

Očesna stanja pri bolnikih z okužbo z virusom imunske pomanjkljivosti

Ocular manifestations in HIV-infected individuals

Darja Dobovšek Divjak,¹ Rok Grčar,² Nataša Vidović Valentinčič¹

¹ Očesna klinika
Ljubljana, Univerzitetni
klinični center Ljubljana

² Center za očne
bolezni in motnje vida,
Irman d.o.o., Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Nataša Vidović
Valentinčič,
e: vid_val@t-2.net

Ključne besede:

virus imunske
pomanjkljivosti;
oftalmološka obravnava;
CD4+ T-limfociti;
oportunistične okužbe;
antiretrovirusna terapija

Key words:

immune deficiency;
ophthalmic evaluation;
CD4+ T-cells;
opportunistic infections;
antiretroviral therapy

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2016;
85:664–75.

Prispelo: 20. 4. 2016
Sprejeto: 18. 11. 2016

Izvleček

Očesni simptomi v sklopu okužbe z virusom imunske pomanjkljivosti (HIV) so lahko prvi znak sistemskega razvoja HIV, zato je pomembno zgodnje odkrivanje in diagnosticiranje očesnih stanj, ki so neodzivna na standardno zdravljenje. Očesna stanja HIV-okuzenih lahko prizadenejo sprednji segment, kot so tumorji in okužbe periokularnih tkiv, ali zadnji segment, kot so npr. retinopatija ali številne oportunistične okužbe mrežnice in žilnice. Približno 70 % okuzenih s HIV ima v poteku bolezni vsaj eno očesno stanje v sklopu primarne okužbe, zato so pri teh osebah smiselni rutinski oftalmološki pregledi, saj z zgodnjim diagnosticiranjem in zdravljenjem lahko preprečimo vid ogrožujoča stanja.

Članek v prvem delu predstavlja očesna stanja pri bolnikih z okužbo s HIV, v drugem delu pa predstavljamo svoje izkušnje pri oftalmološki obravnavi teh bolnikov v zadnjih letih ter priporočila za oftalmološko obravnavo in spremljanje okuzenih s HIV.

Abstract

Ocular manifestations may be the first sign of disseminated systemic HIV infection in HIV-infected individuals. Therefore, it is of the utmost importance to early diagnose ocular conditions that are not responsive to conventional ophthalmic treatment. HIV-related ocular manifestations can affect the anterior (e.g. neoplasia and periocular tissue infections) as well as the posterior segment of the eye (e.g. retinopathy and opportunistic infections of the retina and choroid). Studies confirm that approximately 70 % of all HIV-infected patients suffer from at least one ocular manifestation caused by the HIV infection, so regular ophthalmic examinations are necessary in order to early diagnose and treat the disease, which might improve prognosis of the patient and prevent vision loss.

In the first part of the article we present some of the most common HIV-related ocular manifestations, while the second part of the article includes our experience in ophthalmic evaluation, follow-up and treatment recommendations.

1 Uvod

Okužba z virusom imunske pomanjkljivosti (HIV) povzroča sindrom imunske pomanjkljivosti (aids), pri katerem je zmanjšano število CD4+ T-limfocitov, kar vodi v imunsko oslabelelost in okužbe z oportunističnimi mikroorganizmi (1-3).

1.1 Epidemiološki podatki

Po podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje je v letu 2014 v Sloveniji število okuzenih s HIV naraščalo, vendar je predvidoma še vedno okuzenih manj kot ena oseba na 1000 prebivalcev. V letu

2014 je bilo prepoznanih 48 primerov okužbe s HIV, štirje več kot leta 2013 in deset več kot leta 2005. Večina oseb z diagnozo okužbe s HIV v letu 2014 (58 %) je imela že hudo prizadet imunski sistem ($< 350 \text{ CD4+ celic/mm}^3$) in bi že nujno morali prejemati protiretrovirusna zdravila. Pri vseh 16 bolnikih, ki so zboleli za aidsom v letu 2014, so tudi okužbo s HIV prepoznali v istem letu. V letu 2014 so umrli trije bolniki z aidsom (4).

1.2 Zdravljenje okužbe s HIV

Bolniki živijo dlje in bolj kakovostno zaradi boljše antiretrovirusne terapije (*angl.* highly active antiretroviral therapy, HAART) (5). Na zmanjšano preživetje predvsem vplivajo znižano število CD4+ T-limfocitov , čas od postavitve diagnoze, predhodne oportunistične okužbe, visoko virusno breme in znaki kliničnega napredovanja. Vsi bolniki z zgodnjo okužbo s HIV naj bi čimprej pričeli antiretrovirusno zdravljenje (6-9).

2 Oko in HIV okužba

2.1 Očesni pregled okuženih s HIV

HIV je pri okuženem bolniku prisoten v solzah, vezničnih in roženičnih epitelnih celicah, prekatni vodki, endotelu mrežničnih žil in v mrežnici. Prenos okužbe preko oftalmološke opreme ali pri oftalmološkem pregledu doslej ni bil dokumentiran, vendar je kljub temu potrebna posebna previdnost pri pregledu: svetuje se vsaj umivanje rok takoj po pregledu, še bolje je nositi rokavice, ki so potrebne tudi pri kakršnih koli ranah na rokah pregledovalca. Inštrumenti, ki pridejo v stik z zunanjo površino očesa bolnika s HIV okužbo, morajo biti dezinficirani, sprani z vodo in posušeni pred ponovno uporabo. Zaradi prisotnosti virusa v roženičnem epitelu se rutinsko

opravlja testiranje dajalčeve roženice na prisotnost HIV-protiteles (10).

2.2 Očesna stanja v sklopu okužbe s HIV

HIV lahko povzroči očesna stanja, ki zajemajo tako sprednji segment, kot so tumorji in okužbe periokularnih tkiv, kot tudi zadnji segment, npr. retinopattijo ali številne oportunistične okužbe mrežnice in žilnice. Navadno se očesne bolezni ne izrazijo v zgodnji fazi okužbe ($\text{CD4+} > 300 \text{ celic}/\mu\text{L}$) (11).

Daljšanje življenjske dobe bolnikov s HIV okužbo vodi v povečano število bolnikov z oportunističnimi okužbami mrežnice, ki so ozdravljive, zato je pomembno pravočasno diagnosticiranje. Dejstvo je tudi, da učinkovita antiretrovirusna terapija lahko spremeni klinični potek očesne oportunistične okužbe ter njen odziv na terapijo. Poleg tega se lahko hkrati izrazi več očesnih okužb, kar dodatno oteži diagnosticiranje in zdravljenje (12).

- Smiselni so rutinski oftalmološki pregledi okuženih s HIV, saj se z zgodnjim diagnosticiranjem in zdravljenjem lahko preprečijo vid ogrožujoča stanja.
- Očesne okužbe z virusom herpesa simplexa, z gonorejo in klamidijo (spolno prenosljive bolezni) so pri bolnikih s HIV okužbo pogostejše, zato je pri bolnikih s spolno prenosljivimi boleznimi smiselno diagnosticiranje na okužbo s HIV (13).
- Očesna stanja v sklopu okužbe s HIV se izražajo glede na število CD4+ T-limfocitov . To so Kaposijev sarkom, herpes zoster ophthalmicus, kandidiaza in limfom, ki so pogostejši v zgodnji fazi okužbe s HIV, medtem ko so tuberkuloza, toksoplazmoza in pnevmocistoza pogostejši v kasnejših fazah okužbe. Citomegalovirusni re-

tinitis in okužba z mikobakterijo sta prisotni pri bolnikih z zelo nizkim številom CD4+ T-limfocitov (12).

Pri nekaterih bolnikih s HIV okužbo so očesni pojavi lahko prvi znak okužbe. 70 % bolnikov, okuženih s HIV, ima eno od značilnih očesnih stanj (10).

Po pogostnosti si očesna stanja pri bolnikih s HIV okužbo sledijo takole: HIV-mikroangiopatija mrežnice, oportunistične okužbe, Kaposijev sarkom veke in veznice, limfomi mrežnice, adne-

ksov in orbite, ploščatocelični karcinom veznice. Po študijah naj bi okužba s HIV povzročala tudi anteriorni ali intermediarni uveitis, neodziven na kortikosteroide, ki ga zdravimo z antivirusnimi zdravili (14,15).

V Tabeli 1 predstavljamo razdelitev očesnih stanj pri bolnikih s HIV okužbo, v nadaljevanju članka pa smo očesna stanja razdelili anatomsko.

2.3 Bolezni sprednjega segmenta in orbite

2.3.1 Tumorji

2.3.1.1 Kaposijev sarkom (KS)

KS je maligna neoplazma žilnega endotela kože ter mukoznih membran, ki lahko prizadane tudi notranje organe. Povzroča ga okužba s herpesvirusom 8 in se pri mlajših bolnikih pogosteje pojavlja v sklopu sindroma aids. Glede na mesto prizadetosti se pojavlja v različnih oblikah: kot rožnat nodul na koži vek, kot oteklina vek in veznice pri orbitalni prizadetosti ali kot rdeča, močno vaskularizirana podveznična sprememba pri prizadetosti veznice, ki je podobna podveznični krvavitvi. Zdravljenje je predvsem simptomatsko in sicer s kirurškim zdravljenjem, krioterapijo in radioterapijo, izjemoma tudi z lokalno ali sistemsko kemoterapijo. Poročajo tudi o učinkovitosti intralezijske aplikacije interferona- $\alpha 2a$ (16-19).

2.3.1.2 Veznična intraepitelijska neoplazija

Veznična intraepitelijska neoplazija se običajno pojavi na stiku veznice in roženice ter povzroča blago rdečino ter občutek tujka. Diferencialno diagnostično prideta v poštev pterigij in pingvecula. Tudi pri tem tipu tumorja poročajo o učinkovitosti lokalnega zdravljenja z interferonom- $\alpha 2a$ (20).

Tabela 1: Očesna stanja pri bolnikih z okužbo z virusom imunske pomanjkljivosti; IRU = immune recovery uveitis; (povzeto po 12).

I. Oportunistične okužbe	
A. Mrežnica	
1. CMV retinitis (zaplet: IRU).	
2. Druge okužbe mrežnice (VZV, Toxoplasma gondii).	
B. Žilnica (redko; najpogostejši povzročitelji glive in mikobakterije)	
C. Zunanji očesni deli in očesna površina (VZV, mikrosporidija in molluscum contagiosum virus)	
II. Žilne nepravilnosti	
A. Mikrovaskulopatija	
1. HIV-retinopatija (mehki eksudati, mrežnične krvavitve).	
B. Zapora mrežničnih arteriol in venul (redko)	
III. Tumorji	
A. Kaposijev sarkom (veznica, veke)	
B. Limfom (intraokularno)	
C. Ploščatocelični karcinom (veznica)	
IV. Drugo	
A. Intraokularno vnetje	
1. Kronični anteriorni uveitis (redko).	
2. Kronični večžariščni mrežnični infiltrati (redko).	
3. Iatrogeni uveitis (od zdravil odvisen: cidofovir, rifabutin).	
B. Blefaritis	
C. Sindrom suhega očesa	
V. Nevrooftalmološka stanja, povezana z orbitalnimi in intrakranialnimi boleznimi	

2.3.1.3 Ploščatocelični karcinom

Klinično se kaže kot sprememba nad ravnijo z nepravilno in neravno površino ter se praviloma širi (invadira). Pri zdravljenju se popolna kirurška odstranitev kombinira s krioterapijo, lahko pa tudi z interferonom- α 2b, mitomicinom C ali 5-fluorouracilom (17).

2.3.1.4 Veznični limfom

Klinična slika vezničnega limfoma je sprememba na veznici lososove barve (16).

2.3.1.5 Burkittov limfom orbite

Burkittov limfom je redka oblika B-celičnega ne-Hodgkinovega limfoma. Gre za hitro napredujoči maligni tumor, saj se njegova velikost lahko v 24 urah celo podvoji. Poleg endemične oblike, ki je značilna za afriške otroke, stare 4–7 let, poznamo tudi sporadično obliko in obliko, povezano z imunsko pomanjkljivostjo, ki prizadane tudi centralni živčni sistem. Slednja je značilna za bolnike s HIV okužbo in predstavlja 30–40 % vseh ne-Hodkinovih limfomov pri teh osebah (21). Poleg orbitalne tumorske mase, ki povzroča proptozo, je lahko prisotna tudi ptoza in hemoza veznice. Izjemoma lahko pride do utesnitve optičnega živca in izgube vida. Je dobro odziven tumor na kemoterapijo, zato imajo bolniki visoko stopnjo preživetja (22).

2.3.2 Okužbe

2.3.2.1 Molluscum contagiosum

Majhne, neboleče papule, premera 1–3 mm s centralno vgreznitvijo, povzročene z okužbo s poxvirusom, so številčnejše in lahko bilateralne pri okuženih s HIV. V primeru, da so simptomatske ali povzročajo konjunktivitis, predvsem pri prizadetosti roba veke, je potrebna kirurška odstranitev (10).

2.3.2.2 Herpes simplex keratitis

Herpes simplex virus (HSV) lahko povzroči boleče in ponavljajoče se roženične razjede z značilnim razvejanim ali dendritičnim vzorcem. HSV-keratitis pogosto povzroča roženično zabrazgotinjenje in iritis, zato je potrebno daljše zdravljenje; kljub temu pa pogosto pride do ponovitev. Zdravimo ga z lokalnim in sistemskim virostatikom (aciklovir in valaciklovir, tudi ganciklovir) in cikloplegikom, poleg tega napravimo abrazijo razjede. Sistemski aciklovir zmanjša možnost ponovitve keratitisa za 50 % (23).

2.3.2.3 Herpes zoster ophthalmicus (HZO)

HZO se kaže kot vezikulobulozni izpuščaj v poteku oftalmične veje trigeminalnega živca in je lahko povezan s keratitisom, konjunktivitisom, blefaritisom ali uveitisom. Pri bolnikih, mlajših od 50 let, je HZO lahko kazalec okužbe s HIV. Ti bolniki pogosteje razvijejo po HZO še nekrotizirajoči herpetični retinitis (24). Pri okuženih s HIV je povečano tveganje in stopnja incidence za HZO glede na ljudi z normalnimi imunskimi odzivi, potek pa je povezan s hujšo prizadetostjo roženice in postherpetično nevralgijo. Prav tako pri teh bolnikih ni dokazov, da bi aciklovir zmanjšal očesno prizadetost. Kožni izpuščaj zdravimo sistemsko z aciklovirjem, pri uveitisu pa pride v poštev terapija s topičnim kortikosteroidom in cikloplegikom. Pri retinitisu, horoiditisu ali prizadetosti možganskih živcev je potreben vnos aciklovirja intravensko in sistemsko dajanje kortikosteroida (25).

2.3.2.4 Glivične okužbe

Aspergiloza je najpogostejša okužba orbite pri okuženih s HIV. Pojavljajo se tudi sekundarni glivični keratitisi po okužbi s *Candido parapsilosis* in *Candido albicans* (26).

2.3.2.5 Okužbe s paraziti

Znotrajcelični protozoalni parazit *Microsporidia* povzroča površinski punktatni keratitis.

2.3.3 Iritis

Pojavi se lahko v sklopu bakterijskega oziroma virusnega keratitisa ali okužbe zadnjega segmenta, lahko pa je posledica same okužbe s HIV in ga v tem primeru zdravimo s HAART. Določena zdravila, kot je rifabutin za zdravljenje okužbe z mikobakterijo, lahko povzročijo iritis s hipopionom, kar lahko zamenjamo z endogenim endoftalmitisom. Prav tako cidofovir, ki se uporablja za zdravljenje citomegalovirusnega retinitisa, lahko povzroči iritis in občasno hipotonijo (27,28).

2.4 Bolezni zadnjega segmenta

2.4.1 HIV-retinopatija

Mikroangiopatija je najpogostejši očesni pojav okužbe s HIV, ki nastane pri 70 % bolnikov z napredovalo okužbo s HIV in je neinfekcijska mikrovaskularna motnja. V klinični sliki prevladujejo mehki eksudati, ki se razlikujejo od infekcijskega retinitisa v tem, da so manjši od 500 mikronov, ne napredujejo v velikosti, so povrhnji in zginejo v 6–8 tednih. Poleg tega so značilne mikroanevrizme, intraretinalne krvavitve, Rothove pege, teleangiektazije in akapilarna področja. Sicer ne gre za vid ogrožujoče stanje, vendar lahko pusti trajne strukturne okvare (29).

2.4.2 Oportunistične okužbe mrežnice in žilnice

2.4.2.1 Citomegalovirusni (CMV) retinitis

CMV je DNA virus iz družine *Herpesviridae* in na očeh najpogosteje povzroča retinitis. CMV-retinitis je najpo-

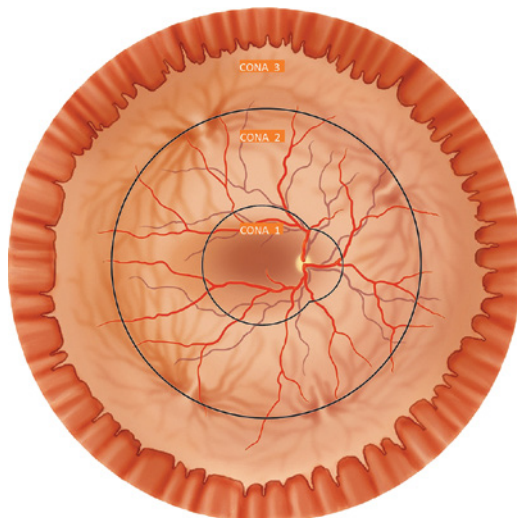
gostejši vzrok za slepoto pri bolnikih z aidsom. Pred uvedbo terapije HAART se je CMV-retinitis pojavljal pri približno 30 % okuženih s HIV, predvsem pri bolnikih s številom CD4+ T-limfocitov 50 celic/ μ L ali manj. Predstavljal je visoko stopnjo umrljivosti v šestih mesecih od okužbe (30,10). Verjetnost za regmatogeni odstop mrežnice z multiplimi raztrganinami, predvsem na področju periferne mrežnične nekroze, je bila približno 33 % na oko na leto. S terapijo HAART se ni zmanjšala le umrljivost zaradi HIV/aidsa, temveč se je za 80 % znižala tudi pojavnost CMV-retinitisa in z njim povezanih zapletov, kot je odstop mrežnice in prizadetost rumene pege zaradi retinitisa. S tem pa se je znižala tudi pojavnost slepote pri okuženih s HIV (32). Novi primeri CMV retinitisa se pojavljajo predvsem pri bolnikih, pri katerih ne učinkuje kombinirano antivirusno zdravljenje, pri tistih, ki prenehajo zdravljenje in pri tistih, ki ne razvijejo CMV-specifične imunosti (33). Kljub terapiji s HAART imajo bolniki z aidsom in CMV retinitisom večje tveganje za umrljivost, napredovanje retinitisa, zaplete retinitisa in izgubo vida v 5-letnem obdobju (34).

Klinična slika je lahko kot klasična oz. fulminantna oblika (mrežnične krvavitve na nekrotični mrežnici), granularna oz. indolentna oblika (na periferiji, z aktivnim retinitisom na meji spremembe) ali perivaskularna oblika (t.i. "frosted-branch" angiitis) (10,35).

Diagnoza je klinična. Pri netipični klinični sliki se opravi PCR preiskava prekatne vodke ali steklovine. CMV prehaja na mrežnico po hematogeni poti, virus preide krvno-očesno pregrado, okuži endotelne celice mrežničnih žil in nato preko medceličnega prenosa prehaja v mrežnico (10).

Poleg ustreznega antiretrovirusnega zdravljenja je potrebno tudi anti-CMV zdravljenje, saj se pri številu CD4+ T-ce-

Slika 1: Prikaz treh anatomskih con za klasifikacijo CMV retinitisa; povzeto po 30.



lic pod $100 \text{ celic}/\mu\text{L}$ za dvakrat poveča smrtnost bolnikov. Sistemsko zdravimo z visokimi odmerki intravenskega ganciklovirja (5 mg/kg dvakrat/dan) ali foskarneta (90 mg/kg dvakrat dnevno) ali cidofovirja (5 mg/kg enkrat tedensko) dva tedna – indukcijska faza, zatem sledi vzdrževalna faza z nizkimi odmerki (5 mg/kg enkrat/dan ganciklovirja ali 90 mg/kg enkrat dnevno foskarneta ali 5 mg/kg vsak 2. teden cidofovirja) ali pa z oralnim valganciklovirjem (900 mg dvakrat dnevno) tri tedne, nato pa sledi vzdrževalno obdobje z 900 mg/dan ($32,36$). Alternativno lahko pri bolnikih, ki ne prenašajo intravenskega zdravljenja zaradi mielotoksičnosti, dajemo ganciklovir ali foscarnet intravitrealno, vendar s tem ne zdravimo zunajočesne sistemske okužbe s CMV in drugega očesa. Intravitrealna vstavitvev ganciklovirnega znotraj očesnega vsadka omogoča neposredno znotraj očesno dajanje zdravila, s čimer lahko dosežemo lokalno terapevtski odmerek na samem mestu okužbe, ob čemer je sistemska absorpcija minimalna, zaradi česar ni sistemskih stranskih učinkov. Ob tem je vseeno potrebna oralna profilaksa z ganciklovirjem ali valganciklovirjem (37). Vsadek vsebuje 6 mg ganciklovirja in je premera $2,5 \text{ mm}$ ter obdan z 10% -odstotnim polivinilnim alkoholom, ki je

neprepusten za ganciklovir. Uporablja se manj pogosto zaradi visoke cene in omejene uporabe do 8 mesecev (32).

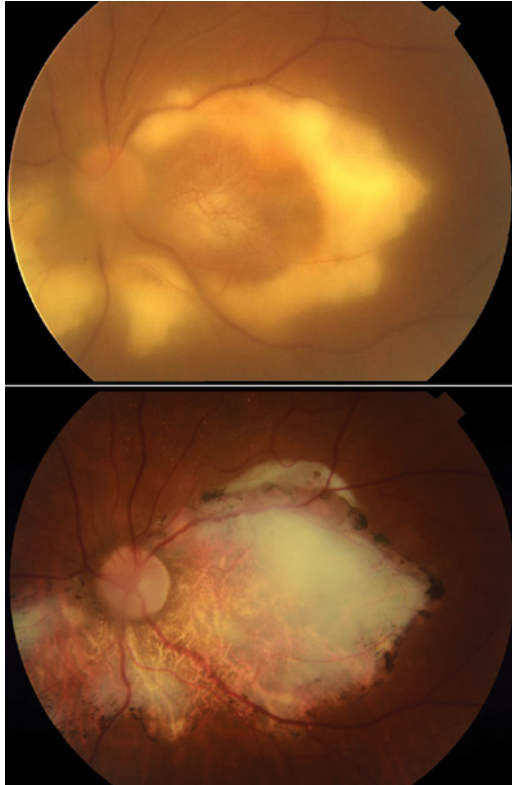
S sočasnim pričetkom tako z antiretrovirusnim kot z anti-CMV- zdravljenjem znižamo možnost pojava uveitisa v sklopu imunskega recovery-ja (*angl.* immune recovery uveitis, IRU). Bolniki po prenehanju anti-CMV-zdravljenja potrebujejo spremljanje na tri mesece zaradi velike verjetnosti ponovnega zagona retinitisa. Pomembno je fotografsko spremljanje odziva na zdravljenje in morebitno napredovanje bolezni na obrobju (38).

Bolniki z nizkim številom CD_4^+ T-limfocitov, dokazano okužbo s CMV s PCR in z daljšim trajanjem aidsa imajo večje tveganje za napredovanje bolezni (39). Pri zdravljeni okužbi pričakujemo izboljšanje v 4–6 tednih, čeprav pogosto pride do relapsa.

Zdravljenje CMV- retinitisa mora biti individualno. Upoštevati je potrebno velikost in mesto retinitisa, bolnikov odziv na zdravljenje s HAART in tveganje za nastanek zapletov po zdravljenju. Od mesta okužene mrežnice je odvisno tveganje za poslabšanje vida; pri posteriornem retinitisu sta lahko prizadeti rumena pega in optični živec, medtem ko anteriorni retinitis predstavlja večje tveganje za odstop mrežnice. Za lažjo opredelitev razdelimo očesno ozadje v cono 1, ki je v radiju $1500 \mu\text{m}$ od optičnega živca ali $3000 \mu\text{m}$ od rumene pege, cono 2, ki sega od cone 1 do ekvatorja, ter v cono 3, ki zajema periferno mrežnico med ekvatorjem ter oro serrato (Slika 1) (32).

Z anti-CMV zdravljenjem lahko prenehamo pri bolnikih s stabilnim retinitisom, ki imajo število CD_4^+ T-limfocitov 100 ali več in so zdravljeni s HAART (40). Kljub stabilnemu retinitisu se lahko bolnikom poslabša vidna ostrina zaradi zapletov v sklopu CMV retinitisa in zaradi anti-CMV- zdravljenja. IRU, ki

Slika 2: Retinohoroiditis pri okužbi s *Toxoplasma gondii* okuženega s HIV; zgoraj ob začetku okužbe, spodaj 4 leta kasneje.



se kaže kot anteriorni ali intermediarni uveitis s poslabšanjem vidne ostrine, je najbolj resen zaplet CMV- retinitisa in se pojavlja pri 10 % bolnikov s CMV-retinitisom. V sklopu povečanja števila CD4+ T-limfocitov (vsaj 50–100 celic/ μ L) zaradi HAART in pri prizadetosti vsaj 25 % površine mrežnice, pride zaradi odziva na v CMV do vnetja. Ob tem so mrežnične spremembe zaradi CMV ponavadi neaktivne, ker ob izboljšanju imunske funkcije pride do povečanega vnetja in s tem do IRU. Večja verjetnost za razvoj IRU je pri bolnikih, ki so bili kdaj koli zdravljeni z cidofovirjem, dokazano pa je manjša verjetnost pojava pri tistih z bolj odločnim anti-CMV-zdravljenjem zaradi manjše obremenitve z antigenom (41,42). IRU lahko povzroči tudi epiretinalno membrano ali edem rumene pege, ki je lahko odporen na zdravljenje s kortikosteroidi subtenonialno, medtem ko je dajanje kortikosteroidov intravitrealno kontraindicirano (11). Posteriorna subkapsu-

larna katarakta, proliferativna vitreoretinopatija in neovaskularizacija optičnega živca so tudi možni zapleti v sklopu IRU. IRU je povezan z zmernim poslabšanjem vidne ostrine, niso pa dokazali njegove povezave z aktivno replikacijo CMV ali z nadaljevanjem oz. prenehanjem anti-CMV- zdravljenja (42,43). Zdravljenje HAART lahko zažene CMV retinitis pri bolniku brez predhodne okužbe s CMV (*angl.* unmasking CMV-immune recovery retinitis) ali pa poslabša potek znanega CMV-retinitisa (*angl.* paradoxical CMV-immune recovery retinitis). Pri prizadetosti 30 % ali več mrežnice v sklopu retinitisa je povečano tveganje za nastanek vitiritisa in uveitisa v sklopu imunske okrepitve. Prav tako je povečano tveganje za regmatogeni odstop mrežnice zaradi raztrganin ob stanjšani in nekrotični mrežnici (44).

2.4.2.2 Okužbe s *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma gondii povzroča pri HIV okuženih večžariščna mesta retinohoroiditisa z blažjim vitritisom. Prizadeti sta lahko obe očesi, povzroča velike spremembe in večinoma gre za na novo pridobljeno okužbo ali pa za razsoj iz zunajočesnega področja. Nezdravljena bolezen hitreje napreduje kot pri populaciji z normalno imunsko odzivnostjo.

Pri okužbi na očesnem ozadju vidimo intenzivne predele obledele mrežnice s spremljajočim vitritisom. Mrežnične krvavitve so navadno blažje kot pri nezdravljeni obliki CMV-retinitisa. Na fluoresceinski angiografiji je prisotno izrazitejšo puščanje kontrasta kot pri okužbi s CMV.

Zdravimo z običajnimi zdravili za zdravljenje okužbe s toksoplazmo (kombinacije pirimetamina, sulfadiazina, azitromicina, atovaquona ali klindamicina). Kortikosteroide uporabljamo z veliko mero previdnosti zaradi dodatne imunosupresije. Potrebno je opraviti tudi

MRI glave, saj je pri okuženih s HIV očesna toksoplazmoza v 10–40 % povezana z okužbo centralnega živčnega sistema. Diferencialnodiagnostično pride v poštev akutna retinalna nekroza, nekrotizirajoči herpetični retinitis in sifilitični retinitis. Diagnozo potrdimo z mikrobiološko kulturo in PCR-preiskavo prekatne vodke ter steklovine, ker so serološke preiskave nezanesljive (10,45).

2.4.2.3 Nekrotizirajoči herpetični retinitis

Nekrotizirajoči herpetični retinitis obsega več kliničnih slik, pojavljanje je odvisno od stopnje imunološke pomanjkljivosti.

Progresivno zunanjo mrežnično nekrozo (PORN) povzroča večinoma virus *Varicella-Zoster* (VZV), redko tudi HSV. Je morfološka različica akutnega nekrotizirajočega herpetičnega retinitisa pri imunsko oslabilih bolnikih ter poteka lahko s kožno obliko okužbe z VZV ali brez nje. Od perifernega CMV retinitisa in ARN ga loči hiter potek, odsotnost vitritisa in vsaj na začetku le minimalno prizadeto mrežnično žilje. Povezan je z visoko stopnjo odstopa mrežnice. Pogosto sta prizadeti obe očesi. Za ohranitev vida je pomembna kombinacija zdravljenja intravenskega ganciklovirja, foskarneta ali aciklovirja s HAART (10,46).

2.4.2.4 Okužbe s sifilisom

V sklopu sifilisnega horioretinitisa se pojavlja tudi anteriorni ter intermediarni uveitis, optični nevritis in nenekrotizirajoči retinitis. Ob tem imajo bolniki lahko tudi simptome v sklopu prizadetosti kože in centralnega živčnega sistema.

Klasična klinična slika bolnika s sifilisom in aidsom so uni- ali bilateralne blede-rumene plakoidne mrežnične spremembe, ki pogosto prizadanejo rumeno pego. Na OCT je vidna subretinalna in intraretinalna tekočina v zunanjih pla-

steh mrežnice. Prisoten je lahko eksudativni odstop mrežnice. Nekateri imajo gost vitritis brez kliničnih znakov horioretinitisa.

Potek sifilitične okužbe pri okuženih s HIV je bolj agresiven in ponavljajoč se, zato je potrebno zdravljenje z 18–24 milijoni enot intravenskega penicilina G, ki ga dobivajo dnevno 10–14 dni, nato pa še 2,4 milijone enot intramuskularnega benzatin penicilina G, ki ga prejemajo enkrat tedensko 3 tedne (10,47).

2.4.2.5 Okužbe s kriptokokom

Cryptococcus neoformans je gliva kvasovka, ki povzroča horoiditis in horioretinitis pri imunsko oslabilih bolnikih. Je zelo redka okužba po uvedi HAART. Pogosta je prizadetost centralnega živčnega sistema, ki mnogokrat napreduje v meningitis s sekundarno očesno prizadetostjo. Povzroča multiple rumenkaste spremembe v žilnici in mrežnici, nastane lahko tudi edem papile vidnega živca zaradi povišanega znotrajlobanskega tlaka v sklopu meningitisa, kar je najpogostejši zaplet okužbe CZS s kriptokokom (48).

2.4.2.6 Okužbe s *Pneumocystis jiroveci*

Pneumocystis jiroveci je nenavadna gliva, ki najpogosteje povzroča pljučnico pri okuženih s HIV. Klinično se horoiditis kaže s številnimi bleddimi rumenobelimi spremembami žilnice, navadno obojestransko, ki se združujejo in vodijo v nekrozo žilnice. Ob tem ni vnetnega odgovora v mrežnici, steklovini in v sprednjem segmentu, medtem ko je pri kriptokoknem horioretinitisu navadno prisoten vitritis. Na fluoresceinski angiografiji so spremembe hipofluorescentne v zgodnji fazi in hiperfluorescentne v pozni fazi. Zdravimo tri tedne z intravenskim trimetoprimom in sulfametoksazolo ali pentamidinom. V 3–12 tednih

Tabela 2: Bolniki, okuženi s HIV, in očesnimi težavami, obravnavani na Očesni kliniki v Ljubljani od leta 2007 do 2015; podatki so pridobljeni iz bolnišničnih popisov. HIV: virus imunske pomanjkljivosti, DO: desno oko, LO: levo oko, DLO: desno in levo oko, s.c.: vidna ostrina brez korekcije; GPO: gib pred očmi; M: mesec

	Bolnik 1	Bolnik 2	Bolnik 3	Bolnik 4	Bolnik 5	Bolnik 6	Bolnik 7
Spol	moški	moški	moški	Moški	moški	Moški	moški
Starost (let)	65	47	53	43	53	40	34
Znana okužba s HIV pred očesnimi težavami	da	ne	ne	Ne	da	Ne	da
Začetni očesni simptomi	slabši vid na DO	nihanje vidne ostrine na LO	motnjave in slabši vid na LO	slabši vid in rdeče LO	slabši vid na LO	slabši vid na LO	pordelo in boleče LO
Vidna ostrina ob sprejemu	DO: 0,2 s.c. LO: 0,5p s.c.	DO: 1,0 s.c. LO: prsti/0,5m	DO: 1,0 s.c. LO: G PO	DO: 1,0 s.c. LO: 0,5 s.c.	DO: 1,0 s.c LO: G PO	DO: 0,5 p c.c. LO: 0,7p c.c.	DLO: 1,0 s.c.
Vidna ostrina ob kontrolnem pregledu	po 5 m: DO: 1,0 s.c. LO: 1,0 s.c.	po 2 m: DO: 1,0 s.c. LO: prsti/1,5m	po 5m: DO: 1,0 s.c. LO: GPO	po 4 m: DO: 1,0 s.c. LO: 0,8 s.c.	po 3m: DO: 1,0 s.c. LO: prsti/0,5m	po 2 m: DO: 0,9p c.c. LO:1,0c.c	po 1 m: DO: 1,0 s.c. LO: 0,7p s.c.
Serologija	Toxopl. gondii: IgG poz., IgM neg. PCR neg. CMV: neg. HSV1, 2, VZV, Epstein-Barr: PCR neg. Treponema pallidum: neg. Cryptococ. neofor.: poz. Kvantifer. test: neg. Konc. T-pomagalk (CD4/ μ L): 17 HIV virusno breme: 3.391 kopij RNA/ml	Toxopl. gondii: IgG poz., IgM neg. CMV: IgG poz., IgM neg. HSV1: IgG poz. IgM neg. Konc. T pomagalk (CD4/ μ L): 38 Kvantifer. test: neg. HIV virusno breme: 423.052 kopij RNA/ml	Toxopl. gondii: IgG poz., IgM neg. CMV: IgG poz. Trepon. pallidum: neg. Konc. T-pomagalk (CD4/ μ L): 218	Toxopl. gondii: IgG poz., IgM neg. CMV: IgG poz., IgM neg. Trepon. pallidum: poz. HSV1: IgG poz. IgM neg. HLA-B51: poz. Konc. T-pomagalk (CD4/ μ L): 380 HIV virusno breme: 19.973 kopij RNA/ml	Toxopl. gondii: IgG poz., IgM neg. Trepon. pallidum: poz. HSV1, VZV: IgG poz., IgM neg. Konc. T-pomagalk (CD4/ μ L): 472 HIV virusno breme: 351.942 kopij RNA/ml	Toxopl. gondii: IgG poz., IgM neg., PCR neg. CMV: IgG poz. IgM neg. HSV1, 2, VZV, Epstein-Barr: PCR neg. Trepon. pallidum: neg. Kvantife. test: neg. Konc. T-pomagalk (CD4/ μ L): 87 HIV virusno breme: 1.450.000 kopij RNA/ml	Toxopl. gondii: IgG poz., IgM neg., PCR neg. CMV: PCR neg. HSV1, 2: neg. Trepon. pallidum: neg. Kvantif. test: neg. Konc. T-pomag. (CD4/ μ L): 385 HIV virusno breme: <40 kopij RNA/ml
Punkcija prekatne vodke	HSV, VZV, CMV: neg. PCR na Toxopl. gondii: poz.	HSV, VZV, CMV: neg. PCR na Toxopl. gondii: poz.	/	HSV, VZV, CMV: neg. PCR na Toxopl. gondii: neg.	VZV: neg. Toxopl. gondii: IgG poz, IgM neg	HSV, VZV, CMV: neg.	HSV, VZV, CMV: neg. PCR na Toxopl. gondii: neg.
Biopsija steklovine	/	/	PCR na Toxopl. gondii: poz. Toxocara: neg. Glive: neg.	/	/	/	/

večina rumeno-belih sprememb izgine. Vid običajno ni prizadet (10).

3 Naše izkušnje

V Tabeli 2 so prikazani bolniki z očesnimi simptomi ob okužbi s HIV, ki so bili hospitalizirani na Očesni kliniki v Ljubljani v letih 2007–2015.

Vseh sedem bolnikov je bilo moških, povprečna starost je bila 47,9 leti, trije bolniki od sedmih so že imeli potrjeno okužbo s HIV ob nastopu očesnih težav. Pri šestih bolnikih je bil glavni očesni simptom poslabšanje vida na enem očesu, medtem ko je pri enem bolniku prevladovala bolečina in rdečina enega očesa; slabše vidne ostrine ob začetku očesnih težav ni opazal. Trije bolniki so imeli že dalj časa trajajoč suh kašelj, dva sta zadnje mesece tekoče odvajala in dva sta imela diagnosticirano depresijo. Eden od bolnikov je imel zadnja tri leta nevritis po okužbi z VZV in demenco ter okužbo centralnega živčnega sistema s *Toxoplasma gondii*. Eden od bolnikov se je dve leti pred pojavom očesnih težav zdravil zaradi tuberkuloze. Dva bolnika sta imela afte, eden je imel kožne spremembe in tudi sicer je imel pogoste herpetične okužbe, medtem ko je imel en bolnik sifilitične spremembe na spolnem udu.

Klinično so vsi imeli aktivni enostranski panuveitis. Pri šestih bolnikih smo opravili diagnostično punkcijo prekatne vodke, pri enem biopsijo steklovine. V treh primerih so diagnostične preiskave potrdile okužbo s *Toxoplasma gondii* (bolniki 1, 2 in 3), pri dveh s punkcijo prekatne vodke, pri enem z biopsijo steklovine. Pri vseh treh serologija iz seruma ni pokazala aktivne okužbe s toksoplazmo. Pri vseh treh je šlo za atipični pojav okužbe s toksoplazmozo (Slika 2), zato smo tudi pri dveh bolnikih, ki še nista imela znane okužbe s HIV, na le to

pomislili in ju testirali. Dva bolnika sta imela serološko potrjeno okužbo s sifilisom (bolnika 4 in 5), eden od teh je imel znano okužbo s HIV od prej, en bolnik ne.a okužba s HIV pa je bila odkrita ob pojavu očesne sifilitične okužbe. Pri bolniku št. 6 in 7 s serološkimi preiskavami seruma in prekatne vodke nismo dokazali infekcijskega povzročitelja. Eden od teh dveh bolnikov za okužbo s HIV ni vedel od prej (bolnik 6); pred odkritjem se je 2 leti zdravil zaradi intermediarnega uveitisa, tudi z imunosupresivi. Vnetje se je po večmesečnem zdravljenju umirilo, po tem pa je bil zaradi nevrološko-psihiatrične simptomatike postavljen tudi sum na okužbo s HIV, ki se je potrdil. Bolnik 7 je imel znano okužbo s HIV že prej, pri nas pa se je zdravil zaradi nespecifičnega negranulomskega anteriornega uveitisa.

Zdravljenje s specifično sistemsko antitoksoplazmatsko in antibiotično terapijo pri okužbi s sifilisom je bilo učinkovito, vidna ostrina se je v celoti povrnila v dveh primerih. Pri zadnjih dveh bolnikih, pri katerih ni bilo dokazane okužbe, pač pa sta prebolevala anteriorni/intermediarni uveitis, se je po zdravljenju z lokalnimi/sistemskimi kortikosteroidi vnetje umirilo.

4 Zaključek

Očesni pojavi okužbe s HIV so zelo številni. Vsak bolnik z okužbo s HIV z očesnimi simptomi potrebuje oftalmološki pregled. V literaturi ni priporočil za oftalmološko obravnavo bolnikov z okužbo s HIV brez očesnih simptomov. Oftalmološko presejanje asimptomatskih bolnikov mora biti usmerjeno na CMV-retinitis. Pregled je potreben pri bolnikih, ki imajo $CD4+ < 100$ celic/ml, in sicer vsake 3 mesece. Pri bolnikih, ki imajo $CD4+ < 50$ celic/ml in CMV-uri-

jo, je pregled potreben na vsakih 6 tednov (49).

Pri naših bolnikih je bil toksoplazmot-ski panuveitis najpogostejši oftalmološki klinični pojav pri okuženih s HIV. Pri nobenem od teh bolnikov serološko testiranje seruma ni odkrilo toksoplazmat-ske okužbe, dokazana je bila le s punkcijo prekatne vodke ali biopsijo steklovine (vsi trije bolniki s toksoplazmozo). Pri atipičnih oblikah toksoplazmoze in prav tako pri očesnem sifilisu je potrebno bol-

nike testirati na okužbo s HIV. Pri teh bolnikih je smiselno toksoplazmozo dokazati s punkcijo prekatne vodke.

Zahvala

Za pomoč in posredovanje pri zbiranju podatkov se najlepše zahvaljuje-mo prof. dr. Janezu Tomažiču, dr. med., in Tomažu Vovku, dr. med., s Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKC v Ljubljani.

Literatura

1. Kuhar DR, Henderson DK, Struble KA, Heneine W, Thomas V, Cheever LW, et al. Updated US Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposure to Human Immunodeficiency Virus and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013; 34(9): 875–92.
2. Schneider E, Whitmore S, Glynn MK, Dominguez K, Mitsch A, McKenna MT; et al. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years—United States, 2008. *MMWR Recomm Rep.* 2008; 57(RR-10): 1–12.
3. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertolli J, Lindegren ML, et al. Epidemiology of Human Immunodeficiency Virus-Associated Opportunistic Infections in the United States in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 2000; 30 Suppl 1:S5–14.
4. Klavs I, Kustec T. Okužba s HIV v Sloveniji: letno poročilo 2014. Nacionalni Inštitut za javno zdravje 2015; 1 [30.1.2016]. Available from: <http://www.nijz.si/epidemiolosko-spremljanje-nalezljivih-bolezni-letna-porocila>.
5. Murray JM, Zaunders JJ, McBride KL, Xu Y, Bailey M, Suzuki K, et al. HIV DNA Subspecies Persist in both Activated and Resting Memory CD4+ T Cells during Antiretroviral Therapy. *J Virol.* 2014; 88(6): 3516–26.
6. Bakanda C, Birungi J, Mwesigwa R, Ford N, Cooper CL, Au-Yeung C, et al. Association of aging and survival in a large HIV-infected cohort on antiretroviral therapy. *AIDS.* 2011; 25(5): 701–5.
7. Cole SR, Hudgens MG. Survival analysis in infectious disease research: describing events in time. *AIDS.* 2010; 24(16): 2423–31.
8. Ewings FM, Bhaskaran K, McLean K, Hawkins D, Fisher M, Fidler S, et al. Survival following HIV infection of a cohort followed up from seroconversion in the UK. *AIDS.* 2008; 22(1): 89–95.
9. Casalino E, Wolff M, Ravaud P, Choquet C, Brunel F, Regnier B. Impact of HAART advent on admission patterns and survival in HIV-infected patients admitted to an intensive care unit. *AIDS.* 2004; 18(10): 1429–33.
10. Ocular Involvement in AIDS. In: American academy of Ophthalmology. *Intraocular Inflammation and Uveitis.* United States of America. 2015. p. 198–202, 293–301.
11. Jabs DA, Van Natta ML, Hollbrook JT, Kempen JH, Meinert CL, Davis MD. Longitudinal study of the ocular complications of AIDS. *Ophthalmology.* 2007; 114(4): 787–93.
12. Holland GN. *AIDS and Ophthalmology: the first quarter century.* *Am J Ophthalmol.* 2008; 145(3): 397–408.
13. Wu Z, Rou K, Jia M, Duan S, Sullivan SG. The first community-based sexually transmitted disease/HIV intervention trial for female sex workers in China. *AIDS.* 2007; 21 Suppl 8:S89–94.
14. Dadgostar H, Holland GN, Huang X, Tufail A, Kim A, Fisher TC, et al. Haemorrhagic abnormalities associated with HIV infection: in vivo assessment of retinal microvascular blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47(9): 3933–8.
15. Kalyani PS, Fawzi AA, Gangaputra S, Natta ML, Hubbard LD, Danis RP, et al. Studies of the Ocular Complications of AIDS Research Group. Retinal vessel caliber among people with acquired immunodeficiency syndrome: relationship with visual function. *Am J Ophthalmol.* 2012; 153(3): 428–33.
16. Brun SC, Jakobiec FA. Kaposi's sarcoma of the ocular adnexa. *Int Ophthalmol Clin.* 1997; 37(4): 25–38.
17. *Neoplastic Disorders of the Conjunctiva and Cornea.* American Academy of Ophthalmology. External Disease and Cornea. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2015. p. 231
18. Qureshi YA, Karp CL, Dubovy SR. Intralesional interferon alpha-2b therapy for adnexal Kaposi sarcoma. *Cornea.* 2009; 28(8): 941–3.
19. Galor A, Karp CL, Chhabra S, Barnes S, Alfonso EC. Topical interferon alpha 2b eye-drops for treatment of ocular surface squamous neoplasia: a dose comparison study. *Br J Ophthalmol.* 2010; 94(5): 551–4.

20. Karp CL, Scott IU, Chang TS, Pflugfelder SC. Conjunctival intraepithelial neoplasia. A possible marker for human immunodeficiency virus infection? *Arch Ophthalmol.* 1996; 114(3): 257–61.
21. Baker PS, Gold KG, Lane KA, Bilyk JR, Katowitz JA. Orbital Burkitt lymphoma in immunocompetent patients: a report of 3 cases and a review of the literature. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 2009 25(6): 464–8.
22. Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood.* 2004 15; 104(10): 3009–20.
23. The herpetic eye disease study group. Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. *N Engl J Med.* 1998; 339(5): 300–6.
24. Sellitti TP, Huang AJ, Schiffman J, Davis JL. Association of herpes zoster ophthalmicus with acquired immunodeficiency syndrome and acute retinal necrosis. *Am J Ophthalmol.* 1993; 116(3): 297–301.
25. Hodge WG, Seiff SR, Margolis TP. Ocular opportunistic infection incidences among patients who are HIV positive compared to patients who are HIV negative. *Ophthalmology.* 1998; 105(5): 895–900.
26. Kronish JW, Johnson TE, Gilberg SM, Corrent GF, McLeish WM, Scott KR. Orbital infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ophthalmology.* 1996; 103(9): 1483–92.
27. Davis JL, Hummer J, Feuer WJ. Laser photocoagulation for retinal detachments and retinal tears in cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology.* 1997; 104(12): 2053–60.
28. Amabati J, Wynne KB, Angerame MC, Robinson MR. Anterior uveitis associated with intravenous cidofovir use in patients with cytomegalovirus retinitis. *Br J Ophthalmol.* 1999; 83(10): 1153–8.
29. Gomez ML, Mojana F, Bartsch DU, Freeman WR. Imaging of long-term retinal damage after resolved cotton wool spots. *Ophthalmology.* 2009; 116(12): 2407–14.
30. Holland GN, Vaudaux JD, Shiramizu KM, Yu F, Goldenberg DT, Gupta A, et al. Characteristics of untreated AIDS-related cytomegalovirus retinitis. II. Findings in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol.* 2008; 145(1): 12–22.
31. Weiner G, Heiden D, Holland GN, Keenan JD. HIV-related CMV retinitis in the developing world. *Eyenet Magazine* 2014; (27–29) [cited 1.12.2016]. Available from: <https://www.aao.org/eyenet/article/hivrelated-cmv-retinitis-in-developing-world>.
32. Stewart MW. Optimal management of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Clin Ophthalmol.* 2010; 4: 285–99.
33. Kedhar SR, Jabs DA. Cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Herpes.* 2007; 14(3): 66–71.
34. Jabs DA. Cytomegalovirus retinitis and the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2011; 151(2): 198–216.
35. Chee SP, Bascal K, Jap A, Se-Thoe SY, Cheng CL, Tan BH. Clinical features of cytomegalovirus anterior uveitis in immunocompetent patients. *Am J Ophthalmol.* 2008; 145(5): 834–840.
36. Segarra-Newnham M, Salazar MI. Valganciclovir: A new oral alternative for cytomegalovirus retinitis in human immunodeficiency virus-seropositive individuals. *Pharmacotherapy.* 2002; 22(9): 1124–8.
37. Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, Palestine AG, Li H, Robinson CA. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. *N Engl J Med.* 1999; 340(14): 1063–70.
38. Jabs DA, Holbrook JT, Van Natta ML, Clark R, Jacobson MA, Kempen JH, et al. Studies of ocular complications of AIDS research group. *Ophthalmology.* 2005; 112(5): 771–9.
39. Jabs DA, Martin BK, Forman MS. Mortality associated with resistant cytomegalovirus among patients with cytomegalovirus retinitis and AIDS. *Ophthalmology.* 2010; 117(1): 128–32.
40. Whitcup SM, Fortin E, Lindblad AS, Griffiths P, Metcalf JA, Robinson MR, et al. Discontinuation of anticytomegalovirus therapy in patients with HIV infection and cytomegalovirus retinitis. *JAMA.* 1999; 282(17): 1633–7.
41. Kuppermann BD, Holland GN. Immune recovery uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2000; 130(1): 103–6.
42. Kempen JH, Min YI, Freeman WR, Holland GN, Friedberg DN, Dietrich DT, et al. Risk of immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology.* 2006; 113(4): 684–94.
43. Schrier RD, Song MK, Smith IL, Karavellas MP, Bartsch DU, Torriani FJ, et al. Intraocular viral and immune pathogenesis of immune recovery uveitis in patients with healed cytomegalovirus retinitis. *Retina.* 2006; 26(2): 165–9.
44. Karavellas MO, Plummer DJ, Macdonald JC, Torriani FJ, Shufelt CL, Azen SP, et al. Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 1999; 179(3): 697–700.
45. Moshfeghi DM, Dodds EM, Couto CA, Santos CI, Nicholson DH, Lowder CY, et al. Diagnostic approaches to severe, atypical toxoplasmosis mimicking acute retinal necrosis. *Ophthalmology.* 2004; 111(4): 716–25.
46. Kim SJ, Equi R, Belair ML, Fine HF, Dunn JP. Long-term preservation of vision in progressive outer retinal necrosis treated with combination antiviral drugs and highly active antiretroviral therapy. *Ocul Immunol Inflamm.* 2007; 15(6): 425–7.
47. Browning DJ. Posterior segment manifestations of active ocular syphilis, their response to a neurosyphilis regimen of penicillin therapy, and the influence of human immunodeficiency virus status on response. *Ophthalmology.* 2000; 107(11): 2015–23.
48. Kestelyn P, Taelman H, Bogaerts J, Kagame A, Abdel AM, Batungwanayo J, et al. Ophthalmic manifestations of infections with *Cryptococcus neoformans* in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1993; 116(6): 721–7.
49. Gellrich MM, Lagreze WD, Rump JA, Hansen LL. Indications for eye examinations of HIV patients – screening parameters for cytomegalovirus retinitis. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1996; 209(2–3): 72–8.