

# IMMUNE RECONSTITUTION SYNDROME MANAGEMENT

## MANEJO DA SÍNDROME DE RECONSTITUIÇÃO IMUNOLÓGICA

Cora Salles Maruri Corrêa  
Liana Elias Fernandes  
Rosana Tofani de Barros  
Maria Helena Pitombeira Rigatto

### UNITERMOS

SÍNDROME DE RECONSTITUIÇÃO IMUNOLÓGICA; SÍNDROME INFLAMATÓRIA DE RECONSTITUIÇÃO IMUNOLÓGICA

### KEYWORDS

*IMMUNE RECONSTITUTION SYNDROME; IMMUNE RECONSTITUTION INFLAMMATORY SYNDROME*

### SUMÁRIO

Com o aumento da incidência de pessoas infectadas pelo HIV e também dos portadores de outras condições clínicas que levam à imunossupressão, é fundamental o reconhecimento da Síndrome de Reconstituição Imunológica, bem como o entendimento de seu manejo. O objetivo deste artigo é fazer uma revisão sobre seu manejo, tão pouco discutido.

### SUMMARY

*The Diagnosis of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome as well as the understanding of its management is extremely important considering the increasing incidence of HIV infected patients and of other medical conditions that lead to immunosuppression. The goal of this article is to review the management of this syndrome, sometimes neglected.*

### INTRODUÇÃO

A Síndrome de Reconstituição Imunológica (SRI) é um conjunto de desordens inflamatórias associadas à melhora da imunidade que levam a piora paradoxal de infecções oportunistas pré-existentes. Esta síndrome pode ocorrer em pacientes que apresentam Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

(SIDA), contudo sua ocorrência deve também ser lembrada nos pacientes com outras formas de imunossupressão, como os transplantados.

### **Fisiopatologia**

Neste artigo, enfocaremos a SRI que ocorre nos pacientes com SIDA e nos transplantados.

Para que a SRI ocorra nos pacientes HIV positivos com SIDA, deve haver uma severa linfopenia, com importante depleção de CD4, na ocasião de início da Terapia Antiretroviral (TARV). Esta baixa contagem de CD4, além de ser considerada um dos principais fatores predisponentes da SRI, é também responsável por uma ineficaz resposta imunológica contra infecções oportunistas, a qual gera prejuízo em eliminar os patógenos do organismo.<sup>1-3</sup> Sabe-se que a meia-vida do HIV é entre 1 a 4 dias, logo a TARV pode ocasionar uma diminuição de 90% na carga viral em apenas 1 a 2 semanas após o início do tratamento. Este rápido declínio se mantém pelas próximas 8 a 12 semanas, e ocorre paralelamente a um aumento inversamente proporcional da resposta imunológica celular, ocasionando a SRI, com uma resposta inflamatória que causa piora paradoxal da infecção oportunística pré-existente. A SRI pode ser classificada em paradoxal, quando a infecção oportunística é conhecida e está sendo adequadamente tratada, contudo evolui com piora do quadro algumas semanas após o início da TARV. Outra forma de apresentação é a de desmascarar uma infecção oportunística que não era conhecida antes da introdução da TARV, tornando-a ativa.<sup>4</sup>

Nos pacientes transplantados, nos quais a imunossupressão é desejável, a fim de que não ocorra um processo de rejeição, o mecanismo imunológico é distinto daquele dos pacientes com SIDA. De modo geral, os agentes imunossupressores devem agir nos Linfócitos Th1 e Th17, suprimindo-os, já que estes são os responsáveis pela rejeição imunológica, enquanto os Linfócitos Th2 e Treg fazem a tolerância imunológica. Cada agente supressor usado apresenta um mecanismo de ação diferente, para que, em conjunto, eles mantenham o sistema imunológico em harmonia com o enxerto. A SRI, nestes pacientes, ocorre quando há retirada súbita ou iatrogênica dos imunossupressores, o que possibilita a reconstituição da imunidade.<sup>5</sup>

### **DIAGNÓSTICO**

A SRI é um diagnóstico clínico de exclusão.<sup>1</sup> Esta condição precisa ser lembrada frente a pacientes anteriormente imunossupressos, que apresentem uma recuperação recente da imunidade. Os sintomas podem ser variados. A presença das seguintes características sugere o diagnóstico de SRI:<sup>2</sup>

- Infecção por HIV ou outro tipo de imunossupressão;

- Relação temporal entre o início da TARV, ou a suspensão dos imunossupressores, e o início dos sintomas;
- No caso de pacientes com SIDA, uma rápida redução do vírus circulante (pelo menos, 1 log<sub>10</sub> cópias/mL) no início do tratamento, associado a rápido aumento dos Linfócitos T CD4;
- Curso clínico compatível com um processo inflamatório associado à infecção oportunística, previamente conhecida, ou desconhecida;
- Excluir a possibilidade de resistência ou falha medicamentosa, doses inadequadas e má aderência.

## **Infecções Oportunistas Mais Prevalentes**

### ***Pacientes com SIDA***

**Tuberculose (TB):** é a infecção oportunística associada à SRI mais frequente em pacientes HIV positivos com SIDA. Dois importantes fatores de risco para seu desenvolvimento são: a presença de tuberculose extrapulmonar e um curto intervalo de tempo entre o início do tratamento para TB e o início da TARV. Pode se manifestar como uma infecção paradoxal, quando há antígenos bacterianos residuais, em pacientes já em tratamento para TB no momento em que se inicia a TARV. Pode também desmascarar um patógeno vivo no organismo, em uma infecção que não havia sido previamente diagnosticada, na ocasião de início da TARV, pela escassez de sintomas clínicos.<sup>3,4</sup> Seus sinais e sintomas podem ser muito variáveis, conforme o estágio da doença, os órgãos acometidos e o grau de disseminação. Em caso de acometimento pulmonar, pode ocorrer piora radiográfica transitória, com surgimento de opacidades. Nos pacientes com TB extrapulmonar, pode ocorrer piora da linfadenite, surgimento de derrame pleural, aumento de lesões em sistema nervoso central. A mortalidade em casos de TB associada à SRI pode chegar a 13%.<sup>4</sup>

**Meningite *cryptococcica*:** o *Cryptococcus spp.* é o principal agente etiológico da meningite e da meningoencefalite fúngicas em pacientes imunossupressos, sendo os pacientes HIV os principais acometidos.<sup>6</sup> Bem como na TB, pode se manifestar como uma piora paradoxal da infecção que já estava em tratamento com o início da TARV, ou sendo desmascarada com a introdução da TARV.<sup>6,7</sup> É a infecção oportunista associada à SRI de maior mortalidade, e a segunda mais frequente dentre os pacientes com SIDA. Não há um consenso na literatura sobre o intervalo de tempo entre o início da TARV e o surgimento dos sinais e sintomas da SRI associada ao *Cryptococcus*, variando de dias a meses. Suas manifestações clínicas podem variar de uma meningite com aumento da pressão intracraniana, com as culturas de líquido negativas para o fungo, até manifestações menos comuns, como cryptococomas cerebrais, abscessos intramedulares, além de alterações na fala e na audição.<sup>6</sup>

**Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP):** uma afecção desmielinizante do sistema nervoso central, causada pelo Vírus John Cunningham (VJC). Enquanto a infecção primária ocorre na infância e costuma ser assintomática, sua reativação ocorre na vigência de uma imunossupressão celular, quando o vírus, que estava latente, volta a se replicar, infectando também os oligodendrócitos, causando, conseqüentemente, a desmielinização. É uma das infecções oportunistas mais associadas à SRI e ao HIV, sabendo-se que entre 10-20% desses pacientes irá desenvolver manifestações inflamatórias. Suas manifestações clínicas ocorrem de 3 a 6 semanas após a introdução da TARV, podendo haver sintomas neurológicos focais, meningite, encefalite e hipertensão intracraniana.<sup>8</sup>

### ***Transplantados***

Dentre os pacientes que realizaram enxerto de órgão sólido, o *Cryptococcus spp.* é o fungo mais comumente associada à SRI. Suas manifestações clínicas são variadas, incluindo linfadenite, celulite, meningite, hidrocefalia e lesões pulmonares. Esses pacientes apresentam também um aumento das taxas de rejeição do enxerto na vigência de SRI associada ao *Cryptococcus spp.* Já o *Aspergillus* foi associado à SRI apenas em pacientes que receberam transplante de células tronco hematopoiéticas. Suas manifestações clínicas surgem rapidamente, estando muito relacionadas à aspergilose pulmonar invasiva, sendo descritas como piora da hipoxia, tosse, dor torácica, dispneia e hemoptise. A piora radiológica pulmonar pode também estar presente. Diferentemente dos pacientes com SIDA, a SRI associada à TB é rara em pacientes transplantados. Dentre as afecções virais, a SRI que ocorre em associação com o Citomegalovírus é a mais comum, tipicamente evoluindo com uveíte posterior.<sup>5</sup>

### **MANEJO**

A SRI costuma ser auto-limitada, podendo ser manejada apenas com anti-inflamatórios, tanto não esteroides, como esteroides, contudo pode evoluir com grande morbidade, além de uma mortalidade geral estimada em 3%.<sup>4</sup> Aproximadamente, metade dos pacientes que desenvolvem SRI irá requerer hospitalização.<sup>3</sup>

**SRI associada à TB:** o ideal é primar pelas medidas preventivas, a fim de que a SRI não ocorra. Recomenda-se, portanto, que a TARV seja iniciada, ao menos 2 semanas após o início do tratamento para a TB.<sup>4</sup> No caso de uma reação paradoxal já estabelecida, deve-se primeiro descartar a possibilidade de resistência bacteriana ao tratamento estabelecido para TB, para depois considerar a hipótese diagnóstica de SRI. Corticoides podem ser associados em quadros de maior severidade, não devendo seu uso ultrapassar 4-6 semanas.

Atualmente, não se orienta mais a interrupção da TARV, já que esta conduta pode induzir maior resistência medicamentosa, além de não excluir a possibilidade de SRI com a reintrodução da medicação. No caso da SRI desmascarar os sintomas da infecção, não há evidências clínicas que sustentem o uso de corticoides, devendo-se apenas manter a TARV e iniciar com brevidade o tratamento voltado para a TB.<sup>3</sup>

**SRI associada ao *Cryptococcus spp.*:** Tanto na SRI que leva a uma piora paradoxal da infecção já em tratamento, quanto nas formas em que a infecção é desmascarada, não há indicação formal de interrupção da TARV.<sup>6</sup> Como parte da terapêutica, devemos incluir o acompanhamento seriado da pressão intracraniana com drenagem por meia de punção lombar, caso a mesma esteja elevada.<sup>7</sup> Para pacientes com formas mais graves de SRI, com prejuízo das funções neurológicas, pode ser prescrito corticoide.<sup>3</sup>

**SRI associada à LEMP:** é sabido que não há nenhum agente antimicrobiano voltado para o tratamento do VJC. O objetivo, portanto, diante desta afecção clínica é a manutenção da TARV, visando à melhora da resposta imunológica, para que o próprio sistema imunológico possa combater a infecção. Em caso de evolução para SRI, tanto a manutenção da TARV, como sua retirada, ainda são condutas questionáveis, já que pode ocorrer SRI no momento da reintrodução medicamentosa. O uso de corticoides também é controverso, podendo ser prescrito aos pacientes com doença severa e progressiva, não havendo, contudo, evidências clínicas suficientes para embasar a indicação formal para seu uso.<sup>3,8</sup>

### **Recomendações Gerais**

O Ministério da Saúde do Brasil recomenda que aqueles pacientes com SIDA que evoluam com SRI, cujas manifestações sejam mais graves, independentemente da infecção oportunística subjacente e de seu respectivo tratamento específico, recebam 1-2mg/Kg de Prednisona, durante 1 a 2 semanas. A retirada do corticoesteroide deve ser gradual. Riscos e benefícios deste tipo de terapêutica devem sempre ser pesados previamente a sua introdução.<sup>9</sup>

**Pacientes transplantados:** o tratamento para as diferentes infecções oportunísticas inclui o antimicrobiano e antiinflamatórios esteroides e não esteroides. O seu manejo é ainda menos compreendido do que aquele para pacientes com HIV. O uso de corticoides, ainda que muito utilizado, é ainda controverso. Embora alguns estudos mostrem melhora dos sintomas da SRI, deve-se estar atento aos possíveis efeitos adversos de seu uso.<sup>5</sup>

### **CONCLUSÃO**

A SRI é uma reação ainda pouco estudada, portanto pouco entendida. Sua importância é crescente tendo em vista o grande aumento na incidência de pacientes HIV positivos e imunossupressos, especialmente os transplantados. Sua importância deve-se também ao fato ser de uma síndrome potencialmente fatal, especialmente quando envolve o sistema nervoso central. É fundamental que o diagnóstico precoce e um adequado manejo sejam feitos, para que sua morbidade e mortalidade diminuam.

## REFERÊNCIAS

1. Sereti I, Rodger AJ, French MA. Biomarkers in immune reconstitution inflammatory syndrome: signals from pathogenesis. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010 Nov; 5(6):504-10.
2. Martin-Blondel G, Mars LT, Liblau RS. Pathogenesis of the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2012 Jun;25(3):312-20.
3. Meintjes G, Scriven J, Marais S. Management of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2012 Sep;9(3):238-50.
4. Gopalan N, Andrade BB, Swaminathan S. Tuberculosis-immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV: from pathogenesis to prediction. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014 May;10(5):631-45.
5. Sun HY, Singh N. Opportunistic infection-associated immune reconstitution syndrome in transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2011 Jul 15;53(2):168-76.
6. Antinori S. New Insights into HIV/AIDS-Associated Cryptococcosis. *ISRN AIDS*. 2013 Feb 25;2013:471363.
7. Longley N, Harrison TS, Jarvis JN. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr Opin Infect Dis*. 2013 Feb;26(1):26-34.
8. Lima MA. Progressive multifocal leukoencephalopathy: new concepts. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013 Sep;71(9B):699-702.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adulto. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2013.