i. występującego w przebiegu HAART wiadomo jeszcze niewiele, choroba lub zespół objawów mają zwykle przebieg nietypowy i trudno jest wykryć czynnik etiologiczny, co powoduje, iż zespoły te stwarzają poważne problemy zarówno diagnostyczne jak i terapeutyczne. Zawsze jednak należy brać je pod uwagę w diagnostyce różnicowej u pacjentów, którzy zaczynają chorować po zastosowaniu skutecznej terapii antyretrowirusowej. Należy podkreślić, że z.r.i. występują przede wszystkim u osób, u których terapię antyretrowirusową rozpoczynano przy małej liczbie komórek T CD4(+). Występuje związek przyczynowy i czasowy z.r.i. z wdrożeniem HAART, który pojawia się w czasie od kilku dni do kilkadziesiątu miesięcy od chwili rozpoczęcia leczenia [24].

Do czynników predysponujących do wystąpienia z.r.i. i wpływających na ich przebieg należą czas trwania i wielkość niedoboru immunologicznego, wielkość i szybkość rekonstrukcji immunologicznej, zaburzenia regulacji w układzie immunologicznym, istniejące uprzednio zakażenia oportunistyczne oraz uwarunkowania genetyczne. Wykazano, że prawdopodo-

bieństwo wystąpienia z.r.i. jest największe u osób ze skrajnym niedoborem odporności wyrażającym się liczbą limfocytów T CD4(+) o wartościach poniżej 100 komórek/ $\mu$ L oraz szybkim wzrostem ich liczby po rozpoczęciu stosowania HAART [24]. Z tego powodu niektórzy badacze uważają, że u takich pacjentów korzystne byłoby spowolnienie rekonstrukcji immunologicznej. Zadanie nie jest łatwe do zrealizowania, ponieważ nie można ostatecznie przewidzieć w jakim czasie, u których pacjentów i czy rozwinię się z.r.i. Nie są też rutynowo stosowane metody leczenia, które hamowałyby dynamikę odpowiedzi immunologicznej. Do elementów reakcji immunologicznej stanowiących czynniki ryzyka wystąpienia z.r.i. należą: rozwój nadwrażliwości opóźnionej typu IV [22,47], utrzymująca się hipergammaglobulinemia [48], duża liczba limfocytów T CD8 (+) oraz komórek wytwarzających interferon gamma, wysokie stężenie interleukiny 6 (IL-6) oraz receptora rozpuszczalnego IL-6 [63], przeciwciał przeciwko CMV w klasie IgG [64], duża aktywność rozpuszczalnych cząstek CD30 i CD26 [35] oraz wzrost ekspresji CCR3 i CCR5 na monocytach i granulocytach [22].

Wiadomo też, że rozwojowi z.r.i. sprzyja występowanie pewnych haplotypów (np. HLA B72, Cw0202, DRB4) [51] oraz polimorfizm genetyczny w zakresie kodowania, takich cytokin jak IL-6 i TNF- $\alpha$ , IL-12 [52]. Rola przedstawionych powyżej czynników ryzyka związanych z zaburzoną regulacją immunologiczną nie jest do końca ustalona, a ich znaczenie w konkretnych jednostkach z.r.i. jest niejednakowe. Biorąc pod uwagę złożoność zjawisk związanych z odpowiedzią immunologiczną w przebiegu HAART oraz jak dotychczas zbyt krótki okres (kilka lat) prowadzenia badań nad z.r.i. u osób zakażonych HIV-1, niezbędne są dalsze obserwacje kliniczne i badania immunologiczne, które umożliwią ustalenie szczegółowych kryteriów rozpoznania, diagnozowania i różnicowania z.r.i. z typowymi chorobami definiującymi AIDS.

#### KRYTERIA ROZPOZNANIA Z.R.I.

Obecnie, w oparciu o istniejące dane i możliwości diagnostyczne, przyjęto następujące kryteria rozpoznania z.r.i. [61].

##### Kryteria kliniczne

- nagły początek,
- objawy odbiegające od występujących w zakażeniach oportunistycznych (i.o.),
- ścisły związek z rekonstrukcją immunologiczną,
- wykazanie czynnika patogennego (wymaga wprowadzenia czulszych testów niż stosowane rutynowo).

##### Kryteria immunologiczne

- wzrost liczby limfocytów T CD4+,
- ewentualnie reakcje skórne na antygeny (tęcza, tuberkulinę, *Candida* itp.),
- poprawa aktywności limfoproliferacyjnej.

##### Kryteria wirusologiczne

- zahamowanie replikacji HIV.

#### RÓZNICOWANIE POMIĘDZY Z.R.I. A INFEKCIAMI OPORTUNISTYCZNYMI (I.O.) [61]

W przypadku wystąpienia choroby zapalnej lub rozwoju i.o. przed rozpoczęciem HAART, nie ma podstaw do roz-

poznania z.r.i. Wskazane jest wówczas leczenie choroby definiującej AIDS i jeśli to możliwe odroczenie HAART w celu uniknięcia rozwoju z.r.i.

W świetle współczesnej wiedzy z.r.i. można rozpoznać w przypadku wystąpienia choroby zapalnej lub rozwoju i.o. po kilku dniach-miesiącach od rozpoczęcia HAART i stwierdzeniu supresji replikacji HIV-1 oraz skuteczności immunologicznej wyrażającej się wzrostem liczby limfocytów T CD4 (+). Wówczas zaleca się stosowanie przyczynowego leczenia i.o. oraz utrzymanie HAART. W zależności od nasilenia reakcji zapalnej należy rozważyć jednocześnie stosowanie leczenia przeciwzapalnego lub immunosupresyjnego. Do sytuacji wyjątkowych kiedy HAART powinno zostać przerwane należą nasilenie reakcji zapalnej, mimo leczenia i.o. i/lub terapii immunosupresyjnej, progresja postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii – (PML – progressive multifocal leucoencephalopathy) pod wpływem leczenia antyretrowirusowego.

Nie można rozpoznać zespołu rekonstrukcji immunologicznej w przypadku wystąpienia choroby zapalnej lub rozwoju i.o. po kilku dniach-miesiącach od rozpoczęcia HAART i braku zahamowania replikacji HIV-1 oraz braku skutecznej odpowiedzi immunologicznej. W takiej sytuacji należy przeanalizować przyczyny niepowodzenia terapeutycznego, które mogą wynikać z braku współpracy pacjenta, zaburzeń farmakokinetyki i rozwoju lekooporności. Wówczas wskazane jest leczenie i.o. i rozważenie zmiany leków antyretrowirusowych.

Przebieg z.r.i. może być różny, od łagodnej choroby ustępującej samoistnie aż do zgonu [61].

Lista chorób pojawiających się w przebiegu rekonstrukcji immunologicznej stale rośnie i wydaje się, że w najbliższym czasie należy spodziewać się kolejnych doniesień na temat z.r.i.

#### CHOROBY POJAWIAJĄCE SIĘ W PRZEBIEGU REKONSTRUKCJI IMMUNOLOGICZNEJ

##### 1. Wywoływane przez prątki

- a. gruźlica [22,47],
- b. mikobakterioza atypowa [49].

##### a. TBC-IRIS (gruźlica-z.r.i.)

Przejściowe pogorszenie przebiegu różnych postaci gruźlicy, nasilenie lub pojawienie się nowych zmian w odpowiedzi na leczenie tuberkulostatyczne znane było od dawna i określane jako paradoksalna odpowiedź spowodowana wzmoczoną reakcją immunologiczną na *Mycobacterium tuberculosis*. Potwierdzeniem było ustępowanie zmian przy kontynuowaniu leczenia antyretrowirusowego [47].

Gruźlicę jako z.r.i. należy rozważać wówczas, jeśli istnieje związek czasowy pomiędzy HAART a wystąpieniem objawów, gdy stwierdza się dodatni test skórny na tuberkulinę, który uprzednio był ujemny, często nie można wykazać obecności prątków kwasoopornych. Przebieg choroby może być łagodny, a czasem jednak gwałtowny. Opisywano nawet rozwój zespołu ostrej niewydolności oddechowej



(ARDS) po 14 dniach od rozpoczęcia HAART. W badaniu RTG klatki piersiowej często obserwuje się pojawienie nacieków w płucach lub powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia, natomiast w badaniu histopatologicznym materiału pobranego ze zmiany zapalenie, martwicę i ziarniaki, które rozwijają się w wyniku reakcji nadwrażliwości typu IV [22,47]. Opisano również pojawienie się gruźliczaków mózgu, które wystąpiły po 5 miesiącach stosowania HAART i terapii przeci gruźliczej [18].

Obserwowano też występowanie układowych reakcji zapalnych 1–2 tyg. po włączeniu HAART. U niektórych osób pojawiały się objawy pomimo rozpoczęcia leczenia tuberkulostatykami z powodu gruźlicy pozapłucnej na 4–16 tygodni przed wdrożeniem HAART. Ustępowały one w ciągu 10 dni po dodaniu prednisonu do stosowanego leczenia [25]. Z kolei u innych pacjentów stwierdzano znaczne powiększenie węzłów chłonnych szyi i śródpiersia z heptyczną gorączką i dużym ubytkiem masy ciała po 5 tygodniach od rozpoczęcia jednocześnie terapii antyretrowirusowej i przeciwprątkowej. Objawy ustępowały po 5 miesiącach kontynuowanego leczenia [11].

#### **b. MAC-IRIS (*Mycobacterium avium complex*, prątki atypowe – z.r.i.)**

Mikobakterioza atypowa u osób z zaawansowanym niedoborem odporności zazwyczaj przebiega jako choroba uogólniona, z takimi objawami jak gorączka, biegunka, niedokrwistość, wyniszczenie. W z.r.i. natomiast zmiany są zwykle zlokalizowane. Obserwuje się konglomeraty węzłów chłonnych z ziarniną i martwicą, zwłaszcza w obrębie jamy brzusznej [56]. Zdarzają się przypadki z zajęciem kości [1], skóry [70], jelit i płuca [15]. Często udaje się wyizolować czynnik patogenny, jednak w przypadkach o przedłużającym się, ciężkim przebiegu przy niewykazaniu prątków nie można wykluczyć współistnienia innej choroby, np. chłoniaka [56].

Obserwowano także uogólnioną infekcję *Mycobacterium triplex*, nowym gatunkiem prątków, zidentyfikowanym dopiero w 1996 roku, która wystąpiła w 12 miesięcy po rozpoczęciu HAART, objawiając się gorączką, nocnymi potami, dreszczami, utratą masy ciała i bólem prawego stawu kolanowego [12].

Opisywano również przypadki z.r.i. wywołane przez wirusy. Najliczniejsze doniesienia dotyczą herpeswirusów.

## **2. Herpeswirusy**

#### **a. Cytomegalivirus – CMV CMV-IRIS (zespół rekonstrukcji immunologicznej w przebiegu infekcji CMV)**

Istnienie tej choroby należy rozważyć w przypadku nawrotów zapalenia siatkówki bez serologicznych i wirusologicznych znaczników reaktywacji CMV i pojawienia się objawów w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia HAART [32]. Do innych objawów klinicznych należą zapalenie jagodówki [45], ciała szklстого [75], zaćma [21] oraz owrzodzenia skóry [55]. Wskazane jest, w ciągu pierwszego roku po wdrożeniu HAART u osób z małą liczbą limfocytów T CD4 (+), badanie przeciwciał swoistych w klasie IgG, w celu kontroli wzrostu ich stężenia, który może mieć związek z rozwijającym się z.r.i.

[64]. Stoll i Schmidt [61] sugerują iż pacjenci, którzy przebyli cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki lub pacjenci, którzy rozpoczęli HAART przy liczbie komórek T CD4(+) <100/μL powinni być monitorowani przez okulistę w pierwszych miesiącach przyjmowania leków antyretrowirusowych. Wright i wsp. [73] opisali późne powikłanie, które wystąpiło u pacjentów z *uveitis*, będącym następstwem rekonstrukcji immunologicznej, pod postacią neowaskularyzacji siatkówki wymagającej w jednym przypadku wtrektomii z powodu nawracających krwotoków do ciała szklстого. Autorzy sugerują konieczność kontynuacji kontrolnych badań oftalmologicznych nawet u pacjentów, którzy w następstwie HAART nie wymagali profilaktyki wtórnej przez ponad 4 lata. W opinii Dunna [21] zapalenie jagodówki i ciała szklстого pojawiające się u pacjentów w trakcie rekonstrukcji immunologicznej jest obecnie najczęstszą przyczyną utraty wzroku u osób zakażonych HIV-1. Jest to spowodowane takimi powikłaniami jak zaćma, zmętnienie ciała szklстого, a także krwotokami do ciała szklстого występującymi w wyniku neowaskularyzacji tarczy nerwu wzrokowego. Próby leczenia obejmują stosowanie kortykosteroidów miejscowo lub doustnie, jednocześnie z terapią antyretrowirusową [21].

#### **b. Herpes simplex virus (wirus opryszczki zwykłej – HSV)**

Opisano przewlekłe owrzodzenia prącia, które słabo poddawały się leczeniu przyczynowemu. W badaniu cytologicznym materiału pobranego ze zmiany obecne były nacieki zapalne składające się głównie z eozynofiliów i komórek plazmatycznych [23].

#### **c. Herpes zoster virus (wirus ospy wietrznej i półpaśca – VZV)**

Obserwowano nawroty lub pojawienie się półpaśca u osób ze znacznym wzrostem liczby limfocytów T CD4 (+), a zwłaszcza limfocytów T CD8 (+) w czasie 1–17 tygodni od rozpoczęcia terapii [20]. Reaktywację zakażenia stwierdzano nawet po 6 miesiącach stosowania HAART [24].

#### **d. Wirus Epsteina-Barr (Epstein-Barr virus – EBV)**

Reaktywacji zakażenia EBV towarzyszył wzrost stężenia immunoglobulin, co można tłumaczyć poliklonalną aktywnością limfocytów B. Nie wiadomo, czy rozwój chłoniaków niezłośliwych, pomimo stosowania HAART, pozostaje w związku z tym zjawiskiem [30].

#### **e. Ludzki wirus opryszczki 8 – HHV8 (human herpesvirus 8)**

Podobny, jak w przypadku wpływu EBV na rozwój chłoniaków niezłośliwych mechanizm może być przyczyną wystąpienia choroby Castlemana lub mięsaka Kaposiego (KS) ze zmianami o lokalizacji narządowej [76].

## **3. HCV i HBV (wirusy zapalenia wątroby typu C i B)**

#### **Hepatitis-IRIS (zapalenie wątroby – z.r.i.)**

W przebiegu zapalenia wątroby typu C i z.r.i. może wystąpić niewydolność tego narządu lub szybka progresja choroby do marskości wątroby [24]. Z.r.i. w tym przypadku należy różnicować z zaostrzeniem wirusowego zapalenia wątroby, które

charakteryzuje się wzrostem replikacji HCV [62] i/lub HBV [53] oraz toksycznym uszkodzeniem wątroby będącym wynikiem stosowania leków antyretrowirusowych, nadużywania alkoholu lub działania innych czynników hepatotoksycznych [31]. Z.r.i. można rozpoznać w przypadku wzrostu aktywności aminotransferaz przy braku nasilenia replikacji HCV i HIV [62]. Należy pamiętać, że u osób ze skrajnym niedoborem odporności przeciwciała anty HCV mogą być nieobecne. U takich pacjentów wskazane jest badanie HCV RNA [62].

Opisano przypadki zakażeń HBV objawiających się jako klinicznie jawne wirusowe zapalenie wątroby występujące po 5–12 tygodniach od rozpoczęcia terapii antyretrowirusowej (przy liczbie komórek T CD4(+) od 6 do 14/μL) [53]. Obserwowano także dwa przypadki reaktywacji zapalenia wątroby typu B po wzroście liczby limfocytów T CD4(+) w następstwie HAART z 90 do 170 komórek/μL oraz spadku wirerii <400 kopii RNA HIV/ml [40].

#### 4. Ludzki wirus brodawczakowatości (human papilloma virus – HPV)

Obserwowano pojawienie się kłykcin kończystych lub zmian brodawczakowatych w jamie ustnej [36].

#### 5. Pierwotniaki

##### a. Toksoplazmoza (*toxoplasmosis*)

Tsambiras i wsp. obserwowali w przebiegu z.r.i. reaktywację inwazji *Toxoplasma gondii* pod postacią zapalenia mózgu [69]. Innym przykładem z.r.i. jest zapalenie siatkówki, które pojawiło się po 11 miesiącach stosowania HAART i 3 miesiącach od przerwania leczenia supresyjnego toksoplazmozy [65].

##### b. *Pneumocystodoza (pneumocystodosis)* *PCP-IRIS (Pneumocystis carinii (jiroveci) pneumonia – zapalenie płuc)*

W 14 dni po włączeniu HAART u pacjenta z uprzednio leczoną skutecznie pneumocystozą płucną, obserwowano rozlane nacieki w płucach oraz hipoksję [37].

U pacjentów, u których HAART rozpoczęto krótko po ustąpieniu objawów klinicznych PCP obserwowano pojawienie się ostrej niewydolności oddechowej po 7–17 dniach od rozpoczęcia terapii antyretrowirusowej [72]. Podobne zaostrzenie choroby wykazywano u chorych, u których włączano zydowudynę w trakcie terapii przyczynowej pneumocystodozy [58].

##### c. *Mikrosporydioza (microsporidiosis)*

Zazwyczaj przebiega jako zapalenie jelit. W przebiegu z.r.i. natomiast objawiała się jako zapalenie spojówek i rogówki [26].

#### 6. Grzybice

##### a. *Kryptokokoza (cryptococcosis)* *Kryptokokoza – z.r.i. (cryptococcosis-IRIS)*

Najczęściej przebiega pod postacią ropni kryptokokowych na skórze głowy, szyi, klatki piersiowej i w okolicznych

węzłach chłonnych [28]. W badaniu RTG klatki piersiowej obserwuje się powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia, nacieki w płucu z tendencją do tworzenia cienkościennej jamy, a także powiększenie węzła nadobojczykowego [33,41]. W obrazie histopatologicznym zmiany stwierdza się ziarniniaki zawierające neutrofile, histocyty, komórki olbrzymie oraz ogniska martwicy i włóknienie. Obserwowano również przypadki zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych o ciężkim przebiegu, z dużym wzrostem ciśnienia śródczaszkowego i znacznie nasilonymi bólami głowy. Rokowanie w takich przypadkach jest złe.

#### 7. Inne choroby

Do innych chorób, które rozpoznawano jako z.r.i. należy postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML) z tworzeniem nacieków zapalnych, występuje rzadko w tej jednostce chorobowej [57] oraz nawrotowy zespół Guillaina-Barrégo [39]. Cinque i wsp. [14] obserwowali gorszy przebieg PML (potwierdzonej histologicznie i/lub wirusologicznie) u pacjentów, którzy szybko odpowiedzieli na terapię antyretrowirusową wzrostem liczby limfocytów T CD4(+) i spadkiem wirerii HIV-1. Niektórzy autorzy sugerują, iż związana z HAART rekonstrukcja immunologiczna wydaje się odgrywać rolę w ujawnianiu się znacznej liczby przypadków PML, a szybkie włączenie, tuż po rozpoznaniu PML, leczenia antyretrowirusowego powodującego znaczny spadek wirerii i wzrost liczby limfocytów T CD4(+), często wiązało się z niekorzystnym przebiegiem klinicznym choroby [13]. Opisano przypadki klinicznego ujawnienia się PML u trzech pacjentów otrzymujących HAART przez 4–11 miesięcy, przy niskim poziomie wirerii przed pojawieniem się objawów. Tylko u jednego z nich doszło do poprawy klinicznej po zmianie leczenia i dodaniu interferonu  $\alpha$ , dwóch chorych zmarło mimo odpowiedzi wirusologicznej i immunologicznej na leczenie [67]. Inni autorzy obserwowali przedłużenie przeżycia pacjentów z PML w następstwie HAART [3,68].

Wiele chorób autoimmunologicznych, w których patogenie rozważa się udział poliklonalnej aktywacji limfocytów B może mieć również związek z aktywacją immunologiczną w następstwie HAART. Należą do nich toczeń rumieniowaty [8], zapalenie naczyń [73], reumatoidalne zapalenie stawów [9], zapalenie wielomięśniowe [59], choroba Gravesa [34].

Opisano również przypadek chorego, u którego w 3 miesiące po wdrożeniu HAART zaobserwowano nawrót rozpoznawanej wcześniej sarkoidozy, a liczba komórek T CD4(+) wzrosła z 252 do 620/μL [10]. U innego pacjenta sarkoidoza ujawniła się po 14 miesiącach stosowania terapii antyretrowirusowej i wzrostu liczby komórek T CD4(+) z 5 do 235/μL. Wystąpiła gorączka powyżej 38°C, rumień guzowaty na podudziu, stwierdzano powiększenie węzłów chłonnych wnęk płucnych i okołotchawiczych. Objawy ustąpiły po leczeniu prednisonem (początkowo 60 mg/dobę, później w dawkach zmniejszających przez 3 miesiące) [29]. W innym przypadku sarkoidopodobną chorobę płuc, objawiającą się tylko drobnoguzkowymi zagęszczeniami obserwowanymi w badaniu RTG płuc i w tomografii komputerowej, stwierdzano w 3 i 17 miesięcy po rozpoczęciu HAART z towarzyszącym wzrostem liczby limfocytów T CD4(+) [46]. Przed wprowadzeniem HAART w literatu-



rze medycznej opisano 14 przypadków sarkoidozy u osób zakażonych HIV-1. We wszystkich tych przypadkach rozpoznawano ją przed zakażeniem HIV-1 lub po zakażeniu, gdy liczba komórek T CD4(+) przekraczała 200/μL. Objawy sarkoidozy miały mniejsze nasilenie u osób wykazujących duży spadek liczby limfocytów T CD4(+) w następstwie infekcji HIV-1, narastały lub ujawniały się wraz ze wzrostem ich liczby wskutek terapii antyretrowirusowej [29].

Obserwowano również reakcje hiperergiczne np. zmiany zapalne na skórze, które rozwinęły się po włączeniu HAART w miejscu wykonanych wcześniej tatuaży [60].

Wśród innych chorób występujących jako z.r.i. opisywano zapalenie śledziny o typie *bacillary splenitis* [2] oraz zapalenie wyrostka robaczkowego [4]. Również w rozwoju takich chorób jak martwica aseptyczna kości [27], ginekomastia [54], które są przede wszystkim spowodowane toksycznością leków antyretrowirusowych rozważa się udział czynników immunologicznych.

Niedawno [66] pojawiło się doniesienie o występowaniu z.r.i. również u dzieci zakażonych HIV. Tangsinmankong i wsp. [66] przedstawili 7 przypadków półpaśca jako z.r.i. Ryzyko rozwoju półpaśca było większe w przypadku braku swoistych przeciwciał przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca, mimo przechorowania w przeszłości ospy wietrznej, oraz znacznego niedoboru odporności.

Z.r.i. stanowi nowe wyzwanie dla lekarzy zajmujących się terapią zakażeń HIV-1, ze względu na nietypowy przebieg kliniczny oraz duże trudności diagnostyczne. Może dotyczyć wielu osób zakażonych HIV-1, które są diagnozowane po raz pierwszy i rozpoczynają leczenia antyretrowirusowe już w stadium AIDS, ze znacznym upośledzeniem funkcji układu immunologicznego, kiedy terapia antyretrowirusowa jest konieczna ze wskazań życiowych. Jednak nietypowe przebiegi infekcji oportunistycznych obserwo-

wano też u pacjentów, którzy stosowali profilaktykę wtórnej przebytej infekcji oportunistycznych, jak i u osób, które tę profilaktykę przerwały.

Cechą wspólną większości przedstawianych przypadków jest obraz kliniczny infekcji oportunistycznych różny od obserwowanego zwykle u osób zakażonych HIV-1 [19]. W diagnostyce konieczne jest różnicowanie pomiędzy chorobą rekonstrukcji immunologicznej, nieskutecznością terapii infekcji oportunistycznej oraz działaniami niepożądanymi leków. Dodatkową trudność stanowi to, iż w wielu przypadkach podejrzewana infekcja oportunistyczna nie może zostać potwierdzona hodowlą lub innymi metodami diagnostycznymi [19]. Trudności w rozpoznaniu zespołów rekonstrukcji immunologicznej mogą spowodować przedwczesne odstawienie HAART ze względu na podejrzewaną toksyczność tych leków, co zdaniem Cooney [17] zdarza się szczególnie często np. u pacjentów, u których obserwowany jest wzrost aktywności aminotransferaz. Po ich normalizacji lekarze mogą się obawiać ponownego włączenia leków i niepotrzebnie zmieniać HAART. Zespół rekonstrukcji immunologicznej może być błędnie traktowany jako wyraz nieskuteczności leczenia. W większości przypadków przebieg infekcji oportunistycznej ulega poprawie podczas kontynuacji HAART, choć niektórzy pacjenci mogą wymagać terapii lekami przeciwzapalnymi, antybiotykami i innymi [19]. Biorąc pod uwagę dotychczasowe doniesienia na temat z.r.i, krótki bo niespełna dziesięcioletni okres stosowania HAART, należy spodziewać się dalszych interesujących obserwacji zespołów rekonstrukcji immunologicznej, przy czym nie można wykluczyć pojawienia się nowych, do tej pory nieobserwowanych objawów choroby. Dlatego też lekarze zajmujący się leczeniem pacjentów zakażonych HIV powinni w każdym uzasadnionym przypadku brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej z.r.i, przyczyniając się do szybszego, skutoczniejszego leczenia, a także pogłębienia wiedzy na temat tego niezwykle interesującego problemu.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Aberg J.A., Chin-Hong P.V., McCutchan A., Koletar S.L., Currier J.S., for the AIDS Clinical Study Groups 361 and 369 Study Teams: Localized osteomyelitis due to *Mycobacterium avium* complex in patients with human immunodeficiency virus receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 2002; 35: e8–e13
- [2] Abino J.F., Peraldi R., Lepidi H., Luciani M., Girard P.-M.: Bacillary splenitis (*Bartonella henselae*) during immune restoration in an HIV-infected patient. *AIDS*, 2002; 16: 1429–1430
- [3] Albrecht H., Hoffmann C., Degen O., Stoehr A., Plettenberg A., Mertenskötter T., Eggers C., Stellbrink H.J.: Highly active antiretroviral therapy significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS*, 1998; 12: 1149–1154
- [4] Aldeen T., Horgan M., Macallan D.C., Thomas V., Hay P.: Is acute appendicitis another inflammatory condition associates with highly active antiretroviral therapy (HAART)? *HIV Med.*, 2000; 1: 252–255
- [5] Bartlett J.A., DeMasi R., Quinn J., Moxham C., Rousseau F.: Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral naive HIV-1 infected adults. *AIDS*, 2001; 15: 1369–1377
- [6] Behbahani H., Landay A., Patterson B.K., Jones P., Pottage J., Agnoli M., Andersson J., Spetz A.L.: Normalization of immune activation in lymphoid tissue following highly active antiretroviral therapy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2000; 25: 150–156
- [7] Behrens G., Knuth C., Schedel I., Mendila M., Schmidt R.E.: Highly active antiretroviral therapy. *Lancet*, 1998; 351: 1057–1058
- [8] Behrens G.M., Meyer D., Stoll M., Schmidt R.E.: Immune reconstitution syndromes in human immunodeficiency virus infection following effective antiretroviral therapy. *Immunobiology*, 2000; 202: 186–193
- [9] Bell C., Nelson M., Kaye S.: A case of immune reconstitution rheumatoid arthritis. *Int. J. STD AIDS*, 2002; 13: 580–581
- [10] Blanche P., Passeron A., Gombert B., Ginsburg C., Salmon D., Sicard D.: Sarcoidosis and HIV infection: influence of highly active antiretroviral therapy. *Br. J. Dermatol.*, 1999; 140: 1185
- [11] Chien J.W., Johnson J.L.: Paradoxical reactions in HIV and pulmonary TB. *Chest*, 1998; 114: 933–936
- [12] Cingolani A., Sanguinetti M., Antinori A., Larocca L.M., Ardito F., Posteraro B., Federico G., Fadda G., Ortona L.: Brief report: disseminated mycobacteriosis caused by drug resistant *Mycobacterium triplex* in a human immunodeficiency virus-infected patient during highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 2000; 31: 177–179
- [13] Cinque P., Bossolasco S., Brambilla A.M., Boschini A., Mussini C., Pierotti C., Campi A., Casari S., Bertelli D., Mena M., Lazzarin A.: The effect of highly active antiretroviral therapy-induced immune reconstitution on development and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy: study of 43 cases with review of the literature. *J. Neurovirol.*, 2003; Suppl.1: 73–80
- [14] Cinque P., Pierotti C., Vigano M.G., Bestetti A., Fausti C., Bertelli D., Lazzarin A.: The good and evil of HAART in HIV-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J. Neurovirol.*, 2001; 7: 358–363

- [15] Cinti S.K., Kaul D.R., Sax P.E., Crane L.R., Kazanjian P.H.: Recurrence of *Mycobacterium avium* infection in patient receiving highly active antiretroviral therapy and antimycobacterial agents. *Clin. Infect. Dis.*, 2000; 30: 511–514
- [16] Connick E., Lederman M.M., Kotzin B.L., Spritzler J., Kuritzkes D.R., St Clair M., Sevin A.D., Fox L., Chiozzi M.H., Leonard J.M., Rousseau F., D'Arc Roe J., Martinez A., Kessler H., Landay A.: Immune reconstitution in the first year of potent antiretroviral therapy and its relationship to virologic response. *J. Infect. Dis.*, 2000; 181: 358–363
- [17] Cooney E.L.: Clinical indicators of immune restoration following highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 2002; 34: 224–233
- [18] Crump J.A., Tyrer M.J., Lloyd-Owen S.J., Han L.Y., Lipman M.C., Johnson M.A.: Miliary tuberculosis with paradoxical expansion of intracranial tuberculomas complicating human immunodeficiency virus infection in a patient receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 1998; 26: 1008–1009
- [19] DeSimone J.A., Pomerantz R.J., Babinchak T.J.: Inflammatory reactions in HIV-1 infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann. Intern. Med.*, 2000; 133: 447–454
- [20] Domingo P., Torres O.H., Ris J., Vazquez G.: Herpes zoster as an immune reconstitution disease after initiation of combination antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection. *Am. J. Med.*, 2001; 110: 605–609
- [21] Dunn J.P.: Cytomegalovirus retinitis in 2003. *Hopkins HIV Report*, 2003; 15: 8–11
- [22] Foudraire N.A., Hovenkamp E., Notermans D.W., Meenhorst P.L., Klein M.R., Lange J.M., Miedema F., Reiss P.: Immunopathology as a result of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients. *AIDS*, 1999; 13: 177–184
- [23] Fox P.A., Barton S.E., Francis N., Youle M., Henderson D.C., Pillay D., Johnson M.A., Fearfield L., Gazzard B.G., Bunker C.B.: Chronic erosive Herpes simplex virus infection of the penis, a possible immune reconstitution disease. *HIV Med.*, 1999; 1: 10–18
- [24] French M.A., Lenzo N., John M., Mallal S.A., McKinnon E.J., James I.R., Price P., Flexman J.P.: Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.*, 2000; 1: 107–115
- [25] Furrer H., Malinverni R.: Systemic inflammatory reaction after starting highly active antiretroviral therapy in AIDS patients treated in AIDS patients treated for extrapulmonary tuberculosis. *Am. J. Med.*, 1999; 106: 371–372
- [26] Gajdatsy A.D., Tay-Kearney M.L.: Microsporidial keratoconjunctivitis after HAART. *Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2001; 29: 327–329
- [27] Gąsiorowski J., Knysz B., Sokolska V., Gładysz A.: Avascular necrosis of femoral heads in a man with HIV. *Lancet Infect. Dis.*, 2003; 3: 708
- [28] Gąsiorowski J., Szybejko-Machaj G., Machaj A.: Skórna postać kryptokokozy u pacjenta z AIDS. *Polski Merkuriusz Lekarski*, 2001; 60: 456–459
- [29] Gomez V., Smith P.R., Burack J., Daley R., Rosa U.: Sarcoidosis after antiretroviral therapy in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin. Infect. Dis.*, 2000; 31: 1278–1280
- [30] Grulich A.E.: AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1999; 21(Suppl.1): S27–S30
- [31] Heath K.V., Hogg R.S., Chan K.J., Harris M., Montessori V., O'Shaughnessy M.V., Montanera J.S.: Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database. *AIDS*, 2001; 15: 231–239
- [32] Jacobson M.A., Zegans M., Pavan P.R., O'Donnell J.J., Sattler F., Rao N., Owens S., Pollard R.: Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Lancet*, 1997; 349: 1443–1445
- [33] Jenny-Avital E.R., Abadi M.: Immune reconstitution Cryptococcosis after initiation of successful highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 2002; 35: e128–e133
- [34] Jubault V., Penforis A., Schillo F., Hoen B., Izembart M., Timsit J., Kazatchkine M.D., Gilquin J., Viard J.P.: Sequential occurrence of thyroid autoantibodies and Graves' diseases after immune restoration in severely immunocompromised human immunodeficiency virus – 1-infected patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000; 85: 4254–4257
- [35] Keane N.M., Price P., Lee S., Stone S.F., French M.A.: An evaluation of serum soluble CD30 levels and serum CD 26 (DPPIV) enzyme activity as markers of type 2 and type 1 cytokines in HIV patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin. Exp. Immunol.*, 2001; 126: 111–116
- [36] King M.D., Reznik D.A., O'Daniels C.M., Larsen N.M., Osterholt D., Blumberg H.M.: Human papillomavirus associated warts among human immunodeficiency virus-seropositive patients in the era of highly active antiretroviral therapy: an emerging infection. *Clin. Infect. Dis.*, 2002; 34: 641–648
- [37] Koval C.E., Gigliotti F., Nevins D., Demeter L.M.: 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: 491–493
- [38] Lampe F.C., Johnson M.A., Lipman M., Loveday C., Youle M., Ransom D., Sabin C.A., Tyrer M., Phillips A.N.: Viral breakthrough after suppression with highly active antiretroviral therapy: experience from 233 individuals with viral loads of less than 50 copies/ml followed for up to 4 years. *AIDS*, 2003; 17: 768–770
- [39] Makela P., Howe L., Glover S., Ferguson I., Pinto A., Gompels M.: Recurrent Gullain-Barre syndrome as a complication of immune reconstitution in HIV. *J. Infect.*, 2002; 44: 47–49
- [40] Manegold C., Hannoun C., Wywiol A., Dietrich M., Polywka S., Chiwakata C.B., Gunther S.: Reactivation of hepatitis B virus replication accompanied by acute hepatitis in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 2001; 32: 144–148
- [41] Manfredi R., Pieri F., Pileri S.A., Chiodo F.: The changing face of AIDS-related opportunism: cryptococcosis in the highly active antiretroviral therapy (HAART) era. Case reports and literature review. *Mycopathologia*, 1999; 148: 73–78
- [42] Mocroft A., Katlama C., Johnson A.M., Pradier C., Antunes F., Mulcahy F., Chiesi A., Phillips A.N., Kirk O., Lundgren J.D.: AIDS across Europe, 1994–98: the EuroSIDA study. *Lancet*, 2000; 22: 291–296
- [43] Mocroft A., Madge S., Johnson A.M., Lazzarin A., Clumeck N., Goebel F.D., Viard J.P., Gatell J., Blaxhult A., Lundgren J.D.: A comparison of exposure groups in the EuroSIDA study: starting highly active antiretroviral therapy (HAART), response to HAART, and survival. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1999; 22: 369–378
- [44] Mussini C., Pinti M., Borghi V., Nasi M., Amorico G., Monterastelli E., Moretti L., Troiano L., Esposito R., Cossarizza A.: Features of „CD4-exploders”, HIV-positive patients with an optimal immune reconstitution after potent antiretroviral therapy. *AIDS*, 2002; 16: 1609–1616
- [45] Mutimer H.P., Akatsuka Y., Manley T., Chuang E.L., Boeckh M., Harrington R., Jones T., Riddell S.R.: Association between immune recovery uveitis and a diverse intraocular cytomegalovirus-specific cytotoxic T cell response. *J. Infect. Dis.*, 2002; 186: 701–705
- [46] Naccache J.M., Antoine M., Wislez M., Fleury-Feith J., Oksenhendler E., Mayaud C., Cadranet J.: Sarcoid-like pulmonary disorder in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 159: 2009–2013
- [47] Narita M., Ashkin D., Hollender E.S., Pitchenik A.E.: Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998; 158: 157–161
- [48] Notermans D.W., de Jong J.J., Goudsmit J., Bakker M., Roos M.T., Nijholt L., Cremers J., Hellings J.A., Danner S.A., de Ronde A.: Potent antiretroviral therapy initiates normalization of hypergammaglobulinemia and a decline in HIV type-1-specific antibody responses. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2001; 17: 1003–1008
- [49] Phillips P., Kwiatkowski M.B., Copland M., Craib K., Montaner J.: Mycobacterial lymphadenitis associated with the initiation of combination antiretroviral therapy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.*, 1999; 20: 122–128
- [50] Podlasin R., Cholewińska G., Horban A., Baralkiewicz G., Beniowski M., Gąsiorowski J., Gesing M., Mach T., Matolepsza E., Mussabir M., Olczak A., Pynka M., Wiercińska-Drapała A.: Opportunistic infections and other AIDS-defining illnesses in Poland in 2002. *HIV & AIDS Rev.*, 2003; 2: 109–114
- [51] Price P., Mathiot N., Krueger R., Stone S., Keane N.M., French M.A.: Immune dysfunction and immune restoration disease in HIV patients given highly active antiretroviral therapy. *J. Clin. Virol.*, 2001; 22: 279–287
- [52] Price P., Morahan G., Huang D., Stone E., Cheong K.Y., Castley A., Rodgers M., McIntyre M.Q., Abraham L.J., French M.A.: Polymorphisms in cytokine genes define subpopulations of HIV-1 patients who experienced immune restoration diseases. *AIDS*, 2002; 16: 2043–2047
- [53] Proia L.A., Ngui S.L., Kaur S., Kessler H.A., Trenholme G.M.: Reactivation of hepatitis B in patients with human immunodeficiency virus infection treated with combination antiretroviral therapy. *Am. J. Med.*, 2000; 108: 249–251



- [54] Qazi N.A., Morlese J.F., King D.M., Ahmad R.S., Gazzard B.G., Nelson M.R.: Gynaecomastia without lipodystrophy in HIV-1-seropositive patients on efavirenz: an alternative hypothesis. *AIDS*, 2002; 16: 506–507
- [55] Qazi N.A., Morlese J.F., Walsh J.C., Bunker C.B., Francis N., Nelson M.R.: Case report. Severe cutaneous ulceration secondary to cytomegalovirus inclusion disease during successful immune reconstitution with HAART. *AIDS Read*, 2002; 12: 452–457
- [56] Race E.M., Adelson-Mitty J., Kriegel G.R., Barlam T.F., Reimann K.A., Letvin N.L., Japour A.J.: Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet*, 1998; 351: 252–255
- [57] Safdar A., Rubocki R.J., Horvath J.A., Narayan K.K., Waldron R.L.: Fatal immune restoration disease in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with progressive multifocal leucoencephalopathy: impact of antiretroviral therapy-associated immune reconstitution. *Clin. Infect. Dis.*, 2002; 35:1250–1257
- [58] Schiff M.J., Farber B.F., Kaplan M.H.: Steroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia and the respiratory failure in the acquired immunodeficiency syndrome: a reassessment. *Arch. Intern. Med.*, 1990; 150: 1819–1821
- [59] Sellier P., Monsuez J.J., Evans J., Minozzi C., Passeron J., Vittecoq D., Dussaix E., Carcelain G., Lacroix-Jousselein C.: Human immunodeficiency virus-associated polymyositis during immune restoration with combination antiretroviral therapy. *Am. J. Med.*, 2000; 109: 510–512
- [60] Silvestre J.F., Albares M.P., Ramon R., Botella R.: Cutaneous intolerance to tattoos in a patient with human immunodeficiency virus: a manifestation of immune restoration syndrome. *Arch. Dermatol.*, 2001; 137: 669–670
- [61] Stoll M., Schmidt R.E. Immune restoration inflammatory syndromes: the dark side of successful antiretroviral treatment. *Curr. Infect. Dis. Rep.*, 2003; 5: 266–276
- [62] Stone S.F., Lee S., Keane N.M., Price P., French M.A.: Association of increased hepatitis C virus (HCV)-specific IgG and soluble CD26 dipeptidyl peptidase IV enzyme activity with hepatotoxicity after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-HCV-coinfected patients. *J. Infect. Dis.*, 2002; 186: 1498–1502
- [63] Stone S.F., Price P., Keane N.M., Murray R.J., French M.A.: Levels of IL-6 and soluble IL-6 receptor are increased in HIV patients with a history of immune restoration disease after HAART. *HIV Med.*, 2002; 3: 21–27
- [64] Stone S.F., Price P., Tay-Kearney M.L., French M.A.: Cytomegalovirus (CMV) retinitis immune restoration disease occurs during highly active antiretroviral therapy-induced restoration of CMV-specific immune responses within a predominant Th2 cytokine environment. *Int. J. Infect. Dis.*, 2002; 185: 1813–1817
- [65] Stout J.E., Lai J.C., Giner J., Hamilton C.D.: Reactivation of retinal toxoplasmosis despite evidence of immune response to highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 2002; 35: e37–e39
- [66] Tangsinmankong N., Kamchaisatian W., Lujan-Zilbermann J., Brown CL., Sleasman JW, Emmanuel P.J. Varicella zoster as a manifestation of immune restoration disease in HIV-infected children. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004; 113: 742–746
- [67] Tantisiriwat W., Tebas P., Clifford D.B., Powderly W.G., Fichtenbaum C.J.: Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 1999; 28: 1152–1154
- [68] Teofiló E., Gouveia J., Brotas V., da Costa P.: Progressive multifocal leukoencephalopathy regression with highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 1998; 12: 449
- [69] Tsambiras P.E., Larkin J.A., Houston S.H.: Case report. Toxoplasma encephalitis after initiation of HAART. *AIDS Read.*, 2001; 11: 608–610
- [70] Ward H.A., Russo G.G., Shrum J.: Cutaneous manifestation of antiretroviral therapy. *J Am. Acad. Dermatol.*, 2002; 46: 284–293
- [71] Weber K., Meyer D., Grosse V., Stoll M., Schmidt R.E., Heiken H.: Reconstitution of NK cell activity in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy. *Immunobiology*, 2000; 202: 172–178
- [72] Wislez M., Bergot E., Antoine M., Parrot A., Carette M.F., Mayaud C., Cadranet J.: Acute respiratory failure following HAART introduction in patients treated for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001; 164: 847–851
- [73] Wright M.E., Suzman D.L., Csaky K.G., Masur H., Polis M.A., Robinson M.R.: Extensive retinal neovascularization as a late finding in human immunodeficiency virus-infected patients with immune recovery uveitis. *Clin. Infect. Dis.*, 2003; 36: 1063–1066
- [74] Yamashita T.E., Phair J.P., Munoz A., Margolick J.B., Detels R., O'Brien S.J., Mellors J.W., Wolinsky S.M., Jacobson L.P.: Immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS*, 2001; 16: 735–746
- [75] Zegans M.E., Walton R.C., Holland G.N., O'Donnell J.J., Jacobson M.A., Margolis T.P.: Transient vitreous inflammatory reactions associated with combination antiretroviral therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Am. J. Ophthalmol.*, 1998; 125: 292–300
- [76] Zietz C., Bogner J.R., Goebel F.D., Lohrs U.: An unusual cluster of cases of Castleman's disease during highly active antiretroviral therapy for AIDS. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 340: 1923–1924