

Magdalena Goździalska¹ [ORCID: 0000-0002-8954-8093]

Anna Bohdziewicz¹ [ORCID: 0000-0001-7012-2298]

Tomasz Mikuła² [ORCID: 0000-0001-8930-7321]

Alicja Wiercińska-Drapało² [ORCID: 0000-0001-5921-1409]

1. Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
2. Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

KLINICZNE KONSEKWENCJE PRZERWANIA TERAPII ANTYRETROWIRUSOWEJ U PACJENTA ZAKAŻONEGO HIV I KIŁĄ

Autor korespondencyjny:

Magdalena Goździalska

Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa

e-mail: magda.gozdzialska@gmail.com

Streszczenie

HIV jest patogenem przenoszonym przez kontakty seksualne, drogą krwi, a także z matki na dziecko drogą wertykalną oraz poprzez karmienie piersią. Nieleczzone zakażenie HIV może prowadzić do rozwoju AIDS, czyli zespołu nabytego niedoboru odporności. Zgodnie z raportami UNAIDS spośród około 37 mln osób zakażonych HIV na świecie, obecnie tylko 26 mln otrzymuje terapię ART ratującą życie. Zakażenie HIV sprzyja nie tylko innym infekcjom przenoszonym drogą płciową, ale także zakażeniom oportunistycznym, takim jak: kryptokokoza OUN, pneumocystozowe zapalenie płuc i mięsak Kaposiego. W artykule przedstawiono kliniczne konsekwencje przerwania ART przez

pacjenta zakażonego HIV oraz kiłą. Prezentowany przypadek dotyczy 28-letniego mężczyzny zakażonego HIV, który w wyniku nieregularnego stosowania terapii antyretrowirusowej rozwinął zakażenia oportunistyczne, takie jak: kryptokokoza OUN oraz mięsak Kaposiego. Chory nabył także inne infekcje, które przebiegały u niego w sposób atypowy (masywne brodawki wywołane HPV oraz nasilona osutka charakterystyczna dla kiły).

Słowa kluczowe: HIV, AIDS, kiła, zakażenia oportunistyczne

Wprowadzenie

HIV (ang. *human immunodeficiency virus*) jest przenoszony przez kontakty seksualne, drogą krwi, z matki na dziecko drogą wertykalną oraz poprzez karmienie piersią. Nielezione zakażenie może doprowadzić do rozwoju zespołu nabytego niedoboru odporności – AIDS (ang. *acquired immunodeficiency syndrome*) [1].

Nowe leki antyretrowirusowe wykazują dużą skuteczność w przedłużaniu życia osób zakażonych HIV poprzez hamowanie replikacji wirusa, a co za tym idzie przywrócenie osłabionych funkcji immunologicznych organizmu [2]. Zgodnie z raportami UNAIDS (ang. The Joint United Nations Programme on HIV and AIDS) obecnie 26 mln osób otrzymuje terapię antyretrowirusową (ang. *antiretroviral therapy*, ART) [3].

Opis przypadku

28-letni pacjent zakażony HIV od 2016 roku został przyjęty w maju 2019 roku do Kliniki Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Pacjent został skierowany z oddziału neurologii, gdzie był hospitalizowany z powodu pierwszego w życiu epizodu napadu padaczkowego.

W wywiadzie: kiła OUN (ośrodkowego układu nerwowego; rozpoznana w 2017 roku), mięsak Kaposiego (ang. *Kaposi Sarcoma*, KS) w obrębie lewego podudzia, ZOMR (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych) o etiologii *Cryptococcus neoformans*, poalkoholowe ostre zapalenie trzustki i przewlekłe zapalenie trzustki. Pacjent od 2016 do 2019 roku nie zgłaszał się regularnie na badania kontrolne, odmawiał ich wykonywania oraz nieregularnie stosował ART.

W dniu przyjęcia do Kliniki w badaniu przedmiotowym na tułowiu stwierdzono: osutkę plamistą o charakterze kiły wczesnej drugiego okresu (ryc. 1), łojotokowe zapalenie skóry twarzy, na prawym podudziu zmianę o cechach *Kaposi Sarcoma* (rozpoznawane wcześniej zmiany na lewym podudziu zostały usunięte) (ryc. 2), a na grzbietowej powierzchni prawej ręki brodawki o etiologii HPV (ang. *Human Papillomavirus*) (ryc. 3).

W badaniach laboratoryjnych morfologia, aktywność enzymów wątrobowych, stężenia kreatyniny, mocznika, sodu i potasu były w normie.



Rycina 1. Osutka plamista o charakterze kiły wczesnej drugiego okresu. Wszystkie zdjęcia wykonane przez M. Goździalską i A. Bohdziewicz dzięki życzliwości pacjenta.



Rycina 2. Mięsak Kaposiego.



Rycina 3. Brodawki o etiologii HPV.

Wykonano badania serologiczne w kierunku kiły, w wyniku których uzyskano następujące wyniki z krwi: TPHA (ang. *Fluorescent Treponemal Antibody Test*) (+) (norma: ujemny) i VDRL (ang. *Venereal Diseases Research Laboratory*) – 1:64 (+) (norma: ujemny) oraz z PMR (płynu mózgowo-rdzeniowego): TPHA (+), VDRL ujemny. W wynikach badań immunologicznych stwierdzono: liczbę limfocytów T CD4 – 222 komórek/ μ l (norma: 500–1200 komórek/ μ l), odsetek CD4 – 19% (norma: 31–55%), limfocytów T CD8 – 921 komórek/ μ l (norma: 150–1000 komórek/ μ l), odsetek limfocytów T CD8 – 79% (norma: 24–56%), a stosunek CD4/CD8 wynosił 0,24 (norma: 1–1,5). Wiremia HIV (ang. *Viral Load, VL*) w surowicy krwi była wykrywalna i wynosiła VL – 59 kopii/ml. U pacjenta wykonano nakłucie lędźwiowe uzyskując płyn wodojasny, klarowny, cytozę na poziomie 40 komórek/ μ l (norma: \leq 5 komórek/ μ l), białko – 0,945 g/l (norma: 0,15–0,45g/l); stężenie chlorków, glukozy i kwasu L-mlekowego było w normie. Wiremia HIV w PMR wyniosła VL PMR – 9169 kopii/ml (norma: VL PMR – niewykrywalna).

Dodatkowo w PMR ponownie wykryto obecność antygenu *Cryptococcus neoformans* stwierdzanego także podczas poprzedniej hospitalizacji. Z powodu podejrzenia ostrego zapalenia trzustki w badaniu ultrasonograficznym wykonano tomografię komputerową (ang. *computed tomography, CT*) jamy brzusznej, w której wykluczono obecność zmian o typie ostrego zapalenia w trzustce. Następnie wykonano rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging, MRI*) OUN z kontrastem, w którym opisano hiperintensywny obszar w płacie ciemniowym – podejrzenie PML (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*). W badaniu PMR w kierunku wirusa JC (*John Cunningham*) otrzymano wynik negatywny.

U pacjenta zastosowano terapię ART zawierającą: elwitegrawir, kobicystat, emtrycytabinę, fumaran alafenamidu tenofowiru. Ponadto pacjent leczony był penicyliną krystaliczną, flukonazolem, sulfametoksazolem z trimetoprimem oraz walproinianem sodu. Pacjent został umówiony na wizytę kontrolną w Instytucie Onkologii w celu leczenia zmiany skórnej o charakterze *Kaposi Sarcoma*.

Dyskusja

Z pewnością w każdym przypadku potwierdzonego zakażenia HIV należy brać pod uwagę współzakażenie chorobami przenoszonymi drogą płciową (ang.

sexually transmitted disease, STD), np. zakażenie krętkiem bladym (*Treponema pallidum subsp. pallidum*), który wywołuje kiłę. Koinfekcja kiły i zakażenia HIV może zmieniać naturalny przebieg obu infekcji. U chorych na kiłę zakażonych HIV zauważono zwiększone ryzyko wczesnego rozwoju zmian neurologicznych, okulistycznych, a także wolniejszy spadek mian odczynów serologicznych VDRL i FTA po leczeniu kiły [4,5]. Według szacunkowych danych opracowanych przez WHO (ang. World Health Organization) globalne rozpowszechnienie kiły wynosi około 6 mln nowych przypadków rocznie wśród mężczyzn i kobiet w wieku 15–49 lat. Według badań częstość występowania HIV (15,26%), kiły (27,71%) i współzakażenia HIV/kiłą (9,24%) u MSM (ang. *Men who has sex with men*) w wieku ≥ 50 lat była istotnie wyższa niż u MSM w wieku < 50 lat (odpowiednio 9,15%, 18,59% i 4,72%) [6].

Kiła od wielu lat określana jest jako „wielki naśladowca”, gdyż cechuje się bogatą symptomatologią, co często utrudnia jej rozpoznanie [7]. Owrzodzenia narządów płciowych charakterystyczne dla kiły wczesnej pierwszego okresu mogą imitować opryszczkę narządów płciowych wywołaną przez HSV-2 (ang. *Herpes simplex virus type 2*), ziarnicę weneryczną pachwin (*Chlamydia trachomatis*), wrzód miękkki (*Haemophilus ducreyi*), a także świerzb (*Sarcoptes hominis*) czy leiszmaniozę (*Leishmania spp.*). Z kolei owrzodzenia zlokalizowane pozagenitalnie mogą mylnie sugerować chorobę kociego pazura (*Bartonella henselae*), piodermię zgorzelinową czy mykobakteriozę (*Mycobacterium spp.*) [8]. Trudności diagnostyczne dotyczą także osutki charakterystycznej dla kiły drugiego okresu. Grudki, krosty czy plamki mogą mylnie nasunąć podejrzenie osutki polekowej czy odczynu alergicznego [9]. Niejednokrotnie w literaturze opisywano przypadki występowania groźnych dla życia powikłań kiły obejmujących ośrodkowy układ nerwowy, takich jak osłabienie lub utrata wzroku [10]. Lekiem z wyboru w leczeniu kiły jest penicylina benzatynowa, a w przypadku uczulenia na nią stosowana jest doksycyklina lub ceftriakson [11].

Terapia kiły ośrodkowego układu nerwowego, kiły narządu wzroku czy słuchu jest długotrwała, natomiast rezultaty są niepewne [10]. Dlatego ważne jest jak najszybsze rozpoczęcie leczenia kiły wczesnej i niedopuszczenie do rozwoju kiły późnej, w tym kiły OUN, mogącej prowadzić do władu rdzenia, postępujących porażań czy kiły oponowo-naczyniowej [12]. Każdy pacjent z koinfekcją HIV i kiły powinien zgłaszać się na badania surowicy w kile wczesnej pierwszego i drugiego okresu w 1, 3, 6, 12 i 24 miesiącu od wykrycia, a w kile późnej – przez wiele lat co 3–6 miesięcy. W przypadku kiły OUN odczyny kiłowe w PMR (płynie mózgowo-rdzeniowym) powinny być ponownie zbadane po 24 miesiącach po zakończeniu leczenia kiły albo co 6 miesięcy gdy wcześniej występowały zmiany w PMR dotyczące zakażenia krętkiem bladym [13].

Zakażenie HIV sprzyja nie tylko innym infekcjom przenoszonym drogą płciową, ale także zakażeniom oportunistycznym, takim jak kryptokokoza OUN, pneumocystozowe zapalenie płuc, czy mięsak Kaposiego, oraz nietypowemu

przebiegowi zakażeń, które u osób z prawidłowo funkcjonującym układem odpornościowym przebiegają łagodnie, np. zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego HPV [14,15]. HPV jest najczęstszą infekcją przenoszoną drogą płciową na świecie. Przebieg zakażenia zależy od konkretnego typu HPV. Zakażenie to może przybierać różne postacie, począwszy od infekcji bezobjawowych, a kończąc na rakach płaskonabłonkowych. HPV stanowi niezależny czynnik ryzyka zakażenia HIV, natomiast zakażenie HIV zwiększa ryzyko zakażenia HPV, a także zmniejsza szybkość eliminacji HPV z organizmu [16]. U osób zakażonych HIV należy zwracać szczególną uwagę na nieswoiste objawy, które mogą świadczyć o rozwijających się zakażeniach oportunistycznych. Taką chorobą jest kryptokokoza OUN, która daje podobne objawy do zakażeń o etiologii: bakteryjnej lub wirusowej. Kryptokokoza jest wywołana przez *Cryptococcus neoformans*. Zmiany w OUN związane z zakażeniem tym patogenem zwykle występują u osób z obniżoną odpornością i mogą prowadzić do rozwoju kryptokokowego ZOMR lub kryptokokowego zapalenia mózgu [17]. Z kolei nowotwory charakterystyczne dla osób zakażonych HIV to pierwotne chłoniaki mózgu, inwazyjne raki szyjki macicy, chłoniaki nieziarnicze i mięsak Kaposiego.

Mięsak Kaposiego jest mezenchymalnym guzem związanym z infekcją KSHV (ang. *Kaposi's sarcoma associated herpesvirus*). Pomimo spadku zachorowalności na ten nowotwór w związku z wprowadzeniem ART, KS nadal pozostaje jednym z najczęstszych nowotworów u osób żyjących z HIV. U większości pacjentów zakażonych HIV, u których doszło do rozwoju KS rozpoczęcie ART i zmniejszenie wirēmii HIV w surowicy może prowadzić do zahamowania wzrostu masy guza lub nawet do całkowitego ustąpienia procesu nowotworowego [18]. W przypadkach bardziej zaawansowanych postaci KS stosuje się chemioterapię. W ograniczonych przypadkach, w zależności od rozmiaru zmian, wdraża się terapię lokalną (radioterapia, chirurgiczne wycięcie zmiany, krioterapia) oraz immunoterapię [13].

Podsumowanie

Przerywanie terapii antyretrowirusowej u pacjentów z koinfekcją HIV i kiły może prowadzić do pojawienia się innych zakażeń oportunistycznych, takich jak kryptokokoza ośrodkowego układu nerwowego, mięsak Kaposiego czy pneumocystozowe zapalenie płuc. HIV namnażając się w komórkach układu odpornościowego (głównie limfocyty T CD4+) upośledza ich funkcje. Osłabiona odpowiedź immunologiczna gospodarza sprzyja koinfekcjom innymi patogenami, dlatego istotne jest, aby pacjenci zakażeni HIV stosowali się do zaleceń lekarskich dotyczących nie tylko terapii antyretrowirusowej, lecz także do wykonywania okresowych badań krwi obejmujących m.in. odczyny serologiczne kiły, badania immunologiczne i wirusologiczne.

Bibliografia

1. Boroń-Kaczmarska A, Wiercińska-Drapała A (red.). *Choroby zakaźne i pasożytnicze*. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2017: 451–456.
2. Unger NR, Worley MV, Kisgen JJ, Sherman EM, Childs-Kean LM. *Elvitegravir for the treatment of HIV*. Expert Opin Pharmacother. 2016; 17(17): 2359–2370.
3. UNAIDS, Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet; <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> [dostęp: 25.03.2021].
4. Pastuszczak M, Sitko M, Bociąga-Jasik M, Kucharz J, Wojas-Pelc A. *Lack of antiretroviral therapy is associated with higher risk of neurosyphilis among HIV-infected patients who remain serofast after therapy for early syphilis*. Medicine (Baltimore). 2018; 97(45): e13171.
5. Wu MY, Gong HZ, Hu KR, Zheng HY, Wan X, Li J. *Effect of syphilis infection on HIV acquisition: a systematic review and meta-analysis*. Sex Transm Infect. 20.11.2020, doi: 10.1136/sextrans-2020-054706.
6. Weng RX, Hong FC, Yu WY, Cai YM. *Compare HIV/syphilis infections between age groups and explore associated factors of HIV/syphilis co-infections among men who have sex with men in Shenzhen, China, from 2009 to 2017*. PLoS One. 2019; 14(10): e0223377.
7. Hook EW 3rd. *Syphilis*. Lancet. 2017; 389(10078): 1550–1557.
8. Çakmak SK, Tamer E, Karadağ AS, Waugh M. *Syphilis: A great imitator*. Clin Dermatol. 2019; 37(3): 182–191.
9. Tognetti L, Sbano P, Fimiani M, Rubegni P. *Dermoscopy of Bielt's sign and differential diagnosis with annular maculo-papular rashes with scaling*. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2017; 83(2): 270–273.
10. Sangesland A, Haugland HW, Naess IA, Stevens DJ. *Syphilis with vision loss*. Tidsskr Nor Laegeforen. 2021; 141(1).
11. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočnik M, Patel R. *2020 European guideline on the management of syphilis*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021; 35(3): 574–588.
12. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen X-S, Radolf JD, Benzaken AS. *Syphilis*. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3: 17073.
13. Parczewski M, Bociąga-Jasik M, Ingot M, Mularska E, Witak-Jędra M (red.). *Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS 2019*. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS, Warszawa–Szczecin 2019.
14. Nanditha NGA, St-Jean M, Tafessu H, Guillemi SA, Hull MW, Lu M et al. *Missed opportunities for earlier diagnosis of HIV in British Columbia, Canada: A retrospective cohort study*. PLoS One. 2019; 14(3): e0214012.
15. Lee E, Kim J, Bang JH, Lee JY, Cho SI. *Association of HIV-syphilis coinfection with optimal antiretroviral adherence: a nation-wide claims study*. AIDS Care. 2020; 32(5): 651–655.
16. Jalilvand S, Saidi M, Shoja Z, Ghavami N, Hamkar R. *The prevalence of human papillomavirus infection in Iranian patients with sinonasal inverted papilloma*. J Chin Med Assoc. 2016; 79(3): 137–140.

17. Chukwuanukwu RC, Uchenna N, Mbagwu SI, Chukwuanukwu TO, Charles O. *Cryptococcus neoformans* seropositivity and some haematological parameters in HIV seropositive subjects. *J Infect Public Health*. 2020; 13(7): 1042–1046.
18. Hoffmann C, Sabranski M, Esser S. *HIV-Associated Kaposi's Sarcoma*. *Oncol Res Treat*. 2017; 40(3): 94–98.

Clinical consequences of discontinuing antiretroviral therapy in a HIV and syphilis infected patient

Abstract

HIV is a pathogen transmitted through sexual contact, the bloodstream, from mother to child through the vertical pathway, and breastfeeding. Untreated HIV infection can lead to the development of AIDS – acquired immunodeficiency syndrome. According to UN-AIDS reports, of the estimated 37 million people infected with HIV worldwide, only 26 million are currently receiving life-saving ART. HIV infection promotes other sexually transmitted infections as well as opportunistic infections for instance CNS cryptococcosis, pneumocystis pneumonia, Kaposi's sarcoma, and HPV. We present the clinical consequences of ending antiretroviral therapy in a patient infected with HIV and syphilis. We present a case of a 28-year-old man infected with HIV, who due to irregular use of antiretroviral therapy developed opportunistic infections such as cryptococcosis of the CNS and Kaposi's sarcoma. He also acquired other infections manifested in an atypical way (massive HPV-associated warts and an exacerbated syphilis-like skin lesion).

Key words: HIV, AIDS, syphilis, opportunistic infections