

Strokovni prispevek/Professional article

AKUTNI RETROVIRUSNI SINDROM PRI SLOVENSКИH BOLNIKI, OKUŽENIH Z VIRUSOM HIV

ACUTE RETROVIRAL SYNDROME IN SLOVENIAN PATIENTS INFECTED WITH HIV

Mateja Pirš¹, Janez Tomažič¹, Mario Poljak², Dunja Z. Babič²

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični center, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

² Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

Prispelo 2005-01-13, sprejeto 2005-04-29; ZDRAV VESTN 2005; 74: 365-70

Gljučne besede: HIV; akutni sindrom HIV

Izveček – Izhodišča. Primarna okužba s HIV se pri 50 do 90 odstotkih okuženih oseb prvič klinično pokaže že v dveh do šestih tednih po okužbi kot akutni retrovirusni sindrom (ARS). Bolezen največkrat spominja na gripo ali infekcijsko mononukleozo.

Bolniki in metode. Prikazani so slovenski bolniki z akutnim retrovirusnim sindromom, njihovi simptomi, potek zgodnje okužbe in znaki bolezni, možnosti zdravljenja in posebnosti pri diagnostiki.

Zaključki. Nespecifični simptomi ARS sicer otežujejo diagnozo, vendar na osnovi klinične slike in epidemiološke anamneze lahko posumimo na okužbo s HIV.

Naravni potek okužbe z virusom HIV

Okužba s humanim virusom imunske pomanjkljivosti (HIV – angl. human immunodeficiency virus) je kronična napredujoča bolezen, pri kateri zaradi okvare imunskega sistema pride do oportunističnih okužb in razvoja določenih rakavih obolenj.

Okužba naravno poteka preko različnih obdobj. Akutna oziroma primarna okužba traja od izpostavitve in okužbe z virusom do zaključka serokonverzije. Pri 50 do 90 odstotkih okuženih oseb se razvije bolezen, ki jo imenujemo »akutni retrovirusni sindrom« (ARS) ali »akutni sindrom HIV« (AHS). »Zgodnja okužba z virusom HIV« časovno ni natančno opredeljena, označuje pa obdobje od serokonverzije do vzpostavitve ravnotežja med razmnoževanjem virusa in imunskim odzivom okuženega (1, 2). Približno 8 do 12 mesecev po primarni okužbi imunskemu sistemu uspe obvladati okužbo. V tem obdobju pride do individualnega ravnotežja med virusom in imunskim sistemom in koncentracija virusa v krvi se ustali. Raven koncentracije virusa v krvi (viremija, virusno breme) v tem obdobju je pomemben napovedni dejavnik za poznejše napredovanje bolezni. Govorimo o točki ureditve (angl. set-point) (1). Sledi asimptomatsko, klinično mirno obdobje, ki pri nezdravljenih bolnikih traja več let. Čeprav so bolniki brez kliničnih težav, okužba napreduje, imunski sistem slabi, koncentracija celic T pomagalk (posebna podskupina limfocitov T s površinskim označevalcem CD4 – glavna regulacijska celica imunskega sistema) se zmanjšuje približno za 60–80/mm³

Key words: HIV; acute HIV syndrome

Abstract – Background. Two to six weeks after primary infection with HIV 50 to 90 percent of patients develop an acute retroviral syndrome which usually presents with mononucleosis or flu-like illness. Due to nonspecific symptoms ARS is frequently misdiagnosed.

Patients and methods. Data of Slovenian patients with acute retroviral syndrome is shown, as well as their symptoms, approaches to management and diagnostic particularities of primary HIV infection.

Conclusions. The combination of particular symptoms and epidemiological data should lead us to consider the possibility of an early HIV infection.

na leto. Z nadaljnjim slabljenjem imunskega sistema se pri bolnikih lahko pojavijo določene dodatne okužbe, ki še ne definirajo aidsa (npr. pasavec, diseboreja, ustna kandidoza itd.), v tem primeru govorimo o simptomatski okužbi s HIV. Lahko pa se pojavijo simptomi in znaki, povezani z razmnoževanjem HIV (npr. povišana telesna temperatura, utrujenost, slabo splošno počutje itd.). V tem primeru govorimo o bolezni virusa HIV (HIV-bolezni). Ko pade koncentracija celic T pomagalk pod 200/mm³, je okvara imunskega sistema že tako izražena, da je bolnik zelo dovzeten za oportunistične okužbe in rakave bolezni ali pa pride do bolezni, ki jih povzroča sam HIV. Pri bolniku se je razvila končna oblika bolezni – aids (angl. acquired immunodeficiency syndrome). Pri približno polovici okuženih se obdobje aidsa pojavi po 8 do 10 letih. Pri drugi polovici bolnikov pa se aids pojavi prej. Govorimo o hitro napredujoči bolezni, lahko pa se pojavi kasneje, v tem primeru gre za počasi napredujočo bolezen (2). Za nadzor in zdravljenje simptomatske okužbe je bistvenega pomena zaviranje razmnoževanja virusa s pravočasno uporabo kombinacije protiretrovirusnih zdravil ter uvedba primarne in sekundarne profilakse pred oportunističnimi okužbami.

Epidemiologija

Prve primere okužbe s HIV so opisali leta 1981, sam virus so odkrili leta 1983, dokončno pa so dokazali, da je HIV povzro-

čitelj aidsa, leta 1984. Leta 1985 so razvili prvo serološko testiranje, prvo zdravilo pa je bilo uvedeno leta 1987 (AZT, zidovudin).

Okužba s HIV je dosegla razsežnosti svetovne pandemije, saj Svetovna zdravstvena organizacija ocenjuje, da je bilo do novembra leta 2004 okuženih približno 37,2 milijona odraslih oseb (33,8 do 41,7 milijona) in 2,2 milijona otrok pod 15 leti starosti (2,0 do 2,6 milijona) po vsem svetu. Na novo se je okužilo približno 4,9 milijona (4,3 do 6,4 milijona) oseb. Ocenili so, da se dnevno okuži več kot 14.000 ljudi. Zaradi okužbe s HIV je umrlo že več kot 20 milijonov ljudi (3).

Po podatkih Inštituta za varovanje zdravja RS (IVZ RS) je bilo od leta 1986 do 30. novembra 2004 prijavljenih skupno 241 oseb, okuženih s HIV, od tega 129 oseb, okuženih s HIV, pri katerih se aids še ni razvil, in 112 oseb z aidsom. Trenutno v Sloveniji živi najmanj 157 oseb, okuženih s HIV, od tega 120 oseb, pri katerih se aids še ni razvil in 37 oseb z razvitim aidsom. Verjetno živi v Sloveniji dejansko nekaj sto oseb, ki so okužene z virusom. Domneva se, da je obolevnost s HIV približno 1 na 10.000 oseb (4). V letu 2004 smo do konca meseca novembra zabeležili 24 novih primerov oseb, okuženih s HIV.

Zgodnji potek okužbe z virusom HIV

Običajno pride do okužbe preko sluznice z okuženo semensko tekočino ali okuženimi nožničnimi izločki. Do okužbe lahko pride tudi z okuženo krvjo in krvnimi pripravki (okužene igle, prenos z okužene matere na otroka, transfuzija okužene krvi in krvnih pripravkov) ter z materinim mlekom pri dojenju. Virus najverjetneje najprej pride v stik z dendritičnimi celicami, ki ga v regionalnih bezgavkah predstavijo celicam T pomagalkam in s tem omogočijo njihovo hitro okužbo (1). Po okužbi se vgradi virusni genom v dedno zasnovano gostiteljske celice, čemur sledi naglo razmnoževanje, ki je zelo intenzivno. Virus prodre v kri, kjer njegova koncentracija zelo naraste. Tako se virus razseje po vsem telesu (primarna viremija) (5). V tem obdobju viremija lahko doseže več kot milijon kopij RNK HIV-1 v enem mililitru plazme. Ob tem pride do razsoja v druga mezgovnična tkiva in organe, kot je na primer osrednje živčevje. Do začetne viremije verjetno pride v 4 do 11 dneh po primarni okužbi, klinični znaki, povezani s to viremijo, pa se pokažejo kasneje (6). Virus se razseje že zgodaj v razvoju okužbe v določena celična (posebna dolgoživeča podskupina spominskih celic T, ki imajo prav tako CD4 membranski glikoprotein) in anatomska »skladišča« (osrednje živčevje, testisi itd.), kjer virus dolgo časa miruje. To so t. i. azilna področja, kjer se virus skladišči in v kateri tudi zdravila slabo prodirajo (1). Med obdobjem naglega razmnoževanja virusa skuša imunski sistem omejiti razsoj in uničiti virus. Imunski sistem dolgo (običajno 8 do 10 let) nadzoruje viremijo. Ko pa počasi odpove, pride do ponovne viremije (sekundarna viremija), ki napoveduje aids.

Pojav simptomov ARS sovпада s primarno viremijo in razvojem imunskega odziva gostitelja (1, 7). Natančni mehanizmi, ki povzročajo klinično simptomatiko, niso znani. Lahko bi šlo za neposredni citopatski učinek virusa, možno je tudi, da so simptomi deloma posledica imunskega odziva. Z nastankom specifičnih protiteles proti virusu se zaključijo obdobje primarne okužbe s HIV. Protitelesa anti-HIV lahko običajno določimo v krvi 3 do 12 tednov po primarni okužbi, zelo redko pa se pojavijo šele po 6 do 12 mesecih (1, 6).

Klinična slika akutnega retrovirusnega sindroma (ARS)

Pri 50 do 90 odstotkih bolnikov, okuženih s HIV, pride do razvoja ARS. Simptomi se običajno pojavijo 2 do 6 tednov po

primarni okužbi (1, 6). Najpogosteje gre za infekcijski mononukleozni ali gripi podobno bolezen. Pri bolnikih ugotovljamo povišano telesno temperaturo, nočno znojenje, utrujenost, bolečine v mišicah, glavobol, hujšanje, slabost, drisko, vnetje žrela, povečane podkožne bezgavke, povečano vranico in jetra (razpr. 1) (1, 2).

Razpr. 1. *Simptomi in znaki akutnega retrovirusnega sindroma (2, 6).*

Table 1. *Symptoms and signs of acute retroviral syndrome (2, 6).*

Simptomi in znaki Symptoms and signs	Pogostnost (%) Frequency (%)
Povišana telesna temperatura / High temperature	> 80-90
Utrujenost / Fatigue	> 70-90
Izpuščaj / Rash	> 40-80
Glavobol / Headache	32-70
Povečane podkožne bezgavke / Enlarged lymphatic glands	40-70
Vnetje žrela / Throat infection	50-70
Bolečine v mišicah ali sklepih / Pain in muscles or joints	50-70
Slabost, bruhanje ali driska / Weakness, vomiting or diarrhea	30-60
Nočno znojenje / Night sweating	50
Aseptični meningitis / Aseptic meningitis	12-24
Razjede v ustih / Mouth ulcers	10-20
Trombocitopenija / Thrombocytopenia	45
Levkopenija / Leucopenia	40
Povišane transaminaze / Increased transaminases	21

V 50 do 70 odstotkih je prisotno vnetje žrela s povečanima nebnicama, ki sta lahko prekriti z oblogami, lahko so prisotni znaki ustne kandidoze (6). Makulopapulozen izpuščaj se pojavlja pri 40 do 80 odstotkih bolnikov, redkeje pa je izpuščaj vezikularen ali urtikarialen (2). Pojavijo se lahko tudi sluznične razjede.

Pri drugi skupini bolnikov se ARS pokaže z nevrološko simptomatiko: aseptičnim meningitisom (v eni izmed študij v 24 odstotkih), okvaro obraznega živca po perifernem tipu ali okvaro korenin spinalnih živcev (8). Redko se pojavijo mioperikarditis, akutna ledvična odpoved ali oportunistične okužbe (kandidoza, okužba z virusom humane citomegalije, pljučnica, ki jo je povzročil *Pneumocystis jiroveci*) (8).

Laboratorijski izvidi kažejo nespecifične spremembe, kot so levkopenija, trombocitopenija, blago povišani aminotransferazi. Prisotna je tudi pospešena sedimentacija eritrocitov in povečan C-reaktivni protein. Lumbalna punkcija pri bolnikih z meningitisom pokaže povečano število levkocitov v likvorju ob normalnih vrednostih sladkorja in beljakovin. Že v tem času lahko opazimo zmanjšanje koncentracije celic T pomagalk, vendar so lahko še v normalnem območju. Značilno pa je, da se postopoma zmanjšuje število celic T pomagalk in narašča število citotoksičnih celic T (limfociti T z membranskim označevalcem CD8), zaradi česar pride do spremembe razmerja med celicami T pomagalkami in citotoksičnimi celicami T. Razmerje je manjše od ena (2).

Simptomi običajno trajajo 14 dni, lahko pa so prisotni tudi do 10 tednov. Pri bolnikih s »simptomatsko serokonverzijom« (ARS) so kasneje opazili hitrejše napredovanje bolezni (9). Podobno hitrejše napredovanje bolezni so opazili pri večji koncentraciji virusa v krvi v obdobju točke ureditve (10).

Diferencialna diagnoza

Nespecifični simptomi ARS otežujejo diagnozo. Rezultati študij so pokazali, da več kot 85 odstotkov bolnikov z ARS poišče zdravniško pomoč, od tega 48 odstotkov pri splošnem zdravniku, 52 odstotkov v različnih ambulantah nujne pomoči. Le četrtini bolnikov so postavili pravilno diagnozo. V eni izmed študij, ki je potekala v ambulantni nujni pomoči v ZDA, so preiskovali bolnike s simptomi virusne okužbe, ki so imeli

vsaj en dejavnik tveganja za okužbo s HIV (opredeljen kot nezaščiten spolni odnos v zadnjih dveh mesecih in/ali intravensko uživanje nedovoljenih drog). Ugotovili so, da je v enem odstotku primerov šlo za akutno okužbo s HIV. Pri 1,2 odstotka preiskovanih oseb pa so odkrili kronično okužbo s HIV (11).

Pri diferencialni diagnostiki pridejo v poštev številne bolezni (razpr. 2). Na prvem mestu je infekcijska mononukleoza, čeprav specifični serološki testi ne pokažejo akutne okužbe z virusom Epstein-Barr (EBV). S serološkimi testi lahko izključimo tudi druge virusne okužbe (razpr. 2). Glede na laboratorijske izvide lahko izključimo streptokokno angino.

Razpr. 2. Diferencialna diagnoza akutnega retrovirusnega sindroma (1, 6).

Table 2. Differential diagnosis of acute retroviral syndrome (1, 6).

Virusne okužbe Viral infections	Okužba z virusom Epstein-Barr / Epstein-Barr virus infection Okužba z virusom humane citomegalije / Human cytomegalovirus infection Primarna okužba z virusom herpesa simpleksa / Herpes simplex virus infection Gripa / Influenza Zgodnji stadij hepatitisa / Hepatitis early phase Okužba s parvovirusom B19 rdečke / B19 virus infection
Bakterijske okužbe Bacterial infections	Streptokokna angina / Angina pectoris Sekundarni sifilis / Secondary syphilis Lymška boreliozna / Lyme borreliosis Bolezni, ki jih povzročajo riketcije / Diseases caused by R. rickettsii Gonokokna okužba z razsojem / Gonococcus infection
Parazitarne okužbe Parasitic infections	Akutna toksoplazmoza / Acute toxoplasmosis
Neinfekcijske bolezni Non-infection caused diseases	Stillova bolezen / Still disease Sistemski lupus eritematosus / Systemic lupus erythematosus Sistemski vaskulitis / Systemic vasculitis Reakcije na zdravila / Drug side effects

Na možnost ARS moramo pomisliti, če pri bolniku s povišano telesno temperaturo in bolečinami v žrelu opazimo izpuščaj, sluznične razjede, povečane podkožne bezgavke ali pa gre za bolnika s prej omenjeno nevrološko simptomatiko. V teh primerih je potrebno bolnika podrobneje povprašati o dejavnih tveganja za okužbo z virusom HIV. Na možnost akutne ali zgodnje okužbe s HIV moramo pomisliti tudi pri bolnikih z na novo odkrito spolno prenosljivo boleznijo (6).

Mikrobiološka diagnostika primarne okužbe s HIV

Glede na to, da se protitelesa anti-HIV pojavijo 3 do 5 tednov po okužbi, kar pomeni, da je diagnostično okno okužbe s HIV dolgo povprečno 21 dni, temelji mikrobiološka diagnostika primarne okužbe s HIV največkrat na dokazovanju antigena p24 in RNK HIV (12). Diagnostično okno se v primeru določanja antigena p24 skrajša na povprečno 16 dni, v primeru RNK HIV pa na povprečno 11 dni (13-15). Dokazano je, da dodatno smiselno skrajšanje diagnostičnega okna ni potrebno, saj so ugotovili, da je kritično obdobje okna, obdobje med pojavom prvih nukleinskih kislin (RNK HIV) v krvi in pojavom prvih protiteles anti-HIV (16).

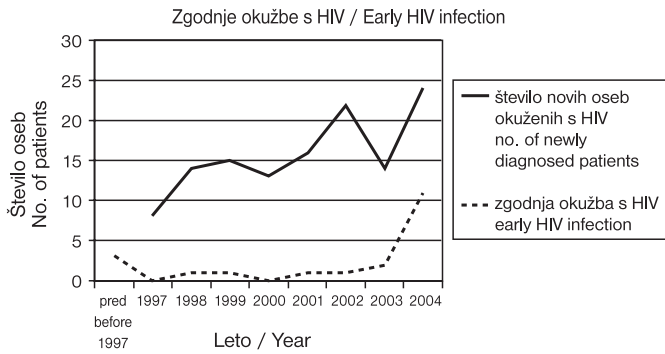
V nadaljevanju bomo predstavili algoritem serološkega testiranja zelo tvegane populacije. V Sloveniji se uporablja samo v Laboratoriju za molekularno mikrobiologijo in diagnostiko aidsa in hepatitisa Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani, ki opravlja dejavnost referenčnega laboratorija za diagnostiko aidsa v Sloveniji. V

vsakodnevem presejalnem testiranju serumskih vzorcev na prisotnost protiteles anti-HIV se vedno uporabljata najmanj dva presejalna testa, različna po metodologiji in antigenski sestavi, in sicer en presejalni test tretje generacije in en test četrte generacije, ki v serumskem vzorcu hkrati odkriva prisotnost protiteles proti virusom HIV-1, HIV-2 in HIV-0 in prisotnost antigena p24 virusa HIV-1 (17). Prav testi četrte generacije naj bi povečali občutljivost presejalnega testiranja, saj je z njihovo uporabo mogoče odkriti okužene osebe tudi v obdobju pred pojavom specifičnih protiteles anti-HIV oz. v obdobju serokonverzije. S testi četrte generacije naj bi se serološko okno pri okužbi s HIV, v primerjavi s presejalnimi testi tretje generacije, skrajšalo s povprečno 21 na 14 dni (13, 18, 19). V primeru reaktivnosti enega ali obeh presejalnih testov se serumski vzorec takoj, ne da bi prej ponavljali presejalne teste, dodatno testira z dvema različnima potrditvenima testoma, in sicer s testom Western blot in z bolj specifičnim testom imunoblot, ki vsebuje rekombinantne in sintetične beljakovine HIV-1, HIV-2 in HIV-0 (12). V primeru primarne okužbe s HIV so rezultati potrditvenih testov največkrat trenutno neopredeljivi (rezultat ne zadošča merilom niti za negativen niti za pozitiven rezultat). Čeprav večina oseb, ki imajo trenutno neopredeljiv rezultat testa Western blot, po rezultatih številnih študij in naših izkušnjah ni okužena s HIV (gre za lažno pozitivne rezultate), v redkih primerih takšen rezultat lahko pomeni zgodnje obdobje serokonverzije, oz. da gre za bolnika, ki smo ga testirali v akutnem obdobju bolezni, ko nima popolno razvitega protivirusnega imunskega odziva. Zato je potrebno vsako osebo s trenutno neopredeljivim rezultatom potrditvenega testa obravnavati posebno pazljivo. Glede na trenutno veljavna priporočila se v takih primerih priporoča čimprejše ponovno testiranje seruma preiskovanca na protitelesa proti virusom HIV-1, HIV-2 in HIV-0, saj se pri sumu na akutno okužbo s HIV že po enem tednu pokaže dinamika nastajanja protiteles (20). Poleg tega pa se priporoča tudi takojšnje testiranje plazme preiskovanca na prisotnost RNK HIV-1 z verižno reakcijo s polimerazo, najmanj dvakrat v presledku enega meseca. Če je rezultat verižne reakcije s polimerazo pozitiven, bolnika spremljamo v polmesečnih presledkih, dokler ne razvije pozitivnega rezultata pri testu Western blot (12, 21).

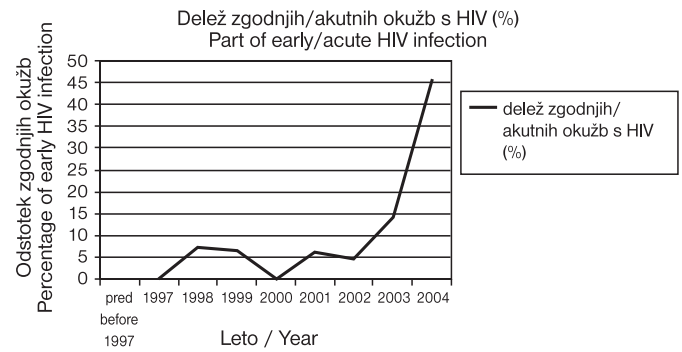
ARS pri slovenskih bolnikih, okuženih s HIV

V Sloveniji smo v obdobju od leta 1997 do novembra 2004 po naših podatkih in po podatkih IVZ RS odkrili 126 novih oseb, okuženih s HIV. Zgodnjo okužbo s HIV smo diagnosticirali pri 20 bolnikih oziroma pri 16 odstotkih (razpr. 3). Pri 10 bolnikih smo potrdili ARS, 6 bolnikov pa je glede na anamnestične podatke ARS verjetno prebolelo. Dve bolnici sta se zdravili na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja zaradi nedagnosticiranega ARS nekaj let pred odkrito napredovalo okužbo s HIV. Ena bolnica je bila odpuščena z diagnozo neopredeljenega sindroma infekcijske mononukleoze, druga pa z diagnozo neopredeljene virusne okužbe.

V zadnjih letih beležimo, da odstotek diagnosticiranih zgodnjih okužb s HIV narašča (sl. 1, 2). V letu 2004 smo med 24 novo odkritimi osebami s HIV/aidsom pri 11 osebah oziroma 46 odstotkih ugotovili zgodnjo okužbo. Pri 5 osebah smo diagnosticirali ARS, od tega sta dva bolnika potrebovala zdravljenje v bolnišnici, eden je bil zdravljen na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani, drugi v SB Maribor. V obdobju prebolevanja ARS smo pri 3 bolnikih opazili dinamiko v seroloških testih. Pri 2 osebah smo diagnosticirali ARS glede na anamnestične podatke in nedavno serokonverzijo, pri 3 osebah pa smo opazili asimptomatsko serokonverzijo.



Sl. 1. Število novo odkritih bolnikov, okuženih s HIV v Sloveniji.
Figure 1. Number of newly diagnosed patients with HIV in Slovenia.



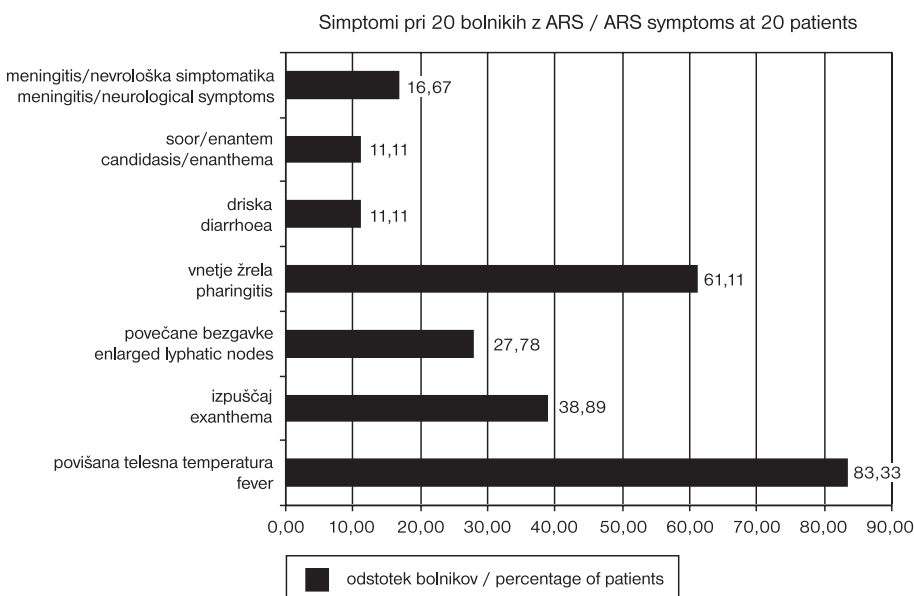
Sl. 2. Odstotek novo odkritih zgodnjih okužb s HIV pri slovenskih bolnikih.

Figure 2. Percentage of newly diagnosed patients with HIV in Slovenia.

Razpr. 3. Prikaz zgodnjih okužb s HIV pri slovenskih bolnikih od leta 1997 do novembra 2004.

Table 3. Early HIV infections in Slovenian patients from 1997 to November 2004.

Leto	Število novih oseb, okuženih s HIV	Zgodnja okužba s HIV	Potrjen ARS	Verjetni ARS	Zgodnja okužba s HIV brez ARS ali dokazana serokonverzija	Odstotek zgodnjih/akutnih okužb s HIV (%)
Year	Number of newly infected HIV patients	Early HIV infection	Confirmed ARS	Probable ARS	Early HIV infection without ARS or proven seroconversion	Early/acute HIV infections percentage
Pred 1997		3	1	2	0	
Before 1997						
1997	8	0	0	0	0	0
1998	14	1	1	0	0	7
1999	15	1	1	0	0	7
2000	13	0	0	0	0	0
2001	16	1	1	0	0	6
2002	22	1	0	1	0	5
2003	14	2	1	1	0	14
2004	24	11	5	2	3	46
Skupno	126	20	10	6	3	16
Total						



Sl. 3. Simptomi in znaki ARS pri slovenskih bolnikih.

Figure 3. ARS symptoms and signs in Slovenian patients.

Pri osebah z ARS smo najpogosteje opazili povišano telesno temperaturo (83%), vnetje žrela (61%), sledijo izpuščaj (40%) in povečane bezgavke (28%) (sl. 3). Pri 3 bolnikih (16%) smo ugotovili serozni meningitis. Enega bolnika smo zaradi motenj zavesti v sklopu encefalitisa zdravili v intenzivni enoti.

Vseh 20 slovenskih bolnikov z dokazano zgodnjo okužbo s HIV od leta 1997 do 2004 je bilo testiranih na prisotnost anti-HIV protiteles v Laboratoriju za molekularno mikrobiologijo in diagnostiko aidsa in hepatitisov Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani. Presejalni test četrte generacije je bil v vseh dvajsetih primerih reaktiven že v prvem poselnem vzorcu posameznega bolnika, kar potrjuje visoko občutljivost in specifičnost tega testa. Trenutno se v Laboratoriju za molekularno mikrobiologijo in diagnostiko aidsa in hepatitisov Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani uporablja nova, še bolj občutljiva različica testov četrte generacije, s katero lahko posebej določimo tako vrednosti antigena p24 kot tudi protiteles anti-HIV. Ti kombinirani testi so že tako izpopolnjeni, da lahko uspešno nadomestijo test za določanje antigena p24, ki smo ga pred uvedbo testov četrte generacije uporabljali za dokazovanje okužbe s HIV v obdobju pred serokonverzijo ali na njenem začetku (17). Zaradi nizke občutljivosti in velike možnosti lažno pozitivnih rezultatov je test za določanje antigena p24 le redko pomembno prispeval k razrešitvi vprašanj, povezanih s primarno okužbo s HIV (12, 21).

Izkazalo se je, da imajo osebe s primarno okužbo s HIV najpogosteje nereaktiven ali šibko reaktiven rezultat testa tretje generacije in močno reaktiven rezultat testa četrte generacije. V takih primerih smo serumski vzorec dodatno testirali z dvema različnima potrditveni-

ma testoma: s testom Western blot in s testom imunoblot. V primeru trenutno neopredeljivega/negativnega rezultata enega ali obeh potrditvenih testov smo preiskovanca v večini primerov ponovno testirali na protitelesa anti-HIV čez 1 teden in pri vseh osebah s primarno okužbo opazili dinamiko nastajanja protiteles anti-HIV. Poleg tega pa smo v vseh primerih, pri katerih je obstajal sum na primarno okužbo s HIV, testirali plazmo preiskovanca na prisotnost RNK HIV-1, saj je ta metoda najbolj občutljiva za odkrivanje primarne okužbe s HIV. Devetnajst oseb od dvajsetih s primarno okužbo s HIV je imelo razmeroma zelo visoko virusno breme, več kot 1.000.000 kopij/ml. V enem primeru virusnega bremena ni bilo mogoče določiti, ker je šlo za osebo po obdobju serokonverzije, pri kateri je prišlo do tako močnega imunskega odziva, da prisotnosti RNK HIV-1 v plazmi nismo zaznali. Po izkušnjah drugih laboratorijev prisotnost nizke viremije pri osebah v obdobju serokonverzije najpogosteje kaže na lažno pozitiven rezultat testa. Drugi problem pri določanju prisotnosti RNK HIV-1 v obdobju akutne okužbe s HIV so lahko lažno negativni rezultati testa, ki so posledica novih različic virusa HIV-1 ali HIV-2, ki jih z dosedanjimi testi ni mogoče zaznati. Zaradi navedenih razlogov ameriška FDA testa za določanje prisotnosti RNK HIV-1 v plazmi še vedno ni odobrila za uporabo v diagnostične namene okužbe s HIV, zato lahko okužbo s HIV potrdimo oz. izključimo samo s presejalnimi in potrditvenimi testi.

Zdravljenje akutne okužbe s HIV

Glede na najnoveše hipoteze je v obdobju serokonverzije možna zgodnja modulacija gostiteljevega imunskega odziva proti HIV (1). Z zdravljenjem bolnika v obdobju akutne okužbe bi morda lahko dosegli bolj učinkovit imunski odziv in upočasnili ali celo preprečili kasnejše propadanje imunskega sistema (5). Trenutno še ni dovolj podatkov, s katerimi bi lahko natančno opredelili prednosti in slabosti zgodnje uvedbe zdravljenja. Možni ugodni učinki zgodnjega zdravljenja so ohranitev specifičnih celičnih imunskih odzivov s preprečevanjem nenormalnega delovanja celic T pomagalk, zmanjšanje možnosti sejanja virusa v obdobju velike viremije, morda tudi zmanjšanje koncentracije virusa v obdobju t. i. točke ureditve, omiljenje simptomov ARS, omejevanje spreminjanja in raznolikosti virusa (1, 5, 6, 22). Slabosti zgodnjega zdravljenja so dolgotrajno zdravljenje, dolgoročne neugodne posledice zaradi stranskih učinkov protiretrovirusnih zdravil, možnost, da se razvije odpornost na zdravila in s tem zoženje poznejšega izbora zdravil, potencialno neugoden učinek na kakovost življenja ter veliki stroški zdravljenja (1).

Natančnih smernic, ki bi določale, kdaj bolniku z akutno okužbo s HIV uvedemo zdravljenje, še ni. Ameriške smernice priporočajo, da se bolnikom uvedejo protiretrovirusna zdravila, ko so jim postavili diagnozo okužbe s HIV v obdobju do šestih mesecev po primarni okužbi. Britanske smernice priporočajo uvedbo zdravil samo za blažitev simptomov ARS (1).

Obdobje, v katerem bi bila priporočljiva uvedba protiretrovirusnih zdravil, torej še ni natančno določeno. Rezultati študij kažejo na ugodne imunološke učinke, če je bilo zdravljenje uvedeno v obdobju do 4 mesece po okužbi. V režimu zdravljenja uporabljamo dva nukleozidna zaviralca reverzne transkriptaze z zaviralcem proteaze ali nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze.

Pri kronični okužbi s HIV običajno pride do zmanjšanja virusnega bremena v obdobju 8 do 20 tednov po pričetku zdravljenja. Za akutno okužbo to obdobje še ni natančneje opredeljeno. Glede na večje virusno breme lahko pričakujemo, da bo potrebno daljše obdobje, da se zaustavi razmnoževanje virusa, po drugi strani pa lahko glede na bolj ohranjen imunski sistem pričakujemo, da bo obdobje sorazmerno krajše.

Razpravljanje

Primarna okužba s HIV se prvič klinično pokaže že zelo zgodaj. Pri 50 do 90 odstotkih okuženih oseb se v 2 do 6 tednih po okužbi pokažejo določeni simptomi in znaki okužbe. Le-ti sicer niso značilni (specifični), so pa vseeno tako posebni, da posumimo na možnost okužbe z virusom HIV in bolnike povprašamo o epidemioloških podatkih (dejavniki tveganja). Na osnovi klinične slike in epidemiološke anamneze lahko torej posumimo na primarno okužbo s HIV. Akutni retrovirusni sindrom je včasih podoben sindromu infekcijske mononukleoze, včasih je v ospredju okužba osrednjega živčevja (najpogosteje aseptični meningitis). Če izključimo infekcijsko mononukleozo (nekoliko neobičajna klinična slika, ob kateri ne dokažemo okužbe z virusom Epstein-Barr ali virusom humane citomegalije), če meningitisa ne moremo opredeliti in ob anamnesticnih podatkih o tveganem vedenju, ki je povezano z možnostjo prenosa HIV, je treba vedno pomisliti na možnost okužbe s HIV. Pogosto opažamo, da so bile novo odkrite osebe z okužbo s HIV, preden so prišle na Kliniko za infekcijske bolezni in vročinska stanja, pregledane pri številnih zdravnikih, od splošnih oziroma družinskih zdravnikov do različnih specialistov. V zadnjih letih beležimo večji delež na novo odkritih oseb, okuženih s HIV v zgodnjih obdobjih okužbe. Morda gre to pripisati večji osveščenosti mlajših zdravnikov. Žal pa take osveščenosti ne ugotavljamo med ljudmi, možnimi bolniki. Če bi se zavedali tveganja, ki jih lahko pripelje do okužbe s HIV, bi se prej oglasili na pregled v ambulantah za svetovanje in testiranje glede okužbe s HIV. Ugotavljamo, da zelo malo takih oseb pride v omenjene ambulante. Deloma je verjetno vzrok tudi ožigosanost, ki jo bolezen povzroča. Tako številni, ki pomislijo, da bi bili lahko okuženi z virusom HIV, to sami pri sebi zanikajo in ne ukrepajo. Če pa pride do bolezenskih težav, se oglasijo pri osebnih zdravnikih. Le-ti jih včasih pošljejo k različnim specialistom. Če je klinična slika ARS bolj izražena in je trajanje bolezenskih simptomov in znakov daljše, je večja verjetnost, da se postavi pravilna diagnoza, večja.

Številni primeri ARS ostanejo neprepoznani. Številne osebe se zaradi lažnega občutka večje anonimnosti testirajo v različnih centrih za transfuzijo krvi, kjer se uporablja algoritem serološkega testiranja nizkorizične populacije, ki ponekod vključuje le presejalne teste tretje generacije. Z vidika »varne krvi« za transfuzijo to seveda ni zaželeno. V obdobju ARS so presejalni testi tretje generacije največkrat nereaktivni oz. šibko reaktivni. Gre za obdobje diagnostičnega okna, ko je imunski odziv še šibek in specifičnih protiteles anti-HIV še ne zaznamo. Pomembno je, da se s tem ne zadovoljimo. Teste je potrebno ponoviti oz. ponavljati. Pri epidemiološko bolj sumljivih bolnikih pa napravimo tudi teste, s katerimi neposredno dokazujemo virus.

Zaključki

Nespecifični simptomi ARS otežujejo diagnozo. Na osnovi klinične slike in epidemiološke anamneze lahko posumimo na primarno okužbo s HIV. V teh primerih je potrebno bolnika podrobneje povprašati o dejavniki tveganja za okužbo s HIV.

Pomen zgodnjega odkrivanja okužbe s HIV je dvojen. Z zgodnjo uvedbo zdravljenja verjetno lahko ohranjamo boljši imunološki nadzor nad razmnoževanjem virusa, bistvenega pomena pa je zgodnje odkrivanje okužbe tudi za javno zdravje, saj na ta način lahko zmanjšamo možnost prenosa okužbe v obdobju, ko je bolnik zelo kužen (5, 6).

Glede na to, da diagnoze primarne oz. akutne okužbe s HIV ni mogoče prepoznati samo na osnovi klinične slike, je za postavitev pravilne dokončne diagnoze nujna mikrobiolo-

ška potrditev okužbe. Zato je pri obravnavi takih primerov nujno tesno sodelovanje lečečega zdravnika in kliničnega mikrobiologa.

Literatura

- Kassutto S, Rosenberg ES. Primary HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1447-53.
- Marolt-Gomišček M. Sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti - aids. In: Marolt-Gomišček M, Radšel-Medvešček A. Infekcijske bolezni. 2. izdaja. Ljubljana: Tangram; 2002. p. 443-70.
- UNAIDS (2004). AIDS epidemics update. December 2004. Geneva, UNAIDS.
- Klavž I, Kastelic Z. Prijavljeni primeri aidsa in okužbe s HIV v Sloveniji od 1.1.1986 do 30.11.2004. Poročilo št. 4/2004. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2004: 1-4.
- Pilcher CD, Shugars DC, Fiscus SA, Miller WC, Menezes P, Giner J, et al. HIV in body fluids during primary HIV infection: implications for pathogenesis, treatment and public health. *AIDS* 2001; 15: 837-45.
- Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1998; 339: 33-9.
- Lavreys L, Baeten JM, Overbaugh J, Panteleeff DD, Chohan BH, Richardson BA, et al. Virus load during primary Human Immunodeficiency Virus (HIV) type 1 infection is related to the severity of acute HIV illness in Kenyan women. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 77-81.
- Hecht FM, Busch MP, Rawal B, Webb M, Rosenberg E, Swanson M, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002; 16: 1119-29.
- Vanhems P, Lambert J, Cooper DA, Perrin L, Carr A, Hirschel B, et al. Severity and prognosis of acute human immunodeficiency virus type 1 illness: a dose-response relationship. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 323-9.
- Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR Jr, Todd JA, Hoo BS, Kokka RP, Gupta P. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995; 122: 573-9.
- Pincus JM, Crosby SS, Losina E, King ER, LaBelle C, Freedberg KA. Acute human immunodeficiency virus infection in patients presenting to an urban urgent care center. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1699-704.
- Luft S, Seme K, Poljak M. Laboratory diagnosis of human immunodeficiency virus infection. *Acta Dermatovenerol Alp Pannon Adriat* 2004; 13: 43-9.
- Weber B, Fall EH, Berger A, Doerr HW. Reduction of diagnostic window by new fourth-generation human immunodeficiency virus screening assays. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2235-9.
- Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, Phillips MN, Wilkes BM, Eldridge RL, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000; 407: 523-6.
- Busch MP, Satten GA. Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. *Am J Med* 1997; 102: 117-24.
- Murthy KK, Henrard DR, Eichberg JW, Cobb KE, Busch MP, Allain JP, Alter HJ. Redefining the HIV-infectious window period in the chimpanzee model: evidence to suggest that viral nucleic acid testing can prevent blood-borne transmission. *Transfusion* 1999; 39: 688-93.
- Poljak M, Babič D, Seme K. Retrospective evaluation of the Vidas HIV DUO test for simultaneous detection of anti-HIV antibody and p24 antigen. *Acta Dermatovenerol Alp Pannon Adriat* 2002; 11: 11-3.
- Weber B, Meier T, Enders G. Fourth generation human immunodeficiency virus (HIV) screening assays with an improved sensitivity for p24 antigen close the second diagnostic window in primary HIV infection. *J Clin Virol* 2002; 25: 357-9.
- Weber B, Berger A, Rabenau H, Doerr HW. Evaluation of a new combined antigen and antibody human immunodeficiency virus screening assay, VIDAS HIV DUO Ultra. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1420-6.
- Centers for Disease Control. Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral. *Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50(RR-19): 1-58.
- Poljak M, Seme K, Koren S. Sodobna diagnostika okužbe s HIV. In: Zbornik predavanj I. kliničnega simpozija o aidsu. Ljubljana: Medicinski razgledi 1997: 21-45.
- Fidler S, Oxenius A, Brady M, Clarke J, Cropley I, Babiker A, et al. Virological and immunological effects of short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *AIDS* 2002; 16: 2049-54.