

612.017.12

AIDS — Acquired Immune Deficiency Syndrome SYNDROM ZÍSKANĚ IMUNODEFICIENCE

Plk. MUDr. Vladimír DBALÝ, CSc., pplk. MUDr. Přemysl RÁKOSNÍK
Ústřední vojenská nemocnice, Praha
(náčelník: genmjr. MUDr. Jozef Sabo)
Vojenský ústav hygieny, epidemiologie a mikrobiologie, Praha
(náčelník: plk. MUDr. Vladimír Kotlář, CSc.)

V posledních pěti letech vzbudilo onemocnění AIDS mimořádnou pozornost nejen lékařské, ale i laické veřejnosti. Dovolujeme si proto podat stručný přehled současných znalostí o této závažné a prognosticky nepříznivé chorobě. Literární přehled nemůže být úplný, protože zhruba od roku 1981 stoupal počet publikací o této chorobě až k „explozi“ v roce 1984, kdy např. jen v únoru bylo publikováno přes 1200 prací [1]. Je třeba také zdůraznit, že i nejkratší možná doba k otištění této práce způsobí je-

jí zastaralost a nepřesnost, protože nové poznatky se u nového onemocnění vyvíjejí vždy velmi rychle.

V naší odborné literatuře pocházejí první práce z let 1983—1984 [13, 17, 20], poslední souhrnné práce z roku 1985 jsou z USA [19] a SSSR [14], z těchto jsme také nejvíce vycházeli.

Historie AIDS není dlouhá. Zhruba od r. 1979 byl pozorován v USA, ale i některých západoevropských městech, zvýšený výskyt Kaposiho

sarkomu a pneumocystové pneumonie, postihující převážně homosexuály [4, 6, 10, 21]. Pod současným názvem bylo onemocnění poprvé popsáno Gottliebem a spol. [12] v r. 1981. Od té doby se datuje již zmíněná exploze prací, přibývá nových případů a každoročně i nové poznatky v oblasti etiologie, epidemiologie i kliniky, objevují se i specifické pokusy v terapii.

Etiologie

Epidemiologie, patogeneze i klinický obraz od začátku svědčily pro infekční agens, nejspíše virus. Virologické a cytologické studie nejprve vyloučily cytomegalovirus, Epstein-Baarové virus a Herpesvirus hominis jako bezprostřední příčinu, přestože titry protilátek proti těmto virům jsou u homosexuálů vysoké. Později bylo onemocnění dáváno do souvislosti s některými variantami retrovirů lidské T-leukémie (HTLV — human T-cell leukom a virus) [2, 5, 7, 9]. Typickými vlastnostmi těchto virů je výrazná trofie k T lymfocytům, především k T_H lymfocytům, jejichž snížení až vymizení je pro AIDS typické. Výsledky řady cílených studií posledních let (1983—1985) jasně dokumentují, že původcem AIDS je retrovirus označovaný jako virus T-buněčné leukémie — human T-cell leukemia (lymphotropic) virus typu III (HTLV-III). Virus izolovali Gallo a spol. [8] z Národního institutu rakoviny v USA a nezávisle Montegnier a spol. v Pasteurově ústavu v Paříži.

Již dříve známé viry skupiny (HTLV I a II) vedou k maligní transformaci a následné proliferaci T_H buněk a tedy k projevům T-buněčné leukémie. Na rozdíl od nich HTLV III vede k lýze T_H buněk a tedy k jejich zničení! Je pravděpodobně identický s retrovirem LAV (Lymphadenopathy associated virus), izolovaným na jiných pracovištích [3].

Epidemiologie

Zdrojem onemocnění je nemocný člověk, nejčastěji z některých rizikových skupin (viz dále).

Inkubační doba kolísá od několika měsíců do 5 let, nakažlivost začíná pravděpodobně již před začátkem klinických projevů. I inkubační dobu lze jen stěží stanovit, protože zatím není zcela jasné, neexistují-li také lehká, třeba i reverzibilní onemocnění. Snad nejpřesněji byla inkubační doba stanovena u případů AIDS, které vznikly po krevních transfúzích. Zde kolísala mezi 4—57 měsíci [19].

Způsob přenosu silně připomíná šíření některých virových infekcí, zvláště virové hepatitidy B. Je pravděpodobné, že se AIDS přenáší pohlavním stykem, kontaminovanou krví a za porodu. Náhodným stykem ani vzdušnou cestou se zřejmě nepřenáší, protože doposud neonemoc-

něl nikdo z ošetřujícího personálu ani z laboratorních pracovníků zpracovávajících biologický materiál těchto nemocných. Možná je i nákaza od asymptomatických nosičů viru.

Od června 1981 do poloviny prosince 1983 bylo v USA diagnostikováno 3000 případů AIDS, z nichž 90 % spadá do věkové skupiny 29—49 let [15]. Z těchto nemocných mělo:

- 51 % pneumocystovou pneumonií samotnou
- 26 % Kaposiho sarkom
- 7 % Kaposiho sarkom společně s pneumocystovou pneumonií
- 16 % různé oportunní infekce.

Do té doby zemřelo 1283 (43 %) z těchto hlášených nemocných, jiné práce uvádějí mortalitu 50—80 %! Přitom více než polovina těchto případů v USA byla diagnostikována v průběhu roku 1983. Incidence dále výrazně stoupá, takže k 1. 10. 1985 bylo v USA již hlášeno 14 125 případů onemocnění. Výskyt AIDS byl do této doby zaregistrován ve více než 40 zemích světa [14].

V Evropě do září 1983 bylo diagnostikováno 241 onemocnění [11] a jejich přehled, včetně časového sledu incidence, podává tabulka 1.

Tab. 1

Výskyt AIDS v Evropě

1. Výskyt do září 1983

	před 1980	1980	1981	1982	1983	celkem
Francie	7	4	6	27	50	94
NSR			2	7	32	41
Belgie		2	6	7	23	38
Anglie	1		2	10	11	24
Švýcarsko		2	3	5	6	16
Dánsko				5	8	13
Holandsko				3	5	8
Švédsko						3
Norsko						2
Finsko						2
						241
2. Celkem hlášeno do 30. VI. 1985 z toho Francie					1226 392	

Do 30. 6. 1985 bylo pak v Evropě hlášeno již 1226 nemocných. Z toho nejvíce ve Francii [392], podle počtu na 1 milión obyvatel nejvíce v Belgii [18]. Nejčastějším zdrojem v Evropě byli udáni američtí homosexuálové (33 %), 29 % nemocných bylo z centrální Afriky a 10 procent Haitané.

AIDS postihuje osoby nejčastěji ve věku 20 až 50 let (zejména ve čtvrté dekádě), výrazně častěji onemocní muži (90 %)! Choroba převažuje u bělochů (60 %), vyskytuje se rovněž u černochů (20 %) a dalších rasových skupin.

V poslední době byl popsán i u dětí (v USA 42 případů do 5 let věku se stejně závažným průběhem). Nejvyšší výskyt je ve velkých městech. Např. 90 % všech případů z Francie pochází z oblasti Paříže, v USA především z New Yorku a velkých městských aglomerací na západě USA (San Francisco, Los Angeles).

Nejčastějšími rizikovými skupinami jsou:

- 73 % homo a bisexuálové
- 17 % narkomani s nitrožilní aplikací drog
- 4 % vystěhovalci z Haiti
- 1,1 % děti rodičů ostatních rizikových skupin
- 1 % hemofilici léčení koncentrovaným faktorem VIII
- 0,8 % příjemci krevních transfúzí
- 3,1 % ostatní.

Mezi rizika patří pochopitelně i heterosexuální kontakty ostatních rizikových skupin.

Epidemiologie AIDS v Evropě je podobná jako v USA jen s drobnými rozdíly v rizikových skupinách (v Evropě např. méně parenterálních narkomanů).

Výskyt onemocnění je hlášen i z Afriky, především z centrální a jmenovitě ze Zaire. Epidemiologie zde má výrazně jiný charakter. Rizikové skupiny zde nejsou vyjádřeny, mezi nemocnými nejsou homosexuálové ani narkomani. Onemocnění se vyskytuje rovnoměrně u dětí, žen a mužů, přitom poměr mužů a žen je 50 : 50. Jestliže zatím incidence v nejvíce postiženém mimoafrickém státě — v USA je 16/1 milión osob, potom v Zaire se odhaduje na 250/1 milión! Proto se zde předpokládá přenos i jinou než sexuální cestou, není vyloučena v přenosu účast hmyzu sajícího krev [14].

Imunologie

K odhalení imunologického podkladu onemocnění vedl obraz infekcí u pacientů s AIDS, které byly vyvolány převážně oportunními agens a připomínaly infekce probíhající u primárních i sekundárních imunodeficiencí buněčného typu.

AIDS je infekční chorobou imunitního systému s izolovaným virovým postižením T-pomahačských lymfocytů (T_H). Ve všech případech se tedy pozoruje specifické postižení T-buněčné imunity a T-závislé imunitní odpovědi. B-systém lymfocytů se buď nemění, nebo se polyklonálně aktivuje.

Podrobný, nikoliv však úplný přehled imunologických změn u nemocných s AIDS v prodromální stadiu a u úplně vyvinutého onemocnění podává tabulka 2 (podle Chajtova, 1985).

Z imunologického hlediska je nyní pro AIDS charakteristické:

— dochází k výraznému snížení T-lymfocytů a jak se ukázalo později, především T-pomahačských lymfocytů (T_H). Tím se mění poměr k tlumivým lymfocytům (T_S). Ten je za normálních poměrů $T_H : T_S = 1,1 - 3,5$ s průměrem 2,0

Tab. 2

Přehled imunologických změn u AIDS

Ukazatel	Prodrom	AIDS
Pozdní přecitlivělost	↓	↓↓
Blastogenní odpověď na mito- a antigeny	↓	↓↓
T – buňky (E rozety)	↓	↓↓
T_H buňky	↓	↓↓↓
T_S buňky	↑ ↓	↑
$T_H : T_S$ (imunoregulační index)	↓	↓↓
B – buňky	↑ ↓	↑ ↓
NK buňky (přirození zabíječi)	↑ ↓	↓
ADCC (protilátkou zprostředkovaná cytotoxicita)	↑ ↓	↓
Fagocytóza	↑ ↓	↓
Ig v séru (převážně IgG, IgA)	↑	↑
Sérový thymosin α 1	↑	↑
Sérový lysozym	↑	–
β_2 mikroglobulin v séru	↑	↑ ↑
Protilátky proti HTLV III (Elisa)	↑ ↑	↑ ↑
Imunní komplexy	↑	↑ ↑
Protilátková odpověď ve třídě IgM		↓
α interferon		↑

(tzv. imunoregulační index), zatímco u AIDS dochází k jeho obrácení až do úplného chybění pomahačských lymfocytů. Signifikantní je snížení T_H buněk pod 400/l mm³. Imunoregulační index potvrzuje diagnózu, pokud je poměr $T_H : T_S$ menší než 0,6. Slouží také jako prognostické kritérium, protože je-li v rozmezí 0,1–0,4, pak umírá již v prvním roce 80 % nemocných [14];

— dalším charakteristickým znakem je výrazné snížení aktivity přirozených zabíječů, tedy NK buněk;

— charakteristické jsou u AIDS vysoké hladiny cirkulujících imunokomplexů, často se též vyskytují zvýšené hladiny protilátek proti některým virovým agens, jako jsou cytomegalovirus, virus herpes simplex, virus hepatitidy B a virus lidské T buněčné leukémie. Současně s AIDS se vyskytují v některých případech autoimunní onemocnění, jako je trombocytopenická purpura a systémový lupus erythematos.

Humorální imunita není postižena, počty B lymfocytů zůstávají v normě.

Typickými laboratorními nálezy jsou lymfo-

penie (nemusí být u dětí), negativita kožních testů a defektní transformace lymfocytů.

Vhodné je i vyšetření frekvence HLA antigenů DR 5 (více než 50 % u Kaposiho sarkomu) a DR 3, který je častější u oportunních infekcí.

Klinický obraz

V průběhu choroby jsou výrazné rozdíly. Uvádí se i možnosti spontánního vyléčení (Pre-AIDS), stejně jako asymptomatického bacilonosičství nebo dlouho přetrvávající generalizovaná lymfadenopatie, nazývaná AIDS příbuzný symptomový komplex (AIDS related complex — ARC) (18). V typickém případě se po různé dlouhé inkubační době objevuje prodromální stadium. Mezi první příznaky patří perzistující generalizovaná lymfadenopatie, která postihuje nejméně dvě lokality kromě inguinálních uzlin. Současně je nápadný úbytek hmotnosti, jako signifikantní se hodnotí úbytek nejméně o 7 kg nebo více než 10 % normální hmotnosti. Horečky vyšší 38 °C mohou být setrvalé nebo intermitentní. Méně konstantní jsou opakované průjmy a noční pocení.

V dalších fázích, při plně rozvinuté snížené buněčné imunitě, je typický výskyt oportunních infekcí a neoplastických projevů. Z infekcí jsou nejčastější postižení *Pneumocystis carinii*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Mycoplasma avium*, *salmonely* a z virů pak cytomegalovirus, *Herpesvirus hominis*, adenoviry, ale i papovaviry a Epstein-Baarové virus. Vyvolávají většinou velmi těžce probíhající onemocnění, těžko léčebně zvládnutelná a svými recidivami vedoucí k úmrtí. Mortalita je popisována v 50–80 % případů.

Podle převažujících příznaků jsou v posledních pracích (14) rozlišovány:

1. Plicní typ onemocnění, s bolestmi na prsou, hypoxémií a disseminovanými plicními infiltráty na rtg snímcích. Daleko nejčastěji je působí *Pneumocystis carinii* s vysokým počtem recidiv po léčbě. Podobný obraz však vyvolává i *Legionella pneumophyloea* a cytomegalovirus.

2. Postižení centrální nervové soustavy se nachází asi v 30 % případů a může mít různé formy (mozkové abscesy, nádory, cévní mozková komplikace, aseptická meningitida).

3. Gastrointestinální typ s průjmy a ztrátou hmotnosti těla.

4. AIDS sdružený s horečkou neznámého původu.

Kromě oportunních infekcí se objevují u nemocných neoplastické projevy, z nich nejčastěji Kaposiho sarkom (*Sarcoma idiopathicum multiplex haemorrhagicum Kaposi*). Původní onemocnění bylo popsáno v r. 1872 maďarským dermatologem Kaposim M. Jde o afekci velmi vzácnou, postihující převážně muže, která se ve své benignější formě vyvíjí po řadu let a vede postupně ke kaxexii a smrti. Projevuje se tuhými, červenými až namodralými papulkami,

uzly, infiltráty až většími plochami, které jsou lokalizované hlavně na distálních partiích především dolních končetin. V dalším průběhu se kombinují s ektáziemi, hemoragiemi, edémy, ulceracemi a jizvením. Teprve po mnoha letech mohou být postiženy též vnitřní orgány. Přesná diagnóza v těchto vzácných a sporadických případech byla stanovována teprve pozdě histologickým vyšetřením, v léčení bylo často používáno rtg ozáření, většinou jen s přechodným efektem. V tomto století byly sporadické případy popisovány především ze střední Afriky. Kaposiho sarkom u AIDS se od klasického popisu poněkud liší, především výskytem u mladších věkových skupin, dále lokalizací častější na horní polovině těla, ale hlavně daleko větší malignitou s častou a časnou viscerální lokalizací. Na druhém místě pak nalézáme u nemocných lymfomy (CNS, generalizované).

Z laboratorních nálezů kromě popsaných imunologických změn bývá vysoká sedimentace erytrocytů (nad 80/h), lehká anémie, leukocytopenie, lymfocytopenie, trombocytopenie a hypergamaglobulinémie.

Diagnóza a diferenciální diagnóza

AIDS se diagnostikuje jednak z epidemiologických šetření (viz rizikové skupiny), diagnózu podpoří zmíněný klinický obraz a hlavně pak výsledek imunologického vyšetření.

K sérodiagnostice a screeningovým séroepidemiologickým studiím (průkaz protilátek k HTLV-III) je vyvinut a na zahraničních pracovištích se používá specifický ELISA test. Průkaz protilátek testem Elisa se provádí jako vyhledávací zkouška. Je-li opakovaně pozitivní, používá se jako ověřovací test elektroforetické metody (western blot) a metody imunofluorescenční. Výsledky se však, pro možnost falešné positivity, musí hodnotit kriticky a v komplexu s klinikou a vyšetřením stavu buněčné imunity.

Je třeba zdůraznit, že samotný klinický obraz k diagnóze nestačí, stejně jako samotný nález oportunních infekcí nebo jen Kaposiho sarkomu.

Diferenciálně diagnosticky přicházejí v úvahu hlavně ostatní imunodeficientní syndromy. Vrozené imunodeficiency se vyvíjejí ještě v mladším věku a mají další vrozené anomálie. Na rozdíl od imunodeficiency z nedostatečné tvorby protilátek má AIDS hypergamaglobulinémií se zmnožením nebo normálním složením imunoglobulinových tříd. Není zde porušena ani imunita nespecifická.

Nejtěžší odlišení je od imunodeficiency buněčného typu, která se vyvinula sekundárně na základě některých chorob nebo terapie, zvláště pokud tyto choroby nebyly rozpoznány (např. Hodgkinův lymfogranulom, stavy po infekční mononukleóze, sarkoidóza apod.). V případě kombinace maligního bujení s imunode-

ficitním stavem u AIDS klinické příznaky imunodeficiency dlouhodobě předcházejí vzniku malignity.

Terapie

Je v současné době především symptomatická, tedy zaměřená na zvládnutí oportunní infekce (antibiotika a chemoterapeutika), zlepšení celkového stavu (hydratace, roborancia, energetická bilance), v případě autoimunních a septických stavů glukokortikoidy, proti jejichž použití je však řada námitek.

Bez trvalejšího účinku byly vyzkoušeny acyclovir, tymové hormony, interferony, plazmaferéza a transplantace kostní dřeně.

Intenzivní výzkum v současné době směřuje k zjištění přesné etiologie na jedné straně a imunostimulaci (modulaci) na straně druhé. Určitou naději v poslední době vzbudila aplikace interleukinu-2, organizovaná Centrem pro boj s přenosnými chorobami v Atlantě. Interleukin-2 je látka, která se přirozeně vyskytuje v organismu a podporuje růst T-lymfocytů. Zkoušeny jsou také preparáty inhibující reverzní transkriptázu. Patří k nim suramin (germanin), antimonwolfrát (HPA 23) a trinitrium fosfonoformiát. Možnost pěstovat virus HTLV III v kulturách dává naději na perspektivní vývoj vakcíny proti tomuto závažnému onemocnění (18, 19).

Prevence

Protože toto onemocnění představuje vážný sociální a zdravotnický problém, podléhá každý případ onemocnění nebo podezření na AIDS povinnému hlášení.

Obecně je v prevenci AIDS doporučováno především omezení promiskuity a vyloučení styku s osobami, u kterých je podezření na onemocnění AIDS. Podezřelé osoby a známé homosexuály je třeba vyloučit z dárčovství krve, správný je i požadavek omezení transfúzí jen na jasně indikované případy.

Souhrn

Autoři na základě literárních údajů podávají stručný přehled současných poznatků o etiologii, epidemiologii, imunologii, klinickém obrazu, terapii a prevenci syndromu získané imunodeficiency — AIDS.

Literatura

1. AIDS Bibliography. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, February 1984.
2. BARRÉ-SINOUSSE, F. - CHERMANN, J. C. - REY, F. et al.: Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from

a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220, 1983, s. 868—871.

3. BARRÉ-SINOUSSE, F. et al.: Isolation of lymphadenopathy — associated virus and detection of LAV antibodies from patients with AIDS. *JAMA*, 253, 1985, s. 1737—1739.
4. Du BOIS, R. M. et al.: Primary pneumocystis carinii and cytomegalovirus infection. *Lancet*, 1981, s. 1339.
5. ESSEX, M. - McLANE, M. F. - LEE, T. H. et al.: Antibodies to cell membrane antigens associated with human T-cell leukemia virus in patients with AIDS. *Science*, 220, 1983, s. 859—862.
6. FRIEDMAN-KLEIN, A. E. et al.: Kaposi's sarkoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men in New York City and California. *Mor. Mort. Wkly. Rep.*, 30, 1981, č. 25, s. 305—308.
7. GALLO, R. C. - SARIN, P. C. - GELLMAN, E. P. et al.: Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220, 1983, s. 865—867.
8. GALLO, R. C. - SALAHUDDIN, S. Z. - POPOVIC, M. et al.: Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science*, 224, 1984, s. 500 až 503.
9. GELMANN, E. P. - BLAYNEY, D. - MASUR, H. et al.: Proviral DNA of a retrovirus, human T-cell leukemia virus, in two patients with AIDS. *Science*, 220, 1983, s. 862—865.
10. GERSFT, J. et al.: Severe acquired immunodeficiency in European homosexual men. *Brit. med. J.*, 285, 1982, s. 17—19.
11. GLAUSER, M. P. - FRANCIOLI, P.: Clinical and Epidemiological Survey of Acquired Immune Deficiency Syndrome in Europe. *Europ. J. Clin. Microb.*, 3, 1984, č. 1, s. 55—58.
12. GOTTLIEB, M. S. - SCHANKER, H. M. - FEN, P. T. et al.: Pneumocystis pneumonia—Los Angeles. *M. M. W. R.*, 30, 1981, s. 250—252.
13. HÁNA, I. - ŠEJDA, J. - SYRŮČEK, L.: AIDS-syndrom získané imunodeficiency — aktuální výzva současné lékařské imunologii. *Bull. čsl. Microb.*, 25, 1984, č. 2, s. 2—6.
14. CHAJTOV, R. M.: Infekciony je balezni immunoj systemy. *Imunologija*, 5, 1985, s. 7—11.
15. JAFFE, H. W. - BREGMANN, D. J. - SELIK, R. M.: Acquired Immune Deficiency Syndrome in the United States: The first 1000 Cases. *J. Inf. Dis.*, 148, 1983, s. 339—345.
16. Jednotný návod k provádění surveillance syndromu získané imunodeficiency (AIDS) v ČSR. *Inf. bull. epid.*, 1984.
17. JÍRA, M. - STREJČEK, J.: Získaný imunodeficientní syndrom AIDS. *Prakt. Lék.*, 63, 1983, č. 23, s. 858 až 860.
18. LUGER, A.: AIDS — aktuelle Probleme. *Konf. o STD, Piešťany* 1985.
19. SHERETZ, R. J.: Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Med. Clin. N. Amer.*, 69, 1985, č. 4, s. 637 až 655.
20. ŠEJDA, J. - HÁNA, I.: Syndrom získané imunodeficiency, nový, zatím neobjasněný syndrom se závažným průběhem. *Vnitřní lékařství*, 29, 1983, č. 11, s. 1107—1113.
21. THOMPSON, H. K. - JACOBSON, M. - MALCHOW-MOLLER, A.: Kaposi sarcoma among homosexual men in Europe. *Lancet*, 1981, s. 698.

Klíčová slova: AIDS; Etiologie; Epidemiologie; Imunologie; Diagnostika; Terapie; Prevence.