

# ATENEO

## Co Infección TB-VIH Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune

Dra. Mercedes Saralegui.

Residente Cátedra Enfermedades Infecciosas.



SM, 22 años, Mdeo, privado de libertad desde hace 4 años.

AP: Tabaquista, ex consumidor de PBC, sin otros AP a destacar.

FI: hospital: 1/5/2014.

FE: sala de medicina: 2/10/2014.

MC: repercusión general y rectorragia.



# ENFERMEDAD ACTUAL:

- 2 meses de rectorragia, escasa, no melenas.
- No diarrea, no dolor abdominal, no otras alteraciones TD
- Repercusión general (adelgazamiento 10kg), sensación febril, sudoración nocturna profusa.
- Tos con expectoración escasa, no broncorrea. No episodios rojos. No disnea. No dolor torácico.



# EXAMEN FISICO AL INGRESO

Vigil, bien orientado, T ax: 37,9 C, PA:110/70, regular estado general, adelgazado.

P y M: hipocoloreadas, sin lesiones en piel.

BF: no muguet oral.

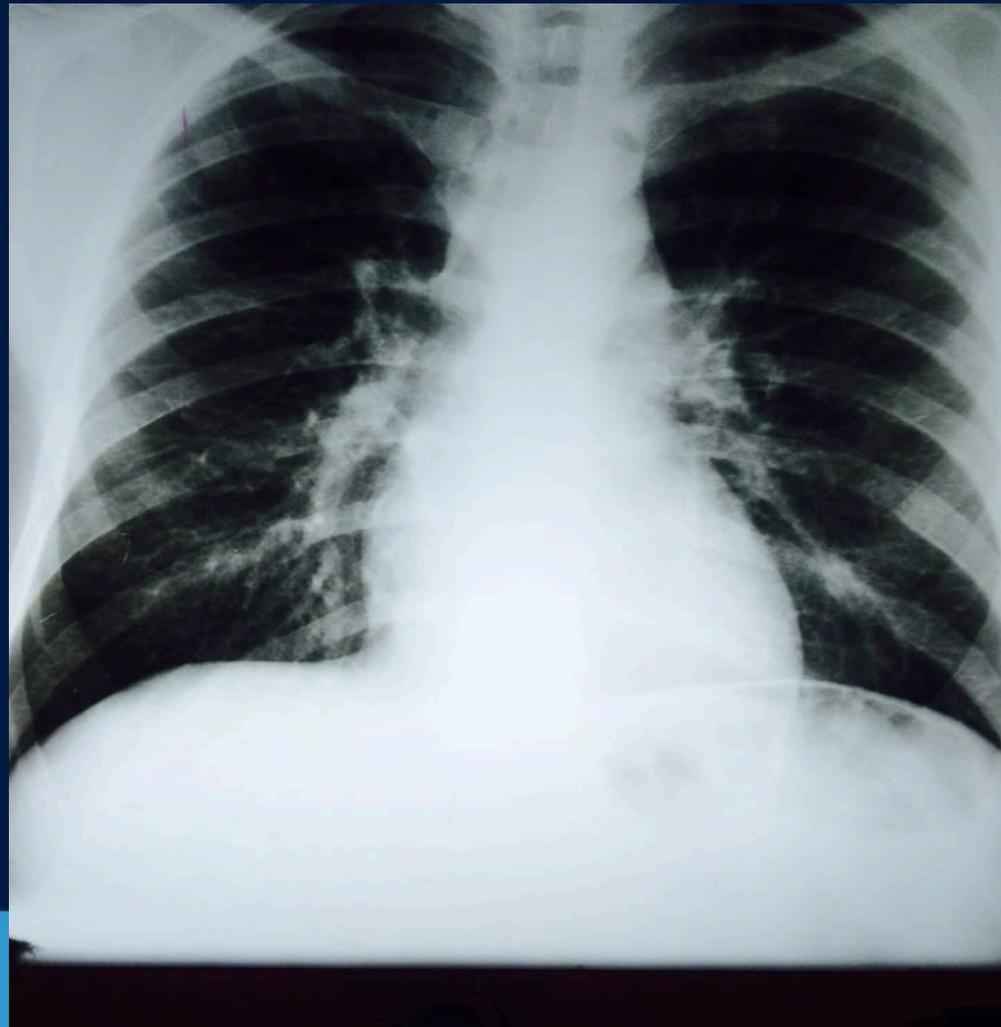
LG: adenopatías a nivel yugulocarotídeos e inguinales bilaterales, de pequeño tamaño, de características inflamatorias. Sin adenopatías en otros territorios.

PP: MAV + bilateral, estertores subcrepitantes bibasales.

Ex CV, SNM y ABD sin alteraciones.



# Rxtx al ingreso



# PLANTEOS CLINICOS

Infección por VIH?:

- **Tuberculosis**
- Enfermedad por CMV, EBV, VIH? (Según CD4)
- Histoplasmosis
- LNH

Sin infección por VIH:

- **Tuberculosis**
- LNH



# Ex de valoración al ingreso

- VIH: test rápido y ELISA reactivos.
- Baciloscopías de expectoración de laboratorio de HC negativas.
- Hemograma: Hb: 9,3 g/dl, leucocitos: 5250/mm<sup>3</sup>, linfocitos: 470/mm<sup>3</sup>, VES:100.
- Ag neumococcico en orina: negativo.



# Ex de valoración al ingreso

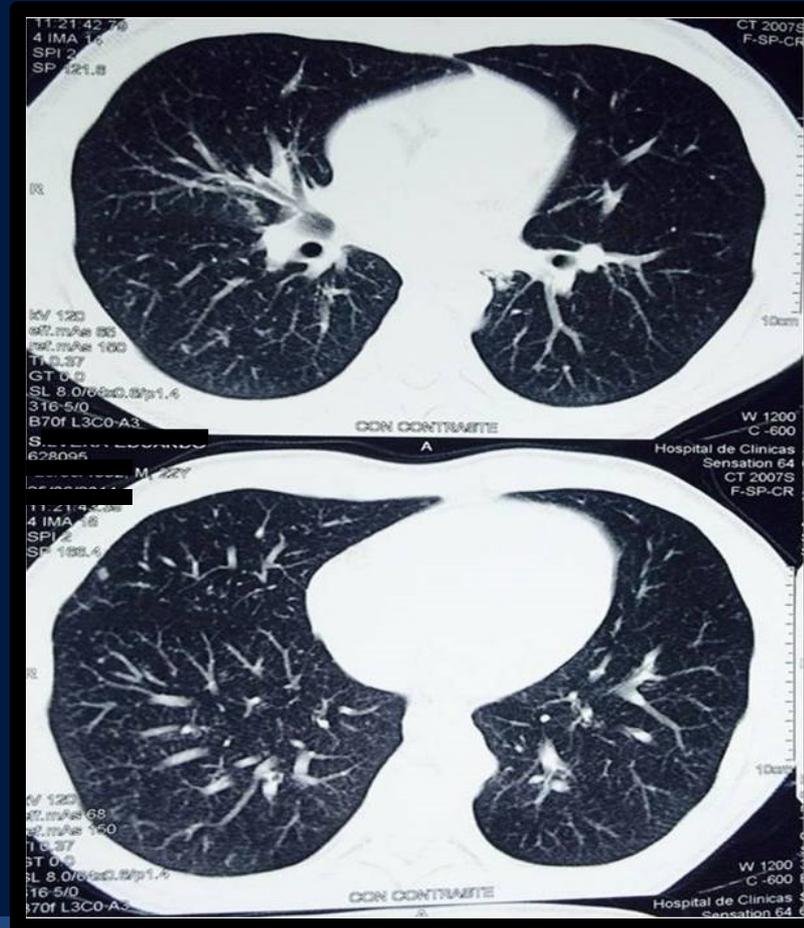
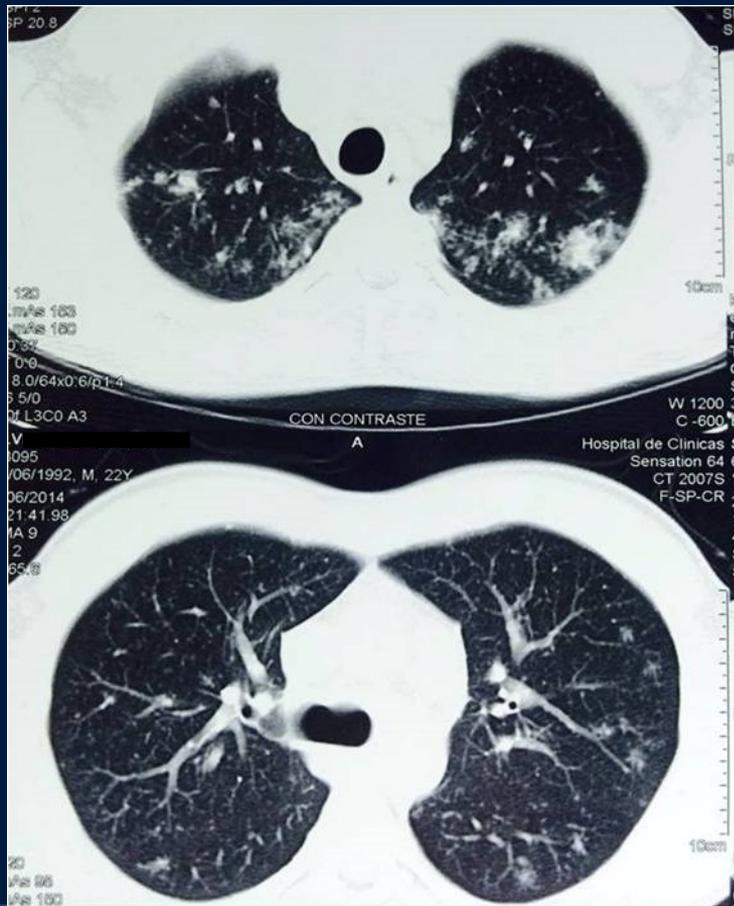
13/5/14: CD4: 50/mm<sup>3</sup>

Carga viral: >500.000 copias/mm<sup>3</sup>.

Serología VHB, VHC, VDRL: no reactivos.



# TOMOGRAFIA DE TORAX



19/5/14. TC de tórax y abdomen que muestra hallazgos compatibles con tuberculosis pulmonar con diseminación broncógena y hematógena. Adenomegalias mediastinales con realce periférico y centro hipodenso prevasculares laterotraqueales y subcarinales.

-

22/5/14: se realiza FBC con LBA enviándose muestras para:

- Bacteriológico: sin desarrollo bacteriano
- Micológico: negativo para hongos
- CHLA: directo: negativo

23/5/14: se constata conglomerado ganglionar a nivel cervical a derecha, no doloroso, elástico, persistiendo el paciente febril y con sudoración nocturna profusa.

- 23/5/14 – Se inicia tratamiento empírico antituberculoso en base a INH + RIF + PZ + EMB con buena tolerancia.



27/5/14 -TC de cuello: múltiples adenomegalias yugulocarotideas bilaterales altas y bajas, submandibulares y supraclaviculares, algunas de ellas de densidad heterogénea con centro hipodenso en relación a necrosis, conglomerado supraclavicular a derecha.

6/6/14 -Se comienza TARV en base a AZT/3TC/EFV.



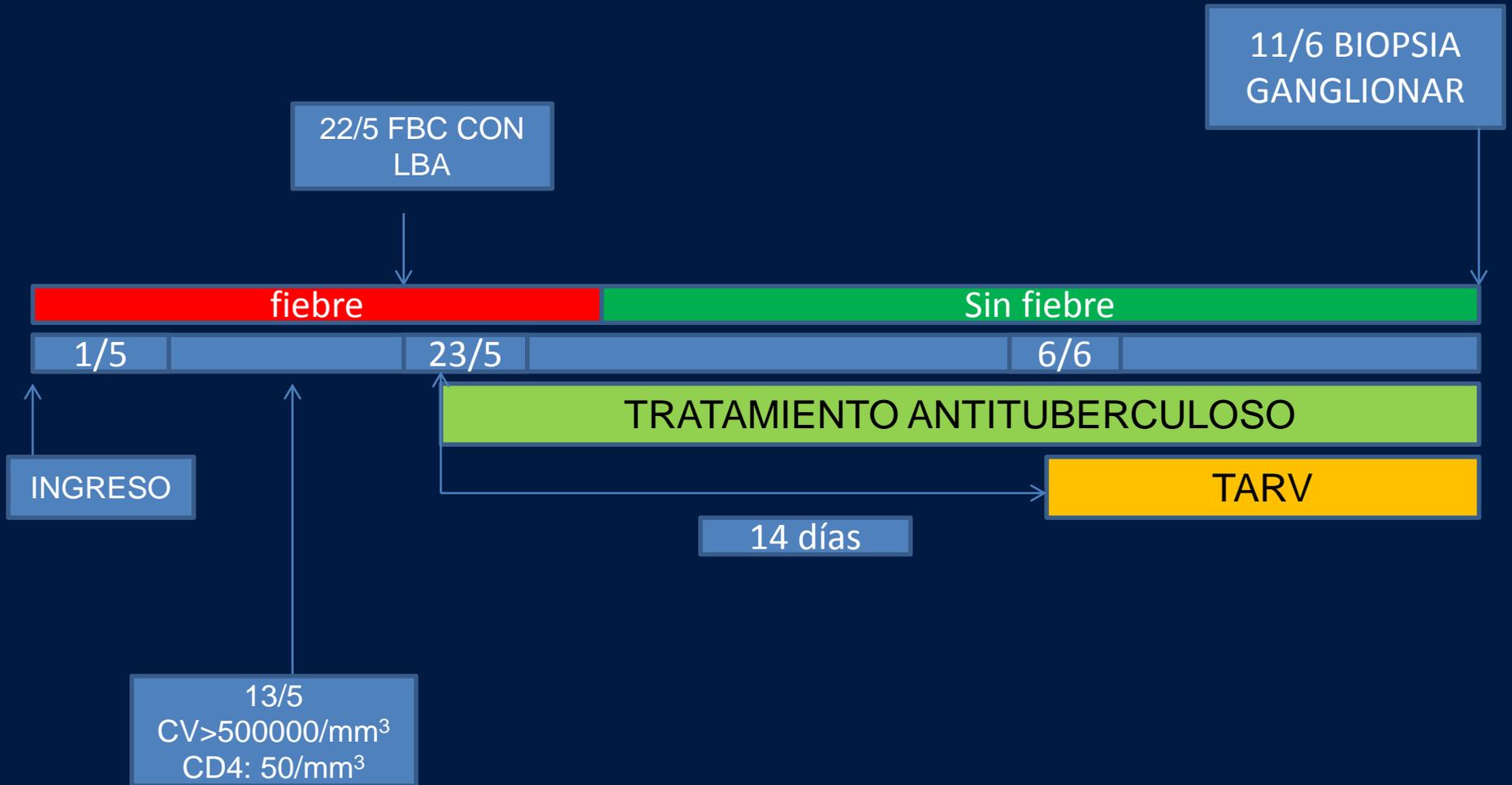
11/6/14: Biopsia ganglionar (conglomerado cervical derecho).

**CHLA: examen microscópico directo: micobacterias.**

IFT: sin evidencia de infiltración de LNH.

AP: linfadenitis crónica reactiva a infección por VIH.





17/6/14 – A los 25 días de iniciado el tratamiento antituberculoso y 11 días de iniciado el TARV, comienza con fiebre de hasta 40 C axilar y aumento de número y tamaño de adenopatías cervicales sin evidencias de otro foco infeccioso en curso.

Se plantea síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica, se comienza tratamiento con AINES y 60mg de prednisona (25/6/14)



27/6/14 dolor intenso a nivel lumbosacro y en crestas iliacas.  
RNM: múltiples lesiones óseas redondeadas a nivel sacro e iliaco bilateral.

22/7/14 Punción biópsica bajo TC.

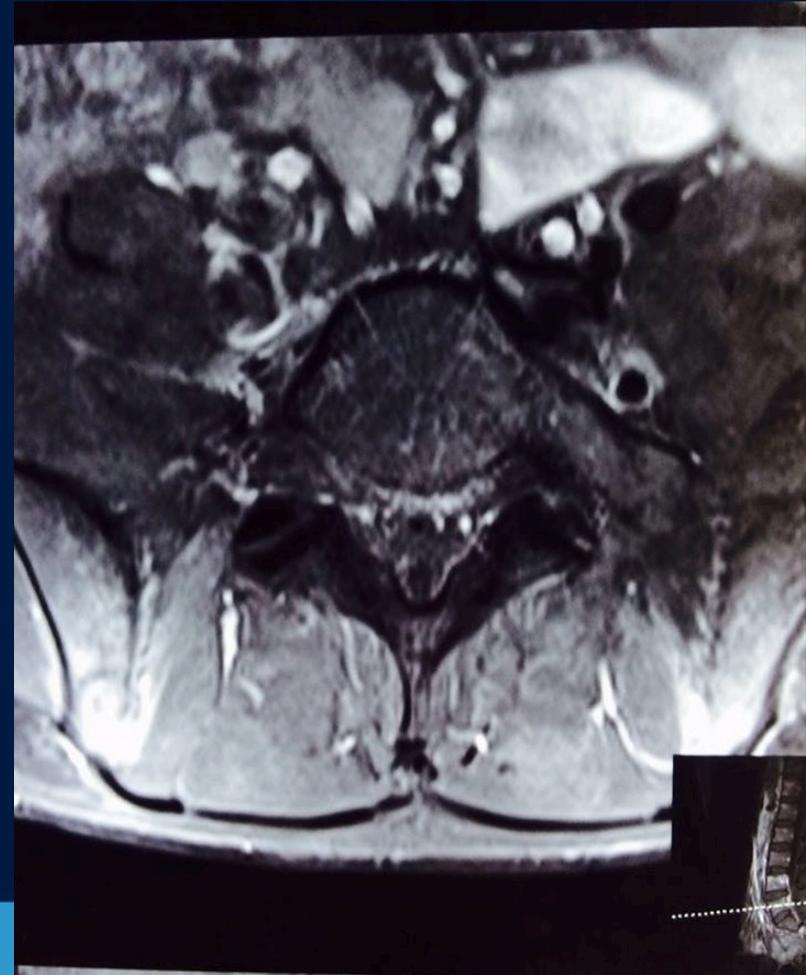
CHLA: directo negativo y cultivo positivo para micobacterias.

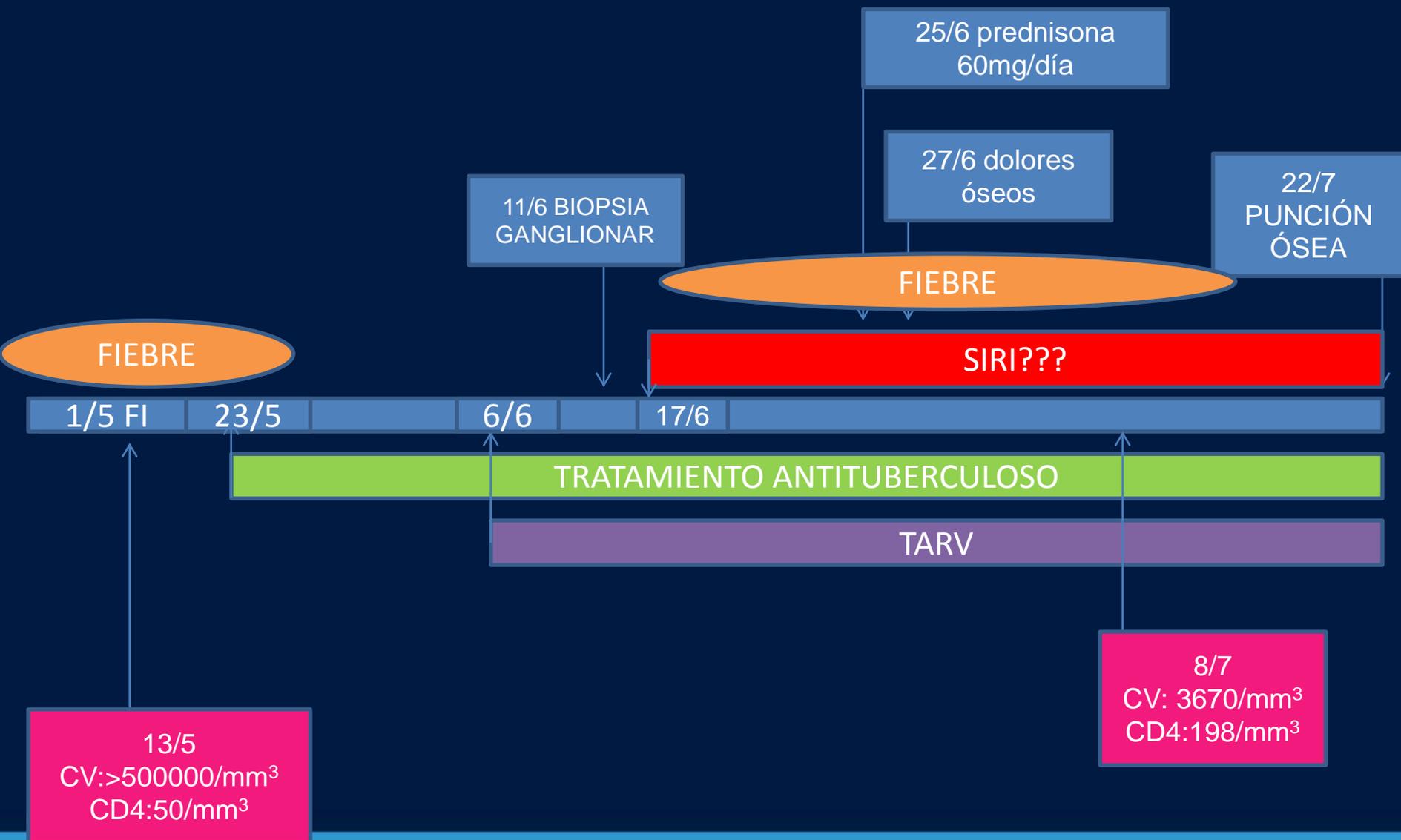
IFN: no compatible con LNH.

AP: elementos compatibles con tuberculosis (granulomas no necrotizantes y aisladas células gigantes multinucleadas)



# RNM COLUMNA VERTEBRAL





Persistencia de rectorragia ocasional:

22/7/14 - se realiza FCC que evidencia lesión ulcerada de 10mm a nivel de sigmoides, se biopsia. AP: sin elementos de malignidad, inmunomarcación para CMV negativa.

Control OFT: exudados blancos retinianos bilaterales, no compatibles con infección por CMV.

Carga viral CMV: 17000 copias, el 12/7/14 se comienza tratamiento con ganciclovir hasta el 20/8/14 y luego a valganciclovir hasta el alta.

Fondo de ojo al alta: sin alteraciones.



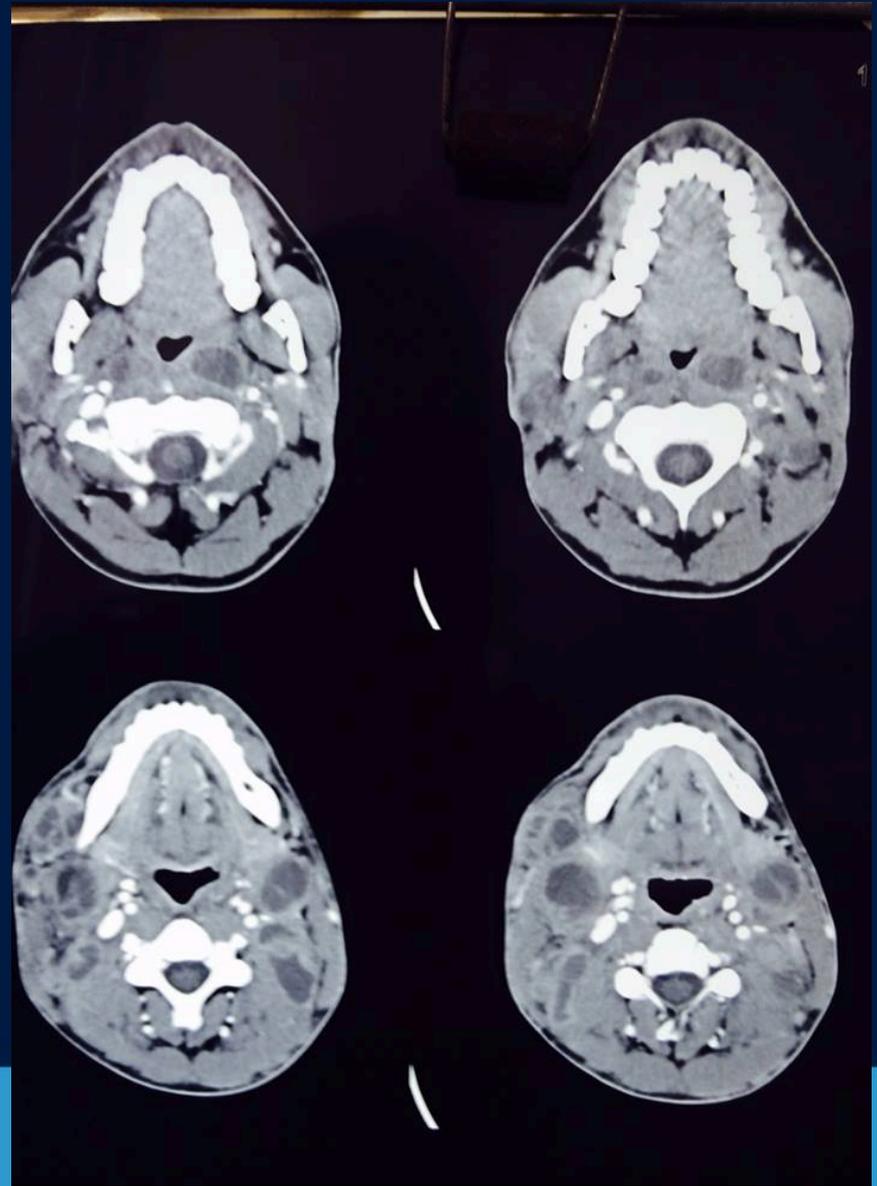
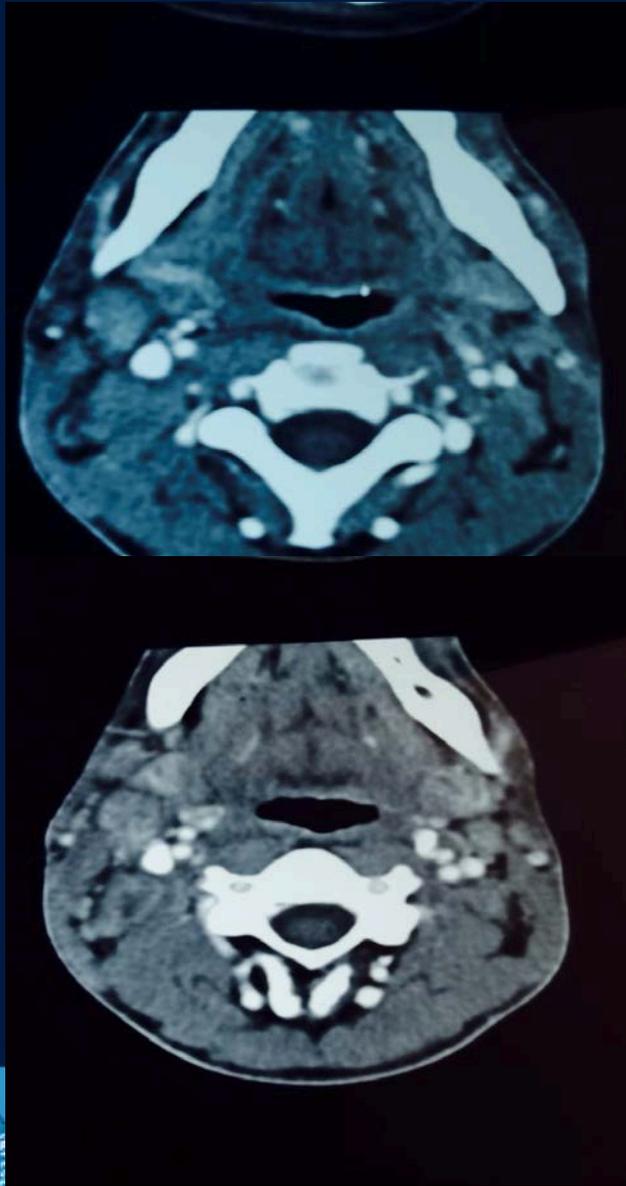
Mejoría clínica con el tratamiento instaurado, a pesar de la persistencia de adenopatías. Se decide conducta expectante con el planteo de SIRS.

Al alta: 108 días de TARV, 122 días de tratamiento anti TB (2da fase). Múltiples adenopatías cervicales.

29/9/14: CD4: 227/mm<sup>3</sup>. CV: 187/mm<sup>3</sup>.

RNM de columna lumbar de control: disminución de intensidad de lesiones óseas observadas en todos los cuerpos vertebrales sin nuevas alteraciones de la intensidad de señal ósea.







En suma:

Sexo masculino, 22 años, recluso.

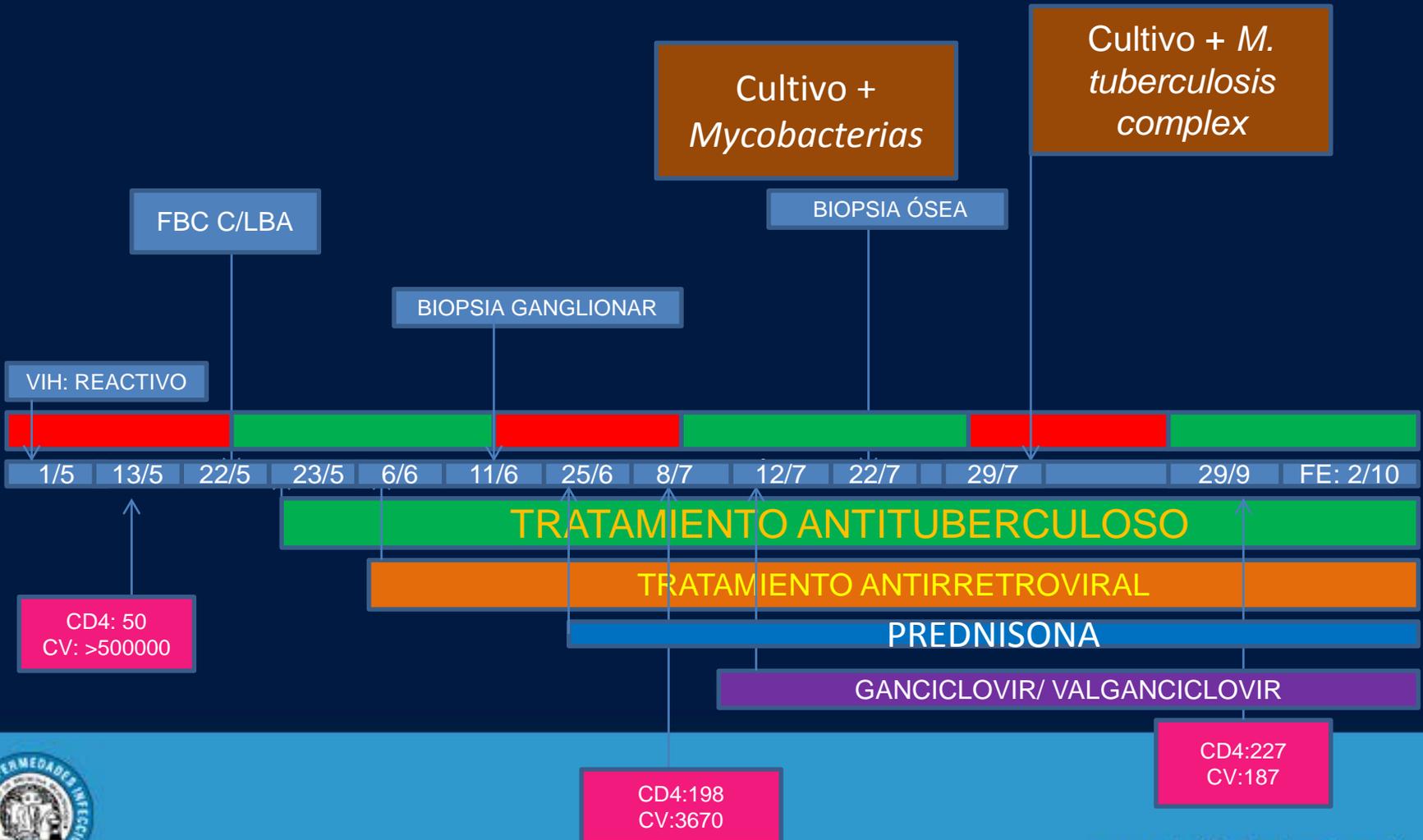
- Infección por VIH estadio C.
- Tuberculosis diseminada con compromiso pulmonar, ganglionar y óseo.

Diagnósticos secundarios:

- Enfermedad por CMV con compromiso ocular y digestivo.
- Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica paradójal.



# Resumen de la evolución



# CO INFECCION VIH-TB

- La incidencia de tuberculosis en Uruguay en crecimiento.
- La infección por VIH representa el principal factor de riesgo para el desarrollo de TB.
- En la co infección VIH-TB se verifican las mayores tasas de mortalidad (cerca 40%).
- La disminución de la mortalidad en los pacientes con VIH-TB está directamente relacionada con la implementación temprana del TARV.



# SINDROME DE RECONSTITUCION INMUNE (SIRI)

## PUNTOS A REVISAR:

- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.
- CLASIFICACIÓN.
- FACTORES DE RIESGO PARA SU DESARROLLO EN CO INFECCIÓN VIH/TB. CUANDO INICIAR TARV??
- MANEJO TERAPÉUTICO.
- EVOLUCIÓN.



# CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

- Respuesta a la terapia antirretroviral:
  - Paciente recibiendo TARV y:
  - Respuesta virológica con disminución de  $>1 \log^{10}$  de carga viral.
- Deterioro clínico de una infección temporalmente relacionada al inicio del TARV.
- Los síntomas no son explicados por:
  - Curso clínico esperado de una infección previamente reconocida y tratada con éxito.
  - Efecto secundario o toxicidad de la medicación.
  - Fallo o no adherencia terapéutica.

© 2014 Regents of the University of Minnesota. Last modified on June 18, 2009



International Network for the Study of HIV-associated IRIS (INSHI)

# CLASIFICACION

## SIRI PARADOJAL.

- ANTECEDENTES REQUERIDOS:  
Diagnóstico de TB.  
Respuesta inicial al tratamiento anti TB.
- CRITERIOS CLINICOS: requiere de 1 criterio mayor o 2 menores:  
MAYORES: aparición de nuevas o aumento de adenopatías o afectación focal de otros tejidos.  
MENORES: síntomas constitucionales nuevos o peoría de los mismos.
- Sin evidencias de otras causas que puedan explicar la signosintomatología.

## SIRI DESENMASCARADO.

- El paciente no está recibiendo tratamiento anti TB cuando se inicia el TARV y presenta TB activa a partir de 3 meses luego del inicio del TARV.
- Y ADEMÁS:
- Hay un componente inflamatorio exagerado de los signos y síntomas.
- Una vez iniciado el tratamiento anti TB hay un SIRI paradojal.



# ¿Cuándo iniciar TARV?

- CAMbodian Early versus Late Introduction of Antiretrovirals (CAMELIA) es un estudio clínico randomizado diseñado para determinar el tiempo de inicio óptimo del TARV luego de iniciado el tratamiento anti TB.
- Se comparó el inicio temprano (2 semanas) y tardío (8 semanas) del TARV (AZT/3TC/EFV) luego de iniciado el tratamiento anti TB.
- Participaron 661 pacientes VIH + adultos TARV naive, con baciloscopías positivas para BAAR y  $CD4 < 200/mm^3$ .

Laureillard, D, Oliver, M, Madec, Y, Chea, S, Chan, S, Borand, L, Fernandez, M, Park, N, Kim C, Dim, B, Nerrienet, E, Sok, T, Delfraissy, J, Goldfeld, A, Blank, F, for the CAMELIA (ANRS 1295-CIPRA KH001) Study Team. Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome after early initiation of antiretroviral therapy in a randomized clinical trial. AIDS 2013; 27: 2577-2585.



- El inicio precoz del TARV se asocia a una reducción de la mortalidad en un 34% comparado al inicio tardío.
- El promedio de días entre el inicio del TARV y el inicio de los síntomas de SIRS fue de 14 días sin diferencias entre los 2 grupos.
- El promedio de días de duración de los síntomas fue de 7,4 días, no hubo diferencias de los signos y síntomas entre los 2 grupos.
- No hay asociación entre la aparición de SIRS y aumento de la mortalidad.

Laureillard, D, Oliver, M, Madec, Y, Chea, S, Chan, S, Borand, L, Fernandez, M, Park, N, Kim C, Dim, B, Nerrienet, E, Sok, T, Delfraissy, J, Goldfeld, A, Blank, F, for the CAMELIA (ANRS 1295-CIPRA KH001) Study Team. Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome after early initiation of antiretroviral therapy in a randomized clinical trial. AIDS 2013; 27: 2577-2585.



# FACTORES QUE AUMENTAN LA INCIDENCIA DE SIRI

- Inicio temprano de TARV (2 semanas de iniciado el tratamiento anti TB).
- CD4  $<50/\text{mm}^3$ .
- Adenopatías mediastinales.
- Tuberculosis extrapulmonar o diseminada.
- Carga viral elevada  $>6 \log^{10}$  copias/ $\text{mm}^3$ .

Laureillard, D, Oliver, M, Madec, Y, Chea, S, Chan, S, Borand, L, Fernandez, M, Park, N, Kim C, Dim, B, Nerrienet, E, Sok, T, Delfraissy, J, Goldfeld, A, Blank, F, for the CAMELIA (ANRS 1295-CIPRA KH001) Study Team. Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome after early initiation of antiretroviral therapy in a randomized clinical trial. AIDS 2013; 27: 2577-2585.



- Estudio clínico randomizado, evaluó la frecuencia, severidad y complicaciones del SIRI en el inicio temprano (2 semanas) e inicio tardío (8-12 semanas) del TARV.
- Participaron 806 pacientes VIH+ TARV naive, con probable o confirmada TB, estratificados según población linfocitaria (menos o más de 50 CD4/mm<sup>3</sup>).
- El SIRI-TB ocurrió en un 7,6% de los pacientes y fue más frecuente en el grupo de inicio temprano de TARV y CD4 <50/mm<sup>3</sup>.

Luetkemeyer, A, Kendall, M, Wu, X, Benson, C, Andersen, J, Swindells, S, Sanne, I, Kumwenda, J. Tuberculosis Immune Inflammatory Syndrome in A5221 STRIDE: Timing, Severity, and Implications for HIV-TB Programs. J Acquir Immune Defic Syndr 2014; 65: 425.



TABLE 2. TB IRIS Cases by Treatment Strategy and CD4<sup>+</sup> Strata

	Earlier ART	Later ART
	10.4% (42/405)	4.7% (19/401)
CD4 <sup>+</sup> < 50	18.8% (27/144)	4.3% (6/141)
11.5% (33/285)		
CD4 <sup>+</sup> ≥ 50	5.7% (15/261)	5.0% (13/260)
5.4% (28/521)		

Significant interaction between CD4<sup>+</sup> strata and treatment strategy, logistic regression  $P = 0.014$ .

- No hubo diferencia en la severidad del SIRI en aquellos que iniciaron el TARV temprana o tardíamente.
- La mayoría de los casos de SIRI son moderados o severos.

Luetkemeyer, A, Kendall, M, Wu, X, Benson, C, Andersen, J, Swindells, S, Sanne, I, Kumwenda, J. Tuberculosis Immune Inflammatory Syndrome in A5221 STRIDE: Timing, Severity, and Implications for HIV-TB Programs. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 65: 425.



# MANEJO DEL SIRI Y EVOLUCION

- Pacientes con SIRI leve a moderado pueden ser manejados con tratamiento sintomático o AINES.
- SIRI severo puede ser tratado con corticoides.
- En presencia de SIRI, no debe suspenderse ni el tratamiento anti TB ni el TARV ya que ambos aumentan la sobrevida.
- La enorme mayoría presenta una evolución favorable.



# USO DE CORTICOIDES EN SIRI PARADOJAL

- Existe escasa evidencia científica sobre su recomendación.
- Estudio clínico randomizado doble ciego en el que participaron 110 pacientes con coinfección VIH-TB con SIRI paradójal en 2010.
- El objetivo fue evaluar si el uso de prednisona por 4 semanas reducía la morbilidad en estos pacientes sin excesivos efectos adversos.
- El estudio tuvo una duración de 12 semanas.



Meintjes, G, Wilkinson, RJ, Morroni, C, Pepper, D, Rebe, K, Rangaka, M, Oni, T and Maartens, G. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. AIDS. 2010; 24: 2381-2390.

- El endpoint primario fue: días de hospitalización y necesidad de procedimientos de forma ambulatoria.
- Este fue más frecuente en el grupo placebo que en el grupo que recibió prednisona.
- En este estudio no se utilizaron AINES.
- Hubo una mejoría significativamente mayor (síntomas, score de Karnofsky performance y en la calidad de vida) en el grupo que recibió prednisona versus placebo a las 2 y 4 semanas, pero no después de ese tiempo.



# Conclusiones.

- En Uruguay la mortalidad de las personas con co - infección VIH-TB es alta.
- Esta se reduce considerablemente con el inicio temprano del TARV, a expensas de un aumento del riesgo de desarrollo de SIRI, sobretodo en personas con inmunodepresión severa.
- El uso de corticoides durante el primer mes mejora los síntomas, el performance status y la calidad de vida en SIRI.

